



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM
DALI**

**ERKEK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ,
RADYOLOJİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ferhat BACAKSIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

DİYARBAKIR-2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM
DALI**

**ERKEK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ,
RADYOLOJİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ferhat BACAKSIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten,engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU’ na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ’a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Yrd.Doç. Dr. Faruk KILINÇ, Yrd.Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd.Doç. Dr. Zuhut URAKÇI, Yrd.Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd.Doç. Dr. Mehmet Sinan DAL, Uz.Dr. Coşkun BEYAZ, Uz. Dr. Zafer PEKKOLAY, Uz. Dr. Mazhar Müslüm TUNA, Uz. Dr.Hikmet SOYLU, Uz. Dr. Nazım EKİN, Uz. Dr. Remzi BEŞTAŞ, Uz. Dr. Abdullah KARAKUŞ’a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU’ya ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme ve her zaman yanımda olan eşime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ferhat BACAKSIZ

Diyarbakır-2015

ÖZET

Erkek Hipogonadotropik Hipogonadizmi Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri, Radyolojik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Hipogonadotropik hipogonadizmde, bozukluk hipotalamus ve/veya anterior hipofizdedir. Hipofizden LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır. hipergonadotropik hipogonadizmde tedavi ile fertilitenin sağlanması mümkün değilken, Hipogonadotropik hipogonadizm olgularında tedaviyle fertilité şansı mevcuttur. Hipogonadizmin takip ve tedavisinin daha iyi planlanması, fertilité açısından prognozun belirlenmesi ve komplikasyonlarının daha etkin şekilde önlenmesi için yeni belirteç ve takip kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen hastaları retrospektif olarak inceleyip bu hastalarda tanıdan sonra etkin tedavi ve takip için gerekli verileri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde takip edilen, 2009-2015 yılları arasında Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan erkek hipogonadizmi tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. 16 ve 50 yaş arası olan 55 erkek hasta çalışmaya alındı. Panhipopitütarizm tanısı olan ve primer hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalar, komorbiditesi olan, malignite tedavisi sonrası hipogonadizm gelişen hastalar tespit edilip çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyalarından hastaların yaşı, boyu, ağırlığı, hemogram, ALT, AST, üre, kreatinin, glikoz, kolesterol, LH, FSH, prolaktin, ACTH, kortizol ve testosteron düzeyleri incelendi. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası testosteron, spermiyogram parametreleri ve skrotal ultrasonografideki testis volümleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalar arasından 30 kişinin demografik özelliklerine ulaşıldı. Bu hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $26,2 \pm 3,87$ (kg/m²) saptandı. Boy ortalaması $177,9 \pm 7,6$ cm saptandı. Ağırlık ortalaması $83,3 \pm 12,8$ kg idi. 30 hastanın 15'i evli 15'i bekarı. Evli hastaların %53,3' ü çocuk sahibi olmuştu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırdığımız parametrelerden 53 hastanın testosteron düzeyine ulaşılmış olup ortalama testosteron tedavi öncesi (T.Ö.): $0,88 \pm 1,3$ (ng/ml), tedavi sonrası (T.S.):

5,98±2,96 (ng/ml) olup artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001). 48 hastanın ortalama sperm sayısı T.Ö: 4,87±15,24 milyon/ml, T.S: 10,36±23,72 milyon/ml olup artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,004). 15 hastanın karşılaştırmalı testis ultrasonografisine ulaşılmış olup ortalama sağ testis volümü T.Ö: 4,64±4,89 mm³ , T.S: 6,64±4,75 mm³, ortalama sol testis volümü T.Ö: 4,67±5,00 mm³, T.S: 7,04±4,32 mm³ olup her iki testisteki volüm artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) . Hastaların tedavi öncesi bakılan testosteron düzeyi ile tedavi sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki sağ ve sol testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sağ: r:0,516, sol r:0,460 p<0,05). Hastaların tedavi öncesi sperm morfolojisi ile tedavi öncesi ve sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (p<0,05). Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında testis volümlerindeki artış ne kadar fazla ise tedavi sonrasında bakılan spermiyogram analizinde sperm konsantrasyonun o ölçüde arttığı tespit edildi (sağ testis r:0,716 p<0,005, sol testis r:0,711 p:<0,05).

Sonuç: Hastaların tedavi ile birlikte testesteron düzeyleri artmaktadır. Hastaların tedavi sonrası testis volümleri anlamlı ölçüde artış göstermektedir. Sperm konsantrasyonu, tedaviyle birlikte anlamlı olarak artmaktadır. Başlangıç testosteron miktarı ne kadar iyi düzeydeyse testis volümü de o kadar artış göstermektedir.

ABSTRACT

Evaluation of demographic features, radiologic and laboratory parameters in male patients with hypogonadotrophic hypogonadism

Introduction: Hypogonadotrophic hypogonadism is a pathology of hypothalamus and/or anterior hypophysis characterised with insufficient secretion of LH and FSH. In hypergonadotrophic hypogonadism, fertility can not be achievable with treatment, in contrast patients with hypogonadotrophic hypogonadism have chance of being fertile with appropriate management. New parameters in patients with hypogonadotrophic hypogonadism should be defined for better management and follow-up as well as for fertility chance and preventing long-term complications of disease. In this retrospective study, we aim to determine the parameters that can be applicable for effective management and follow-up after diagnosis.

Material and Method: 55 (age between 16 to 50) male patients with hypogonadism diagnosed between period of 2009 and 2015 were included in this study. Patients with panhypopituitarism, primary hypogonadotrophic hypogonadism, comorbid conditions and hypogonadism secondary to malignancy management were excluded from the study. Age, height, weight, CBC, liver function tests (AST, ALT), urea, creatine, glucose, cholesterol, LH, FSH, prolactin, ACTH, cortisol and testosterone levels were evaluated. Patients testosterone levels, spermiogram and testicular volume before and after treatment were determined..

Results: Demographic information of 30 patients can be found. In these patients, mean body mass index (BMI) was $26,2 \pm 3,87$ (kg/m²). The average of height was $177,9 \pm 7,6$ cm. The average weight was $83,3 \pm 12,8$ kg. Among these patients, only 15 were married and %53,3 of these have children. Testosterone levels of 55 patients can be found and among these, treatment showed significant increase in average testosterone levels (B.T.: $0,88 \pm 1,3$ (ng/ml) , A.T.: $5,98 \pm 2,96$ (ng/ml) (p:0,001). Sperm count showed statistically significant increase after treatment (B.T.: $4,87 \pm 15,24$ milyon/ml, A.T.: $10,36 \pm 23,72$ milyon/ml)(p:0,004). 15 of all patients can be compared for testicular volume. Mean right

and left testis volume showed statistically significant increase after treatment.(Right testis B.T: $4,64 \pm 4,89 \text{ mm}^3$, A.T.: $6,64 \pm 4,75 \text{ mm}^3$; left testis B.T.: $4,67 \pm 5,00 \text{ mm}^3$, A.T: $7,04 \pm 4,32 \text{ mm}^3$ ($p < 0,05$). It was found that testosterone levels and testicular volume before and after treatment are correlated.(right $r: 0,516$, left $r: 0,460$ $p < 0,05$). Additionally, it was detected that sperm morphology and testicular volume before and after treatment are correlated.($p < 0,05$). It was found that increase in testicular volume after treatment is associated with increase in sperm counts in spermiogram analysis.(right testis $r: 0,716$ $p < 0,005$, left testis $r: 0,711$ $p < 0,05$).

Conclusion: Testosterone levels and testicular volume of patients are increased with treatment. In addition, sperm concentration also shows valuable increase. Testicular volume improvement is associated with initial levels of testosterone.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLO LİSTESİ VE ŞEKİL LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.ERKEK GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ	2
2.2. HİPOTALAMO-HİPOFİZER-GONADAL AKS VE ANATOMİSİ	12
2.3. ERKEK HİPOGONADİZMİ	14
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. HASTA SEÇİMİ	33
3.2. BİYOKİMYASAL TETKİKLER VE DİĞER ÖLÇÜMLER	33
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Erkek Hipogonadizminin Sınıflandırılması

Tablo-2: Erkeklerde androjen eksikliğini düşündüren semptom ve bulgular

Tablo-3: Çalışmamızda kullanılan parametreler ve normal değerler

Tablo-4: Hastaların demografik bulguları

Tablo-5: VKİ ile spermiogram/testesteron ilişkisi

Tablo-6: Hastaların hemogram ve biyokimya bulguları

Tablo-7: Hastaların hormon bulguları

Tablo-8: Hastaların testosteron, spermiyogram ve skrotal ultrasonografi testis volümü tedavi öncesi-tedavi sonrası bulguları

Tablo-9: Tedavi öncesi-tedavi sonrası korelasyon tablosu

Tablo-10: Sperm konsantrasyonu ve tedavi öncesi ve sonrası testis volüm farkları korelasyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Hipotalamus-hipofiz-testis aksı

Şekil-2: Testosteronun DHT'a dönüşümü ve hücrel etkileri

Şekil-3: Hipofiz MR bulgularının dağılımı

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ALT :	Alanin amino transferaz
AST :	Aspartat amino transferaz
BP:	Baş-Pubis
DHT:	Dihidrotestosteron
E2:	Estradiol
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG:	Human Koryonik Gonadotropin
HDL:	High Density Lipoprotein
HHT:	Hipofiz-Hipotalamus-Testis
HHG:	Hipofiz-Hipotalamus-Gonad
HH:	Hipogonadotropik Hipogonadizm
hMG:	Human Menapozal Gonadotropin
IL-6:	İnterlökin-6
IM:	İntramüsküler
İHH:	İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
MİF:	Mülleryan İnhibitör Faktör
MRI:	Magnetik Resonance İmaging
LDL:	Low Density Lipoprotein
LH:	Lüteinizan Hormon
LHRH:	Lüteinizan Hormon Releasing Hormon
PRL:	Prolaktin
PIF:	Prolaktin İnhibitör Faktör
r-hFSH:	Rekombinant Human Folikül Stimulan Hormon
r-hLH:	Rekombinant Human Lüteinizan Hormon
PAS:	Periodik asit shift
PT:	Pubis Topuk

RER: Retiküler Endoplazmik Retikulum

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

tT: Total Testosteron

T.Ö: Tedavi Öncesi

T.S: Tedavi Sonrası

USG: Ultrasonografi

u-hFSH: Safıaştırılmış insan idrar Follikül Stimülan Hormon

VKI: Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Erkek hipogonadizmi; testislerin testosteron üretimi (hormonogenez) ve sperm yapımındaki (spermatogenez) veya her ikisinin de birden yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur. Erkeklerde, cinsel gelişimin normal bir şekilde tamamlanıp, seksüel fonksiyonların devam ettirilebilmesi için, fetal hayatta cinsel farklılaşmanın tam olarak gerçekleşmesi ve hipotalamus-hipofiz-testis (HHT) aksının olgunlaşıp düzenli bir şekilde çalışması gerekir. Bu aşamaların herhangi birinde bozukluk ortaya çıkarsa hipogonadizm meydana gelir. Erkek hipogonadizmi, altta yatan bozukluğun HHT aksı üzerindeki seviyeye göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer hipogonadizmde esas patoloji testislerdedir ve testislerin esas ürünleri olan testosteron ve /veya spermatozoa üretiminde yetersizlik vardır. Bu tipte "negatif feed-back" mekanizması bozuk olduğu için FSH ve LH düzeyleri yükselmiştir. Sekonder hipogonadizmde, bozukluk hipotalamus ve/veya anterior hipofizdedir. Hipofizden LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır (1, 2).

Hipogonadizmin klinik bulguları ve komplikasyonları, hastalığın başlama zamanına göre büyük farklılıklar gösterir. Genel olarak; ambigüus genitale gibi yapısal bozukluklar, ekstra genital organların yetersiz gelişmesi, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, cinsel fonksiyon bozukluğu ve infertilite, kas-iskelet sistemi gelişim bozukluğu, anormal vücut yağ oranı, osteoporoz, psikiyatrik bozukluklar gibi birçok komplikasyonu vardır. Erkek hipogonadizminin tanısının konulması anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hormonal tetkikler, gerekirse semen analizi, testis biyopsisi, genetik çalışmalar gibi laboratuvar tetkikleri ile tanı kesinleştirilir (1,2). Hipogonadizmin tedavisinin planlanmasında, hipogonadizmin tipi, derecesi ve fertilite isteğinin olup olmaması önemlidir. Primer hipogonadizmde fertilite mümkün olmadığından, sekonder seks karakterlerinin kazandırılması ve komplikasyonların önlenmesi için testosteron replasmanı esas ve tek tedavi yöntemidir. Hipogonadotropik hipogonadizmde, fertilite mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil, hormonogenez ve spermatogenez ile çocuk isteği varsa fertiliteyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun seviyesi dikkate alınarak, gonadotropin tedavisi uygulanır (1-3).

Kliniğimizde hipogonadotropik hipogonadizm tanısıyla takip ettiğimiz hastalara düzenli olarak gonadotropin replasman tedavisi yapılmaktadır. Hem hipogonadotropik hipogonadizm hastalarını retrospektif olarak incelemek hem de verdiğimiz tedaviye verdikleri cevapları gözlemlemek amacıyla bu çalışmayı yapmayı uygun bulduk. Hipogonadizmin takip ve tedavisinin daha iyi planlanması, komplikasyonlarının daha etkin şekilde önlenmesi için yeni belirteç ve takip kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen hastaları retrospektif olarak inceleyip bu hastalarda tanıdan sonra etkin tedavi ve takip için gerekli verileri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ERKEK GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

2.1.1. Skrotum

İki uyluk arasında symphysis pubisten aşağıya doğru sarkan içinde testis, epididimis ve funikulus spermaticus'un bir bölümünü içeren bir oluşumdur. Büyüklüğü ve şekli yaşa göre değişkendir. Doğumdan önceki dönemde testisler inguinal kanal içinde buraya taşındıkları için karın ön duvarını oluşturan tüm tabakalar (kaslar, fasyalar) skrotumun yapısında çok ince lifler şeklinde yer alırlar. Deriye yapışık durumda bulunan tunika dartos tabakası fascia superficialis'in yüzeysel ve derin yapraklarının kaynaşması ile oluşur ve içinde m. dartos denilen düz kas lifleri bulunur. Bu kas lifleri ısı regülasyonunda en önemli faktördür. Elastik liflerden zengin, yağ dokusundan yoksun olan bir tabakadır. Skrotumu dış yüz üzerinde ikiye ayıran deri kabartısı raphe adını alır. Sağ ve sol taraf liflerinin orta hatta kaynaşmasıyla oluşur. Bu yapı, skrotumun iç yüzünde yer alan ve organın iki bölüme ayrılmasını sağlayan septum skroti'nin oluşumuna da katılır. Skrotum derisi çok incedir ve melanin pigmenti fazlalığı nedeniyle kahverengidir. Üzerinde az sayıda kıl folikülü ile ter bezleri vardır. Yağ dokusu içeriği düşüktür. Bu özelliği ısı regülasyonunda önemli bir rol alır. Yağ bezlerinin salgısı özel bir kokuya sahiptir. Skrotum ısısı normal vücut iç ısısından 3-4 derece düşüktür (33,9 °C). Bu farklılığın nedeni eşey hücrelerinin gelişmesi için uygun ortamın yaratılmasıdır.

Dış ortam sıcak ise muscularis dartos'un etkisiyle deri gevşer ve alanı genişletmek amacıyla düzleşir. Tersine dış ortam soğuk ise muscularis dartos kasılarak deriyi büzer.

Skrotum'un tabakaları:

En dışta yer alan ve organı saran deri (cutis scroti) ile ona yapışık konumdaki tunika dartosun derininde yer alan örtülerdir.

1. Fascia spermatica eksterna, m. obliquus externus abdominis'i saran fasyanın devamıdır.
2. Fascia kremasterika ve m. kremaster, m. obliquus internus abdominis ve kısmen m. transversus abdominis'den gelen liflerce oluşturulur. Bu tabakanın innervasyonunu n. genitofemoralis'in r. femoralis'i sağlar. Bu nedenle klinik açıdan önemli bir refleks yol oluşturur. Uyluk iç bölümün uyarılması sonucunda m. kremaster'in kasılmasına bağlı

olarak testis'ler yukarıya, karın alt tarafına doğru çekilir (kremaster refleksi). Bu refleksin afferent yolunu n.genitofemoralis'in r. femoralis'i; efferent yolunu ise aynı sinirin r. genitalis'i sağlar.

3. Fascia spermatika interna, fascia transversalis'in devamı tarafından oluşturulur. Fascia spermatika interna, içte testisleri kuşatan periton kökenli tabakalardan tunika vaginalis testisin parietal yaprağına gevşek olarak tutunur. Fascia spermatika interna tabakası ayrıca funikulus spermatikus, testis ve epididimisi de sarar.

Damar ve sinirleri:

Skrotum'u besleyen damarlar a. pudenda internadan (rr. skrotales posteriores) a. pudenda eksternadan (rr. skrotales anteriores) ve a. epigastrica inferiordan (r. kremasterika) gelirler. Arterler ile aynı isimli venler tarafından drene edilirler. Lenf akımı yüzeysel kasık lenf düğümlerine doğrudur.

İnnervasyonu sağlayan sinir lifleri n. ilioinguinalisden (nn. skrotales anteriores),nn. perinealesden (nn. skrotales posteriores) ve n. cutaneus femoris posteriordan (rr. perineales) gelirler (4-8).

2.1.2. Testis

Funikulus spermatikus'u oluşturan yapılarla birlikte skrotum içinde asılı duran, oval şekilli, eşey hücresi (spermium) ve erkeklik hormonu (testosteron) üreten bir çift bezdir. 4-5 cm yüksekliğinde, 2,5-3 cm eninde ve 2-3 cm kalınlığındadır. Ağırlığı yalnızca 10-14 gr'dır. İç ve dış yüzleri (facies medialis, facies lateralis); ön ve arka kenarları (margo anterior, margo posterior); üst ve alt uçları vardır (extremitas superior, extremitas inferior). Skrotum içinde hareketli ve sarkık olarak dururlar. Tunika vaginalis testisi oluşturan tabakalar arasındaki boşlukta mesorchium (testisin mesenteriumu) aracılığı ile asılı haldedirler. Tunika vaginalis testis, testislerin inmesi sırasında karın içinden skrotuma taşınan periton yapraklarını içerir. Dış tabakası (periorchium-lamina parietalis) paryetal; iç tabakası (epiorchium-lamina visceralis) visseral peritonu temsil eder. Sol testis genellikle daha aşağıda (1 cm kadar) bulunur. Testisler basınca karşı çok duyarlıdırlar ve bası ile fonksiyonlarını yitirirler. Aşırı düzeydeki ısı farklılıklarından da etkilenirler. Normal karın içi sıcaklıkta fonksiyon göstermezler. 2-3 derece kadar daha düşük ısıda spermium üretirler.

Testisler, doğumdan önce yaşamın ilk iki ayında (embriyonal dönemde) karın içinde 3-5. bel omurlarının iki yanında, böbreklerin altında ve karın arka duvarına asılı durumdadırlar. Gelişme evrelerinde (dördüncü aydan itibaren) aşağıya doğru inerler. Yedinci ayda kasık kanalı hizasında bulunurlar. Doğum döneminde (son iki ay içinde) yer değiştirmeleri hızlanır, kanaldan geçerler ve skrotuma inerler (descensus testis). Karın boşluğundan skrotuma geçme işlemi gubernaculum testis adı verilen fetal döneme ait fibröz bir yapının öncülüğünde başlatılır. Peritonun parmak şeklindeki küçük bir çıkıntısını oluşturan processus vaginalis, gubernaculum testisi izleyerek karın ön duvarından kese içine kadar ulaşır. Tunika vaginalis testis, Processus vaginalis'in kalıntısıdır. İnme işleminin gecikmesi sonucunda kanalın dış açıklığı yeterince kapanmazsa doğumsal kasık fıtığı (kongenital inguinal herni) oluşma riski artar. Bazen inme işlemi tek ya da çift taraflı olarak tamamlanmayabilir. Testisler karın içinde veya kasık kanalında kalabilir. Bunun tespiti için erkek çocukların doğum anından itibaren muayene edilmeleri ve böyle bir durum varsa ergenlik dönemine kadar cerrahi yöntemlerle testislerin indirilmeleri gerekir. Aksi takdirde testis dokusu ortamın sıcak olması nedeniyle normal fonksiyon gösteremez ve spermiumları üretemez. Testisler normal yerlerine indikleri halde kasık kanalı yolu ile buraya kadar ilerleyen iç organ fıtıklarında da baskı nedeniyle fonksiyon görmeyebilirler. Doğum döneminde testislerin skrotum içindeki yerlerine inmemesi haline kriptorşizm adı verilir. Her iki testisin karın boşluğunda kalmasına anorşizm, yalnız bir testisin skrotum içine inmesine monorşizm, bir testisin skrotumda diğerinin inguinal kanal içinde kalmasına da ektopik testis adı verilir. Erken dönemde cerrahi girişim yapılarak kriptorşizm tedavisi yapılabilir. Tunika vaginalis'in visseral yaprağının iç tarafında tunika albuginea denilen sağlam bir zar testisleri kuşatır. Elastikiyeti ve genişleme özelliği yoktur.

Testis'in arka yüzünden girerek önce vertikal bir bölme oluşturur (mediastinum testis). Mediastinum testis'den başlayan septula testis isimli uzantılar dış kenarlara doğru uzanarak her bir testisi yaklaşık 250-300 kadar lobüle (lobulus testis) ayırır. Her bir lobülde testisin parankim dokusunu oluşturan 1-4 adet kanalcık (tubuli seminiferi contorti) bulunur. Bir kanalcığın uzunluğu ortalama 75 cm'dir. Buna göre bir testisteki tubuli seminiferi contorti uzunluğu 750 m; erkekteki toplam uzunluk 1,5 km kadardır. Testisin yapısı içinde yer alan Sertoli hücreleri spermiumların beslenmelerini sağlayan, fagositoz yapan ve inhibin denilen hormonu salgılayan hücrelerdir. Ayrıca Leydig hücreleri adını alan ara hücreler, erkeklik hormonu olan testosteron ile birlikte östrojen gibi etki gösteren

östradiol hormonunu da sentezlerler. Bu hücrelerin çalışması beyin (hipofiz) tarafından denetlenir. Bu hücrelerin çalışması ile pubertal dönemdeki cinsiyet belirtileri ortaya çıkar. Bunlar; yüz, koltuk altı ve pubis kıllarının gelişmesi, gırtlak ve paranasal sinusların genişlemesi, kasların ve kemiklerin irileşmesidir. Kriptorşizm durumunda üreme hücrelerinin fonksiyonel olmamasına rağmen Leydig hücreleri çalışarak hormon sentezini sürdürürler, androjenik hormonların devamlı salınımı nedeniyle de erkek eklenti bezleri büyür ve normal çalışır. Spermatidlerin gelişmesi (spermatogenesis) ve spermatidlerin spermatozoa'ya olgunlaşması (spermiogenesis) işlemleri iki aylık bir süreçte ve tubuli seminiferi contorti'ler içinde gerçekleşir. Tubuli seminiferi contorti'lerin birleşmesi ile sayısı 25 kadar olan tubuli seminiferi recti'ler başlar. Bunlar mediastinum testis'de bir araya gelerek rete testis'i oluştururlar. Rete testis'den başlayarak tunika albugineayı delen ve caput epididymidise ulaşan 15-18 kadar kanala da ductuli efferentes testis adı verilir. Tunika albuginea'nın iç yüzünde bulunan tabaka tunika vaskulosa adını alır. Testis'lerin üst ucunda görülen küçük ve yassı oluşum appendiks testis adını alır. Embriyonik dönemdeki paramezonefrik kanalın bir kalıntısıdır ve kadınlardaki tuba uterinanın abdominal ucunun eşdeğeri.

Testis'in damarları ve venöz dönüşle ilgili klinik özellikler:

Testisleri besleyen damar, karın içinde aorta abdominalis'ten ayrılan A. testikularistir. Böbreklerin alt tarafından başlayarak M. psoas majorun ön yüzünde seyrederek aşağıya doğru iner, anulus inguinalis profundusdan geçerek funikulus spermatikus içindeki yerini alır ve torba içine kadar uzanır. Mesorchium'dan testis'e girer. A. testikularis dışında kollateral kanlanmayı sağlayan damarlar da vardır.

1. A. duktus deferentis, a. iliaka internanın a. uterinanın özdeşi olan dalıdır.
2. A. kremasterika, a. epigastrika inferior'dan gelir.
3. Aa. pudenda eksterna, a. femoralisden gelen küçük dallardır.

Venöz dönüşü sağlayan damarlar v. testikularislerdir (V. spermatika interna). Sağda V. cava inferio'a; solda (dik açı ile) V. renalis'e dökülürler. Damarın başlangıcı funikulus spermatikus içindeki venöz ağdır (plexus pampiniformis). Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistemdir. Testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını ayarlar. Erkeklerde sterilitenin (kısırlık) önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilen varikozel plexus pampiniformis'in variköz genişlemesidir ve sol tarafta daha fazla

(% 90 oranında) görülür. Varikoselin oluşma nedeni genellikle kabul edildiği gibi v. testicularis dekster'in v. renalis'e açılma açısı değildir. kolon sigmoideum'un feçes ile dolu olması ve damara bası yapması sonucu oluşan bölgesel venöz hipertansiyondur. Varikosel trombozu (tromboze varikosel), ağrılı bir klinik durumdur. Isı regülasyonunda bozulmaya dolayısı ile sperm sayısında azalmaya yol açar.

Testis'in lenfatik akımı V. testicularis'i izleyerek doğrudan doğruya para-aortik lenf damarlarına ulaşır. Bu nedenle testis kökenli kanser olgularının (seminoma'lar) karın içindeki retroperitoneal metastazları hızlı gelişir.

Testis innervasyonu:

Testisin sinirleri köken olarak 10-11-12 medulla spinalis segmentlerinden gelirler. Motor otonom liflerin testisteki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Afferent lifler testis'in damarlarına paralel olarak seyreden sempatik sinir liflerini izlerler, önce plexus aortikorenalis; sonra N. splanchnicus minor ve N. splanchnicus imus yolu ile omuriliğe ulaşırlar. Testis kökenli ağrı duyusu, aynı segmentlerden gelen sinirlerin dermatom alanlarına uygun olarak karın ön duvarının orta ve alt kısımlarında hissedilir (4-8).

2.1.3. Epididimis

Uzatıldığında yaklaşık altı metre uzunlukta olan kıvrımlı tek bir kanaldır. Testisin üst-arka kenarına yaslanmış yarımay şeklindeki küçük organdır. Anatomik olarak üç bölüme ayrılır: caput, corpus ve cauda epididimis (baş, gövde ve kuyruk bölümleri). Testisten gelen duktuli efferentes testisler mezonefrik kanalın bir bölümünü oluşturan caput epididimidise açılırlar. Kuyruk bölümüne doğru kıvrımlar azalır ve kanal giderek kalınlaşır. Kaput epididimidis'in ön ucundan aşağıya doğru sarkan küçük oluşum Wolf kanalının bir artığı olan appendiks epididimidistir. Testiste üretilen spermiumlar için bir depo yeri görevindedir. Spermiumlar testiste üretildikleri zaman hareket yetenekleri yoktur, yani ovumu dölleyemezler. Hareket etme yeteneğini epididimiste kazanırlar. Prostat salgısının eklenmesiyle hareketlilik son şeklini alır. Spermiumların ovumu dölleyebilecek şekilde hareket yeteneği kazanmalarına kapasitasyon adı verilir.

Bazı kaynaklar epididimisin kan damarları ve sinirlerce beslenmesini testis ile aynı özellikte kabul ederken diğer kaynaklar farklılık olduğunu belirtmektedirler. Örneğin esas besleyici damarı A. duktus deferentis'tir. Organın parasempatik ve visseral innervasyonunu Nn. erigentes sağlar. Buna göre buraya gelen sinirlerin kökeni S2-4 medulla spinalis segmentleridir (Sakral parasempatikus). Parasempatik uyarılar, semenin duktus deferens içine doğru hareketini sağlayan peristaltik dalgalanmaları başlatır. Organdan gelen afferent lifler de aynı yolu izleyerek plexus prostaticus'a buradan nn. erigentes yolu ile S2-4. medulla spinalis segmentlerine ulaşırlar. Organdan kaynaklanan, (örn. epididimitis gibi bir hastalık nedeniyle oluşan) ağrı duyusu perineumda ve uyluğun arka bölgelerinde hissedilir (4-8).

2.1.4. Duktus Deferens

Duktus epididimis'ten sonra gelen ve yalnızca iletim işlevi olan bölümdür. 40-50 cm uzunluktadır. Musküler duvar yapısı nedeniyle kordon benzeri bir yapısı vardır. Geçiş yaptığı bölüme göre dört parçaya ayrılır. Birinci parçası, epididimisin arkasında yer alır. İkinci parçası, funikulus spermaticus denilen kordon içinde yer alır. Üçüncü parça, kasık kanalı içinden geçen bölümüdür. Dördüncü parçası ise kasık kanalının iç tarafında kalan ve vesikula seminalise kadar süren son bölümüdür. Pelvis majorda fascia transversalis içinde; pelvis minor'da ise fascia endopelvika içinde yer alır. Duktus deferensin genişlemiş olan son bölümü ampulla duktus deferentis adını alır. Burası prostat bezinin taban kısmı yakınında bulunur ve ejakülasyon öncesinde spermin depolandığı bir bölgedir. Ampulla, duktus deferentisin daralan ucu vesikula seminalisin iç tarafında onun boşaltıcı kanalı ile (duktus ekskretorius) birleşerek duktus ejakulatoriusu oluşturur. Yapısı, üç tabakalı kas dokusu içerir. Kanallın lümeni oldukça dardır. Eski ve yanlış bir isimlendirme ile damara benzetilerek vasdeferens adı da verilmiştir. Penis kökünün iki tarafında yüzeyseldir ve deri altındadır. Elle muayene edilebilir. Duktus deferenslerin skrotumun üst-dış bölümünde tespit edilmesinden sonra iki taraflı olarak kesilmesi ya da bağlanması ile en etkili doğum kontrolü gerçekleştirilmiş olur. Bu işleme vasktomisi denilir.

2.1.5. Duktus Ejekulatorius

Duktus deferens ile duktus ekskretoriusun birleşmesi sonucu oluşan iki cm uzunluğunda dar (0,5 mm) ve ince duvarlı bir kanaldır. Prostat bezinin parenkim dokusu

içinden geçerek Kollikulus seminalis’lerde Pars prostatika urethra’ya açılır. Uretranın bundan sonraki bölümü idrar ve meni nakli için kullanılacak şekilde çift fonksiyonludur. Parasempatik etki sekresyona neden olur. Duktus deferens boyunca yavaş peristaltik dalgalar oluşur. Spermatozoalar epididimiden depolanmak üzere ampullaya ulaştırılır. Sempatik etki ise kanalın düz kaslarında kuvvetli kasılmalara böylece ejakülasyona yol açar.

2.1.6. Funikulus Spermatikus

Testisin damarlarını, sinirlerini ve duktus deferensi içeren, kanalis inguinalis ile testis arasında uzanan kordondur. Sağ ve solda birer tanedir. Testisleri skrotum içinde asılı tutar.

2.1.7. Glandula Seminalis

Kıvrımlı, tek bir kanaldır. İdrar kesesinin arka yüzü ile rektumun ön yüzü arasında, sağ ve solda birer tane olan ve 4-5 cm uzunluğundaki küçük bir bezdir. Kıvrımları açılırsa 10-15 cm uzunluğa ulaşır. Alt ucu, salgısını akıttığı düz ve dar bir kanal seklindedir ve duktus ekskretorius adını alır. Bir depo yeri değildir. Meninin dışarı atılması sırasında kasılmalar yapar. Salgısı, früktoz ve kolin içermesi nedeniyle sperm hücrelerinin hareketliliğini artırır, yaşamsal enerjilerini sağlar. Meninin yarıdan fazlasını bu bezin salgısı oluşturur. Spermatozoların hareketli olmaları için gerekli enerjiyi üretmek için karbonhidrata ihtiyaçları vardır. Vücutta fruktoz üreten tek yer seminal bezlerdir. Fruktoz yokluğunda spermler ovuma ulaşarak onu dölleyemezler ve fertilizasyon gerçekleşemez (4-8).

2.1.8. Prostat

Küçük pelvis içinde, simfisis pubika ve arkus pubisin arkasında, diafragma urogenitale’nin üzerinde, mesanenin altında ve rektumun önünde yer alan eklenti bezidir. Üretranın başlangıç bölümünü çevreler. Rektumdan yapılacak manuel muayene ile ele gelebilir. 3x4 cm boyutlarında, kabaca kestane şeklinde mor renkli bir organdır. Sağlam bağ dokusu gerçek bir kapsül (kapsula prostatica) ve Fascia endopelvika’nın uzantısı olan yalancı bir kapsül (fascia prostatica) ile çevrilidir. Bu kapsüller yapı özelliği nedeniyle cerrahi olarak kolayca çıkarılabilir. Gl. prostatika, uretranın pars prostatika bölümünün

divertikülleri olarak gelişir ve parankimal yapısı beş loba ayrılır. Yapısı temel olarak tubulo-alveoler bezler ve bunlar arasındaki düz kas liflerinden ibarettir. Sağ ve sol yan loblar (eski tanımlamada: ön lob), sağ ve sol arka loblar (apeks prostata bölümleri) ve medial lob bezin bölümlerini oluşturmaz. Bezin bölümlenmesi bazı kaynaklarda sağ ve sol yan loblar ve orta lob olmak üzere üç loba ayrılması ile yapılır. Tepe kısmı (apeks prostata) aşağıda; tabanı (basis prostata) yukarıda yerleşmiştir. Bezin boşaltıcı kanalları (ductuli prostatici) pars prostatika uretraya açılırlar. Salgısı günlük 0,50 ml kadardır ve ejakulatın (meni) % 15-25 kadarını oluşturur. Ovumun döllenmesini sağlamak üzere alkalin (bazik) yapıdadır. Organın beslenmesini sağlayan damarlar a. vesicalis inferior'dan (rr. prostatici) ya da a. rectalis inferior'dan çok sayıda dal ile gelirler. Bu nedenle organa yapılan girişimlerde kanama sık görülür. Gelen kanın drenajı önce iki kapsül (capsula prostatica ve fascia prostatica) arasındaki plexus venosus prostaticus tarafından sağlanır. Buradan başlayan damarlar v. iliaca interna'ya ya da plexus venosus vertebralis'e açılırlar. Bu son bağlantı prostat kanserlerinin omurga kanalına ve hatta beyine olan metastazlarını açıklamaktadır. Organın sempatik lifleri plexus hypogastricus'dan; parasempatik lifleri plexus pelvikus lateralis'den gelirler. Sempatik etki, salgının boşalmasına yol açar. Afferent ağrı lifleri plexus pelvikus, nn. erigentes (nn. pelvici splanchnici) yolu ile S2-4 segmentlerine ulaşır.

Doğumdan puberteye kadar olan dönemde prostatın büyümesi çok yavaştır. Pubertede 6-12 ay içinde testosteron etkisi ile çok hızlı gelişir. 40 yaşından sonra prostat bezinin genellikle hipertrofik olduğu bazı bireylerde de atrofiye uğradığı görülür. Bunun nedeni bilinmemektedir. Prostat bezinin karsinoması (kanseri) genellikle sağ ve sol arka loblardan köken alır. Lobus medius'u ise Pars prostatica urethra'yı saran kısımdır ve benign hipertrofinin en sık görüldüğü yerdir. Hipertrofi nedeniyle urethra'da ve mesanenin boyun kısmında tıkanma görülür. 40-45 yaştan itibaren bu durum ortaya çıkar ve 80 yaşını aşkın erkeklerin % 80 kadarında görülür. Benign hipertrofide cerrahi girişim yapılması ancak % 10 olguda gerekebilir. Büyüyen prostat mesaneye baskı yapar ve bir miktar idrar mesaneden uretraya sızar. Bunun sonucunda şiddetli miksiyon ihtiyacı duyulur. Hipertrofinin ilk bulgularından biri gece idrara çıkma (nocturia) ve bir diğeri de ağrılı idrar yapmadır (dysuria). Tedavi amacıyla prostatektomi denilen operasyonla, büyüyen prostat bölümü çıkarılır. Prostatektomi uygulaması değişik operasyon teknikleri kullanılarak yapılabilir (suprapubik yaklaşım, retropubik yaklaşım, perineal yaklaşım ve transuretral

rezeksiyon gibi). Prostat bezinin histolojik kesitlerdeki tipik görünümü korpora amylaceae denilen prostat kumudur. Bunun aşırı birikimi ile prostat taşları oluşur. Küçük prostat taşları bezin salgısına geçerek semene karışabilir. Büyük prostat taşları salgıya geçemez, prostat içinde kalırlar. Bazen düzensiz konturlu, kanser benzeri bir doku görüntüsü vererek yanlış tanı konulmasına yol açabilirler.

2.1.9. Gll. Bulboürethrales (Cowper Bezleri)

Bir cm çapında, bir çift bezdir. Perineumda Pars membranacea urethra'nın arka dış yanında ve penis kökünün üst tarafındadır. M. sphincter uretra'ya ait kas lifleri ile kuşatılmıştır. Sempatik lifleri L1-2; parasempatikleri S2-S4 segmentlerinden gelir. Akıtıcı kanallarına ductus gll. bulbourethrales denilir, 2-3 cm uzunluğundadır. Üretranın pars spongiosasının ilk bölümüne açılırlar. Koyu (mukoid) ve alkali bir salgısı vardır. Ejakulasyondan önce salgılanır ve uretra mukozasındaki idrar artıklarının nötralizasyonunu sağlar (4-8).

2.1.10. Ejekülat

Epididimis, duktus deferens, vesikula seminalis, prostat ve gl. bulbourethralislerin salgılarının karışmasıyla oluşan ve içinde spermiumları bulunduran sıvıdır. Özel kokulu ve yapışkandır. Normal ejakulasyonda 2-3 cm³ meni atılır. Bir cm³ meni içinde 60-120 milyon adet sperm hücresi bulunur. Koitusta hiç meni (sperma) olmamasına aspermi; meni içinde hiç spermium bulunmamasına azoospermi; az sayıda olmasına ise oligospermi adı verilir. Erkekte dölleme, kadında döllenme yeteneğinin var olmasına fertilite denilirken tersine olarak çocuk sahibi olma yeteneğinin yokluğu veya azlığı infertilite adını alır.

2.2. HİPOTALAMO-HİPOFİZER-GONADAL AKS VE ANATOMİSİ

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın temel iki işlevi vardır. Birincisi reproduktif performans için gerekli olan seks hormonlarını fizyolojik miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek, ikincisi ise döllerin devamı için gerekli olan sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkeklerde hipotalamus, ön hipofiz ve testisler olmak üzere aksın üç majör komponenti vardır. Bu üç komponent birçok endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir. HHG aksın türler ve cinsler arasında farklılıklar göstermesi, yaşamın değişik dönemlerinde fonksiyonlarının artma ve azalma göstermesi, mevsimsel değişkenlerden etkilenmesi ve günün değişik saatlerinde fonksiyonel aktivitede değişkenlik göstermesi (Sirkadiyen ritim), aks ile ilgili yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır. Klasik bilgi olarak hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmakta, kısa bir portal dolaşım ile yüksek konsantrasyonlarda ön hipofizdeki reseptörleri aracılığı ile gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden luteinleştirici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) salgılanmaktadır. Ön hipofiz ile testisler arasında portal bir dolaşım olmadığından LH ve FSH sistemik dolaşıma katılarak testislere ulaşmaktadır. LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron salınımına yol açarken, FSH Sertoli hücrelerini uyarak basta seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin olmak olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasına yol açmakta spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesinde rol almaktadır. Hipotalamus, hipofiz ve testislerden salınan hormon ve diğer hormonal yapıda olmayan moleküller arasında mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamış negatif ve pozitif feedbackler olduğu gibi hücreler arası ve hücre içi birçok parakrin ve otokrin etkileşimler de söz konusudur. Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki başdöndürücü gelişmeler ileride HHG aks ile ilgili klasik bilgilerimizin kısmen de olsa değişeceğini göstermektedir. Buna bir örnek olarak FSH salınımında GnRH'dan bağımsız bir şekilde etkili olan inhibin-aktivin-follistatin sistemi verilebilir. Literatürde HHG aks ile ilgili fazla sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu araştırmaların çoğunun deney hayvanlarında ve/veya in-vitro yapılmış olması, sirkadiyen bir ritimle çalışan aksın monitörizasyonunun insanlarda oldukça güç olması, insanlarda yapılmış olan araştırmalar arasında birçok çelişkinin bulunması, değişik türlerde aksın işlevinin birebir aynı olmaması bu araştırma bilgilerinin klasik bir kitap bilgisi olarak verilmesini sakıncalı kılmaktadır. Testosteronun kemirgenlerde FSH salınımını artırması

yanında primat ve insanlarda azaltmasını bu karışıklıklara bir örnek olarak verebiliriz (4-8).

2.2.1. Hipotalamo-Hipofizer Sistemin Fonksiyonel Organizasyonu

İki gonadotropik hormon olan LH ve FSH ön hipofizin gonadotropik hücrelerinden üretilir ve salgılır. Bu iki hormonun ismi kadında yaptıkları fonksiyonlardan gelmektedir. Erkeklerde testislerde steroid sentezi ve spermatogenezi kontrol etmektedirler. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta hipofiz bezi merkezde yer alıp, hipotalamik gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) kontrolünde fonksiyon yapmakta ve testiküler fonksiyonları düzenlemektedir. GnRH pulsatil bir şekilde salgılandığı için LH'da daha belirgin olmak üzere gonadotropinler de buna paralel olarak pulsatil bir şekilde salgılanmaktadır. Hipofizer fonksiyon, hem direk hem de hipotalamik negatif feedback etkisi ile gonadal steroidlerin kontrolü altında işlemektedir. Sıkı anatomik ve fonksiyonel ilişkiden dolayı hipotalamus ve hipofiz hemen daima tek fonksiyonel ünite olarak değerlendirilir. Hipotalamus klasik olarak periventriküler, medial ve lateral olmak üzere üç longitudinal zondan oluşmaktadır. İlk iki parçası nöroendokrin ve visseral fonksiyonları kontrol eden nükleusları içerirken, son parçası beyin ve limbik sistemle konneksiyonlar oluşturmaktadır.

Ventral parçasındaki median emminens bölümündeki hormon salgılayan nöronların aksonal terminalleri hipofizer portal kapiller pleksuslar ile birleşerek salgılarını buraya bırakmaktadır. Median emminens kan-beyin bariyeri dışında kaldığından, bu dolaşımdan etkilenmemekte ve superior hipofizer arterlerden beslenmektedir. Hipofiz bezi hipotalamus altında sella tursika içerisinde yer almakta ve optik kiazma ile komşuluk yapmaktadır. Bu nedenle hipofiz tümörlerinde görme bozuklukları erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Gonadotropik hücreler ektodermden kaynaklanan hipofiz glandının adenohipofiz olarak da bilinen ventral kısmında yer almaktadırlar. Adenohipofiz ise anatomik ve fonksiyonel en önemli parça olan pars distalis (anterior lob), pars intermedia ve pars tuberalis bölümlerinden oluşmaktadır. Gonadotropin üreten hücreler, adenohipofizin %15'ini oluşturan, bazofilik ve PAS-pozitif boyanan gonadotropik hücrelerdir. LH ve FSH aynı hücrelerden salgılanmaktadır. Gonadotropik hücrelerin %80'i LH ve FSH içerir. Bu hücrelerde çok iyi gelişmiş retiküler endoplazmik retikulum (RER), büyük bir golgi kompleksi ve zengin sekretuar granüller vardır. Normal erişkin bir erkekte

hipofiz bezi yaklaşık olarak 700 IU LH ve 200 IU FSH içermektedir. Kastrasyon veya primer hipogonadizmde bu hücrelerde vaküol sayısı artıp, hücreler büyüdüğü için kastrasyon hücreleri olarak adlandırılırlar. Gonadotropik hücreler ile prolaktin salgılayan hücreler arasında sıkı bağlantılar olduğundan iki hücre arasında parakrin etkileşimler olmaktadır (4-8).

2.3. ERKEK HİPOGONADİZMİ

Tanımı: Erkek hipogonadizmi; testislerin testosteron üretimi (hormonogenez) ve sperm yapımındaki (spermatogenez) veya her ikisinde birden yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur.

Etyopatogenezi: Erkeklerde, cinsel gelişimin normal bir şekilde tamamlanıp, seksüel fonksiyonların devam ettirilebilmesi için, fetal hayatta cinsel farklılaşmanın tam olarak yapılması ve HHT aksının olgunlaşıp düzenli bir şekilde çalışması gerekir. Bu aşamaların herhangi birinde bozukluk ortaya çıkarsa hipogonadizm meydana gelir.

Cinsel Farklılaşma ve Gelişme: Erken fetal hayatta, erkeklerde cinsel farklılaşmanın gerçekleşebilmesi için, öncelikle fetal kromozom yapısının XY olması gereklidir. Eğer kromozom yapısı XY ise fetal testisler oluşur. Oluşan testislerden, Mülleryan İnhibitör Faktör (MİF) ve testosteron salgısı başlar. MİF, fetüste iç genital organların kadın lehinde gelişmesine sebep olan Müller kanallarının farklılaşmasını inhibe eder. Fetüste uterus, tuba, over gibi kadın iç genital organları gelişmesi engellenir. Müller kanallarının inhibe olması ile birlikte, Wolf kanalları denen ve erkek iç genital organların gelişimini sağlayan yapı farklılaşmaya başlar. Sonuç olarak Wolf kanallarından epididimis, vezika seminalis ve sperm kanalları oluşur. Bu dönemde erkek dış genital organlarının oluşabilmesi içinde ürogenital sinüs ve genital tüberkülün erkek yönünde farklılaşması gerekir. Bu farklılaşmanın oluşabilmesi için az da olsa testosterona gerek vardır. Bu dönemde maternal hCG'nin, fetal testisleri stimüle ederek, bu testosteronu oluşturduğu düşünülmektedir. Ürogenital sinüsün farklılaşmasıyla; prostat ve prostatik üretra, genital tüberkülün farklılaşmasıyla; penis, penil üretra ve skrotum oluşur. Geç fetal-erken neonatal dönemde ise testislerin inguinal kanaldan skrotuma inmesi ve

ekstragenital organların daha da büyümesi için HHT aksının aktive olarak testosteron düzeyinin daha da artması gerekmektedir. Testisler skrotuma indikten ve ekstragenital organlar normal neonatal büyüklüğüne ulaştıktan sonra HHT aksı tekrar inhibe edilir. Gonadotropinler ve seks steroidleri çocukluk çağı boyunca (puberte başlayana kadar) oldukça düşük düzeylerde seyredir. Çocukluk çağında HHT aksı çalışır şekildedir. Ancak gonadotropin ve gonadal steroid düzeyleri oldukça düşüktür. Sağlıklı bir çocukta hipotalamus gonadal steroidlere çok hassas olduğundan düşük düzeyde bulunan gonadal steroidler hipotalamus üzerine negatif feedback etki gösterebilir. Ayrıca gonadotropin salgısı pulsatil değil tonik karakterdedir. LH, FSH ve LH/FSH oranı düşüktür. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) testine cevap düşüktür. Bazı araştırmacılar çocuklarda da gonadotropinlerin pulsatil salgılandığını ancak puls sıklığının pubertal döneme göre daha seyrek (3-4 saatte bir) olduğunu bildirmiştir (1, 2).

Hipotalamus-Hipofiz-Testis (HHT) Aksı:

Testislerin kontrolü, hipotalamusun tübüloinfundibüler bölgesindeki peptiderjik nöronlardan ritmik olarak GnRH salgılanmasıyla başlar. GnRH'a Luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) da denmektedir. LHRH portal sistem ile ön hipofize ulaşır. Hipofize ulaşan LHRH, ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden ritmik olarak gonadotropinlerin (LH= Luteinizan hormon ve FSH= Follikül stimulan hormon) salgılanmasını gerçekleştirir. Normal fizyoloji için, gonadotropinlerin salgılanma ritminin, her 6 saatte bir 3-8 kez olması gereklidir. Ritmik gonadotropin salgısının bozulması halinde normal fizyoloji bozulur. Eğer gonadotropinlerin salgılanma ritmi normalden daha sık olursa, serum FSH düzeyi aşırı artarken, LH düzeyi azalır. Bu ritmin normalden daha seyrek olması halinde ise serum FSH düzeyi azalırken, LH düzeyi aşırı yükselir (1, 2). Hipofizden salgılanan LH, testisteki Leydig hücrelerini uyarak bu hücrelerden testosteron salgılanmasını sağlar. FSH ise Sertoli hücrelerini uyarak bu hücrelerden birçok faktör salgılanmasını ve spermatogenezin başlamasını sağlar. Sertoli hücrelerinde spermatogenezin başlayabilmesi için Leydig hücrelerinden salgılanan testosterona da ihtiyaç vardır (3).

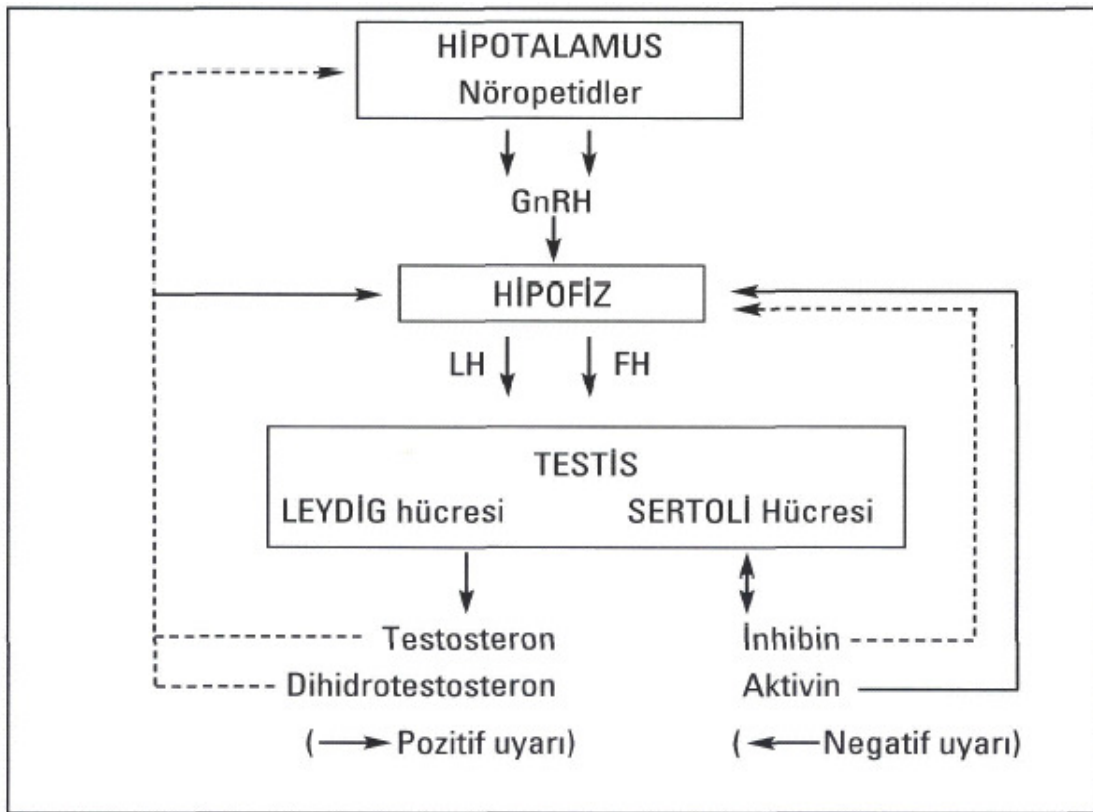
İnsan hayatındaki ilk gonadotropin salgısı fetüste HHT aksı oluşuktan sonra başlar. Gonadotropinlerin serum düzeyi gebeliğin ortalarına kadar artar, sonra doğuma doğru tekrar azalır. Doğumdan hemen sonra gonadotropin düzeyi tekrar artmaya başlar ve

yetişkin düzeyine ulaşır. İki yaşından sonra ise tekrar azalır ve puberteye kadar düşük düzeylerde kalır. Pubertede LHRH'ın tekrar ritmik olarak salgılanmaya başlamasıyla gonadotropin düzeyi tekrar artar ve erişkin düzeyine ulaşır (1, 2).

HHT aksını kontrol eden negatif ve pozitif feedback sistemi adı verilen kontrol mekanizmaları vardır. negatif feedback sisteminin başta gelen üyeleri Sertoli hücrelerinden salgılanan İnhibin ve Leydig hücrelerinden salgılanan testosterondur. İnhibin, ön hipofizden FSH salgısını, testosteron ise hipotalamustan LHRH salgısını inhibe eder. İnhibinin LH salgısı üzerine ise herhangi bir etkisi yoktur. Pozitif feedback sisteminde ise Aktivin görev alır (1, 2, 9).

Hipotalomus-hipofiz-testis aksı Şekil-1'de gösterilmiştir (10).

Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz-testis aksı



Puberte dönemi; çocukluk çağından erişkinlik çağına geçiş sürecidir. Sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ve cinsel fonksiyonların sağlıklı olarak devam ettirilebilmesi için pubertenin sağlıklı bir şekilde tamamlanması gereklidir. Bu sürecin başlaması için

çocukluk sürecinde baskılanmış olan HHT aksının tekrar aktive olması ile gonadal ve adrenal steroidlerin artarak erişkin düzeyine ulaşması gereklidir. Pubertenin erken döneminde, özellikle uyku esnasında GnRH ve gonadotropinler (LH ve FSH) ritmik olarak salgılanmaya başlar. Ritmik FSH ve LH salgısına cevap olarak gonadlardan seks steroidleri sentezlenmeye başlar. Puberte döneminde, çocukluk çağının tersine, hipofizin GnRH (LHRH)'a ve testislerin gonadotropinlere hassasiyeti artarken, hipotalamusun gonadal steroidlere olan hassasiyeti azalır. Bu nedenle negatif feedback ile hipotalamusun baskılanabilmesi için gonadal steroidlerin daha yüksek düzeylere ulaşması gerekir. Sonuç olarak pubertede GnRH, LH, FSH ve gonadal steroid düzeyleri belirgin şekilde artar ve bu dönemde görülen değişiklikler meydana gelir (1, 2).

Pubertede sadece gonadal steroidler değil aynı zamanda adrenal korteks steroidleri de görev alır. Her iki cinste de adrenal korteks steroidleri; pubik ve aksiller kıl gelişiminde, boy uzamasının hızlanmasında, kemik epifizlerin kapanmasında görev alır. Günümüzde puberteyi tetikleyen faktörlerin ne olduğu hala tam olarak bilinmemektedir (1, 2).

Erkeklerde puberte ortalama 13.3 ± 1.3 yaşında testislerin büyümesiyle başlar. Daha sonra pubik kıllanma, boyda ve peniste uzama ile devam eder. İlk ejakülasyon 13-16 yaşlarında olur. Erkeklerde puberte yaklaşık 3 (2-5) yıl sürer. Kadınlarda ise puberteye ortalama 11.2 ± 1.6 yaşında memelerin büyümeye başlamasıyla (telarş) girerler. Olay daha sonra pubik kıllanma (pubarş), aksiler kıllanma (adrenarş) ve boyda uzama ile devam eder. İlk adet (menarş) ortalama 12.4 yaşında olmaktadır. Kızlarda puberte yaklaşık 4 (1.5-8) yıl sürer. Pubertenin sonunda her iki cinste de fertilité yeteneği kazanılır ayrıca birçok psikolojik ve davranış değişiklikleri ortaya çıkar (1, 2).

2.3.1. Erkek Hipogonadizminin Sınıflandırılması

Erkek hipogonadizmi, altta yatan bozukluğun HHT aksı üzerindeki seviyesine göre primer ve sekonder hipogonadizm olmak üzere ikiye ayrılır (1,2).

2.3.1.1. Primer Hipogonadizm:

Esas patoloji testislerdedir. Testislerin esas ürünleri olan testosteron ve/veya spermatozoa üretiminde yetersizlik vardır. Bu nedenle "negatif feedback" mekanizması bozulmuştur ve gonadotropin düzeyleri yükselmiştir. Bu nedenle primer hipogonadizme "hipergonadotropik hipogonadizm" de denir. Primer testiküler yetmezliğin en sık nedeni

Klinefelter Sendromu'dur (11). Genel karyotip XXY'dir. Hastalar genellikle uzun boyludurlar (12). Küçük testis, jinekomasti, ve yüksek plazma gonadotropinleri içeren bu sendrom 250 erkek doğumunda 1 görülür. Testosteron yapımı, sağlıklı erkeklerdekinin yarısı kadardır, bu nedenle bazen erken virilizasyon oluşur. Bazı hastalarda spermatogenez olabilir. İdiyopatik azospermi ile birlikte bulunan testiküler atrofi ise sık görülen, etyolojisi ve seyri bilinmeyen bir hastalıktır. Bu hastalarda infertilite vardır ve serum testosteronu normaldir. Azoospermili, testis boyutları ve hormon profilleri normal olan hastaların obstrüksiyon yönünden değerlendirilmesi gerekir (11). Primer hipogonadizmin en sık görülen nedenleri; kromozomal bozukluklar, testislerin doğuştan yokluğu, kriptorşidizm, geçirilmiş orşit atakları, testis travmaları, testisi içine alan radyoterapi, kemoterapi, otoimmün testiküler yetmezliklerdir. Primer hipogonadizmde tedavi ile fertilitenin sağlanması mümkün değildir. Tedavinin esas amacı sekonder seks karakterlerinin kazandırılmasıdır (1, 2).

2.3.1.2. Sekonder Hipogonadizm:

Bozukluk hipotalamus ve/veya anterior hipofizdedir. Hipofizden LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır. Bu nedenle sekonder hipogonadizm "hipogonadotropik hipogonadizm" olarak da adlandırılır. Konjenital ve genetik nedenlere bakıldığında Hipogonadotropik hipogonadizme yol açan LH ve FSH sekresyonundaki bozukluk, gonadotropin salgılatıcı hormon salgılayan hücrelerin, hipotalamusa göç edememeleri nedeni ile oluşabilir. KAL-1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan, sıklıkla X'e bağlı olarak kalıtım gösteren Kallman Sendromu bu duruma örnektir. Sıklıkla anosmi ile birliktelik gösterir. Hipotalamik gelişimi etkileyen ve hipogonadotropik hipogonadizme neden olan diğer durum; paternal delesyon, metilasyon eksiklikleri, mongoloid görünüm, zıt açıda badem şekilli gözleri, küçük el ve ayaklara neden olan Prader-Willi Sendromudur. DAX-1 transkripsiyon faktöründe mutasyon sonucu gelişen, konjenital adrenal hipoplazi durumlarında da hipotalamusun ventromedialinde gelişme bozuklukları mevcuttur, bunun sonucunda aldosteron eksikliği ve tuz kaybı ile prezente olan adrenal yetmezlik ile beraber hipogonadotropik hipogonadizm gelişir. Hipogonadotropik hipogonadizm, anterior pitüiter bezin özellikle belli hücre gruplarının gelişmemeleri sonucunda ortaya çıkar. Pitüiter bez anormallikleri sıklıkla orta hat yapıları olan optik sinirler ve septum pellucidumun displazisi (septo-optik displazi) ya da Morsier's Sendromu olarak da adlandırılır (12).

Sekonder hipogonadizm diğer nedenleri arasında ise; İHH, izole LH ve izole FSH eksikliği, hipotalamus ve hipofiz tümörleri ve granüloamatöz hastalıklar, kafa travmaları, ağır sistemik hastalıklar, üremi, hemokromatozis sayılabilir. Hipogonadizmin bu tipinde testisler gelişme potansiyelini kaybetmediğinden uygun tedavi ile sekonder seks karakterlerinin geliştirilmesinin yanı sıra, fertilité de sağlanabilmektedir (1, 2). Erkek hipogonadizminin etyolojiye göre sınıflandırılması tablo-1’de gösterilmiştir (13).

Tablo 1. Erkek Hipogonadizminin Sınıflandırılması

Hipotalamik-hipofizer disfonksiyon

İdiyopatik GnRH eksikliği

Kallman Sendromu

Prader-Willi Sendromu

Laurence-Moon-Biedl Sendromu

Hipotalamik yetmezlik

Hipofizer hipoplazi

Travma (cerrahi ya da radyasyon sonrası)

Tümör (adenom, kraniofaringeoma, diğerleri)

Vasküler (hipofizer enfarkt, karotis anevrizması)

İnfiltratif (sarkoidoz, histiositoz, tüberküloz, fungal infeksiyon, hemokromatozis)

Sistemik hastalıklar, malnütrisyon, anoreksia nervosa

Otoimmün hipofizit

İlaçlar (ilaca bağlı hiperprolaktinemi, seks steroidleri)

Testiküler bozukluklar (Primer leydig hücre disfonksiyonu)

Kromozomal (Klinifelter Sendromu ve varyantları, XX gonadal disgenezi)

Androjen biyosentezindeki defektler

Orşit (kabakulak, HIV, diğer virüsler, lepra)

Kriptoorşidizm

Miyotonik distrofi

Toksinler (Alkol, opiatlar, fungusidler, insektisidler, ağır metaller, keten tohumu yağı)

Sistemik hastalıklar (üremi, karaciğer yetmezliği)

Hedef-organ direnci (Bozulmuş androjen etkisi)

Androjen reseptör defektleri

Postreseptör iletim anormallikleri

5 α -redüktaz eksikliği

2.3.2. Hipogonadizmin Klinik Bulgu ve Komplikasyonları

Hipogonadizmin klinik bulguları ve komplikasyonları, hastalığın başlama zamanına göre büyük farklılıklar gösterir (1). Hipogonadizm eğer intrauterin dönemde, cinsel farklılaşma zamanından önce ortaya çıkarsa, ‘‘ambigius genitale’’ denen cinsel farklılaşma bozukluğuna neden olur. Geç fetal veya erken neonatal dönemde başlarsa; ekstragenital organların yetersiz gelişimine ve inmemiş testise sebep olur. Puberteden önce başlayanlarda ise; testisler skrotuma inmiş ancak volümleri 5 ml’den küçüktür. Penis boyu 3-5 cm’den daha kısadır. Skrotum pigmentasyonunda ve ragat gelişiminde yetersizlik vardır. Prostatın boyutu küçüktür. Androjen eksikliğinden dolayı epifizlerin kapanması gecikmiştir. Bu nedenle iskeletleri önükoidal yapıdadır. Yani baş-pubis (BP) mesafesinin, pubis-topuk (PT) mesafesine oranı azalmıştır (<1). Kulaç mesafesi ise boydan en az 6 cm daha uzundur. Kemik yaşları, kronolojik yaşlarından geridir. Sıklıkla osteoporoz vardır. Yüz görünimleri kadınsıdır. Sakal gelişimleri yetersizdir. Temporal bölgede erkek tipi saç dökülmesi görülmez. Pubik ve aksiller bölge başta olmak üzere kıl gelişimi yetersizdir. Bu hastalarda, vücut yağ dağılımı da bozuktur. Kadınlarda olduğu gibi kalça, göğüs ve yüz bölgesinde yağ birikimi belirgindir. Kas kitlesinde ve gücünde azalma vardır. Ses yapısı incedir. Libido belirgin olarak azalmıştır. Ereksiyonda yetersizlik vardır. Çoğu kez ejakülasyon yoktur. Jinekomasti görülebilir (hipogonadotropik hipogonadizmde nadir görülür). Kallmann Sendromu’nda anosmi tespit edilebilir. Nadirde olsa yarı damak ya da dudak gibi yüz anomalileri, ekstremit deformiteleri, sinir tipi sağırılık görülebilmektedir (1, 2).

Puberteden sonra ortaya çıkan hipogonadizmde ise; penis boyu normaldir. Testis volümü hafif küçüktür (5-15ml). Skrotum pigmentasyonu, ragat gelişimi ve prostat volümü normale yakındır. İskelet oranları normaldir fakat sıklıkla osteopenik veya osteoporotiktir. Daha önce normal olan libidoda, ereksiyonda, sakal basta olmak üzere vücut kıllarında, kas kitlesi ve gücünde zamanla yetersizlik ortaya çıkar. Ses yapısı normaldir (1, 2). Androjen eksikliğine bağlı klinik semptom ve bulgular Tablo-2’de verilmiştir (14).

Hipogonadizmin ayırıcı tanısında, klinikte oldukça sık görülen konstitüsyonel puberte gecikmesi mutlaka düşünülmelidir. Konstitüsyonel puberte gecikmesi, çocuklarda ortalama puberte yaşının 2,5 standart sapma sınırlarındaki kronolojik yaşlarda, seksüel olgunlaşmaya ait fizik bulgularının saptanamamasına denir. Yani bu hastalar kronolojik olarak puberte yaşına geldiği halde hala HHT aksı aktive olmamıştır. Tipik olarak adrenarş

ve gonadarş gecikmiştir. Organik bir bozukluk yoktur. Kronolojik yaşları ile kemik yaşları arasındaki fark çok belirgin değildir. Boyları ve uzama hızları kemik yaşları ile uygunluk göstermektedir. Yaşıtlarına göre boyları daha kısadır. Özgeçmişlerinde gecikmiş puberte öyküsü olabilir. Bu hastalara yaklaşım önemlidir, çünkü bunların bir kısmı ileri yaşlarda kendiliğinden puberteye girecektir. Geri kalanlarda tedavi edilmezlerse seksüel infantilizm kalıcı hale gelecektir (1, 2).

Tablo 2. Erkeklerde androjen eksikliğini düşündüren semptom ve bulgular

A.Özgün semptom ve bulgular	B.Daha az özgünlükteki semptom ve bulgular
İnkomple veya gecikmiş seksüel gelişim, önokoidizm	Gücünde, motivasyonda, kendine güvende azalma
Libido ve seksüel aktivite azalması	Kendini kötü hissetme, depresif düşünce distimia
Spontan ereksiyon azalması	Konsantrasyon ve hafıza zayıflığı
Jinekomasti	Uyku bozukluğu ve uyuklamada artış
Vücut kıllanmasında azalma, traş olma sıklığında azalma	Anemi (kadın değerlerine yakın normokrom normositer)
Küçük veya küçülmüş testis (<5ml)	Kas gücü ve kitlesinde azalma
Çocuk sahibi olamama, sperm yokluğu veya düşüklüğü	Beden kitle indeksi ve yağ oranında artış
Boy kısılması, düşük travmalı fraktür, kemik mineral yoğunluğunda azalma	Fiziksel veya çalışma performansında azalma
Ateş basması, terleme	

2.3.3. Erkek Hipogonadizminin Tanısı

2.3.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene:

Erkek hipogonadizmin tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. İyi bir anamnez ve fizik muayene hipogonadizmin nedeninin belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında önemli ipuçları verir. Anamnezde; öncelikle hipogonadizmin başlama yaşı öğrenilmelidir. Hastanın medeni hali ve daha önce çocuk sahibi olup olmadığı bilinmelidir. Libido durumu, ereksiyonun yeterli olup olmadığı, ejakülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği dikkatlice sorgulanmalıdır. Koku alma bozukluğu, görme problemi ve galaktoresinin olup

olmadığı öğrenilmelidir. Ayrıca daha önce ilaç kullanıp kullanmadığı da araştırılmalıdır (1, 2).

Fizik muayenede; hastanın boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, kulaç mesafesi, BP mesafesi dikkatlice ölçülmelidir. Önükoidal vücut yapısının olup olmadığını araştırmak için BP ve PT mesafesinin birbirine oranı hesaplanmalıdır. Hastanın kas gelişim ve vücut yağ dağılımı incelenmeli, kas kitlesi ve gücü, yağ dağılımını erkek tipi olup olmadığı belirlenmelidir. Jinekomasti ve galaktore özellikle araştırılmalıdır. Görme ve koku muayenesi yapılmalı, ses yapısına dikkat edilmelidir. Sakal gelişimi, aksiller ve pubik kıllanma değerlendirilmelidir. Genital muayenede, ambigius genitale ve cinsiyetle uyumlu olmayan dış genital organların olup olmadığı araştırılmalıdır. Penis boyu ve testisler skrotum içinde ise testis volümü ölçülmelidir. Hastada kriptorşidizm varsa palpasyonla testislerin inguinal kanalda olup olmadığı araştırılmalıdır. Testis muayenesi sırasında varikozel muayenesi yapılmalı ve penis muayenesinde hipospadias vb anatomik bozukluklara dikkat edilmelidir. Hastalar psikiyatrik açıdan da mutlaka incelenmelidir (1, 2).

2.3.3.2. Hipogonadizmde Laboratuvar İnceleme

2.3.3.2.1. Hormonal Tetkikler:

I. GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon): Hipotalamustaki arkuat nükleustan ritmik olarak salgılanan daha sonra portal sistem ile ön hipofize ulaşan ve burada bulunan gonadotrop hücrelerden gonadotrop salgılanmasına neden olan dekaeptid yapısında bir hormondur. HH'de esas patoloji hipotalamusta ise GnRH salgısı bozuktur. Sonuç olarak hipofizden gonadotropinler salgılanamaz. GnRH serum düzeyi doğrudan ölçülemediğinden, GnRH stimülasyon testine gonadotropin cevabının olması halinde, dolaylı olarak GnRH eksikliği tanısı konur (1, 2).

II. Gonadotropinler (LH ve FSH): Ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerinden salgılanan, alfa ve beta subünitinden oluşan glikoprotein yapısında olan hormonlardır. A subüniti her iki hormonda mevcut iken β subüniti hormona özgüdür. LH, α ve β subünitinden oluşur. 28000 D molekül ağırlığındadır. α subüniti 89 aminoasitten oluşmuştur. β subüniti 121 aminoasitten oluşmuş olup hormonun esas fonksiyonel kısmını oluşturur. Ancak biyolojik etkinin tam olarak ortaya çıkabilmesi için her iki subünite de

ihtiyaç vardır. LH salgılandıktan sonra testisin Leydig hücrelerini uyararak testosteron salgılanmasını sağlar (1, 2).

FSH'da LH gibi α ve β subunitinden oluşur. 33000 D molekül ağırlığındadır. α subuniti LH'nin ki ile aynı olup 89 aminoasitten oluşmuştur. β subuniti ise 116 aminoasitten oluşmuştur. FSH salgılandıktan sonra testisin Sertoli hücrelerini uyararak bu hücrelerde birçok faktörün sentezlenmesini ve spermatogenezin başlamasını sağlar (1, 2).

Gonadotropinlerin salgısı hipotalamustan GnRH salgılanması ile başlar. GnRH hipotalamustan salgılandıktan sonra ön hipofize ulaşır. Burada bulunan gonadotrop hücrelerden ritmik olarak gonadotropin salgılanmasına neden olur. Bu salgının diüurnal (serum düzeyinin sabah akşam farklılık göstermesi) olma özelliği de vardır.

Gonadotropinlerin salgılanması gonadal steroidler (testosteron ve östrojen) gonadal peptidler (inhibin ve aktivin) tarafından kontrol edilir (pozitif ve negatif feedback mekanizmaları ile) ve HH'de gonadotropin düzeyleri düşüktür (1, 2).

III. Testosteron: Testosteron erkeklerde, hem testisin Leydig hücrelerinde hem de sürrenal bezlerde sentezlenen parakrin ve hemokrin etkisi olan, steroid yapısında bir hormondur. Testosteronun hammadde olan kolesterol ya Leydig hücrelerinde denovo olarak sentezlenir ya da plazma lipoproteinlerinden sağlanır. Serbest Testosteron, pasif ya da kolaylaştırılmış difüzyona uğrayarak hücre zarını geçerek sitoplazmaya girer. Hedef hücre içinde hücre içi reseptöre bağlanır. Birçok hücre sitoplazması testosteronu DHT'na çeviren 5α -redüktaz içerir. DHT ve testosteron için tek reseptör vardır; fakat DHT'un reseptöre bağlanma ilgisi daha fazladır. Androjen etkisinin meydana gelebilmesi için reseptör-hormon kompleksinin hücre çekirdeğine giderek ilgili kromatine bağlanıp, hormon cevabını ortaya çıkaracak protein sentezini başlatması gerekir (Şekil 2). DHT-reseptör kompleksi, testosteron-reseptör kompleksinden daha fazla ilgi ile kromatine bağlanır. Bu DHT'nun niçin daha güçlü bir androjen olduğunun bir izahıdır. Testosteron, toplam RNA miktarını arttırarak protein sentezini arttırır (15).

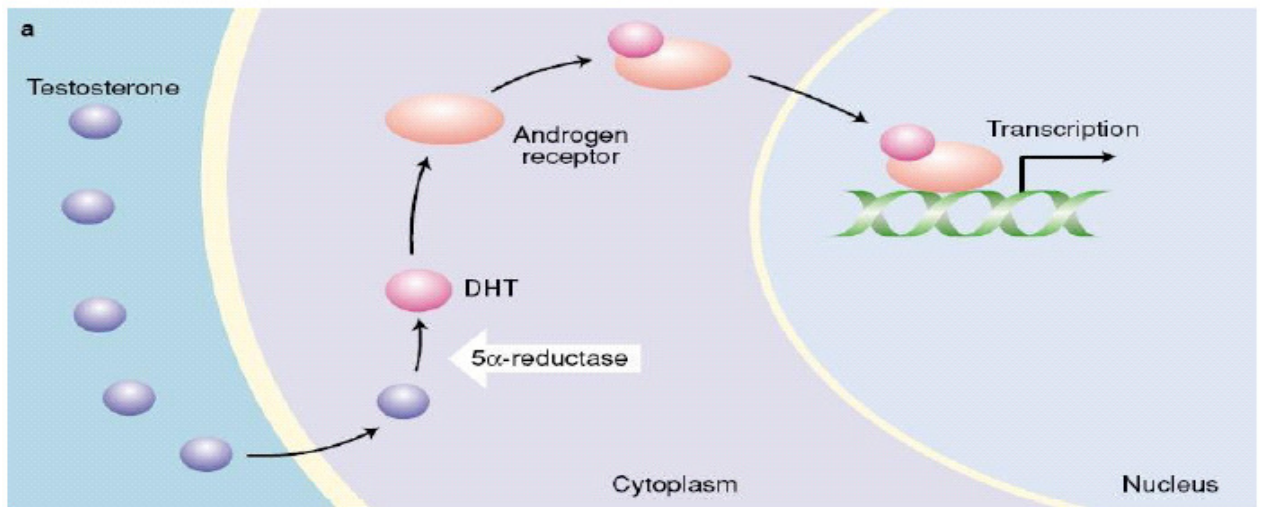
Erkeklerde testosteronun esas kaynağı testislerdir ve sentezlendikten sonra depolama özelliği de vardır. Erkeklerde bu hormonun adrenal bezlerde üretilen kısmı, testislerde üretilen miktarın yanında ihmal edilecek kadar önemsizdir. Dolaşımda total testosteronun sadece %2'si serbest halde bulunur. Çoğu plazma proteinlerine bağlı halde taşınır. Bunların %52'si gevşek bir bağla albümine, %45'i güçlü bir bağ ile Seks hormon

bağlayıcı globülin (SHBG)'e, %1'i ise kortizol bağlayıcı globüline bağlıdır. Biyolojik olarak aktif olan kısım serbest testosteronudur (1, 2).

Testosteronun serum düzeyi, gün içerisinde dalgalanma (diüurnal salgılanma) gösterir. Sabah erken saatlerde en yüksek, akşam saatlerinde en düşük düzeydedir. En yüksek ve en düşük testosteron düzeyi arasında yaklaşık %15 oranında fark vardır. Testosteronun diüurnal salgılanma özelliğinin dışında pulsatil salgılanma özelliği de vardır. Yani testisten her 60-90 dakikada bir ritmik olarak salgılanır. Bu nedenle testosteron ölçümü, sabahın erken saatlerinde, 15-20 dakika arayla alınan 3 serum örneğinde yapılmalıdır. Bu şekilde hatalı ölçümler azaltılmış olur (1, 2). Testosteron sentezlendikten sonra periferel dokuda 5α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron (DHT)'a ve aromataz enzimi ile östradiole dönüşür. Diğer metabolitleri, androstenedion, sülfürik asit, glukuronik asit ve ketosteroidlerdir. Bu metabolitlerden DHT ve östradiol biyolojik öneme sahiptir (1, 2).

IV. Dihidrotestosteron: Testosteronun hedef dokulardaki daha aktif şeklidir. Total testosteronun %10'u kadardır. Dolaşımdaki DHT'nun %25'i testisten salgılanır. Geri kalan kısmı ise karaciğer, böbrek, prostat, deri ve kas dokusunda 5α -redüktaz enzimi ile testosteronun biyokonversiyonu sonucu oluşur. Testosteronun aksine, DHT yaşlılıkta azalmaz. Ayrıca DHT düzeyi, birçok testiküler bozuklukta da normal sınırlar içerisinde. Bu nedenle, klinik uygulamalarda DHT'nun rutin olarak ölçümü önerilmez (1, 2).

Şekil 2. Testosteronun DHT'a dönüşümü ve hücresel etkileri



V. Östrojenler: Erkeklerde tespit edilen östrojenin çoğu aromataz enzimi ile testosteronun östradiole, androstenedionun östrona dönüşmesi sonucu oluşur. Bu dönüşümden sorumlu olan aromataz enzimi yağ dokusu, kas, böbrek, karaciğerde bulunur. Bu nedenle erkeklerdeki serum östrojen konsantrasyonu, testis ve adrenal bezin androjen üretme kapasitesini yansıtır. Erkeklerde östrojenin normal aralığı östradiol için <50 pg/ml, östron <60 pg/ml'dir. Östradiol esas olarak plazmada albümine bağlı olarak bulunur. Bir kısmı ise SHBG'e bağlanır. SHBG'e affinitesi testosteronunkinin %10'u kadardır. Bu nedenle SHBG düzeyindeki değişiklikler östrojen ölçümünü pek etkilemez (1, 2).

Serum östrojen düzeyinin ölçümü erkek hipogonadizmini ve jinekomastiyi değerlendirmede faydalı bilgiler verir. Östrojen düzeyini artıran nedenler arasında; tümörler (Sertoli-Leydig hücreli tümörler, adrenal tümörler, hepatoma, koryokarsinoma), primer testis yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, hipertiroidi, obezite, androjen insentive sendromu, ailevi aromataz fazlalığı ve antiandrojen kullanımı vardır. Hipogonadizmde ise testosteron düzeyi düşük olduğundan aromatisasyon yeterince gerçekleşemez ve östrojen düzeyi düşer (1-3, 16-19).

VI. Prolaktin: Hipofizin laktotrop hücrelerinden salgılanan, 198 aminoasitten oluşan polipeptid yapısında bir hormondur. PRL salgısı esas olarak, hipotalamusta yapılan ve inhibitör bir hormon olan dopaminin (PIF) kontrolü altındadır. TRH, östrojenler ve vazoaktif intestinal polipeptid ise PRL salgısını arttırır. Glukokortikoidler ve TSH TRH'ya bağlı PRL salgısını inhibe eder. PRL salgısı kadınlarda gebelik süresince artar. PRL'nin esas görevi kadınlarda süt yapımının uyarılmasıdır. Erkeklerde ise fizyolojik önemi yoktur. Prolaktin düzeyi arttığında, pubertede gecikme, hipogonadizm, libido azalması ve ereksiyon problemleri sık görülür (1,2).

VII. SHBG (Seks Hormon Bağlayıcı Globülin): Testosteron bağlayıcı globülin olarakta bilinir. Yaklaşık 95 kd ağırlığında androjen bağlayıcı özelliği olan bir β globülindir. Total testosteronun yaklaşık %45'i sıkı bir bağ ile SHBG'ye, %52'si gevşek bir bağ ile albümine, %1'i kortizol bağlayıcı globüline bağlıdır. Sadece %2'si serbest halde bulunur. Testosteronun SHBG'ye affinitesi, albümine olan affinitesinden 1000 kat daha fazladır. Fakat albümin miktarı SHBG'den daha fazla olduğu için, bağladıkları testosteron

miktarı birbirine yakındır. Sonuçta serum SHBG düzeyi, serum total testosteron düzeyini etkileyen önemli bir faktördür (1, 2).

Serum SHBG düzeyini artıran ve azaltan birçok faktör vardır. İleri yaş, androjen eksikliği, östrojen tedavisi, tirotoksikoz, karaciğer hastalıkları, büyüme hormonu eksikliği SHBG düzeyini arttırırken, obezite, androjen tedavisi, hipotiroidi, kortizol fazlalığı, akromegali ve hiperinsülinemi SHBG düzeyini azaltan faktörlerdendir (1, 2).

Erkeklerde SHBG düzeyi arttığında, total testosteron miktarı artarken, biyolojik olarak aktif olan testosteron miktarı (serbest ve albümine bağlı olan) azalır. Biyolojik olarak aktif olan testosteron miktarının azalması, HHT aksını uyararak Leydig hücrelerinden serbest testosteron salgılanmasına neden olur. Olay bu şekilde kompanse edilir.

VIII. İnhibin: İnhibin, erkeklerde testislerden, kadınlarda overlerden salgılanan ve hipofizden FSH salgısını baskılayan, glikoprotein yapısında bir hormondur. 25 yıl önce izole edilmiş ve yapısı tanımlanmıştır (9).

İnhibinin bir adet α ve iki adet β (βA ve βB) subünitini olan glikoprotein yapısında bir hormondur. İnhibin A ve inhibin B olmak üzere iki alt grubu vardır. α - βA subünitini taşıyan alt grubuna inhibin A, α - βB subünitini taşıyan alt grubuna ise inhibin B denir. İnhibin A, overlerdeki granülosa hücrelerinde sentezlendiğinden inhibinin esas olarak kadınlarda bulunan alt grubudur. Hassas ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi ile erkeklerde de çok az miktarda inhibin A bulunduğu gösterilmiştir. Fakat biyolojik olarak bir öneminin olmadığı düşünülmektedir (9, 19).

İnhibin B ise Sertoli hücrelerinde sentezlendiğinden, inhibinin esas olarak erkeklerde bulunan alt grubudur. Erkeklerde, kastrasyon sonrasında ve Sertoli-cell Only Sendromu'nda, inhibin B düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması, bu hormonun testislerdeki Sertoli hücrelerinde sentezlendiğinin göstergesidir (9). İnhibin salgısı esas olarak FSH salgısıyla kontrol edilir (20). FSH, Sertoli hücrelerindeki inhibin B'nin sentezini sağlayan βB mRNA'yı uyarır. Sonuçta inhibin B düzeyi artar. Normal insanlara fizyolojik dozlarda FSH verildiğinde inhibin düzeyinde artış olmaz ancak suprafizyolojik dozlarda verildiğinde inhibin düzeyinde artış olduğu görülür (9). Serumdaki inhibin B'nin immünonötralizasyonundan sonra FSH düzeyinde belirgin artış olduğu ve inhibin ile FSH düzeyi arasında güçlü negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (9, 21).

HH'de ve puberte öncesi dönemdeki normal erkelerde inhibin B düzeyinin düşük olması, inhibin salgısının FSH tarafından kontrol edildiğinin başka bir göstergesidir. Rekombinant FSH ya da pulsatil GnRH tedavisi sonrası inhibin düzeyinin artması da bunu destekler (9). Tüm bu bulgular FSH'ın inhibin salgısı üzerinde önemli etkilerinin olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, serum inhibin B düzeyinin, FSH salgısının yeterli olup olmadığını, Sertoli hücrelerinin sayısını ve Sertoli hücrelerindeki spermatogenezin devam edip etmediğini gösterdiği bildirilmiştir (20, 22-24). İnhibin B'nin serum düzeyinin gün boyunca sabit kalmadığı, sabahın erken saatlerinde en yüksek, akşama doğru ise en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir. En yüksek ve en düşük düzey arasında ortalama %30'luk bir farkın bulunduğu bildirilmiştir (25).

2.3.3.2.2. Semen Analizi:

Hipogonadizmin değerlendirilmesinde mutlaka yapılması gereken tetkiklerden biride semen analizidir. Uygun bir semen örneği, 3 günlük cinsel perhizden sonra, kimyasal madde ya da prezervatif kullanmadan yapılan mastürbasyonla alınması gerekir. Semen istenilen özellikleri taşıyorsa 2 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir (1, 2). Semen örneğinde olması gereken bazı özellikler vardır. Buna göre semen volümü en az 2 ml ve bulunması gereken sperm sayısı en az 20 milyon/ml olmalıdır. Semeninde tamamlanmış ise en az 40 milyon sperm bulunmalıdır. Bunların %70'i canlı olmalıdır. Canlı spermilerin en az %30'unun morfolojisi normal olmalıdır. Semen alındıktan 60 dakika sonra spermilerin en az %50'si ileriye doğru hareket edebilmesi ya da en az %25'inin hızlı lineer tarzda hareket ediyor olması gereklidir. Semen Ph'ı 7,2 -7,8 arasında olması ve semendeki lökosit sayısının 1000000/ml'den az olması gereklidir (1, 2).

2.3.3.2.3. Testis Biyopsisi:

Geçmişte hipogonadizmin primer olarak testis yetmezliğine mi, yoksa gonadotropin eksikliğine mi bağlı olduğunu ayırt etmek için oldukça sık yapılmaktaydı. Son 30 yılda serumda LH, FSH, testosteron, inhibin gibi hormonların hassas olarak ölçülmeye başlamasıyla ve ileri görüntüleme yöntemlerinin klinik uygulamaya girmesiyle testis biyopsisi önemini kaybetmiştir. Örneğin, FSH düzeyi normal olan azospermik hastalarda, sperm kanallarının obstrüksiyonunu, diğer nedenlerden ayırt etmek için testis biyopsisi yapılabilir. Nedeni açıklanamayan hipogonadizmde de bu yöntem kullanılabilir (1, 2).

2.3.3.3. Genetik Çalışmalar:

Normal spermatogenez için Y kromozomunun uzun kolundaki genlerin normal yapıda olması gereklidir. Standart kromozomal analizlerde, azospermik hastaların %13,7'sinde, oligospermik hastaların %4,6'sında genetik problem tespit edilmistir. Bunlar içinde, Klinefelter Sendromu (47XXY) ve onun varyantları (46XY/47XXY) sık karşılaşılanlardır. Sonuç olarak genetik çalışmalar hipogonadizmin nedenini açıklamada oldukça faydalı bilgiler verebilir (1, 2).

2.3.3.4. Diğer Laboratuvar Bulguları:

Hipogonadizmin diğer laboratuvar bulguları arasında kemik iliği aktivitesinde azalmaya bağlı hafif anemi sık görülür. Lipid profili bozukluğu (HDL-kolesteralde azalma, TG ve LDL-kolesteralde artma) olabilir. Osteoporoz ve pıhtılaşma bozukluğu görülebilir (1, 2).

2.3.3.5. Hipogonadizmin Tanısında Kullanılan Fonksiyonel Testler

2.3.3.5.1. LHRH (GnRH) Testi: Hipofizdeki gonadotrop hücrelerin gonadotropin salgılayabilme kapasitelerini ölçmek için kullanılan bir testtir. Bu test HH'e neden olan patolojinin seviyesini belirlememize yardım eder. Hipotalamusun LHRH salgısındaki yetersizliğinden mi, yoksa hipofizin FSH/LH salgısındaki yetersizliğinden mi kaynaklandığını ayırt etmeyi sağlar. Testin birçok farklı yapılaş şekilleri vardır. En sık kullanılan yöntemlerden biri, 0.1 mg tek doz LHRH intravenöz verildikten sonra 25-40. dakikada serum FSH ve LH düzeyine bakılmasıdır (1).

Normal erkeklerde 0.1 mg tek doz LHRH intravenöz olarak verildiğinde 20-30 dakika içinde gonadotropinler yükselmeye başlar ve yaklaşık olarak LH düzeyi 3-6 kat, FSH düzeyi %50 oranında artar. Hipotalamus patolojisine bağlı hipogonadotropik hipogonadizmde de LH ve FSH düzeyinde artış görülür. Hipofiz patolojisine bağlı HH'de ise cevap alınamaz. Yapılan bazı çalışmalarda; primer testiküler yetmezlikte de, LHRH testine cevap olarak LH ve FSH düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir (1, 26).

2.3.3.5.2. hCG (LH) Sitümlasyon Testi:

Gonadotropin eksikliği olan hastalarda, Leydig hücrelerinin testosteron salgılayabilme kapasitesini ölçmede kullanılan testlerdendir. Ayrıca bazı çalışmalar, bu testin çocuklarda konjenital anorşinin intraabdominal testislerden ayırt edilmesinde de kullanılabileceğini bildirmiştir. Uzun ve kısa süreli yapılan şekilleri vardır. HH’de, hipofizin uzun süredir LH uyarısından yoksun alması nedeniyle kısa süreli yapılan testlere cevap iyi değildir. Bu hastalarda uzun süreli hCG testleri tercih edilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanı, 3-5 gün süreyle 1000-2000 IU/gün intramusküler hCG enjeksiyonundan sonra testosteron düzeyinin ölçülmesidir. Total ve serbest testosteron düzeyinin bazal değere göre 2 kat ve daha fazla artması anlamlı kabul edilir (1, 27).

2.3.3.5.3. Antiöstrojen Testi:

Normalde endojen östrojenler kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de gonadotropin salgısını baskılar. Bu baskı, klomifen sitrat ve tamoksifen sitrat gibi östrojen antagonistleriyle ortadan kaldırılırsa, HHT aksı aktive olur. Antiöstrojen testi, testosteron düzeyinin alt sınırdaki olan ve HH’den şüphe edilen durumlarda, HHT aksının bütünlüğünü değerlendirmede kullanılır. Bu duruma obez ve yaşlı erkeklerde sık görülür. Test genellikle 100-200 mg/gün klomifen sitrat 7 gün süreyle ağızdan verilerek yapılır. Normal erkeklerde teste cevap olarak; LH, FSH ve testosteron düzeylerinde ortalama iki kat artış görülür (1).

2.3.4. Hipogonadizmin Tedavisi

Hipogonadizmin tedavisinin planlanmasında; hipogonadizmin başlama zamanının konjenital, puberte öncesi ya da puberte sonrası mı olduğu ve puberte sonrası ise fertilité isteğinin olup olmadığı önemlidir. Bunlar tedavide mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Hipergonadotropik hipogonadizmde fertilité mümkün olmadığından tedavinin esasını, testosteron yerine koyma tedavisi oluşturmaktadır. HH’de hipergonadotropik hipogonadizmden farklı olarak; fertilité mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil çocuk isteği varsa fertilitéyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun seviyesi dikkate alınarak, GnRH veya gonadotropin tedavisi (konvansiyonel veya konvansiyonel olmayan) uygulanır. Fertilité sağlandıktan

sonra gonadotropin tedavisi kesilerek tedaviye testosteron replasman tedavisi ile devam edilir (1, 2).

2.3.4.1. Pulsatil GnRH Tedavisi:

Hipotalamik yetmezliğe bağlı HH'de fertilitenin sağlanmasında etkilidir. Cilt altına yerleştirilen ve ritmik olarak GnRH enjeksiyonu yapan bir pompa aracılığı ile yapılır. Seçilmiş vakalarda oldukça başarılı sonuçlar alınabilmektedir (28).

2.3.4.2. Gonadotropin Tedavisi:

Hem hipotalamik hem de hipofizer yetmezliğe bağlı HH'de, fertilitayı sağlamak amacıyla kullanılır. Konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisi olmak üzere 2 tipi vardır (1, 2).

2.3.4.2.1. Konvansiyonel Gonadotropin Tedavisi:

hCG ve hMG kullanılarak yapılır. Bu hormonların her ikisi de, saflaştırma yöntemiyle, insan idrarından elde edilir. hCG, LH ile benzer yapıdadır ve tıpkı LH gibi Leydig hücrelerine bağlanarak testosteron salgısına neden olur. hCG'nin az da olsa tübül hücrelerine bağlanıp intrensek olarak FSH benzeri etki gösterdiğini bildiren çalışmalar da vardır (3). hMG ise FSH ile benzer yapıdadır ve FSH gibi spermatogenezi uyarabilir. hMG'in az da olsa LH benzeri etkisi vardır. Ancak, spermatogenezi sağlamak için kullanılan doz Leydig hücrelerini uyarmaya yetmez. Bu nedenle yeterli testosteron üretimini sağlamak için hCG kullanılmalıdır (29).

Konvansiyonel gonadotropin tedavisine önce hCG tedavisi ile başlanır. hCG intramusküler veya subkütan enjeksiyon ile uygulanır. Genellikle haftada 2-3 gün 1000-2500 IU verilir. Doz testosteron düzeyini normal aralıkta tutacak şekilde ayarlanır. Bu süre içinde bazen rezidüel FSH salgısına bağlı olarak spermatogenez başlayabilir. Tedaviye bu şekilde en az 8-12 hafta devam edilir. Daha sonra tedaviye intramusküler veya subkütan yolla uygulanabilen hMG veya rekombinant FSH eklenir. Haftada 2-3 gün 75-150 IU uygulaması önerilir (1, 2).

Gonadotropin tedavisi sırasında ise bazen gonadotropinlere karşı antikorlar oluşabilir (22). Bu durum tedavide başarısızlığa neden olabilir. Bazı hastalarda hCG sırasında testosteron düzeyinin artmasına ve östradiol aromatzize olması sonucu jinekomasti gelişebilir (27, 31).

2.3.4.2.2. Konvansiyonel Olmayan Gonadotropin Tedavisi:

İleri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u-hFSH)'ı ve rekombinant insan FSH (r-hFSH)'ı ile yapılmaktadır. Halen kullanımda olan hMG preparatlarının %95'i kopriyfe protein içerir. Bu protein hem hMG'nin FSH benzeri etkisini azaltır hem de alerjik olaylardan sorumludur. Bu sakıncaları gidermek spesifik aktiviteyi artırmak için ileri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u- hFSH)'ı ve rekombinant insan FSH (r- hFSH)'ı geliştirilmiştir. İleri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u-hFSH)'ı gelişmiş saflaştırma teknikleriyle insan idrarından elde edilir. Rekombinant insan FSH (r-hFSH)'ı ise, insan fetal karaciğer hücrelerinden izole edilen genlerin çin faresine verilmesiyle elde edilir. Spesifik aktivitesi daha fazla ve alerjik olaylar daha nadirdir. İntrensek LH aktivitesi yoktur (29, 32).

Halen kullanımda olan hCG preparatlarının kullanımı sırasında da hCG'ye karşı antikorlar oluşabilmekte ve alerjik olaylar görülebilmektedir (10). Bu nedenle, rekombinant insan LH (r-hLH) geliştirme çabaları ise hala devam etmektedir. Konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisinin klinik etkinliğini karşılaştıran az sayıda çalışma olsa da, bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur. Yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (30, 32).

2.3.4.3. Testosteron Replasman Tedavisi:

Testosteron replasman tedavisi, hipergonadotropik hipogonadizmin tedavisinde ve spermatogenez sağlandıktan sonra HH'in idame tedavisinde kullanılmaktadır. Testosteron tedavisinin amacı, serum testosteron düzeyinin mümkün olduğunca fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması, sekonder seks karakterlerinin ve seksüel fonksiyonların devamını sağlamaktır. Günümüzde kullanılan testosteron formları; kas içine enjekte edilenler, cilt altına implant olarak yerleştirilenler, oral, sublingual, rektal ve transdermal kullanılabilenlerdir.

2.3.5. Hipogonadizm Tedavisinin Hastalar Üzerindeki Etkileri

2.3.5.1. Somatik Etkiler: Hastaların uygun ve yeterli süre tedavi edilmesiyle vücut yapılarında birçok değişiklik ortaya çıkar. Daha önce yetersiz olan sakal yapıları gelişir ve tıraş olma sıklığında artış görülür. Pubik ve aksiler kıllanmada artış olur. Kas yapısı ve gücünde gelişme olur. Hastaların ağırlığında artma olur. Tedavinin başlangıcında, henüz kapanmamış epifizlerin testosteron tarafından uyarılmasıyla, boyda kısa süreli bir artış görülür. Kemik yaşı ve dansitesi artar. Vücut yağ oranı ve dağılımı değişir. Bazı hastalarda artan testosteronun östrojene aromatzasyonuna bağılı olarak jinekomasti ortaya çıkabilir. Frontal bölgede saç dökülmesi başlar. Ses yapısı kalınlaşır (1, 2).

2.3.5.2. Laboratuvar Parametreleri Üzerine Etkileri: Serum testosteron düzeyinde artış görülür. Spermatogenezin göstergesi olan inhibin düzeyi yükselir. Semen kalitesi artar. Bozuk olan lipid profili ve koagulasyon parametreleri çoğı kez düzelir. Kemik mineral dansitometresinde artış tespit edilir (1, 2).

2.3.5.3. Cinsel Organlar ve Fonksiyonlar Üzerine Etkileri: Penis boyu uzar, prostat ve testis hacmi artar, libidoda ve seksüel uyarılara tepkide belirgin artış görülür, ereksiyon yeterli hale gelir, koitus sıklığı ve kalitesi artar, ejakülasyonda artış görülür, kısaca daha sağlıklı bir cinsel hayat sürdürürler (1, 2).

2.3.5.4. Psikolojik Durum ve Emosyonel Mod Üzerine Etkileri: Hipogonadizmin yeterli tedavisiyle bu hastalarda sık görülen, depresyon, halsizlik, üzüntü, gerginlik, kırgınlık, kıskançlık, sözel ya da fiziksel saldırganlık, kendine güvende yetersizlik gibi “negatif mood” adı verilen olumsuz tavırların tedavi ile düzelebileceğı bildirilmiştir (33-35).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğine takip edilmiş, 2009-2015 yılları arasında Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan erkek hipogonadizmi tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. 16 ve 50 yaş arası olan 55 erkek hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların dosyalarında kayıtlı olan bilgiler çalışmada kullanılmıştır. Sekonder nedenli hipogonadizm vakaları, İleri düzeyde kronik hastalığı (konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, ileri düzeyde hipofizer yetmezlik, malignite ve kontrol altında olmayan diyabetes mellitus vs.) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya başlarken hastalar içinde bulunan primer hipogonadizm ve panhipopitüitarizm tanıları tespit edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. İzole Hipogonadotropik Hipogonadizm tanılı hastalarla çalışma gerçekleştirildi. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (Onay no: 07, Onay tarihi: 26.12.2014).

3.2. BİYOKİMYASAL TETİKLER VE DİĞER ÖLÇÜMLER

Çalışma grubundaki tüm hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık vs.) kaydedildi, laboratuvar ve radyolojik verilere göre hipogonadizm hastalığının lokalizasyonu ve tipi belirlendi. Hastaların ek hastalığı olup olmadığı ve ilaç kullanıp kullanmadığı kayıtlara bakılarak incelendi. Hastaların aldıkları tedavi protokolleri ve dozları hastane veri sisteminde kayıtlı rapor ve reçetelerinden tespit edildi. Bu hastaların kayıtlı verileri; hastanın yaşı, boyu, ağırlığı, tanısı, tedavi süresi, kullandığı ilaç tipi ve dozu, hemogram, glukoz, ALT, AST, kreatinin, HDL, LDL, trigliserid, kalsiyum, tedavi öncesi testosteron düzeyi, tedavi sonrası testosteron düzeyi, LH, FSH, PRL, TSH, ACTH, Kortizol, tedavi öncesi spermiyogramda semen volümü, sayısı, hareketlilik, ileri hızlı hareketlilik, morfolojisi, tedavi sonrası spermiyogramda semen volümü, sperm sayısı, hareketlilik, ileri hızlı hareketlilik, morfolojisi, hipofiz MR, tedavi öncesi skrotal USG de

sağ-sol testis volümleri, tedavi sonrası skrotal USG de sağ-sol testis volümleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastanemizde Hemogram flowsitometri yöntemiyle, ALT ve AST düzeyleri spektrofotometrik yöntemle, glukoz Abbott firmasının ARCHITECT C 16000 cihazında Abbott firmasının orijinal kitleri ile çalışılmıştır. Üre ve kreatinin ARCHITECT C 16000 cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır. HDL-kolesterol ve Triglicerid Abbott firmasının ARCHITECT C 16000 cihazında Abbott firmasının orijinal kitleri ile çalışılmıştır. LDL kolesterol ise Friedewald formülü kullanılarak total kolesterol, triglicerid, HDL-kolesterol düzeylerinden hesaplanmıştır.

$$[LDL-kol = (total kol) - (HDL-kol) - (triglicerid/5)]$$

Kalsiyum; selektif elektrotta iyon selektif yöntemle, testesteron, LH, FS, PRL, TSH, ACTH, Kortizol, Cobas E 601 cihazıyla Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçülmüştür. Spermiyogram; üç günlük cinsel perhiz sonrası MES firmasının SQA-V cihazıyla otomatik sayım yöntemiyle çalışılmıştır.

Hastalarda çekilen hipofiz MR görüntüleri; Toshiba Excelart 1,5 tesla cihazında alınmıştır. Hastaların çekilen skrotal USG görüntüleri; Toshiba Aplio XG cihazında PLT-704SBT probuyla 7,5 Mhz ile alınmıştır.

Tablo 3. Çalışmamızda kullanılan parametreler ve normal değerler

Parametreler	Normal Değerler
Hemoglobin	12.2-18.1 g/dl
MCV	80-97 f/Lt
Trombosit	142-424 K/ µl
MPV	0-99,9 f/Lt
Glukoz	70-109 mg/dl
Üre	10-45 mg/dl
Kreatinin	0,5-1,4 mg/dl
ALT	10-35 U/L
AST	10-40 U/L
HDL	37-79 mg/dl
LDL	60-160 mg/dl
Trigliserid	50-180 mg/dl
Kalsiyum	8,4-10,2 mg/dl
Testosteron	2,18-9,05 mg/dl
LH	1,7-8,6 mIU/ml
FSH	1,5-12,4 mIU/ml
Prolaktin	4,04-15,2 ng/dl
TSH	0,270-4,20 uIU/ml
ACTH	7,2-63,3 pg/ml
Kortizol	6,2-19,4 mcg/dl
Sperm volümü	>= 2 ml
Sperm konsantrasyonu	>= 20 M/ml
Sperm ileri hareketlilik	>= % 50
Sperm ileri hızlı hareketi	>= % 25
Sperm morfolojisi	>= % 30

3.3. İSTATİKSEL ANALİZLER

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 18.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. İstatistiksel analizde değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arasında farklılıkları karşılaştırmak için ise İmpaired Sample T testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tedavi alan izole hipogonadotropik hipogonadizm tanılı 55 hastanın yaş ortalaması $30,2 \pm 7,2$ saptandı. En küçük hasta 18 en büyük hasta 47 yaşındaydı. Bu hastalardan 30 kişinin demografik özelliklerine ulaşıldı. Bu hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $26,2 \pm 3,87$ (kg/m²) saptandı. Boy ortalaması $177,9 \pm 7,6$ cm saptandı. Ağırlık ortalaması $83,3 \pm 12,8$ kg idi. Çocuk sahibi olan evli hastaların yaş ortalaması $33,6 \pm 5,2$ idi. Çocuk sahibi olmayan evli hastaların yaş ortalaması $36,7 \pm 7,8$ idi. 30 hastanın 15'i evli 15'i bekardı. Evli hastaların %53,3' ü çocuk sahibi olmuştu. Evli hastaların 7'si HCG ve folitropin formlarıyla ve normal yolla, 1'i ise r-FSH ve HCG kombinasyonu sonrası in vitro fertilizasyon ile çocuk sahibi olmuştu. Çocuk sahibi olan hastaların VKİ ortalaması $26,81 \pm 2,8$ (kg/m²) idi. Çocuk sahibi olmayan hastaların VKİ ortalaması $27,2 \pm 2,0$ (kg/m²) idi. Hastaların fiziksel bulguları Tablo-4 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik bulguları

	N	Ortalama
Yaş	55	$30,2 \pm 7,2$
Ağırlık (kg)	30	$83,3 \pm 12,8$
Boy (cm)	30	$177,9 \pm 7,6$
VKİ (kg/m ²)	30	$26,2 \pm 3,87$

VKİ ile tedavi sonrası sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, tedavi öncesi-sonrası testesteron düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-5).

Tablo 5. VKİ ile spermiogram/testesteron ilişkisi

		Sperm konsantrasyonu	Toplam sperm sayısı	Tedavi öncesi testesteron	Tedavi sonrası testesteron
VKİ	P değeri	,406	,533	,846	,074
	N	27	27	30	28

Çalışmaya alınan hastaların bakılan hemogram ve biyokimyasal parametrelerinde anormal bir değer saptanmamış olup bulgular Tablo-6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların hemogram ve biyokimya bulguları

	N	Ortalama
Hgb (gr/dl)	55	15,4±1,1
Mcv (fl)	55	84,0±10,9
Trombosit (K/uL)	55	267,0±56,9
Mpv (fl)	55	7,99±1,43
Glukoz (mg/dl)	55	92,9±10,4
ALT (U/L)	55	25,00±13
AST (U/L)	55	21,5±7
Kreatinin (mg/dl)	55	0,8±0,11
HDL (mg/dl)	50	42,7±10,2
LDL (mg/dl)	50	100,4±29,1
Trigliserid (mg/dl)	50	136,7±73,3
Kalsiyum (mg/dl)	54	9,71±0,39

Hastalarımızın tümü izole hipogonadotropik hipogonadizm olguları olup bakılan hormon parametreleri ortalama LH: 0,50 ± 0,87 mIU/ml, FSH: 1,29 ± 2,24 mIU/ml Testosteron: 0,95 ± 1,45 ng/ml olup her üç değerde düşük bulunmuştur. Diğer hormonal parametreler ise; ortalama PRL: 9,24 ± 4,85 ng/ml, TSH: 1,89 ± 1,09 mIU/ml, ACTH: 33,10 ± 18,53 pg/ml, Kortizol: 13,23 ± 6,59 mcg/dl olup normal referans aralığındaydılar (Tablo-7).

Tablo 7. Hastaların hormon bulguları

	N	Ortalama
Tö. testosteron (ng/ml)	55	0,95±1,45
Ts. testosteron (ng/ml)	53	6,08±3,02
LH (mIU/ml)	54	0,50±0,87
FSH (mIU/ml)	55	1,29±2,24
PRL (ng/ml)	53	9,24±4,85
TSH (mIU/ml)	52	1,89±1,09
ACTH (pg/ml)	38	33,10±18,53
Kortizol (mcg/dl)	37	13,23±6,59

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırdığımız parametrelerden 53 hastanın testosteron düzeyine ulaşılmış olup ortalama testosteron tedavi öncesi (T.Ö.) : $0,88 \pm 1,3$ (ng/ml) , tedavi sonrası (T.S.): $5,98 \pm 2,96$ (ng/ml) olup, artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,001$).

48 hastanın ortalama sperm volümü T.Ö: $2,08 \pm 1,53$ ml, T.S: $2,81 \pm 1,67$ ml olup artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,003$). 48 hastanın ortalama sperm sayısı T.Ö: $4,87 \pm 15,24$ milyon/ml, T.S: $10,36 \pm 23,72$ milyon/ml olup artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,004$). 48 hastanın sperm hareketliliği T.Ö: $\%10,35 \pm 25,94$, T.S: $\%13,85 \pm 22,62$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 48 hastanın İleri yönlü hareketlilik T.Ö: $\%2,92 \pm 8,19$, T.S: $\%3,73 \pm 7,93$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yine 48 hastanın sperm morfolojisi T.Ö: $\%4,91 \pm 11,7$, T.S: $\%8,20 \pm 13,5$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

15 hastanın karşılaştırmalı testis ultrasonografisine ulaşılmış olup ortalama sağ testis volümü T.Ö: $4,64 \pm 4,89$ mm³, T.S: $6,64 \pm 4,75$ mm³, ortalama sol testis volümü T.Ö: $4,67 \pm 5,00$ mm³, T.S: $7,04 \pm 4,32$ mm³ olup her iki testisteki volüm artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo-8).

Tablo 8. Hastaların testosteron, spermiyogram ve skrotal ultrasonografi testis volümü tedavi öncesi-tedavi sonrası bulguları

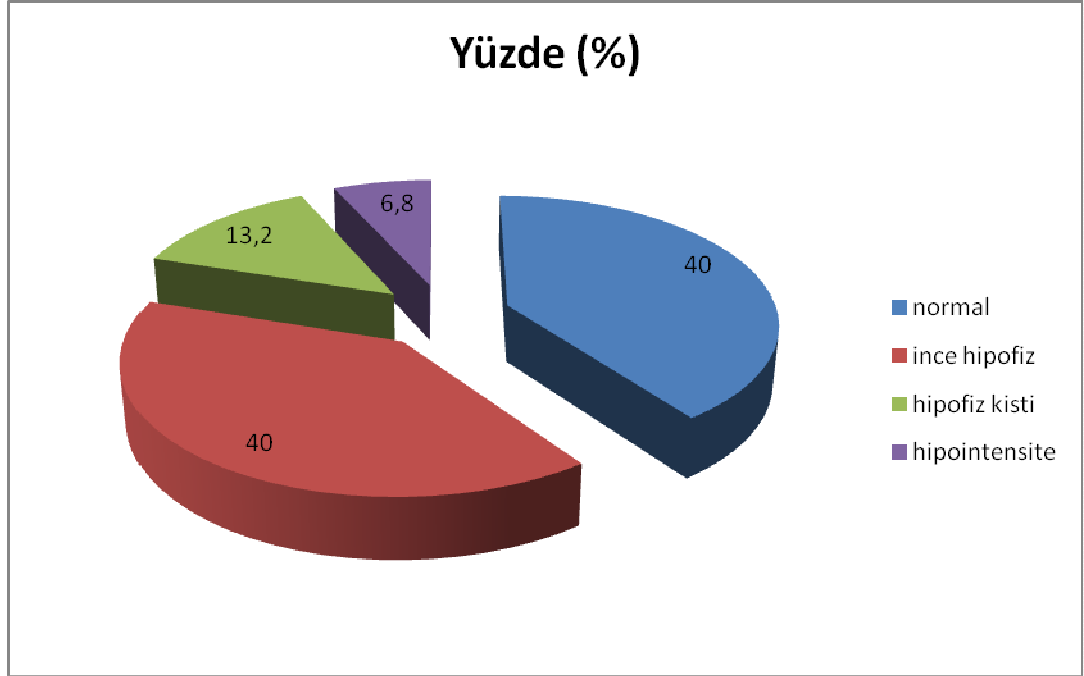
	N	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P Değeri
Testosteron (ng/ml)	53	0,88±1,3	5,98±2,96	0,001
Sperm hareketliliği (%)	48	10,35±25,94	13,85±22,62	0,414
İleri yönlü hareketlilik (%)	48	2,92±8,19	3,73±7,93	0,572
Sperm konsantrasyonu milyon/ml	48	4,87±15,24	10,36±23,72	0,041
Toplam sperm sayısı (milyon)	48	8,41±20,48	31,73±88,75	0,080
Sağ testis volümü (mm ³)	15	4,64±4,89	6,64±4,75	0,008
Sol testis volümü (mm ³)	15	4,67±5,00	7,04±4,32	0,002
Spermiogram volümü (ml)	48	2,08±1,53	2,81±1,67	0,003
Sperm morfolojisi (%)	48	4,91±11,7	8,20±13,5	0,161

Çalışmaya alınan 14 hastanın başlangıç spermiyogramlarında azospermi mevcut olup verilen tedavi sonrası bu hastaların hepsinin spermiyogramlarında sperm hücre artışı saptandı ve en yüksek sperm sayısı vakaların birinde 587 milyon olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan 11 hastanın hepsinde sağ ve sol testis boyutlarında tedavi sonrası artış olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan 15 hastanın hipofiz MRI bulgularına ulaşıldı. Bu hastalardan 6'sında ince hipofiz, 1'inde kontrast tutulumunda azalma 2'sinde hipofiz kisti bulundu ve 6'sında hipofiz MRI normal olarak değerlendirilmişti (Şekil-3).

Şekil-3 Hipofiz MRI bulgularının dağılımı



Hastaların tedavi öncesi spermiyogram volümleri ve tedavi sonrası spermiyogram volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r:0,515$ $p<0,05$). Hastaların tedavi öncesi sperm morfolojisi ile tedavi sonrası spermiyogram volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r:0,286$ $p<0,05$). Hastaların tedavi öncesi bakılan testosteron düzeyi ile tedavi sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki sağ ve sol testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sağ: $r:0,516$, sol $r:0,460$ $p<0,05$). Hastaların tedavi öncesi sperm morfolojisi ile tedavi öncesi ve sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). Hastaların tedavi öncesi sperm morfolojisi ve tedavi sonrası sperm konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($r:0,012$ $p>0,05$), fakat tedavi sonrası sperm morfolojisi ve tedavi sonrası sperm konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r:0,681$ $p<0,05$). Hastaların tedavi sonrası bakılan testosteron düzeyleri ve tedavi sonrası sperm morfolojileri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r:0,360$ $p<0,05$). Hastaların tedavi sonrası bakılan testosteron düzeyleri ile tedavi

sonrası bakılan spermiyogramdaki sperm konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptandı ($r:0,494$ $p<0,05$). Korelasyon verileri Tablo-9’ de gösterilmiştir.

Tablo 9. Tedavi öncesi-tedavi sonrası korelasyon tablosu

	T.ö. Sol testis volümü	T.ö. Sağ testis volümü	T.s. Testesteron düzeyi	T.s. Spermiy ogram volümü	T.s. Sperm morfolojisi	T.s Sperm konsantr asyonu	T.s Sol testis volümü	T.s. Sağ testis volümü
T.ö. Testesteron Düzeyi							r: 0,460 p:0,036 n:21	r: 0,516 p: 0,014 n:22
T.ö. Spermiyo gram Volümü				r: 0,515 p: 0,001 n: 48				
T.ö. Sperm Morfolojisi	r: p: 0,001 n:18	r: p: 0,001 n:18		r: 0,286 p: 0,049 n: 48		r : 0,012 p: 0,937 n: 48	r: p: 0,001 n:19	r: p: 0,001 n:18
T.s. Sperm morfolojisi			r: 0,360 p: 0,009 n: 51			r: 0,681 p: 0,001 n: 51		
T.s Sperm konsantras yonu			r: 0,494 p: 0,001 n: 51		r: 0,681 p: 0,001 n: 51			

Hastaların tedavi öncesi bakılan testosteron düzeyleri ne kadar yüksekse tedavi sonrasında, testis volümlerinin artışında o kadar iyi yanıt alındığı görüldü. Hastaların tedavi öncesinde sperm morfolojileri ne kadar nitelikliyse tedavi sonrasında sperm konsantrasyonuna, spermiyogram volümüne ve testis volümündeki düzelmeye o kadar katkısının olduğu tespit edildi. Hastaların tedavi sonrasında testosteron düzeylerinin yüksekliği ile tedavi sonrasında sperm konsantrasyonu ve morfoloji ile pozitif korelasyon çizdiği görüldü. Yine tedavi sonrası sperm morfolojisiyle sperm konsantrasyonunun birbiriyle korele olduğu görüldü.

Tablo 10. sperm konsantrasyonu ve tedavi öncesi ve sonrası testis volüm farkları korelasyonu

	Tedavi sonrası ve öncesi sağ testis volümü farkı	Tedavi sonrası ve öncesi sol testis volümü farkı
Tedavi sonrası sperm konsantrasyonu	r: 0,716 p: 0,003 n: 15	r: 0,711 p: 0,003 n: 15

Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında testis volümlerindeki artış ne kadar fazla ise tedavi sonrasında bakılan spermiyogram analizinde sperm konsantrasyonun o ölçüde arttığı tespit edildi (sağ testis r:0,716 p<0,005, sol testis r:0,711 p:<0,005). (Tablo-10). Azoospermisi olan ve testis boyutları küçük olan 5 hastada testis boyutlarında artışla beraber (ortalama >3,5ml olduğunda) sperm konsantrasyonunda artış saptandı ve ortalama sperm konsantrasyonları 45,2 milyon/mm³ tespit edildi. Tedavi öncesi testis volümü normal olan (>12ml) azoospermisi olan 4 hastada tedavi sonrasında sperm konsantrasyonunda artış tespit edildi ve ortalama sperm konsantrasyonları 18.25 milyon/mm³ saptandı. Testis volümü normal olan 1 hastada tedavi sonrası spermiyogram analizinde sperm konsantrasyonu görülemedi.

5.TARTIŞMA

Hipogonadotropik hipogonadizm, farklı yaşlarda, kendini farklı klinik tablolarla gösteren, genital ve ekstragenital organların yetersiz gelişmesi, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, erektil disfonksiyon, infertilite, psikososyokültürel sorunlar gibi birçok olumsuzluğun birarada görüldüğü bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hipogonadotropik hipogonadizmin primer hipogonadizmden en önemli farkı ise infertilite açısından tedavi edilebilir ve insanoğlu için en önemli hayati fonksiyonlardan biri olan üreme fonksiyonlarının kazandırılabilir olmasıdır, fakat fertilizasyon için hipogonadotropik hipogonadizimli hastada tedaviye olan testosteron yanıtı, testis volümü, spermiyogramdaki nitelik ve nicelikler fertilite için önem arz etmektedir.

Hipogonadotropik hipogonadizmde yaş ilerledikçe veya ileri yaşta hastalık tespit edildiğinde çocuk sahibi olma şansı daha genç yaşlara oranla azalmaktadır. Hani Hosseini ve arkadaşları Tahran'da yaptıkları 81 hastayı içeren bir çalışmada hastaların yaş ortalamasını $35,12 \pm 0,62$ yıl olarak tespit etmişlerdir ve daha ileri yaşlarda tedavi ile daha düşük oranda gebelik sağlandığını belirtmişlerdir (36). Frederick C.W.Wu ve arkadaşları testis fonksiyonlarında azalma üzerine hasta yaşını, hipotalamo-pitüiter-testis aksında kronolojik olarak yaşam tarzı, stres veya kronik hastalık maruziyeti gibi faktörlerin basit bir birikimi olarak görmemektedirler. Yaş ve diğer etkenlerin müşterek bir şekilde aks üzerine etki ettiğini belirtmişlerdir (37). Yine başka bir çalışmada leydig hücre popülasyonunda yaşla ilişkili yıpranma olduğu gösterilmiştir (38). Margaret Zacharin ve arkadaşları, erken yaşta spermatogenez indüksiyonunun, sperm oluşumu ve gelecekteki gebelik için gereken zamanı kısalttığı ve erişkin yaşamda uzun süreli gonadotropin tedavisi sikluslarını azalttığını belirtmişlerdir (39). Bizim çalışmamızda, çocuk sahibi olan evli hastaların yaş ortalaması $33,6 \pm 5,2$ yıl, çocuk sahibi olamayan evli hastaların yaş ortalaması $36,7 \pm 7,8$ yıl olarak saptandı. Bu hastaların bu durumlarını ergenlikten itibaren fark ettikleri düşünülürse hastaneye bu kadar geç başvurmalarının nedeni ailesel ve toplumsal kaygılar olabilir. Bazı hastalarında evlilik sonrası ortaya çıkan seksüel problemler ve infertilite nedeniyle başvurdukları söylenebilir.

İsviçre’de 2009 yılında 81 hastayla yapılan bir çalışmada David W. Wane ve arkadaşları rekombinant insan FSH ve HCG ile tedavi edilen hastaların vücut kitle indeksinin tedaviye yanıtı etkisinin olduğunu göstermişlerdir. VKİ < 30kg/m² olan hastaların VKİ > 30kg/m² olan hastalara göre spermatogenez ve sperm konsantrasyonu açısından daha şanslı olduklarını göstermişlerdir (40). Obez hastalarda nonobez hastalara göre SC veya IM enjeksiyonla HCG biyoyararlanımında azalma olduğu gösterilmiştir (41). Aynı durumun r-hFSH içinde geçerli olduğu saptanmıştır (42). Yine çeşitli çalışmalarda VKİ, bel çevresi ve visceral obezite ile testosteron düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (43-45). Periferik ve santral insülin direncinin, adipositlerden proinflamatuvar sitokin üretiminin (TNF ve IL-6) ve santral sinir sisteminden endokannabinoid salınımının obezite ile ilişkili olduğu ve bunların tümünün hipotalamik endokrin ve reproduktif aks fonksiyonlarının ortadan kaldırılmasında potansiyel aday oldukları belirtilmiştir (37, 46-48). Yine Pasquali ve arkadaşları obezitenin devamlı olarak erektil disfonksiyonla ilişkili olduğunu söylemişlerdir (49). Yapılan başka çalışmalarda erkek hipogonadizminin önemli bir nedeninin obezite olduğunun kabul edildiğini belirtmişlerdir (50-54). A.A.Mcdonald ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VKİ ile sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısı dahil çoğu semen parametreleri arasında ilişki görmediklerini belirtmişlerdir, fakat VKİ ile sperm morfolojisi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduklarını söylemişlerdir (55). 21 çalışmanın yapıldığı bir meta-analizde obezitenin önemli ölçüde oligozoospermi ve azoospermi riskini arttırdığı belirtilmiştir (56). Yapılan diğer çalışmalarda VKİ ile semen parametreleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (57-59). Bizim çalışmamızda çocuk sahibi olan evli hastaların VKİ ortalaması 26,81 ± 2,8 kg/m², çocuk sahibi olamayan evli hastaların VKİ ortalaması 27,2 ± 2,0 kg/m² olarak saptandı. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularında VKİ ile total sperm sayısı, sperm konsantrasyonu ve testosteron düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Daha önce bahsettiğimiz VKİ ve testosteron düzeyleri arasındaki ilişkinin hipogonadotropik hipogonadizm olgularında geçerli olmadığı, VKİ düzeyinin belirleyici bir faktör olmadığını söyleyebiliriz.

Hani Hossenifar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, HCG ve FSH tedavisi sonrasında testosteron düzeyinin keskin bir şekilde arttığını ve bununla birlikte testiküler hacmin giderek arttığını göstermişlerdir (36, 60, 61). Testosteronun libido, cinsel düşünce

ve fanteziler ve cinsel memnuniyet üzerine faydalarının olduğu bildirilmektedir (62). Zirkin BR. spermatogenez sürecinin ilk olarak testosteron özellikle de serbest testosteron ve FSH tarafından başlatıldığını belirtmiştir (63). Singh ve arkadaşları komplet konjenital gonadotropin eksikliği bulunan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada spermatogenez ve fertilitenin tek başına testosteron ile indüklenip korunabileceğini belirtmişlerdir (64). Yapılan birkaç çalışmada ilerleyen erkek yaşıyla birlikte testosteron düzeylerinde düşüş gösterilmiştir (37, 65, 66). A.A.Mcdonald ve arkadaşları yaptıkları çalışmada total testosteron düzeyi ile sperm morfolojisi arasında anlamlı korelasyon olduğunu saptamışlardır, fakat sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, sperm motilitesi ve toplam sperm motilitesi arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (55). Bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi bakılan testosteron düzeyi ile tedavi sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki sağ ve sol testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi testosteron düzeyi ne kadar iyiye bunun testiküler volüme katkısının o kadar iyi olabileceği düşünülebilir. Bir başka deyişle testosteron düzeyi hekime başvuru sırasında normale ne kadar yakınsa testis volümünün de tedavi ile beraber o ölçüde arttırılabileceği ileri sürülebilir.

Hani Hossenifar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada tedavi öncesi testiküler volümle gebelik arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir (36), fakat yapılan diğer bazı çalışmalarda tedavi öncesi testis volümünün gebelik şansı için güçlü bir gösterge olduğu saptanmıştır (61, 67, 68). David W. Wane ve arkadaşları rekombinant insan FSH ve HCG ile tedavi edilen hastaların ortalama testis hacminin spermatogenezin önemli bir belirleyicisi olduğunu, kendi veri analizlerinde spermatogenez ve sperm konsantrasyonu ile en güçlü korelasyon gösteren faktör olduğunu belirtmişlerdir (40). Yapılan diğer çalışmalarda da küçük testis hacmi olan hastalarda tedavi ile daha az başarı sağlandığı gösterilmiştir (68-70). Yapılan birkaç çalışmada hipogonadotropik hipogonadizmli hastalardan ortalama testis hacmi < 4ml olanlarda spermatogenez indüksiyonunun ortalama testis hacmi daha büyük olanlara göre daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (69, 72). A.A. Dwyer ve arkadaşları ilk testis hacminin 4 ml'den küçük olmasının spermatogenezin kritik negatif prediktif faktörlerinden biri olduğunu göstermişlerdir (73). Peter Y. Liu ve arkadaşları, testis volümünün elde ettikleri verilerde spermatogenezin anahtar rolünde olduğunu belirtmişlerdir (74). Yine başka bir çalışmada

testis hacminin ağırlıklı olarak mevcut spermatogenetik doku tarafından belirlendiği ve bu nedenle birbiriyle korele olduğu gösterilmiştir (75). Corona ve arkadaşları küçük testis hacminin prepubertal ve postpubertal başlangıçlı hipogonadotropik hipogonadizmin klinik bir özelliği olduğuna dikkat edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir ve testis hacmi ile sperm konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı, küçük testis veya büyük testisi olan hastalarda bir anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (76). Bizim çalışmamızdaki hastaların tedavi sonrasında testis volümlerindeki artış ne kadar fazla ise tedavi sonrasında bakılan spermiyogram analizinde sperm konsantrasyonun o ölçüde arttığı ve testis hacmi artışı ile sperm konsantrasyonunun birbiriyle anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Bu bulgu, hastaları takip ederken klinisyene her seferinde spermiyogram yaptırma gereksinimini azaltabilir. Hastanın testis volümü artmaya devam ediyorsa hastanın tedaviye iyi cevap vereceğini düşündürebilir. Testis volümünde gözlenen artışın prognostik bir faktör olduğu düşünülebilir.

Yoshitomo Kobori ve arkadaşları yaptıkları çalışmada idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanılı 7 hastanın hiçbirinde MR görüntülemelerinde herhangi bir hipofizer lezyon veya hipotalamusa ait bir lezyon tespit etmediklerini belirtmişlerdir (77). Bizim çalışmamızda ise hipofiz MR görüntülemesi yapılan 15 hastadan 6'sında ince hipofiz olduğu, 6'sında normal bulgular olduğu, 2'sinde hipofiz kisti olduğu ve 1 hastada da hipofizde hipointensite olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda MR görüntülemenin patolojiyi aydınlatma için iyi bir seçenek olduğu söylenebilir.

Sinisi ve arkadaşları gecikmiş spermatogenezin sağlanmasında gebelik ile uyumlu sperm konsantrasyonunun eşik değerinin aşılmasında ve sperm ileri hareketlilik yeteneğinin oluşmasında r-FSH tedavisinin avantajlı olduğunu göstermişlerdir (78). Rogers ve arkadaşları sperm konsantrasyonu dışında sperm motilitesi ve morfolojisinin de fertilizasyon açısından kritik faktörler olduğunu belirtmişlerdir (79). Bir çalışmada genel olarak insan sperminin değişik görünümlere sahip olduğu, laboratuvarlar arasında sperm morfolojisinin mikroskopik değerlendirilmesi ve standardize edilmesinin son derece zor, subjektif olduğu belirtilmiştir, fertil erkeklerin in vitro ortamda sadece %25'den azı kadarının zona pellusidaya bağlanma yeteneğine sahip olduğu ve zona pellusidaya bağlanma kapasitesi spermin baş kısmının morfolojisiyle yakından ilişkili olduğu açıklanmaktadır (80). Işık mikroskopu altında bakılan normal morfolojiye sahip spermlerin

% 4'ün altında olmasına teratospermi olarak adlandırılmaktadır (81). Hani Hossenifar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, HCG ve r-hFSH tedavisi sonrasında sperm konsantrasyonu ile testis hacmi, normal morfoloji ve total hareketlilik arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (36). Bizim yaptığımız çalışmada tedavi öncesi morfoloji ile tedavi sonrası sperm konsantrasyonu ve testis hacmi arasında anlamlı ilişki tespit edildi, fakat total hareketlilik ile ilişki saptanamadı. Hastaların tedavi öncesinde sperm morfolojileri ne kadar nitelikliyse testisin o kadar nitelikli olduğu, tedavi sonrasında sperm konsantrasyonuna, spermiyogram volümüne ve testis volümündeki düzelmeye o kadar katkısının olabileceği düşünülebilir.

Peter Y. Liu ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada hipogonadotropin eksikliği olan erkeklerden r-hFSH ve HCG kombinasyonu ile tedavi ettikleri 10 çiftten 2'sinde normal yolla fertilite sağlandığını ve bir çiftin de intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile fertilizasyon sağlanıp embriyo transferi yapıldığını fakat düşükle sonuçlandığını belirtmişlerdir (68). Bizim çalışmamızda 15 evli çiftten 7'sinde ürofolitropin ve HCG kombinasyonu ile normal yolla gebelik sağlanmış olup çocuk sahibi olmuşlardır, bir çift ise r-hFSH ve HCG kombinasyonu ile tedavi olmuş olup, in vitro fertilizasyon ile gebelik sağlanmış ve çocuk sahibi olmuşlardır ve %53,3 başarı sağlanmıştır. Bu da bize kostefektivite açısından r-hFSH ve HCG kombinasyonunun ürofolitropin ve diğer folitropin formları ile HCG kombinasyonuna bir üstünlük sağlamadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ

1. Hastaların tedavi öncesi testosteron düzeyleri ne kadar iyiye testis volümü o kadar artmaktadır.
2. Hastaların tedavi sonrasında testis volümü anlamlı olarak artmaktadır ve testis volümlerindeki düzelme spermatogenez açısından iyi bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir. Hastaların testis volümü arttıkça sperm konsantrasyonu artmaktadır.
3. Hastaların tedavi öncesi sperm morfolojileri, tedavi sonrasında sperm sayısı, sperm konsantrasyonu ve testis hacminin belirleyici faktörlerden biridir.
4. Folitropin formları ve HCG kombinasyonu ile tedavi r-FSH ve HCG kombinasyonuna göre kost-efektivite açısından yeterlidir.
5. Sonuç itibariyle bu tedavi preparatlarının kostefektivitesi yanında ,kostefektiviteden bağımsız diğer tedavi yöntemlerine göre fertilitenin sağlanmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hasta sayısının fazla olması durumunda daha gerçekçi bir sonuç ifade edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Shlomommed L, Kleinberg D. Hypogonadotropic Hypogonadism. In: Larsen R, Kronenberg HM, Melmed S (eds), Williams Text Book of Endocrinology (10nd ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp:177-279.
2. Jockenhövel F, Male Hypogonadism, First Edition, UNI-MED Verlag AG, Bremen 2004 pp. 12-118.
3. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: The response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 1144-9.
4. Snell RS. Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Fonksiyonel Anatomi, (Çeviri Editörü: Yıldırım M.), Nobel Tıp Kitabevleri ve Yüce Yayımcılık, İstanbul, 1998. İlgili Bölüm No:7 - (Pelvis-II, Pelvis Boşluğu, Erkek Genital Organları, Sayfa: 316-20) 8-(Perineum (Regio Perinealis), Erkek Trigonum Urogenitale Oluşumları Sayfa: 357-61)
5. Sancak B, Cumhur M (Editörler). Fonksiyonel Anatomi, Baş-Boyun ve İç Organlar, Metu Press, Ankara 1999. İlgili Bölüm: (Erkek Genital Organları, Sayfa 317-28)
6. Dere F. Anatomi atlası ve Ders Kitabı, Adana 1999. İlgili Bölüm No: 6 (Cilt 2, Konu III, Erkek Genital Sistemi, Sayfa 987-1008)
7. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy, Williams & Wilkins, Int ed. 1995. İlgili Bölüm No: 3 (The Pelvis and Perineum, Sayfa: 278-281, 307-13)
8. April EW. NMS Klinik Anatomi, (Çeviri Editörü: Yıldırım M.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998. İlgili Bölüm No: 3-C-29 (Gövde-Pelvik Organlar-Erkek Genital Sistemi,

Sayfa:455-461) İlgili Bölüm No: 3-C-28 (Gövde-Pelvik Organlar-Perineum, Sayfa: 425-35)

9. Welt C, Sidis Y, Keutmann H, et al. Activins, inhibins, and follistatins: From endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Biol Med* 2002; 227:724-52.

10. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta Mf, Kendirci M. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları Ve Tedavisi. 2004; 184-91.

11. Erbaş T, Dağdelen S, Koloğlu Endokrinoloji Temel Ve Klinik İkinci Baskı. Endokrin Testis Hastalıkları 2005; 666-8.

12. White P. C. Cecil Medicine 23. Baskı. (Çev. Neslihan Başçıl Tütüncü, Kadriye Aydın) Seksüel Farklılaşma Bozuklukları 2011; 1778-9.

13. Mahabadi V, Swerdloff R.S. Endokrinoloji Ve Metabolizma El Kitabı. (Çev. Okan Sefa Bakıner). 2012. s:307.

14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2014. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Yedinci Baskı.

15. Lue TF, Basson R, Rossen R, Guiliano F, Khoury S, Montorsi F. Seksüel Tıp; Erkek Ve Kadında Seksüel Gelişim Bozuklukları, 2006; 347-71.

16. Young J, Couzinet B, Chanson P, et al. Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: Study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3239-44.

17. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, et al. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998; 339:599-603.

18. Ishizaka K, Suzuki M, et al. Bone mineral density in hypogonadal men remains low after long-term testosterone replacement. *J Androl* 2002; 4: 117-21.

19. Pitteloud N, Thambundit A, Dwyer AA, et al. Role of seminiferous tubular development in determining the FSH versus LH responsiveness to GnRH in early sexual maturation. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 260-8.
20. Pierik FH, Burdorf A, Weber RF, et al. Inhibin B: a novel marker of spermatogenesis. *And Med* 2003; 35: 12-20.
21. Anderson RA, Wallace EM, Groome NP, et al. Physiological relationships between inhibin-B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotrophin suppression by exogenous testosterone. *Hum Reprod* 1997; 12: 746-51.
22. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 389-97.
23. Pineu C, Sharpe RM, Saunders PT et al. Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin alpha-subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol Cell Endo.* 1990; 72: 13-22.
24. Carreau S, Human Sertoli cells produce inhibin in vitro. An additional marker to assess the seminiferous epithelium development. *Hum Reprod* 1995; 10: 373-4.
25. Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, et al. Diurnal rhythms in serum levels of inhibin- B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1664-9.
26. Behre HM, Yeunng CH, Nieschlag E. Diagnosis of male infertility and hypogonadism. *Andrology* 1997; 12: 87-111.
27. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2670-765.

28. Ley SB, Leonard JM. Male hypogonadotropic hypogonadism: Factors influencing response to human chorionic gonadotropin and menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 746.
29. Bonnet M, Carley D, Carskadon M, et al. Recoding and scoring leg movements: The Atlas Task Force. *Sleep* 1993; 8: 749-59.
30. Thau RB, Goldstein M, Yamamoto Y, et al. Failure of gonadotropin therapy secondary to chorionic gonadotropin-induced antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 66: 862-7.
31. Barrio R, Luis D, Alanso M, et al. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotrophic hypogonadism. *Fertil Steril* 1999; 71: 244-8.
32. Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. Recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin for induction of spermatogenesis in a hypogonadotropic male. *Fertil Steril* 1995; 63: 1326-8.
33. O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FC. Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men. *Physiol Behav* 2002; 75: 557-66.
34. Lee KK, Berman N, Alexander GM, et al. A single-report diary for assessing psychosexual function in hypogonadal men. *J Androl* 2003; 24: 688-98.
35. Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. *Horm Behav* 1998; 33: 85-94.
36. Hani Hosseinifar, Marjan Sabbaghian, Mohammad Chehrazhi, et al. Assessment of Deoxyribonucleic Acid Fragmentation Index, Testicular Volume, Semen Parameters, and Hormone Profile in Gonadotropin-treated Men With Hypogonadotropic Hypogonadism. *Infertility* 2013 *Urology* 82: 1291-5.

37. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic–pituitary–testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2008; 93: 2737-45.
38. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker Jr CR, Petty CS 1984 Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 756 –63.
39. Margaret Zacharin, M.B.B.S., Matthew A. Sabin, et al. follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril* 2012; 98: 836–42.
40. David W. Warne, Genevieve Decosterd, Hiroshi Okada, et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2009; 92: 594–604.
41. Chan CC, Ng EH, Chan MM, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, et al. Bioavailability of hCG after intramuscular or subcutaneous injection in obese and non-obese women. *Hum Reprod* 2003;18: 2294–7.
42. Steinkampf MP, Hammond KR, Nichols JE, Slayden SH. Effect of obesity on recombinant follicle-stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. *Fertil Steril* 2003; 80: 99–102.
43. Traish AM, Feeley RJ, and Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *Febs J* 2009; 276: 5755-67.

44. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl.* 2009; 30: 23-32.
45. Corona G, Mannucci E, Ricca V, et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl.* 2009; 32: 720-8.
46. Porte Jr D, Baskin DG, Schwartz MW 2005 Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes* 54: 1264 –76.
47. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS 2004 Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 447–52.
48. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R 2006 The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 27: 73–100.
49. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 482–7.
50. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34: 557-67.
51. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 2011; 34: 528-40.
52. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2011; 8: 272-83.
53. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl.* 2009; 32: 431-41.

54. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165:675-85.
55. A.A. MacDonald, A.W. Stewart, and C.M. Farquhar. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: a cross-sectional study in fertility clinics. *Human Reproduction*, Vol.28, No.12 2013. pp. 3178–87.
56. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, Van Wely M, Cao J, Martini AC, Eskandar M et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 19: 1–11.
57. Jensen TK, Andersson A, Jørgensen N, Andersen A, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82: 863–70.
58. Sekhavat L, Moein MR. The effect of male body mass index on sperm parameters. *Aging Male* 2010; 13: 155–8.
59. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertil Steril* 2010; 94: 2898–901.
60. Ishikawa T, Ooba T, Kondo Y, et al. Assessment of gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2007; 88: 1697-9.
61. Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism. *Pituitary*. 2010; 13: 105-10.
62. Jockenhovel F, Minnemann T, Schubert M, et al. Timetable of effects of testosterone administration to hypogonadal men on variables of sex and mood. *Aging Male* 2009; 12: 113–8.

63. Zirkin BR. Spermatogenesis: its regulation by testosterone and FSH. *Semin Cell Dev Biol* 1998;9: 417–21.
64. Singh, J. O'Neill, C. and Handelsman, D.J. (1995) Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology*, 136, 5311–21.
65. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–98.
66. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–31.
67. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol*. 2005; 173: 2072-5.
68. Liu PY, Gebski VJ, Turner L, et al. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod*. 2002; 17: 625-33.
69. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1144–51.
70. Jones TH, Darne JF. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 203–8.

71. Kung AW, Zhong YY, Lam KS, Wang C. Induction of spermatogenesis with gonadotrophins in Chinese men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Int J Androl* 1994; 17: 241–7.
72. Buchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:298–303.
73. A.A. Dwyer et al. / *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 29 (2015): 91–103.
74. Peter Y. Liu, H. W. Gordon Baker, Veena Jayadev, et al. Induction of Spermatogenesis and Fertility during Gonadotropin Treatment of Gonadotropin-Deficient Infertile Men: Predictors of Fertility Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2009; 94(3): 801–8.
75. Russell LD, Ren HP, Sinha Hikim I, Schulze W, Sinha Hikim AP 1990 A comparative study in twelve mammalian species of volume densities, volumes, and numerical densities of selected testis components, emphasizing those related to the Sertoli cell. *Am J Anat* 188: 21–30.
76. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E & Maggi M. (2012b) How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl* 14, 251–9.
77. Yoshitomo Kobori, Keisuke Suzuki, Toshiyuki Iwahata, et al. Hormonal therapy (hCG and rhFSH) for infertile men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Syst Biol Reprod Med*, 2015; 61(2): 110–112.
78. Sinisi AA, Esposito D, Bellastella G, Maione L, Palumbo V, Gandini L, Lombardo F, De Bellis A, Lenzi A & Bellastella A. (2010) Efficacy of recombinant human follicle

stimulating hormone at low doses in inducing spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 33, 618–23.

79. Rogers BJ, Bentwood BJ, Van Campen H, et al. Sperm morphology assessment as an indicator of human fertility capacity. *J Androl.* 1983; 4: 119.

80. Liu, D.Y., C. Garrett, and H.W.G. Baker, Low proportions of sperm can bind to the zona pellucida of human oocytes. *Hum Reprod*, 2003. 18(11): p. 2382-9.

81. WHO, World Health Organization laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 1999, Cambridge: Cambridge University Press.