

Dr. Cenk Yücel BİLEN<sup>1</sup>  
Dr. Haluk ÖZEN<sup>2</sup>

## YAŞLI ERKEKLERDE İZLENEN ANDROJEN DÜŞÜKLÜĞÜ (PADAM)

### DECLINE IN ANDROGEN PRODUCTION IN THE AGEING MALE

#### ÖZET

Erkeklerde yaşlanma ile birlikte oldukça yavaş ilerleyen bir androjen düşme eğilimi söz konusudur. Yaşlı erkek popülasyonunun artışı ile birlikte andropoz, ürolojinin yeni ve güncel ilgi alanlarından biri haline gelmiştir. Prevelansı net olarak bilinmese bile nüfus dinamikleri incelendiğinde önümüzdeki 25 yıl içerisinde androjen düşüklüğü ve buna bağlı gelişen sorunlar üroloji kliniklerinde önemli bir yer alacaktır. Testesteron seviyesinde 40'lı yaşlarda başlayan düşme eğilimi ileri yaşlarda daha belirgin hale gelmekte, birlikte gözlenen diğer hormonal değişikliklerle andropoz kliniği ortaya çıkmaktadır. Cinsel istekde azalma, davranışsal değişiklikler, kas yoğunluğu ve gücünde azalma, vücut kıllarında azalma, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve visceral yağ dokusunda artış gibi farklı klinik spektrumlara sahip olan andropoz, yaşlanan her erkek de izlenmediği gibi her hastada farklı klinik bulgular ve şiddete sahip olabilir. Risk grubu olan veya hipogonadizmden şüphelenilen hastalarda sabah saatlerinde bakılan testesteron seviyesi ölçümü ile araştırmalara başlanabilir. Düşüklük izlenen hastalarda ikinci bir ölçüm ile birlikte LH, FSH ve prolaktin seviyelerine de bakılarak tanı konulabilir. Tanı konulduğunda tedavinin kontrendike olduğu durumlar yalnızca meme kanseri ve prostat kanseri varlığıdır. Bu yüzden tedavi başlanacak hastaların özellikle prostat yönünden ayrıntılı değerlendirilmesi şarttır. Tedavide kullanılabilir olacak oldukça farklı testesteron preparatları vardır. Bu ajanlarla tedavide amaç testesteron seviyesini fizyolojik sınırlar içerisinde tutmak ve mümkün olduğunca ritmik salınımı taklit etmektir. Bu amaç için en başarılı sonuçlar transdermal testesteron tedavisi ile elde edilmektedir. Tedavi alan hastaların etki-yan etki profili yönünden mutlaka yakın takibi gereklidir.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlılık, Andropoz, Androjen düşüklüğü, Hormonal değişiklikler, PADAM

#### ABSTRACT

In men gonadal function is affected in a slow progressive way as part of the normal aging process. Only recently, significant interest has developed on the importance of this problem with the increase in aging male population. The prevalence of ADAM is not accurately known but it can be infer from population projections that diseases associated specifically with aging will increase significantly in the 25 years. ADAM becomes evident from the age of 45-50 years on. It is evident, that some of the manifestations associated with the decline in androgen production in the aging male can also be attributed to age-associated alteration in other endocrine regulatory systems. The andropause syndrome is characterized by: 1. diminished sexual desire and erectile quality, 2. changes in mood, 3. decrease in lean body mass with associated diminution in muscle volume and strength, 4. decrease in body hair, 5. decreased bone mineral density, 6. increase in visceral fat. These manifestations need not all be present to identify the syndrome. In addition, the severity of one or more of them does not necessarily matches the severity of the others. It is recommended that in patients at risk or suspected of hypogonadism the following biochemical investigations be done: serum testesteron between 8:00 and 11:00 AM. If testesteron levels are below or at the lower limit of the accepted normal values, it is prudent to confirm the result with a second determination together with assessment of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and prolactin. The only contraindications for treatment are breast cancer and prostate cancer. Therefore the patients should be investigated for prostate cancer before the treatment. There are many current treatment options. Testosterone replacement therapy should maintain not only physiologic levels of serum testosterone but also the circadian rhythm. This is accomplished best by the dermal patches. In addition to the specific areas of interest, long-term monitoring of these patients for potential side effects is mandatory.

**Key Words:** Andropause, Aging male, PADAM. Male climacteric, Hormonal changes.

Geliş: 22.10.2001

Kabul: 24.12.2001

<sup>1</sup>19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, SAMSUN <sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA  
**İletişim:** Dr. Cenk Yücel BİLEN, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

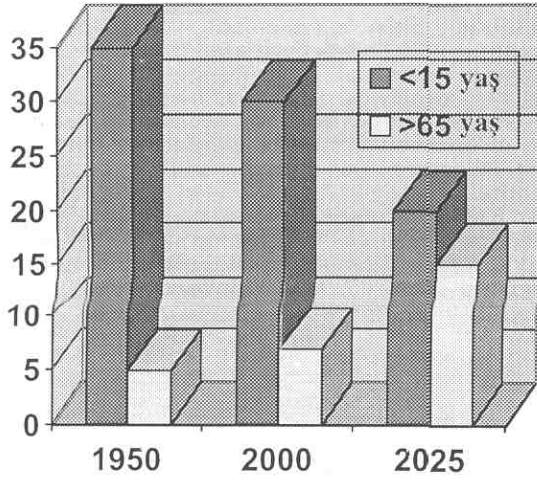
Tel: (0362)456 60 00/2849 e-mail: cybilen@yahoo.com

## GİRİŞ

Günümüzde erkeklerde yaşlanma ile birlikte gözlenen gonadal fonksiyon bozukluğu ve bunu takip eden androjen seviyesindeki düşme yerleşik bir bilgidir (25). ADAM (androgen decline in aging male) ya da andropoz olarak adlandırılan ve özellikle 45-50 yaşları arasında total testesteron seviyesinde gözlenen düşme eğilimi ile karakterize bu durum, son zamanlarda güncel bir konu olmuştur. Klinik ve biyolojik olarak yanlış bir adlandırma da olsa yaşlanma ile birlikte gözlenen duygusal ve fiziksel değişimlerde bu hormonal değişikliğin de önemli bir payı olduğu gerçektir. Kadınlarda gözlenen hormonal değişikliklere benzer şekilde yapılan bu adlandırma, ADAM'ın da kaçınılmaz bir son olduğu ve tedavisinin de olmadığı gibi yanlış anlaşılmalara yol açmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

ADAM'ın prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak günümüzde yaşlı popülasyonun artması ile birlikte bu kliniğin de artış göstereceğini beklemek yanlış olmaz. 20. yüzyılın son 10 yılında 1 milyar artan dünya nüfusu, 25 yıl içerisinde tahminen 2 milyar civarında artacaktır (47). Yaşam beklentisindeki artışla birlikte yaşlı popülasyon sayısının neredeyse 3 katına çıkması beklenmektedir (53) (Şekil 1).



Şekil-1: 1950 ile 2025 yılları arasında üreme yaşı dışındaki popülasyon değişimi. 15 yaş altı grupla gözlenen azalma ile birlikte 65 yaş üstü grupta artış beklenmektedir.

Yaşlanma ile birlikte üroloji kliniklerinde benign prostat hiperplazisi, inkontinans, prostat kanseri ve erektil impotans gibi majör başlıkların yanına artık hormonal değişikliklerin, özellikle de androjen seviyesi değişikliklerine bağlı sorunların eklenmesi gereklidir.

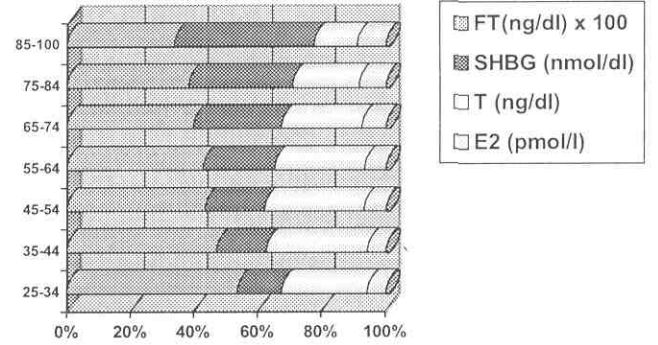
Benzer sorunların en sık karşılaşıldığı örneklerden biri androjen blokajı uygulanan prostat kanserli hastalardır. Bu

hastalarda tedavi sırasında gözlenen kemik mineral değişiklikleri ve uyku bozuklukları söz konusu kliniğin önemim daha net anlatmaktadır (7,29). Bu yüzden andropozun klinik bulguları, tanı-tedavisi ve tedavi komplikasyonları hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olunmalıdır.

## ENDOKRİNOLOJİK DEĞİŞİMLER:

Total testesteron seviyesindeki düşüklük 45-50 yaşları arasına rastlamasına rağmen daha önce testesteronun bağlanma kapasitesindeki artışa ikincil serbest testesteron düzeyinde belirgin bir düşme gözlenir (50,37)(Şekil 2). Seks hormon bağlayıcı globülin seviyesindeki yükseklik östrojen/androjen oranında östrojen leyhinde kaymaya bağlıdır. Yaşlanma ile birlikte östrojen seviyesi düşmediği gibi artan yağ dokusundaki aromataz aktivesine ikincil artış gösterebilir. İşte östrojen/testesteron oranındaki bu yükseliş karaciğerde daha fazla seks hormon bağlayıcı globülin üretimini indükleyen temel nedendir. Serbest testesteron miktarındaki bu azalma nedeni ile testesteron metaboliti 5alfa,3alfa-androstanediol miktarında da belirgin düşme gözlenir.

Bunun yanında gençlerde testesteron düzeyi sabahları daha yüksek gözlenirken öğleden sonra düşmeye başlar. Bu değişim



Şekil-2: Farklı yaş gruplarında testesteron (T), serbest testesteron (FT) ve seks hormon bağlayıcı globin (SHBG) ve östrojen (E2) konsantrasyonları.

hipotalamo-pitüiter bölgeden pulsatil LHRH ve LH salınımına bağlıdır. Yaşlanma ile birlikte bu ritim de gittikçe azalır ve sonunda kaybolur. Bu yüzden yaşlılarla gençler arasında öğleden sonra bakılan testesteron kan değerleri arasında fark yokken, sabahları belirgin fark gözlenmektedir (9,10).

Yaşlanma ile birlikte oluşan androjen konsantrasyonlarındaki düşme kısmen LHRH azalmasına bağlıdır; ancak aynı zamanda primer testiküler yetersizliği işaret eden bulgular da vardır (24).

Yaşlanma ile birlikte görülen hormonal değişiklikler konusunda asıl odak noktası testesteron düzeyleri olmasına rağmen diğer hormon seviyelerinde de belirgin oynamalar söz konusudur. Daha önceden testesteron azalmasına bağlanan bir çok kliniğin gözlenmesinde bu hormonların da belirgin rol oynadığı artık bilinmektedir:

1. Dehidroepiandrosteron:
2. Büyüme hormonu
3. Melatonin
4. Prolaktin, estradiol, kortikosteroidler ve leptin:

Buradan da anlaşılacağı gibi yaşlı erkeklerde gözlenen andropoz semptomları sadece ve sadece testesteron düşüklüğüne bağlı değildir. Dolayısı ile hipogonadal durumun düzeltilmesi ile semptomlarda tam bir düzelme beklenmesi de yanlış olur. Her ne kadar günümüzdeki bulgular yaşla birlikte gözlenen androjen düşüklüğünün patolojik bir kliniğe yol açtığı yönünde de olsa tedavi söz konusu olduğunda testesteron tedavisine verilen yanıt; tek başına testesterondan çok tedavinin diğer hormonal sistemlerle olan etkileşimlerine bağlıdır (30).

#### **ADAM VEYA ANDROPOZ:**

Asıl sorun yaşa bağlı androjen azalmasının andropoza yol açıp açmayacağı ve bunun kliniğinin ne olacağıdır? Daha da ötesi bu durumdaki hastalarda verilecek olan hormonal tedavinin kadınlardaki kadar başarılı olup olmayacağı sorunudur? Kadınlarda ortaya çıkan kliniğin tersine androjen düşüklüğü son derece yavaş ilerleyen ve her erkekte semptom yaratmayan bir durumdur. Klinik bulgular kolaylıkla yaşlanmanın sonucu olarak yorumlanabilir. Gerçek andropoz; prostat kanseri nedeni ile hormonal tedavi alan hastalarda izlenen durumdur. ADAM'dan etkilenen hastalarda da izlenen benzer ve karakteristik klinik durumlar:

1. Cinsel istek ve özellikle gece ereksiyonlarında olmak üzere ereksiyon kalitesinde azalma
2. Davranışsal değişiklikler, entelektüel kapasitede azalma, yorgunluk, depresyon ve sinirlilik hali (2,5)
3. Vücut kitlesinde özellikle kas yoğunluğu ve gücünde azalma (46.48)
4. Vücut kıllarında azalma ve deri değişiklikleri (19)
5. Osteoporozu neden olan kemik mineral yoğunluğunda azalma (1)
6. Viseral yağ dokusunda artış

Sendromun tanısını koymak için tüm bu bulguların hepsinin bir arada olması gerektiği gibi bulgulardan herhangi birinin şiddetli olması diğerlerinin şiddetini de belirlemez.

Yaşla birlikte gözlenen androjen düşüklüğü bireyler arasında oldukça farklılık gösterir. Bu farklılığa neden olan faktörler hakkında henüz net bir bilgi yoktur. Kural olarak serum testesteron seviyesi 50 yaşından sonra her yıl %1 oranında düşer. Bunun sonucunda biyokimyasal hipogonadizm 60 yaş altında %7 oranında izlenirken, 60 yaş üzerinde bu oran %20'ye yükselir (49). Testesteron seviyesinin 375 ng/ml'nin altında oluşu biyokimyasal hipogonadizm olarak tanımlanmasına rağmen gerçekte gençliğinde çok yüksek androjen seviyesi olanlarda 400 ng/ml'in üzerindeki düzeylerde dahi ADAM gözlenebilirken; diğerlerinde 350 ng/ml'in altında dahi bir sorun gözlenmeyebilir.

#### **BİYOKİMYASAL BULGULAR:**

Klinik olarak hipogonadizm tanısını koymak oldukça güçtür. Buna rağmen yaşlılarda hormonal bir araştırma yapılması gerekliliği halen tartışmalıdır. Azalmış cinsel istekle birlikte erektil disfonksiyonu olanlarda genellikle bir hormonal sorun öngörüsü yaygın bir kanıdır. Ancak diğer yandan hipogonadizmi olup cinsel fonksiyonları yerinde olan vakalar olduğu gibi testesteronu normal seviyelere getirilen ancak halen cinsel disfonksiyonu devam eden hastalar da vardır (36). Dolayısı ile ilk planda hastalardan sağlıklı bir öykü alınması gereklidir. Mümkünse semptom skalası ile değerlendirme yapılabilir (18). Bu grup hastada sıkça rastlanan DM, vasküler skleroz ve malign hastalıklar elimine edilmelidir. Fizik muayenede küçük testisler ve testis kıvamını yumuşak olması ve pubik kıllanmada azalma sık rastlanan hipoandrogenizm bulgularıdır. Risk grubu olan yada hipogonadizmden şüphelenilen hastalarda ise şu tetkikler yapılmalıdır:

1. Sabah 8-11 saatleri arasında testesteron düzeylerine bakılmalıdır. En iyi parametre serbest ve albumin bağlı kesimin ölçümüdür. Orta yaş üstü erkeklerde SHBG yüksekliği ve ritim bozukluğu nedeniyle total testesteron ölçümleri yanıltıcı olabilir.
2. Eğer T seviyesi normalden düşükse ikinci bir ölçüm daha yapılmalı ve bu sefer birlikte LH, FSH ve prolaktin seviyesine bakılmalıdır.
3. Genç erkeklerde düşük T seviyesi ve kronik olarak yüksek seyreden gonadotropinlerle primer hipogonadizm tanısı rahatlıkla konulabilir.
4. Yaşlılarda ise bu ayırım net değildir ve ek bilgilere gereksinim vardır. Şişmanlarda ve yaşlılarda SHBG düzeyleri, T ölçümlerinin klinik değerini arttırıcı olacaktır.

Bu vakalarda tedavi planlanmadan önce prostat mutlaka değerlendirilmeli ve serum PSA düzeylerine de bakılmalıdır.

## HORMONAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI:

Hipogonadizm medikal olarak tedavi edilebilir. Ürolog için tedavinin amacı cinsel hayatın yeniden yapılandırılması bununla birlikte libido ve kendini iyi hissetme halinin yeniden hastaya kazandırılmasıdır. Androjen tedavisi ile birlikte kemik yoğunluğu düzenlenmekte, büyüme hormonu seviyesi normale dönmekle, kas gücü ve mental fonksiyonlar belirgin derecede toparlanmaktadır (14,27). İdeal hormon tedavisinde:

1. Kanda fizyolojik testesteron konsantrasyonu sağlanmalıdır (tahminen sabah 8-12 arasında 400-700 ng/ml).
2. Ritmik salınım sağlanmalıdır.
3. Dihidrotestesteron (DHT)/testesteron ve E2/testesteron oranları normale getirilmelidir.

Günümüzde testesteron içeren oral tabletler, kapsüller, intramusküler ajanlar, kısa veya uzun etkili implantlar, serotal ve non serotal transdermal ajanlar tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ritmik salınım yalnızca dermal ajanlarla veya doz ayarlaması yapıldığında oral ajanlarda sağlanabilmektedir.

### Oral Preparatlar:

Çoğu oral ajan hepatik metabolizmaya uğradığından yeterli serum testesteron konsantrasyonunu sağlamakta başarısız olabilir (35). Hepatik metabolizmanın engellenmesi amacı ile kullanılan alkillenmiş preparatlar ise yeterli androjenik etki göstermelerine ve lipid profilini belirgin derecede etkilemelerine rağmen oldukça ciddi hepatik yan etkilere sahiptirler (5). Tüm oral ajanlar içerisinde yan etkisi en az olan ve en yaygın kullanılan ajan "testesteron undeeanoate" dir. Ancak nadir de olsa fizyolojik sınırın üzerinde dihidrotestesteron seviyelerine ve bazen de gastrointestinal yan etkilere neden olabilir (15). Yemeklerle birlikte alınması önerilir. Tedavi dozu testesteron eksikliğine, vücut yüzeyine, şişmanlığa ve klinik yanıtı bağlı olarak 120-200 mg total dozda, üçe bölünmüş şekilde önerilir.

### İntramusküler İnjesiyonlar:

Genellikle uzun etkili ajanlardır. Enjesiyon sonrası 72 saatte maksimum kan seviyesine ulaşırlar ve 10-14 gün içerisinde fizyolojik sınırın altına düşerler (43). Enjesiyonlar çok keyifli olmadığı gibi ritmik testesteron seviyesini de sağlayamazlar. İlk bir kaç gün içerisinde fizyolojik sınırın çok üzerinde seyreden testesteron, jinekomastiye ve meme hassasiyetine neden olabilir. En sık kullanılan preparatlar testesteronun 17 beta hidroksi esterleridir. Bu esterlerden en fazla kullanılan kısa etkili "testesteron propionate" ve uzun etkili olan "testesteron enanthate ve cypionate"dır. Özellikle tercih edilen uzun etkili ajanlar hastalarda T seviyesindeki şiddetli artış ve

düşmelere bağlı belirgin davranış değişikliklerine yol açmaktadır (roller-coaster etkisi). Her 2-4 haftada bir 200-400 mg dozunda uygulanırlar (38).

### Transdermal Testesteron Tedavisi (TTT):

Son zamanlarda gündeme gelen daha pahalı ancak daha fizyolojik bir tedavi şeklidir (31). Skrotal veya skrotum dışı deride kullanılan formları vardır. Deri yoluyla emilen elemental testesteron, fizyolojik testesteron salınımına yakın bir diurnal ritim sağlar. TTT gece yatarken deriye yapıştırılır böylece sabahları maksimum testesteron seviyesi sağlanmış olur. Kullanım zorluğu, yüksek DHT seviyelerine neden olması gibi dezavantajlarından dolayı skrotal formlar artık tercih edilmemektedir (34,52). Transdermal ajanlar normal estradiol ve DHT seviyeleri ile birlikte fizyolojik testesteron konsantrasyonları sağlamaktadır. Tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra sabah testesteron düzeyleri kontrol edilmelidir. Takip çalışmalarında TTT ile hastaların testesteron seviyelerinde düzelme ile birlikte, libidoda artış, cinsel fonksiyonlarda düzelme, NPT testinde düzleme ile birlikte, hematokrit, lipid profili, PSA düzeyleri ve prostat hacminin korunduğu gözlenmiştir (6,13). TTT'ye bağlı en sık gözlenen yan etkiler dermatit ve kimyasal yanıklardır (22,23).

Testesteron buccal ya da testesteron undeeanoate içeren uzun etkili enjatabil formlar ve subkuten pelletler de optimal fizyolojik gereksinimleri yerine getirememiştir (3). Bu ajanlarla oldukça uzun bir zaman süresince testesteron konsantrasyonunu fizyolojik bir aralıkta tutmak mümkündür ancak ritmik değişiklikleri ortaya çıkarmak mümkün değildir. Bu arada gündüz testesteron düzeyleri normal aralıktayken gece testesteron düzeyleri fizyolojik sınırın üstünde seyreder. Diğer bir dezavantajları ise tedavinin herhangi nedenden ötürü sonlandırılması gerekliliğinde bunun mümkün olmayışıdır.

Bukkal kullanılan testesteron tabletlerinde transmukozal yolla çok hızlı bir emilim söz konusudur. Birkaç saat içerisinde oldukça yüksek testesteron konsantrasyonu oluşur. Daha sonra T düzeyi yeniden normalin altına düşer (11,26).

### TESTESTERON TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA

**KLİNİK ETKİLER:** Testesteron tedavisinde alınan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan androjen hedefi organlar: kas kitlesi, yağ kitlesi, kemik kitlesidir, bunlarla birlikte libido, kas gücü, erektil disfonksiyon ve ruh hali gibi fonksiyonlar da androjen seviyesinden etkilenir (16) (Tablo 1), Erkeklerde hormon replasman tedavisi (HRT) üzerine yayımlar olmasına rağmen kadınlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında geniş ve iyi dizayn edilmiş çalışmaların eksikliği göze çarpmaktadır. Yine de bugüne kadar yapılmış çalışmalar eşliğinde HRT'nın etki ve yan etki profili tablo 2'de olduğu şekilde özetlenebilir (4). HRT yalnızca prostat

kanseri ve meme kanseri olan olgularda kesinlikle kontraindikedir. Tablo 2'de gözlenen diğer yan etkilerin çoğu kolayca tanı konulabilen ve tedavi edilebilecek yan etkilerdir. Prostat üzerine uzun dönemde etkisi gibi bazı yan etkiler ise halen bilinmemektedir. Hem benign prostat hiperplazisi (BPH) hem de prostat kanseri yaşlı erkeklerde sık görülen sorunlardır. Her iki hastalığın tedavisinde de testesteronun baskılanmasına yönelik yaklaşımlar sözkonusu olduğundan, HRT'nin bu hastalıkların riskini artırıp artırmayacağı başlıca tartışma konusudur. Kadınlarda da menapoz tedavisinin başlangıcında meme kanseri üzerine benzer tartışmalar yaşanmıştır. Ancak günümüzde HRT ile sağlanan yaşam kalitesi ile karşılaştırıldığında bu riskin göze alınabilir derecede küçük olduğu kabul edilmektedir.

**Tablo-1: Yaşlanma ve genç hipogonadal erkeklerde testesteron tedavisi ile değişiklik gösteren androjen hedef organ değişimleri**

Hedef Organ/işlev	Yaşlanma	Testesteron
Kas Kütlesi	π	ν
Kas Gücü	π	ν
Yağ Kütlesi	ν	π
Kemik Kütlesi	π	ν
Libido	π	ν
Erektile Disfonksiyon	ν	π
Ruh Hali	π	ν

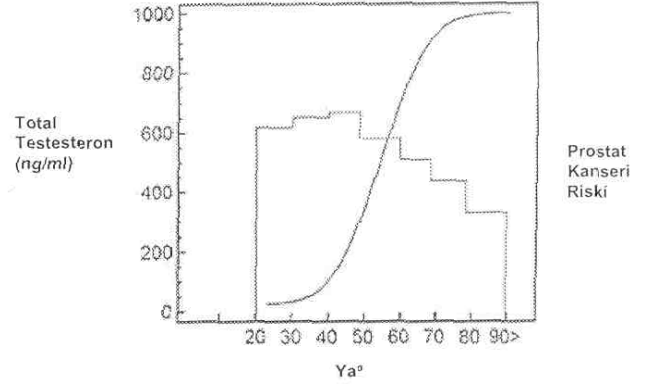
**Tablo-2: HRT'nin etki ve yan etkileri**

Etki	Yan Etki
• Kemik Kütlesini artırır, kırıklarları engeller	• Sıvı tutulumu
• Kas kütlesini artırır	• Uyku apnesini kötüleştirir
• Kasları ve fiziksel işlevleri güçlendirir	• Jinekomastr
• Libido ve erektil disfonksiyonu düzeltir	• Polisitemi
• Ruh halini düzenler	• Benign yada malign prostat hastalığının ortaya çıkışını hızlandırır.
• Kardiyovasküler riski azaltır	• Kardiyovasküler risk
	• Karaciğer toksisitesi

Genel olarak kabul edilen yaklaşım HRT tedavisine başlanmadan önce prostat kanseri varlığını araştırılmasına yönelik tüm incelemelerin yapılmasıdır. Ayrıca tedavi başlanan hastalarda PSA takibine özellikle önem verilir. Bugüne kadar yapılan kısa dönem takipli (<3 yıl) bir çok çalışmada testesteron tedavisinin hastaların ne PSA düzeylerini, ne prostat hacimlerini, ne de IPSS'lerini arttırdığına dair bir veri sunulmamıştır (12,32,45). Daha da ötesi prostat hacmi ile kan testesteron seviyesi arasında ters bir ilişki olduğu gözlenmiştir (33). Bu yaklaşıma sahip olan otörler BPH gelişiminde stromada östrojen/androjen oranındaki artışın sorumlu tutulduğu teoriye daha çok yakınlık göstermektedirler (28,41,42). Bir başka çalışmada ise HRT'nin testesteron seviyesini arttırması bir yana %30

oranında düşürdüğü ve bu yüzden BPH gelişiminde rolü olamayacağı iddia edilmektedir (8).

Prostat kanseri yönünden bakıldığında da ilgi çekici olan nokta, prostat kanserinin doğal gelişim zamanının erkek vücudunda testesteron seviyesinin azaldığı zamana rastlamasıdır. Testesteron seviyesinin en yüksek olduğu dönemlerde prostat kanseri riskinde bir artış gözlenmemektedir (Şekil 3).



**Şekil-3: Yaşlanma ile birlikte azalan testesteron seviyesi ve artan prostat kanseri riski**

Hoffman ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada düşük testesteron seviyesi olan erkeklerde prostat iğne biyopsisinde kanser gözlenme olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (20). Aynı zamanda Gleason skoru 8'in üzerinde olan kanserlerin de yine düşük testesteron sahip erkeklerde daha sık olduğu belirtilmiştir. Pehn bu durumunun düşük testesteron sahip erkeklerin prostat hücrelerinde c-Met adlı proto-onkogenin artmış ekspresyonuna bağlı olduğunu iddia etmiştir (40). Yapılan hayvan deneylerinde ise androjen tedavisi alan gruplarda prostat kanseri riskinin tedavi almayan gruba göre neredeyse yarı yarıya düşük olduğu gözlenmiştir (39,51).

HRT ile prostat kanserine neden olabilecek bazı prekürsör lezyonların aktive olup olmayacağı sorunu ise halen bir yanıt beklemektedir. Androjenlerin prostat kanserine yol açmadığı ancak var olan kanseri körüklediği düşünülmektedir. Ancak bazı hücre kültürü ve hayvan deneylerinde androjenlerin varlığında prostat kanserinin iyileşme göstermesi bu düşüncüyü tartışmalı hale getirmiştir (17,44). Diğer yandan androjenlerin yokluğunun in-vitro ortamlarda androjen bağımsız prostat kanseri progresyonunu şiddetlendirdiği gözlenmiştir (21). Bütün bu tartışmalı sonuçların ortasında, prostat kanseri riskinin belirlenmesinde prostat dokusundaki testesteron konsantrasyonunun kandaki konsantrasyondan daha önemli olduğu düşüncesi en mantıklı yaklaşım olacaktır (54). Ekzojen testesteron kullanımının prostat dokusunda kanda olduğundan daha düşük konsantrasyonlara neden olduğunun da iddia edildiği çalışmalar vardır (8).

Bu noktada görülen şey şudur; HRT tedavisinin prostat üzerindeki etkilerinin net olarak ortaya koyulması için daha bir çok araştırmaya gereksinim vardır, ancak bugüne kadar elde edilen sonuçlar daha çok HRT'yi destekleyici yöndedir.

## TESTESTERON TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN

**TAKİBİ:** Yaşam boyu devam edecek olan HRT süresince hastaların takibi son derece önemlidir. Hastaların takibinde temel izlem kriteri şüphesiz HRT indikasyonun konulduğu patoloji olacaktır. Örneğin osteoporoz nedeni ile tedavi başlanmış olan bir hasta osteoporoz yönünden daha dikkatli izlenecek ve kontrollerde kemik dansitesi ölçümleri gerekecektir. Ürolojide HRT başlanmasında en önemli indikasyonu erektil disfonksiyon olduğuna göre, bu hastaların en kolay takibi de tedavinin etkinliğinin sorgulanması olacaktır. Hastaların uzun dönem takiplerinde tedavinin yan etkilerinin gözlenebileceği karaciğer, lipid profili ve kardiyovasküler hastalıklar, eritropoez, prostat, uyku bozuklukları, sosyal uyum ve duygusal durumun yakından takip edilmesi tedavinin başarılı olmasında şüphesiz en önemli etkenlerdir.

Bugün elimizdeki veriler HRT'nin fizyolojik testesteron konsantrasyonlarını ve ritmik değişikliklerini sağlayarak ayrıca DHT/testesteron ve E2/testesteron oranlarını normale getirerek yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkabilecek bazı hastalıkları azaltabileceği gibi belki de yaşlı, andropoza girmiş erkeklerde yaşam beklentisini de arttırabilir. Tedavi öncesinde prostat kanseri yoksa HRT büyük olasılıkla prostata zarar vermeyecek bir tedavidir.

### KAYNAKLAR

1. Abu EO, Horner A, Krusec V, Triffitt JT and Compston JE: The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 3493-7.
2. Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B and Hines M: Androgen behavior correlations in hypogonadal and eugonadal men: Cognitive abilities. *Hormones and Behavior* 1998;33:85-94.
3. Amory J K., Bremner WJ: Newer agents for hormonal contraception in the male. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:61-66.
4. Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men-uses and abuses. *NEJM* 1996;334:707-714.
5. Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson TM and Sheris RJ: A long term prospective study of the physiological and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; 13:297-304.
6. Buvat Jand Lemaire A: Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158:1764-7.
7. Cheon J, Sung BM, Kim JJ, Yoon D and Koh S K.: Osteoporosis in patients receiving total androgen blockade therapy for prostate cancer. *JUrol* 1998; 159 (Abst.1291):336.
8. Comhaire FH: Andropause Hormonu Replacement Therapy in the Ageing Male. *European Urology* 38:655-6662. 2000.
9. Deslypere JP, Vermeulen A: Aging and tissue androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:430-434.
10. Deslypere JP, Vermeulen A: Influence of age on steroid concentrations in skin and striated muscle in women and in cardiac muscle and lung tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:648-653.
11. Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, Ailen R: Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:33-39.
12. Douglas TH, Connelly RR, McLeon DG et al.: Effects of exogenous testosterone replacement on prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen levels in hypogonadal men. *J SurgOncol* 1995;59:246-50.
13. Findlay JC, Place V, Snyder PJJ: Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:309-73.
14. Finkelstein JS, Kilbanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal Di, Segre GV and Crowley WF: Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:776-S3.
15. Gooren LJG: A ten year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *Androl* 1996; 15:212-5.
16. Gooren LJG: The age related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J Urol* 1996;78:763-768.
17. Gooren LJG: Options of androgen treatment in the aging male. *Aging Male* 1999;2:73-80.
18. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W: A new 'aging males' symptoms' rating scale. *AgingMale* 1999;2:105-114.
19. Hibberts NA, Howell AE and Randall VA: Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 1998; 156:59-65.
20. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A: Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000;163:824-827.
21. Joly-Pharaboz MO, Soave MC, Nicolas B, Mebarki F, Renaud M: Androgens inhibit the proliferation of a variant of the human prostate cancer cell line LNCaP. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;55:67-76.
22. Jordan WP, Atkinson LE: Comparison of the skin irritation potential of two testosterone transdermal systems: an investigational system and a marketed product. *Clin Therapeutics* 1998;20:80-7.
23. Jordan WP: Allergy and (opical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and non-scrotal transdermal systems. *Am J Contact Dermat* 1997;8:108-13.
24. 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.

25. Kaufman JM: Hypothalamic-pituitary-gonadal function in aging men. *Aging Male* 1999;2:157.
26. Kim S, Snipes W, Hodgen GD, Anderson F: Pharmacokinetics of a single dose of buccal testosterone. *Contraception* 1995;52:313-316.
27. Kleinberg DL, Melamed S: The adult growth hormone deficiency syndrome: signs, symptoms and diagnosis. *The Endocrinologist* 1998;8:8s-14s.
28. Krieg M, Nass R, Tunn S: Effect of aging on endogenous level of 5 alpha-dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:375-381.
29. Liebenluft E, Schmidt PJ, Turner EH, Danaccu MA, Ashman SB, Wehr TA and Rubinow DR: Effects of luteal phase-induced hypogonadism and testosterone replacement on sleep, melatonin and prolactin secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3203-7.
30. Mann P: Effects of androgens in men with the metabolic syndrome. *Aging Male* 1998; 1: 129.
31. McClellan KJ, Goa KL: Transdermal testosterone. *Drugs* 1998;55:253-8.
32. Mrikle A W, Arver S, Dobs AS. et al: Effects of a permeation enhanced transdermal testosterone system on prostate parameters in previously treated or untreated hypogonadal males. *Br J Urol* 1996;77(Abst. 157): 38.
33. Meikle A W, Stephenson RA, Lewis CM, Middleton RG: Effects of age and sex hormones on transition and peripheral zone volumes of prostate and benign prostatic hyperplasia in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:571- 575.
34. Mellon S: Neurosteroids: biochemistry, modes of action and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1003-8.
35. Morales A, Johnston B, Heaton JWP and Clark A: Oral androgens in the treatment of hypogonadal impotent men. *J Urol* 1994;152:1115-8.
36. Morales A, Johnston B, Heaton JWP and Lundie M: Testosterone supplementation in hypogonadal impotence: assessment of biochemical measurements and therapeutic outcomes. *J Urol* 1997; 157-59:849.
37. Morales A, Carson CC, Heaton J: *Aging Male*. AUA 96th Annual Meeting, Anaheim, June 2-7, 2001.
38. Nankin HR: Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate. *Fertil Steril* 1967;47:1004.
39. Pollard M; Dihydrotestosterone prevents spontaneous adenocarcinomas in the prostate- seminal vesicle in aging L-W rats. *Prostate* 1998;36: 168-171.
40. Prehn RT: On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999;59:4161-4164,
41. Ranniko J, Adlerentz H: Plasma estradiol, free testosterone, sex hormone binding globulin binding capacity and Prostate Specific Antigen in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 1983;4:223-229.
42. Seppelt H: Correlation among prostate stroma, plasma estrogen levels, and urinary estrogen excretion in patients with benign prostatic hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1230-1235.
43. Sokol RZ, Palacios A and Campfield LA: Comparison of the kinetics of injectable testosterone in eugonadal and hypogonadal men. *Fertil Steril* 1982;37:425-30.
44. Story MT: Positive and negative modulators of prostate cell proliferation. *Biomed Pharmacother* 1994;55(suppl 1)35-41.
45. Svetec DA, Canby ED, Thompson DM: et al: The effect of parenteral testosterone replacement on prostate specific antigen in hypogonadal men with erectile dysfunctions. *J Urol* 1997;158:1775-7.
46. Tenover JS: Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin NA* 1994;23:877-92.
47. United Nations Secretariat, Department of Economic and Social Affairs, Populations Division. *The 1998 Revision. ESA/PAVP. 150*. New York: United Nations, 1998.
48. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Fowworth J, Coggan AR and Wolfe RR: Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995;269:820-6.
49. Vermeulen A and Kaufman JM: Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Hormone Res* 1995;43:25-8.
50. Vermeulen A: Declining androgens with age: an overview. in: *Androgens and the Aging Male*. Edited by B,J, Oddens and A. Vermeulen, New York: Parthenon Publishing Group. 1996. Pp. 3-14.
51. Watanabe M, Fukutome K, Kato H, Murata M, Kawamura J, Shiraishi I, Yatanı R: Progression-linked overexpression of c-Met in prostatic intraepithelial neoplasia and latent as well as clinical prostate cancers. *Cancer Lett* 1999;141:173-178.
52. Winters S J, Atkinson L: Serum LH concentrations in hypogonadal men during transdermal testosterone replacement through scrotal skin: further evidence that aging enhances testosterone negative feedback. *Clin Endocrinol* 1997;47:317-22.
53. World Health Organization. *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly People*. WHO Technical Reports. Geneva. WHO. 1995.
54. Zhou HY, Chang SM, Chen BQ, Wang Y, Zhang H, Kao C, Sang QA, Pathak SJ, Chung LW: Androgen-repressed phenotype in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:15152-15157.