

## TESTOSTERON VE ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI/BENİGN PROSTATİK HİPERPLAZİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### THE EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS/BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND TESTOSTERONE

Fikret Erdemir<sup>1</sup>, Uğur Boylu<sup>2</sup>, Mete Kilciler<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

<sup>3</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı

#### Özet

Alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) prevalansı 4. dekadta %8 ve 7. dekadattan sonrada %70'den fazladır. Orta ve ileri yaşlardaki erkeklerde AÜSS'lerinin en sık nedeni benign prostatik hiperplazisidir (BPH). Yaklaşık olarak 50-60 yaş arasındaki erkeklerin %50'sinde, 60-70 yaş arasındaki erkeklerin %60'ında ve 80 yaş üzerindeki erkeklerinde %90'ına yakınında çeşitli derece'lerde BPH bulunmaktadır. Erkeklerde AÜSS'lerinin patogenezi oldukça karışık olup pek çok faktörü içermektedir. Günümüze kadar AÜSS'nin patogenezi için ATP, purinerjik sistem, RhoA/Rho-kinaz yolu, nitrik oksit, substans P, yaşlılık, östrojen ve testosteron gibi pek çok klinik ve moleküler yapılar bildirilmiştir. Androjenlerin genitouriner sistemin gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Androjen reseptörlerinin üretra ve mesane epitelyal hücrelerinde geniş olarak bulunduğu bulunmuştur. Buna ilave olarak testosteron ve metabolitlerinin ratlarda otonomik sinir sisteminin bir parçası olan pelvik yapılarda refleks aktivitenin devamlılığını sağladığı gösterilmiştir. Araştırmacılar detrusor aktivitesini supres eden post sinaptik non-genomik reseptörler üzerine testosteronun etki ettiğini belirtmişlerdir. Non-adrenerjik ve non-kolinergik nörotransmitterler olarak hareket eden nitrik oksit (NO) sadece peniste değil aynı zamanda üretra, mesane ve prostat da dahil olmak üzere üriner sistemin diğer yapılarında da bulunduğu ve testosteronun üriner sistemdeki etkinliğinin olasılıkla bu yapı aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar tam olarak açık olmasa da yakın zamanlarda yapılan birkaç çalışmada AÜSS ile testosteron arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı da AÜSS/BPH ve testosteron arasındaki ilişkinin literatürler eşliğinde değerlendirilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alt üriner sistem semptomları, prostat, mesane, etiyoloji, tedavi, testosteron

#### Abstract

The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) increases from 8% in the fourth decade of life to more than 70% in the seventh decade. Benign prostatic hyperplasia is the most common cause of LUTS in middle-aged and elderly men. Approximately 50% of men aged 50 to 60 years, 60% of men aged 60 to 70 years, and up to 90% of men aged >80 years have some degree of BPH. The pathogenesis of LUTS in men is complex and multifactorial. Up to know many molecular structures and clinical factors such as ATP, purinergic system, RhoA/Rho-kinase pathway, nitric oxide, substance P, ageing, oestrogen, and testosterone have been reported to explain of the pathogenesis of the lower urinary tract symptoms. It has been reported that androgens play major role in the development of genitourinary structures. Androgen receptors have been found to be present to a large extent in the epithelial cells of the urethra and the bladder. In addition, the role of testosterone and its metabolites on maintaining the reflex activity in the pelvic part of the autonomic nervous system could be demonstrated in rats. Others have postulated the influence of testosterone on postsynaptic non-genomic receptors which are suppressing detrusor activity. Not only the penis but also in other parts of the urogenital tract nitric oxide (NO) acts as a non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter and the action of testosterone on the urogenital tract may be mediated by this system. Although it is not clear, recently, several studies have suggested a relationship between LUTS and the testosterone. The aim of this review is to evaluate the association between LUTS/BPH and testosterone with the relevant literature.

**Key Words:** Lower urinary tract symptoms, prostate, mesane, etiology, pathogenesis, testosterone

## Giriş

Sık sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma, kesik kesik idrar yapma ve sıkışma hissi gibi depolama ve boşaltım yakınmaları ile karakterize olan alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) 40 yaş üzeri erkeklerdeki en sık nedeninin benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu olduğu bildirilmekle birlikte üretra darlığı, nörolojik bozukluklar ve diabetes mellitus gibi patolojilere ikincil olarak oluşan nörojenik mesaneinde AÜSS'na neden olabileceği bilinmektedir.<sup>[1-3]</sup> Geçmiş yıllardaki nispeten sınırlı bilgilerin aksine günümüzde hem mesane ve üretra hem de prostat düz kaslarının normal fonksiyonlarının sürdürülmesinde ATP, pürinerjik sistem, RhoA/Rho-kinaz yolu, nitrik oksit ve SNP gibi pek çok faktörün rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>[4-6]</sup> Yakın zamanlı çalışmalarda, steroid yapıda bir hormon olan testosteronun da AÜSS etyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

Androjenler içerisinde testosteronun erektil fonksiyonlar ve prostat gelişimi ile fonksiyonlarının sürekliliğindeki rolü oldukça iyi bilinmekle birlikte mesane ve üretra ile prostat düz kasları üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir.<sup>[9]</sup> Testislerde, intrauterin dönemde 12. haftadan itibaren Leydig hücrelerinden salgılanan luteinizan hormon (LH) etkisi ile kolesterolden testosteron sentezlendiği ve sentezlenen bu testosteronun vücutta başta prostat olmak üzere pek çok organ ve sistemde görev aldığı bilinmektedir.<sup>[10]</sup> Erkeklerde androjen yetersizliğinin osteoporoz, erektil disfonksiyon, kas kitlesinin azalması, libido kaybı, enerji azlığı, vücut yağ oranlarında artma, anemi ve cilt atrofisi gibi patolojik durumlar ile ilişkili olduğu oldukça iyi bilinmektedir.<sup>[11-13]</sup> Bunlara ilave olarak, testosteronun alt üriner sistemin normal çalışması ile ilgili olabileceği de ortaya atılmıştır. Bununla ilişkili olarak iki ayrı incelemede, testosteronun pelvik yapının bir parçası olan otonomik sinir sisteminin refleks aktivitesinin devamı için önemli olduğu gösterilmiştir.<sup>[14,15]</sup> Diğer araştırmacılar tarafından detrusor aktivitesini baskılayan postsinaptik nongenomik reseptörlerin testosteron tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir.<sup>[16,17]</sup> Bu bilgiler ışığında kastrasyona bağlı olarak oluşan testosteron yetmezliğinin kolinerjik sinir fonksiyonlarını mesane korpusu, mesane tabanı ve üretrada değiştirdikleri gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Bundan başka Ho ve arkadaşlarının li-

teratür taramasında pelvik taban ve alt üriner sistemdeki kas dokularının androjene duyarlı olduğu gösterilmiştir.<sup>[19]</sup> Bununla ilişkili olarak kastrasyon sonucunda prostatik üretradaki düz kas relaksasyonlarının elektriksel uyarı ile azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca deneysel hayvan modellerinde androjen reseptörlerinin üretra ve trigon epiteli, detrusor kası ve üretra düz kasında olduğu gösterilmiştir.<sup>[20,21]</sup> Bu bilgiler androjenlerin mesane fonksiyonlarında ve alt üriner sistemin işlevlerini sağlamada rol oynadığını düşündürmektedir.

Nitrik oksitin (NO) genital yapılar dışında üriner yapılarıdaki düz kas relaksasyonundan da sorumlu olduğu klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[22]</sup> Buna göre, NO'in ereksiyon haricinde mesane boynu ve üretranın genişlemesinde de rol aldığı ortaya konulmuştur. NO'in, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından oluşturulduğu ve NOS'in da ürogenital yapıda androjen bağımlı olduğu ratlarda gösterilmiştir.<sup>[23]</sup> İnsanlarda mesanedeki nöronların %72-96'sının NOS içerdiği görülmektedir. Bu bilgiden hareketle testosteron yetersizliğinin NOS yapımı ve dolayısı ile NO yapımını engelleyerek üriner sistemde düz kas relaksasyonu yetersizliğine yol açıp alt üriner sistem yakınmalarına neden açabileceği düşünülebilir. Siklik nükleotidlerin NO ilişkili düz kas relaksasyonunda ikincil modülatör olarak görev yaptıkları bilinmektedir. Üriner sistemde mesane, üretra ve prostat dokularında PDE5'lerin varlığı rat ve insanlarda gösterilmiştir.<sup>[24-26]</sup> Bilindiği üzere PDE5, NO/cGMP sinyal yolunu inhibe etmekte ve siklik nükleotidlerin seviyelerinin düzenlenmesinde ya da onların etkinliklerinde rol almaktadırlar. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin PDE5 aktivitesini bloke ederek mesane disfonksiyonlarında irritatif olarak kabul edilen depolama semptomlarını azaltabileceği bildirilmiştir.<sup>[27-30]</sup> Bir çalışmada kastrasyonun PDE5 ekspresyonunu azalttığı, testosteron replasman tedavisinin ise rat mesanesinde PDE5 ekspresyonunu tekrar düzelttiği bulunmuştur.<sup>[31]</sup> Buna göre testosteronun AÜSS üzerine olan etkisinin muhtemelen bu nörotansmitter aracılığı ile olduğu belirtilmektedir.<sup>[32]</sup> Burada özetle, testosteronun NOS ekspresyonunu artırarak NO yapımını sağladığı, PDE5 ekspresyonunu arttırdığı ve bu etkilerine bağlı olarak düz kas relaksasyonu sağladığı düşünülmektedir.

Her ne kadar testosteron ve dihidrotestosteronun (DHT) prostat gelişimi ve büyümesi için önemli oldu-

ğu bilinse de bu hormonların mesane çıkım obstrüksiyonu ve AÜSS üzerine olan olası etkileri konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Platz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada testosteron ile AÜSS arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir.<sup>[33]</sup> Benzer şekilde Rohrmann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da testosteronun AÜSS ile ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur.<sup>[34]</sup> Buna karşın, yukarıdaki çalışmaların aksine ortalama yaşları 58 yıl olan ve prostat kanseri öyküsü bulunmayan 158 erkek olgunun 20.3 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada testosteron ve dihidrotestosteron ile AÜSS arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da testosteron seviyesi normal olan olgularda biyoyararlı testosteron seviyesi hipogonadal konsantrasyonlarda olan olgulara göre daha az AÜSS (%56) izlenmiştir. Bu çalışmada total testosteron, östradiol (E<sub>2</sub>), testosteron/E<sub>2</sub> ile DHT ya da dihidroepiandrosteron ile AÜSS arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmektedir.<sup>[35]</sup> Robertson ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada total testosteron ve AUA-SI arasında 320 olgunun değerlendirilmesi sonrası negatif bir ilişki saptanmıştır.<sup>[36]</sup> Yaşları 30-79 arasında değişen 5506 erişkin Boston'da yaşam tarzları, psikososyal faktörler, komorbiditeler ve ürolojik yakınmalar açısından incelenmişlerdir.<sup>[37]</sup> Bütün olgular içinde AÜSS oranı %19 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar AUA-SI ile total testosteron ve biyoyararlı testosteron arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirirlerken yaş düzeltmesinden sonra sadece biyoyararlı testosteron ile anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Miwa ve arkadaşları ise total testosteron ve serbest testosteron seviyelerinin değerlendirilmesi sonrası sadece serbest testosteron ile IPSS arasında ters yönde anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[38]</sup> Tan ve arkadaşları da çalışmalarında yaşları 60-90 yıl arasında değişen BPH tanılı popülasyonda yalnızca serum serbest testosteron seviyesi ile BPH/AÜSS arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğunu total testosteron ile BPH arasında 70 yaş üzerinde doğrudan ilişki saptadıklarını bildirmektedirler.<sup>[39]</sup> Yukarıdaki sonuçlar benzer pek çok araştırmada ortaya konulmuştur.<sup>[40,41]</sup> Çalışmaların çoğunda olguların değerlendirilmesi yalnızca uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) gibi sorgulama formları ile yapılmıştır. Koritziadis ve arkadaşlarının androjenler ile AÜSS/BPH/obs-

trüksiyon arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada ise semptomatik BPH tanısı olan 25 olgu ürodinamik parametrelerde dahil olmak üzere incelenmiştir. Bu çalışmada 10 hasta düşük 15 hasta ise normal serbest testosteron seviyesine sahip olarak görülmektedir.<sup>[42]</sup> Buna göre yukarıdaki çalışmada serum serbest testosteron seviyesi, Pdet-Qmax ile negatif olarak ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 14 hastada detrusor aşırı aktivitesi saptanmış olup bunların detrusor aşırı aktivitesi olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük serbest testosteron seviyesine sahip oldukları bulunmuştur. Serbest testosteron seviyesi <60 pg/mL olan bütün olgularda detrusor aşırı aktivitesi olduğu görülmüştür. Bu çalışmada sonucunda klinik olarak mesane çıkım obstrüksiyonu olan olgularda düşük testosteron seviyelerinin Pdet-Qmax ile negatif olarak korele olduğu saptanmıştır. Testosteron/östrojen oranının ratlarda non-bakteriyel prostatit ve obstrüktif işemeye neden olabileceği düşünülerek 16 erişkin erkek ratın incelendiği bir başka çalışmada ürodinamik incelemeler ile anestezi altında rabdosfinkter kasının elektiriksel aktivitesi araştırılmıştır.<sup>[43]</sup> Çalışmada Testosteron/östrojen oranının azaldığı hipoandrojenik hayvanlarda prostatik inflamasyon ile non-obstrüktif işeme saptanmıştır. Testosteron/östrojen oranının azaldığı hiperandrojenik ratlarda inflamasyonun agresivitesi %50 azalmış olup rabdosfinkter disfonksiyonu ile ilişkili üretral obstrüksiyon azalmıştır. Bu çalışmadaki bulgular yaş ya da obezite ilişkili T/E azalmasının (hipoandrojenik durum) üretral obstrüksiyona neden olduğunu desteklemektedir. Şimdiye kadar herhangi bir çalışmada yüksek testosteron seviyesinin artmış AÜSS ile ilişkili olduğunu gösteren bulgu bulunmamaktadır.

Testosteron ile AÜSS ilişkisi daha çok erkek olgularda ya da erkek ratlarda araştırılırken literatürde yalnızca bir çalışmada testosteron seviyesi ve mesane yapısal özelliklerinin dişi ratlarda araştırıldığı görülmektedir.<sup>[44]</sup> Bu çalışmada östrojen, progesteron ve testosteron gibi steroid yapıdaki hormonların dişi mesanesinde vaskülarizasyon ile morfolojiye olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada ratlar, kontrol grubu, ooferektomi, düşük doz estradiol verilenler, yüksek doz estradiol verilenler, progesteron verilenler, estradiol+progesteron verilenler ile testosteron alanlar olmak üzere 7 gruba ayrılmış olup toplam 4 haftanın sonunda hem hormon düzeyleri hem de mesane ağır-

lık ve kalınlığı ölçülmüştür. Oofektomi yapılan ratlarda kontrol grubuna göre mesane duvar kalınlığının daha az olduğu kollajen birikimlerinin varlığı görülmüştür. Östrojen bu değişiklikleri geri çevirmiş olup testosteronunda mesane duvar kalınlığını arttırdığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada oofektomi grubunda azalan vasküler endotelial büyüme faktörü'nün (VEGF) östrojen ve testosteron verilmesi ile arttığı gösterilmiştir. Buna göre östrojen ve testosteronun mesanedeki detrusor atrofisini önlediği gösterilmiştir.

#### **Klinik çalışmalarda testosteron replasman tedavisinin etkileri**

Testosteronun mesane fonksiyonları üzerine olan etkisi ile ilgili ilk bilgi Holmang ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır.<sup>[45]</sup> Holmang ve arkadaşları çalışmalarında plasebo ile karşılaştırdıklarında testosteron replasman tedavisi yapılan hastalarda maksimum idrar akım hızı ve ortalama idrar volümünün daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Geç başlayan hipogonadizm ve BPH'ı olan olgularda testosteron replasman tedavisinin AÜSS üzerine pozitif etkisi Kalinchenko ve arkadaşları tarafından da ortaya konulmuştur.<sup>[46]</sup> Bundan başka iki ayrı çalışmada geç başlayan hipogonadizmi olgularda testosteron replasman tedavisinin IPSS skorlarını anlamlı olarak düzelttiği gösterilirken bir çalışmada 26 haftalık testosteron replasman tedavisi sonrası IPSS'de minimal değişim olduğu belirtilmektedir.<sup>[41,47]</sup> Ancak yukarıda belirtilen söz konusu bu çalışmalar plasebo kontrollü olmaması, açık uçlu olması ve kanıt düzeyinin yüksek olmaması nedeni ile eleştirilmektedir. Japonya da yapılan bir başka çalışmada geç başlayan hipogonadizmi olan olgulara androjen replasman tedavisi verilmesinin AÜSS ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Toplam 21 olgunun incelenmesi sonrası androjen replasman tedavisinin AÜSS'lerini düzeltmediği bildirilmiştir.<sup>[48]</sup>

Androjenlerin prostatın glandüler yapısını stimüle ettiği bilindiği için replasman tedavilerinin prostat hacmi üzerine olan etkisi çeşitli araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda androjen replasman tedavisinin prostat volümü ve prostat hacmini anlamlı olarak arttırmadığı gösterilmiştir.<sup>[49,50]</sup> Bir çalışmada testosteron replasman tedavisini 8 ay boyunca alanlarda prostat hacminin sadece %12 oranında arttığı gösterilmiştir. Toplam 40 olgunun ince-

lendiği prospektif randomize bir çalışmada üroflowmetri ve IPSS'de anlamlı değişikliklerin olmadığı belirtilmektedir.<sup>[51]</sup>

Metabolik sendromun bir parçası olan obezite düşük testosteron ve AÜSS ile ilişkili olabilmektedir. Metabolik sendrom otonomik sistemde hiperaktivite ile karakterizedir. Bazı çalışmalar plazma testosteron seviyelerinin normale getirilmesinin metabolik sendrom komponentlerine pozitif katkı sağladığını ve spesifik olmayan inflamasyon belirteci üzerine pozitif etki gösterdiğini ve IPSS skorlarını düzelttiği gösterilmiştir.<sup>[52,53]</sup> Haider ve arkadaşları tarafından metabolik sendromlu olgularda testosteron seviyesinin normale döndürülmesinin AÜSS'lerini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[54]</sup> Ancak bu çalışmaların plasebo kontrollü olmadığını altını çizmek gerekmektedir. Bir çalışmada AÜSS olan erkeklerin beşte birinde hipogonadizm bulunmuştur. Ancak bu durumun semptom skorlarına yansımadağı gösterilmiştir.<sup>[55]</sup> Bu çalışmada serum testosteron seviyelerinin düzeltilmesi IPSS skorlarının düzelmesini ve rezidü idrarın azalmasını sağladığı gibi metabolik sendromun düzeltilmesine de katkısı olmuştur. Metabolik sendromda azalan testosteron seviyelerinin mi yoksa artan otonomik hiperaktivitenin mi AÜSS'yi daha çok arttırdığı net değildir.<sup>[56,57]</sup> Ayrıca olguların çoğunun hafif semptomlarının olduğu ve semptom şiddetine göre değerlendirilmediği anlaşılmaktadır. Bir başka pilot çalışmada testosteron undekanoatın geç başlayan hipogonadizmi olgularda AÜSS'ye olan pozitif etkileri gösterilmiştir.<sup>[46]</sup>

Literatürde parenteral testosteron undekanoat'ın AÜSS üzerine anlamlı etki gösterdiği ve IPSS skorlarını azalttığı bildirilmektedir.<sup>[58]</sup> Yine bir çalışmada testosteron 50 mg jelin günlük 9 ay boyunca geç başlayan hipogonadizmi olgulardaki etkisi araştırılmış ve bu sonuçlar parenteral verilen testosteron undekanoat ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada parenteral tedavi kolunda testosteron seviyelerinin daha fazla yükseldiği ve IPSS skorlarının diğer gruba göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir. Bu olgular testosteron jelden parenteral testosteron undekanoat'a geçince IPSS'deki düzelmeye daha anlamlı olmuştur.<sup>[59]</sup> Bir çalışmada prospektif olarak testosteron tedavisinin geç başlayan hipogonadizmi olgularda AÜSS'lerine olan etkisi araştırılmıştır.<sup>[60]</sup> Çalışmaya yaşları 38-73 arasında değişen toplam 25 olgu alınmış olup

transdermal olarak bir yıl boyunca 50-100 mg testosteron kullanan olgular ürokinamik olarak, IPSS, AMS, IIEF-5 skorları ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hem IIEF-5 hem de AMS skorlarında anlamlı artış sağlanırken maksimal mesane kapasitesi ile mesane kompliansı ve maksimum işeme sırasındaki ortalama detrusor basıncının anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre araştırmacılar testosteron tedavisi ile cinsel fonksiyonların düzelmesine ilave olarak AÜSS'nında düzeldiğini ve testosteronun AÜS'de rolünün olduğunu bildirmektedirler. Kalinchenko ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise testosteron tedavisinin AÜSS üzerine etkisi incelenmiştir. Buna göre 10 olguya 3 ay boyunca 50 mg testosteron jel, 20 olguya 26 hafta boyunca 1000 mg testosteron undekanoat verilmiş olup tedavi sonrası T seviyesinin normal değerlere çıktığı belirtilmektedir.<sup>[46]</sup> Bu çalışmada IIEF ve AMS skorlarına ilave olarak IPSS skorlarının da düzeldiği gösterilmiştir. Buna göre araştırmacılar geç başlayan hipogonadizmde T verilmesinin AÜSS düzelttiğini bunun da tam olarak açık olmasa da nitrik oksit ya da fosfodiesterazlar üzerinden

yapıldığını düşündüklerini belirtmektedirler. Testosteron replasman tedavisi yapılan 85 hasta değerlendirilmiş olup toplam 38 (45%) hastanın 2 yılın üzerindeki takipleri incelenmiştir. Bu gruptaki hastaların %15'inde AÜSS artmıştır. Kalan 38 hastada AÜSS çeşitli derecelerde düzelmiştir.<sup>[61]</sup> Buna karşılık hipogonadotroik hipogonadizmi olan ve hormon replasman tedavisi alan toplam 78 olgu 75 olguluk kontrol grubu ve hormon replasman tedavisi almayan 47 olguluk hipogonadotropik hipogonadizmi olan olgularla karşılaştırılmış olup 6 aydan uzun süren çalışmanın sonunda hipogonadotropik erkeklerde testosteron tedavisinin testosteron seviyesini normale getirmesine rağmen işeme fonksiyonları ve prostat volümüne anlamlı olarak etki etmediği gösterilmiştir.<sup>[49]</sup> Sonuç olarak androjen yetersizliğinin AÜSS'lerinin patofizyolojisinde yer aldığına dair güçlü inanışlar ve şimdilik kısıtlı düzeyde kanıt mevcuttur. Yapılan laboratuvar ve klinik çalışmalarda androjen replasmanı ile AÜSS'nin azaldığı yönündeki izlenim ağırlık kazanmaktadır. Yapılacak geniş serili randomize klinik çalışmalarla androjen replasmanının AÜSS üzerine etkileri açıklığa kavuşacaktır.

### Kaynaklar

1. Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms-what do we know? J Urol 2009;182:32-7.
2. Akdaş A, Çam H, Özveri H: Benign Prostat Hiperplazisi, Temel Üroloji, Anafarta K, Editors. 1998:833-53.
3. Homma Y. Lower urinary tract symptomatology: Its definition and confusion. Int J Urol 2008;15:35-43.
4. Chopra B, Gever J, Barrick SR, Hanna-Mitchell AT, Beckel JM, Ford AP, Birdler LA. Expression and function of rat urothelial P2Y receptors. Am J Physiol Renal Physiol 2008;294:821-9.
5. Khattab MM, Al-Hrasen MN, El-Hadiyah TM. Contractile activity of ATP and diadenosine tetraphosphate on urinary bladder in the rat: role of A1- and P2X-purinoceptors and nitric oxide. Auton Autacoid Pharmacol 2007;27:55-62.
6. Deka DK, Brading AF. Nitric oxide activates glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channels in urinary bladder myocytes through a c-GMP-dependent mechanism. Eur J Pharmacol 2004;10;492:13-9.
7. Chavalmane AK, Comeglio P, Morelli A, Filippi S, Fibbi B, Vignozzi L, Sarchielli E, Marchetta M, Failli P, Sandner P, Saad F, Gacci M, Vannelli GB, Maggi M. Sex Steroid Receptors in Male Human Bladder: Expression and Biological Function. J Sex Med 2010;20.
8. Pandita RK, Persson K, Hedlund P, Andersson KE. Testosterone-induced prostatic growth in the rat causes bladder overactivity unrelated to detrusor hypertrophy. Prostate 1998;35:102-8.
9. Hwang TI, Lin YC. The relationship between hypogonadism and erectile dysfunction. Int J Impot Res 2008;20:231-5.
10. Kadioğlu A. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. 2004;259-268.
11. Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009;5:113-21.
12. Palmer BF. Outcomes associated with hypogonadism in men with chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2004;11:342-7.
13. Blute M, Hakimian P, Kashanian J, Shteynshluyger A, Lee M, Shabsigh R. Erectile dysfunction and testosterone deficiency. Front Horm Res 2009;37:108-22.
14. Keast JR. The autonomic nerve supply of male sex organs-an important target of circulating androgens. Behav Brain Res 1991;105:81-92.
15. Keast JR. Effects of testosterone on pelvic autonomic path-

- ways: progress and pitfalls. *Auton Nerv Syst.* 2000;15:79:67-73.
16. Watkins TW, Keast JR. Androgen-sensitive preganglionic neurons innervate the male rat pelvic ganglion. *Neuroscience* 1999;93:1147-57.
  17. Hall R, Andrews PL, Hoyle CH. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 2002;9:449:301-9.
  18. Juan YS, Onal B, Broadaway S, Cosgrove J, Leggett RE, Whitbeck C, De E, Sokol R, Levin RM. Effect of castration on male rabbit lower urinary tract tissue enzymes. *Mol Cell Biochem* 2007;301:227-33.
  19. Ho MH, Bhatia NN, Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:405-9.
  20. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, Moran C, Marcovici I, Prins GS. Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. *Neurourol Urodyn* 1995;14:87-96.
  21. Pradidarcheep W. Lower urinary tract symptoms and its potential relation with late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2008;11:51-5.
  22. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008;26:603-9.
  23. Chamness SL, Ricker DD, Crone JK, Dembeck CL, Maguire MP, Burnett AL, Chang TS. The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat. *Fertil Steril* 1995;63:1101-7.
  24. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006;98:1259-63.
  25. Kaplan SA, Gonzalez RR. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol* 2007;9:73-7.
  26. Uckert S, Hedlund P, Andersson KE, Truss MC, Jonas U, Stief CG. Update on phosphodiesterase (PDE) isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future. *Eur Urol* 2006;50:1194-207.
  27. McVary KT, Siegel RL, Carlsson M. Sildenafil citrate improves erectile function and lower urinary tract symptoms independent of baseline body mass index or LUTS severity. *Urology* 2008;72:575-9.
  28. Andersson KE, Uckert S, Stief C, Hedlund P. Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn* 2007;26:928-33.
  29. Kaplan SA, Gonzalez RR. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol* 2007;9:73-7.
  30. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010;105:502-7.
  31. Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, Vannelli GB, Mancina R, Forti G, Maggi M. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol* 2005;47:409-16.
  32. Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, Chavalmane AK, Sarchielli E, Fibbi B, Saad F, Sandner P, Ruggiano P, Vannelli GB, Mannucci E, Maggi M. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J Sex Med* 2009;6:3274-88.
  33. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Longcope C, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Plasma steroid hormones, surgery for benign prostatic hyperplasia, and severe lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:285-9.
  34. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, Basaria S, Tsilidis KK, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Urology* 2007;69:708-13.
  35. Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Lakin C, Barrett-Connor E. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int* 2010;105:1554-9.
  36. Robertson C, Link CL, Onel E, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, Kiemeny L, Lee C, Boyle P, McKinlay JB. The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UREPIK studies. *BJU Int* 2007;99:347-54.
  37. Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, Link CL, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey. *BJU Int* 2007;100:321-6.
  38. Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Association between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men. *Urology* 2008;72:552-5.
  39. Tan MO, Karabiyik I, Uygur MC, Diker Y, Erol D. Serum concentrations of sex hormones in men with severe lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia.

- Int Urol Nephrol 2003;35:357-63.
40. Chang IH, Oh SY, Kim SC. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol* 2009;182:215-20.
  41. Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F, Gooren LJ. Lower urinary-tract symptoms and testosterone in elderly men. *World J Urol* 2008;26:359-64.
  42. Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, Doumanis G, Fokitis I, Koritsiadis S, Constantinides C. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 2008;101:1542-6.
  43. Yatkin E, Bernoulli J, Talvitie EM, Santti R. Inflammation and epithelial alterations in rat prostate: impact of the androgen to oestrogen ratio. *Int J Androl* 2009;32:399-410.
  44. Yu Y, Shen Z, Zhou X, Chen S. Effects of steroid hormones on morphology and vascular endothelial growth factor expression in female bladder. *Urology* 2009;73:1210-7.
  45. Holmäng S, Mårin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *Prostate* 1993;23:99-106.
  46. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, Mskhalaya GJ, Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 2008;11:57-61.
  47. Mskhalaya G, Rozhivanov RV, Nesterov MN, Kalinchenko SY. (2006) The efficiency and safety of human chorionic gonadotropin (HCG) therapy on low urinary tract symptoms (LUTS) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH). In: Fifth congress of the International Society for the Study of the Aging Male. Salzburg, Austria.
  48. Takao T, Tsujimura A, Nakayama J, Matsuoka Y, Miyagawa Y, Takada S, Nonomura N, Okuyama A. Lower urinary tract symptoms after hormone replacement therapy in Japanese patients with late-onset hypogonadism: a preliminary report. *Int J Urol* 2009;16:212-4.
  49. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:341-9.
  50. Holmang S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *Prostate* 1993;23:99-106.
  51. Hwang TI, Chen HE, Tsai TF, Lin YC. Combined use of androgen and sildenafil for hypogonadal patients unresponsive to sildenafil alone. *Int J Impot Res* 2006;18:400-4.
  52. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia* 2008;40:259-64.
  53. In Ho Chang, Seung Young Oh and Sae Chul Kim. A Possible Relationship Between Testosterone and Lower Urinary Tract Symptoms in Men. *J urol* 2009;182, 215-20.
  54. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia* 2009;41:7-13.
  55. Schatzl G, Brössner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, Szalay A, Djavan B, Schmidbauer CP, Söregi S, Madersbacher S. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Urology* 2000;55:397-402.
  56. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000;83;1:49-57.
  57. Kasturi S, Russell S, McVary KT. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2006;7:288-92.
  58. Saad FG LJ, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007;53:353-357.
  59. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008;29:102-105.
  60. Karazindiyanoglu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2008;11:146-9.
  61. McLaren D, Siemens DR, Izard J, Black A, Morales A. Clinical practice experience with testosterone treatment in men with testosterone deficiency syndrome. *BJU Int* 2008;102:1142-6.

---

**Yazışma Adresi**

Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı  
fikreterdemir@mynet.com fikreterdemir2003@yahoo.com

Tel: 0 505 697 10 52

---