



Dr. Ayşin ÖGE

## YAŞLANMAYLA OLUŞAN ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### ENDOCRINE CHANGES WITH AGEING AND THERAPEUTIC APPROACHES

#### ÖZ

Yaşlı bireylerin çoğu hormonal değişikliklerden kaynaklanan pek çok probleme sahiptir. Yaşlanmayla çoğu endokrin sistem farklı zamanlarda anatomik ve fizyolojik değişime uğrar. İleri yaşlarda aynı zamanda kas gücünün kaybı ölüme kadar bu bireylerin bağımsız bir hayat sürmelerini kısıtlar. Son yüzyıl boyunca 65 yaş üzerinde olan bireylerin sayısı endüstriyel ülkelerde 4 kat arttı ve 2030`da nüfusun %20 olabilir. Bizler bu bireylerin kaliteli ve daha uzun bir yaşam sürmeleri için hormon replasman tedavileri uygulayabiliriz. Bu derlemede yaşlanmayla ilişkili hormonal değişikliklere ve güncel tedavilere yer verilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Yaşlanma, hormonlar, hormon replasman tedavisi

#### ABSTRACT

Most aging individuals have many problems related to hormonal disturbance. During aging many endocrine systems undergo anatomic and functional changes at different times. In the extremely old, also loss of muscle strength resulting in fragility becomes the limiting factor for an individual's chances of living an independent life. During the last century the number of people over 65 years of age has increased more than four-fold in the industrialized countries and by the year 2030 might account for 20% of the population. We may apply hormonal replacement therapies for ageing people to increase quality of life and survival. This review focuses on hormonal problems related to ageing and current hormonal therapies.

**Key words:** Ageing, Hormones, Hormone Replacement Therapy.

Geliş: 29.04.2004

Kabul: 03.06.2004

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, AYDIN

İletişim: Dr. Ayşin ÖGE, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, AYDIN

Tel: (0256) 444 12 56 • Fax: (0256) 214 64 95 • E-mail: aoge@adu.edu.tr



## YAŞLANMA VE HORMANAL DEĞİŞİM

İnsanların ortalama yaşam süreleri yaşam kalitesinin artması ve gelişen tıbbın yardımıyla uzamıştır. Yaşlanma süreci kaçınılmaz ve fizyolojik bir olaydır. Yaşlılık tanımı bazı çalışmalarda 60 yaşın üzerini kabul ederken çoğunlukla 65 yaş ve üzeri olarak tanımlanmıştır. Yaşlanmanın getirdiği semptom ve bulguların geciktirilmesi sayesinde insanların ileri yaşlılık dönemlerine kadar kaliteli bir yaşam sürmeleri amaçlanmaktadır. Buna yönelik günümüzde pek çok tedavi seçenekleri bu yaş grubundaki bireylere sunulmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle hormonların çoğunun serum düzeylerinde veya aktivasyonunda bir seri değişiklikler görülmektedir. Bazı endokrinolojik hastalıkların da yaşlanmayla prevalansının arttığı bilinen bir gerçektir. Bu derlemede kronolojik yaşlanmanın endokrin organların çalışmasına olan etkisini ve buna yönelik tedavi yaklaşımlarını inceleyeceğiz.

## MENOPOZ VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Yaşlanmayla belirgin semptomların ortaya çıkması nedeniyle yıllardır bilinen gonadal hormonların azalmasını menopoza ve andropoz başlığı altında inceleyeceğiz. Menopozu overyal aktivitenin hızla azalması, menstrüel kanamaların kaybolması ve östrojen seviyesinin düşmesi olarak tanımlıyoruz. Menopozu yaklaşıtkça folliküllerin sayısı ve fonksiyonu azalmakta, östrodiol, progesteron ve inhibin yapılamamaktadır. Bütün bunlarda anovulatuvar siklusların oranını artırır. FSH seviyeleri follikül fazda olduğundan 10-15 kat yüksektir. LH hormonundaki yükseklik daha ileri yaşlarda olur ve normalin 3-4 katı kadardır. Hipoöstrojenemi osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığının sıklığında önemli bir artışa neden olmaktadır (1,2).

Menopozda androjen seviyelerinde de azalma olmaktadır. Ancak bu azalma östrojenler kadar belirgin değildir. Judd ve arkadaşları postmenopozal kadınlarda oofektomi sonrası testesteron seviyelerinde %50 azalma olduğunu göstermiştir (2). Oofektomi uygulanan premenopozal dönemdeki genç yetişkinlerde postmenopozal dönemdeki hastalara göre daha belirgin testesteron seviyelerinde düşüş saptanmıştır (3). Bu dönemde adrenal kaynaklı androjenlerin azalmasına rağmen overlerden salgılanma devam etmektedir. Bu dönemdeki yüksek FSH değerleri over stromasından reproduktif dönemde olduğundan daha fazla testesteron salgılanmasına neden olur. Daha biyoaktif olan androjenler ile daha az güçlü östrojenlerin kombinasyonu menopozdaki kadınlarda androjenik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Menopozda ortaya çıkan östrojen yetersizliğine bağlı semptomlar kişisel farklılıklar gösterir. Bu semptomları erken ve geç dönem bulguları olarak inceleyebiliriz (4,5). Erken dönem östrojen yetmezliği bulguları; vazomotor semptomlar, genitouriner sistemde atrofik değişiklikler, deri ve saç değişiklikleri ve emosyonel değişiklikler olarak sınıflandırılabilir.

Menopozdaki kadınların %75`inde sıcak basmaları olur ve menopozun en erken rahatsızlık veren bulgusudur. Bu semptomun GnRH (Gonotropik releasing hormon)`nun salınmasını kontrol eden santral mekanizmayla ilgili olduğu sanılmaktadır (6). Olguların %20`sinde ilk bir yıl, %25-50`sinde 5 yıl devam eder. Östrojen tedavisi vakaların %90`ında başarıya ulaşır. Klonidin a2 adrenerjik reseptör agonistidir ve deri kanlanmasını düzenler. Hipotalamusta norepinefrinin nöronal reseptörlere bağlanmasını inhibe ederek etkisini gösterir. Vazo-

motor şikayetleri çok şiddetli olan olgularda tedavide kullanılabilir.

Postmenopozal dönemde önerilen östrojen tedavisi son çalışmalarla farklı bir boyut kazanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre sıcak basması tedavisinde östrojenlerin premenopozal dönemde ve çok kısa süreli olarak düşük dozlarda kullanımı önerilmektedir. Uzun süreli kullanımları yan etkilerinden dolayı Kadın Sağlığı İnisiyatif (WHI) çalışma grubu tarafından tavsiye edilmemektedir (7,8). Bu çalışmalarda kombine hormon replasman tedavilerinin uzun süreli kullanımlarında meme kanseri riskinin arttığı ve daha önceki inanın aksine kardiyovasküler hastalık azalmanın olmadığı ve hatta stroke oranında artış olduğu gösterilmiştir (9,10).

Geç dönemde östrojen yetmezliği bulguları olarak kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, Alzheimer hastalığı ve kolon kanserini görmekteyiz. Premenopozal dönemde koroner kalp hastalığı (KKH) erkeklere oranla daha az görülmektedir. Daha önce yapılmış çalışma sonuçlarına göre hormon replasman tedavisi KKH görülme oranına %50 azaltmış görünüyordu (11). Ancak yeni tamamlanmış olan WHI çalışma sonuçları östrojen kullanımını tekrar tartışmaya açmış ve daha önceki bilgilerin aksine KKH üzerine bir etkisinin olmadığı yönünde olmuştur (12,13).

## OSTEOPOROZ VE YAŞLILIK

Osteoporoz yaşlanma ve menopozla ilişkili yaygın bir hastalıktır. Osteoporoz riskini belirleyen başlıca iki faktör yaşamın 3. dekadında ulaşılan pik kemik kitlesi ve daha sonra gelişen kemik kaybıdır (14). Erişkin dönem ve yaşlılık arasında, kadınlar kortikal kemik dokusunun %30`unu, trabeküler kemik dokusunun %50`ünü; erkekler kortikal kemik dokusunun %20`ini ve trabeküler kemik dokusunun %30`unu kaybetmektedir (15).

Yaşlılıkta 2 ayrı osteoporoz formu ayırtılmaktadır (Tablo 1). Postmenopozal osteoporoz sıklıkla 51-65 yaşları arasında gelişir. Senil osteoporoz ise 65 yaşından sonra ortaya çıkar ve kadın/erkek oranı eşittir. Postmenopozal osteoporoz genelde trabeküler kemiği etkilerken senil osteoporozda hem trabeküler hem de kortikal kemik eşit olarak etkilenmektedir.

Histomorfometrik bulgulara göre yaşlanmayla oluşan kemik kaybı kemik oluşum hızındaki azalmaya bağlıdır (16,17). Kemikteki remodelling ünitelerinin her birinde kemik oluşumundan daha çok kemik rezorpsiyonu gerçekleşmektedir (17). Yaşlanmayla osteoblastlarda rezorpsiyon kavitesinde daha az yeni kemik depolanmaktadır. Yaşlanmayla kadınlarda trabekülerde incelme ve horizontal trabekül kaybı, erkeklerde sadece trabeküler incelme görülür (15). Yaşa bağlı kemik kaybında, IGF-1 aktivitesinde yaşa bağlı azalmanın kemik kaybından sorumlu başlıca faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. In-vitro çalışmalarda yaşlanma ile birlikte insan osteoblastlarının IGF-1`e cevabında bir azalma olduğu dikkati çekmiştir (18).

Yaşlanmaya bağlı PTH seviyelerinde artış kemik rezorpsiyonunu artıran bir diğer faktördür (16,17). Kamel ve ark. D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizmin mevcut olduğu yaşlılarda kemik rezorpsiyonunda 3 kat artış belirlemiştir (19). Sonuç olarak yaşlı popülasyonda uygun dozlarda (1000-15000 mg/gun) kalsiyum alımının sağlanması ve serum 25-hidroksi D vitamini düzeyinin normal sınırlarda tutulması yaşlanmaya bağlı kemik kaybını engellemek için gerekli ön-

**Tablo 1:** Tip I ve Tip II osteoporozun özellikleri

Özellik	Tip I	Tip II
Kadın/erkek oranı	6/1	2/1
Yas aralığı	51-65	>75
Etkilenen kemik tipi	Trabeküler	Kortikal/trabeküler
Tipik kırık bölgeleri	Vertebra, distal radius	Kalça
Kemik kaybının şekli	Hızlanmış	Yavaş
Paratiroid fonksiyonu	Azalmış	Hafif artmış
Patofizyoloji	Resorbsiyon artışı	Yapım azalması

**Tablo 2:** Erişkin erkeklerde androjen replasman tedavisinin yan etkileri

1. Uyku apnesinin tetiklenmesi veya kötüleşmesi
2. Polisitemia (eritrositoz)
3. Klinik olarak belirgin olan prostat hastalığının hızlanması
  - Benign prostat hiperplazisi
  - Prostat kansinomu
4. Jinekomasti
5. Su ve tuz retansiyonu
6. Hepatotoksik etkileri
7. Kardiyovasküler hastalık riskinde artış

lemlerdir. Yaşlı popülasyonda D vitamini düzeylerinin 15-30 dakika güneşlenmeyle normal sınırlarda kalacağı akıld tutulmalıdır (20).

### ANDROPOZ VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Androjen seviyelerinin yaşlanan erkeklerde düşmesi iyi bilinen bir hormonal değişikliktir (21,22). En önemli soru yaşla ilişkili testesteron seviyelerinin düşmesinin andropozu neden olup olmadığıdır. Bu dönemde gelişen hormonal değişikliklerin yerine koyma tedavileriyle onarılmasına hormon replasman tedavisi (HRT) diyoruz. Yaşlanan erkeklerde uygulanan HRT'nin menopozdaki kadınlarda olduğu kadar başarılı olup olmadığı hala tartışmalıdır. Çünkü hormonal azalma kadınlarda olduğu gibi aniden değil yavaş yavaş ve progresif olarak meydana gelir. Andropoz tanımı androjen sekresyonundaki fizyolojik düşmeyi tanımlamak için yeterli değildir. Pek çok araştırmacı PADAM (Partial or Progressive Androgen Deficiency of the Ageing Male) tanımını kullanmayı tercih etmektedir. Bazı araştırmacılar ise PEDAM (Partial or Progressive Endocrine Deficiency of the Ageing Male) sinonimini kullanmaktadır. Çünkü yaşlanmayla diğer hormonlarında seviyesinde düşme olmaktadır, GH (growth hormon) gibi.

Yaşlı erkeklerdeki androjen eksikliğinden, hipofiz ve hipotalamusta ortaya çıkan değişiklikler sonucu LH (Lutinizen hormon) ve GnRH (Gonotropin releasing hormon) sekresyonundaki bozulmaların sorumlu tutulması tek başına yeterli değildir. Bazı çalışmalar yaşlılardaki testesteron düşüklüğünü primer testis yetmezliğine bağlamıştır (23). Bunlardan başka SHBG (sex hormone binding protein) düzeyindeki artış da plazma serbest testesteron düzeyindeki azalmayı açıklayabilir. Sonuç olarak yaşlıdaki hipoandrojenizmden hem hipotalamo-hipofizer sistemde, hem de testislerdeki yaşlılık sonucu meydana gelen morfolojik ve fizyolojik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (24).

Bir erkek hastaya PADAM tanısı koyabilmek için semptom ve bulguları tanımlamak gereklidir. Bunlar psikolojik semptomlar, somato-vegetatif semptomlar ve seksüel şikayetler olarak 3 kategori altında toplanır (25). Psikolojik yakınmalar ce-

saretsizlik, depresyon, huzursuzluk, anksiyete ve sinirliliği kapsamaktadır. Somato-vegetatif semptomlarda kas gücü ve kitlesinde azalma, terleme, sıcak basması, uyku düzensizlikleri, güçsüzlük ve kendini iyi hissetmemeyi söyleyebiliriz. Seksüel şikayetlerde ise zayıf ve kısa süreli ereksiyon, azalmış orgazm duygusu, ejakulat miktarında ve libido da azalmayı görürüz.

Elli yaşın altındaki hipogonad erkeklerde testesteron replasman tedavisi libido ve cinsel aktivite sıklığında artışı sağlar, erektil disfonksiyonu düzeltir (26). Androjen kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalarda veya yeterli başarı elde edilemeyen olgularda sildenafil kullanımı planlanmalıdır. Sildenafil fosfodiesteraz 5 (PDE5) in selektif inhibitörüdür ve erektil disfonksiyonun en efektif tedavi ajanıdır (27). Sildenafil düşük kardiyak out-put ı olan ve nitrat alan hastalara önerilmez. Testesteron düzeyi çok düşük olan ve hipoandrojenizmin klinik bulguları olan yaşlı erkeklerde kontrendikasyon yoksa androjen replasman tedavisi endikasyonu vardır. Serum testesteron düzeyi hafif düşük bir hastada libido azalması, impotans, kas güçsüzlüğü, osteopeni bulguları olan hastalara bu tedavinin başlanması uzman hekimler tarafından verilmesi gerekli bir karardır ve tüm bu bulgularda androjen tedavisiyle düzelme olmaktadır (28,29). Ancak menopozdaki kadınlara uygulanan HRT de halen sürmekte olan tartışmalar erkek HRT si içinde geçerlidir.

Erişkin hipogonad erkeklerde, prostat kanseri ve meme kanseri, androjen replasman tedavisinin kesinlikle kontrendike olduğu iki hastalıktır. Fizyolojik dozdaki androjenlerin istenmeyen başka yan etkileri de bulunmaktadır (Tablo 2) (30,31).

Androjen replasman tedavisi altındaki yaşlı erkeklerin belirli aralıklarla uzman kişiler tarafından izlenmesi gereklidir. Plazma testesteron düzeyinin tayini testesteron dozunun ve/veya doz sıklığının ayarlanması için gereklidir.

### YAŞLANMA VE TİROİD

İnsanların tiroid bezinde yaşlanmayla birlikte anatomik ve fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler de tiroid



hastalıklarının tanı ve tedavisinde birtakım güçlükler yol açar. Ultrasonografi ile yapılan ölçümlerde tiroid volümünün yaşlanma ile değişmediği veya arttığı gösterilmiştir (32). Serum tiroid hormon değerleri ilerleyen yaşla çok az değişiklik gösterir. Serum T4, serbest T4 ve serbest T4 indeksi değişiklik göstermez (33). Serum T3, serbest T3 ve serbest T3 indeksi hafifçe düşer. T4'ün metabolik klirensi azalırken T3'ün metabolik klirensi belirgin değişiklik göstermez. Böylece T4 daha düşük oranda T3'e dönüşürken T3'ün klirensinde azalma olmaması T3'un serum düzeylerinde belirgin bir düşmenin ortaya çıkmamasını sağlar.

Yaşlı kişilerde akut ve kronik hastalıkların yaygın olması nedeni ile hasta ötiroid sendrom sık görülür. Bu sendrom hastalığın türüne, derecesine ve dönemine göre çeşitli özellikler gösterir. Bu özellikler düşük serum T3'ü yüksek reverse T3, düşük T4 ve serbest T4 indeksi, ötiroid hipertirokseni, TRH'a baskılanmış TSH yanıtı ve TSH ölçümlerinde düşmedir (34).

Klinik hipotiroidi prevalansı yaşla birlikte artar ve 65 yaş üzerinde %3 ile %6 arasında değişen sıklıkta görülür. Subklinik hipotiroidi çok daha yaygındır ve 65 yaş üzerinde %5 ile %15 arasında görülür (35). Hipertiroidi sıklığı ilerleyen yaşla değişiklik göstermezken etyolojik dağılımı Graves hastalığından toksik multinodüler guatr ve toksik adenoma geçiş gösterir (36). İlerleyen yaşla birlikte tiroid nodül prevalansı artar.

Yaşlı insanlarda hipotiroidi tanısındaki en önemli problem hipotiroidiyi hasta ötiroid sendromundan ayırmak veya ötiroid sendrom tablosu ile birlikte seyreden hipotiroidi tanısı koymaktır. Hasta ötiroid sendromda TSH değerleri 15µU/L üzerinde ise veya serbest T4 0.6 ng/dl den düşük, serbest T4 indeksi 2 ng/dl' den düşük ise hasta hipotiroidik kabul edilmelidir.

Hipotiroidi tedavisinde yaşlı insanlarda genç erişkinlere göre yaşsız vücut kitlesindeki azalma nedeni ile L-tiroksin replasman dozu düşüktür. Tedaviye 12.5 veya 25 µg/gün dozunda başlanıp 4 haftalık aralıklarla doz artırılıp TSH 0.4 µU/mL arasında tutulmalıdır. Koroner arter hastalığı olanlarda ise bu tedavi hastane şartlarında başlanmalıdır.

Yaşlı hastalarda Graves hastalığı veya toksik adenomdan kaynaklanan hipertiroidide tedavi seçeneği I131 tedavisinin tercih edilmesinin nedenleri ilerleyen yaşla birlikte cerrahi riskin artması ve yaşlı hastalarda ilaç tedavisine uyumun iyi olmasıdır.

İyod eksikliği olan bölgelerde 60 yaşın üzerindeki insanlarda nodüler guatr sıklığı %50 civarında bulunmuştur (37). İyod alımının yeterli olduğu bölgelerde ise bu oran %15-20 civarındadır (33). Yaşlı insanlarda nodüller genellikle otonom çalışan odaklar içerir ve hipertiroidiye neden olurlar. İlerleyen yaşla artan nodül prevalansına rağmen bu nodüllerin malign olma sıklığı gençlere oranla daha düşüktür.

Farklılaşmış tiroid kansinomlarının görülme sıklığında yaşla bağlı artış olmaz ama yaşlılarda prognoz daha kötüdür (38). Anaplastik tiroid kansinomu, primer tiroid lenfoması ve sarkomlarda 65 yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır. Tedavi gençlerle aynıdır.

## YAŞLILIKTA DİYABET

Diyabetes mellitus sıklığı yaşla artış göstermektedir. ABD'de diyabetli hastaların %44'ü 65 yaş üzerindedir. Yaşlı diyabetiklerin hemen hepsi Tip 2 diyabetes mellitus hastasıdır. Bunun dışında 65-70 yaşındaki bireylerin %23'ünde bozulmuş glukoz toleransı görülmektedir. Yaşlılarda glukoz intoleransı genelde tokluk glukoz düzeylerinin yüksekliği ile seyredir. Açlık glukoz düzeylerinde hafif bir yükselme görülür. Elli yaşından sonra, aç-

lık glukozunda her on yıl için 1 g/dl, ve OGTT 2. saat değeri için 9 mg/dl bir artış söz konusudur.

Zayıf yaşlı diyabetiklerde glukozla bağlı insülin salgılanmasında bozulma varken insüline bağımlı glukoz tüketiminde hafif bir direnç görülür. Obez yaşlı diyabetiklerde ise plazma insülin düzeyleri normaldir, fakat insüline bağlı glukoz tüketiminde belirgin direnç vardır. Yaşlı diyabetik hastaların pankreaslarında amilin depolanması gösterilmiştir. Amlin birikmesinin yaşlı diyabetiklerin hem insülin salınmasındaki bozukluktan hem de insülin etkisindeki azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (39).

Diyabetin süresi arttıkça hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların sıklığında artış olmaktadır. Bu da yaşlı diyabetik hastaların problemlerinin en önemli kaynağıdır. Bunun dışında hipoglisemi ve hiperosmolar koma gibi akut metabolik komplikasyonlar yaşlı hastalarda yüksek mortalite ile seyretmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda sıkı diyabet kontrolünden kaçınılması gerekir.

Yaşlı diyabetiklerdeki ölümlerin %50-70'inden koroner arter hastalığı, serebral vasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık gibi makrovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. Yaşlılarda açlık kan glukozunun 140 mg/dl, tokluk kan glukozunun 180 mg/dl altında tutulması iyi bir kontrol kriteri olarak kabul edilmektedir. Hipoglisemi yaşlı hastalarda gençlerden daha tehlikeli sonuçlara yol açmaktadır (40).

Tedavi seçenekleri genç diyabetik hastalarda olduğu gibidir. Sülfonilüre kullanımında mutlaka düşük dozlarla başlanmalı daha sonra doz artırılmalıdır. Sülfonilürelere primer veya sekonder cevapsızlık söz konusu ise insülin tedavisine geçilmelidir. Hipoglisemi riski yüksek, tek başına yaşayan ve kullanımında kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda metformin tedavisi düşünülebilir ama bu hastalarda özellikle böbrek disfonksiyonu varsa laktik asidoz açısından dikkatli olunmalıdır.

## YAŞLI İNSANLARDA HİPOTALAMUS-HİPOFİZ EKSENİ

Gonadotropik hormonların düzeyi yaşlı insanlarda özellikle kadınlarda yüksek bulunur. Ancak, bu düzeyler 75 yaşından sonra düşüş gösterir. Adrenokortikal hormon (ACTH), tirotropik hormon (TSH), ve prolaktin (PRL) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmaz (41). Büyüme hormonu (GH) düzeylerinde anlamlı bir düşüş vardır (42). Diurnal ritimde ve feed-back mekanizmasında bir farklılık yoktur. Ancak uyarılara ve supresif etkilere hipofiz hormonlarının verdiği yanıtlar değişir (443).

İlerleyen yaşla GH ve IGF-I salgılanması azalır (44). Büyüme hormonunun bir çok metabolik etkisi vardır. Azot retansiyonu, kas kitlesinin korunması ve vücut yağlanmasının özellikle abdominal bölgede azalması. Büyüme hormonu tedavisiyle kas kitlesi artmaktadır. GH'nun kemik kitlesi üzerine de olumlu etkileri vardır. Büyüme hormonu tedavisi yaşlıların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlamaktadır. Ancak pek çok yan etkisi de mevcuttur. Bu konuda yeterli kanıtı dayalı tıp verisi olmadığı için tedavi başlanması planlanan olguların özenle seçilmesi ve periyodik aralıklarla takibi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Fred W Lafferty, Mary E Fiske: Postmenopausal estrogen replacement: A long-term cohort study. Am J Med 1994; 97:66-76.
2. Nananda FC, et al. Patient specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. JAMA 1997; vol 227/14:1140-1146.
3. Judd H, Lucas W, Yen S. Effect of oophorectomy on circulating



- testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:793-798.
4. Gardano MP and Neward SJ. Menopause and postmenopause. *Clin Endo and Metab* 1997; 11: 311-340.
  5. Rosemary R, Linda E. The menopause: A woman's view. *Hormonal osteoporosis in clinical practise*. P Geusens (Ed.) 1997; p:163-165.
  6. DJ. Kwekkeboom et al. Serum Gonadotropins and a subunit decline in aging normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:994-950.
  7. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291(13):1610-20.
  8. Nelson HD. Postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: clinical applications. *JAMA* 2004; 291(13): 1621-5.
  9. Vecchia CL. Oral contraceptives, menopause hormone replacement therapy, and risk of stroke. *Maturitas* 2004; 47:265-268.
  10. Maas A HEM, Graaf Y van der, Schouw YT van der Grobbee DE. HRT and heart disease: problems and prospects. *Maturitas* 2004; 47: 255-258.
  11. Susan RJ. The clinical decision regarding hormone replacement therapy. *End and Metab Clin NA* 1997; 26:413-435.
  12. Hendry J. Conjugated equine oestrogen associated with increased risk of stroke, decreased risk of fracture, and no effect on coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
  13. Investigators WHI Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
  14. Castelo-Branco C. Management of osteoporosis:an overview. *Drug-aging. Eur J Endocrinol* 1998; 138: 617-622.
  15. Pfeilschifter J, Zigler R. Relationship between IGF-1 and skeletal aging. *Eur J Endocrinol* 1998;138: 611.616
  16. Bouillon R, Carmeliet G, Bonen S. Ageing and calcium metabolism. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997; 11:341-345.
  17. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forrette F, Baulieu EE. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *JCEM* 2001; 86: 3086-3090.
  18. Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD, et al. Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2264.
  19. Kamel S, Brazier M, Picar C, et al. Urinary excretion of pyridinolines crosslinks measured by immuno-assay and HPLC techniques in normal subjects and elderly patients with vitamin D deficiency. *Bone Miner* 1994; 26: 197.
  20. Reid JR. The role of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 389.
  21. Simon D, Preziosi P, Barrett-Cornor E. The influence of aging on plasma sex hormones in men: The Telecom study. *Am J Epidemiol* 1992; 135:783-791.
  22. Snyder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369-72.
  23. Kaufman JM, Deslypere JP, Giri M, Vermeulen A: Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in elderly men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990, 37:421-430.
  24. Molvalilar S. Yaşlılık ve Endokrinoloji. Kahraman H. Yaşlı erkeklerde gonad fonksiyonları. *Klinik Endokrinoloji* 1999; 3:23-46.
  25. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W: A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999; 2:105-114.
  26. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, Davidson JM. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:557-62.
  27. Cohan P, Korenhan SG. Erectile dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2391-2394.
  28. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2839-2853.
  29. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1966-1972.
  30. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronen HM, Larsen PR(eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Ninth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998; pp:819-75.
  31. Tenover JL. Male hormone replacement therapy including 'andropause'. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:969-87.
  32. Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to bodyweight, age and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 56: 260-263.
  33. Mariotti S, Franceschi C, Cossorizza A, Pinchera. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16:686-715.
  34. Chopra IJ, Hersman JM, Partridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 1983; 98:946-957.
  35. Jayme JJ, Ladenson PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5:79-86.
  36. Luca C, Stefano M, Pinchera A. Thyroid disease in elderly. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(2):251-270.
  37. Hintze G, Windeler J, Baumert J. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. *Acta Endocrinol* 1991; 124:12-18.
  38. Akslen LA. Thyroid cancer: some aspects of epidemiology and etiological factors, pathological features and tumour biology. *Int J Onc* 1994; 4:931-942.
  39. Pugh JA, Katz MS. Geriatrics and diabetes mellitus. Current management of diabetes mellitus. Ed:DeFronzo RA, Mosby, St. Louis, 1998; s:255-261.
  40. Samos LF, Roos BA. Diabetes mellitus in older persons. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:791-800.
  41. Pavlov EP, Harman SM, Chrousos GP. Responses of plasma adrenocorticotropin, cortisol and dehydroepiandrosterone to ovine corticotropin releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:767-772.
  42. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29 (1): 83-98
  43. Elmlinger MW, Dengler T, Weinstock C, Kuehnel W. Endocrine alterations in the aging male. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41(7):934-41.
  44. Thoren M, Monson PJ. Efficacy of growth hormone replacement in elderly patients with growth hormone deficiency. In: Monson PJ, Bengtsson BA. GH replacement in adult. The first five years of KIMS. 2000; Oxford press UK s: 133-139.
  45. Kuwahara S, Sari DK, Tsukamoto Y, Tanaka S, Sasaki F. Age-related changes in growth hormone (GH) cells in the pituitary gland of male mice are mediated by GH-releasing hormone but not by somatostatin in the hypothalamus. *Brain Res*. 2004 20; 998 (2): 164-73.