

# SERUM STEROİD HORMON DÜZEYLERİ İLE I-PSS, PROSTAT AĞIRLIĞI VE ARTIK İDRAR BAĞINTISI: TOPLUMA DAYALI BİR ÇALIŞMA

## THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM STEROID HORMON LEVELS AND I-PSS, PROSTATIC VOLUME, RESIDUAL URINE: A COMMUNITY BASED STUDY

Gökhan TEMELTAŞ, Talha MÜEZZİNOĞLU, Zafer AKAR, Murat LEKİLİ, Coşkun BÜYÜKSU  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, MANİSA

### ABSTRACT

**Introduction:** It is evaluated that endocrinological effect is the most reliable factor for development of histological and clinical BPH which is the common disease in older males.

**Materials and Methods:** In our study, we investigated the relationship between BPH incidence and steroid hormone levels by using the criteria of I-PSS, residual urine and prostatic volume in the men over 40 in a rural town. Total and free testosterone, estradiol, dihydroepiandrosterone sulfate, sex hormone binding globulin, FSH and LH levels were analyzed. I-PSS and quality of life scores were evaluated.

**Results:** Mean FSH, LH, DHEAS, SHBG, E2, tT and fT levels were 11.03±11.06 mIU/ml (0.9-83.7), 9.26±18.7 mIU/ml (0.7-200), 114, 86±68.3 pg/dl (30-417), 55.28±31.4 nmol/L (2-180), 23.03±9.05 pg/mL (20-46.1), 3.9±1.82 ng/dl (0.2-16) and 13.7±4.7 pg/mL (0.6-31.6). Mean I-PSS, QoL, residual urine and prostatic volume were 4.7±5.9 (0-30), 0.7±1.3 (0-6), 21.5±30.7 (0-295) ml and 24.4±11.4 (9-82) gr. respectively. With Pearson correlation system; age, I-PSS, QoL, residual urine and prostatic volume were well correlated with each other (p<0.05). While age increased, FSH and SHBG increased significantly (r=0.2979 and r=0.3642). On the other hand, DHEAS (r=-0.4792) and fT (r=-0.3306) decreased, while age increased. There was no correlation between E2, LH, tT, SHBG and age. When it is accepted as all the men with their I-PSS over 7 has BPH; fT levels were statistically lower (14/12.3, p=0.009) and their SHBG levels were higher than those without BPH (52.5/64.8, p=0.029).

**Conclusion:** If the diagnosis of BPH is determined with the different combination of I-PSS, residual urine and prostatic volume, no significant data was revealed between serum steroid hormone levels and BPH. fT levels were significantly lower in men with high I-PSS than those with low I-PSS.

**Key words:** Steroid hormone, IPSS, Prostatic volume, Residual urine

### ÖZET

İleri yaş erkeklerde en sık görülen hastalıklardan biri olan benin prostat hipertrofisinin histolojik ve klinik gelişiminde endokrinolojik etki önde gelen etkenlerden biri olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda bir yerleşkedeki 40 yaş üstü bireylerde uluslararası prostat semptom skoru (I-PSS), artık idrar (Aİ) ve prostat ağırlığı (PA) kriterleri kullanılarak BPH insidansının steroid hormon düzeyleri ile bağıntısı incelendi. Bireylerin total ve serbest testosteron (sırasıyla tT, fT), estradiol (E2), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), follikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeylerine bakıldı. Uluslararası prostat semptom skoru (I-PSS) ve yaşam kalitesi (QoL) eşliğinde anamnezleri değerlendirildi.

Ortalama FSH, LH, DHEAS, SHBG, E2, tT ve fT değerleri sırasıyla idi. Pearson korelasyon katsayısı ile yaş, total I-PSS, QoL, Aİ ve PA birbiriyle pozitif doğru orantılı idi (p<0.05). Ayrıca yaş arttıkça FSH (r=0.2979) ve SHBG (r=0.3642) anlamlı olarak artarken; DHEAS (r=-0.4792) ve fT (r=-0.3306) ise anlamlı olarak azalmaktaydı (p<0.05). Yaş ile E2, LH, tT ve SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı bulunmadı. I-PSS değeri 7'den büyük tüm bireyler BPH olarak kabul edildiğinde; BPH olanların fT değerleri anlamlı olarak daha düşük (14/12.3, p=0.009), SHBG değerleri ise daha yüksek (52.5/64.8, p=0.029) bulundu. BPH tanısını I-PSS, PA ve Aİ kriterlerinin çeşitli kombinasyonları ile yaptığımızda, serum steroid hormon değerleri ile BPH arasında anlamlı bir bulguya rastlanmadı. I-PSS değeri yüksek olan bireylerde fT düzeyinin anlamlı olarak daha düşük bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Steroid hormon, IPSS, Prostat ağırlığı, Artık idrar

### GİRİŞ

Benin prostat hiperplazisinin (BPH) ileri yaş-taki erkeklerin en sık gözlenen hastalıklarından biri olduğu bilinmektedir<sup>1,2</sup>. Çalışmaların çoğunda BPH'nın klinik tanımı için prostatik büyüme, artık

idrar düzeyi, histolojik hiperplazi, alt üriner sistem yakınmaları (AÜSY), azalmış idrar akım hızı veya ürodinamik tıkanıklık gibi kriterler kullanılmıştır<sup>3</sup>.

**Dergiye Geliş Tarihi:** 15.12.2006

**Yayına Kabul Tarihi:** 18.12.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

*SERUM STEROİD HORMON DÜZEYLERİ, I-PSS, PROSTAT AĞIRLIĞI*  
(Serum Steroid Hormon Levels, I-PSS, Prostatic Volume)

BPH etiyolojisi şüphesiz çok etkenli olmakla birlikte, ileri yaş ve testislerin varlığı dışında kanıtlanan risk etkeni yoktur<sup>4</sup>. Ancak yaşamın ilk yıllarında prostatik büyümenin androjenlerin kontrolü altında gelişmesi ve ilerleyen yaşla birlikte histolojik ve klinik BPH'nin artması olası bir endokrinolojik etkiyi düşündürmektedir<sup>5</sup>. Kastrasyon, yerleşmiş BPH'da gerileme ve üriner semptomlarda düzelmeyle sonuçlanır. Serbest testosteron ve östrojen seviyeleri ile BPH hacmi arasında, yaşlanma ve BPH ilişkisinde yaşla artan östrojen seviyelerinin etkisi üzerine çeşitli çalışmalar mevcut iken, hiçbir çalışma insanda gelişen BPH'da östrojen reseptör artışını gösterememiştir<sup>6</sup>.

Bu çalışmanın amacı BPH'nin etiyolojisinde olası bir etken olarak serum steroid hormonlarının etkisini, I-PSS, prostat ağırlığı ve artık idrar ile karşılaştırarak araştırmaktır.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Manisa iline bağlı bir köyde (Selçikli-Akhisar) yapılan bir insidans çalışması sırasında toplanan verilerin kullanılmasıyla oluşturulmuştur<sup>7,8</sup>. Köyde yaşayan 40 yaş üstü tüm erkek bireyler (n=286) çalışmanın hedef kitlesini oluşturmaktadır. Bireylerin total ve serbest testosteron (sırasıyla tT, fT), estradiol (E<sub>2</sub>), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), follikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize hormon (LH) düzeylerine bakmak için daha önceden alınarak -70°C'de saklanan serum örnekleri kullanıldı. Hormon analizleri serum FSH, LH, E<sub>2</sub> düzeyleri kemiluminesan yöntemle hormon analizörü (ACS:180, Chiron, USA) kullanılarak ölçüldü. fT, DHEAS ve SHBG ise radyoimmünoasay ile DSL kitleri (Diagnostic System Lab, USA) kullanılarak analiz edildi.

Uluslararası prostat semptom skoru (I-PSS) ve yaşam kalitesi (QoL) eşliğinde anamnezleri alınmış olan tüm bireylerin I-PSS ve QoL formları yeniden değerlendirildi. Daha önceden BPH veya prostat kanser tanısı, kronik alkol bağımlılığı, ciddi hastalığı olması, steroid hormon düzeyini etkileyecek ilaç tedavisi alması bu çalışmanın dışlama kriterleri olarak belirlendi. Bireylerin 257'sinin serum örneklerinde hormon analizleri yapıldı (oran % 89.9) ve 1 birey prostat kanseri ve 1 bireyde BPH tedavisi alması nedeniyle bu hastaların serum örneklerinde hormon analizi çalışması yapılmadı. Sonuçta hormon analizi yapılan hasta sayısı 255 (%89.2) idi.

Sonuçlar hem basit korelasyon testleriyle (Pearson) hem de veriler sınıflandırılarak one-way ANOVA ve ki-kare testleriyle istatistiksel olarak incelendi.

#### BULGULAR

Tüm çalışma grubunun yaş ortalaması 56 (40-81) idi. Ortalama FSH, LH, DHEAS, SHBG, E<sub>2</sub>, tT ve fT değerleri sırasıyla 11.03±11.06 mIU/ml (0.9-83.7), 9.26±18.7 mIU/ml (0.7-200), 114.86±68.3 pg/dl (30-417), 55.28±31.4 nmol/L (2-180), 23.03±9.05 pg/mL (20-46.1), 3.9±1.82 ng/dl (0.2-16) ve 13.7±4.7 pg/mL (0.6-31.6) idi. Ortalama I-PSS, QoL, Aİ ve PA değerleri ise sırasıyla 4.7±5.9 (0-30), 0.7±1.3 (0-6), 21.5±30.7 (0-295) ml ve 24.4±11.4 (9-82) gr. idi. Pearson korelasyon katsayısı ile yaş, total I-PSS, QoL, Aİ ve PA birbiriyle pozitif doğru orantılı idi (p<0.05). Ayrıca yaş arttıkça FSH (r=0.2979) ve SHBG (r=0.3642) anlamlı olarak artarken; DHEAS (r=-0.4792) ve fT (r=-0.3306) ise anlamlı olarak azalmaktadır (p<0.05). Yaş ile E<sub>2</sub>, LH, tT ve SHBG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı bulunmadı.

**Tablo 1.** I-PSS, PA ve Aİ gruplarına göre serum steroid hormon düzeylerinin ortalama değerleri

|       |        | FSH  | LH   | DHEAS | SHBG  | E <sub>2</sub> | tT  | fT    |
|-------|--------|------|------|-------|-------|----------------|-----|-------|
| I-PSS | <7     | 11.1 | 8.9  | 116   | 52.5* | 23             | 3.9 | 14.1* |
|       | 8-18   | 10.4 | 10.8 | 115   | 66.9* | 22.9           | 4.2 | 12.5* |
|       | >19    | 10.7 | 7.0  | 84    | 54.1* | 22.8           | 3   | 11.4* |
| PA    | <20 gr | 10.0 | 12   | 120.6 | 53.6  | 21.8           | 3.9 | 13.2  |
|       | >20 gr | 10.9 | 7.8  | 118.8 | 50    | 22.9           | 4   | 13.8  |
| Aİ    | <12 ml | 10.5 | 12.4 | 122.6 | 53.1  | 22.3           | 4.1 | 13.9  |
|       | >12 ml | 10.6 | 7.1  | 117.1 | 50.0  | 22.5           | 3.8 | 13.3  |

\*: p<0.05

Total I-PSS ve QoL fT ( $p=0.025$ ) ile; Aİ ve PA'da sadece E2 ( $p=0.005$  ve  $p=0.002$ , sırasıyla) ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Bireylerin I-PSS değerleri hafif ( $<7$ ), orta (8-18) ve ciddi ( $>19$ ) semptomatik, PA değerleri normal ( $<20$  gr.) ve büyük prostat ( $>20$  gr.), Aİ değerleri ise normal ( $<12$  ml.) ve anormal ( $>12$  ml.) olarak gruplandırıldı<sup>8,9</sup>. Bu gruplandırmaya göre serum steroid hormon ortalama değerleri ve istatistiksel incelemesi Tablo 1'de verildi. Sadece hafif, orta ve ciddi semptomatik hastaların fT ve SHBG değerleri anlamlı olarak farklı bulundu. PA ve Aİ grupları ile herhangi bir hormon düzeyi arasında anlamlı bağlantı bulunmadı. Yine I-PSS değerleri  $<7$  olanlar normal üstü anormal olarak gruplandırıldığında anormal I-PSS değerine sahip olanlarda fT anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla 14.1, 12.3;  $p=0.015$ ).

I-PSS değeri 7'den büyük tüm bireyler BPH olarak kabul edildiğinde; BPH olanların fT değerleri anlamlı olarak daha düşük (14/12.3,  $p=0.009$ ), SHBG değerleri ise daha yüksek (52.5/64.8,  $p=0.029$ ) bulundu. Eğer BPH tanımı I-PSS  $>7$  ve Aİ  $>12$  ml olarak kabul edilirse; BPH olanların olmayanlara göre sadece LH değerleri anlamlı olarak daha düşük (10.2/5.1,  $p=0.012$ ) bulundu. I-PSS, Aİ ve PA'nın diğer normal ve anormal değerleriyle yapılan tüm BPH tanımlarının hiçbirinde serum hormon değerleri ile arada anlamlı bir bağlantı bulunmadı.

## TARTIŞMA

Gelişimine fetal hayatın 10. haftasında başlayan prostat bezi fetal testislerin salgıladığı androjenik hormonlar sayesinde büyümeye başlar<sup>10</sup>. Puberteye kadar devam eden büyüme 30 yaşından sonra yeniden olabilmektedir<sup>9</sup>. İlk gelişiminde androjenlere ihtiyaç duyması BPH etiyolojisine yönelik araştırmaları hormonlar üzerine çekmiştir. Hipogonadal erkekler yeterli testosteron preparatları ile tedavi edilirse, prostat hacimleri, sağlıklı normal testosteron seviyesindeki yaşdaşları düzeyine ulaşmaktadır<sup>11</sup>. Ancak ilginçtir ki BPH seks hormon yapım hızının azaldığı ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır<sup>12</sup>. Oesterling ve ark. yaşlılıkta artan SHBG'nin, östrojene göre afinitesi fazla olan fT'nin daha fazla bağlanması sonucu serbest östrojen oranını göreceli olarak arttırdığını göstermişlerdir<sup>13</sup>. Schatzl ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada hormonal değerler ile alt üriner

sistem semptomları arasındaki ilişki incelenmiş, ortalama yaşları 62.8 (40-91 yaş arası) olan 312 erkekte maksimum idrar akım gücü veya PSA değeri ve hormon seviyeleri arasında bir bağ bulunamamış, ancak prostat volümü ile östradiol seviyesi arasında hafif pozitif bir ilgi görülmüştür. Yine M. Özgür Tan ve arkadaşları 2004 yılında yayınlanan, 61 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ağır alt üriner sistem semptomlu BPH hastalarında serum seks hormon düzeyini araştırmışlar, serum serbest testosteron düzeylerindeki göreceli düşme ve serum estradiol düzeylerinde yükselmenin ilerleyen yaşla birlikte BPH gelişiminde en önemli etkenler olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte serum seks hormon konsantrasyonunun klinik BPH semptomatolojisinde çok az etkisi olduğunu görmüşlerdir<sup>14</sup>. A.Wayne Meikle ve arkadaşları, 25-75 yaş arası 214 ikiz BPH hastasında yaş, seks hormon ve prostate volümleri arasındaki ilişkileri araştırmışlar, büyük prostat volümlerinde testosteron, DHT, T bağımlı SHBG düzeylerinde düşüklük saptamışlar ve bu düşüklüğünde SHBG-Estradiol reseptör aktivitelerinin artmasına neden olduğu görmüşlerdir<sup>15</sup>.

Robert RO ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında BPH ile steroid hormon seviyelerini araştırdıkları çalışmalarında, yaş ortalaması 60.9 olan 320 hastada, ortalamanın üzerindeki testosteron düzeylerinde, estradiol düzeyi prostat volümüyle doz bağımlı olarak ilişkilendirilmiş, normal ve normalin altındaki testosteron düzeylerinde volüm ile estradiol arasında net bir bağlantı saptanmamış, daha ileri yaş erkeklerde prostat boyutunun seks steroidlerle ilişkisinin daha karmaşık hale geldiği sonucuna varılmıştır<sup>16</sup>. Joseph MA ve arkadaşları 2002 yılında yayınlanan, 369 Afrika kökenli Amerikalı erkekte yaptıkları çalışmalarında, prostat volümünün, yaş, vücut kitle indeksi ve total testosteron düzeyleri ile pozitif ilişkisi yanında, yükselen SHBG düzeyleri ile ters ilişkili olarak azaldığı saptanmıştır<sup>17</sup>.

Tüm bu araştırmalar sonucunda BPH etiyolojisinde steroid hormon düzeylerinin etkili olduğu sonucuna varılmakta ancak henüz bunun ne şekilde ve hangi mekanizma ile olduğu bilinmemektedir.

Çalışmamızda bir yerleşkedeki hemen hemen tüm 40 yaş üstü bireyler (%89.2) incelemeye alındı. I-PSS, Aİ ve PA kriterleri kullanılarak BPH insidansı ve bunun da steroid hormon düzeyleri ile

bağıntısı incelendi. Bu konuda daha önce birçok yayın yapılmış olmakla birlikte çalışmamızın önemi topluma dayalı olarak yapılmış olması ve Türk toplumuna ait verileri sunmasıdır. Buna göre yayınlarla karşılaştırıldığında Türk toplumunda da yaşla birlikte PA'nın arttığı bu çalışmada gösterilmiştir<sup>4,9,11</sup>.

Yayınlarla uyumlu olarak yaşla birlikte fT düzeylerinde azalma, SHBG ve FSH düzeylerinde artma saptandı<sup>18-21</sup>. Ayrıca bizim çalışmamızda yaşla birlikte DHEAS düzeylerinin azaldığı yeniden gösterildi ( $p<0.05$ )<sup>4,20</sup>. Bazı çalışmalarda aksi bulunsu da bu çalışmada ve son yayınlanan çoğu çalışmada gösterilmiştir ki yaşla birlikte serum östrojen düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmamaktadır<sup>4,18,20-22</sup>.

Bu çalışmada BPH tanısı yakınma düzeyi (I-PSS ve QoL), Aİ ve PA göz önüne alınarak konuldu.

Yayınlar incelendiğinde steroid hormonların BPH etiyojisinde rol oynayabileceğini gösteren ve kriterleri çalışmamıza en yakın olan araştırma Partin ve ark. tarafından yapılmıştır<sup>4</sup>. Bulgularımız bu çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında önemli benzerlikler göze çarpmaktadır. Her iki çalışmada da PA arttıkça hem fT hem de E2 değerleri artmaktadır.

Çalışmamız sonucunda ortaya çıkan bir diğer önemli bulgu I-PSS değeri yüksek olan bireylerde fT düzeyinin anlamlı olarak daha düşük bulunmasıdır. Bu sonuç PA ile ters bir durum sergilemektedir. Eğer BPH tanısını belirtilere dayanarak koyarsak fT düşüklüğü; PA'na dayanarak koyarsak fT yüksekliği etkili gibi görünmektedir. Sonuçlara toplu olarak baktığımızda fT ve östrojenlerin prostatın büyümesinde etkili olabileceğini görmekteyiz. Ancak daha önce birçok çalışmada gösterildiği gibi PA ile yakınmalar arasında direkt bir bağıntının olmaması bu durumu açıklamaktadır<sup>23,24</sup>. Steroid hormonlar prostatın büyümesine neden olsalar da bu her zaman kliniğe yansımamaktadır. Bu da bilindiği gibi BPH'nin basitçe bir histolojik tanı olmadığını; çok etkenli bir hastalık olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Bu sonuca dayanarak BPH tanısını I-PSS, PA ve Aİ kriterlerinin çeşitli kombinasyonları ile yaptığımızda, serum steroid hormon değerleri ile BPH arasında anlamlı bir bulguya rastlanmadı.

Partin ve ark'nın çalışmasındaki "endokrin değişiklikler BPH patogeneğinde pasif bir rol oynamaktadır" yargısına katılmaktayız<sup>4</sup>. Ancak steroid hormonların Isaac ve Coffey'in gösterdiği mikroskobik BPH'nin etiyojisinde önemli rol oynadığını ancak her histolojik BPH'nin kliniğe yansımaması nedeniyle serum steroid hormon düzeylerinin klinik BPH tanısına katılmasının anlamlı olmadığı düşüncesindeyiz<sup>6</sup>.

#### KAYNAKLAR

- 1- **Hollander JB, Diokno AC:** Prostatism, benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 23: 75-86, 1996.
- 2- **Barry MJ:** Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 17: 495-508, 1990.
- 3- **McConnell JD:** Epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, ed.) 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Saunders. Vol 2, 1429-49, 1998.
- 4- **Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, et al:** Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 145: 405-9, 1991.
- 5- **Montie JE and Pienta KJ:** Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Urology, 43: 892-9, 1994.
- 6- **Isaacs JT and Coffey DS:** Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate, 2:33, 1989.
- 7- **Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüş B, Büyüksu C, Manisa İli Selçikli Köyü Erkeklerinde Alt Üriner Sistem Yakınma Prevalansı, Prostat Ağırlığı Ve Artık İdrar ile Bağıntısı:** Topluma Dayalı Çalışma -I-. Türk Üroloji Dergisi, 26: 332-8, 2000.
- 8- **Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüş B, Büyüksu C, Atabay B:** Manisa İli Selçikli Köyü Erkeklerinde Alt Üriner Sistem Yakınma Prevalansı, Prostat Ağırlığı ve Artık İdrar ile Bağıntısı: Topluma Dayalı Çalışma -II-. Türk Üroloji Dergisi, 26: 339-43, 2000.
- 9- **Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al:** The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol, 132: 474, 1984.
- 10- **Boyle P, McGinn R, Maisonneuve P, La Vecchia C:** Epidemiology of benign prostatic hyperplasia: present knowledge and studies needed. Eur Urol, 20 (suppl 2): 3-10, 1991.
- 11- **Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E:** Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. Clin Endocrinol. 40: 341-349, 1994.
- 12- **Türkeri L, Tarcan T:** Benign prostat hiperplazisinin fizyopatolojisi. Benign Prostat Hiperplazisi (Özen HA, Özkardeş H). Birinci baskı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 27-37, 1996.
- 13- **Oesterling JE and Lewis RW:** Benign prostatic hyperplasia: Estrogens and the stromal component. AUA Update Series, 23: 178, 1992.
- 14- **Tan MO, Karabiyik I:** Serum concentrations of sex hormones in men with severe lower urinary tract symptoms

- and benign prostatic hyperplasia. *International Urology and Nephrology* 35: 357-363, 2003.
- 15- **Meikle AW:** Effects of Age and Sex Hormones on Transition and Peripheral Zone Volumes of Prostate and Benign Prostatic Hyperplasia in Twins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 571-575, 1997.
- 16- **Roberts RO:** Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 61: 124-31, 2004.
- 17- **Joseph MA, Wei JT:** Relationship of serum sex-steroid hormones and prostate volume in African American men. *Prostate*. 53: 322-9, 2002.
- 18- **Zumoff B, Strain GW, Kream J, et al:** Age variation of the 24-hour mean plasma concentrations of androgens, estrogens, and gonadotropins in normal adult men. *J Clin Endocrinol*, 54: 534, 1982.
- 19- **Bremner WJ, Vitiello MV and Prinz PN:** Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol*, 56: 1278, 1983.
- 20- **Davidson JM, Chen JJ, Crapo L, et al:** Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol*, 57: 71, 1983.
- 21- **Deslypere JP and Vermeulen A:** Leydig cell function in normal men: Effect of age, lifestyle, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol*, 59: 955, 1984.
- 22- **Harman SM and Tsitouras PD:** Reproductive hormones in aging men. *J Clin Endocrinol*, 51: 35, 1980.
- 23- **Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT:** Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 22: 237-246, 1995.
- 24- **Özen HA:** Benign prostat hiperplazisi, epidemiyolojisi ve doğal seyri. *Benign Prostat Hiperplazisi* (Özen HA, Özkardeş H). Birinci baskı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 17-26, 1996.