

Testosteron Replasman Tedavisinin Alt Üriner Sistem Semptomlarına Etkisi

Ahmet Serdar Teoman, Ersagun Karagüzel

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Özet

İleri yaşa bağlı hipogonadizm, yaşlanmaya bağlı testosteron düzeylerinde azalma ve buna bağlı semptomların ortaya çıkması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu tür hipogonadizmin primer tedavisinde testosteron replasman tedavisi uygulanmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte hipogonadizm gelişen hastalarda alt üriner sistem semptomları diğer semptomlarla beraber görülmektedir. Testosteron replasman tedavisi alan bu hastalarda yapılan çalışmalarda, artan androjen düzeylerine rağmen alt üriner sistem semptomlarında kötüleşme görülmemiş; hatta semptomların iyileştiği gösterilmiştir. Bu iyileşmenin nedeni olarak pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Diğer taraftan bu görüşün tersini destekleyen çalışmalarda literatürde mevcuttur. Randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerin sonucunda testosteron replasman tedavisinin alt üriner sistem semptomlarına olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Bu konuda ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipogonadizm, alt üriner sistem semptomları, testosteron replasman tedavisi

Testosteron düzeyinin yaşla azalması sonucu gelişen özgün semptomlar ileri yaş hipogonadizmi olarak tanımlanmaktadır. Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması'na göre ABD'de 40-69 yaş arası yaklaşık 2,4 milyon erkekte hipogonadizm saptanmıştır (1). Bu erkeklerde görülen başlıca semptomlar; libido, kemik mineral dansitesi, kas kitlesi ve gücünde azalma ile visseral yağ dokusunda artıştır. Tüm bu semptomlar sonucunda hastaların yaşam kalitesi de olumsuz yönde etkilenmektedir (3).

Orta yaş grubunda testosteron düzeylerinin ilerleyici biçimde azalması ile eş zamanlı olarak prostat hacminde belirgin bir artış izlenmektedir (4). Prostatın

androjen bağımlı bir organ olduğu, orşiektomi yapılması ile veya antiandrojen etkili ilaçlar verilmesiyle hacminde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (5). Genellikle testosteron preparatlarının lokal ileri evre ve metastatik prostat kanseri olan hastalara reçete edilmesi önerilmemektedir ve testosteron replasman tedavisi (TRT) verilmeden önce hastada prostat kanseri varlığı ekarte edilmelidir (6).

Literatürde alt üriner sistem semptomları ile TRT arasındaki ilişki tartışmalıdır. 100 mg testosteron enantatın 3 ay süreli her 3 haftada bir uygulanması ile yapılan kısa süreli klinik bir çalışmada, prostat hacmi ve işeme sonrası rezidü idrar miktarında artış izlenmemiş-

tir (7). Bir başka çift kör kontrollü çalışmada da 8 aylık TRT sonrasında prostat hacminde artış saptanmamıştır (8). On bir ay süreli başka bir çalışmada TRT verilmesi, prostat boyutlarında artış veya işeme semptomlarında kötüleşme ile sonuçlanmamıştır (9). Uzun dönem bir başka klinik çalışmada oral testosteron undekanoat 10 yıl boyunca 33 erkeğe verilmiş; idrar akım hızında hafif bir düşüş gözlenmiş ancak prostat boyutunda artış veya kanser gelişimine öncülük ettiğine dair bir bulgu saptanmamıştır (10).

Literatürde bir grup çalışmada ise geç dönem hipogonadizme sahip yaşlı erkeklerde TRT'nin alt üriner sistem semptomlarına olumlu etkide bulunabileceği belirtilmektedir. İki yüz yedi orta yaşlı erkekte yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca oral testosteron undekanoat verilmesi ile prostat hacminde yaklaşık %30 azalma ve işeme semptomlarında iyileşme gözlenmiştir (11). Karazindiyanoglu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, 25 geç dönem hipogonadizmi olan erkeğe 1 yıl boyunca 50-100mg transdermal testosteron replasman tedavisi verilmiş; ürodinamik çalışmaların sonucunda bu hastaların maksimal mesane kapasitesi ve kompliyansında artış ve maksimum akımdaki detrüsör basınçlarında düşüş saptanmıştır (12). Erkek tavşanlarda yapılan deneysel bir çalışmada; bilateral orşiektomili tavşanlara yapılan testosteron enjeksiyonları sonrası yüksek serum testosteron seviyeleri elde edilmiş ve bu tavşanlarda anlamlı derecede artmış mesane kapasitesi ve kompliyansı tespit edilmiştir (13). Madeiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 28 gün boyunca TRT alan kastre ratların mesaneleri ile tedavi verilmeyen kontrol grubu karşılaştırıldığında; TRT alan kastre ratların mesanesinde damarlanma, epitelyal kalınlık ve kas lifi sayısında artış saptanmıştır (14). Çayan ve arkadaşları TRT'nin, mesane düz kas/kollajen oranını kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin oranda arttırdığını raporlamıştır (15). Bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde TRT'nin, mesane kas kontraktilesi ve kompliyansında artışa sebep olarak, işenen idrar hacmi ve maksimum üriner akım hızını arttırdığı söylenebilir.

Testosteronun Rho-kinaz aktivitesi üzerinde negatif etkiye sahip olması, alt üriner sistem semptomlarında sağladığı iyileşmeyi açıklayacak bir başka mekanizma olarak ileri sürülmektedir. Rho-kinazın mesane düz kasındaki kontraktil ünitede, kalsiyum duyarlılığı ile ilişkili olduğu mesane boynu obstrüksiyonu olan hayvan modellerinde gösterilmiştir (16). Ayrıca alt üriner sistem semptomlarının gelişmesinde rol oynayan pelvik kan akımındaki azalmanın, testosteronun aktive ettiği nitrik oksit sentaz (NOS) yoluyla geriye döndüğü yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (17).

Literatürdeki uzun dönem çalışmalar TRT'nin alt üriner sistem semptomlarına olumsuz etkisi olmadığını, hatta birtakım olumlu etkileri olduğunu destekler niteliktedir. İki yüz kırk altı hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalara 100 mg testosteron undekanoat 3 ayda bir intramüsküler enjekte edilmiş; PSA, üroflovetri tetkikleri ve IPSS değerleri tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 1 yıllık takip sonucunda orta dereceli alt üriner sistem semptomu olan hastalarda, semptomlarda ve PSA değerinde artış izlenmemiş ve üriner akım hızında belirgin iyileşme gösterilmiştir (18). Beş ve 20 yıllık takiplerin yapıldığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (19, 20). Kohn ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde 14 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. AÜSS olan ve olmayan erkeklerin aldığı TRT sonucunda IPSS değerlerinde belirgin değişim izlenmemiş ve hipogonadizmi olan erkeklerin aldığı TRT sonucunda AÜSS'de artış olmadığı sonucuna varılmıştır (21). Kathrins ve arkadaşları da çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmış, ek olarak şiddetli AÜSS'de testosteron replasman tedavisinin göreceli kontrendike olduğuna dair kılavuz bilgilerinin desteklenmesi için ileri çalışmalar yapılması gerekliliğini savunmuşlardır (22).

Sonuç

Geç dönem hipogonadizm, yaşlanan erkeklerin yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Primer tedavisi ise çeşitli formlarda uygulanan testosteron replasman tedavisidir. Yaşlanan erkekte çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkan alt üriner sistem semptomlarının TRT ile artabileceği ileri sürülmektedir. Ancak yapılan çalışmalar bu öngörüye destekler nitelikte değildir. Aksine TRT ile hafif ve orta şiddetli alt üriner sistem semptomlarında iyileşme olduğu bildirilmektedir. TRT'nin, AÜSS patofizyolojisindeki etkisini ve önemini araştırarak ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(12):5920-6.
2. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;5(3):427-48.
3. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *European Urology*. 2009;55(1):121-30.

4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of Urology*. 1984;132(3):474-9.
5. Huggins C, Stevens RE, Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Archives of Surgery*. 1941;43(2):209-23.
6. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Research*. 1999;59(17):4161-4.
7. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;75(4):1092-8.
8. Holmång S, Mårin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *The Prostate*. 1993;23(2):99-106.
9. Franchi F, Luisi M, Kicovic P. Long-Term Study of Oral Testosterone Undecanoate in Hypogonadal Males. *International Journal of Andrology*. 1978;1(16):270-8.
10. GOOREN LJ. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *Journal of Andrology*. 1994;15(3):212-5.
11. Pechersky A, Mazurov V, Semiglazov V, Karpischenko A, Mikhailichenko V, Udintsev A. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. *International Journal of Andrology*. 2002;25(2):119-25.
12. Karazindiyanoğlu S, Çayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *The Aging Male*. 2008;11(3):146-9.
13. Celayir S. Effects of different sex hormones on male rabbit urodynamics: an experimental study. *Hormone Research in Paediatrics*. 2003;60(5):215-20.
14. Madeiro A, Girão M, Sartori M, Acquaroli R, Baracat E, Rodrigues DLG. Effects of the association of androgen/estrogen on the bladder and urethra of castrated rats. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2002;29(2):117-20.
15. Çayan F, Tek M, Ballı E, Öztuna S, Karazindiyanoğlu S, Çayan S. The effect of testosterone alone and testosterone+ estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause induced rats. *Maturitas*. 2008;60(3):248-52.
16. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU International*. 2006;97 Suppl 2:23-8; discussion 44-5.
17. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *European Urology*. 2005;47(6):838-45.
18. Ko YH, Moon DG, Moon KH. Testosterone Replacement Alone for Testosterone Deficiency Syndrome Improves Moderate Lower Urinary Tract Symptoms: One Year Follow-Up. *World J Mens Health*. 2013;31(1):47-52.
19. Francomano D, Ilacqua A, Bruziches R, Lenzi A, Aversa A. Effects of 5-Year Treatment With Testosterone Undecanoate on Lower Urinary Tract Symptoms in Obese Men With Hypogonadism and Metabolic Syndrome. *Urology*. 2014;83(1):167-74.
20. Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Lakin C, Barrett-Connor E. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU International*. 2010;105(11):1554-9.
21. Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, Lipshultz LI. Effects of testosterone replacement therapy on lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis. *European Urology*. 2016;69(6):1083-90.
22. Kathrins M, Doersch K, Nimeh T, Canto A, Niederberger C, Seftel A. The Relationship Between Testosterone-Replacement Therapy and Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *Urology*. 2016;88:22-32.