

## İntratestiküler testosteron: Üretimi ve klinik önemi

Prof. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkek fötusun intrauterin gelişimi sırasında, Leydig hücreleri seminifer tübüller arasındaki testisin konnektif doku stromasının mezenkimal prekürsör hücrelerinden diferansiye olur. Bu süreç gebeliğin 7. haftasından itibaren oluşmaya başlar ve bu dönemde fetal sirkülasyonda androjenler saptanır hale gelir. Leydig hücrelerinin steroidogeneze başlaması ile androjen bağımlı erkek üreme sistemi de farklılaşmaya başlar. Erken gebelik döneminde fetal hipofiz follikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) sentezleme, depolama ve yüksek konsantrasyonlarda sekrete etme yeteneğine sahiptir. Gebeliğin ortalarında FSH ve LH pik yapar. Gebeliğin son dönemlerinde FSH ve LH düzeylerinin düşmesi hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın gonadal steroidlere negatif feed-back etkisine yanıt vermeye başlamasına bağlıdır (1). Ancak anensefalik fetuslarda Leydig hücre gelişiminin devam etmesi gonadotropinlerin şart olmadığını göstermektedir. İntrauterin dönemde plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) Leydig hücre gelişimi ve androjen sentezinden sorumludur (2,3).

Doğumdan sonra maternal hCG uyarısının kesilmesine bağlı olarak Leydig hücrelerinde kısa süreli bir regresyon gözlenir. Yaşamın 2-3. aylarında tekrar Leydig hücre diferansiyasyonu başlar ve kısa süreli bir serum T yükselmesi gözlenir. Bu etkinin gonadotropin yükselmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yaşamın ilk 2-6 aylarında oluşan bu androjen artışının hipotalamus, karaciğer, penis, prostat ve skrotum gibi androjen bağımlı organların tanınması ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde etkileşimleri için gerçekleştiği sanılmaktadır. Nitekim yenidoğan döneminde bu androjen artışını gerçekleştiremeyen erkek bebeklerin pubertal androjen bağımlı penis büyümelerinin yetersiz kaldığı bildirilmiştir (4).

Bundan sonra pubertal gelişime kadar Leydig hücreleri tekrar regresyona uğramakta, testisler ve HHG aks sessiz bir döneme girmektedir. Serum LH ve FSH düzeyleri 6-8,

T düzeyi ise 10-12 yaşlarında dereceli olarak artmaya başlar ve LH düzeyi erişkin dönemde 116 kat artış gösterir. Hipotalamustan GnRH'nın pulzatil salınımı 12 yaş dolaylarında oturmaya başlar. Puberte döneminde GnRH'nın pulzatil salınımının geceleri daha fazla olması kısmen de olsa pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun gece aktivitesinin azalmasına bağlıdır.

Gonadostat hipotezine göre puberte dönemine kadar HHG aksın sessiz kalmasını sağlayan mekanizmalar, melatonin hormonunun hipersekresyonu ve T'nun 5 alfa-reduktaz ve 3 alfa-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimleri ile daha zayıf feed-back etkileri olan dihidrotestosteron (DHT) ve androstenediol gibi androjenlere dönüşümü ile olmakta ve bu dönemde testisler steroidogeneze yeteneğini kazanmaktadır. Puberteye geçiş, bunların dışında beslenme durumu ve vücudun büyüme hızından da etkilenmektedir. Büyüme hormonu (GH) ve parakrin mediatörü olan insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)'in de reproduktif sistem üzerinde stimülatör etkileri olduğu gösterilmiştir (5). Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, vücutta yağ dokularının dağılımından sorumlu bir sitokin olan leptinin puberte gelişiminde ve HHG aksın modülasyonunda rol aldığı, leptin reseptör geni defektlerinde erken obezite ve pubertal gecikme olduğu bildirilmiştir (5-9). Leptinin gonadotropin salınımını artırdığı, testiste reseptörleri olduğu ve burada inhibitör etki gösterdiği bildirilmesine rağmen, etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (10,11).

### Testosteron sentezi

Testosteron kolesterolden bir dizi aşamada sentezlenen, erkekte sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ve sperm oluşmasını sağlayan steroid yapıda bir hormondur. Kolesterolden sentezlenen T testis tarafından sentezlenen ana steroiddir. Sirkülasyondaki LH, Leydig hücresi yüzeyinde LH ve hCG için olan G protein ile bütünleşmiş re-

septöre (LHCGR) bağlanır. Reseptör agregasyonu ve konformasyonel bir değişiklik sonucu Gs proteini aktive olur. Takiben cAMP'ye bağlı protein kinaz A (PKA) aktive olur. Aktive olan PKA steroidogenezi ve T biyosentezini regüle eden proteinlerin üretimini artırır. LH ile uyarılan PKA'nın regüle ettiği ana proteinler aşağıda belirtildiği gibidir:

1. Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR): Bir transport proteini olup kolesterolün mitokondrinin dış membranından iç membranına transferini regüle eder. Steroid üretimi için hız sınırlayıcı basamaktır,

2. Kolesterol yan zincirini kıran enzim (CYP11A1): Mitokondri iç membranında StAR proteini tarafından getirilen kolesterolün pregnanolona dönüşmesini katalize eder. Bu basamak steroidogenezde ilk ve hız sınırlayıcı enzimatik basamaktır,

3. CYP17 (17  $\alpha$  hidroksilaz ): Pregnanolonun 17-OH-pregnanolona dönüşmesini katalize eder. T sentezindeki ikinci enzimatik basamaktır. Takiben bir dizi sentez basamağı sonucu T sentezlenir.

T sentezlendikten sonra Leydig hücre membranından pasif difüzyonla interstisyel alana geçer. Ekstrasellüler sıvı ve kan plazmasında steroid bağlayan proteinler tarafından bağlanarak taşınır.

Leydig hücresinde üç ana kolesterol kaynağı mevcuttur; 1. Kan lipoproteini ve kolesterol-lipoprotein reseptör komplekslerinin hücre içine alınması, 2. Asetattan yapılan yeni sentez, 3. Lipid damlacıklarındaki depo kolesterol esterleri.

Kolesterol depolarının idamesi Leydig hücresinin normal dinlenme halindeki fonksiyonlarından birisidir. LH stimülasyonu, kolesterol esteraz aktivitesi aracılığıyla kolesterol mobilizasyonunu uyandır. LH uyarısının azalması Leydig hücre hacminin ve T üretiminin azalmasına, düz endoplazmik retikulum kaybına neden olsa da Leydig hücre sayısı değişmez. Klinik olarak LHCGR'yi inaktive eden nadir mutasyonlar Leydig hücre hipoplazisine neden olur. Sonuç olarak erkek genitelyasının gelişmesinde bozukluklar, fetal gelişim sırasında yetersiz T sentezine bağlı olarak da erkek psödohermafroditizmi gelişir (12).

### **İntratestiküler testosteron ölçümü ve spermatogenez**

İntratestiküler testosteron (İTT) ölçümü tekrarlanması zor ve kısmen invazif olduğundan rutinde kullanılmamaktadır. Ancak bilimsel çalışmalar yapılması amacıyla birçok deneysel hayvan türünde ve insanlarda bu ölçümler

yapılmıştır. Başlangıçta daha çok testiküler biyopsi ile bu ölçümler yapılırken, son dönemlerde bu yöntemin invazif olması, küçük testislerde doku kaybına yol açması ve anestezi gerektirmesi nedeniyle, benzer sonuçlar vermesi, tekrarlanabilmesi ve minimal invazif olması nedeniyle testiküler ince iğne aspirasyon yöntemi daha sık kullanılır hale gelmiştir (13). Turner ve ark, 1984 yılında ratlarda yaptıkları bir çalışmada, İTT'nun serum T konsantrasyonundan 30 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (14). Başka bir çalışmada yine ratlarda İTT konsantrasyonunun 2/3 oranında azalmasının spermatogenezi kantitatif olarak etkilemediği, ancak bu düzeyin altında spermatogenezin bozulduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak ratlarda İTT'nun serum T değerinin 10 katı olması spermatogenez için yeterli görülmüştür (15).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise İTT düzeyleri serum değerinin yaklaşık olarak 100 katı kadar rapor edilmiştir. Ancak insanlarda ratlardaki gibi normal spermatogenez için gerekli olan İTT düzeyi henüz çalışılmamış ve net olarak bilinmemektedir. Eksojen T verilmesi yoluyla LH ve FSH supresyonu yapılarak İTT azaltılabilmektedir, ancak erkeklerin yalnızca %70'inde azoospermi gelişmekte ve kalan %30'unda spermatogenez devam etmektedir. Bu erkeklerde T'a ilave olarak progesteron verildiğinde, azoospermik erkek oranı %98'lere kadar çıkmaktadır. Bu da spermatogenezde İTT dışında başka mediatörlerin olduğu spekülasyonuna yol açmaktadır (16).

Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda mikro TESE ile sperm elde edilemeyen infertil erkeklerde, İTT üretimi eksojen olarak uyarılmak suretiyle sperm elde edilebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda daha çok hCG, tamoxifen, klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri kullanılmış, ancak İTT ölçümü yerine serum T düzeyleri kullanılmıştır; serum T düzeyleri 300 ng/dL altında olan hastalarda bu manipülasyonlarla serum T düzeyleri 300 ng/dL üzerine çıkarılan hastalarda mikro TESE ile ilave %20–30 sperm elde edildiği bildirilmiştir (17–20).

Ancak henüz yeni yayımlanan bir çalışma bu bilgileri sorgular niteliktedir. Bu çalışmaya Klinefelter Sendromu (KS) olan 11 hasta, histolojik tanısı Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS) olan 30 hasta ve vaz ligasyonu yapılacak olan normal spermatogenezde sahip 9 erkek kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Serum T düzeyleri bakımından KS ve SCOS grubu düşük bulunurken, kontrol grubu normal düzeylerde bulunmuştur. İTT düzeylerine bakıldığında KS:

3800/ gram, SCOS: 1600/gram ve kontrol grubu: 400/ gram. olarak saptanmıştır. İntratestiküler SHBG düzeyleri her üç grupta benzer bulunmuştur. Her üç grupta da ITT/ LH oranları karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Araştırmacılar sonuçta KS ve SCOS grubunda Leydig hücre hiperplazisi olduğunu, bu nedenle bu hastaların sağlıklı insanlardan daha yüksek oranda ITT düzeylerine sahip olduklarını, testiküler damar yatağının azlığı (histopatolojik olarak konfirme edilmiş) nedeniyle ITT'nun sistemik dolaşıma daha az geçtiğini ve serum T düzeylerindeki düşüklüğün bundan kaynaklandığını speküle etmişlerdir (21).

Sonuç olarak, insanlarda spermatogenezin başlaması

ve devam etmesi için ITT düzeyinin serum T düzeyinden en az 50 ila 100 kat daha yüksek olması gerekmektedir. Bu düzeyin sağlanması eksojen T replasmanı ile mümkün olmadığından, fertilité için mutlaka ITT düzeyini artıracak eksojen hCG ve benzeri tedavi yöntemleri kullanılmalıdır. Ancak, infertil ve özellikle nonobstrüktif azospermisi olan hipergonadotropik hipogonadizmlili hastalarda testisler genellikle küçük olduğundan, testiküler damar yatağı yeterli olmadığından ve serum T düzeyleri düşük olmakla birlikte ITT düzeylerinin normal erkeklere göre daha yüksek olması bu tedavi yöntemlerini sorgulamakta ve bu konuda yeni çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır.

## Kaynaklar

- Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E: Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre HM (eds): *Andrology*, Berlin, Springer, 2000, Second edition, pp 23–61.
- El-Gehani F, Zhang FP, Pakarinen P, Rannikko A, Huhtaniemi I. Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis. *Biol Reprod.* 1998 Jan;58(1):116–23.
- Majdic G, Saunders PT, Teerds KJ. Immunoeexpression of the steroidogenic enzymes 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase and 17 alpha-hydroxylase, C17,20 lyase and the receptor for luteinizing hormone (LH) in the fetal rat testis suggests that the onset of Leydig cell steroid production is independent of LH action. *Biol Reprod.* 1998 Feb;58(2):520–5.
- Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;85(12):4905–7.
- Bartke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knock-out animals? *Steroids.* 1999 Sep;64(9):598–604.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998 Mar 26;392(6674):398–401.
- Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology.* 1999 Nov;140(11):4939–47.
- Kiess W, Reich A, Meyer K, Glasow A, Deutscher J, Klammt J, Yang Y, Muller G, Kratzsch J. A role for leptin in sexual maturation and puberty? *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:55–63.
- Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, Gill MS, Shalet S, Justice SK, Simon SA, Walters S, Postel-Vinay MC, Blakemore AJ, Ross RJ. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2336–41.
- Dearth RK, Hiney JK, Dees WL. Leptin acts centrally to induce the prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. *Peptides.* 2000 Mar;21(3):387–92.
- Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Homologous and heterologous down-regulation of leptin receptor messenger ribonucleic acid in rat adrenal gland. *J Endocrinol.* 2000 Dec; 167(3): 479–86.
- Karagüzel E. Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic.Ltd. Şti., 2013; 79–86.
- Jarow JP, Chen H, Rosner TW, Trentacoste S, Zirkint BR. Assessment of the androgen environment within the human testis: minimally invasive method to obtain intratesticular fluid. *J Androl.* 2001;22:640–645.
- Turner TT, Jones CE, Howards SS, Ewing LL, Zegeye B, Gunsalus GL. On the androgen microenvironment of maturing spermatozoa. *Endocrinology.* 1984;115:1925–1932.
- Zirkin BR, Santulli R, Awoniyi CA, Ewing LL. Maintenance of advanced spermatogenic cells in the adult rat testis: quantitative relationship to testosterone concentration within the testis. *Endocrinology.* 1989;124:3043–3049.
- McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG, Balourdos G, Frydenberg M, de Kretser DM, Robertson DM. Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:546–556.
- Shinjo E, Shiraishi K, Matsuyama H. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology.* 2013 Nov;1(6):929–35. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00141.x. Epub 2013 Oct 2.
- Kato Y, Shiraishi K, Matsuyama H. Expression of testicular androgen receptor in non-obstructive azoospermia and its change after hormonal therapy. *Andrology.* 2014 Sep;2(5):734–40. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00240.x. Epub 2014 Jun 12.
- Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3 Pt B):E110–4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x. Epub 2012 Sep 7.
- Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotropin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2012 Feb;27(2):331–9. doi: 10.1093/humrep/der404. Epub 2011 Nov 28.
- Tüttelmann F, Damm OS, Luetjens CM, Baldi M, Zitzmann M, Kliesch S, Nieschlag E, Gromoll J, Wistuba J, Simoni M. Intratesticular testosterone is increased in men with Klinefelter syndrome and may not be released into the bloodstream owing to altered testicular vascularization - a preliminary report. *Andrology.* 2014 Feb 12. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00190.x. [Epub ahead of print]