

# Testosteron replasman tedavisi prostat kanseri, kardiyovasküler ve nörolojik patolojiler arasındaki ilişkinin kanıta dayalı değerlendirilmesi: Önleyici mi, tetikleyici mi?

## The evidence based association of testosterone replacement therapy and prostatic carcinoma, cardiovascular system, and neurological pathologies: Is it preventive or triggering factor?

Ali Atan<sup>1</sup>, İsa Özbey<sup>2</sup>

### ÖZ

Testosteron (T), hipotalamus, hipofiz ve testis arasındaki bağlantı sonucu üretilen bir hormondur. T'un pek çok organ ve sistem üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bilinmektedir. Bu faydalı etkilerine karşın, prostat, kardiyovasküler sistem (KVS) ve serebrovasküler olaylar (CVA) üzerinde bazı olumsuz etkiler oluşturduğu ile ilgili endişeler de vardır. T'un prostat kanseri ile olan ilişkisi son yıllarda yoğun olarak çalışılmış ve endojen T düzeyi ile T replasman tedavisi (TRT)'nin prostat kanseri oluşumunda bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak yeni çalışmalar TRT'nin iskemik serebrovasküler inme, geçici iskemik atak ve miyokard enfarktüsü riskini artırdığı, bu riskin ilk iki yılda fazla olduğu ve tedavinin ikinci yılından sonra stabil hale geldiği bildirilmiştir. Son yayınlar, yaşlı erkeklerde özellikle tedavinin ilk iki yılında TRT'nin KVS ve nörolojik zararlarının faydalarından daha ağır bastığına işaret etmektedir. Bu derlemede, mevcut uluslararası literatür gözden geçirilerek, TRT'nin prostat, KVS ve CVA üzerindeki etkileri sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Testosteron replasman tedavisi, prostat, kardiyovasküler sistem, serebrovasküler sistem

### ABSTRACT

Testosterone (T) is a hormone produced by the connection between the hypothalamus, pituitary and testis. It is known that T has positive effects on many organs and systems. In spite of these beneficial effects, there are concerns about some adverse effects on the prostate, cardiovascular system (CVS) and cerebrovascular accident (CVA). The association of T with prostate cancer, CVS and CVA have been intensively studied in recent years and it has been shown that endogenous T levels and T-replacement therapy (TRT) have no effect on prostate cancer formation. However, current use of TRT among aging men with low testosterone levels was associated with an increased risk of a composite of ischemic stroke, transient ischemic attack, and myocardial infarction. The association was highest in the first 2 years of use. In aging men, the potential cardiovascular and cerebrovascular risks of TRT should be weighed against its expected benefits.

In this review, we present the effects of TRT on the prostate, CVS and CVA by reviewing the current international literature.

**Keywords:** Testosterone replacement therapy, prostate, cardiovascular system, cerebrovascular system

**Y**eni teknolojilerin ve uygulamaların geliştirilmesi sonucu hastalıkların erken tanı ve tedavilerinin yapılması, koruyucu hekimlik kavramının yaygınlaşması, kişilerin hastalıklara karşı farkındalıklarının artması sonucu hekime daha sık gitmeleri ve hekimlere ulaşımın daha kolay hale gelmesi ile beklenen yaşam süresinde belirgin bir artış olmuştur. Buna bağlı olarak, kliniğe gelen yaşlı erkek

popülasyonu da anlamlı düzeyde fazlaşmıştır. Yaşlanan erkeklerde ortaya çıkan önemli sağlık sorunlarından bir tanesi testosteron düzeyinin azalmasıdır. Yaşlanan erkeklerde testosteron azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tabloya “Geç Başlangıçlı Hipogonadizm” adı verilmektedir.

Testosteron eskiden sanıldığı gibi sadece genital organlar ve cinsel fonksiyonlar üzerinde etkili bir hormon değildir. Testosteronun deri, karaciğer, beyin, adale, böbrekler, kemik ve kemik iliği üzerinde de önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>[1,2]</sup> Yapılan klinik çalışmalarda testosteronun libidoyu, ereksiyon fonksiyonunu, kemik mineral dansitesini, adale kitlesini ve adale gücünü, hematopoezi artırdığı, yağ kitlesini azalttığı, kardiyovasküler sistem, ruh hali, bilişsel fonksiyonlar, enerji düzeyi ve insülin duyarlılığı

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Prof. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, 00250 Erzurum, Türkiye

Tel. +90 532 387 99 02

E-mail: isaozbey@yahoo.com

**Geliş/ Received:** 22.06.2019

**Kabul/ Accepted:** 08.09.2019

üzerinde de olumlu etkisinin olduğu saptanmıştır. Ancak spermatogenez üzerinde kuvvetli kanıtlarla olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>[3]</sup>

Testosteronun bu etkilerinin anlaşılmasından sonra testosteron yerine koyma tedavisine ilgi ve istek artışı olmuş ve son 20 yıldır testosteron reçetelenmesinde yaklaşık 4 kata ulaşan bir artış saptanmıştır.<sup>[4-6]</sup> Ancak elde ettiğimiz olumlu verilere rağmen henüz testosteron yerine koyma tedavisi kullanımı ile ilgili bazı endişelerden tam olarak kurtulmuş değiliz. Testosteron yerine koyma tedavisi yapılan erkeklerin bu tedavi öncesi ve esnasında prostat, kardiyovasküler ve nörolojik sağlık açısından değerlendirilmesi çok önemlidir.

## Testosteron replasman tedavisi ve prostat kanseri arasındaki ilişkinin kanıta dayalı değerlendirilmesi: Önleyici mi, tetikleyici mi?

Testosteron yerine koyma tedavisi ile ilgili prostat sağlığı açısından endişe duyulan konular endojen serum testosteron düzeyinin prostat kanseri oluşumundaki etkisi, testosteron yerine koyma tedavisinin prostat kanseri oluşumundaki rolü, prostat kanseri için yüksek risk grubunda olan ve prostat kanseri tanısı almış kişilere testosteron yerine koyma tedavisinin verilip verilemeyeceğidir. Uzun yıllar testosteron yerine koyma tedavisinin prostat kanserine neden olabileceği veya gizli prostat kanserini alevlendirebileceğinden korkmaktaydık. Ancak yapılan çalışmalarda ne vücudun ürettiği testosteron düzeyinin ne de dışarıdan verilen testosteron tedavisinin prostat kanseri gelişmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Prostat kanseri için yüksek risk grubunda olan kişilerde ve hatta lokalize prostat kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış ve rekürrens açısından düşük risk grubunda olan kişilerde bile en az 1 yıllık bir takip süresi sonrasında hastalık nüksü yok ise testosteron azalmasına bağlı klinik yakınmalar varlığında testosteron yerine koyma tedavisinin yapılabileceği yönünde güncel verilere sahibiz. Henüz radyoterapi yapılmış prostat kanseri olgularında durum radikal prostatektomi yapılmış olanlardaki kadar açık değildir. Daha fazla kapsamlı çalışmalara gerek vardır. Güncel verilere dayanarak prostat kanseri tanısı almış kişilerde radikal prostatektomi ve radyoterapi sonrası testosteron yerine koyma tedavisi yapılması gerekli olduğunda detaylı olarak bilgilendirilme, onay imzalarının alınması ve yakın takipte tutulma zorunluluğu vardır. Ancak bu bilgilere rağmen hala daha ileri evre prostat kanseri olgularında testosteron yerine koyma tedavisi kesin olarak kontrendikedir.<sup>[7-9]</sup> Hem Avrupa Üroloji Derneğinin hem de Amerikan Üroloji Derneğinin

Erkek hipogonadizmi ile ilgili güncel kılavuzlarında da bu olumlu sonuçlar ifade edilmektedir.<sup>[10,11]</sup> Elimizdeki mevcut veriler bu konuda bizleri cesaretlendirmesine karşın daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu daha uzun takipli çalışmalar ile günümüz verilerinin desteklenmesine kadar henüz bu konuda çok dikkatli olmalıyız.

## Testosteron replasman tedavisi ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkinin kanıta dayalı değerlendirilmesi: Önleyici mi, tetikleyici mi?

Testosteron yerine koyma tedavisinin artması sonrası endişe kaynağı olan konulardan bir tanesi bu tedavinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileridir. Uluslararası literatürde testosteronun kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkiler yaptığını belirten bazı çalışmalar olmasına karşın bu çalışmaların yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalar olmadıkları ortaya konulmuştur. Bu olumsuz sonuç veren çalışmalardan çok daha fazla çalışmada testosteron yerine koyma tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>[12]</sup> Testosteronun kardiyak etkilerinin incelendiği bir derleme makalede testosteronun endotel üzerindeki etkisi ile vasodilatasyon yaparak periferik ve koroner kan akımını fazlaştırdığı, sistemik vasküler direnci ve sol ventrikül diastol sonu basıncını azaltarak kardiyak atımı artırdığı, kardiyovasküler enflamasyon ve ateroskleroz belirteçleri üzerine de anlamlı bir etki oluşturmadığı, kardiyak iletim açısından depolarizasyon esnasında ve hemen sonrasında aksiyon potansiyelini azaltarak Q-T aralığını kısalttığı ve antiaritmik bir etki oluşturduğu, miyokard üzerinde STAT-3 (Signal Transducer and Activator of Transcription-3) aktivasyonu ile reperfüzyon hasarını azalttığı ifade edilmektedir. Ancak lipit düzeyleri ve aterom oluşumu üzerinde net bir etkisinin bulunmadığı sadece tromboksan A-2 reseptör aktivasyonu ile trombosit agregasyonunu artırarak tromboz riskini biraz artırdığı belirtilmektedir.<sup>[3]</sup>

Morgantaler ve ark.'nın yaptıkları 1940 ile 2014 yılları arasında "testosteron, androjenler, insan, erkek, kardiyovasküler, inme, serebrovasküler olay, miyokardiyal enfarktüs, kalp krizi, ölüm ve mortalite" anahtar kelimeleri ile yapılan Medline taraması sonucu ulaştıkları makalelerin bir derlemesinde testosteron tedavisinin mortalite, koroner arter hastalığı sıklığı, koroner arter hastalığı ciddiyeti, karotis intima-media kalınlığı, obezite/yağ kitlesi, lipit profili, glisemik kontrol, enflamatuar belirteçler (CRP, TNF-alfa) ve kalp yetmezliği ile ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen kanıtlar değerlendirilmiş ve kanıt düzeyleri saptanmıştır. Bu derlemede total, biyoaktif ve serbest testosteronun düşük düzeylerinin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı

mortalite için risk artışına neden olduğu (kanıt düzeyi 2a); total, biyoaktif ve serbest testosteronun düşük düzeylerinin gizli koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu (kanıt düzeyi 2a); total, biyoaktif ve serbest testosteron düzeylerinin koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ters orantılı olduğu (kanıt düzeyi 2a); total, biyoaktif ve serbest testosteron düzeylerinin karotis intima-media kalınlığının ve/veya karotis plak volümü ile ters korelasyonlu olduğu (kanıt düzeyi 2a); testosteron tedavisinin obezite ve yağ kitlesinde anlamlı azalma ile ilişkili olduğu (kanıt düzeyi 1b); testosteron tedavisinin total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinde küçük azalmalara yol açtığı ancak trigliserid düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı (kanıt düzeyi 2a); testosteron tedavisinin diyabetik ve prediyabetik erkeklerde serum glukoz düzeyinde, hemoglobin A1 c düzeyinde ve insülin direncinde azalma yaptığı (kanıt düzeyi 1a); testosteron tedavisinin enflamatuar belirteç düzeylerinde devamlılık göstermeyen bir azalma ile ilişkili olduğu (kanıt düzeyi 1b); testosteron tedavisinin egzersiz ile semptomatik anjina başlamasını geciktirdiği (kanıt düzeyi 1b); testosteron tedavisinin semptomatik konjestif kalp yetmezliği olan erkeklerde egzersiz kapasitesini artırdığı ve oksijen tüketimini düzelttiği (kanıt düzeyi 1a) saptanmıştır.<sup>[13]</sup>

Mevcut çalışma verileri testosteron yerine koyma tedavisinin kardiyovasküler açıdan faydalı olduğunu göstermesinin yanında testosteron düşüklüğünün ciddi kardiyovasküler olaylar ve mortalite açısından bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Anderson ve ark.'nın çalışmasında bu görüş desteklenmektedir.<sup>[14]</sup> Hackett tarafından yazılmış çok yeni bir derleme makalede de düşük testosteron düzeyinin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>[15]</sup> EAU kılavuzunda da hipogonadal erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisinin önemli kardiyovasküler yan etkilere yol açmadığı belirtilmektedir. Ancak hala ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda sıvı retansiyonu riskinden dolayı testosteron yerine koyma tedavisinin kontrendike olduğu kabul edilmektedir.<sup>[17]</sup> AUA kılavuzunda da düşük testostere düzeyinin ciddi kardiyovasküler olaylar açısından risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Ancak bir kardiyovasküler olay sonrası 3–6 aylık bir bekleme sonrası testostere yerine koyma tedavisinin uygun bulunmaktadır.<sup>[16]</sup>

Kurumsal anlamda ise bu konuya yaklaşım net değildir. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'nun 2014 ve 2015 yıllarında bazı açıklamalarda bulunmuştur. İlk olarak Eylül 2014 yılında testosteron tedavisinin kullanımı ve testosteron tedavisinin kardiyovasküler risklerini incelemek üzere bir tavsiye komitesi toplamıştır. Komiteden testosteron tedavisinin güncel endikasyonları konusunda görüş vermeleri ve testosteron üreticilerinden testosteron kullanımı ile ilgili

kardiyovasküler riskleri saptamak için çalışmalar yapmaları istenmiştir. Komite üyeleri testosteron tedavisi almış hastalarda anlamlı bir kardiyovasküler risk oluşturduğu konusunda yeterli kanıtların olmadığı sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte komite yaşlı, diyabetik ve obezite gibi yüksek kardiyovasküler riski olan kişilerde testosteron tedavisinin emniyeti için daha ileri çalışmalara gerek olduğunu vurgulamıştır. Daha sonra Mart 2015'te Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu testosteron tedavisi kullanımı ile ilgili önerilerini netleştirmiş ve testosteron tedavisinin sadece özel tıbbi durumlara bağlı dökümente edilmiş testosteron düşüklüğü olan erkeklerde onaylandığını beyan etmiştir. Komite ayrıca semptomatik olsa bile testosteronu düşük yaşlı erkeklerde testosteron tedavisinin faydaları ve emniyetinin açık olmadığını da ifade etmiştir. Son olarak Haziran 2015'te Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu testosteron ürünü üreticilerinin prospektüslere ilave uyarılar içerecek şekilde değişiklik yapmalarının gereğini belirtmiştir.<sup>[17]</sup>

Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'nun aksine Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği ve Amerikan Endokrinoloji Kolejinin ortak konsensüs raporunda testosteron tedavisinin kardiyovasküler riski artırdığına dair anlamlı deliller olmadığı beyan edilmektedir.<sup>[18]</sup>

## Testosteron replasman tedavisi ve nörolojik patolojiler arasındaki ilişkinin kanıta dayalı değerlendirilmesi: Önleyici mi, tetikleyici mi?"

TRT'nin fayda/zarar konusunu işleyen ve inceleyen çalışmalarda genellikle izole nörolojik yan etkiler ve yararlar değerlendirilmemiş ve sıklıkla inme gibi nörolojik hastalıklar kardiyovasküler etki ve yan etkiler ile birlikte değerlendirilmiştir.

Testosteron yerine koyma tedavisi ve başta inme olmak üzere nörolojik hastalık riskini inceleyen en kapsamlı derleme 2017 yılında yayınlanmıştır. Bu amaçla, MEDLINE, EMBASE ve Cochrane CENTRAL gibi arama motorlarından toplam 7348 makale gözden geçirilmiş ve ancak 15 çalışma nörolojik hastalıklar ve testosteron yerine koyma tedavisi arasındaki ilişkiyi incelemeye değer bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğunluğunda kardiyovasküler risk ile inme riski birlikte değerlendirilmiştir. Bu da testosteron yerine koyma tedavisi ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yok denecek kadar az olduğunu göstermektedir. İncelenen çalışmaların yedisi testosteron yerine koyma tedavisi ve "inme" birlikteliğini inceleyen gözlemsel çalışmalar olurken, sekizinde testosteron yerine koyma tedavisinin bir yan etkisi olarak inme, randomize ve kontrollü bir şekilde ele alınmıştır. Gözlemsel

çalışmaların ikisinde, hipogonadal erkeklerde uygulanan testosteron yerine koyma tedavisinin inme riskini azalttığı bildirilirken, geri kalan beş çalışmada testosteron yerine koyma tedavisi ile inme arasında özel bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Randomize ve kontrollü sekiz çalışmanın tümünde hem testosteron yerine koyma tedavisi grubunda hem de plasebo grubunda yan etki olarak çok az sayıda inme olgusu görüldüğünden, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.<sup>[19]</sup> Sonuçta bu kadar büyük bir derlemede, yazarlar testosteron yerine koyma tedavisi ile “inme” arasında anlamlı bir ilişki saptayamadıklarını geniş, randomize ve kontrollü yeni çalışmalara gereksinim olduğunu rapor etmişlerdir.

Aynı yazar grubu daha sonra 2019 yılında yayımladıkları yeni çalışmalarında, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan yaşlı erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisinin özellikle başlangıçtan sonraki ilk iki yılda dikkatli kullanılması gerektiğini ve risk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada testosteron yerine koyma tedavisinin iskemik serebrovasküler inme, geçici iskemik atak ve miyokard enfarktüsü riskini artırdığı, bu riskin ilk altı aydan iki yıla kadar arttığı ve tedavinin ikinci yılından sonra stabil hale geldiği bildirilmiştir. Ayrıca ilginç bir tespit olarak testosteron yerine koyma tedavisinin orta yaşlı erkeklerde (40–60 yaş arası) ileri yaşlı erkeklerden (60–75 yaş arası) daha fazla risk oluşturduğu da rapor edilmiştir. En yeni çalışmalardan birisi olarak bu çalışmanın sonuçları, testosteron yerine koyma tedavisinin nörolojik zararlarının faydalarından daha ağır bastığına işaret etmektedir.<sup>[20]</sup>

Diğer bir konu, *T ile epilepsi arasındaki ilişki olup*, bugüne kadar yapılan klinik ve deneysel çalışmalar cinsiyetin ve seks hormonlarının nöbetler ve epilepsi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Seks hormonlarının üreme organlarındaki ana rolünün yanında nöronların uyarılabilirliği üzerine de etkisi vardır. Sonuç olarak seks hormonları ve epilepsi birbiriyle karşılıklı bir etkileşim içindedir. Klinik olarak seks hormonlarının beyin uyarılabilirliği üzerine etkisi hem hormon düzeylerinin değişmesi hem de nöbet sıklığında değişme şeklinde ortaya çıkabilir. Adolesans, perimenopozal ve menopozal dönemler gibi hormonal değişikliklerin olduğu dönemlerde nöbetler sıklık ya da biçim değişikliği gösterebilirler.<sup>[21–23]</sup> Katamenial epilepsi seks hormonlarının epilepsi nöbetleri üzerine etkisini gösteren en iyi klinik örnek olmuştur. Özetle nöroaktif steroidler anksiyete, uyku, stres gibi birçok fizyolojik beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde ve serebral eksitabilitenin değişime uğradığı epilepsi gibi hastalıkların ortaya çıkışında rol oynayabilir. Başta seks hormonları olmak üzere steroid yapıdaki bu hormonların epilepsi tedavisinde yeri olup olmayacağına karar vermek için daha fazla klinik

veriye gereksinim duyulmaktadır. Yakın gelecekte, TRT ile epilepsi arasında ilişki olup olmadığını saptamaya yönelik yeni çalışmaların yayımlanacağı beklenmektedir.

Sonuç olarak testosteron yerine koyma tedavisinin prostat, kardiyovasküler ve nörolojik etkileri kanıt terazisine konulduğunda prostat ve kardiyovasküler açıdan fayda kefi ağır basmaktadır. Ancak mevcut veriler nörolojik açıdan aynı sonucu göstermemektedir. Bununla birlikte yeni çalışmalar, TRT'nin iskemik serebrovasküler inme, geçici iskemik atak ve miyokard enfarktüsü riskini artırdığı, bu riskin ilk iki yılda fazla olduğu ve tedavinin ikinci yılından sonra stabil hale geldiği bildirilmiştir. Son yayınlar, yaşlı erkeklerde özellikle tedavinin ilk iki yılında TRT'nin KVS ve nörolojik zararlarının faydalarından daha ağır bastığına işaret etmektedir.

#### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

#### Peer-review

Externally peer-reviewed.

#### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

#### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

1. Morey, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM 3rd. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metab* 2000;49:1239–1242. [CrossRef]
2. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients—2002 Update. *Endocrine Pract* 2002;8:439–56.
3. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:545–57. [CrossRef]
4. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Holmes HM, Raji MA, Morgentaler A, Howrey BT, Lin YL, Ottenbacher KJ. Screening and monitoring in men prescribed testosterone therapy in the U. S., 2001–2010. *Public Health Rep* 2015;130:143–52. [CrossRef]
5. Gabrielsen JS, Najari BB, Alukal JP, Eisenberg ML. Trends in Testosterone Prescription and Public Health Concerns. *Urol Clin North Am* 2016;43:261–71. [CrossRef]
6. Yafi FA, Haney NM, Anaissie J, DeLay KJ, Trost L, Khera M, Hellstrom WJG. Practice Patterns in the Diagnosis and Management of Hypogonadism: A Survey of Sexual Medicine Society of North America Members. *Urology* 2017;106:87–95. [CrossRef]
7. Atan A, Tuncel A, Yeşil S. Prostat kanserinde testosteron replasmanı yapılabilir mi? *Androloji Bülteni* 2013;55:248–51. Erişim: [http://www.journalagent.com/androloji/pdfs/AND\\_2013\\_55\\_248\\_251.pdf](http://www.journalagent.com/androloji/pdfs/AND_2013_55_248_251.pdf)



8. Atan A, Tuncel A, Yeşil S, Balbay MD. Serum Testosterone Level, Testosterone Replacement Treatment, and Prostate Cancer. *Adv Urol* 2013;275945. [CrossRef]
9. Morgentaler A, Traish A. The History of Testosterone and the Evolution of its Therapeutic Potential. *Sex Med Rev* 2018. [CrossRef]
10. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. EAU Guidelines on Male Hypogonadism. *European Association of Urology*, 2018.
11. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, Lightner DJ, Miner MM, Murad MH, Nelson CJ, Platz EA, Ramanathan LV, Lewis RW. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 20018;200:423–32. [CrossRef]
12. Atan A, Yeşil S, Polat F. Testosteron replasmanı ve kardiyovasküler yan etkileri. *Androloji Bülteni* 2017;19:127–30. [CrossRef]
13. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khera M, Traish AM. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc* 2015;90:224–51. [CrossRef]
14. Anderson JL, May HT, Lappé DL, Bair T, Le V, Carlquist JE, Muhlestein JB. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol* 2016;117:794–9. [CrossRef]
15. Hackett G. Type 2 diabetes and testosterone therapy. *World J Mens Health* 2019;37:31–44. [CrossRef]
16. EAU Guideline Male Hypogonadism 2019. Erişim: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
17. Johnson JK. Summary Minutes of the Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, September 18, 2014. U. S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Erişim: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM424069.pdf>
18. Goodman N, Guay A, Dandona P, Dhindsa S, Faiman C, Cunningham GR; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement of the Association of Testosterone and Cardiovascular risk. *Endocr Pract* 2015;21:1066–73. [CrossRef]
19. Loo SY, Chen BY, Yu OHY, Azoulay L, Renoux C. Testosterone replacement therapy and the risk of stroke in men: A systematic review. *Maturitas* 2017;106:31–37. [CrossRef]
20. Loo SY, Azoulay L, Nie R, Dell’Aniello S, Yu OHY, Renoux C. Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Testosterone Replacement Therapy Among Aging Men with Low Testosterone Levels: A Cohort Study. *Am J Med* 2019;132:1069–77.e4. [CrossRef]
21. Genç E, Genç BO. Epilepsi ve Seks Hormonları. *Epilepsi* 2018;24:6–9. [CrossRef]
22. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015;28:3–11. [CrossRef]
23. Perling MR, Klein P, Tsai J. Randomized, doubleblind, placebo-controlled phase 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2017;58:558–64. [CrossRef]