

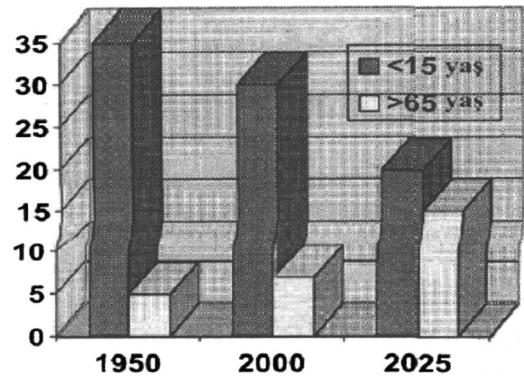
YAŞLANAN ERKEKTE ANDROJEN DÜŞÜKLÜĞÜ VE ANDROPOZ

Günümüzde artan dünya nüfusu ile birlikte yaşlı erkek popülasyonunun artışı da önemli bir gerçektir. Geçtiğimiz yüzyılın son dekadında 1 milyar artan dünya nüfusu gelecek 25 yıl içerisinde yaklaşık olarak 2 milyar daha artacaktır. Bununla birlikte insan hayatının da uzaması nedeniyle önümüzdeki çeyrek yüzyılda yaşlı popülasyonunun 3 katına çıkması beklenmektedir.

Yaşlanan erkekte yaşa bağlı olarak gelişen androjen düşüşünün tam olmaması ve bu düşüşün yavaş gerçekleşmesi nedeniyle andropoz terimine karşılık AOAM (Androgen Decline in Aging Male), PADAM (Partial or Progressive Androgen Deficiency of the Aging Male) ya da büyüme hormonu gibi diğer hormonlardaki azalmanın etkisi de göz önüne alınarak PEDAM (Partial Endocrine Deficiency) ifadeleri de tercih edilmektedir. Testosteron erkeklerde sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkmasından, anabolik etkisi ile kas, kemik, kemik iliği (eritropoez), immün sistem ve beyindeki metabolik olayların düzenlenmesine kadar birçok olayda görev alır bunların dışında libido ve cinsel arzuda potent bir etkisi de mevcuttur. Yaşlanan erkekte androjen seviyelerindeki düşme kabul görmüş bir durum olmakla birlikte andropoz (ADAM) tablosunun ortaya çıkışından tek başına testosteron seviyesindeki düşüş sorumlu değildir.

EPİDEMİYOLOJİ

Özellikle gelişmiş ülkelerdeki sağlık koşullarının iyileştirilmesine ikincil olarak yaşam beklentisindeki uzamaya birlikte artan dünya nüfusu önümüzdeki 25 yıl içerisinde yaşlı popülasyonu yaklaşık 3 kat artıracaktır. Bununla birlikte ADAM'ın prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bunda erkeklerdeki androjen seviyesinin kadınlardaki menopozdan farklı olarak tam ve ani bir düşme göstermemesinin yanı sıra kişisel farklılıklarında semptomları etkilemesinin rolü vardır. Örneğin, genç yaşlarındayken kısmen yüksek androjen seviyelerine sahip olan erkeklerde yaşlılık döneminde serum testosteron seviyeleri 400 ng/dl üzerindeyken bile ADAM semptomları gelişebilirken, bazı hastalarda 350 ng/dl altında bile belirtiler oluşmamaktadır.



Şekil 1:1950 ile 2025 yılları arasında üreme yaşı dışındaki beklenen popülasyon değişimi. 65 yaş üstü grupta artış beklenirken 15 yaş altında azalma olacaktır.

TESTOSTERON VE ENDOKRİNOLOJİK DEĞİŞİMLER

Gonadlarda Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteron vücut androjenleri arasında en önemlisidir. Testislerde günlük testosteron sentezi 0.24 mikromoliken her 2 adrenal korteksten salgılanan başta androstenedion olmak üzere 0.002 mikromoldur. Dolaşımdaki testosteron üç farklı halde taşınır. Totalin %2'sini oluşturan serbest testosteron, totalin yaklaşık %40-60'ını oluşturan albümine bağlı testosteron ve seks hormonu bağlayan globüline bağlı testosteron (SHBG) (totalin yaklaşık %40-60'ı). Testosteron albümine çok gevşek bağlandığı için bundan kolayca ayrılıp biyolojik olarak aktif rol oynayabilir. Örneğin hücre membranlarından geçip nükleusta gen aktivasyonu yaparak protein sentezini artırabilir. Bu nedenle, albümine bağlı testosteron ile serbest testosteron birlikte biyolojik olarak aktif testosteron olarak isimlendirilirler. Testosteron seks hormonu bağlayan globüline tight bir şekilde bağlandığı için, bu formda biyolojik bir aktivite gösteremez. Yaşlanmayla testosteron seviyesindeki düşme daha öncede bahsedildiği gibi aniden olmamakta yavaş gelişip yıllara yayılmaktadır. Testosteronun yaşa bağlı olarak düştüğü ilk olarak, Hollander tarafından spermatik ven kanında testosteron düzeylerinin ölçülmesi sırasında ortaya çıkarılmıştır. Testosteron seviyesindeki bu düşüklük 4. dekadın son yarısında başlamakta birlikte serbest testosteron seviyesindeki düşme seks hormonu bağlayan globülindeki artışa bağlı olarak sekonder azalmaktadır. Yaşlanma ile birlikte artan adipoz dokudaki aromataz enzim aktivitesi nedeniyle östrojen seviyesi artış gösterir. Bu nedenle kandaki testosteron/östrojen seviyesi azalma göstererek, karaciğer üzerine daha fazla seks hormonu bağlayan globülin sentezlenmesi yönünde etkilidir. Sonuçta, biyolojik etkilerin ortaya çıkmasından sorumlu aktif testosteron azalmış olur.

Gonadlardan testosteron salınımı hipofizden salgılanan LH etkisi altında sirkadiyan bir ritim gösterir. Hipotalamo-hipofizer aksda pulsatil bir ritim olduğundan testosteron salınımı özellikle sabahları en yüksek seviyesine çıkmakta, öğleden sonraları düşüş göstermektedir. Yaşlanma ile birlikte bu sirkadiyan ritim önce azalır sonrasında tamamen kaybolur. Bu nedenle yaşlılarda öğleden sonra bakılan testosteron değerleri genç bireylerinkiyle benzer olmasına karşın, sabahları bakılan düzeyler arasında bariz farklar mevcuttur.

Yaşlanmayla birlikte serbest testosteron düzeyi düşmekteyse de kişisel farklılıklar da mevcuttur.

Örneğin 75 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %25'inde testosteron seviyesi hipogonadal düzeye inmekte iken, gene aynı yaş grubunun %20'sinde testosteron düzeyi normalin üst sınırına yakındır. Serbest testosteron düzeyindeki bu farklılıklardan %30'lar civarında genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Androjen konsantrasyonundaki düşme primer olarak testiküler yetersizlikten kaynaklanıyor olarak gözükmele birlikte bu düşüşten kısmen hipotalamustan salgılanan LHRH azalması da sorumludur. Genel bir kabul olarak serum testosteron seviyesi 50 yaş sonrası her yıl yaklaşık olarak %1 oranında azalır. Bunun sonucunda biyokimyasal hipogonadizm 60 yaş altında %7 oranında izlenirken, 60 yaş üstünde ise yaklaşık %20 oranında görülür.

Yaşlanan erkekte testiküler fonksiyonlarda azalmanın kompleks bir mekanizması olmakla beraber, testosteron üretiminden asıl sorumlu hücre grubu olan Leydig hücrelerinde sayıca azalma, testiküler kan akımında bozulma ve bu hücrelerde mevcut olan enzim aktivitelerinde de azalma gösterilmiştir.

Bütün bunların dışında beslenme gibi çevresel faktörler ve diyabet gibi kronik hastalıkların da testosteron azalmasına etkileri mevcuttur. Vejetaryenlerde seks hormonu bağlayan globülin yükselir ve serbest testosteron düşer. Yüksek kaloriyle beslenen obezlerde ise olasılıkla hiperglisemi veya insülin direncine bağlı hiperinsülinizm yoluyla SHBG düzeyini düşürerek total testosteron azalması yapabilir. Sigara kullananlarda kullanmayanlara göre testosteron düzeyi %5-15 daha yüksek bulunurken, alkolikler ve ilaç bağımlılığı olanlarda ise testosteron değerleri daha düşük kalmaktadır.

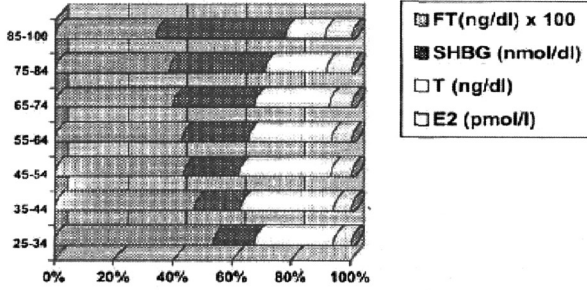
Vasküler skleroz, malin hastalıklar ile diyabet, romatoid artrit, kronik karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklarda ve psikolojik stres, depresyon gibi durumlarda da hipogonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir. Yine bu tür hastalıklarda bu yaş grubunda sıklıkla kullanılan antihipertansifler, hipnotikler, nöroleptikler, kortikosteroidler gibi ilaçlarla testosteron düzeyindeki azalmanın artacağıdır.

Bütün bu tartışmanın merkezinde testosteron bulunmakla birlikte yaşlanmayla beraber diğer bir çok hormon seviyesinde de değişimler olmaktadır. Bugün için adrenallerden salgılanan dehidroepiandrosteron gibi diğer faktörlerin de testosteron azalmasına

bağlanan birçok semptomun ortaya çıkmasında belirgin rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu faktörler;

1. Leptin
2. Büyüme hormonu
3. Melatonin
4. Prolaktin
5. Estradiol ve kortikosteroidlerdir.

Bu nedenle yaşlı erkeklerde ortaya çıkan andropoz semptomlarından sadece testosteron düşüşü sorumlu değildir. Tedavi amacıyla verilen testostereona yanıt yalnızca bu hormonun düzeyinin artırılmasından çok tedavinin diğer hormonal sistemlerle olan etkileşimlerine bağlıdır.



Şekil 2:Değişik yaş gruplarındaki testosteron (T), serbest testosteron (FT), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), ve östrojen (E₂) konsantrasyonları ⁽⁵⁾

ANDROPOZ VEYA ADAM

Erkeklerde yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan andropoz kliniği kadınlarda ortaya çıkan klinikten farklı olarak yavaş ilerlemekte hatta bazı erkeklerde semptom vermemektedir. Buna ek olarak semptomlar kolaylıkla yaşlanmanın sonucu olarak algılabılır. Erkeklerde, kadındaki menopozun tam karşılığı olabilecek durum 'gerçek andropoz' prostat kanseri nedeniyle hormonal tedavi verilen hastalar ile herhangi bir sebeple bilateral orşiektomi yapılan hastalarda izlenen durumdur. ADAM'dan etkilenen erkeklerde şu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır:

1. Uyku bozuklukları, uyku ihtiyacında artma
2. Cinsel istekte ve özellikle gece ereksiyonlarında olmak üzere ereksiyon kalitesinde azalma, sabah ereksiyonlarının sıklığında azalma
3. Vücut kıllarında azalma ve deri değişiklikleri
4. Viseral yağ dokusunda artış
5. Emosyonel değişiklikler; depresif huy hali, depresyon, sinirlilik, yorgunluk, anksiyete, iritabilite ve entelektüel kapasitede azalma

6. Kendini sağlıklı hissetmeme ve motivasyonsuzluk veya ölümü isteme
7. Osteoporozu neden olacak şekilde kemik mineral yoğunluğunda azalma
8. Vücut kas kitlesinde azalma, kas gücünde düşme
9. Terleme

Klinik olarak tanıyı koymak için bu bulguların hepsinin bir arada olması gerekmemektedir. Gene bu bulgulardan bir veya bir kaçının şiddetli oluşu diğerlerinin şiddetli olmasını gerektirmez. Daha önceden de bahis edildiği gibi kişisel farklılıklar bu semptomların ortaya çıkışını belirlemektedir.

HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HORMONAL BULGULAR

Klinik olarak ADAM düşünülen hastalarda öykü alımını takiben dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. En sık rastlanılan hipogonadizm bulguları pubik kıllanmada azalma, testislerde yumuşama ve küçülmedir. Bununla birlikte yaşlılarda hormonal inceleme yapılması halen tartışmalıdır. Ancak azalmış libido ile birlikte erektil disfonksiyonu olanlarda hormonal bir patoloji genellikle kabul görmüş bir durumdur. Fizik muayenede hipogonadizm bulgusu olanlar ile risk grubunda olduğu düşünülen hastalarda bakılması önerilen hormonlar şunlardır.

- a) Testosteron düzeyine yaşlılarda özellikle sabah bakılmalıdır. Özellikle biyolojik olarak aktif testosteron (albümine bağlı testosteron ile serbest testosteron) ölçülmelidir. Bu şekilde SHBG yüksekliğinden ve olası sirkadiyan ritim bozukluğundan etkilenilmemiş olunur.
- b) Eğer testosteron seviyesi normalden düşük çıkarsa ölçüm tekrarlanmalı ve beraberinde LH, FSH ile prolaktine bakılmalıdır.
- c) Hasta bazında gerekiyorsa (yaşlı şişman hastalarda) SHBG düzeylerine de bakılmalıdır.

HORMONAL TEDAVİ

Yaşlı hastalarda ADAM nedeniyle tedavi planlanıyorsa öncelikli olarak prostat değerlendirilmeli; parmakla rektal inceleme yapılmalı ve PSA görülmelidir. Amaç prostat kanseri yönünden hastanın risk altında olup olmadığının anlaşılmasıdır. Kısa dönem takipli çalışmalarda Hormonal tedavide amaç fizyolojik şartlar

dakine yakın sirkadiyan ritme uygun bir testosteron düzeyi elde etmektir. Ideal bir hormon replasman tedavisinde:

- Kanda fizyolojik düzeyde testosteron konsantrasyonu oluşturabilmeli (sabah saat 08.00 -12.00 arasında alınan kanda 400 - 700 ng/dl olacak şekilde);
- Günlük testosteronun salınım ritmini oluşturabilmesi
- Normal DHT/testosteron ve östradiol/testosteron oranları gerçekleştirilmelidir.

I. Oral olarak verilen ilaçlar (Testosteron undecanoateve mesterolon) Karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle yeterli etkiyi sağlamak için yüksek dozda kullanılmaları gerekir. Yan etkisi en az olan ajan günde yaklaşık 160 mg kullanılan testosteron undecanoate'dir. Serum testosteron düzeyi çok değişkenlik gösterir ve izlemi güçtür. Günlük fizyolojik salınım ritmine uymaz.

II. intramuskuler yolla uygulanan testosteron esterleri (propionate, cypionate testosteron enanthate,) Genellikle uzun etkili ajanlar olup, maliyetleri de düşüktür. Vücutta üretilen testosteron düzeyine yakın sonuç elde etmek amacıyla kas içine iki-dört hafta aralıklarla 200 mg testosteron verilmesiyle sağlanabilir. Bu nedenle aylık enjeksiyonların yapıldığı hastalarda son enjeksiyondan önce ADAM semptomları yeniden ortaya çıkabilmektedir.⁽²⁶⁾ Enjeksiyonu takiben ilk 72 saat süresince kandaki konsantrasyonu fizyolojik sınırların çok üzerinde kalır. Birinci hafta sonunda ise hızla düşerek, fizyolojik sınırların altına iner. Bu da hastanın psikolojik durumunda dalgalanmalara yol açabilir. Ayrıca, serum düzeyleri testosteronun günlük görülen sirkadiyan ritmine uyum sağlamaz. Salınım ritmine de hiç uymaz.

III. Uzun etkili enjektabl formlar ve Subkuten testosteron pelletleri

Testosteron konsantrasyonu daha uzun süreli fizyolojik limitler içerisinde kalsa bile, bu formlarda da sirkadiyan ritmi oluşmamaktadır. Sabahları bakılan kan düzeyleri normal iken; öğleden sonra ve akşam konsantrasyonları fizyolojik sınırların üstünde devam etmektedir. Bu formdaki ilaçlarla en büyük sıkıntı yan etki görüldüğünde hormonun etkilerini sonlandırmak kısa süre içerisinde mümkün olmamaktadır.

IV. Transdermal testosteron uygulaması(TTT)

Deri yoluyla emilen testosteron sirkadiyan ritme yani fizyolojik salınım ritmine daha çok uyular. Ancak, oldukça pahalıdır. Cilde uygulanan formda rahatsız edici ölçüde irritasyon oluşabilmektedir. Hem cilde hem de skrotuma uygulamada oluşan kan düzeylerini tahmin etmek mümkün değildir. Özellikle skrotal uygulamalarda DHT/testosteron oranı normalin çok üzerinde kalabilmektedir. Transdermal ajanlar ise normal estradiol ve DHT seviyeleri ve testosteron düzeyi sağlayabilmektedir. Kullanım kolaylığı, enjeksiyon gerektirmemesi avantajlarıdır.

V. Bukkal testosteron tabletleri

Bukkal yolla kullanılan testosteron tabletlerinde de emilim oldukça hızlıdır. İlaç transfnukozal emilerek çok hızlı kan dolaşımına katılır. Bu nedenle ilk bir kaç saatte fizyolojik konsantrasyonun üzerine çıkar ve arkasından önemli oranda düşerek normalin altına iner.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE PROSTAT

Hastalara tedavi planlanıyorsa öncelikli olarak; prostat değerlendirilmeli; parmakla rektal inceleme yapılmalı ve PSA görülmelidir. Amaç, prostat kanseri yönünden hastanın risk altında olup olmadığının anlaşılmasıdır. Kısa dönem takipli çalışmalarda testosteron tedavisinin hastalarda prostat hacmini arttırmadığı, PSA düzeylerini yükseltmediği ve IPSS(uluslararası prostatizm semptom skoru) puanlarını değiştirmediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalardaki bulgular daha çok testosteron tedavisini desteklemekle birlikte, HRT'nin prostat üzerindeki bütün etkilerinin ortaya koyulması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Hastaların prostatizm semptomlarındaki değişikliklerin izlenmesi bakımından 6 ila 12 ay aralıklarla kontrolü uygun olur. Tedavinin ilk yılı içerisinde 2 veya 3 kez, daha sonra ise her yıl rektal prostat muayenesi ve PSA ölçümü mutlaka yapılmalıdır.

HASTALARIN TAKİBİ

Testosteron tedavisi alacak hastalarda tedaviden önce hematokrit ve lipid profilleri tayin edilmeli, 3 ay sonra tekrar edilip bundan sonra da yılda iki kez yinelenmelidir. Bunlara ek olarak uzun dönem takiplerinde yan etkilerin en çok görüleceği karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı, kardiyovasküler hastalıklar yönünden uyanık olunmalıdır. Bugün için veriler HRT'nin hastaların yaşam kalitesini arttırdığını göstermektedir.

Kaynaklar

- 1-** Bain J: Andropause: testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician*, 47:91,2001.
- 2-** Basaria S, Dobs AS: Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med* 2001; 110:563-72
- 3-** Bagatell G, Bremner WJ: Androgens in men uses and abuses. *N Eng J Med* 1996; 334:707-14.
- 4-** Bilen CY, Özen H : Decline in androgen production in the ageing male, *Geriatrici* 2001; 4(4): 167-173,
- 5-** Comhaire FE. Andropause: Hormone replacement therapy in the aging female. *Eur Urol* 2000; 38: 655
- 6-** Hollander N, Hollander VT. The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. *J Clin EndocrinolMetab* 1958; 18:966-71
- 7-** KaufmanJM:Hypothalamic-pituitary-gonadal function in aging men. *Aging Male* 1999,2:157
- 8-** Kaufman JM, Vermeulen A: Androgens in male senescence. In: Nieschlag E, Behre HM (Eds). *Testosterone action, deficiency, substitution*, 2nd ed, Berlin, Springer, 1997, p: 437-71,
- 9-** Meikle AW, Bishop T, Stringham JD, West DW: Quantitating genetic and non genetic factors to determine sex steroid variation in normal male twins. *Metabolism* 1986; 35:1090-5.
- 10-** Nankin HR, Calkins JH: Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1418-20.
- 11-** Smals AGH, Kloppenburg PWC, Benraad TJ: Circannual cycles in plasma testosterone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:479-82.
- 12-** United Nations Secretariat, Department of Economic and Social Affairs, Populations Division. *The 1998 Revision. ESA/PAVP. 150. new York:United Nations,1998*
- 13-** World Health Organization. *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly People. WHO-Technical Reports. Geneva. WHO. 1995.*
- 14-** Vermeulen A: Declining androgens With age: an overview. In: *Androgens and the Aging Male*. Edited by BJ, Odens and A. Vermeulen, New York: Parthenon Publishing Group.1996.p.:3-14