

# ÜCD Güncelleme Serileri

Ekim 2019 • Cilt: 8 • Sayı: 4

## Üroloji Uygulamalarında Testosteron Tedavisinin Yeri

**Sayı Editörü:**

*Dr. Hasan DELİKTAŞ*

**Yazarlar:**

*Dr. Ali TUTUŞ*

*Dr. Yalçın KIZILKAN*

*Dr. Aykut BAŞER*

*Dr. Bahadır ŞAHİN*

*Dr. Ümit GÜL*

*Dr. Cevahir ÖZER*

*Dr. Uğur AKGÜN*



Ürolojik  
Cerrahi  
Derneği



**Onursal Editör:**

*Dr. Serdar TEKGÜL*

**Editör:**

*Dr. Rasin ÖZYAVUZ*

**Editör Yardımcıları:**

*Dr. Ahmet CİHAN*

*Dr. M.Berkan DURAN*

**Sayı Editörü :**

*Dr. Hasan DELİKTAŞ*

**Yayımlayan:**

*Ürolojik Cerrahi Derneği*

**Sorumluluk:**

*Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.*

**Bilimsel Danışma Kurulu**

*Dr. Abdullah GEDİK*

*Dr. Ahmet Adil ESEN*

*Dr. Ahmet ERÖZENCİ*

*Dr. Ahmet METİN*

*Dr. Ahmet ŞAHİN*

*Dr. Ali ERGEN*

*Dr. Ali GÖKALP*

*Dr. Ali GÜNEŞ*

*Dr. Ali TEKİN*

*Dr. Aydın MUNGAN*

*Dr. Ayhan KARABULUT*

*Dr. Bedrettin SEÇKİN*

*Dr. Cavit CAN*

*Dr. Ceyhun ÖZYURT*

*Dr. Cenk Yücel BİLEN*

*Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL*

*Dr. Çağ ÇAL*

*Dr. Erim ERDEM*

*Dr. Feridun ŞENGÖR*

*Dr. Ferruh ZORLU*

*Dr. Hakan GEMALMAZ*

*Dr. Hakan ÖZKARDEŞ*

*Dr. Haluk ÖZEN*

*Dr. Hamit ERSOY*

*Dr. Hayrettin ŞAHİN*

*Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR*

*Dr. Kaan AYDOS*

*Dr. Kadir Emre AKKUŞ*

*Dr. Kamil ÇAM*

*Dr. Levent EMİR*

*Dr. Levent TÜRKERİ*

*Dr. M. Bülent ALICI*

*Dr. M.Zafer SINIK*

*Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL*

*Dr. Mesut GÜRDAL*

*Dr. Nihat SATAR*

*Dr. Oktay DEMİRKESEN*

*Dr. Önder KAYIGİL*

*Dr. Reşit TOKUÇ*

*Dr. Rüknettın ASLAN*

*Dr. Şaban SARIKAYA*

*Dr. Serdar TEKGÜL*

*Dr. Sinan Sözen*

*Dr. Sümer BALTACI*

*Dr. Tahir TURAN*

*Dr. Tarık ESEN*

*Dr. Tufan TARCAN*

*Dr. Turgut ALKİBAY*

*Dr. Uğur ALTUĞ*

*Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU*

*Dr. Üstünol KARAOĞLAN*

*Dr. Zühtü TANSUĞ*

*Dr. Veli YALÇIN*

*Dr. Yaşar BEDÜK*

*Dr. Zafer AYBEK*

## İçindekiler

Testosteronun Genel Özellikleri .....	5
Yaşlanan Erkekte Geç Başlayan Hipogonadizmde Testosteron Kullanımı .....	7
Erkek Cinsel İşlev Bozukluğunda Testosteron Kullanımı .....	11
Testosteron Replasman Tedavisi ve İnfertilite .....	17
Testosteron Replasman Tedavisi ve Prostat Kanseri .....	19
Testosteron Replasman Tedavisinde Kardiyovasküler Yan Etkiler.....	23
Sorular .....	28



## Testosteronun Genel Özellikleri

Dr. Ali TUTUŞ

Testosteron, androjenik aktiviteye sahip steroid yapıda bir molekül olup, 1935 yılında izole edilmiştir. Hem erkekte hem de kadında kan dolaşımında bulunan önemli bir androjen olup, molekül ağırlığı 288.43gr/mol dür. Testosteron'un %95'i testislerdeki Leydig hücrelerinde, %5'i ise adrenal glandlarda üretilir.

Testislerden testosteron salgılanması hipotalamo-hipofizer kontrol altında olmaktadır. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH), hipofiz ön lobundan Luteinizan Hormonun (LH) salgılanmasını uyarır. LH ise testislerde androjen biyosentezinin düzenlenmesinden sorumludur. Bunun yanında testosteronun, LH üzerine negatif feedback etkisi bulunmaktadır.

Testosteron sentezi, kolesterolden başlayarak bir dizi enzimatik reaksiyon sonrası oluşur. Buradaki en önemli basamak, hedef dokuda etkin olan Dihidrotestosteronun (DHT) oluşum basamağıdır. Bu basamakta 5- $\alpha$ -redüktaz enzimi görev almaktadır <sup>(1)</sup>.

### Testosteronun Fizyolojik Etkileri

Testosteron; çizgili kaslar, santral sinir sistemi ve kemikler üzerine etkiliyken, Dihidrotestosteron; cilt, prostat, epididim ve seminfer tubuluslar üzerine etkilidir. Testosteron ve DHT'un diğer etkileri;

1. Fetal hayatta testislerin skrotuma inmesi <sup>(2)</sup>.
2. Spermatogenez <sup>(1)</sup>.
3. Fetüsün, erkek fenotip yönünde gelişimi.
4. Sekonder seks karakterlerinin (penisin büyümesi, ses kalınlaşması, kas yapısının gelişmesi, yüz, genital ve koltuk altı kıllanmanın oluşması) gelişimi.
5. Osteoklastik aktivitenin engellenmesi ve osteoblastik aktivitenin artırılması ile kemik mineralizasyonunun uyarılması. Böylece kemiklerde kalsiyum depolanmasının artırılarak kemik protein yapısının güçlendirilmesi <sup>(2)</sup>.

6. Böbreklerden eritropoetin salgısının artırılması.
7. Kognitif kapasiteyi artırıcı, mood ve mental iyilik hali üzerine pozitif etkilerin oluşturulması.
8. Gece ereksiyonlarının oluşması ve istemli ereksiyonların sıklığını devam ettirmede rol oynamaktadırlar.

### Testosteronun Taşınması

Birçok biyokimyasal maddede olduğu gibi testosteronun biyolojik olarak etkin kısmı serbest kısımdır. Testosteron, %58-60 oranında, karaciğerde üretilen Seks Hormon Bağlayıcı Globulin'e (SHBG)) sıkı bir şekilde bağlanırken <sup>(1)</sup>, %38-40 oranında albümine zayıf olarak bağlanır <sup>(2)</sup>. Dolaşımdaki biyolojik aktif testosteron miktarı %1-3 arasındadır <sup>(1)</sup>. Testosteron biyoyararlanımı, serbest testosteron ve albumine bağlı testosteron düzeyini tanımlamaktadır <sup>(3)</sup>. Yetişkin erkek bireyde *günlük testosteron üretimi, ortalama 6-7 mg (17-20µmol)* olup <sup>(4)</sup>, serum konsantrasyonu,  $611 \pm 186$  ng/dL (normal sınırları 300-1000 ng/dL) dir.

Testosteronun plazma konsantrasyonu gün içinde değişiklik gösterir ve sabah saatlerinde geceye oranla %25-30 artmaktadır. Bu yüzden testosteron seviyelerine bakılırken sabah 08.00 -10.00 arasında aç karnına bakılmalıdır.

### Testosteronun Etki Mekanizması ve Metabolizması

Serbest testosteron, pasif ya da kolaylaştırılmış diffüzyon ile sitoplazmaya girerek hücre içi reseptöre bağlanır ve oluşan hormon-reseptör kompleksi hücre çekirdeğinde ilgili kromatine bağlanarak protein sentezini başlatır. DHT-reseptör kompleksi, testosteron-reseptör kompleksine göre daha yüksek afinite ile kromatine bağlanarak etki göstermektedir <sup>(1)</sup>.

Testosteron, karaciğerde 17-ketosteroidlere, ya da aktif ürün DHT'a dönüştürülerek metabolize edilir. 17-ketosteroid metabolitleri ise glukuronid ve sülfatla konjuge edilerek suda çözülebilen maddelere dönüştürülerek safra ya da idrar ile atılırlar <sup>(1,2)</sup>.

### Testosteron Preparatları

Formül	Standart doz	Avantajları	Dezavantajları
<b>Oral form</b>			
<b>Mesterelon</b>	100-150mg/gün 2-3 kez	Doz ayarlanabilmesi ve kolay uyum	Östrojene dönüştürülüp metabolize olmaması
<b>Intramusküler formlar</b>			
<b>Testosteron enanthate</b>	250 mg her 2-3 haftada	- Düşük maliyet - Doz ayarlanabilmesi	- Dolaşımdaki Testosteron seviyelerinde geniş dalgalanmalar - Multiple enjeksiyon - Göreceli yüksek polisitemi riski
<b>Testosteron propionate</b>	100 mg her 2 günde	- Düşük maliyet	- Dolaşımdaki Testosteron seviyelerinde geniş dalgalanmalar - Multiple enjeksiyon - Göreceli yüksek polisitemi riski
<b>Testosteron undecanoate</b>	1000 mg her 10-14 haftada	- Stabil serum Testosteron seviyesi - Seyrek uygulama	- Enjeksiyon yeri ağrısı
<b>Transdermal form</b>			
<b>Testosteron jel %1-2</b>	5-10 gr / gün	- Stabil serum Testosteron seviyesi - Daha az iritasyon - Doz ayarlanabilirlik	- Temas ile transfer riski - Günlük uygulama ihtiyacı

Ürolojik Cerrahi Derneği, 'Eretil Disfonksiyona Yaklaşım' klavuzundan alınmıştır.



### Testosteron formları

Testosteronun keşfinden günümüze sayısız türevi sentezlenerek, temel molekülün yarı ömrü uzatılmaya ve böylece verimliliği arttırılmaya çalışılmıştır.

Testosteronun 17- $\alpha$ - pozisyonuna, metil ya da etil grubu eklenmesiyle oluşan moleküller; **stanozolol, oxandrolone, metil testosteron, noretandrolon, fluoksimesterondur**. Bu gruptaki moleküllerin yarı ömürleri oldukça kısa olup, yeterli kan konsantrasyonunun sağlanabilmesi için günde birkaç kez kullanılmaları gerekmektedir.

Testosteronun 17  $\beta$ -pozisyonunda, karboksilik asit ile esterleştirilmesi sunucunda daha uzun yarı ömürlü türevleri; **testosteron undekanoat, testosteron cypionat, 19-nortestosteron (nandrolone), boldenone ve trenbolone** elde edilir.

### Kaynaklar

1. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper'in Biyokimyası. Mentis G, Ersöz B (Çeviren) s.628-51, İstanbul: Baris Kitabevi; 2019
2. Artur C.Guyton, John E.Hall: Textbook of Medical Physiology:W.B. Saunders International edition; 2017.
3. Gryngarten M, Bedecarras P,Ayuso S, Bergada C, Campo S, Escobar ME:Clinical assesment and serum hormonal profile in prepubertal hypertrichosis. Horm Res2000; 54 (1): 20-5..
4. Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor: Pharmacology: Appleton&Lange, International edition; 2012

# Yaşlanan Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizmde Testosteron Kullanımı

Dr. Yalçın KIZILKAN

Yaşlanan erkeklerde geç başlayan hipogonadizm, düşük testosteron düzeyinin yanında genellikle buna bağlı klinik semptomların eşlik ettiği, pubertal gelişimin tamamlanmadığı ve normal sekonder seks karakter gelişimi ile karakterize klinik bir tablodur<sup>(1)</sup>. Geç başlayan hipogonadizm aynı zamanda yaşa bağlı hipogonadizm, andropoz, yaşlanan erkeklerde parsiyel androjen eksikliği (PADAM), yaşlanan erkeklerde androjen düşüklüğü (ADAM), testosteron eksikliği sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Geç başlayan hipogonadizm, yaşlanmayla birlikte hipotalamo-hipofizier aksta ve testiste Leydig hücre fonksiyonlarında bozulmalar sonucu oluşmaktadır<sup>(2)</sup>. Birleşmiş Milletler'in tahminlerine göre 1950 yılında 2,5 milyar olan dünya nüfusu-

nun 2050 yılında 4 katına çıkarak 10 milyar olması beklenmektedir<sup>(3)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2050 yılı beklentilerine göre 65 yaş üstü erkek nüfusunun 1,5 milyar olması ve bu kişilerin de %2 ile %6'sının geç başlangıçlı hipogonadizm semptomları ile ilişkili olacağı öngörülmektedir<sup>(4)</sup>. Orta yaş erkeklerde biyokimyasal hipogonadizm insidansı %2,1 ile %12,8 arasında değişmektedir. Düşük testosteronun yanında buna bağlı semptomları da olan 40-79 yaş arası erkeklerin insidansı ise %2-6 düzeyindedir<sup>(5)</sup>. Kafa travması, inme, myokardiyal enfarktüs, safra kesesi cerrahisi veya akut kolit, ciddi yanıklar sonrası ve bazı ilaç kullanımlarında (opioidler, glukokortikoidler, antidepresanlar) testosteron düşüklüğü görülebilmektedir<sup>(6,7)</sup>. Yaşlanma ile birlikte seks hormon bağlayıcı globulin miktarında artış olmakta ve dolayısıyla biyoaktif testosteron miktarı düşmektedir. Aynı zamanda aromataz aktivite artışı ile testosteron östradiole dönüşmektedir. Bu fenomenin kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabetes mellitus ve obezite ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>(8)</sup>.

## Klinik Semptomlar

Hipogonadizmin altta yatan nedenine bağlı olarak gonadal fonksiyondaki düşüklük kısmi ya da kademeli olabilir ve ortaya çıkan klinik tablo kişiler arası değişkenlik gösterebilmektedir. Yaşlanan erkeklerde geç başlayan hipogonadizmde görülebilecek klinik değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu semptomların etyolojik nedenleri multifaktöriyeldir ve bazen normal testosteron seviyesine sahip erkeklerde de görülebilmektedir<sup>(1,2)</sup>.

En sık karşılaşılan klinik semptomlar erektil disfonksiyon, cinsel isteksizlik, cinsel aktivitede azalma, duygudurum değişiklikleri ve yaşam enerjisinde düşüklüktür. Klinik semptomların şiddeti hipogonadizmin başlangıç zamanına ve eksiklik derecesine göre değişiklik göstermektedir<sup>(9)</sup>. Total Testosteron seviyesi için kestirim değerini 12.1 nmol/L (340ng/dL) kabul etmek, hipogonadizme bağlı semptomları ayırt etmede yardımcı olacaktır<sup>(10)</sup>. 40-79 yaş arası en belirleyici cinsel semptomlar cinsel düşünce sıklığının azalması, erektil disfonksiyon ve sabah ereksiyonlarında güçsüzlüktür. Erkeklerde bu yaş grubu için total Testosteron eşik değerleri cinsel düşünce sıklığının azalması için 8nmol/L, erektil disfonksiyon için 8.5 nmol/L, sabah ereksiyonlarının azalması için 11 nmol/L ve yaşam enerjisindeki düşüklük için 13nmol/L'dir<sup>(11,12)</sup>. Çeşitli uluslararası derneklerin hipogonadizmin tanımı için kullandığı değerler Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Tedavinin Endikasyon ve Kontrendikasyonları

Testosteron tedavisinin amacı erkeklerde hormon seviyesini fizyolojik sınırlara çekerek, hipogonadizme bağlı klinik semptomlarda iyileşme sağlamaktır. Androjen bağımlı fonksiyonları düzeltmek, yaşam kalite ölçeğinde, cinsel fonksiyonda, kas gücünde, kemik mineral dansitesinde iyileşme, tedavinin başlıca beklenen yararları arasındadır. Hipogonadizmi ve buna bağlı semptomları olan (Tablo 1) erkek hastalarda testosteron replasman tedavisi endikedir. Lokal ileri ve metastatik prostat kanserinde, erkek meme kanserinde, çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerde, hematok-

**Tablo 1:** Hipogonadizmin Klinik Semptom ve Bulguları

Testis hacminde küçülme
İnfertilite
Vücut kılınmasında azalma
Jinekomasti
Kas kitlesinde azalma
Viseral Obezite
Metabolik Sendrom
İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus
Osteoporoz ve düşük dereceli travma kırıkları
Hafif anemi
<b>Seksüel Semptomlar</b>
Cinsel istek ve aktivitede azalma
Erektil disfonksiyon
Noktürnal ereksiyonda azalma
<b>Bilişsel ve Psikolojik Semptomlar</b>
Ateş basması
Duygudurumda değişiklik, yorgunluk, sinirlilik
Uyku Bozuklukları
Depresyon
Azalmış bilişsel işlev

rit düzeyi 0.54'ün üzerinde olanlarda, ciddi kronik kardiyak yetmezliklerde testosteron replasman tedavisi (TRT) kontrendikedir<sup>(2)</sup>.

### Tedavi Seçenekleri

Testosteron replasman tedavisi öncesi yaşam tarzı iyileştirilmesi, obez hastalarda kilo verilmesi, komorbitelerin tedavisi Avrupa Üroloji Klavuzu'nda güçlü öneri düzeyiyle önerilmektedir. Geç başlangıçlı hipogonadizmde temel tedavi TRT'dir; ancak hipogonadal erkekler içerisinde çocuk sahibi olmak isteyenler için özellikle selektif östrojen reseptör modülatörleri güvenli bir alternatif olabilir<sup>(2)</sup>. TRT'nin oral, bukkal, transdermal, subkutan, intramusküler formları bulunmaktadır. TRT için net bir tedavi şeması yoktur. Hasta ve hekim olası yan etkileri kullanım şekillerini tartışarak tedavi planına karar vermelilerdir<sup>(14)</sup>.

### Tedavinin Olası Yararları

Testosteron replasman tedavisinin psikolojik ve seksüel parametrelerin düzelmesinde, metabolik kontrolün sağlanmasında birçok yararlı etkileri vardır. Gözlemsel deneyler testosteron seviyesinin normale gelmesiyle kas kitlesinde artışı ortaya koymaktadır<sup>(15)</sup>. Kemik mineral dansitesinde artış ile osteoporotik erkeklerde iyileşme sağmaktadır<sup>(16)</sup>. Özellikle testosteron undekonat replasmanı ile yapılmış çalışmalarda bel çevresinde ve yağlanmada azalma, vücut ağırlığında azalma ve lipid profilinde düzelmeye bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. Testosteron düşüklüğü ile kardiyovasküler sistem hastalıkları ara-

sında da ilişki vardır. Testosteron seviyesi normale gelenlerde atriyal fibrilasyon insidansında azalma bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. 65 yaş üzeri erkeklerde yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmada düşük testosteron seviyesi olup TRT uygulananlarda anemisi olanlarda düzelmeye olduğu gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Hipogonadal erkeklerde TRT sonrası seksüel fonksiyonların birçok parametresinde iyileşme olmaktadır<sup>(20,21)</sup>. Ayrıca hafızada ve özellikle depresyon semptomlarında da düzelmeler bildirilmiştir<sup>(22)</sup>.

### Tedavi Sonrası İzlem

Testosteron replasman tedavisi sonrası yan etki oranı düşük olsa da izlem çok önemli bir yer tutmaktadır. Tedavi sonrası seksüel ilgi 3. haftada görülmeye başlansa da 6. hafta civarı etki plato düzeyine ulaşmaktadır. Erektile ve ejakülasyon fonksiyonlarındaki etkiler için 6 aylık bir süre gerekebilmektedir. Depresyon semptomlarında ve hayat kalite ölçeklerinde 1. ayda düzelmeye saptansa da maksimum etkinin ortaya çıkması uzun zaman almaktadır<sup>(15)</sup>. Tedaviye başlamadan önce parmakla rektal muayene yapılmalı ve PSA düzeyi bakılmalıdır. 3. 6. ve 12. aylarda total testosteron, PSA düzeyi, hematokrit kontrol edilmelidir. Eğer kemik mineral dansitesi anormal bir hasta ise tedavinin 6. ayı kemik mineral dansite ölçümü yapılmalı ve kontroller 3 yıl daha sürdürülmelidir<sup>(2,23)</sup>.

### Kaynaklar

1. Kaufman, J.M., et al. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005; 26: 833
2. G.R. Dohle (Chair), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch. European Association of Urology Guidelines on Male Hypogonadism. 2019.
3. U.S. Census Bureau, International Date Basa. Access: 2015 July.
4. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5920-5926.
5. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3870-3877.
6. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1660-1665.
7. Traish AM, Hassani J, Guay AT, et al. Adverse side effects of 5α-reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011; 8: 872-884.
8. Tüttelmann F, Nieschlag E. Classification of Andrological Disorders. In: *Andrology: male reproductive health and dysfunction.* Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds): Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2010;87-92.
9. Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010; 363: 123.
10. Bhasin, S., et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 2430.
11. Ahern T., et al. New horizons in testosterone and the ageing male. *Age Ageing.* 2015; 44: 188.
12. Bremner, W.J., et al. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56: 1278.

**Tablo 2:** Hipogonadizmin Çeşitli Uluslararası Derneklere Göre Tanımlamaları (13)

	Total Testosteron Konsantrasyonu		
	nmol/L	ng/mL	ng/dL
EAA, ISA, ISSAM	Hafif < 12	< 3.40	< 340
EAU, ASA, ISSM	Ciddi < 8	< 2.31	< 231
ES	< 10.4	< 3.00	< 300
AACE	7	< 2.00	< 200

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ASA: American Society of Andrology; EAA: European Academy of Andrology; EAU: European Association of Urology;

ES: Endocrine Society; ISA: International Society of Andrology; ISSAM: International Society for the Study of the Aging Male; ISSM: International Society of Sexual Medicine.



13. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med.*2011; 8:639–54.
14. Kim JW, Moon DG. Diagnosis and treatment of sexual dysfunctions in late-onset hypogonadism. *Korean J Urol.* 2011;52: 725-35.
15. Saad, F., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011;165: 675.
16. Gaffney, C.D., et al. Osteoporosis and Low Bone Mineral Density in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. *Sex Med Rev.* 2015. 3: 298.
17. Traish, A.M., et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract.* 2014;68: 314
18. Sharma, R., et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.*2017;6: 09.
19. Roy, C.N., et al. Association of testosterone levels with anemia in older men a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177: 480.
20. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med.*2016; 374: 611.
21. Brock G, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol.* 2016;195: 699.
22. Resnick, S.M., et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA.* 2017;317: 717.
23. Holmegard, H.N., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2014;12: 297



## Erkek Cinsel İşlev Bozukluğunda Testosteron Kullanımı

Dr. Aykut BAŞER

Eretil disfonksiyon (ED) yetişkin erkekler arasında oldukça yaygın bir hastalıktır ve gerek komorbid hastalıkların artması gerekse de nüfusun yaşlanması ile de insidansı giderek artmaktadır. Aytac IA ve arkadaşları <sup>(1)</sup> çalışmalarında, ABD nüfusu yaşlandıkça 35 milyondan fazla Amerikalı erkeğin ED yaşayacağını ve 50 yaşına kadar erkeklerin % 50'sinin ED' den etkileneceğini öngörmüşlerdir. Cinsel belirtiler ve biyokimyasal hipogonadizm arasında açık bir ilişki gösteren Avrupa Erkek Yaşlanma Çalışmasına (EMAS) göre, Avrupalı erkeklerin %30'unun ED geçirdiğini; ancak, bu erkeklerin sadece % 17'sinde uygun testlerle düşük serum testosteronu (<11 nmol/L) saptandığını belirtmektedir <sup>(2)</sup>. Erkeklerde yaşlanma sürecine, serum testosteron (T) düzeylerinde kademeli bir düşüş eşlik eder ve orta-geç yaşlarda ortaya çıkan çeşitli hastalıklar, dolaşımdaki testosteronu yaştan bağımsız olarak daha da düşük hale getirmektedir <sup>(3)</sup>. Bu altta yatan bozuklukların iyileştirilmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen T seviyeleri ile karakterize fonksiyonel bir hipogonadizm kavramı ortaya çıkmaktadır <sup>(4)</sup>. Organik hipogonadizm; hipotalamopitüiter testis aksının herhangi bir seviyesinde meydana gelen bazı organik hasarlar ile ilişkili, genellikle düşük T seviyeleri ile karakterize, geri dönüşümsüz ve testosteron replasman tedavisinin yararının en iyi bilindiği bir hastalıktır. Testosteron fetal dönemden itibaren normal erkek gelişimi için gereklidir. Anatomiye yönelik çalışmalarda, erkek genital sisteminde, omirilikte, hipotalamusun medial preoptik bölgesinde ve bulbokavernöz kasta androjen reseptörlerinin yoğun olarak eksprese edildiği gösterilmiştir <sup>(5,6)</sup>. Merkezi sinir sistemi içinde androjenler

uyarıcı nörotransmitterlerin (dopamin, oksitosin ve nitrik oksit gibi) salınımında etki göstermektedirler <sup>(7)</sup>. Bu nörotransmitterler kişilerde sadece ergenlik döneminde cinsel gelişmeden sorumlu değildirler, aynı zamanda cinsel uyarılma ve ereksiyon ile de ilgili olduğu belirtilmektedir <sup>(7)</sup>. Merkezi sinir sisteminde ki bu rollerine ek olarak, androjenlerin korpus kavernosumdaki trabeküler düz kas, endotel ve fibroelastik özelliklerin kontrol ve modülasyonunda da rol oynadıkları bilinmektedir <sup>(7,8)</sup>. Korpus kavernozumda endotel ve dokularda nitrik oksidin salınımına da testosteronun kısmen aracılık ettiği belirtilmektedir <sup>(9)</sup>. Eretil disfonksiyon, cinsel disfonksiyonun içinde en sık bilinenidir. Azalmış libido, ejakulatör bozukluklar ve orgazm disfonksiyonları gibi durumlar da cinsel işlev bozukluğu içinde değerlendirilmektedir <sup>(10)</sup>. Çalışmalarda da gösterilmiştir ki; Testosteronun ve diğer androjenlerin cinsel arzu için tek başına yeterli olmamakla birlikte, libidoyu korumak için esas olduklarını ve erektile kapasitenin düzenlenmesinde önemli rol oynadıklarını belirtmiştir <sup>(11)</sup>. EMAS çalışması, cinsel istekte azalma, gece ereksiyon kaybı ve erektile disfonksiyon triadının testosteron eksikliği için çok güçlü belirteç olduğunu belirtmiştir <sup>(2)</sup>. Şunu unutmamak gerekir ki, cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerin sadece % 23-36'sı hipogonadaldır <sup>(8)</sup>. Bu bilinenler doğrultusunda testosteron kullanımının cinsel disfonksiyonunun tüm alanlarına etkisini sırası ile incelemek daha akılda kalıcı olacaktır.

### Testosteron Tedavisinin Eretil Fonksiyon Üzerine Etkileri

Androjenlerin penil ereksiyonunu düzenlemede yer alan her faktörü modüle ettiği bilinmektedir. Özellikle korpora kavernosa yapısı, fonksiyonu ve innervasyonunun yanı sıra ereksiyon ve detümesansın düzenlenmesinde yer alan hücreler arası mekanizmalar androjen kontrolü altındadır <sup>(8,12,13)</sup>. Androjenler, ereksiyon sürecinin en önemli aracısı kabul edilen nitrik oksit üretimini ve siklik guanilat monofosfat (cGMP) üzerinden etkisini pozitif olarak modüle etmektedir <sup>(8,12,13)</sup>. Ayrıca androjenlerin

ereksiyonun sonlanmasında yer alan tip 5 fosfodiesteraz (PDE5) enzimini azalttığı düşünülmektedir <sup>(8,12,13)</sup>. Androjenlerin kontraktıl yolların kontrolünde, penil düz kas hücrelerinin kalsiyuma duyarlı hale getirilmesinde görevli ve gevşemesini sağlayan RhoA-ROCK (Ras homolog gen ailesi üyesi A-Rho ile ilişkili sarmal bobin) protein aktivitesini down regülasyon ile düzenleyerek ereksiyona katkıda bulunmaktadır <sup>(8,12,13)</sup>. Özetle testosteron ereksiyonun başlanması ve sonlanması dâhil olmak üzere tüm ereksiyon sürecinde rol oynamaktadır.

Serum testosteron düzeyindeki azalmanın korpus kavernosumlarda artan bağ dokusu birikimine neden olarak penisin elastikiyetinde ve genel erektile kalitesinde bir düşüşe neden olduğu bilinmektedir <sup>(14)</sup>. Prostat kanseri için androjen yoksunluk tedavisi alan erkeklerde testosteron seviyesindeki azalma ile birlikte erektile fonksiyonda da azalma olduğu gösterilmiştir <sup>(15-17)</sup>. Bu bilinenlerin aksine Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması, ED prevalansı ile total T veya biyoyararlanabilen T arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmiştir <sup>(18)</sup>. Benzer şekilde O'Connor DB ve arkadaşları da <sup>(19)</sup> ED ve serbest T arasında zayıf bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin sonuçları bu bulgular ışığında tartışmasız fayda sağlayacağı açıktır. Testosteron jeli ile plesoboyu karşılaştıran geç başlangıç (late onset) hipogonadizmliler  $\geq 65$  yaş 790 hastayı içeren testosteron denemeleri çalışmasında; testosteron jeli kullananların Uluslararası Eretil Fonksiyon Ölçeği (IIEF) skorlarında pleseboya göre 2.64 puan artış olduğu saptanmıştır <sup>(20)</sup>. Corona ve arkadaşları da <sup>(21)</sup> geç başlangıçlı hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin erektile fonksiyonlar üzerine etkilerini inceleyen 14 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yapmışlar ve sonuç olarak pleseboya kıyasla testosteron tedavisi alanlarda IIEF skorlarında 2.31 puan fark bulmuşlardır. Bu durumu testosteron tedavisinin erektile fonksiyon alanında sadece ılımlı bir iyileşme sağladığı şeklinde yorumlamışlardır <sup>(21)</sup>. Bu meta-analizde testosteron eşliği 8



nm'den ( 231 ng/dl) az olan çalışmalarda, IIEF erektil fonksiyon alanı 2.95 puan artarken, testosteron eşiği 12 nm'den (346 ng/dl) az olan çalışmalarda sadece 1.47 puan artış gözlemlendiğini saptamışlardır<sup>(21)</sup>. Buena F. ve arkadaşları<sup>(22)</sup> bu durumu; daha düşük testosteron eşiği kullanan çalışmalarda erektil fonksiyonda daha fazla iyileşme göz önüne alındığında, 'normal' testosteron seviyesi eşiğine ulaşıldığında, daha yüksek testosteron seviyelerinin erektil fonksiyonu daha fazla iyileştirmede etkili olmadığını belirtmişlerdir. Hafif ED olan erkeklerde Testosteron tedavisinin yararlı bir monoterapi olabileceği belirtilmektedir<sup>(21,23)</sup>. Süre olarak ise; IIEF alanları üzerine etkisini görebilmenin 6 ay kadar sürebileceği<sup>(24)</sup>, ek çalışmalarda ise iyileşmenin 12 aydan uzun sürebileceği belirtilmiştir<sup>(24,25)</sup>. Hackett ve arkadaşları<sup>(25)</sup> çift kör plesebo kontrollü çalışmalarında, erektil fonksiyonda pleseboya kıyasla testosteron tedavisinin başlangıç testosteron değeri <8 nmol/L olan erkeklerde daha güçlü olduğunu belirtmiştir. İfordi AM ve arkadaşlarının<sup>(3)</sup> 5 çalışma hipogonadal (T<7 nmol/l) 7 çalışma ögonadal (t>12 nmol/l) ve 5'i karışık (hipo-ögonadal) toplam 17 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde; ortalama bazal testosteron seviyesi 12 nmol/l üzerinde olan çalışmalarda testosteronun bir etkisi olmadığını, 12 nmol/l altında bazal testosteron değeri olan çalışmalarda erektil fonksiyon üzerinde etkisi olduğunu bulmuşlardır. Corana ve arkadaşları da<sup>(10)</sup> cinsel semptomların iyileşmesi büyük ölçüde disfonksiyonun etyolojisine bağlı olacağını: normal testosteron düzeyleri olan erkeklerde testosteron tedavisinin çok etkili olmayacağını, ancak testosteron tedavisi hipogonadal erkeklerde PDE5 İnhibitörlere (PDE5I) yanıtı iyileştirmeye yardımcı olabileceğini belirterek, PDH5I'lerine testosteron tedavisinin eklenmesi konusunda bir bakış açısı oluşturmuşlardır. Fakat bu durumun aksini belirten, düşük testosteron olan erkeklerde günlük PDE5I'lerle yapılan çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışma PDE5I'lerin normal testosteron olan erkeklerde olduğu gibi düşük testosteron olan erkeklerde eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir<sup>(26)</sup>.

Özetle; Testosteron tedavisinin erektil fonksiyon üzerine olumlu etkileri vardır, fakat bu etki hipogonadal erkeklerle sınırlıdır. En son yayınlanan meta-analizde de testosteronun hipogonadal erkeklerde (toplam testosteron <12nM) cinsel istek ve libidoyu düzeltmede etkili olduğunu açıkça göstermiştir, fakat daha yüksek testosteron düzeylerinde gösterilememiştir<sup>(27)</sup>. Erektil disfonksiyon ile karşılaştırıldığında cinsel etkiler, yüksek libido ve testosteron konsantrasyonunda ki artış ile orantılı idi<sup>(27)</sup>. Testosteron tedavisi hipogonadal erkeklerde PDE5I'lere yanıtı iyileştirmeye yardımcı olabilir<sup>(10)</sup>. Uluslararası Cinsel Tıp Konsültasyonunun 2018 Lizbon güncellemesinde öneri olarak; Testosteron tedavisinin libidoyu, ereksiyon kalitesini ve diğer cinsel semptomları iyileştirebileceğini (LOE 1, Grade A) ve PDE5 inhibitörleri başarısız olan erkeklerde erektil fonksiyonu kurtarabileceği (LOE 2, Derece B) belirtilmiştir<sup>(28)</sup>. Avrupa üroloji klavuzunda da (EAU guidelines 2019) birinci basamak tedavi olarak testosteron verilmesini önermemektedir. EAU guidelines 2019 Erektil disfonksiyonlu hipogonadal erkeklerde, birinci basamak tedavi olarak bir fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5I) ile başlanılmasını ve PDE5I tedavisine zayıf bir yanıt olması durumunda testosteron eklenmesini kuvvetle tavsiye etmektedir<sup>(29)</sup>.

### Testosteron Tedavisinin Libido Üzerine Etkileri

Libido veya cinsel istek; iç bilişsel süreçler (fantezi, hayal gücü), nörofizyolojik mekanizmalar (merkezi uyarılabilirlik) ve duygusal bileşenler (ruhsal durum, ruhsal iyilik hali) arasındaki etkileşimin sonucu olarak düşünülebilir<sup>(30)</sup>. Libido değerlendirilirken IIEF-15 anketinde 2 soru bulunmaktadır. Bu sorular; son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek hissettiniz? ve son 4 hafta içinde cinsel istek düzeyinizi nasıl değerlendirirsiniz? Bunun dışında bazı çalışmalarda valide edilmiş 5 puanlık skorlaması bulunan Cinsel Uyarılma, İlgi ve Drive ölçeği gibi anketlerde kullanılmaktadır<sup>(31)</sup>. Hipotalamusun medial preoptik bölgesinde androjen reseptörlerinin yoğun ekspres-

se edildiğini daha önce belirtmiştik. Cinsel uyarılma ve arzunun düzenlenmesinde yer alan beyin alanları arasında medio-bazal hipotalamus ve limbik sistem bulunmaktadır. Erotik film izlenen insanlarda yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi kullanan 2 çalışmada, limbik korteksin duygusal davranışını ve genel uyarılma reaksiyonunu dengelemeye derinden katılan Brodman 24 alanının aktive olduğu gösterilmiştir<sup>(32,33)</sup>. Bu durumda libidonun testosteron seviyelerinden etkilenmesi beklenilebilir. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması toplam T ve cinsel istek arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirmiştir<sup>(34)</sup>. Aynı çalışmada libidonun yaşın artması ile azaldığını da belirtmiştir<sup>(34)</sup>. Avustralya'da yaşayan 1,226 yaşlı erkeği içeren prospektif bir çalışma ise, T >2 yıllık izlemdeki düşüş ile libido azalması arasında yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir<sup>(35)</sup>. Benzer şekilde, 3,400'den fazla erkeği içeren Avrupa Erkek Yaşlanma Çalışmasında, cinsel düşüncede ki azalmanın kesitsel değerlendirilmesinde; bu azalmanın T eksikliğine ilişkin en spesifik semptomlardan biri olduğunu göstermiştir<sup>(2)</sup>. Bu bilgi aynı çalışmanın prospektif analizi ile de doğrulanmıştır<sup>(36)</sup>. Benzer sonuçlar literatür de birçok çalışma ile de desteklenmiştir<sup>(20,37)</sup>. Ayrıca androjen deprivasyon tedavisi (ADT) alan prostat kanserli erkekler üzerinde yapılan çalışmada başlangıçta %28 olan cinsel ilgi, ADT tedavisi sonrası 3. ayda %14'e azaldığı, ADT kesildikten sonra ise %19'a yükseldiği bildirilmiştir<sup>(15)</sup>. Çalışma tüm erkeklerin tedavi sonrası bazal değere dönemediğini göstermekte fakat, aradaki farkın nedenini tam olarak açıklayamamıştır. Literatürde testosteron düşüklüğü ile libido azalmasını gösteren çalışmaların yanı sıra, testosteron tedavisi ile libidonun iyileştiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (10,38-40). Corona ve arkadaşlarının<sup>(10)</sup> toplam 17 çalışmadan oluşan meta-analizinde, libido ve testosteron takviyesini incelemişler ve testosteron tedavisinin libido üzerine etkisinin hormonal duruma bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Ögonadal hastaları içeren çalışmalarda testosteronun, daha ılımlı ama önemsiz

bir etkiye sahip olduğunu, başlangıç testosteron seviyesi düşük (hipogonadal) olan hastalarda daha etkili olduğunu saptamışlardır<sup>(10)</sup>. Cunningham ve arkadaşları<sup>(20)</sup> testosteron tedavisinin cinsel semptomlar üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında; libidonun testosteron düzeylerindeki artış ile orantılı iyileştiğini belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmada 65 yaş üstü 470 erkek hasta vardı ve testosteron düzeyleri 275 ng/dL'nin altında idi. Corona ve arkadaşları<sup>(21)</sup> hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin libido üzerine etkilerini inceledikleri meta-analizlerinde (14 randomize, plasebo kontrollü çalışmayı ve toplam 1269 erkek hastayı içermektedir) önemli ölçüde iyileşme saptandığını, libidoyu iyileştirmede orta veya şiddetli erektil disfonksiyonu olan erkeklerde libidoyu iyileştirmesi ED'yi iyileştirmeye göre daha etkili olabileceğini belirtmişlerdir<sup>(21)</sup>. Daha önce belirttiğimiz gibi libido ruhsal durumdan da etkilenmektedir. Depresyon gibi ruh halini olumsuz etkileyen ve cinsel isteksizlik oluşturan durumlarda da libido olumsuz etkilenmektedir. Bu hususta yapılan çalışmalar ise sınırlıdır. Küçük bir randomize kontrollü çalışmada testosteron tedavisinin bilişsel işlevleri geliştirmediği, ancak sözel bellek ve depresif belirtiler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır<sup>(41)</sup>. Başka bir randomize çalışmada ise testosteron undekanoat ile tedavi edilen erkeklerde depresif semptomlarda belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir<sup>(42)</sup>. Amanatkar ve arkadaşları<sup>(43)</sup> randomize plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen verileri kullanarak yaptıkları meta-analizde; testosteronun ruh hali üzerinde anlamlı bir pozitif etkisi olduğunu gösterdiler. Bu ruhsal durumun iyileşmesinin de libidoya katkı sunması beklenebilir.

Testosteron tedavisi libido üzerine olumlu etki göstermekle birlikte, bu etki testosteron seviyesi düşük erkeklerde daha belirgindir. Ögonadal erkeklerde testosteron tedavisinin libido üzerine etkilerini tanımlayabilecek randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Testosteron Tedavisinin Ejekülasyon ve Orgazm Üzerine Etkileri

Erkek genital organlarının gelişimi için testosteronun gerekli olduğu ve bu organlarda yüksek androjen reseptörlerinin varlığı bilinmektedir. Bu sebeple testosteron tedavisinin bu fonksiyonlara etki etmesi de muhtemeldir. Yapılan çalışmalarda düşük serum testosteron düzeylerinin ejakülasyon ve orgazmik disfonksiyona neden olabileceği öne sürülmüştür<sup>(44)</sup>. Ayrıca testosteron erkek ejakülasyon refleksinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır<sup>(45)</sup>. Gecikmiş ejakülasyon ve düşük testosteron konsantrasyonları arasında bir ilişki bildirilmiş olsa da, tüm çalışmalarla doğrulanmamıştır<sup>(13,30)</sup>. Ejekülasyon sıklığı ve kuvveti, sperm hacmi, ejakülasyon fonksiyonu ile ilgili rahatsızlık bileşenleri ile spesifik olarak ejakülasyonu değerlendiren randomize plasebo kontrollü çalışmalarında Maggi M. ve arkadaşları<sup>(46)</sup> aksiller testosteron jeli, plasebo ile karşılaştırmışlar ve belirtilen tüm alanları %2 iyileştirdiğini göstermişlerdir. Corona ve arkadaşları<sup>(10)</sup> testosteron tedavisinin orgazm üzerine etkisini araştıran meta-analizlerinde 10 makale saptamışlar ve bu makalelerin çoğunda ejakülasyon ile orgazm açıkça ayırt edilemediği için bu iki kavramı birleştirerek analiz etmişlerdir. Sonuç olarak; testosteron tedavisinin gelişmiş orgazmik fonksiyon ile ilişkili olduğunu ve testosteron tedavisinin orgazmik fonksiyonu iyileştirdiğini saptamışlardır<sup>(10)</sup>. Boşalma süresi ile testosteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma da ise, penetran ilişki sırasında bildirilen boşalma süresi ile testosteron düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir<sup>(45)</sup>. Testosteron tedavisinin ejakülasyon ve orgazmik fonksiyonu iyileştirebileceği düşünülse de, bu etkiyi araştırarak daha çok randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Testosteron erkek cinsel tepki döngüsünün düzenlenmesinde yer alan tüm basamakların önemli bir modülatörüdür. Testosteron tedavisi, testosteron seviyesi düşük erkeklerde cinsel işlev bozukluklarını iyileştirebilmektedir. Bu etki özellikle hipogonadal erkeklerde ön

plana çıkmaktadır. Ögonadal erkeklerde testosteron uygulandığında benzer etki gözlenmemektedir. Testosteron tedavisi hafif ED formlarının geri kazanılmasında etkili olabileceği unutulmamalıdır. Orta ve daha ağır ED formlarında, hormonal bir faktörden ziyade diyabet, nörolojik hasar gibi durumlar yer alabileceği için testosteron tedavisi etkili olmayabilir. Ayrıca hastalar ile testosteron tedavisinin riskleri ve faydaları konuşularak klinik durumla karar verilmesi uygun olacaktır.

### Kaynaklar

1. Aytac IA, Araujo AB, Johannes CB, Kleinman KP, McKinlay JB. Socioeconomic factors and incidence of erectile dysfunction: findings of the longitudinal Massachusetts male aging study. *Soc Sci Med.* 2000;51(5):771-8. DOI:10.1016/S0277-9536(00)00022-8
2. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363:123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101
3. 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 Oct;63(4):381-94. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02350.x
4. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:1067-1075. DOI:10.1210/jc.2016-3580
5. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Balercia G, De Scisciolo G, et al. Psychological correlates of delayed ejaculation in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 2006;27(3):453-8. DOI: 10.2164/jandrol.05154
6. Lewis RW, Mills TM. Effect of androgen on penile tissue. *Endocrine.* 2004;23:101-5. DOI: 10.1385/ENDO:23-2:3:101
7. Hull EM, Lorrain DS, Du J, Matuszewich L, Lumley LA, Putnam SK, Moses J. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res.* 1999;105:105-16. DOI: 10.1016/S0166-4328(99)00086-8
8. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a



- systemic review. *Eur Urol*.2014;65:99–112. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.048
9. Zvara P, Sioufi R, Schipper HM, Begin LR, Brock GB. Nitric oxide mediated erectile activity is a testosterone dependent event: a rat erection model. *Int J Impot Res*. 1995; 7:209–219.
  10. Corona G, Isidori A, Buvat J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2014;11:1577–92. DOI: 10.1111/jsm.12536
  11. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*.2010;7:1627-1656. DOI:10.1111/j.1743-6109.2010.01780.x
  12. Podlasek CA, Mulhall J, Davies K, Wingard CJ, Hannan JL, Bivalacqua TJ, et al. Translational perspective on the role of testosterone in sexual function and dysfunction. *J Sex Med*. 2016;13:1183-1198. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.06.004
  13. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Testosterone and sexual function in men. *Maturitas* 2018;112:46-52. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.04.004
  14. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999;140:1861–8. DOI: 10.1210/endo.140.4.6655
  15. Ng E, Woo HH, Turner S, Leong E, Jackson M, Spry N. The influence of testosterone suppression and recovery on sexual function in men with prostate cancer: observations from a prospective study in men undergoing intermittent androgen suppression. *J Urol*. 2012; 187:2162–2166. DOI: 10.1016/j.juro.2012.01.080
  16. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL; FinnProstate Group. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects *Eur Urol*. 2013; 63:111–120. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.040
  17. Daly PE, Dunne MT, O’Shea CM, Finn MA, Armstrong JG. The effect of short term neo-adjuvant androgen deprivation on erectile function in patients treated with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis of the 4 versus 8-month randomised trial (Irish Clinical Oncology Research Group 97-01). *Radiother Oncol*. 2012; 104:96–102. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.05.001
  18. Kupelian V, Shabsigh R, Travison TG, Page ST, Araujo AB, McKinlay JB. Is there a relationship between sex hormones and erectile dysfunction? Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*.2006;176:2584-2588. DOI: 10.1016/j.juro.2006.08.020
  19. O’Connor DB, Lee DM, Corona G, Forti G, Tajar A, O’Neill TW, et al. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1577-E1587. DOI: 10.1210/jc.2010-2216
  20. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Bhasin S, Matsumoto AM, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101:3096–3104. DOI: 10.1210/jc.2016-1645
  21. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on International Index of Erectile Function scores. *Eur Urol*. 2017;72(6):1000-1011. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032.
  22. Buena F, Swerdloff RS, Steiner BS, Lutchmansingh P, Peterson MA, Pandian MR, et al. Sexual function does not change when serum testosterone levels are pharmacologically varied within the normal male range. *Fertil Steril* 1993; 59:1118–1123.
  23. Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak AW, Khera M. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*. 2017;27(6):511-515. DOI:10.1097/MOU.0000000000000442
  24. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:675–85. DOI: 10.1530/EJE-11-0221
  25. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality of life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013;10:1612–27. DOI: 10.1111/jsm.12146
  26. Mulhall JP, Brock GB, Glina S, Baygani S, Donatucci CF, Maggi M. Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *J Sex Med*. 2016;13(5):843-51. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.02.163
  27. Corona G, Torres LO, Maggi M. Testosterone Therapy: What We Have Learned From Trials. *J Sex Med*. 2020 Mar;17(3):447-460. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.11.270.
  28. Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):636-649. DOI:10.1016/j.sxmr.2019.06.003
  29. EAU Guidelines, Male Hypogonadism [https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/#note\\_118](https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/#note_118) (erişim tarihi: 01.03.2020)
  30. Rastrelli G, Guaraldi F, Reismann Y, Sforza A, Isidori AM, Maggi M, Corona G. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. *Sex Med Rev*. 2019;7(3):464-475. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.11.005.
  31. Hayes RP, Henne J, Kinchen KS. Establishing the content validity of the Sexual Arousal, Interest, and Drive Scale and the hypogonadism energy diary. *Int J Clin Pract*. 2015; 69:454–465. DOI: 10.1111/ijcp.12542
  32. Stoleru S, Grégoire MC, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*. 1999;28:1-21. DOI: 10.1023/a:1018733420467
  33. Park K, Seo JJ, Kang HK, Ryu SB, Kim HJ, Jeong GW. A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. *Int J Impot Res*. 2001;13:73-81. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900649
  34. Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O’Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2509-2513. DOI: 10.1210/jc.2005-2508
  35. Hsu B, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, Le Couteur DG, Seibel MJ, et al. The longitudinal relationship of sexual function and androgen status in older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1350-1358. DOI: 10.1210/jc.2014-4104
  36. Rastrelli G, Carter EL, Ahern T, Finn JD, Antonio L, O’Neill TW, et al. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging men: Prospective results from the EMAS. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2015;100:3172-3182. DOI: 10.1210/jc.2015-1571
37. Rastrelli G, Corona G, Tarocchi M, Mannucci E, Maggi M. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:473-484. DOI: 10.1007/s40618-015-0425-1
  38. Allan CA, Forbes EA, Strauss BJ, McLachlan RI. Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency. *Int J Impot Res.* 2008; 20:396-401. DOI: 10.1038/ijir.2008.22
  39. Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I, El-Meleigy A, Ashoor S, Elnashaar A, et al. Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PADAM: a pilot study. *J Sex Med.* 2005;2:559-64. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.00071.x
  40. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med.* 2011;8:284-93. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01956.x
  41. Cherrier MM, Anderson K, Shofer J, Millard S, Matsumoto AM. Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30(4):421-30. DOI: 10.1177/1533317514556874.
  42. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Saad F, Kalinchenko SY. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010;7(7):2572-82. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x.
  43. Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo BW, Manepalli JN, Grossberg GT. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry.* 2014;26(1):19-32.
  44. Gannon JR, Walsh TJ. Testosterone and Sexual Function. *Urol Clin North Am.* 2016;43(2):217-22. DOI:10.1016/j.ucl.2016.01.008.
  45. Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2012;9(9):508-19. DOI: 10.1038/nrurol.2012.147.
  46. Maggi M, Heiselman D, Knorr J, Iyengar S, Paduch DA, Donatucci CF. Impact of Testosterone Solution 2% on Ejaculatory Dysfunction in Hypogonadal Men. *J Sex Med.* 2016;13(8):1220-6. DOI:10.1016/j.jsxm.2016.05.012.





# Testosteron Replasman Tedavisi ve İnfertilite

Dr. Bahadır ŞAHİN

## Erkek İnfertilitesi ve Hipogonadizm

Dünya sağlık örgütü bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftleri infertil çiftler olarak tanımlanmaktadır<sup>(1)</sup>. İnfertilite tüm çiftlerin yaklaşık olarak %15'ini etkilemektedir ve infertil çiftlerin yaklaşık olarak yarısında erkek faktörüne bağlı infertilite görülmektedir<sup>(2)</sup>. Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularının %30-%40'ı idiopatik kaynaklı olup, bu grup tüm erkek infertilite olguları içerisinde en büyük grubu oluşturmaktadır<sup>(3)</sup>. Erkek infertilitesi olguları içerisinde en sık tanı konulan patolojik durum varikoseldir. Bu olguların %14,8'inde varikosel izlendiği bildirilmektedir. Bununla birlikte erkek infertilitesi hastalarının %10,1'inde farklı nedenlere bağlı hipogonadizm görüldüğü bilinmektedir<sup>(3)</sup>.

Testis fonksiyonlarındaki bozulma spermatogenezi etkileyebilir ve testosteron düzeylerinde azalma ile sonuçlanabilir. Testiküler yetmezlik, primer yani testis kaynaklı olarak gelişebileceği gibi, sekonder, yani hipogonadotropik olarak da gelişebilir. Bunların yanında androjen insensitivitesi de hipogonadisme nedeni olabilir. Primer hipogonadizm, inmemiş testis, Klinefelter sendromu gibi genetik anomaliler, varikosel, sistemik hastalıklar, orşit ve travma gibi pek çok farklı etyolojik faktöre bağlı gelişebilir. Benzer şekilde sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizm etyolojisinde rol oynayan pek çok faktör yanında haricen testosteron veya anabolizan androjenik steroid (AAS) kullanımının da gonadotropinleri baskılayarak sekonder hipogonadisme neden olduğu bilinmektedir.

Güncel üroloji kılavuzlarında hipogonadizm vakalarında fertilitate beklentisi olan çiftlerde direkt olarak testosteron replas-

man tedavisinin yapılması önerilmemekle birlikte çeşitli hormonal tedavilerin infertilite vakalarında kullanılması mümkündür. Bu güncelleme serisinde erkek infertilitesinde testosteron replasman tedavileri ve bunun sonucunda oluşan hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinin yerinin anlatılması amaçlanmıştır.

### Testosteron kullanımının spermatogenez üzerindeki etkileri

Normal spermatogenezin gerçekleşebilmesi için hipotalamo-hipofizer aks ve gonadlar arasında bulunan hormonal sinyal mekanizmasının düzgün çalışması gerekmektedir<sup>(4)</sup>. Bunun gerçekleşebilmesi için gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamustan pulsatil salınımı şarttır. Hipotalamustan gelen uyarı ile hipofiz bezinden luteinleştirici hormon (LH) salgılanır ve bu hormonun uyarısı ile testiste leyding hücreleri uyarılır. Bu etki ile leyding hücrelerinin salgıladığı testosteron, spermatogenez süreci için kritik öneme sahip olan intratestiküler testosteron seviyelerindeki artışı sağlar. Testis içinde testosteron seviyelerinin serum testosteron düzeyinin 50-100 kat üzerinde tutulması ve hipofizden salınan follikül uyarıcı hormon (FSH) etkisi ile sertoli hücrelerinin uyarılması sperm matürasyonu için kritik öneme sahiptir<sup>(5-7)</sup>. Yapılan deneyler FSH uyarısı yokluğunda tek başına yüksek testis içi testosteron seviyelerinin tek başına spermatogenezin sağlanmasında yeterli olmadığını göstermektedir<sup>(8)</sup>.

Testosteron, hipotalamus-hipofiz-testis (HHT) aksında negatif geribildirim yolu ile direkt olarak GnRH ve LH salınımını inhibe eder. Bunun yanında testosteronun periferik olarak aromataz enzimi ile östrojene dönüşümü de HHT aksının düzenlenmesinde etkilidir. Testosteronun direkt ve dolaylı etkisi dışında HHT aksı hemen her seviyede otokrin, parakrin ve endokrin pek çok faktör ile sıkı bir kontrol altındadır<sup>(4)</sup>. Dışardan testosteron alınması tıpkı endojen üretilen testosteron gibi bahsedilen negatif geribildirim yoluyla HHT aksı etkileyerek; gonadotropin salınımında azalamaya ve intratestiküler testosteron düzeyinin düşmesine neden olur. Bu

durum spermatogenezin bozulmasına hatta kronik kullanımda sperm üretiminin tamamen durmasına neden olur<sup>(9)</sup>. Yapılan çalışmalar kronik eksojen testosteron maruziyeti sonrası 3.5 ay içerisinde sperm konsantrasyonunun mililitrede 1 milyonun altına düştüğünü göstermektedir. Harici testosteron maruziyetinin ortadan kalkmasını takiben bireylerin ancak %67'sinde 3. ayın sonunda sperm konsantrasyonunun mililitrede 20 milyonun üzerine çıktığı bildirilmektedir. Harici testosteron maruziyeti sonrası sperm sayısındaki düzelmelerin yaş, maruziyet süresi, etnik köken gibi pek çok farklı faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebileceği bilinmektedir<sup>(10-12)</sup>.

### Hipogonadizmli olgularda infertilite tedavisi

Klinik uygulamada hipogonadizm izlenen erkek infertilitesi olgularında testosteron replasman tedavisi uygun olmamakla birlikte Kallman sendromu, Prader-Willy sendromu ve prolaktinoma gibi hipogonadotropik hipogonadisme yol açan olgularda LH'a olan moleküler benzerliği nedeni ile insan koryonik gonadotropini (hCG) ile hastaların tedavi edilmesi mümkün olabilmektedir<sup>(5,13)</sup>. Bu hasta grubunda hCG tedavisi ile birlikte rekombinan FSH verilmesinin de etkili olabileceği öne sürülmektedir<sup>(13)</sup>.

Erkek infertilitesinin tedavisinde testosteron replasman tedavisinin yeri olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada ürologlar arasında bile %15'e varan oranlarda hipogonadizmli olan infertilite olgularında testosteron reçete edildiği bildirilmektedir<sup>(14)</sup>. Ayrıca anabolik etkilerinden dolayı kullanılan anabolik-androjenik steroidlerin (AAS) de spermatogenez üzerinde testosterona benzer olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir<sup>(15,16)</sup>. Yapılan çalışmalar Amerika Birleşik Devletlerinde yasal yollarla satılan sporcu besin desteklerinde %20'ye varan oranlarda AAS görüldüğü bildirilmiştir<sup>(17,18)</sup>. Bu nedenlerle günümüzde artan kullanıma bağlı; TRT sonrası infertilite olgularının tedavisi giderek önem kazanmaktadır. Testosteron replasman tedavisi sonucunda bireylerde spermatogenezi bozan ve infertiliteye yol açan hipogonadotropik

hipogonadizm benzeri bir tablo oluştuğu düşüncesinden yola çıkarak bu tedavi sonrasında gelişen infertilitenin tedavisinde, hCG ve FSH kullanılabileceği düşünülmektedir ancak bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır<sup>(19)</sup>. Bununla birlikte hipogonadal erkeklerde TRT ile birlikte hCG tedavisi verilmesinin intratestiküler testosteron seviyelerinin yüksek kalmasını sağlayabileceği ve dolayısı ile sperm parametrelerinin korunmasında etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcuttur<sup>(20)</sup>. Ancak gerek bu çalışmanın retrospektif olması, gerekse de hasta sayısının az olması nedeni ile bu bilginin yapılacak daha geniş katılımlı prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak hipogonadizm olgularında TRT başlanmadan önce hastalar mutlaka infertilite konusunda bilgilendirilmeli, gerekli görülen durumlarda hastalara tedavi öncesi semen analizi yapılmalıdır. Tedavi başlanırken hastaların tedavi sonrasında 24 ayı bulabilecek sürelerde sperm parametrelerinin normale dönmeyebileceği ve hCG ya da FSH gibi ek hormonal tedavilere ihtiyaç duyulabileceği akılda tutulmalıdır. Dikkatli bir değerlendirme sonrası her şeye rağmen kaçınılmaz olarak TRT verilmesi zorunluluğu olan kişilerde eğer semen parametrelerinin korunması arzusu varsa tedaviye hCG eklenmesinin mantıklı olabileceği ancak bununla ilgili kanıt düzeyinin düşük olduğu ve herhangi bir kılavuz önerisinin bulunmadığı akılda tutulmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male: Cambridge University Press; 2000.
2. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertility and sterility*. 1990;54(6):978-83.
3. Andrology I. Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). *Male reproductive health and dysfunction*. 2010.
4. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian journal of andrology*. 2016;18(3):373.
5. Dohle G, Smit M, Weber R. Androgens and male fertility. *World journal of urology*. 2003;21(5):341-5.
6. Nieschlag E, Simoni M, Gromoll J, Weinbauer G. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspects. *Clinical endocrinology*. 1999;51(2):139-46.
7. Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(11):651-5.
8. Kumar TR. What have we learned about gonadotropin function from gonadotropin subunit and receptor knockout mice? *Reproduction*. 2005;130(3):293-302.
9. MacIndoe J, Perry P, Yates W, Holman T, Ellingrod V, Scott S. Testosterone suppression of the HPT axis. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 1997;45(8):441-7.
10. Ly LP, Liu PY, Handelsman DJ. Rates of suppression and recovery of human sperm output in testosterone-based hormonal contraceptive regimens. *Human reproduction*. 2005;20(6):1733-40.
11. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):1910-5.
12. Manetti G, Honig S. Update on male hormonal contraception: is the vasectomy in jeopardy? *International journal of impotence research*. 2010;22(3):159-70.
13. Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HG, Conway AJ, et al. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. *Human reproduction*. 1999;14(6):1540-5.
14. Samplaski MK, Loai Y, Wong K, Lo KC, Grober ED, Jarvi KA. Testosterone use in the male infertility population: prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters. *Fertility and sterility*. 2014;101(1):64-9.
15. Jarow JP, Lipshultz LI. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. *The American journal of sports medicine*. 1990;18(4):429-31.
16. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU international*. 2011;108(11):1860-5.
17. Baume N, Mahler N, Kamber M, Mangin P, Saugy M. Research of stimulants and anabolic steroids in dietary supplements. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2006;16(1):41-8.
18. Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schänzer W, Thevis M. Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *Journal of mass spectrometry*. 2008;43(7):892-902.
19. Farhat R, Al-zidjali F, Alzaharani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotropic hypogonadism. *Pituitary*. 2010;13(2):105-10.
20. Hsieh T-C, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *The Journal of urology*. 2013;189(2):647-50.

## Testosteron Replasman Tedavisi ve Prostat Kanseri

Dr. Ümit GÜL ve Dr. Cevahir ÖZER

Androjenler, erkek cinsel fonksiyonu ve üreme fizyolojisinin komponentlerinden biridir. Ayrıca vücuttaki kas ve kemiklerin sağlığı, eritropoezin ve bilişsel fonksiyonların sürdürülmesinde önemli roller oynamaktadır <sup>(1)</sup>. İntrauterin dönemden başlayarak ölüme kadar geçen süreçte androjenlerin dolaşımında fizyolojik düzeydeki varlığı değişik nedenlerle bozulabilmektedir. Bu durumlarda uygulanacak olan yerine koyma tedavileri beraberinde bazı riskler getirmektedir. Testosteronun prostat dokusundaki merkezi rolü nedeniyle replasman tedavisinde prostat güvenliği ile ilgili endişeler her zaman olmuştur. Testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri ile olan ilişkisi; 'prostat kanser riskini artırır mı?' 'var olan prostat kanserinin ilerlemesini hızlandırır mı?' ve 'prostat kanseri tedavisi yapılmış hastalarında güvenle kullanılabilir mi?' sorularını içermektedir.

### Testosteron Replasman Tedavisi prostat kanser riskini artırır mı?

Morgentaler ve Traish tarafından önerilen satürasyon modelinde, hem iyi hem de kötü huylu prostat dokusunun duyarlı olduğu androjen düzeylerinin düşük seviyelerde olduğu ve belli bir doyunluğun üzerine çıkıldığında androjenlere yanıt konusunda dokunun duyarsızlaştığı ifade edilmektedir. Etkinin androjen reseptörlerine bağlanılarak olduğu vurgulanmaktadır. Androjenler reseptöre bağlanma doyunluğuna ulaştığında dolaşımında var olan fazla androjenin etkinliğinin sınırlı olacağı ifade edilmektedir <sup>(2)</sup>. Prostat dokusu için kesin doyma noktası bilinmemektedir. Bireyler arasında değişiklik gösterebileceği ifade edilmektedir <sup>(3)</sup>. Kaplan ve ark. tarafından yapılan çalışmada prostat dokusu androjen reseptörlerinin in-vitro olarak yaklaşık 4 nmol/L (120 ng/dL)'de doymuş hale

geldiği, bu değerın bağlanma hormonları nedeniyle in-vivo olarak yaklaşık 8 nmol/L (240 ng/dL) olduğu öne sürülmektedirler <sup>(4)</sup>.

Hiçbir randomize kontrollü çalışma testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri geliştirme riskini artırıp artırmadığını test etmese de Calof ve ark. tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmaların dahil edildiği meta-analizde, testosteron replasman tedavisi alan orta-ileri yaş erkeklerde; prostat kanseri, prostat spesifik anti-jen (PSA) > 4 ng/mL ve prostat biyopsileri, testosteron grubunda plasebo grubuna göre sayısal olarak daha yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu veriler bize yaşlı erkeklerde testosteron replasmanı sırasında aralıklı PSA bakılması ve prostatın parmakla muayenesini gerekli olduğunu düşündürmektedir <sup>(5)</sup>. Bununla birlikte, testosteron tedavisinin prostat kanseri geliştirme riski yönünden güvenli olduğu sonucuna varmak için yeterli uzun vadeli veri bulunmaması da prostatın aralıklı olarak izlenmesi gerektiğini desteklemektedir <sup>(6)</sup>.

Kısa süreli randomize kontrollü çalışmalar, testosteron tedavisinin prostatın histolojisi üzerinde çok az etkisinin olduğu ve prostat içindeki testosteron ve dihidro-testosteron düzeylerinde anlamlı bir artış oluşturmadığı hipotezini desteklemektedir <sup>(3,7)</sup>. Testosteron tedavisi ile prostat kanseri gelişme riski artıyor mu sorusuna cevap bulabilmek amacıyla yapılmış olan farklı gözlemsel çalışmalarda da bu tedavinin kanser gelişme riskini artırmadığı ve bu kişilerde daha saldırgan prostat kanseri gelişimi ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir <sup>(8,9,10)</sup>. Haider ve ark. tarafından yapılan çalışmada hipogonadal erkeklere verilen testosteron tedavisinin prostat kanseri gelişme riskini artırmadığı bulunmuştur <sup>(11)</sup>. Corona ve ark. tarafından yapılan meta-analizde de prostat semptom skorunda kötüleşme, anormal PSA düzeylerinin saptanması veya prostat kanseri gelişmesi açısından artmış bir riskin olmadığı ortaya konulmuştur <sup>(12)</sup>.

Bu bilgiler ışığında testosteron replasman tedavisinin, hipogonadizmlilerde prostat kanseri gelişme riskini artırmadığı görülmektedir. Ancak 40 yaş üzeri semptomatik hipogonadizmlilerde testosteron replasman tedavisi öncesinde tanı almamış prostat kanserini gözden kaçırmamak için PSA bakılması ve prostatın parmakla muayenesinin yapılması önerilmektedir <sup>(13)</sup>.

### Testosteron Replasman Tedavisi var olan prostat kanserinin ilerlemesini hızlandırır mı?

Testosteron prostat kanser hücrelerinin metabolizmasında doğal olarak rol oynamaktadır. Klinik onkolojinin temel klasik prensiplerine göre testosteron tedavisi lokal ilerlemiş prostat kanseri olup kansere yönelik uygun tedavi uygulanmamış erkeklerde veya metastatik hastalık durumunda açıkça kontrendikedir <sup>(14)</sup>. Bu durum testosteron tedavisinin daha saldırgan prostat kanseri biyolojisine yol açabileceğinin uzun süredir var olan paradigması ile de ilişkilidir <sup>(15)</sup>. Prostat kanseri öyküsü olan ancak aktif hastalık kanıtı olmayan hipogonadal erkeklerde testosteron kullanımı tartışmalıdır. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan ve kısa takip süreli çalışmalarda kanser riski için artmış risk olmadığı ifade edilmektedir <sup>(16,17)</sup>.

### Testosteron Replasman Tedavisi prostat kanseri tedavisi yapılmış hastalarda güvenle kullanılabilir mi?

Kaplan ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada, prostat kanseri öyküsü olan ve hipogonadizm nedeniyle testosteron tedavisi alan erkeklerde bu tedavinin genel ve kansere özgü mortalite artışı ile ilişkili olmadığı ifade edilmektedir. İyi diferansiye tümörü olup radikal prostatektomi uygulanmış hastalarda testosteron tedavisinin daha fazla verildiği vurgulanmaktadır <sup>(17)</sup>. Lokalize prostat kanseri için cerrahi olarak tedavi edilen ve aktif hastalık kanıtı olmayan (ölçülebilir PSA, anormal rektal muayene, kemik/visseral metastaz kanıtı) semptomatik hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisini dikkatli bir şekilde sunulmalıdır. Ayrıca testosteron tedavisi tekrarlayan prostat kanseri riski düşük (yani Gleason skoru <8; patolojik evre



pT1-2; ameliyat öncesi PSA <10 ng/mL) olan hastalar ile sınırlandırılmalı ve bir yıllık izlemde önce başlamamalıdır<sup>(6)</sup>. Kaufman ve ark. tarafından yapılan çalışmada lokalize prostat kanseri için küratif cerrahi ile tedavi edilen, aktif hastalığı olmayan seçilmiş bir grup hastada testosteron kullanımı önerilmektedir. Ayrıca hastalığın tekrarlama riski düşük olan ve cerrahi sonrası PSA nüksü olmayan bu kişilerde testosteron tedavisinin bir yıllık takipten önce başlanmaması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>(18)</sup>. Bunun yanında Tores'in yayınlamış olduğu raporda düşük riskli hastalarda radikal prostatektomiden bir yıl sonra uygulanan testosteron tedavisinin güvenliği konusunda umut vericidir<sup>(19)</sup>. Radikal prostatektomi sonrası uygulanan testosteron tedavilerinin nispeten güvenli olduğunu gösteren klinik çalışmaların varlığı, bu tedavinin radyoterapi sonrası uygulanabilirliği ile ilgili güvenlik derecesinin araştırılmasının yolunu açmıştır. İlk raporlar küçük gözlemsel çalışmalar olup bu konuda üst düzey kanıt mevcut değildir. Genel olarak radyoterapi ile tedavi edilen prostat kanserli erkeklerde testosteron tedavisinin PSA düzeylerinde önemsiz artışlara yol açtığı ve düşük biyokimyasal nüks oranlarına neden olduğu görülmektedir. Düşük riskli prostat kanseri için brakiterapi ve radyoterapi uygulanan hastalar da semptomatik hipogonadizm varlığında kanser nüksüne yönelik güvenlik verileri yakından takip edilerek testosteron tedavisinin dikkatli bir şekilde verilmesi düşünülebilir<sup>(17,18,20,21)</sup>. Aktif izlem protokolünde olan hastalarda veriler sınırlı olmakla beraber Morgentaler ve ark. tarafından yapılan gözlemsel çalışmada testosteron tedavisi, kısa ve orta vadede prostat kanseri ilerlemesi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçların saturasyon modeliyle tutarlı olduğu ifade edilmektedir. Maksimum prostat kanseri büyümesinin düşük androjen konsantrasyonlarında olduğu belirtilmektedir. Metastatik veya tekrarlayan hastalık kanıtı olmadan tedavi edilmemiş veya düşük riskli prostat kanseri veya tedavi edilen prostat kanseri olan erkeklerde testosteron tedavisine karşı uzun

süren yasağın, yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>(22)</sup>. Kacker ve ark. en az 6 ay testosteron replasman tedavisi alan 28 hasta ile almayan 96 hastayı karşılaştıran çalışmalarında benzer progresyon oranı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayan PSA artışı saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Bu çalışmaların küçük kohortlardan oluştuğunu, randomize ve kontrollü olmayan çalışmalar olduğunu vurgulamak gerekir. Aktif izlemde testosteron tedavisini desteklemekle beraber daha sağlam bir öneri için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Sonuç

Prostat kanseri öyküsü olan bireylerde testosteron tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili önemli sayıda çalışma vardır. En son yayınlanan kılavuzlarda bu gerçek göz önüne alınmış ve yüksek riskli prostat kanseri olmayan ve uygun şekilde tedavi edilmiş olan hastalarda semptomatik hipogonadizm varlığında testosteron replasman tedavisi önerilmektedir. Testosteron replasman tedavisi sadece prostat kanseri gelişimi korkusu nedeniyle gözardı edilmemeli, hastalar tartışmalı konular hakkında bilgilendirilmelidir. Prostat kanseri olan erkeklerde replasman tedavisi, sadece iyi bilgilendirilmiş ve dikkatle seçilmiş hastalarda, klinisyenin yakın gözetimi altında başlatılmalıdır<sup>(14)</sup>.

### Kaynaklar

1. Mirone V, Debruyne F, Dohle G ve ark. URO-TRAM working group. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Eur Urol.* 2017;72(2):164-7.
2. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol.* 2009;55(2):310-20.
3. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E ve ark. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(19):2351-61.
4. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A ve ark. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(5):894-903.

5. Calof OM, Singh AB, Lee ML ve ark. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(11):1451-7.
6. Dohle G.R, Arver S, Bettocchi C, Jones T.H, Kliesch S. EAU guidelines on male hypogonadism. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office 2017. <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/#5>
7. Thirumalai A, Cooper LA, Rubinow KB ve ark. Stable Intraprostatic Dihydrotestosterone in Healthy Medically Castrate Men Treated With Exogenous Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2937-44.
8. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE ve ark. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol.* 1998;159(2):441-3.
9. Baillargeon J, Kuo YF, Fang X, Shahinian VB. Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. *J Urol.* 2015;194(6):1612-6.
10. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J ve ark. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med.* 2013;10(2):579-88.
11. Haider A, Zitzmann M, Doros G ve ark. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol.* 2015;193(1):80-6.
12. Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. *World J Mens Health.* 2017;35(2):65-76.
13. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I. ve ark. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology.* 2020;(Basım Aşamasında)
14. Fode M, Salonia A, Minhas S ve ark. Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy - A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *Eur Urol Focus.* 2019;5(4):539-544.
15. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-40.

16. 16. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2009;21(1):9-23.
17. 17. Kaplan AL, Trinh QD, Sun M ve ark. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med.* 2014;11(4):1063-70.
18. 18. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004;172(3):920-2.
19. 19. Torres LO. Do we have enough evidences that make you safe to treat a man with hypogonadism one year after a radical prostatectomy for prostate cancer? [Opinion: YES. *Int Braz J Urol.* 2018;44(1):4-7.
20. 20. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer.* 2007;109(3):536-41.
21. 21. Nguyen TM, Pastuszak AW. Testosterone Therapy Among Prostate Cancer Survivors. *Sex Med Rev.* 2016;4(4):376-88.
22. 22. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R ve ark. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol.* 2011;185(4):1256-60.
23. 23. Kacker R, Hult M, San Francisco IF ve ark. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl.* 2016;18(1):16-20.



# Testosteron Replasman Tedavisinde Kardiyovasküler Yan Etkiler

Dr. Uğur AKGÜN

Günümüzde kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır <sup>(1)</sup>. Yapılan birçok çalışmada düşük serum testosteron seviyeleriyle kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür <sup>(2-9)</sup>. Erkeklerde testosteron replasman tedavisinin, kardiyovasküler risk artışına neden olabileceğini gösteren çalışmaların yanında <sup>(10)</sup>, nötr veya faydalı etkilerinin de olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur <sup>(11-25)</sup>. Literatür incelendiğinde, testosteron replasman tedavisinin kardiyovasküler yan etkileri konusunda belirsizlik devam etmekte olup, bu konuda geniş vaka serilerinin olduğu randomize prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Testosteronun vücuttaki etkileri Koroner Arterler

Efor testinde ST depresyonu olan 50 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada testosteron tedavisi sonrası ST segment depresyonunda %51 lik bir azalma görülmüştür. Bu durum testosteronun koroner vazodilatasyona yol açarak iske-miyi azaltmasına bağlanmıştır <sup>(26)</sup>. Yapılan bir başka çalışmada koroner arter hastalığı olan 13 hastaya fizyolojik dozun üzerinde intrakoroner testosteron verilmiş ve koroner arterlerde vazodilatasyon olduğu gözlenmiştir <sup>(27)</sup>. Yine 15 hasta ile yapılan bir çalışmada, 12 ay boyunca intra muskuler testosteron verilen hastalarda EKG bulgularına ek olarak miyokard perfüzyonunda da iyileşmeler olduğu gösterilmiştir <sup>(28)</sup>. Yapılan çalışmalar ele alındığında testosteronun koronerler üzerinde yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

## Sıvı Retansiyonu

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda androjenlerin renin anjiyotensin aldosteron sistemi, Na/H pompası gibi sistemler üzerinden ekstraselüler volümü artırdığı gözlenmiştir <sup>(29-31)</sup>. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da aynı sonuçlar elde edilmiştir <sup>(32)</sup>. Testosteron replasman tedavisine bağlı sıvı yüklenmesi sağlıklı erkeklerde tolere edilebilirken, yaşlı erkeklerde, böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda ise konjestif kalp yetmezliğinde alevlenmelere sebep olabileceği ileri sürülmektedir <sup>(23,34)</sup>.

## Kardiyak Elektrofizyoloji

Testosteron uygulamasıyla ilgili randomize çalışmaların ikincil sonuçları, testosteron replasman tedavisinin, hem normal erkeklerde hem de kronik kalp yetmezliği olan erkeklerde QTc aralığı süresini kısalttığını göstermektedir <sup>(35)</sup>. QTc aralığının uzaması, ventriküler taşiaritmiler (özellikle torsades de pointes) ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilidir <sup>(36-38)</sup>. Yapılan bir çalışmada hipogonadizm sebebiyle testosteron replasman tedavisi alan hastalarda, torsades de pointes taşiaritmilerinin önlenemediği gösterilmiştir <sup>(39)</sup>. Bundan yola çıkılarak testosteronun anti aritmik özelliklere sahip olabileceği düşünülmektedir <sup>(2)</sup>.

## Glukoz Metabolizması

Boyanov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip-2 diyabet hastası olan hipogonadizimli hastalara testosteron replasman tedavisi uygulandığında, HbA1c düzeyinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir <sup>(40)</sup>. Başka bir çalışmada insidental olarak diyabet riski ile düşük serum testosteron seviyesi arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve düşük testosteron düzeyinin diyabet için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür <sup>(41-42)</sup>. Ancak bu çalışmaların aksine serum testosteron seviyesi ile diyabet arasında bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur <sup>(43)</sup>. Sonuç olarak testosteronun glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olduğu düşünülse de bu konudaki belirsizlik devam etmektedir.

## Lipoprotein Metabolizması

Lipoprotein metabolizmasının değerlendirildiği 108 erkek hastayı içeren bir çalışmada, 3 yıl boyunca transdermal testosteron tedavisi alan hastaların lipit profillerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir <sup>(44)</sup>. Ayrıca 19 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde testosteron replasman tedavisi, total kolesterol ve LDL düzeylerinde azalmaya neden olurken, HDL seviyesinde belirgin bir değişiklik oluşturmamıştır <sup>(45)</sup>. Mevcut literatür verileriyle, testosteron replasman tedavisinin lipoprotein metabolizması üzerinden kardiyovasküler hastalık riskine etkisi tartışmalıdır.

## İlgili Çalışmalar

**TOM çalışması:** Çalışmaya 65 yaş üstü, serum testosteron seviyesi düşük ve hareket kısıtlılığı olan hastalar dahil edilmiş. Fakat Çalışma testosteron tedavisi alan grubun plasebo grubuna göre daha yüksek kardiyovasküler olay insidansı sebebiyle güvenlik izleme kurulu tarafından planlanan zamandan daha erken durdurulmuştur. Hastalara 6 ay boyunca transdermal testosteron jel veya plasebo jel kullanılmış. Testosteron jel kullanan grupta 23 hastada, plasebo grubunda 5 hastada kardiyovasküler (hem aterosklerotik hem aterosklerotik olmayan) olayın meydana geldiği gözlemlenmiştir <sup>(34)</sup>.

**TEAAM çalışması:** 308 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, testosteron tedavisinin karotis communis arter ve koroner arterler üzerindeki etkileri değerlendirilmiş. Total testosteronu 100-400 ng/dl serbest testosteronu <50 pg/ml olan 60 yaş üzeri hastalar çalışmaya dâhil edilmiş. Hastalara 3 yıl boyunca testosteron jel veya plasebo jel kullanılmış. Çalışmanın sonucunda, testosteron kullanımının, karotis intima media kalınlığı ve koroner arterlerdeki kalsiyum skorları üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışma boyunca çok az sayıda kardiyovasküler olay izlenmiş olup (testosteron alan grupta 12 hasta plasebo grubunda 4 hasta), iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir <sup>(33)</sup>.



**Meta analizler:** 30 randomize çalışmanın ele alındığı bir meta analizde testosteron tedavisi alan 3230 erkeğin 69'unda kardiyovasküler olay izlenirken, plasebo alan 2221 erkeğin 53'ünde kardiyovasküler olay izlenmiş olup, iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir<sup>(46)</sup>.

2010 yılında yayınlanan 2679 hasta ve 51 çalışmayı içeren başka bir meta analizde, testosteron replasman tedavisi alan hastalarda mortalite ve kardiyovasküler olay açısından anlamlı bir ilişkili olmadığı gözlenmiştir<sup>(47)</sup>. Bunların aksine 2994 hasta ve 27 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta analizde, 180 kardiyovasküler olay izlenmiş ve testosteron tedavisinin %54 lük bir risk artışına sebep olduğu görülmüştür<sup>(24)</sup>.

### Kılavuz Ne Diyor?

Mevcut verilerin ışığında 3 yıla kadar testosteron replasman tedavisinin majör advers kardiyovasküler olay (MACE) (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüs, akut koroner sendromlar, inme ve kalp yetmezliği) riskini artırmadığı görülmektedir. Mevcut olan veriler ağırlıklı olarak testosteron replasman tedavisi ile testosteron düzeyleri normalleşen hipogonadizmlili hastaların MACE üzerinde nötr veya faydalı etkisinin olduğu kanısındadır<sup>(48)</sup>.

EAU kılavuzu, testosteron replasman tedavisine başlanmadan önce hastada kardiyovasküler risk faktörlerinin araştırılmasını güçlü öneri derecesinde önermektedir. Ayrıca önceden var olan kardiyovasküler hastalık, venöz tromboembolizm veya kronik kalp yetmezliği ile birlikte testosteron tedavisi gerektiren hipogonadizmi olan erkeklerde dikkatli klinik izleme beraber hematokrit(%54'ü aşmayan) ve testosteron düzeylerinin düzenli ölçümü ile tedavi edilmesini zayıf öneri derecesinde önermektedir<sup>(48)</sup>.

### Kaynaklar

1. Donna L. Hoyert, Ph.D., and Jiaquan Xu, M.D., Division of Vital Statistics National Vital Statistics Reports.2012; Vol. 61, No. 6, October 10..
2. Gagliano-Jucá, T., Basaria, S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular

risk. *Nat Rev Cardiol.*2019; 16, 555–574.3. Yeap, B. B. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2009; 94, 2353–2359.

### 3. Kaynak Eksik...

4. Ohlsson, C. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.*2011;58, 1674–1681.
5. Soisson, V. et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.*2013;75, 282–288.
6. Yeap, B. B. et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2014; 99, 4565–4573.
7. Khaw, K. T. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC- Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation.*2007; 116, 2694–2701.
8. Laughlin, G. A., Barrett- Connor, E. & Bergstrom, J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2008; 93, 68–75.
9. Haring, R. et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20–79. *Eur. Heart J.*2010; 31, 1494–1501.
10. Vigen, R. et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.*2013; 310, 1829–1836.
11. Baillargeon, J. et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin. Proc.*2015; 90, 1038–1045.
12. Li, H., Benoit, K., Wang, W. & Motsko, S. Association between use of exogenous testosterone therapy and risk of venous thrombotic events among exogenous testosterone treated and untreated men with hypogonadism. *J. Urol.*2016; 195, 1065–1072.
13. Sharma, R. et al. Association between testosterone replacement therapy and the incidence of DVT and pulmonary embolism: a retrospective cohort study

of the Veterans Administration Database. *Chest.*2016; 150, 563–571.

14. Shores, M. M., Smith, N. L., Forsberg, C. W., Anawalt, B. D. & Matsumoto, A. M. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2012; 97, 2050–2058.
15. Muraleedharan, V., Marsh, H., Kapoor, D., Channer, K. S. & Jones, T. H. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.*2013; 169, 725–733.
16. Sharma, R. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur. Heart J.*2015; 36, 2706–2715.
17. Tan, R. S., Cook, K. R. & Reilly, W. G. Myocardial infarction and stroke risk in young healthy men treated with injectable testosterone. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 970750 .
18. Anderson, J. L. et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am. J. Cardiol.*2016; 117, 794–799.
19. Wallis, C. J. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*2016; 4, 498–506.
20. Oni, O. A. et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is not associated with reduced myocardial infarction in smokers. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.*2017; 1, 57–66.
21. Cheetham, T. C. et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern. Med.*2017; 177, 491–499 .
22. Sharma, R. et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.*2017; 6, e004880 .
23. Basaria, S. et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N. Engl. J. Med.*2010; 363, 109–122.
24. Xu, L., Freeman, G., Cowling, B. J. & Schooling, C. M. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.*2013; 11, 108.



25. Baillargeon, J. et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann. Pharmacother.*2014; 48, 1138–1144.
26. Jaffe, M. D. Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. *Br. Heart J.* 1977;39, 1217–1222.
27. Webb, C. M., McNeill, J. G., Hayward, C. S., de Zeigler, D. & Collins, P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation.*1999; 100, 1690–1696.
28. Mathur, A. et al. Long- term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur. J. Endocrinol.*2009; 161, 443–449.
29. Ellison, K. E., Ingelfinger, J. R., Pivor, M. & Dzau, V. J. Androgen regulation of rat renal angiotensinogen messenger RNA expression. *J. Clin. Invest.*1989; 83, 1941–1945.
30. Quan, A. et al. Androgens augment proximal tubule transport. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*2004; 287, F452–F459.
31. Mackovic, M., Zimolo, Z., Burckhardt, G. & Sabolic, I. Isolation of renal brush- border membrane vesicles by a low- speed centrifugation; effect of sex hormones on Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange in rat and mouse kidney. *Biochim. Biophys. Acta.*1986; 862, 141–152.
32. Johannsson, G., Gibney, J., Wolthers, T., Leung, K. C. & Ho, K. K. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2005; 90, 3989–3994.
33. Basaria, S. et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low- normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA.*2015; 314, 570–581.
34. Basaria, S. et al. Risk factors associated with cardiovascular events during testosterone administration in older men with mobility limitation. *J. Gerontol.*2013; A 68, 153–160.
35. Schwartz, J. B. et al. Effects of testosterone on the Q-T interval in older men and older women with chronic heart failure. *Int. J. Androl.*2011; 34, e415–e421.
36. Zhang, Y. et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta- analysis. *Epidemiology.*2011; 22, 660–670.
37. Noseworthy, P. A. et al. QT interval and long- term mortality risk in the Framingham Heart Study. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*2012; 17, 340–348.
38. Nielsen, J. B. et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population. *Eur. Heart J.*2014; 35, 1335–1344.
39. Salem, J. E. et al. Hypogonadism as a reversible cause of torsades de pointes in men. *Circulation.*2018; 138, 110–113.
40. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male.* 2003;6:1-7
41. Selvin, E. et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care.*2007; 30, 234–238.
42. Yeap, B. B. et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non- diabetic older men: the Health In Men Study. *Eur. J. Endocrinol.*2009; 161, 591–598.
43. Joyce, K. E. et al. Testosterone, dihydrotestosterone, sex hormone- binding globulin, and incident diabetes among older men: the Cardiovascular Health Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2017; 102, 33–39.
44. Snyder, P. J. et al. Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am. J. Med.*2001; 111, 255–260 .
45. Whitsel, E. A., Boyko, E. J., Matsumoto, A. M., Anawalt, B. D. & Siscovick, D. S. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta- analysis. *Am. J. Med.*2001; 111, 261–269.
46. Alexander, G. C., Iyer, G., Lucas, E., Lin, D. & Singh, S. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta- analysis. *Am. J. Med.*2017; 130, 293–305.
47. Fernandez- Balsells, M. M. et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta- analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2010; 95, 2560–2575 .
48. A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho, G. Corona, T.H. Jones, A. Kadioglu, I. Martinez-Salamanca, S. Minhas, E.C. Serefo'lu, P. Verze European Association of Urology. 2020 Guideline on Sexual and Reproductive Health







## SORULAR

- Testosteron ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
  - Testosteron'un, %95' testislerde Leydig hücrelerinde üretilir
  - Testislerde androjen biyosentezinin düzenlenmesi LH kontrolü altındadır
  - Erkek genital sisteminde etkili olan testosteron formu dihidrotestosterondur (DHT)
  - Testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren enzim fosfodiesteraz-5 enzimidir
  - Kadınlarda bulunan en önemli androjen testosterondur
- Aşağıdakilerden hangisi testosteronun fizyolojik etkisi değildir?
  - Spermatogenez
  - Sekonder seks karakterlerinin gelişimi
  - Osteoklastik aktiviteyi artırarak, kemik mineralizasyonunun uyarılması
  - Böbreklerden eritropoetin salgısının artırılması
  - Gece ereksiyonlarının oluşmasını sağlamak ve istemli ereksiyonların sıklığını devam ettirmek
- 40-79 yaş arası erkeklerde hipogonadizm ve buna bağlı klinik semptomların görülme sıklığı yaklaşık ne kadardır?
  - % 5
  - %10
  - %15
  - %20
  - %25
- Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre total testosteron seviyesi için kestirim değerinin kaç olarak kabul edilmesi hipogonadizme bağlı semptomları ayırt etmede yardımcı olacaktır?
  - 200 ng/dL
  - 250 ng/dL
  - 290 ng/dL
  - 340 ng/dL
  - 400 ng/dL
- Testosteron tedavisinin erektil fonksiyon IIEF alanları üzerine etkisini gösterebilmesi için en az ne kadar süre geçmelidir?
  - 3 ay
  - 6 ay
  - 9 ay
  - 12 ay
  - 18 ay
- Testosteron replasman tedavisi ile ilgili hangisi doğrudur?
  - Çocuk istemi olan hipogonadizm olgularında TRT verilebilir
  - TRT primer hipogonadotropik hipogonadizm yapar
  - TRT kullanımı intratestiküler testosteron düzeyini etkilemez
  - TRT kullanımı sonrası kısa sürede spermatogenez bozulur
  - TRT kullanımı her hastada geri dönüşümü olmayan infertilite yapar
- Sağlıklı bireylerde serum ve intratestiküler testosteron düzeyleri ile ilgili hangisi doğrudur?
  - Serum testosteronu intratestiküler testosterondan 50-100 kat fazladır
  - Serum testosteronu ve intratestiküler testosteron aynı konsantrasyonda bulunur
  - Intratestiküler testosteron serum testosteronundan 50-100 kat fazladır
  - Serum ve intratestiküler testosteron düzeyleri bireyler arasında değişkenlik gösterir
  - Hiçbiri
- Testosteron replasman tedavisi kimlerde kesin kontrendike olarak kabul edilmektedir?
  - PSA yüksekliği olup biyopsi yapıp sonucunda kanser saptanmayan hastalarda
  - İyi diferansiye tümör ve lokal hastalık tanısı ile radikal prostatektomi uygulanan hastalarda
  - Prostat kanseri olup kansere yönelik uygun tedavi uygulanmamış erkeklerde veya metastatik hastalık durumunda
  - Aktif izlem protokolünde olan stabil hastalarda
  - Prostat kanseri öyküsü olan ancak aktif hastalık kanıtı olmayan hipogonadizimli erkeklerde
- Testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri için tedavi olan hastalarda kanser tedavisinden ne kadar zaman sonra başlanması önerilmektedir?
  - 3 ay
  - 6 ay
  - 9 ay
  - 12 ay
  - 15 ay
- Aşağıdaki kardiyovasküler hastalıkların hangisinde testosteron replasman tedavisi alevlenmelere sebep olur?
  - Torsade de pointes
  - Konjestif kalp yetmezliği
  - Atrial fibrilasyon
  - Hipertansiyon
  - Ventriküler taşiaritmiler