



# Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu

**Uzm. Dr. Arif KALKANLI**

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği, İstanbul

**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

**Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology**



# Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu” kitapçığı meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu” kitapçığı, Uzm.Dr. Arif Kalkanlı ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

**Dr. Ateş Kadioğlu**

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

**Dr. Faruk Yağcı**

Türk Üroloji Derneği Başkanı



## Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu

**Uzm. Dr. Arif KALKANLI<sup>1</sup>, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU<sup>2</sup>**

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul<sup>1</sup>

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul<sup>2</sup>

### 1. GİRİŞ

Testis ve adrenal bezden salgılanan androjenler, erkeklerde üreme ve cinsel işlevlerin gelişimi ve sürdürülebilmesi için hayati önem taşımaktadır. İntrauterin hayatın erken döneminde androjen seviyelerindeki azalma erkek üreme sisteminde konjenital anomalilere ve cinsel gelişim bozukluklarına yol açmaktadır. Androjenler; üreme sistemine ait organların gelişimi yanında puberte başlangıcı, fertilité, cinsel işlevler, kas oluşumu, vücut kompozisyonu, kemik mineralizasyonu, yağ metabolizması ve bilişsel fonksiyonların sağlığı için de gereklidir (1). Bu derlemede erkek sağlığında testosteron (T) hormonunun yeri, testosteron yetersizliği (TD) ve testosteron tedavisi (TTh) ile ilişkili klinik durumlar anlatılmaktadır.

### 2. TESTOSTERON

Yeterli serum T düzeyi için hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın normal olması gerekir. Hipotalamustan yaklaşık her saatte bir defa pulsatif GnRH salgısı etkisiyle, ön hipofizden luteinleştirici hormon (LH) üretimi ve salgılanması gerçekleşir. LH etkisiyle testislerden (%95) ve adrenal bezden (%5) günlük 6 mg T üretimi gerçekleşir (2). Yeterli serum T düzeyleri sağlandığında hipotalamus ve hipofiz üzerine negatif feed-back etki ile T üretimi inhibe edilir. Kan dolaşımındaki T'nun %98'i proteine bağlı halde, geri kalan kısmı ise serbest haldedir. Proteine bağlı olan kısmın %60'ı sıkı şekilde seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlıdır. Bu kısım, T'un transferinde ve depolanmasında rol oynamaktadır. Kalan %38'lik kısım ise gevşek bağlarla albümin ve diğer proteinlere bağlıdır (3). Serbest T (fT) ve albümine bağlı olan T zayıf bağlarla bağlı olduklarından biyolojik olarak aktif olan kısmı oluştururlar. Biyolojik olarak aktif T, total T'dan SHBG'ye bağlı T'un çıkarılmasını sağlayan bir formül ile bulunur. Sanal ortamda birçok hesaplayıcı mevcuttur (4).

### 3. TESTOSTERON YETERSİZLİĞİ (HİPOGONADİZM)

#### 3.1. TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Serum T düzeylerinin diurnal bir ritmi vardır ve sabah saatlerinde en yüksek düzeylerde. Sağlıklı bir erkekte sabah (07-11) ölçülen serum total T düzeyi 350 ng/dl, fT düzeyi ise 7 ng/dl'nin üzerinde olmalıdır (5,6). Bu değerlerin altındaki serum T düzeyleri ile birlikte seksüel semptomlar (azalmış libido, erektil disfonksiyon, orgazm bozuklukları vb.), psikolojik semptomlar (halsizlik, depresif duyudurum, azalmış motivasyon vb.) ya da metabolik semptomların (kemik dansite azlığı, kas kitlesinde azalma vb.) birlikteliğinde oluşan klinik sendroma testosteron yetersizliği (TD) denilmektedir (Tablo. 1) (7). Azalmış libido, TD için primer semptomdur. Diğer bütün semptomlar tek başlarına ya da kombinasyon halinde görülebilmektedir. Semptomatik bir erkekte total T düzeyleri normal olsa bile düşük fT ve bioavailable T düzeyleri tedavi endikasyonu oluşturmaktadır. Orta yaş erkeklerde biyokimyasal hipogonadizm insidansı %2,1 ila %12,8 arasında değişmektedir. Biyokimyasal hipogonadizme semptomların da eşlik ettiği TD insidansı ise %2,1 ila %5,7 arasında değişmektedir (8-10).

**Tablo 1: Testosteron Yetersizliğinde Görülen Semptomlar**

Seksüel Semptomlar	Azalmış Libido, Eretil Disfonksiyon, Orgazma Ulaşmada Güçlük, Orgazm Kalitesinde Düşüklük, Noktürnal Ereksiyonlarda Azalma-Kayıp.
Psikolojik Semptomlar	Halsizlik, Depresif Duyudurum, İritabilite, Konfüzyon, Azalmış Motivasyon
Metabolik Semptomlar	Kemik Dansite Azlığı, Kas Kitlesinde Azalma, Yağ Kitlesinde Artma, Jinekoma, Testis Boyutlarında Azalma, Anemi, İnsülin Direnci

- **Primer Testosteron Yetersizliği (Hipergonadotropik Hipogonadizm)**

Bu klinik tablo, serum T düzeylerinde düşüklük ile beraber artmış gonadotropin düzeyleri ve bozulmuş spermatogenez ile karakterizedir. Klinefelter sendromu, kabakulak orşiti, testiküler radyoterapi, kemoterapi, inmemiş testis, ilaçlar, toksinler, sistemik hastalıklar, testiküler travma, testis torsiyonu, varikosel ve idiopatik olarak karşımıza çıkmaktadır (11).

- **Sekonder Testosteron Yetersizliği (Hipogonadotropik Hipogonadizm)**

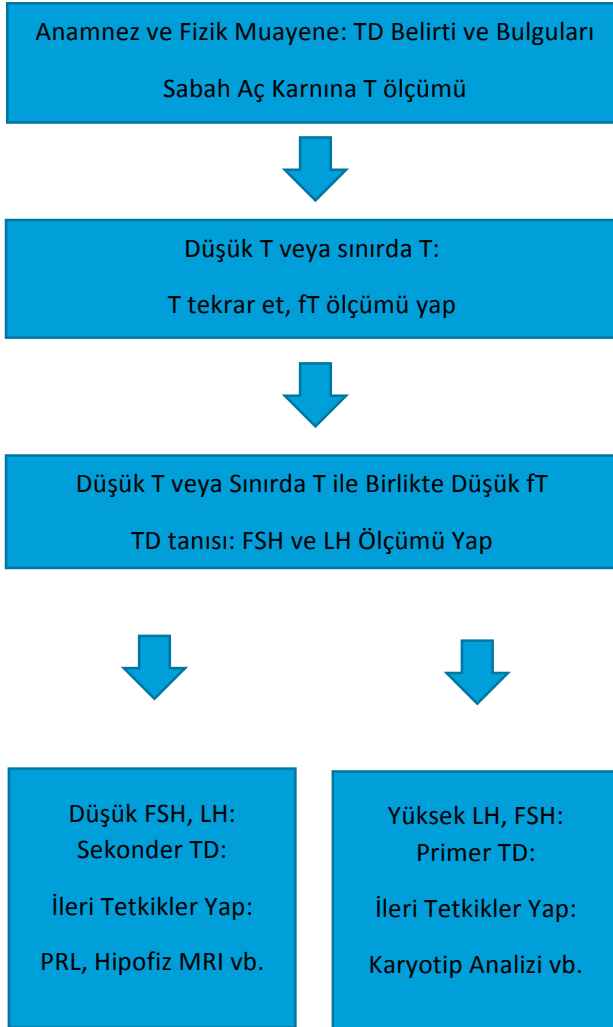
Hipotalamus veya hipofizer düzeydeki defektlere bağlı gelişen klinik bir formdur. En sık sebebi prolaktinomalardır. Bunun dışında; ilaçlar, travma, radyasyon, kemoterapi, hipofiz tümörleri, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, genetik hastalıklar sebepler arasında sayılabilmektedir (12). Tüm bu hastalıklarda temel etiolojisinde hipotalamik GnRH'nın üretimi, taşınması, salınımı veya hedef organdaki cevapsızlığı rol oynamaktadır. Sonuç olarak hipofizer LH ve FSH üretimi aksamakta ve T üretimi gerçekleşmemektedir. Bu hastalarda hipogonadizm tablosunun oluş zamanı ve şiddeti klinik tabloyu belirler. Gestasyonun ilk 14 haftasında T varlığı cinsiyet gelişimi için hayati önem arz eder. Bu nedenle hipogonadizm prenatal dönemde oluşursa hipospadiastan, dişi eksternal genitalyaya kadar değişen geniş bir klinik tablo oluşabilir (13). Bazen puberteye kadar bu bozukluk anlaşılmayabilir. Prepubertel dönemde gelişen hipogonadizm de ise testis boyutlarında küçüklük, inmemiş testis, jinekomasti, ince ses, epifizlerin geç kapanması, önkoid görünüm, seyrek kıllanma, infertilite, düşük kemik yoğunluğu, cinsel aktivite ve istekte azalma gibi semptomlarla kendini gösterir. Bu hastalarda tedavide gonadotropinler ve T kullanılır (14).

- **Geç Başlangıçlı Testosteron Yetersizliği (Late-onset Hipogonadizm)**

Puberte ve genç erişkinlikte, sekonder seks karakterleri normal olan erkeklerde erişkin dönemde başlayan hipogonadizm olarak tanımlanır. Fonksiyonel hipogonadizm de denilmektedir (15). Yapılan çalışmalarda 30 yaşından sonra FT'nun %1,2/yıl, albümine bağlı T'nun %1/yıl azaldığı, ancak serumdaki temel T taşıyıcısı SHBG'nin yılda %1,2'lik bir artış gösterdiği ve bunun sonucu olarak total T düzeyinde yıllık net %0,4'lük bir azalma olduğu bildirilmiştir (16). Baltimore longitudinal yaşlanma çalışmasında 60, 70 ve 80 yaşındaki erkeklerde T düzeylerinin sırasıyla %19, %28 ve %49 azaldığı tespit edilmiştir (17). Bu oranlar obez, komorbiditeleri olan kişilerde daha yüksek bulunmuştur. T düzeylerindeki azalmanın sebepleri arasında Leydig hücre kaybı, GnRH sekresyonunda azalma ve LH pulsatilitesinde azalma gösterilmektedir. Yaşlanan erkeklerde saptanan, serum T düzeylerinde azalma ile seksüel, psikolojik ve fiziksel-metabolik semptomlarla karakterize sessiz başlayan ve yavaş ilerleyen bir klinik tablodur. Klinik tablonun değerlendirilmesi için bazı sorgulama formları geliştirilmiştir (AMS-aging male's symptoms scale, ADAM-androgen deficiency in aging male) (18-19). ADAM sorgulaması 10 soru ile yapılmaktadır ve 1. ve 7. sorulara veya herhangi 3 soruya verilen cevap evet ise sonuç pozitifdir. AMS skalası ise 17 sorudan oluşmakta ve yakınmalar yok-hafif-orta-ciddi-çok ciddi olarak değerlendirilmektedir (17-26 Puan: Yakınma Yok, 27-36 Puan: Hafif, 37-49 Puan: Orta, 50 Puan Ve Üzeri: Ciddi).

### 3.2. TANI

TD'de T seviyelerinde düşüklüğe eşlik eden en sık semptomlar azalmış libido, erektil disfonksiyon, güçsüzlük ve duygudurum değişiklikleridir. Bu semptomlara sebep olabilen birçok farklı hastalık olabileceği akılda tutulmalı ve T düzeyleri en az iki kez aç karnına ve sabah saatlerinde tekrar edilmelidir. T seviyelerinin ikinci kez düşük gelmesi halinde mutlaka LH ve FSH hormonları da bakılmalı böylece primer ve sekonder hastalık ayrımı yapılmalıdır (20). Yapılan ayrıma göre ileri etiyolojik değerlendirmeler yapılmalıdır (Şekil.1). TD semptomları olan ancak T düzeyleri sınırda olan



Şekil 1: Testosteron Yetersizliğinde Tanı Algoritması.



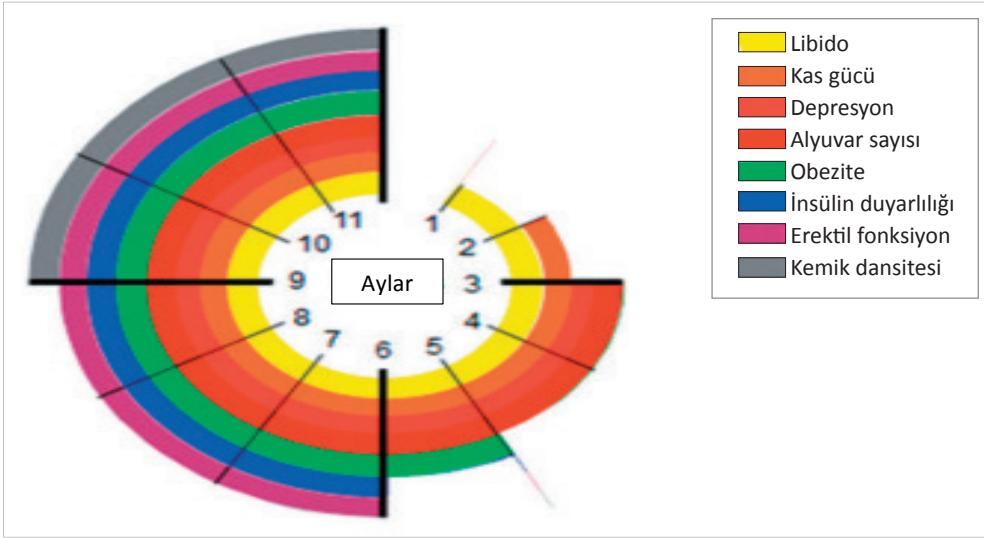
hastalarda SHBG ve FT düzeyleri mutlaka ölçülmelidir. T düzeylerini düşüren ilaç ve madde (steroid, marihuana, opioid, anabolik steroid, glukokortikoid, alkol vb.) kullanımları mutlaka sorgulanmalıdır (21).

### 3.3. TEDAVİ

TTh amaçla kullanılabilen oral, intramüsküler (IM) ve transdermal tedavi formları mevcuttur. Tedavide olası yan etki çıktığında ilacın kesilmesi durumunda etkisinin hızlı kaybolması açısından tedaviye kısa etkili preparatlarla başlanmalıdır. Sonrasında genç hastalarda uzun etkili formlar denenebilir ancak yaşlı hastalarda kısa etki süreli ilaçlar ile devam etmek daha kabul edilebilir. TTh spermatogenezi baskılayacağından fertilité beklentisi olan genç erkeklerde kullanımı sınırlıdır. TTh alan erkeklerin tedavi dozunun düzenlenmesi, yan etkilerin değerlendirilmesi ve olası kontrendikasyonların ortaya çıkabilme durumlarına karşın düzenli takibi gerekmektedir. Tedavi öncesi rektal tuşe yapılması, PSA, serum lipid profili ve tam kan sayımına bakılması gerekmektedir. Kullanılan prepata göre değişmekle birlikte genellikle 3. 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yılda bir olmak üzere rektal tuşe, serum T düzeyi, PSA, hematokrit değerleri bakılmalıdır (Tablo 2). Hematokrit değeri %54'ü geçmesi durumunda tedavi kesilmelidir. Kemik mineral dansitesi anormal olan erkeklerin 6 ayda bir tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi başlamadan önce kardiyovasküler hastalıklar açısından hastalar değerlendirilmeli ve tedavi süresince yakın takip edilmelidir. Prostat kanseri, meme kanseri, hematokritin %54'ün üzerinde olması, dekompanse kalp yetmezliği (NYHA class IV), ve son 6 ay içinde akut koroner sendrom olan hastalarda TTh kontrendikedir. TTh sonrası hastalarda ilk düzelen semp-

**Tablo. 2: Testosteron Tedavisi Takibi**

	Test Zamanı	Yapılacak Testler
Tedavi Öncesi	Mutlaka yapılacaklar	Hb/Hct, LH, FSH, PSA
	Lüzum halinde yapılacaklar	PRL, E2, Karyotip, Hipofiz MR, Kemik ölçümü
Tedavi Sonrası	Tedavinin 3. Ayı	T, Hb/Hct, PSA
	Tedavinin 6. Ayı	T, Hb/Hct, PSA
	Her 12 ayda bir	T, Hb/Hct, PSA



**Şekil 2:** Testosteron Tedavisi ile Semptomlarda Düzleme Zamanı

tom libido düşüklüğüdür. Genellikle ilk ayın sonunda libido normale gelir. İkinci ve üçüncü aylarda halsizlik, anemi ve depresif duygudurumda düzleme gözlenir. Altıncı ayda eretil fonksiyon, dokuzuncu ayda ise kemik dansitesinde düzleme meydana gelir (Şekil 2). Mevcut T preparatları tablo 3'te özetlenmiştir (7,22-27).

### 3.3.1. IM Enjeksiyonlar

**Kısa Etkili Formlar:** Testosteron enantat ve sipionat kısa etkili formlardır. Bunlar 1-2 hafta arayla IM olarak kullanılır. T enantat içinde 75-100 mg, T sipionat içinde 150-200 mg T bulunur. Avantajları ucuz olmalarıdır. Enjeksiyon sonrası 2-5 gün içinde T suprafizyolojik düzeylere çıkar, 10-14 gün içerisinde normalin altı düzeylere döner. T düzeylerindeki bu hızlı değişkenlik hastaların duygudurum, seksüel aktiviteleri ve enerji düzeylerine olumsuz etkileri vardır. Bu sebeple TTh'da kullanımları sınırlıdır.

**Uzun etkili formlar:** T undekanoat uzun etkili formdur. Yaklaşık 12 hafta süre ile normal düzeylerde serum T düzeyi sağlama avantajına sahiptirler. Her enjeksiyonda 1000 mg T verilir ve yılda 4-5 enjeksiyon ile normal T düzeyleri korunabilir. Kısa etkililere göre avantajı dalgalanmaların olmamasıdır ancak kullanımını kısıtlayan en önemli faktör herhangi bir kontrendikasyon veya komplikasyon ortaya çıktığında ilacın kesilmesine rağmen etkilerin birkaç ay daha devam etmesidir.

**Tablo 3: Replasman Tedavisi İçin Testosteron Preparatları**

Formülasyon	Uygulama	Avantajlar	Dezavantajlar
Testosteron undekanoat	Oral; 6 saatte bir 2-6 kapsül	Düşük karaciğer metabolizması	Değişken testosteron düzeyleri. Yiyecekle alımda günde birkaç doz gereksinimi.
Testosteron sipiyonat	İntramüsküler; 2-3 haftada bir enjeksiyon	Yan etki ortaya çıktığında ilaç geri çekilmesine olanak sağlayan preparat	Testosteron seviyelerinde muhtemel dalgalanma
Testosteron enantat	İntramüsküler; 2-3 haftada bir enjeksiyon	Yan etki ortaya çıktığında ilaç geri çekilmesine olanak sağlayan preparat	Testosteron seviyelerinde dalgalanma
Testosteron undekanoat	İntramüsküler; 10-14 haftada bir enjeksiyon	Testosteron seviyelerinde dalgalanma olmadan kararlı durum	Yan etki ortaya çıktığında ilaç geri çekilmesine olanak sağlamayan uzun etkili preparat
Transdermal testosteron	Jel; günlük uygulama	Testosteron seviyelerinde dalgalanma olmadan kararlı durum	Kişiler arası transfer riski
Subdermal depo preparatlar	Her 5-7 ayda bir subdermal implant	Uzun süreli ve sabit serum testosteron seviyesi	Enfeksiyon ve implantın çıkma riski.

### 3.3.2. Transdermal Yamalar

Serumda T'nun sirkadyen ritmine yakın düzeylerde hormon konsantrasyonları sağ-lar ancak içerdikleri T'nun ancak %20 si emilir ve geri kalan %80'lik bölüm ise yama ile atılarak çevresel kirlenmeye sebep olur. Skrotal (5mg) ve non-skrotal (2.5-5 mg) yama formları mevcuttur. Skrotal form 2 saat sonra pik serum T düzeyleri sağlar ancak kullanımı için skrotumun düzenli traş edilmesi ve yeterli alana sahip olması gerekmektedir. Non-skrotal form ise ancak 8. saatte pik serum T konsantrasyonlarına ulaşır ve sırta, karına, uyluğa uygulanabilmektedir. Transdermal yamaların en önemli dezavantajları cilt irritasyonuna sebep olmaları ve yüksek maliyetleridir.

### 3.3.3. Transdermal Jel

En yaygın ve popüler kullanımı olan formdur. İçlerinde %1 veya %2 oranında T içeren 5 g jel şeklindedir. Her seferde %1 veya %2'lik jel karın, omuz ve üst kol gibi bölgelere uygulanır ve 50 ila 100 mg T alınmış olur. Yapılan çalışmalarda transdermal jeli kullanan hastaların yarısında ilk dozda, %85'inde ise 3. ay sonunda hedeflenen T

düzeylelerine ulaşıldığı gösterilmiştir. Basit kullanımı, cilt irritasyonunun az olması hasta uyumunun yüksek olmasını sağlar. Deri T için aynı zamanda depo görevi gördüğünden etkisi birkaç gün devam eder. Hastaların %7'sinde akne, eritem ve kaşıntı, %4 oranında jinekomasti yan etkileri bildirilmiştir. Nadiren insandan insana deriden temas yoluyla geçiş mümkün olabilmektedir.

### 3.3.4. Topikal Solüsyon

Son dönemde kullanılmaya başlanan %2'lik bu form, günde bir defa koltuk altına uygulanmakta ve 60-120 mg/gün T verilmesini sağlamaktadır. T düzeylerini 24-36 saat için normal aralıkta tutmaktadır.

### 3.3.5. Oral Formülasyonlar

TTh için en kolay yollardan biridir ancak karaciğerde ilk geçiş etkisinden dolayı biyoyararlanımı kötüdür. Yeterli serum T düzeyi elde etmek kolay değildir ve biyolojik aktiviteleri zayıftır. Oral form olarak en sık kullanılan T undekanoattır ancak emilimi yemeklerdeki yağ içeriğine bağlıdır ve günde 2-3 kez aç karnına 40-80 mg kullanılmalıdır. Bu sebeplerden dolayı hasta uyumu kötüdür.

### 3.3.6. Transbukkal Form

Kesici dişlerin üzerindeki diş etine yerleştirilen 30 mg'lık bir biyopellettir. Uygulamadan 30 dakika sonra pik serum T düzeylerine ulaşılır. Bu form ile karaciğerin ilk geçiş etkisinden korunmuş olunur. Günde 2 kez uygulanması, kötü tadı ve dişeti problemlerine yol açması sebebiyle hasta uyumu kötüdür.

### 3.3.7. Ciltaltı Pellet İmplantasyonu

T pelletleri 3-6 ay gibi uzun süreler etki gösteren formlardır. Yerleştirilmeleri için uzman gereklidir ve %1-2 civarında işleme bağlı enfeksiyon, pelletin dışarı çıkması gibi komplikasyonlar görülmektedir. Ayrıca ilacın kesilmesi gereken durumlarda bu mümkün olamamaktadır.

### 3.3.8. Nazal Jel

Kısa yarı ömürlü günde 2-3 defa kullanılacak yeni bir form olarak piyasaya sürülmüştür. İlk geçiş etkisinden etkilenmemesi, düşük yan etki profili, iyi T serum düzeyleri sağlaması ve gonadotropinleri diğer formlara göre daha az baskılaması nedeniyle ilerde sıklıkla kullanılması beklenmektedir.

### 3.4. TESTOSTERON TEDAVİSİ VE SEKSÜEL SEMPTOMLAR

T seksüel fonksiyonu birçok aşamada etkilemektedir (28). Pelvik gangliyonları ve postgangliyonik parasempatik liflerdeki nöronların yapısını ve fonksiyonlarını düzenler. Hayvan modellerinde korpus kavernosumdaki sinir liflerinin ve dorsal sinirin bütünlüğünün T'a bağlı olduğu ve kastrasyon yapılan deney hayvanlarında dorsal sinirlerde atrofi olduğu gösterilmiştir. Sıçan ve tavşan modellerinde androjen deprivasyonu ile penil trabekül düz kaslarda apoptoza bağlı azalma ve ekstrasellüler kolajen ve adipoz dokusunda artış gösterilmiştir. T ayrıca penil vasküler yatakta NO üzerinden vazodilatatör olarak rol oynamaktadır. Kastre hayvan modellerinde bozulmuş endotelden ve nöronlardan NOS salınımı, fosfodiesteraz tip5 (PDE5) ekspresyonu ve enzim aktivitesi azalmaktadır (29). TD'ye bağlı gelişen bu durumlarda TTH ile geriye dönüşümün mümkün olduğu gösterilmiştir. Yapılan klinik çalışmalar TD olan hastalarda T düzeyleri 250 ng/dl'nin altına düşmedikçe erektil disfonksiyonun gelişmediğini göstermektedir. TD olan erektil disfonksiyon hastalarında PDE5 inhibitörleri ancak T düzeyleri 300-350 ng/dl ve üstüne çıkarıldığında etkili olabilmektedir (30). FT 112,5 ng/dl altına düşünce psikojenik ereksiyon, total T 200 ng/dl'nin altına düşünce nokturnal ereksiyon ve total T 50 ng/dl altına düşünce refleksojenik ereksiyon ortadan kaybolur (31). Özetle TTH libido, ereksiyon kalitesi ve diğer seksüel semptomları düzeltmektedir.

### 3.5. TESTOSTERON TEDAVİSİ VE PROSTAT

Prostat kanseri ve T arasındaki ilişkinin keşfinden beri T'nun prostat kanseri riskini ve BPH gelişim riskini artırdığı düşünülmekteydi (32). Son yıllarda yapılan çalışmalarda T saturasyon modeli üzerinde durulmuş ve T'nun 60 ng/dl seviyesi üzerinde prostat dokusundaki androjen reseptörlerinin sature olduğu gösterilmiştir (33). T düzeyi 250 ng/dl'nin altındaki hastalarda TTH ile prostat volümü ve PSA'da artış saptanmasına karşın, T>250 ng/dl olan hastalarda herhangi bir değişim olmadığı gösterilmiştir. Çok sayıda çalışmada alt üriner sistem semptomları olan hastalarda TTH'nin zararı olmadığı hatta bazı çalışmalarda Qmax ve IPSS'de iyileşme gösterilmiştir (34). Yapılan meta-analizlerde TTH'nin IPSS üzerine etkisi plasebodan farksız bulunmuştur. Yaklaşık 38 bin erkekle yapılan bir çalışmada TTH alanlarda prostat kanseri tanısı sayısı almayanlardan daha düşük bulunmuştur. Günümüz literatürü TTH'nin prostat kanseri gelişimi riskini artırmadığını düşündürmektedir. TD olan düşük risk prostat kanseri hastalarında TTH yapılabileceği hakkında görüşler öne çıkmaktadır (35-36).

### 3.6. TESTOSTERON TEDAVİSİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Günümüzde artık TD tüm sebeplere bağlı mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (37). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve metabolik sendromlu (MS) hastalarda TD görülme ihtimali daha sık tespit edilmiştir (38). Kronik stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalarda TTh ile eforda iskemi miktarında azalma tespit edilmiştir. T düz kas hücrelerindeki kalsiyum blokajı ve potasyum kanal açıcı etkileri ile koroner vazodilatatör etkileri olan bir hormondur. TTh ayrıca kronik kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz kapasitesini artırdığı, kardiak outputu artırdığı ve periferik vasküler rezistansı düşürdüğü gösterilmiştir. TTh ile ayrıca KVH için risk faktörü olan dislipidemi, insülin direnci, santral obezite ve MS gibi faktörlerde düzelleme bildirilmiştir. T ayrıca pre-aterojenik sitokinlerin miktarını azaltmakta, anti-aterojenik sitokinleri ise artırmaktadır. TTh ile akut koroner sendrom ve ölüm riski açısından yapılan çalışmalarda ise birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmektedir (39-42).

### 3.7. TESTOSTERON TEDAVİSİ VE ANEMİ-KEMİK SAĞLIĞI

Geçmiş yıllarda T anemi tedavisinde kullanılan bir hormondur ancak günümüzde anemi için yapılan bu tedavi modalitesi terk edilmiştir. Ancak T'nun özellikle parenteral tedavilerde eritropoezisi artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. T bu etkisini hematopoetik büyüme faktörleri üzerinden direk kemik iliği üzerine gösterir. Anemi birçok çalışmada ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bu sebeple yaşla birlikte artan anemi prevalansı normal bir süreç gibi görülmemelidir. TTh alan hastalarda anemi gelişim riski daha az olarak tespit edilmiştir. T kemik turn-over üzerine önemli etkileri olan bir hormondur. Düşük testosteron düzeyleri düşük kemik dansitesi ve artmış osteoporotik kırık riski ile ilişkili bulunmuştur. TD olan hastalarda TTh'nın kemik dansitesi üzerine olumlu etkileri tespit edilmiştir (43).

### 3.8. TESTOSTERON VE METABOLİK HASTALIKLAR

T aynı zamanda metabolik bir hormondur. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında rol oynar. Aynı zamanda kas gelişimi ve diferansiasyonunda ve adipogenezisin inibisyonunda görev alır. TD kas kitlesi azalması, yağ dokusu artışı, hiperglisemi, hiperlipidemi, insülin direnci ve MS ile ilişkili bulunmuştur. TTh ile lipid profilinde düzelleme, kan şekerinde düşme, insülin direncinde azalma, inflamasyonda azalma, kan basıncında düşme ve kardiyometabolik fonksiyonlarda düzelleme olduğu bildirilmiştir (44-45).

## KAYNAKLAR

- 1) Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013;217(3):R25–R45.
- 2) McQuaid JW and Tanrikut Cigdem. Physiology of testosterone production. Men's Sexual Health and Fertility, J.P. Mulhall and W. Hsiao (eds.), Springer Science-Business Media New York, 2014, pp: 31-43.
- 3) Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- 4) <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
- 5) Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2430–2439.
- 6) Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods [published correction appears in *Steroids.* 2009 Sep;74(9):791]. *Steroids.* 2009;74(6):498–503.
- 7) Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2019.
- 8) Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005;26(6):833–876.
- 9) 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 Metab.* 2008;93(7):2737–2745.
- 10) Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3870–3877.
- 11) Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet.* 2014;383(9924):1250–1263.
- 12) Behre H, Nieschlag E (eds) *Andrology - male reproductive health and dysfunction.* 3rd edn., in Springer-Verlag. 2010: Berlin. p.169-192.
- 13) Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5581–5586.
- 14) Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU Int.* 2019;124(5):722–729.
- 15) Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males [published online ahead of print, 2020 Feb 5]. *Andrology.* 2020;10.1111/andr.12770.
- 16) Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123–135.
- 17) Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. 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(2):724–731.
- 18) Mohamed O, Freundlich RE, Dakik HK, Grober ED, Najari B, Lipshultz LI, et al. The quantitative ADAM questionnaire: A new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2010;22(1):20–4.
- 19) Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49(9):1239–42.
- 20) Morales A. Testosterone Deficiency Syndrome: an overview with emphasis on the diagnostic conundrum. *Clin Biochem.* 2014;47(10-11):960–966.
- 21) Birthi P, Nagar VR, Nickerson R, Sloan PA. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. *J Opioid Manag.* 2015;11(3):255–278.

- 22) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715–1744.
- 23) Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423–32.
- 24) Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015;18(1):5–15.
- 25) Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016;13(12):1787–804.
- 26) Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med.* 2017;14(12):1504–23.
- 27) Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. *Sex Med Rev.* 2019;7(4):636–649.
- 28) Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review. *Eur Urol.* 2014;65(1):99–112.
- 29) Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2007;52:54–70.
- 30) Mulhall JP, Brock GB, Glina S, Baygani S, Donatucci CF, Maggi M. Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *J Sex Med.* 2016;13(5):843–851.
- 31) Ermeç B, Taşkapu Hh, Dinçer M, Ortaç M, Salabaş E, Kadioğlu A. Sex Life In Patients With Metastatic Prostate Cancer On Androgen Deprivation Therapy. *Nobel Med* 2015; 11(2): 5-12 05-12.
- 32) Huggins C, Steven R, Hodges C. Studies on prostate cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209–22.
- 33) Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, Mulhall JP, Schulman CC, Montorsi F. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(5):894–903.
- 34) Tan RB, Silberstein JL, Hellstrom WJ. Testosterone and the Prostate. *Sex Med Rev.* 2014;2(3-4):112–120.
- 35) Debruyne FMJ, Behre HM, Roehrborn CG, Maggi M, Wu FCW, Schroder FH, Jones TH, Porst H, Hackett G, Wheaton OA, Martin-Morales A, Meuleman E, Cunningham GR, Divan HA, Rosen RC; RHYME Investigators. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int.* 2017;119(2):216–224.
- 36) Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. *World J Mens Health.* 2017;35(2):65–76.
- 37) Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(4):477–487.
- 38) Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):109–122.
- 39) Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):687–701.
- 40) Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease?. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(8):496–503.



- 41) Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9(1):e85805. Published 2014 Jan 29.
- 42) Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels [published correction appears in *JAMA*. 2014 Mar 5;311(9):967]. *JAMA*. 2013;310(17):1829–1836.
- 43) FDA. Briefing document 2017. Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM587643.pdf>
- 44) Braga PC, Pereira SC, Ribeiro JP, et al. Late-Onset Hypogonadism and Lifestyle-Related Metabolic Disorders [published online ahead of print, 2020 Jan 28]. *Andrology*. 2020;10.1111/andr.12765.
- 45) Pivonello R, Menafra D, Riccio E, et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:345. Published 2019 Jul 25.







## TESTOGEL ile doğal düzeninizi geri kazanın

### ETKİLİLİK

Yaşam kalitesi ile psikolojik, cinsel ve fiziksel sağlığı iyileştirir<sup>1,2</sup>

### KESİNLİK

Testosteron düzeylerinin normal fizyolojik aralığa dönmesini sağlar<sup>1</sup>

### KOLAYLIK

Çabuk kurur, yapışkan his bırakmaz, renksiz ve kokusuzdur<sup>3</sup>

L.Wang C, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2085–2098. 2.Behre HM, et al. Aging Male 2012;15:198–207 3.Testogel KÜB

**TESTOGEL® 50 mg transdermal jel içeren saşe. KÜB Özeti. Kalitatif ve kantitatif bileşimi:** Bir adet 5 g tek dozluk saşe, 50 mg testosteron içerir. **Terapötik endikasyonlar:** Testosteron yetmezliğinin klinik muayene ve biyokimyasal testler ile kesinleştirilmiş olduğu erkek hipogonadizmde testosteron replasman tedavisi. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Haricen sürlülerek uygulanır. Önerilen doz, terahsen sabahları aynı saatte, günde bir kere uygulanan 5 gram jeldir (1 saşe, 50 mg testosteron). Günlük doz, hekim tarafından hastanın klinik ve laboratuvar cevaplarına göre, günde 10 gram jeli aşmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Uygulama hasta tarafından, iki omuz, iki kol veya karın üzerinde temiz, kuru ve sağlıklı cilde yapılmalıdır. Jel ince bir tabaka olarak cilde hafifçe yayılmalıdır. Gündümden önce en az 3-5 dakika kurumaya bırakılmalıdır. Uygulamadan sonra elleri su ve sabunla yıkayınız. Jelin içerdiği yüksek alkol miktarı lokal tahriş etmeden olabileceği için genital bölgeye uygulamayınız. TESTOGEL® tedavisinin yaklaşık 2. gününden itibaren sabit plazma testosteron konsantrasyonlarına ulaşılır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Ciddi hepatik veya renal yetmezliği olan hastalarda TESTOGEL® tedavisi, konjestif kalp yetmezliği ile beraber ya da tek başına ödem ile karakterize edilen şiddetli komplikasyonlara neden olabilir. Bu durumda, tedaviye hemen son verilmelidir. **Pediyatrik popülasyon:** TESTOGEL®'in çocuklarda kullanımı endike değildir. **Geriyatrik popülasyon:** 65 yaş üstü hastalarda, TESTOGEL®'in kullanımının güvenliliği ve etkililiği hakkında yeterli deneyim bulunmamaktadır. **Kontraindikasyonlar:** TESTOGEL® kullanımı ya da süphelenen prostat kanseri veya meme kanserine vakalarında, testosterona veya jelin içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, gebelik ve laktasyonda kontraindikedir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** TESTOGEL® sadece hipogonadizm varlığında kullanılmalıdır. Testosteron yetmezliği, klinik bulgular (sekonder seksüel karakterlerde gerileme, vücut yapısı değişiklikleri, asteni, libido azalması, erektil bozukluk, vb.) ve iki farklı kan testosteron ölçümü ile açık bir şekilde kanıtlanmalıdır. Laboratuvarlar arasında farklı farklar nedeni ile tüm testosteron ölçümleri aynı laboratuvarda yapılmalıdır. TESTOGEL®, erkeklerde sterilite veya impotans için bir tedavi değildir. Testosteron tedavisine başlamadan önce, tüm hastalar, bir prostatik kanser olasılığı ortadan kaldırmak için detaylı incelemeden geçirilmelidir. Testosteron tedavisi alan hastalarda yılda en az bir kez, yaşlı ve risk altındaki hastalarda yılda iki kez olmak üzere prostat ve meme incelemeleri düzenli ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Androjenler subklinik prostat kanserinin ve benign prostat hiperplazisinin progresyonunu hızlandırmaz. TESTOGEL®, kemik metastazlarına bağlı olarak, eşlik edebilecek hiperkalsemi riski altında olan kanserli hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır. Bu hastalarda kan kalsiyum konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir. **Kardiyovasküler risk:** Şiddetli kardiyak, hepatik veya böbrek yetmezliği ya da iskemik kalp hastalığı şikayeti olan hastalarda, testosteron ile tedavi, konjestif kalp yetmezliği ile beraber ya da tek başına ödem ile karakterize şiddetli komplikasyonlara neden olabilir. Bu durumda, tedaviye hemen son verilmelidir. TESTOGEL® iskemik kalp hastalığında dikkatle kullanılmalıdır. Testosteron kan basıncında bir artışa neden olabilir, bu nedenle TESTOGEL® hipertansiyonu olan erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır. **Venöz Tromboembolizm:** Testosteron içeren ilaçları kullanan hastalarda, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmi (PE) de içeren venöz tromboembolik olaylar pazarlama sonrasında raporlanmıştır. Eğer venöz tromboembolik olaylardan süpheleneniz, testosteron tedavisini durdurunuz ve uygun bir tedaviyi başlatınız. **Laboratuvar testleri:** Testosteron seviyesi başlangıçta ve tedavi sırasında belirli aralıklarla gözlemlenmelidir. Uzun süreli androjen terapisi alan hastalarda; hemoglobin ve hematokrit, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili gibi laboratuvar parametreleri düzenli olarak gözlemlenmelidir. TESTOGEL®, epilepsi ve migreni olan hastalarda bu durumlar alevlenebileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle obez ve kronik solunumsal hastalıkları olan ve hipogonadizm nedeni ile testosteron esterleri ile tedavi altında bulunan kişilerde, uyuşma riskinin arttığına dair yaygınlaştıran raporlar vardır. İritabilite, sinirlilik, kilo artışı, uyuşma ve sık ereksiyonlar gibi belirli klinik bulgular aşırı androjenizasyon göstergesi olabilir ve dozun ayarlanmasını gerektirir. Hastada ciddi uyuşma veya reaksiyonu gelirse tedavi değerlendirilmeli ve gerekli görülürse sonlandırılmalıdır. Bu ilaç, anti doping testizte pozitif reaksiyon verilebilecek bir aktif madde (testosteron) içerdiği, kadın ve erkek sporcular tarafından dikkate alınmalıdır. TESTOGEL® olası virüslen etkilere nedeni ile kadınlarda kullanılmamalıdır. **Olasi testosteron geçişi:** Herhangi bir önlem alınmadığı takdirde emme durumunda testosteron jel yakın ciltten cilde temas sonucu diğer kişilere geçebilir, testosteron serum düzeylerinde artış ile olası advers etkilere neden olabilir. Hekimin hastaları testosteron geçişi riski ve güvenli kullanım konusunda dikkatlice bilgilendirmesi gerektirir. TESTOGEL®, uygulamada güvenliğe dikkat etme açısından ciddi uyuşma riski taşıyan (örn. ciddi alkolizm, madde bağımlılığı, ciddi psikiyatrik hastalıklar) hastalarda kullanılmamalıdır. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** **Oral Antikoagülanlar:** Antikoagülan aktivitede değişiklik, protrombin zamanı ve INR (International normalized ratio) takibi daha sık yapılmalıdır. Oral antikoagülan kullanan hastaların özellikle androjen tedavisi başlatıldığında veya sonlandırıldığında daha yakın takipleri gerekir. Testosteron ve AÇH veya kortikosteroidlerin birlikte kullanımı ödem gelişimi riskini artırabilir. Bu nedenle özellikle kardiyak, renal veya hepatik rahatsızlıkları bulunan hastalarda bu ürünler dikkatle uygulanmalıdır. **Laboratuvar testleri ile etkileşim:** Androjenler plazma T4 konsantrasyonunda düşüğe ve T3 ve T4 tutulumunda artışa neden olabilir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi X. TESTOGEL® kadınlarda kullanılmamalıdır, sadece erkeklerde kullanılmaktadır. TESTOGEL® gebelik döneminde kontraindikedir ve laktasyon sırasında kullanılmamalıdır. **Üreme yeteneği/Fertilite:** Androjenlerle tedavi sperm oluşumunu bastıranla suretyle erkeklerde üreme bozukluğuna yol açabilir. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Araç ve makine kullanımı üzerine etkisini değerlendiren hibrit çalışma gerçekleştirilmiştir. **İstenmeyen etkiler:** En sık gözlemlenen istenmeyen etkilere cilt reaksiyonları (%10), uygulama yeri reaksiyonları, eritem, akne ve cilt kuruluğu olmuştur. **Yaygın Advers reaksiyonlar** >1/100, <1/10: **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:** Laboratuvar değerlerinde değişimler: hematokrit artışı, kırmızı kan hücre sayısında artış, hemoglobin artışı, polisitemi, lipideride artma. **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:** Baş ağrısı. **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:** Prostatik rahatsızlıklar. **Üreme sistemi ve meme hastalıkları:** Jinekoma, mastodeni, **Sinir sistemi hastalıkları:** Baş dönmesi, parestezi, amnezi, hiperestezi. **Psikiyatrik hastalıklar:** Duygudurum bozuklukları. **Vasküler hastalıklar:** Hipertansiyon. **Gastrointestinal hastalıklar:** Diyare. **Deri ve deri altı doku hastalıkları:** Alopesi, ürtiker. **Doz aşımı ve tedavi:** Transdermal tedavi yolunun bu kadar yüksek plazma testosteron konsantrasyonlarına neden olması son derece düşük bir olasılıktır. **Raf ömrü:** 30 ay. **Saklanmasıyla yönelik özel tedbirler:** 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. **Ambarın niteliği ve içeriği:** 30 adet 5 gram tek dozluk saşe. **RUHSAT SAHİBİ:** Liba Laboratuvarları A.Ş., Beykoz/İstanbul. **RUHSAT NUMARASI:** 2018/466. İlk ruhsatlandırma tarihi: 27.12.2004, Ruhsat Yenileme Tarihi: 20.08.2018. Reçete ile satılır. PSF (KDÜ dahil): 254.41 TL (19.02.2019). Bu özet Ağustos 2018 tarihinde son onaylı KÜB doğrultusunda hazırlanmıştır. Daha geniş bilgi için firmamızı arayınız.