

Hipogonadal erkekte testosteron replasman tedavisi mi? Yoksa alternatif yöntemler mi?

Uzm. Dr. Şükrü Kumsar, Doç. Dr. Ahmet Gökçe
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Giriş

Androjenler, erkek reproduktif ve seksüel fonksiyonlarının gelişimi ve sürdürülmesinde çok önemli bir yer tutar. Androjen seviyelerinin düşük olması erkek seksüel gelişiminde bozulma ve reproduktif traktın konjenital anomalilerine neden olabilir. Hayatın ilerleyen dönemlerinde ise azalmış fertilitate, seksüel disfonksiyon, azalmış müsküler formasyon ve kemik mineralizasyonu ve yağ metabolizmasında bozulma ve kognitif disfonksiyon ile karakterizedir (1).

Testosteron üretimi ön hipofizden salınan luteinizan hormon (LH) aracılığıyla regüle edilir. LH salınımı ise hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan gonadotropin salivrici hormon (GnRH) tarafından regüle edilir. Testosteronun %95'i testis Leydig hücrelerinden kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden, beyinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır (2).

Testislerin testosteronu depolayabilme ya da daha aktif bir formu olan dihidrotestosterona dönüştürebilme kabiliyeti yoktur ancak sertoli hücreleri tarafından sentezlenen yüksek miktardaki androjen bağlayıcı protein yüksek düzeyde intratestiküler testosteron düzeyinin sürdürülmesini sağlar (3).

Kandaki dolaşan testosteronun %2'si bağlı olmayan serbest formda bulunur ve hücre içine girerek metabolik etkilerini gösterebilir. Testosteron albümine gevşek olarak, seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) ise sıkıca bağlanabilir. Biyoaktif testosteron, serbest ve albümine bağlı olan testosteron formunun toplamıdır. SHBG karaciğerden salgılanır ve hipertroidizm, siroz ve yaşlanma ile düzeyi artarken, hipotroidizm, akromegali ve obezite gibi durumlarda düzeyi azalır (2,4).

LH, leydig hücrelerini uyararak testislerden testosteron üretimini sağlar. Sentezlenen testosteron ise aromataz enzimi aracılığıyla periferde estradiole (E2) ya da 5-alfa

redüktaz enzimi aracılığıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür (5,6).

Hipogonadizm, testiküler yetmezlik ya da hipotalamo-hipofizer aksın bir ya da bir kaç basamağında meydana gelen kesinti ile ortaya çıkan klinik tablodur. Erkek hipogonadizmi, bu kesintinin meydana geldiği basamağa göre sınıflandırılır (7).

Primer hipogonadizm, primer testiküler yetmezlik, düşük testosteron düzeyleri, bozulmuş spermatogenez ve artmış gonadotropinlerle karakterizedir. En önemli primer hipogonadizm nedenleri Klinefelter sendromu (1/500) ve testiküler tümörlerdir (12/100.000) (7).

Sekonder hipogonadizmde hipotalamus ya da hipofizdeki santral defekt, sekonder testiküler yetmezliğe neden olur. Prolaktinoma gibi hipofizer patolojiler sekonder hipogonadizme neden olarak birçok hastada hormonal stimülayon ile düzeltilen infertilite nedeni olabilir (7). Androjenik insensitivite çok nadir görülmekle birlikte komplet, parsiyel veya minimal androjenik insensitivite şeklinde görülebilir (7,8).

Geç Başlangıçlı Hipogonadizm (GBH), Avrupa Üroloji Kılavuzlarına göre normal pubertal gelişim göstermiş ve sekonder seks karakterleri normal olan erkeklerde gelişen hipogonadizm olarak tanımlanır (7). GBH, kombine primer ve sekonder testiküler yetmezlik, düşük testosteron düzeyi, bozulmuş spermatogenez ve değişken gonadotropin düzeyleri ile karakterizedir. Gonadotropin düzeyleri primer ya da sekonder yetmezliğin baskınlığına göre değişir (9,10).

Erkeklerde hayatın 4. dekadında yıllık total testosteron (t-testosteron) ve serbest testosteron (s-testosteron) düzeylerinde sırasıyla %0,4 ve %1,3 oranlarında düşüş yaşanmaya başlar (11). Mulligan ve arkadaşları, <300 ng/dl testosteron düzeyini kullandıkları GBH çalışmasında kabaca 45 yaş üstü erkeklerde %39 oranında androjen yetmezliği göstermişlerdir. Ancak, bu erkeklerin tamamı semptom-

tik değildir (12). Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması, 40–70 yaş arası androjen yetmezliği bulunan erkeklerin yalnızca %6 sının semptomatik olduğunu göstermiştir (13). Avrupa Yaşlanan Erkek Çalışmasında ise 40–79 yaş arası erkeklerde semptomatik androjen yetmezliği prevalansı %2 oranında saptanmıştır (14). Semptomatik androjen yetmezliği prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Boston Bölgesel Toplum Sağlığı çalışmasında semptomatik androjen yetmezliği prevalansı 50 yaş altında %4 iken 50 yaş üstünde %8 bulunmuştur (15).

Hipogonadizm tedavisinde en çok tercih edilen yöntem testosteron replasmanı olmakla birlikte son zamanlarda gerek maliyet gerekse de testosteron tedavisi için risk faktörleri testosterona alternatif tedavileri gündeme getirmiştir.

Testosteron yerine koyma tedavisi

Kadınlarda postmenopozal hormon yerine koyma tedavisi uzun süredir bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir tedavi olmakla birlikte erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisi ya da diğer adıyla androjen replasman tedavisi (ART) gerçek anlamda 1931'de Butenand'ın ilk androjenleri izole etmesi ve 1935'te üç araştırma grubunun (Butenandt, Ruzicka ve Laqueur) kimyasal olarak testosteron üretebilmeleri ile başlamıştır. Yaşlanan erkeklerde oluşan semptomların ART ile geri döndürülebileceği Heler ve Myers tarafından 1944 yılında ilk defa ortaya atılmıştır (16).

ART'nin amacı cinsel istekte normalleşme, erektil fonksiyonda iyileşme, kas gücünde artış, santral yağlanmada azalma, kemik dansitesinde artış, kognitif fonksiyonlarda iyileşme, fiziksel performansta iyileşme ve hayat kalitesinde iyileşme sağlamaktır. Randomize çalışmalar, düzelmiş fizyolojik testosteron seviyeleri ile kas kütlesinde ve kas gücünde artış olduğunu göstermiştir (17–20). Eksojen testosteron tedavisinin kemik mineral dansitesi üzerine etkisi ile ilgili yayınlanan metaanalizlerde testosteron tedavisinin lomber vertebralarda kemik mineral dansitesini olumlu yönde etkilediği ve kemik rezorpsiyon belirteçlerinde azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (21). Hipogonadal erkeklerde, testosteron tedavisi ile yağ kütlesinde anlamlı oranda azalma görülmüştür (22). Testosteron replasman tedavisinin bozulmuş glukoz toleransı ve lipid profiline sahip hipogonadal hastalarda glisemik ve lipid kontrol, insülin rezistansı ve visseral yağlanma üzerinde olumlu etki ile birlikte kardiyovasküler riskleri azalt-

tığı yönünde de veriler bulunmaktadır (23). Çok merkezli prospektif bir çalışmada, testosteron replasmanını takiben 6. Haftada hastaların cinsel istek, ilişki tatmini ve genel memnuniyet uluslar arası erektil fonksiyon endeksi (International Index of Erectile Function-IIIEF) alt skorlarında anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (24). Testosteron undecanoate ile tedavi edilen hipogonadal erkeklerde yapılan randomize çalışmalarda, hastaların depresif semptomlarında anlamlı azalma ile birlikte kognitif işlevlerinde de düzelme görülmüştür (25,26).

ART risk faktörleri

Fertilite: Ekzojen testosteron GnRH ve gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek hipospermatogeneze ve ejakülattaki spermatozoa sayısında azalmaya neden olur (27). İntratestiküler testosteronun tamamen inhibisyonu azospermi ile sonuçlanabilir (28). Bu nedenle çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerde testosteron tedavisi öncesinde bu konu ile ilgili gerekli bilgilendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda hipotalamo–hipofizer aksı stimüle ederek endojen serum testosteron düzeyini arttırmak daha akıllıca bir yol gibi görünmektedir.

Uyku apne: Obstrüktif uyku apne testosteron tedavisi için rölatif kontrendikasyon olarak gösterilse de aralarında zayıf bir ilişki bulunmaktadır (29).

Prostat kanseri: Testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri riskini arttırdığına yönelik yeterli veri bulunmamakla birlikte bu konu ile ilgili kaygılar devam etmektedir. Calof ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 19 plasebo kontrollü çalışmayı içeren metaanalizde testosteron replasman tedavisi alan hipogonadizmlilerde plaseboya oranla artmış bir prostat kanseri riski görülmemiştir (30). Roddom ve arkadaşlarının seks hormon düzeyleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada serum total/serbest testosteron ve DHT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışlardır (31). Shabsigh ve arkadaşları, 11 plasebo kontrollü çalışmanın derlemesinde testosteron replasman tedavisinin hipogonadizmlilerde prostat kanseri riskini ya da Gleason derecesini arttırdığına yönelik veri bulunmadığını ortaya koymuşlardır (32).

Tedavi edilmiş prostat kanseri öyküsü: Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi ya da brakiterapi sonrası testosteron kullanımı ile ilgili veri sınırlıdır. Sarosdy ve arkadaşları brakiterapi ile tedavi edilen 31 prostat kanserli hastaya ortalama 5 yıl takip sonrası testosteron replasman tedavisi

vermiştir. Testosteron düzeyi anlamlı olarak artarken hiçbir hasta kanser rekürrensi ya da progresyonu nedeniyle testosteron tedavisini bırakmamıştır (33). Morales ve arkadaşları prostat kanseri nedeniyle radyoterapi verilen ve sonrasında ART verilen ve 27 aya kadar takip edilen 5 hipogonadal erkeğin hiçbirinde biyokimyasal nüks saptamamışlardır (34).

Khera ve arkadaşları, radikal prostatektomi (RP) sonrası semptomatik hipogonadizm nedeniyle testosteron replasman tedavisi verdikleri 57 hastada ortalama 13 ay takip sonrası hiçbir hastada prostat kanser rekürrensi ya da anlamlı PSA artışı saptamamışlardır (35).

Pastuszak ve arkadaşlarının yayınladıkları daha geniş bir seride RP sonrası testosteron replasman tedavisi verilen 103 hipogonadal hasta ve testosteron replasmanı almayan 49 ögonadal hasta karşılaştırılmış ve ortalama 27.5 ay takip sonrası testosteron replasman grubunda 4 biyokimyasal nüks ve testosteron replasmanı almayan grupta 8 biyokimyasal nüks görülmüştür (36). Bu küçük çaplı çalışmalar definitif tedavi sonrası semptomatik hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanının güvenli olduğu yönünde kanıt oluşturmamaktadır ve yeterli kanıt oluşturulabilmesi için randomize ve plasebo kontrollü çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

Benign prostatik hiperplazi (BPH): Uzun yıllardır testosteron tedavisinin BPH'yi ve alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) kötüleştirdiğine inanılır ancak son zamanlarda yayınlanan bilgiler testosteron tedavisinin BPH ve alt AÜSS'yi düzeltebileceği yönündedir. Testosteron BPH ve AÜSS'yi potansiyel olarak ürotelyum, mesane, üretra ve prostat üzerindeki testosteron reseptörleri üzerinden direkt ya da otonomik sinir sistemi, mesane düz kası, Rho/Rho-kinaz, nitrik oksit/nitrik oksit sentetaz ve fosfodiesteraz tip 5 aktivitesi üzerinden indirekt olarak etkileyebilir (37).

Hipogonadizmin, AÜSS ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi açıklayan mesane fibrozisi ve doku elastitesindeki azalma ile sonuçlandığına inanılır (38,39). Shigehara ve arkadaşlarının testosteronun AÜSS üzerindeki etkisi ile ilgili BPH'li 52 hipogonadal erkeği değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmada testosteron tedavisi alanlarda kontrole göre 12 ay sonra uluslararası prostat semptom skorlarında (IPSS) anlamlı düşüş görülmüştür (40). Başka bir çalışmada Kalinchenko ve arkadaşları testosteron tedavisi alan grubun IPSS'lerinde anlamlı düşme ile birlikte AÜSS'lerde iyileşme ve prostat hacminde

herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (41). Cooper ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize bir çalışmada 31 genç sağlıklı erkeğe haftada bir 100, 250 ve 500 mg testosteron intramusküler yoldan 15 hafta boyunca verilmiştir. Testosteronun suprafizyolojik düzeylerinde bile testosteron replasmanı alan grupta prostat hacmi ve serum PSA düzeylerinde bir değişiklik görülmemiştir (42). Suprafizyolojik düzeylerde bile serum PSA ve prostat hacminde değişiklik olmaması ancak androjen deprivasyonu sonrası PSA düzeyi ve prostat hacminde azalma görülmesi satürasyon modeli ile açıklanmaktadır. Bu modele göre serum testosteron düzeyleri düşük olduğunda PSA ve prostat dokusunda büyüme serum testosteron düzeylerindeki değişikliklere duyarlıdır ancak, testosteron düzeyleri normal olduğunda tüm uygun androjen reseptörleri hormon ile satüre olduğundan testosteron düzeyindeki daha fazla artış prostat hacmi ve PSA'yı etkilememektedir (42).

Alternatif tedaviler

Erkek hipogonadizm tanısının yıllar içinde artışı ve testosteron replasman tedavilerinin bu oranda artışı ile A.B.D'de 1988 yılında 18 milyon dolar olan reçete satış maliyeti günümüzde 1.6 milyar doları bulmuştur (43).

Testosteron replasman tedavisinin ekonomik yönü ve yukarıda bahsedilen risk faktörleri bu konuda araştırmacıları alternatif tedavi yöntemleri üzerinde çalışmaya itmiştir. Alternatif tedaviler; non-farmakolojik (kilo verme, egzersiz, varikosektomi) ve farmakolojik tedaviler (aromataz inhibitörleri, insan koryonik gonadotropini (HCG), selektif östrojen reseptör modülatörleri) olarak sınıflandırılmaktadır. Alternatif medikal tedaviler endojen testosteron üretimini arttırmak suretiyle semen parametrelerini koruması yönü ile konvansiyonel ekzojen testosteron tedavilerinden ayrılmaktadır (44).

Alternatif nonfarmakolojik tedaviler

Obezite ve kilo verme

Obezite ve testosteron düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri, düşük gonadotropin ve testosteoron düzeyleri ve ekzojen testosteronun hızlı tüketimi ile karakterizedir (45,46). Diyet ya da gastrik bypass cerrahisi ile kilo verme ise testosteron seviyelerinde artış sağlamaktadır (47,48). Corona ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu bir metaanalizin so-

nucuna göre testosteron düzeyi 239–620 ng/dl arasında değişen hasta grubunda diyet ve bariatrik cerrahi ile testosteron düzeyinde sırasıyla ortalama 121 ve 252 ng/dl artış sağlanmışır (48).

Egzersiz

Obez ve sedanter erkeklerde orta yoğunlukta egzersiz programı ile testosteron düzeylerinde düzelme sağlandığı görülmüştür. Obez ve hipogonadal erkeklerde haftada 105 ya da 236 dk egzersiz ile testosteron düzeylerinde orta dereceli bir artış olduğı gözlenmiştir (105 dk-22.8 ng/dl; 236 dk-59.4 ng/dl) (49). Direnç egzersizleri ile de benzer şekilde testosteron düzeylerinde artış oluştğı belirtilmiştir. (50–52). Bu çalışmalar düzenli egzersiz ile değişen derecelerde hormonal adaptasyon geliştiğini göstermiştir (53,54). Yüksek fayda-risk oranı göz önünde bulundurulduğunda kilo verme ve egzersiz, obez ve sedanter yaşayan hipogonadik erkeklerde ilk basamak tedavi olarak düşünülmesi gerekmektedir.

Varikoselektomi

İnfertil erkeklerde varikoselektomi sonrası testosteron düzeylerinde artış olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (55–62). Bu çalışmalarda 3 yıla kadar takip sonrası %70–83 hastada testosteron düzeyinde 71–274 ng/dl artış sağlandığı görülmüştür (56,58,59,61,62). Varikoselektomi sonrası bazal testosteron düzeyi düşük olanlarda daha fazla bir cevap görülmüş ancak, bilateral ya da unilater varikoselektominin, varikozel derecesinin ya da hasta yaşının testosteron cevabı açısından önemli olmadığı anlaşılmıştır (55,57,60,62). Varikoselektomi sonrası FSH'nin azaldığı ancak LH üzerindeki etkisinin değişken olduğu gözlenmiştir (56,61). Testosteron düzeylerine ek olarak erektil disfonksiyon ve hipogonadizmi olan erkeklerde varikoselektomi sonrası erektil fonksiyonlarında %50–75 oranında düzelme olduğu bildirilmiştir (58,61). Bütün bu olumlu verilere rağmen varikoselektominin testosteron düzeyi düşük ancak infertil olmayan erkeklerde primer tedavi modalitesi olarak kullanımı tartışmalıdır ve rutin olarak önerilmemektedir.

Alternatif farmakolojik tedaviler

Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörleri aromataz enzim inhibisyonu yolu ile periferik estradiol dönüşümünü azaltır ve dolaşan testosteron düzeyini artırır. Bilinen aromataz inhibitörleri

anastrozol, letrozol ve testolaktondur. Bunların kullanım dozajları farklılık göstermektedir (anastrozol 1mg/gün ya da 1mg/2 günde bir, letrozol 2.5–17.5 mg/hafta, testolaktone 1 gr/gün) ve doza bağlı olarak testosteron düzeyinde görülen değişiklik artar (63–70).

Ortalama yaşı 66–68 olan hipogonadik erkeklerde anastrozol 1mg/gün ve 2mg/hafta verilen hastalarda 3–12 aylık bir takip sonrası testosteron düzeylerinde 123 ng/dl (2 mg/hf) ve 202–229 ng/dl'lik (1mg/gün) bir artış ve estradiol düzeyinde 3.7–10 pg/ml azalma gözlenmiştir (63–67). Bu çalışmalarda hastaların kan yağlarında, inflammatuar belirteçlerde ya da insülin duyarlılığında herhangi bir değişiklik görülmemiştir (64).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi ve prematür ejakülasyonu olan 10 erkeğe 2 hafta anastrozol tedavisinin verildiğı bir çalışmada, bu uygulamanın hastalardaki testosteron, LH ve estradiol düzeylerini normale döndürdüğü gözlenmiştir. Ancak bu tedavinin olgulardaki prematür ejakülasyon yakınması üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır (71).

Epilepsi hastalarında, anastrozol tedavisi ile kombine testosteron (T-A) ve testosteron-plasebo (T-P) tedavisi randomize kontrollü bir çalışma ile karşılaştırılmıştır. Cinsel fonksiyonun normale dönme oranı T-P grubunda %47,4'de kalırken, T-A grubunda %72,2 olmuştur. T-A grubunda estradiol düzeylerinde düşme ve trigliserid düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Her iki grupta da nöbet sıklığı belirgin şekilde azalmıştır (72).

Aromataz inhibitörlerinin kemik sağlığı üzerine etkileri tartışmalıdır. Hafif hipogonadizmi olan ileri yaş erkeklerde 12 haftalık anastrozol tedavisi ile serum ve idrarda ölçülen kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde bir fark saptanmamıştır (73). Düşük testosteron düzeyi olan yaşlı erkeklerde aromataz inhibisyonunun kemik üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, 69 hastaya bir yıl süreyle 1 mg anastrozol ya da plasebo tedavisi uygulanmıştır. Anastrozol alan grupta testosteron düzeyi artarken, kemik döngü belirteçlerinde bir değişim izlenmemiş ancak spinal kemik yoğunluğunda plasebo grubuna kıyasla azalma tespit edilmiştir (74).

Aromataz inhibitörleri hipogonadizmi olan hastalarda testosteron düzeylerini artırsa da, cinsel fonksiyon üzerindeki etkisi henüz tam olarak değerlendirilememiştir. Testosteron tedavisiyle birlikte verildiğinde bu tedavinin etkinliğini artıran anastrozol, hipogonadizm tedavisinin

de testosteron ile kombinasyon şeklinde uygulanabilir. Anastrozolün kemik ve kalp sağlığı üzerine etkilerini net olarak ortaya koyacak uzun takip süreli plasebo kontrollü randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.

İnsan koryonik gonadotropini (HCG)

HCG, leydig hücrelerinde LH/koryogonadotropin reseptörleri üzerinden testosteron üretimini stimüle ederek etki gösterir. Bu etki HCG'yi, özellikle sekonder hipogonadizmi olan infertil erkeklerin tedavisinde önemli bir konuma taşımıştır (75).

HCG rutin olarak konjenital hipogonadizmi olan infertil erkeklerde kullanılmasına rağmen normal fertiliteye sahip hipogonadik erkeklerde kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Tsujimura ve arkadaşlarının ortalama yaşı 55 olan 21 semptomatik geç başlangıçlı hipogonadizm tanısı alan erkeğe HCG verdikleri çalışmada iki ayrı doz 10.000 IU HCG enjeksiyonunu takiben enjeksiyon öncesi düzeylere göre testosteron düzeyinde 3,4 kat artış saptamışlardır (76).

HCG'nin aynı zamanda testosteron tedavisi alan erkeklerde spermatogenezi koruduğuna yönelik çalışmalar vardır. Hsieh ve arkadaşlarının ortalama yaşı 36 olan ve kombine testosteron ve HCG alan erkeklerde tedavi öncesi semen parametreleri ile 6 ay takip sonrası semen parametreleri arasında her hangi bir fark bulunmamıştır (77). Bu bulgu ekzojen tetstosteron tedavisi sonrası semen parametrelerinde gerileme saptanan çalışmalar ile zıttır (28). Fertilitenin korunması ile ilgili mekanizma açık değildir ancak HCG, LH ve FSH alfa subünitlerinin benzer olması ya da artmış intratestiküler aromatik konversiyon ile testosteronun estradiole dönüşümü ile açılabilir (77).

Selektif östrojen reseptör modülatörleri

Selektif östrojen reseptör modülatörleri östrojenin hipotalamus üzerindeki feedback etkisini inhibe ederek gonadotropin salınımında artışa neden olurlar.

Klomifen sitratın selektif ER- β antagonizması ve parsiyel ER- α antagonizmasının kemik sağlığı ve fertilité üzerinde olumlu etkileri mevcuttur (78). Enklomifen sitrat non-steroidal klomifen izomeridir ve hipotalamo-hipofizer feedback inhibisyonu ile testislerden testosteron üretimini artırır. Enklomifen, testis hacmi ve olasılıkla spermatogenez üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermemektedir (79).

Klomifenin testosteron tedavisine alternatif olarak kullanılabileceğine yönelik birçok çalışma mevcuttur. Or-

talama yaşı 23 ve 73 olan düşük testosteron düzeyli erkekleri karşılaştıran prospektif bir çalışmada 50 mg/gün klomifen ile tedavi edilen hastalarda 8 ay sonra testosteron düzeylerinde gençlerde ortalama 870 ng/dl yaşlılarda ortalama 489ng/dl'lik bir artış görülmüştür (80). Guay ve arkadaşlarının 50 mg/haftada 3 kez klomifen verdikleri erektil disfonksiyon ve düşük testosteron düzeyine sahip erişkin erkeklerde yaptıkları çift-kör plasebo kontrollü randomize prospektif çalışmada 17 erkekte 4 ay sonunda seksüel fonksiyonlarda düzelme olmaksızın testosteron düzeyi ortalama 289 ng/dl artmıştır (81). Tedavi maliyeti açısından bakıldığında klomifen uygulaması hipogonadizm tedavisinde avantajlı bir yöntemdir. Bu konuda yapılmış bir araştırmada klomifen tedavisi ile testosteron jel uygulaması, maliyet ve etkinlik bakımından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 104 hipogonad erkek alınmıştır. Bunların 65'i (ortalama yaş 42) klomifen tedavisi (50 mg/günaşırı), 39'u ise (ortalama yaş 57) testosteron jel (5 gr/gün) kullanmıştır. Klomifen alan gruptaki testosteron düzeylerinin, testosteron jel grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada kullanılan iki farklı testosteron jel preparatının aylık tedavi maliyeti 265–270\$ iken, klomifen tedavisinin aylık maliyeti 83\$ olarak hesaplanmıştır (82).

Ancak, sekonder hipogonadizm hastalarında klomifenin etkisiyle ilgili sonuçlar pek yüz güldürücü değildir. İşlevsiz hipofiz adenomu nedeniyle izlenen ve hipogonadizmi olan 9 hastaya klomifen tedavisi verilmiş ve bu hastalardan yalnız bir tanesinde erektil disfonksiyonda iyileşme ve testosteronda artış gözlenmiştir (83). Bu durum, adenomun gonadotropin üzerindeki kitle etkisinin sonucu olabilir.

Sonuç

Semptomatik testosteron yetmezliği sık karşılaşılmaya başlanan bir durum olmakla birlikte sıklıkla topikal, im ya da submukozal ekzojen testosteron preparatları ile tedavi edilmektedir. Fertilitenin sürdürülmesi ya da korunması isteği, endojen hormon üretiminin tercih edilmesi, maliyet gibi nedenler, testosterona alternatif tedaviler konusunda arayışlara neden olmuştur.

Obez ve sedanter yaşam süren hipogonadik erkeklerde kilo verme ve egzersiz alternatif tedaviler arasında ilk basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Alternatif farmakolojik tedaviler arasında farklı etki mekanizmaları ve yan etki

profilleri ile aromataz inhibitörleri, HCG ve selektif östrojen reseptör modülatörleri bulunmaktadır. Aromataz inhibitörlerinin uzun süre kullanımları, muhtemelen düşük estradiol seviyelerine bağlı olarak kemik mineral dansitesinde azalma ile sonuçlanabilmektedir. Testosteron tedavisi ile kıyaslandığında HCG 'nin uzun dönem kullanımının VKİ ve vücut yağ kompozisyonu üzerine benzer etki gösterdiği gösterilmiştir. Selektif östrojen reseptör modülatörleri ile tedavide ekzo-

jen testosteron ile benzer testosteron ve estradiol artışları görülürken kemik sağlığı ve spermatogenezin korunduğu bulunmuştur. Varikoselektominin infertilite dışı nedenlerle uygulanmasının testosteron düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir ancak, invaziv olması, cerrahi riskler, yeterince kanıt bulunmaması ve birçok alternatif yöntem bulunması nedeniyle varikoselektomi testosteron düzeyini arttırmak için rutin olarak uygulanmamaktadır.

Kaynaklar

1. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Heidelberg: Springer, 2010.
2. Braunstein GD: Testes. In: *Basic & Clinical Endocrinology*, 5th ed. Edited by FS Greenspan and GJ Stewler. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange 1997; pp 422–452.
3. van Rooijen JH, Ooms MP, Weber RF et al. Comparison of the response of rat testis and accessory sex organs to treatment with testosterone and the synthetic androgen methyltrienolone (R1881). *J Androl* 1997; 18:51.
4. Petak SM, Nankin HR, Spark RF et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update. *Endocr Pract* 2002; 8: 440.
5. Schnorr JA, BrayMJ, Veldhuis JD. Aromatization mediates testosterone's short-term feedback restraint of 24-hour endogenously driven and acute exogenous gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in youngmen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 2600–6.
6. Hayes FJ, DeCruz S, Seminara SB et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 53–8.
7. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C et al. Guidelines on Male Hypogonadism 2014;1–28. Available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/18%20Male%20Hypogonadism_LR.pdf
8. Nieschlag E, Behre HM, Wieacker P et al. Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Berlin: Springer, 2010: 193–238.
9. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005 Jul;48(1): 1–4.
10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1): 121–30.
11. Wu FC, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 2737.
12. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60: 762.
13. 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.
14. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363: 123.
15. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 4241.
16. Schutteiss D, Stief CG. Highlighting 70 years of testosterone substitution. *Eur Urol, Suppl* 4. 1–3, 2005.
17. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 Dec;281(6): E1172–81.
18. Caminiti G, Volterrani M, Iellano F et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep;54(10): 919–27.
19. Storer TW, Woodhouse L, Magliano L et al. Changes in muscle mass, muscle strength and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 2008 Nov;56(11): 1991–9.
20. Saad F, Aversa A, Isidori AM et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocr* 2011 Nov;165(5): 675–85.
21. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun;91(6): 2011–6.
22. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA et al. Effects of testosterone on body composition, body metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Sep;63(3): 280–93.
23. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6): 899–906.
24. Moon du G, Park MG, Lee SW et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med* 2010 Jun;7(6): 2253–60.
25. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in men with metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010 Jul;7(7): 2572–82.
26. Zitzmann M, Weckesser M, Schonert O et al. Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(5): 302–4.
27. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl* 2002;23: 149.
28. Anderson RA, Wu FC. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once weekly administration of testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81: 896–901.
29. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007;4: 1241.
30. Calof OM, Singh AB, Lee ML et al. 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: 1451.
31. Roddam AW, Allen NE, Appleby P et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 170.

32. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009;21: 9.
33. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109: 536.
34. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int* 2009;103: 62.
35. Khera M, Grober ED, Najari B et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009;6: 1165.
36. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013;190: 639.
37. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* 2011;52: 657.
38. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol* 2012;212: 71.
39. Pradidarcheep W. Lower urinary tract symptoms and its potential relation with late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2008;11: 51.
40. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male* 2011;14: 53.
41. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 2008;11: 57.
42. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1998;159: 441.
43. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med* 2013;173:1465-6.
44. Landon WT, Khera M. Alternative Treatment Modalities for the Hypogonadal Patient. *Curr Urol Rep* 2014;15: 417.
45. Lima N, Cavaliere H, Knobel M et al. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 2000;24: 1433-7.
46. Pastuszak AW, Mittakanti H, Liu JS et al. Pharmacokinetic evaluation and dosing of subcutaneous testosterone pellets. *J Androl* 2012;33: 927-37.
47. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 1329-32.
48. Corona G, Rastrelli G, Monami M et al. Bodyweight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2013;168: 829-43.
49. Khoo J, Tian HH, Tan B et al. Comparing effects of low- and high-volume moderate-intensity exercise on sexual function and testosterone in obese men. *J Sex Med* 2013;10: 1823-32.
50. Cadore EL, Lhullier FL, Alberton CL et al. Salivary hormonal responses to different water-based exercise protocols in young and elderly men. *J Strength Cond Res Natl Strength Cond Assoc* 2009;23: 2695-701.
51. Cadore EL, Lhullier FL, Brentano MA et al. Hormonal responses to resistance exercise in long-term trained and untrained middle-aged men. *J Strength Cond Res Natl Strength Cond Assoc* 2008;22: 1617-24.
52. Ahtiainen JP, Pakarinen A, Kraemer WJ et al. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in strength athletes versus nonathletes. *Can J Appl Physiol Rev Can Physiol Appl* 2004;29: 527-43.
53. Hough J, Corney R, Kouris A et al. Salivary cortisol and testosterone responses to high-intensity cycling before and after an 11-day intensified training period. *J Sports Sci* 2013;31: 1614-23.
54. Wahl P, Mathes S, Kohler K et al. Acute metabolic, hormonal, and psychological responses to different endurance training protocols. *Horm-Metab Res Hor Stoffwechs Horm Metab* 2013;45: 827-33.
55. Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol* 1995;154: 1752-5.
56. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I et al. The effect of microsurgical varicocelelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 1999;84: 1046-9.
57. Sathya SV, Belur VS. Does varicocelelectomy improve gonadal function in men with hypogonadism and infertility? Analysis of a prospective study. *Int J Endocrinol* 2011;2011: 916380.
58. ZohdyW, Ghazi S, Arafam. Impact of varicocelelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility. *J Sex Med* 2011;8: 885-93.
59. Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR et al. Varicocelelectomy is associated with increases in serum testosterone independent of clinical grade. *Urology* 2013;81: 1213-8.
60. Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR et al. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelelectomy. *J Urol* 2011;185: 620-5.
61. Younes AK. Improvement of sexual activity, pregnancy rate, and low plasma testosterone after bilateral varicocelelectomy in impotence and male infertility patients. *Arch Androl* 2003;49: 219-28.
62. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS et al. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011;108: 1480-4.
63. Burnett-Bowie SA, Roupelian KC, Dere ME et al. Effects of aromatase inhibition in hypogonadal older men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol* 2008;70: 116-23.
64. Dougherty RH, Rohrer JL, Hayden D et al. Effect of aromatase inhibition on lipids and inflammatory markers of cardiovascular disease in elderly men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol* 2005;62: 228-35.
65. Leder BZ, Rohrer JL, Rubin SD et al. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1174-80.
66. Leder BZ, Finkelstein JS. Effect of aromatase inhibition on bone metabolism in elderly hypogonadal men. *Osteoporos Int* 2005;16: 1487-94.
67. Holbrook JM, Cohen PG. Aromatase inhibition for the treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with premature ejaculation. *South Med J* 2003;96: 544-7.
68. Loves S, Ruinemens-Koerts J, de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2008;158: 741-7.
69. de Boer H, Verschoor L, Ruinemens-Koerts J et al. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005;7: 211-5.
70. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metab Clin Exp* 2003;52: 1126-8.
71. Holbrook JM, Cohen PG. Aromatase inhibition for the treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with premature ejaculation. *South Med J* 2003;96(6): 544-7.
72. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav* 2010;17(2): 264-71.
73. Leder BZ, Finkelstein JS. Effect of aromatase inhibition on bone metabolism in elderly hypogonadal men. *Osteoporos Int* 2005 Dec;16(12): 1487-94.
74. Burnett-Bowie SA, Roupelian KC, Dere ME et al. Effects of aromatase inhibition in hypogonadal older men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Jan;70(1): 116-23.
75. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2000 Mar;161(1-2): 73-88.
76. Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T et al. Treatment with human chorionic gonadotropin for PADAM: a preliminary report. *Aging Male* 2005;8: 175-9.
77. Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K et al. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol* 2013;189: 647-50.
78. Chua ME, Escusa KG, Luna S et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a metaanalysis. *Andrology* 2013;1: 749-57.
79. Kaminetsky J, Hemani ML. Clomiphene citrate and enclomiphene for the treatment of hypogonadal androgen deficiency. *Expert Opin Invest*

80. Tenover JS, Bremner WJ. The effects of normal aging on the response of the pituitary-gonadal axis to chronic clomiphene administration in men. *J Androl*. 1991;12: 258-63.
81. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;18(12): 1947-55.
82. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med*. 2010;7(1): 269-76.
83. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arch Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(4): 266-71.