

Testosteron ve Andropoz: Testosteron Tedavisinin Etkileri

Testosterone and Andropause: The Effect of Testosterone Therapy

Dr. Recai PABUÇCU^a
Dr. Cemil KAYA^a

^aUfuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Recai PABUÇCU
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
ANKARA
rpabuccu@hotmail.com

ÖZET Erkek menopoza veya andropoz, hipogonadizme ve düşük testosteron seviyesine bağlıdır. Testosteron seviyelerindeki progresif azalma karşılaştırmalı ve ileriye dönük çalışmaların her ikisinde de gösterilmiştir ve 70 yaş üzerindeki tüm erkeklerin en az %25'i hipogonadizmin laboratuvar kriterlerini karşılamaktadır. Andropoz olarak tanımladığımız yaşa bağlı hipogonadotropik hipofonksiyonun yaşlı erkekler tarafından hissedilen güçsüzlük, yorgunluk, kaslarda ve kemiklerde azalma, yetersiz hematopoez, seksüel disfonksiyon (libido azalması ve erektil disfonksiyon dahil) ve depresyon gibi birçok semptomdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Testosteron replasman tedavisi semptomların özellikle kas gücünün kemik mineral indeksinin ve erektil disfonksiyonun düzelmesine sebep olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Andropoz, testosteron

ABSTRACT There is a progressive reduction in male hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis function: testosterone levels decline through both central (pituitary) and peripheral (testicular) mechanisms, and there is a loss of the circadian rhythm of testosterone secretion. The progressive decline in testosterone levels has been demonstrated in both cross-sectional and longitudinal studies, and overall at least 25% of men over age 70 meet laboratory criteria for hypogonadism (ie, testosterone deficiency). Such age-associated HPG hypofunctioning, which has been termed "andropause," is thought to be responsible for a variety of symptoms experienced by elderly men, including weakness, fatigue, reduced muscle and bone mass, impaired hematopoiesis, sexual dysfunction (including erectile dysfunction and loss of libido), and depression. There is some evidence that testosterone replacement leads to symptom relief, particularly with respect to muscle strength, bone mineral density, and erectile dysfunction.

Key Words: Andropause; testosterone

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S98-S101

TANIMLAMA

Andropoz kelimesi literatürde 1952 yılında ortaya çıkmıştır ve ileri yaş erkeklerin seksüel fonksiyonlarında doğal seyir olarak tanımlanmaktadır. Andropoz aynı zamanda: "erkek menopoza" veya "PADAM", parsiyel androjen yokluğu olarak adlandırılır. Andropozun erkek menopoza olarak tanımlanmasının sebebi sinirlilik, yorgunluk, hafıza ve konsantrasyonda azalma üzüntü, kararsızlık, heyecanlılık, kabızlık, sıcak basması, terleme, depresyon, iritabilite, kendine güven kaybı, uyusuluk ve karıncalanma hissi, baş ağrısı, ağlama krizi, kaşınma, eller ve

ayaklarda soğuma gibi kadınlarda görülen menopozal semptomlarında erkeklerde ileri yaş ile birlikte ortaya çıkmasından dolayıdır. Hipogonadizmin laboratuvar bulguları ileri yaş erkeklerin en az %25'inde vardır. İleri yaş erkeklerde ortaya çıkan enerji kaybı, depresyon, libido azalması, erektil disfonksiyon, kaslarda atrofi, vücut yağ oranında artma, osteopeni ve osteoporozdur gibi birçok semptomun testosteron eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Testosteron replasman tedavisi semptomların özellikle kas gücünün, kemik mineral indeksinin ve erektil disfonksiyonun düzelmesine katkıda bulunmaktadır. Çok sayıda çalışmada testosteron replasman tedavisinin bu bulguların çoğunu iyileştirdiği gösterilmiştir.¹⁻³

TARAMA

Testosteron eksikliğine bağlı semptomların saptanmasına yönelik anket programlar geliştirilmiştir. İleri yaş erkeklerde Libidoda azalma var mı? Enerji kaybı var mı? Güçte azalma var mı? Boy kaybı var mı? Hayattan zevk alma konusunda azalma farkettiliniz mi? Üzgünüz mü? Ereksiyon gücünüz de azalma var mı? Spor oyunlarında olan yeteneğinizde değişiklik var mı? Yemek sonrası uykunuz geliyor mu? İş performansında değişiklik var mı? Herhangi üç soruya verilen olumlu cevabın testosteron eksikliği lehine değerlendirilmesi önerilmektedir.⁴

Andropoz ileri yaş erkeklerin seksüel fonksiyonlarında doğal seyir olarak tanımlanmakla birlikte aynı zamanda 40 yaş üstü erkeklerde testosteron seviyelerindeki azalmaya bağlı ortaya çıkan seksüel gerilemeyi de kapsar. Androjen seviyeleri her dekatta 100 ng/dl oranında azalmaktadır. Çalışmalarda 70 yaşındaki erkeklerde androjen seviyesinin 25 yaşında olan erkeklerin seviyesinin ancak %10'u kadar olduğu gösterilmiştir. Erkeklerin %30'unda 50'li yaşlarında semptom oluşturacak kadar veya onları riske sokacak kadar testosteron seviyelerinde düşme ortaya çıkacağı vurgulanmaktadır.⁵

GEÇ BAŞLANGIÇLI HİPOGONADİZM

Serum testosteron düzeylerinin eksikliğine bağlı ortaya çıkan semptomlar ve ilerlemiş yaş ile ilgili klinik ve biyokimyasal sendromdur. 65-69 yaş grubunda her 100 kadına 84 erkek düşmekle birlikte 85 yaşında bu oranın 100 kadına 39 erkek olarak azalacağı tahmin edilmektedir. Kandaki testosteronun %65 SHBG'e, yaklaşık %35'i albümine bağlıdır ve %1-2'si serbesttir. Testosteron, LH salınımına bağlı olarak testislerden Leydig hücrelerinden salgılanmaktadır ve hücre tarafından serbest ve albümine bağlı olarak bulunan testosteron kullanılmaktadır.^{6,7}

TESTOSTERON

Testosteron için reseptör bulunduran hedef dokular; beyin, kemik, hipofiz, böbrek, kas, submaksiller bezler ve testislerdir. Testosteron normal seksüel davranış ve ereksiyon için gerekli olup bunların dışında protein yapımı, hematopoez, kemik formasyonu, lipid ve karbonhidrat metabolizması gibi bir çok metabolik aktiviteyi etkiler. Tüm bunlara bağlı olarak testosteron düzeylerindeki azalma; libido kaybı, psikolojik değişiklikler, kas kitlesi ve kas gücü kaybı, vücut yağında artma, osteoporoz ve kardiyovasküler riskde artışa neden olmaktadır.⁸

DİHDİROTESTOSTERON

Dihidrotestosteron için reseptör içeren hedef dokular germinal epitelyum, epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat, penis, saç folikülü ve sebace bezlerdir. Andropoz ile ilgili tüm çalışmalar testosteron üzerine odaklanmıştır ve dihidrotestosteron gibi diğer androjenler ikincil olarak değerlendirilmektedirler.⁹

ANDROPOZ & OSTEOPOROZ

Sağlıklı kişilerde kemik turnover kemik yapım ve yıkım hızının dengede olması ile sağlanan bir süreçtir. Erkeklerde testosteronun kemik turnoverinin dengelenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Erkek kemik dansitesi, 40-70 yaşları arasında %15 oranında azalmaktadır. Yaş arttıkça ve testosteron seviyesi düştükçe kadınlar gibi erkeklerde de osteoporoz riski benzer olarak artmaktadır. 50 yaş üstü sekiz erkekten biri aktif olarak osteoporozu sahiptir. Kalça kırığı insidansı ileri yaş erkeklerde kadınlarda olduğu gibi artmakta fakat aynı yaş grubundaki kadınlar ile kıyaslandığında 5-10 yıl sonra başlamaktadır. Düşük kemik mineral yoğunluğu, kırık riskine ek olarak birilerine bağımlı olacak kadar özellikle kalça, omurga, göğüs kafesi kemiklerini etkileyen ağrılara neden olabilmektedir. Osteoporozun iki önemli sonucu; çoğunlukla görülen ve yavaş ortaya çıkan omuz yuvarlaklığı aynı zamanda boy kaybı ve bel ağrısı, kısmı olarak zara veren kalça kemiği kırıklarıdır. Yaklaşık 1/3 hasta ise tamamen hareket edemez durumda olabilmektedir.¹⁰

ENDOKRİNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

DHEA, DHEA-S

Artan yaş ile birlikte kortikosteroid düzeylerinde de değişiklikler ortaya çıkmaktadır. DHEA ve DHEA-S sevi-

yesindeki düşüş hipogonadizmden çok artan yaşla bağlantılıdır. DHEA seviyeleri, 50'li yaşlarda 30 yaşındaki erkeğin seviyesinin %30'una kadar düşebilmektedir. DHEA seviyelerinin düşmenin iyilik halinde azalmayla birlikte olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle DHEA tedavileri ile yapılan çalışmalarda kaliteli hayat parametrelerinde olumlu sonuçlar saptandığı bildirilmiştir.

GROWTH HORMON

Growth hormon üretimi, puberteden sonra her dekatta ortalama %14 oranında azalma göstermektedir. Growth hormonundaki azalma; çizgili kas kitlesi, kemik dansitesi, kıl dağılımındaki değişikliklere neden olmaktadır. Yaşın artmasıyla GH ve İGF-I progresif olarak düşer. 6. dekatta GH sekresyonu pubertede salgılanan miktarın 5' te 1'i kadardır. Yaşlanmaya bağlı growth hormon ve IGF proteinlerinin azalmasının ileri yaştakilerin kırıklarından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Growth hormon uygulamalarında, growth hormon tedavisinin vücut kitlesini ve kemik mineral dansitesini artırdığı saptanmıştır.

MELATONİN

Melatonin, hipoglisemi ve karanlık gibi durumlarda pineal bezden salgılanan bir hormon olup yaşlanmayla birlikte sekresyonu azalmaktadır. İleri yaş kişilerde melatonin kullanımının belirgin uyku bozukluklarını düzelttiği saptanmıştır.

TİROKSİN

Yaşla beraber TSH seviyelerinde bir artış ve tiroksinde düşüş gösterilmiştir. Bu durum hipotiroidisi olan yaşlılarda TSH seviyesinin genç hastalara göre daha düşük olması ile açıklanmaktadır.

TESTOSTERON REPLASMANINDAN BEKLENTİLER

Düşük serum testosteron (<2,5 nmol/L veya 70 ng/dl) düzeyleri olan 65 yaşından büyük erkeklerde testosteron

replasmanı ile amaçlanan; cesaret ve iyilik halinde duyarlılığın sağlanması, mental ve fiziki enerjide artış, kırılabilirlikte azalma, iritabilite, üzüntü, yorgunluk ve sinirliliğin azaltılmasını sağlamaktır. Testosteron replasmanı ayrıca uyku kalitesi, libido ve seksüel performans da artış, vücut kütlelerinde artış, yağ dokusunda azalma, kas kuvvetinde artmaya neden olmaktadır. Ancak testosteron düzeyleri 2,5-3,5 ng/mL arasında olan yaşlı erkeklerde androjen suplementasyonunun yararı net değildir.¹¹

TEŞHİS

Andropoz teşhisi; plazma biyolojik aktif testosteronun subnormal seviyelerinin (<2,5 nmol/L veya 70 ng/dl) klinik semptomlar ile kombine edilmesiyle yapılır.

TEDAVİ

Andropoz tedavisi değişik testosteron preparatları ile yapılabilmektedir. Testosteron replasman tedavilerinin testosteron eksikliğine bağlı bulguların çoğunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Avrupa Üroloji Cemiyeti tarafından ileri yaş testosteron eksikliği bulguları olan erkeklerde testosteron tedavisi önerilmektedir. Testosteron tedavisine bağlı yan etkiler; uyku apnesi, eritrositoz, aterosklerozda artışla ilişkili dislipidemi, prostat kanseri ve hiperplazidir.

KONTRENDİKASYONLAR

Androjen verilmesi, prostat ve meme kanserine sahip erkeklerde kontrendikedir. Androjenlerin lipid profili üzerine major yan etkiler saptanmış olup hematokrit ve PSA düzeylerinde artış neden olabilmektedirler. Karaciğeri, kardiyovasküler hastalıklar, prostat büyümesi, böbrek hastalıkları ve diabette testosteron tedavisi için kontrendike durumları oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Seidman SN. Normative hypogonadism and depression: Does 'andropause' exist? *Int J Impot Res* 2006;18:415-22.
2. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:14-20.
3. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:101-15.
4. Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Smets EM, Warburton R, Shalet SM. Randomized placebo-controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemo-therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:315-24.
5. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:280-93.
6. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:381-94.
7. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:29-39.
8. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2011-6.
9. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:20-8.
10. Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3: CD004825.
11. Wang C, Eyre DR, Clark R, Kleinberg D, Newman C, Iranmanesh A, et al. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption, and increases bone formation markers in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3654-62.