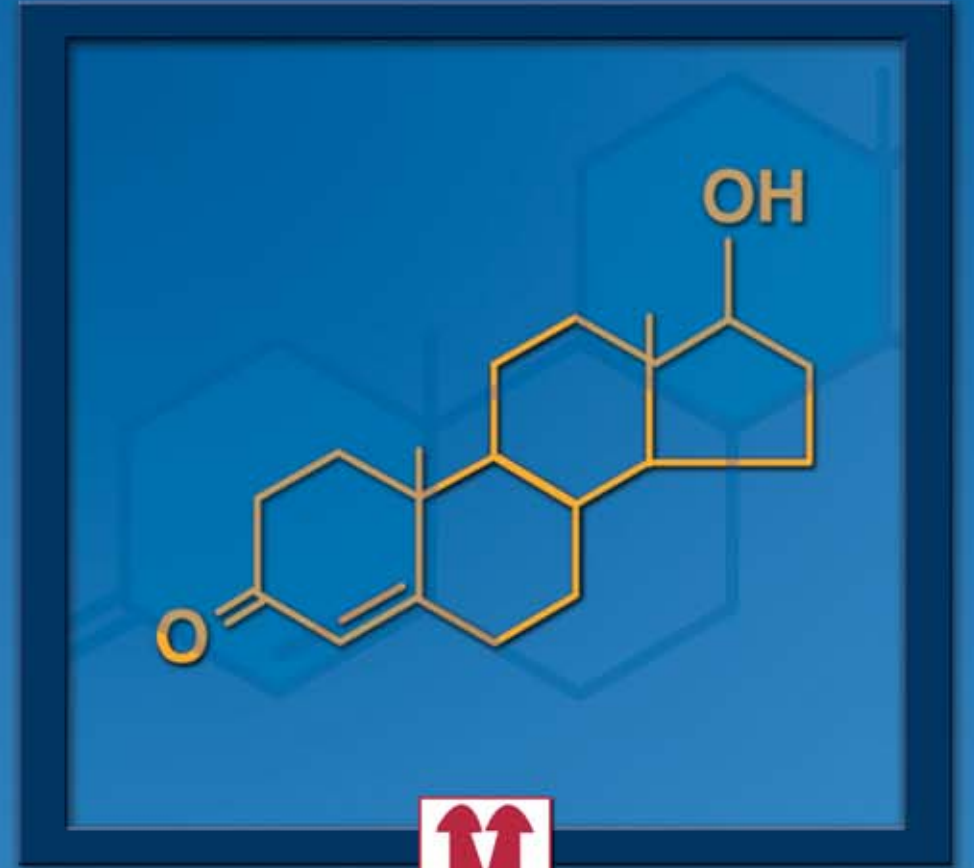


YAŞLANAN ERKEKTE GEÇ BAŞLAYAN HİPOGONADİZM

TANI, TEDAVİ ve TAKİP KILAVUZU



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL - 1992)

Cemil Arslan Güder Sok. İdil Apt. B Blok D:1 Gayrettepe 34349 İstanbul
Tel: 0212 288 50 99 Faks: 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr Web: www.androloji.org.tr



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL - 1992)

**“YAŞLANAN ERKEKTE GEÇ BAŞLAYAN HIPOGONADİZM KILAVUZU”
HAZIRLAMA KOMİTESİ**

Prof.Dr. Ateş KADIOĞLU

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Androloji Bilim Dalı

Doç.Dr. Ali ATAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
III. Üroloji Kliniği

Uzm.Dr. Önder CANGÜVEN

Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Üroloji Kliniği

Uzm.Dr. Levent GÜRKAN

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Androloji Bilim Dalı Rotasyoneri

Prof.Dr. Yaşar ÖZGÖK

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Üroloji Anabilim Dalı

Türk Androloji Derneği

kılavuzun basımında verdiği destek için

Schering Alman İlaç'a teşekkür eder.

Değerli Meslektaşlarımız;

İnsan ömrü, yaşam kalitesinin artması ve iyi beslenme ile gün geçtikçe daha da uzamaktadır. Birleşmiş Milletler verilerine göre; 1993 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %10'una karşılık gelen 593 milyonluk 60 yaş üstü nüfus, 2050'lerde %22'ye karşılık gelecek şekilde 1,97 milyara ulaşacaktır.

Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün 2003 yılı verilerine göre, ülkemizdeki 60 yaş üstü erkeklerin nüfusu 3.248.197'dir.

İleri yaş nüfusunun artması ile bu yaş grubunun hastalıkları ve yaşam kalitesi daha sık olarak gündeme gelmekte; yeni tedavi endikasyonları ve yöntemleri karşımıza çıkmaktadır.

Erkeğin yaşı ilerledikçe testosteron seviyesindeki azalmaya bağlı olarak somatik, psikolojik ve seksüel problemlerle kendini belli eden "Yaşlanan Erkekke Geç Başlayan Hipogonadizm" sendromu 50 yıldır bilinmesine karşın son dönemde daha çok ilgi çekmekte ve daha sık tedavi edilmeye yönelmektedir.

Türk Androloji Derneği bu sendromun tanı, tedavi ve takibi hakkında "The International Society for The Study of the Aging Male (ISSAM)" grubunun yayınladığı resmi önerileri temel alarak yaşlanan erkekke geç başlayan hipogonadizm kılavuzu hazırlanmıştır.

Bu kılavuzun günlük pratik kullanımında asistan ve uzman meslektaşlarımıza yararlı olması dileğiyle,

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Prof.Dr. Ateş KADIOĞLU
Prof.Dr. Bülent SEMERCI
Doç.Dr. İrfan ORHAN
Prof.Dr. Ramazan AŞÇI
Doç.Dr. M.Önder YAMAN
Doç.Dr. Selahittin ÇAYAN
Doç.Dr. Mustafa Faruk USTA

TANIM

Erkeklerde gonadal fonksiyon normal yaşlanma sürecinden yavaş bir şekilde etkilenir. Türk Androloji Derneği olarak dış literatürde “Androgen Decline in the Aging Male (ADAM)”, “Partial Androgen Deficiency of the Aging Male (PADAM)”, “Late-onset hypogonadism in males”, “Male climacteric” ve “Andropause” gibi farklı adlandırmalar kullanılan bu sendrom için “Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm” isimlendirmesini önerilmektedir.

Bu klinik durum yaklaşık 50 yıldır bilinmesine¹ rağmen androjen yerine koyma tedavisi çeşitli nedenlerle yapılmamıştır. Son yıllarda yaşlı erkek popülasyonun artması ve tanı kriterlerinin belirlenmesi ile bu konuya giderek artan bir ilgi söz konusudur.

ÖNERİ 1:

“Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm” yaşla birlikte serum androjen seviyelerindeki azalma ile karakterize olmuş klinik ve biyokimyasal bir sendromdur (Androjenlere genomik hassasiyette azalma da birlikte görülebilir). Hayat kalitesinde ciddi değişikliklere yol açabilir ve birden fazla organ bu durumdan etkilenebilir.

TESTOSTERON (Genel Bilgi)

Steroidal bir hormon olan testosteron insan vücudunun en önemli androjenidir. Testosteronun %95'i testisin 500 ila 700 milyon Leydig hücresinden, kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Günlük üretim miktarı yaklaşık 6–7 mg'dır.

Üretimi için ana kaynak kolesteroldür. Kolesterol de novo olarak asetattan üretilebildiği gibi aynı zamanda plazma lipoproteinlerinden de alınabilir. İnsan Leydig hücreleri için temel ekstrasellüler kolesterol deposu LDL kolesterol olarak görülmektedir. Bunun yanında hücre içi kolesterol damlacıkları da intrasellüler depo olarak görev yapmaktadır. Kolesterol (C₂₇) mitokondri iç membranına özelleşmiş STAR (steroidogenez aktivatör protein) ve periferal benzodiyazapın reseptörü tarafından taşınarak burada sitokrom P₄₅₀sc_c enzim grubu tarafından pregnenolon (C₂₁)'a çevrilir. Üretilen pregnenolon endoplazmik retikulum'a taşınarak bu organelde çeşitli C₁₉ steroidlere (testosteron dahil olmak üzere) dönüştürülür.

Normal durumda pregnenolon dönüştürücü enzim grubunun kapasitesi tüm pregnenolon'u testosterona dönüştürmeye yetmez ve bunun sonucunda progesteronun ara formları hücre dışına sızar. İşte bu enzim grubunun kapasitesi testosteron sentezinin hız sınırlayıcı basamağını oluşturur. Hız belirleyici basamak ise mitokondri içindeki kolesterol yan zincir kırılması basamağıdır.

Luteinizan Hormon (LH) hem kolesterolün mitokondri içine taşınmasını (kısa süreli düzenleme) hem de pregnenolon metabolize eden enzimlerin profili ve aktivitelerini (uzun süreli düzenleme) kontrol ederek steroidogenezi düzenler.

Büyük bölümü Leydig Hücrelerinden salgılanan testosteron kana yüksek oranda venöz dönüş sistemini (pampiniform pleksus) kullanılarak geçer. Kanda testosteronun %98'lik bölümü proteine (%57'si SHBG ve %41'i albümin'e) bağlı olarak taşınır. Albümine bağlı kısım serbest testosteron (%2) ile beraber bioavailable (biyolojik olarak kullanılabilir) testosteron bölümünü oluşturur.

Hücreler tarafından alınan testosteron bir yandan aktif (p450^{arom} enzimi ile 17-β estradiol'e ve 5α redüktaz enzimi ile 5α dihidrotestosterone'a) bir yandan da inaktif moleküllere metabolize edilir.

Testosteronun metabolik klirensi yaklaşık olarak 1000 L/gün'dür ve bunun sonucunda testosteronun yarılanma süresi yaklaşık olarak 10 ile 20 dakika olarak tespit edilmiştir. Günlük üretilen 6–7 mg testosteron bu şekilde ortalama 611 ± 186 ng/dL serum konsantrasyonunu sağlamaktadır. Testosteron için normal sınırlar genç erkeklerde 300 ile 1000 ng/dL (10,4–34,7 nmol/L) olarak belirlenmiştir.²

TANI VE DEĞERLENDİRME

Geç başlayan hipogonadizmin başlangıcı, hızı ve derinliği kişiler arasında büyük değişiklikler göstermektedir. Bu sendromun tanısı için klinik ve biyokimyasal tablonun birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun nedeni, yaşlanma ile klinik belirtilerin özgülüğünü kaybetmesidir. Sendroma ait sık karşılaşılan semptomların daha iyi bilimesi ile hastaları standart olarak değerlendirmeye amacıyla sorulama formları geliştirilmiştir.³ Günümüzde klinik tanının konulması için en sık kullanılan sorulama formu "AMS"dir (Aging Males' Symptoms Scale) . AMS sorulama formunun Türkçe çevirisinin validasyonu Türk Androloji Derneği tarafından yapılmıştır.⁴ (Ek 1)

ÖNERİ 2:

Erkeklerdeki geç başlayan hipogonadizmde klinik bulgular:

1. Cinsel istek ve ereksiyon kalitesinde, özellikle gece ereksiyonlarında azalma
2. Entelektüel aktivitede azalma, uzaysal algılamada bozulma, yorgunluk, depresyon ve sinirliliğin eşlik ettiği duygudurum değişiklikleri
3. Kas kitle ve gücünde azalma ile ilişkili yağsız vücut kitlesinde azalma
4. Vücut kıllarında azalma ve cilt değişiklikleri
5. Kemik mineral dansitesinde osteopeni ve osteoporoz
6. Viseral yağda artış

(Sendrom için bunların tamamının olması gerekmemektedir. Bazı semptomlar diğerlerinden daha belirgin ve daha ciddi olabilir. Bundan başka bu klinik tablo düşük testosteron düzeylerinden kaynaklanabildiği gibi testosteron düzeyinden bağımsız olarak ta gelişebilir. Bu nedenle klinik tanı mutlaka hipogonadizmi ortaya koyan biyokimyasal testlerle desteklenmelidir.)

Yaşlılıkla birlikte total testosteron miktarı azalmakta ve bu azalma 50 yaşından sonra yıllık %0,4-1 seviyelerinde olmaktadır. Bu azalmaya bağlı olarak 60 yaş altında biyokimyasal hipogonadizm %7 oranında görülürken 60 yaş üzerinde bu oran %20'ye çıkmaktadır.⁵ Esas değişim seks hormonu bağlayıcı protein miktarındaki yıllık %1,2'lik artışa bağlı olarak bioavailable testosteron miktarında %1,2'lik azalış ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle serbest testosteron veya bioavailable testosteron miktarının ölçümü/hesaplanması daha doğru olacaktır. Hipogonadizm için bioavailable testosteron seviyeleri esas alındığında 60 yaş üzerinde biyokimyasal hipogonadizm görülme oranı %70'lere ulaşmaktadır.³

Serbest testosteronun ideal ölçüm şekli equilibrium diyaliz yöntemidir, fakat bu yöntem otomatize değildir ve birçok klinisyen için ulaşılması mümkün değildir. Bunun yerine serbest testosteronun radioimmunoassay yöntemi ile ölçülmesine yönelinmiştir. Bu yöntem güvenilir olmadıktan kullanılması tavsiye edilmez.⁶ Bioavailable ve onun alt grubu olarak serbest testosteron değerlerinin ölçülmesi yerine serum total testosteronu, albümin ve seks hormonu bağlayıcı protein miktarları kullanılarak hesaplanması önerilmektedir.⁷ Hem bioavailable testosteron hem de onun alt grubu olan serbest testosteron miktarlarını hesaplamak için otomatik hesap makinesi www.issam.ch sayfasında kullanıma sunulmuştur.

Yaşlı erkekler için normal testosteron sınır değerleri tespit edilmemiştir. Genel olarak yayınlarda uygulandığı ve ISSAM tarafından kabul edildiği gibi genç erkekler için normal kabul edilen testosteron ortalama değerinden 2 standart deviasyondan fazla sapma yaşlı erkekler için de hipogonadizm için sınır sayılabilir. Bu durumda değerlendirmede total testosteron için sınır 319 ng/dL, serbest testosteron için 6,5 ng/dL ve biyolojik olarak aktif testosteron için ise 110 ng/dL olarak alınabilir.⁸

ÖNERİ 3:

Hipogonadizmden şüphelenilen olgularda;

- 1. Testosteron için kan örneğini sabah 8-11 arasında alınmalıdır. Hipogonadizm tanısı için en doğru ve güvenilir yöntemler [bioavailable \(biyolojik olarak kullanılabilir\) testosteron veya hesaplanmış serbest testosteron ölçümüdür.](#)**
- 2. Eğer testosteron seviyesi normalin altında veya alt sınırdan ise test tekrarlanmalı ve FSH, LH ve prolaktin seviyeleri de bu sırada araştırılmalıdır.**

Yaşlanan erkekte yağsız vücut kitlesinde azalma, vücut kıllarında azalma, uykusuzluk benzeri belirtilerin nedenini daha önce yalnızca testosteron düzeyindeki düşmeye bağlama eğilimi varken günümüzde başka hormonların da bu semptomların nedeni olabileceği gösterilmiştir.

ÖNERİ 4:

Yaşla beraber diğer endokrin sistemlerinde de önemli değişiklikler olmaktadır, fakat bunların önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak DHEA, DHEA-S, melatonin, büyüme hormonu ve IGF-1'in (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1) seviyelerinde yaşlanma ile değişiklikler olduğu gösterilse de komplike olmayan geç başlayan hipogonadizm sendromu tedavisi için saptanmalarına gerek yoktur. Özel durumlarda ve iyi tanımlanmış klinik çalışmalar için bu hormonların seviyeleri ölçülebilir.⁸

TEDAVİ

Geç başlayan hipogonadizm tedavisinin çoğunlukla asıl amacı seksüel fonksiyonun, libidonun ve kendini iyi hissetme halinin iyileştirilmesidir. Bunların yanında osteoporozun durdurulması, kemik mineral dansitesinin artırılması, kas gücünün ve akıl sağlığının yerine konulması da benzer önemde hedefler olarak sayılabilir.

Testosteron yerine koyma tedavisi sadece serum testosteronunu fizyolojik düzeylere getirmekle kalmamalı, östradiol gibi metabolitleri de hedeflemelidir. Bu sayede kas ve kemik kitlesi, libido, virilizasyon ve seksüel fonksiyon en iyi şekilde yerine konulmuş olur.

ÖNERİ 5:

Tedaviye başlamadan önce mutlaka kesin endikasyon (Hipogonadizmin biyokimyasal kanıtları ile birlikte olan bir klinik tablo) mevcut olmalıdır.

ÖNERİ 6:

Bilinen bir kontrendikasyon dışında, yaş hipogonad erkeklerde androjen yerine koyma tedavisi için sınırlayıcı ve engelleyici bir faktör değildir.

Tablo 1 : Mevcut testosteron preparatları

Enjektabl	Testosterone cypionate	200-400 mg 3-4 haftada bir IM
	Testosterone enanthate	200-400 mg 2-4 haftada bir IM
	Mikst testosteron esterleri	250 mg her 3 haftada bir
	Testosterone undecanoate	1000 mg 12 haftada bir
Oral	Fluoxymesterone*	5-20 mg her gün
	Methyltestosterone*	10-30 mg her gün
	Testosterone undecanoate	120-200 mg her gün
	Mesterolone	25-75 mg her gün
Subkutan	Testosteron implantları	1200 mg her 6 ayda bir
Transdermal	Skrotal yapışan bant	2,5-7,5 mg gün
	Non-srotal yapışan bant	10-15 mg gün
	Jel formları	2,5-10 g/gün

Enjektable formların temel dezavantajları enjeksiyondan sonra gelişen, 48-72 saat sonra en üst düzeyine ulaşan suprafizyolojik testosteron seviyelerine neden olmalarıdır. Bunu takip eden 10-14 gün içinde hastaların testosteron seviyeleri sürekli düşer ve normalin alt sınırına veya subfizyolojik seviyelere kadar geriler.⁹ Suprafizyolojik seviyeler LH ve FSH supresyonuna yol açarken¹⁰, takip eden testosterondaki düşüş hastaların duyu durumlarında iniş çıkışlara ve genel iyilik hissinde kötüleşmeye yol açmaktadır. Enjeksiyon formları sirkadiyen ritmi taklit etmez. Bunun yanında her 2 ila 4 haftada bir yapılan derin kas enjeksiyonları bu uygulamaya yolunun diğer bir dezavantajıdır. Bu formun en büyük avantajı ester formlarının maliyetinin düşüklüğüdür.

Oral formlarında ise en büyük problem bu preparatların büyük oranda karaciğerde ilk geçiş yıkımına uğramalarıdır. Moleküller olarak değişime uğramamış testosteron preparatları kullanıldığında karaciğerde gerçekleşen ilk yıkım etkisini aşip anlamlı serum testosteron seviyelerine ulaşılabilmesi için 200 mg gibi yüksek dozlara çıkılması gerekmektedir ki bu karaciğer üzerine toksiktir. İlk yıkım etkisini azaltmak amacıyla geliştirilmiş olan alkilenmiş formlar ise karaciğer üzerine karinsinojenik etkiye sahiptirler. Oral alınan testosteronun karaciğer tarafından yıkımını engellemek için yağda eriyebilen testosteron undecanoate üretilmiştir.¹¹ Yağda eriyebilmesi nedeniyle bu preparat barsak lenfatik yolu ile dolaşıma ulaşmakta ve böylece hem ilk geçiş metabolizmasından kurtulmakta hem de karaciğer toksisitesi az olmaktadır. Emiliminin yağa bağlı olması nedeniyle yemek ile beraber alınması gerekmektedir ve yemeklerin içerdikleri yağ miktarına bağlı olarak emilimi değiştirmektedir.

Diğer bir oral preparat olan dihidrotetestosteron derivesi mesterolone, aromatize olup östradiole dönüşmemektedir ve bu nedenle suboptimal tedavi olarak kabul edilmektedir. Hiçbir oral preparat sirkadyen testosteron ritmini taklit edememektedir fakat dikkatli bir zamanlama ve dozlamaya ile bu sorun aşılabılır.

İmplant formlarının hem çok uzun süreli etkileri ile gerektiğinde tedavinin hemen sonlandırılmamasına neden olduklarından hem de uygulama için kalın bir trokar gerektirdiklerinden yaygınlık kazanmamıştır.

Skrotal testosteron yapışan bantları ise sürekli skrotal bakım gerektirmektedir ve yapışması genellikle problemlili olmaktadır. Bunun yanında skrotal ciltteki yüksek 5 alfa redüktaz aktivitesi nedeniyle testosteron konsantrasyonuna orantısız şekilde çok yüksek dihidrotesteron seviyelerine neden olmaktadır.¹²

Non-skrotal testosteron yapışan bantları hem sirkadyen ritmi taklit ederler, hem kolay kullanılabilirler, hem de fizyolojik sınırlar içerisinde kalan testosteron seviyeleri ile virilizasyonu sağlarlar ve kemik dansitesini artırır. Emilim eğrisinin belirgin bir şekilde sadık kalması avantajları olarak görülmektedir.¹³ İçeriklerindeki emilimi artırıcı ajanlar nedeniyle %60'lara varan sıklıkta ve %9 hastanın tedaviyi bırakmasına neden olacak kadar şiddetli cilt reaksiyonlarına yol açmaktadır.¹⁴ Uygulama bölgesinin triamsinolon içeren kremlerle korunması alerji oranını azaltmaktadır.

Testosteron jelleri non-skrotal yapışan bantlara benzer şekilde sirkadyen ritmi taklit ederler, kolay uygulanırlar ve güvenlidirler. Bunun yanında özellikle daha seyrek cilt reaksiyonuna neden olduklarından daha düşük yan etki oranlarına sahiptirler.¹⁵ Enjeksiyon formlarına göre gonadotropinleri daha az ve normal değerlere düşecek kadar baskılar. Sadece 100 mg dozunda kullanıldıklarında SHBG seviyesini düzeyinde düşüşe neden olurlar.¹⁶ Jeller hakkındaki en ciddi şüphe kullanan kişinin çevresindekilere kontaminasyon olasılığıdır. Bu konuda literatürde birçok sporadik bildiri bulunsa da yapılmış tek kontrollü çalışmada içeriklerinde bulunan alkol buharlaşmış testosteron jeli kurduktan sonra temas eden kişilerde anlamlı serum seviyelerine ulaşacak bulaşmanın mümkün olmadığı görülmektedir.¹⁷

Geliştirilmekte olan bazı diğer preparatlar ülkemizde henüz kullanılmaya başlanılmamıştır. Bu preparatlardan bukkal mukozaya yapışan biyoadhezif form¹⁸ ve testosteron undecanoat'ın uzun etkili enjektabl formu¹⁹ en dikkat çekici olanlardır.

ÖNERİ 7:

Şu anda kullanılabilir testosteron preparatları (alkillenenerler dışında) güvenli ve etkilidir.
Tedavi eden hekimin her preparatla ilgili bilgiye sahip olması, avantaj ve dezavantajlarını bilmesi gereklidir.

ÖNERİ 8:

Androjen replasman tedavisinin amacı testosteron seviyelerine normal fizyolojik sınırlar içerisinde tutmaktır.
Suprafizyolojik düzeylerden kaçınılmalıdır.

YAN ETKİLER VE TAKIP^{1,6}

Hormon tedavisine geçitli nedenlerle başlanabilir ve tedavi çoğunlukla ömür boyu sürer. Bu beraberinde bu hastaların ömür boyu takip edilmesi gerekliliğini getirir. Takip her hastanın tedaviye başlama nedenine göre bireysel olarak düzenlenmelidir. Örneğin osteoporoz nedeniyle tedaviye başlanılan hastada düzenli kemik dansite ölçümü önem kazanırken seksüel disfonksiyon nedeniyle tedavi edilmekte olan hastada sorgulama formları daha önemlidir. Bu özel takip seçimleri dışında uzun süreli androjen yerine koyma tedavisinin olası yan etkileri dikkate alınarak 6 alanda (Karaciğer, lipid profili, kardiyovasküler sistem, eritropoez, prostat, uyku bozuklukları ve sosyal davranış ile duygudurum) her hastanın takip edilmesi gerekmektedir.

ÖNERİ 9:

Androjen yerine koyma tedavisinde takip hasta ve doktoru arasında paylaşılan bir sorumluluktur. Doktoru periyodik takibin önemini vurgulamalı hasta ise bu tavsiyelere uymalıdır. Androjen yerine koyma tedavisi çoğunlukla hayat boyu süreğinden sürekli takip karşılıklı bir görevdir.

1. **KARACİĞER:** Sarılık, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve hepatik tümörlere ait hemen tüm yayınlılar bugün artık seyrek olarak kullanılan alkilenmiş oral preparatlara aittir. Buna rağmen androjenlerin hepatik toksisitesi üzerine ciddi şüpheler mevcuttur.

ÖNERİ 10:

Hangi testosteron formu kullanılırsa kullanılırsın tedavi başlangıcında karaciğer fonksiyonlarının kontrolünün yanında tedavi başladıktan sonra ilk yıl 3 ayda bir ve takip eden yıllarda senelik karaciğer fonksiyonlarının takibi önerilir.

2. KAN YAĞLARI VE KARDİYOYASKÜLER: Testosteron eksikliğinde lipid profilinin olumsuz etkiendiği ve HDL oranları düşerken trigliserit oranının yükseldiği bilinmektedir. Bunun yanında androjen yerine koyma tedavisi ile fizyolojik testosteron seviyelerinin sağlanmasının lipid profili üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.²⁰ Kardiyovasküler sistem hakkında ise özellikle son dönemde yayınlanan araştırmalarda androjenlerin koroner arter hastalığı üzerine olumlu etkileri ve androjen yetmezliğinin damar hastalıkları üzerine olumsuz etkileri bildirilmesine rağmen²¹ testosteron yerine koyma tedavisinin sonuçları ve mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır ve bu konuda çelişkili yayınlar mevcuttur. Bu nedenle kardiyolojik açıdan bu kılavuzda öneride bulunulmamıştır. Androjen tedavisi ile oluşabilecek sıvı retansiyonun kardiyovasküler sistem üzerine olası olumsuz etkisi nedeniyle özellikle kardiyak açıdan risk taşıyan hastalarda testosteron yerine koyma tedavisinde dikkati davranılması gerekmektedir.

ÖNERİ 11:

Tedaviye başlamadan önce açlık lipid profili tespit edilmeli ve tedavi süresince 1 yıldan uzun olmayan aralıklarla lipid seviyeleri kontrol edilmelidir.

3. **PROSTAT:** 40 yaşını aşmış tüm hastalarda ilk yıl 3 ayda bir ve takiben yıllık PSA ve parmakla rektal muayene önerilmektedir. Eğer bu tetkiklerde bir patoloji saptanırsa hasta transrektal ultrason eşliğinde biyopsiye yönlendirilmelidir. Androjen yerine koyma tedavisinin prostat volümünde ve obstrüktif semptomlarda artışa neden olmadığı gösterilmiştir.^{22,23} Buna rağmen obstrüktif semptomları olan hastalarda akut retansiyon gelişebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda tedavi öncesi obstrüksiyonun cerrahi giderilmesi sağlanmalıdır.²⁴

ÖNERİ 12:

Kırk yaş üzeri hastalarda tedaviye başlamadan önce prostat açısından parmakla rektal muayene ve PSA ölçümü gerekir. Tedavi başladıktan sonra bu değerlendirmelerin ilk sene 3 ayda bir ve takip eden dönemde yıllık olarak tekrarlanması gerekir. Parmakla rektal muayenede veya PSA ölçümünde şüpheli bir sonuçla karşılaşıldığında hasta transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisine yönlendirilmelidir.

ÖNERİ 13:

Prostat kanseri veya meme kanseri şüphesi olan hastalarda androjen yerine koyma tedavisi kesin olarak kontraendikedir.

ÖNERİ 14:

Klinik benign prostat büyümesine bağlı olarak ciddi mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda androjen yerine koyma tedavisi kontraendikedir. Orta derecede obstrüksiyon varlığı kısmi bir kontraendikasyon oluşturur. Obstrüksiyon tedavi edildikten sonra bu hastalarda androjen yerine koyma tedavisine başlanılabilir.

4. **DAVRANIŞ VE DUYGUDURUM:** Androjen yerine koyma tedavisi genel kural olarak duygudurumda iyileşmeye yol açar. Çok seyrek de olsa özellikle suprafizyolojik seviyelerde testosteron seksüel saldırgan davranış şekli gelişmesine yol açabilir ve bu durumda doz ayarlamasına veya tedavinin kesilmesine gidilmelidir.²⁵

ÖNERİ 15:

Androjen yerine koyma tedavisi normal koşullarda duygudurumda iyileşmeye ve hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlar. Olumsuz bir davranış şeklinin gelişmesi doz ayarlaması veya tedavinin kesilmesini gerektirir.

5. **HEMATOLOJİ:** Testosteron hem kemik iliğine direkt etkisi hem de böbreklerden eritropoetin salgılanmasını arttırması nedeniyle eritrositoz ve hemogloblin artışına neden olur. Hematokrit düzeyi %51'i aşığıında flebotomi ve doz ayarlaması, %54'ü aşığıında ise tedavinin kesilmesi önerilir.²⁶

ÖNERİ 16:

Tedavi sırasında polisitemi gelişebilir. Periyodik olarak hematolojik değerlendirme yapılmalıdır. Doz ayarlaması gerekebilir

6. **UYKU APNESİ:** Uyku apnesi nedenleri arasında hipogonadizm sayılmasına rağmen testosteron yerine koyma tedavisinin de uyku apnesini arttırıcı etkisi mevcuttur. Yeterli klinik bilgi olmadığından bu hasta grubunda androjen yerine koyma tedavisi sırasında dikkatli olması önerilir.²⁷

ÖNERİ 17:

Uyku apnesinde androjen replasman tedavisi hakkında öneride bulunmak için yeterli bilimsel kanıt mevcut değildir. Bu nedenle bu durumlarda iyi bir klinik yargı ve dikkatli izlem önerilir.

Tablo 2: Olası yan etkiler açısından önerilen takip şeması

	Tedavi başlangıcı	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay
KC fonk. testleri*	+	+	+	+	+
Lipid profili ve kardiyoloji*	+	-	-	-	+
Prostat kontrolü* (PSA ve PRM)	+	+	+	+	+
Hematoloji*	+	+	+	+	+

Kontroller 12. aydan sonra her yıl periyodik olarak tekrarlanacaktır

KAYNAKLAR

1. Werner AA. The male climacteric. *J Am Med Assoc* 1946;132:188
2. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-Term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4500-10.
3. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239
4. Cangulven O, Gurkan L, Horuz R, Albayrak S, Kadioglu A. Yaşlıları etkək sorğulama formu Türkiye geçerlilik galışması. *Androloji Bülteni* 2005; başkida
5. Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in man. *Horm Res* 1995;43:25
6. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufmann JL. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free hormones in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666
7. Trembay RR. Practical consequences of the validation of a mathematical model in assessment of partial androgen deficiency in the aging male using bioavailable testosterone. *Aging Male* 2001;4:23-9
8. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2002;5:74-86
9. Sokol RZ, Palacios A, Campfield LA. Comparison of the kinetics of injectable testosterone in eugonadal and hypogonadal men. *Fertil Steril* 1982;37:425-30
10. Bhasin S, Bremner WJ. Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3-7
11. Gooren LJG. Long term safety of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994;15:212
12. Bradwin SW, Swerdloff RS, Santen RJ. Androgens: risk and benefits. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:4-7
13. Averb S, Meike AW, Dobs AS, et al. Permeation enhanced testosterone transdermal systems in the treatment of male hypogonadism: long term effects. *J Endocrinol* 1996;148:254- 9
14. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology of testosterone preparations In: Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Third edition: Cambridge University Press: 2004:405-444
15. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839
16. Mazer N, Bell D, Wu J, Fischer J, Cosgrove W, Eliers B. Comparison of the steady-state pharmacokinetics, metabolism, and variability of a transdermal testosterone patch versus a transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Sex Med* 2005;2:213-226
17. Roff C, Kne U, Lemnitz G, Nieschlag E. Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol* 2002;56:637-641
18. Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross JR, Stalla G, Schneider H, Reincke M, Bouloux PM, Grossman AB. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, strant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2039-43
19. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5429-34.
20. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle age men. A 13 year follow-up of former risk factor intervention trial participants. *Am J Epidemiol* 1997;146:609-15
21. Gooren LJG. Visceral obesity, androgens and the risk of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Aging Male* 2001;4:30-8
22. Behre HM. Prostate volume in treated and untreated hypogonadal men in comparison to age matched groups. *Clin Endocrinol* 1994;40:341-6
23. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, et al. Effects of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1998;159:441-3
24. Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. *Eur Androl* 2002;37:1
25. Sternbach H. Age associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatr* 1998;155:1310-14
26. Krauss DJ, Taub HA, Lantiga LJ. Risk of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. *J Urol* 1991;146:1566-70
27. Sandblom RA, Matsumoto AM, Schone RB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *N Engl J Med* 1983;308:508-10

EK 1:

AMS Sorgulama Formu

Aşağıdakilerden hangisi sizin şu anki şikayetlerinizi en iyi tarif etmektedir. Her yakınlığa için uygun olan kutuyu işaretleyiniz. Eğer belirtilen şikayet sizde bulunmuyor ise "yok" seçeneğini işaretleyiniz.

Şikayetler:	Skor:				
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok Şiddetli
1 Genel iyilik hissinde azalma (genel sağlık durumu, kendine dair hisler)					
2 Eklem ve kas ağrısı (Bel ağrısı, eklem ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı ve yaygın sırt ağrısı)					
3 Aşırı terleme (beklenmedik/ani terleme atakları, zorlanmadan bağımsız olarak sıcak basması)					
4 Uyku problemleri (uykuya dalmada zorluk, derin uyunmada zorluk, erken uyanma ve yorgunluk hissi, yetersiz uyku, uykusuzluk)					
5 Uyku ihtiyacında artma, sık sık yorgun hissetme					
6 Alınganlık (Saldırganlık hali, küçük şeylerden kolay etkilenme, karamsarlık)					
7 Sinirlilik (Gerginlik, huzursuzluk, yerinde duramama)					
8 Endişe (panik hissi)					
9 Bedensel bitkinlik/Canlılığın kaybolması (Genel performans düşüşü, aktivite azalması, boş zamanlarında yaptığı aktivitelere ilginin azalması, daha az iş bitirme ve daha az şey elde etme hissi, faaliyet üstlenmek için kendini zorlamak zorunda kalma)					
10 Kas gücünde azalma (Güçsüz hissetme)					
11 Depresif ruh hali (Çökkünlük, üzgün olma her an gözleri dolacak gibi olma, motivasyon eksikliği değişken ruh hali, her şeyin boş olduğunu hissetme)					
12 En iyi zamanlarının geride kaldığı hissi					
13 Kendini tüketmiş ve dibe vurmuş hissetmek					
14 Sakal büyümesinde azalma					
15 Seks yapma gücü ve sıklığında azalma					
16 Sabah sertliği sayısında azalma					
17 Cinsel istekte/şehvette azalma (sekssten alınan zevkte azalma, cinsel birleşme için istegün azalması)					

Başka ciddi bir şikayetiniz var mı?

Eğer varsa belirtiniz

Evet

Hayır

İşbirliğiniz için teşekkür ederiz.