

Testesteron replasman tedavisi sonrası gelişen benign prostat hipertrofisi ve prostat kanseri

Dr. Bülent Akdoğan, Dr. Haluk Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Summary

Epidemiological studies indicate that normal male aging is associated with a gradual and variable decline in blood testosterone concentrations and unfavorable changes in muscle, bone, and fat that mimic those of androgen deficiency in young men. Androgen replacement in older men increases muscle and reduces fat mass to a small degree, but to date has not improved muscle strength, physical function, or insulin sensitivity. Nor does it convincingly improve bone density, although the latter effect is particularly dose responsive. However, idiosyncratic adverse effects, such as disordered sleep and breathing as well as polycythemia, are also dose responsive, suggesting that dose escalation to increase efficacy may create or aggravate undesirable side effects. Furthermore, the clinical safety of androgen therapy for cardiovascular system is uncertain and the main and perhaps most worrisome aspect pertain to prostate health. Under these circumstances, androgen supplementation is not recommended in healthy older men (1). However, expectation of life is increasing all over the world (2). A considerable shift in the demographic structure of the population in Central Europe is forecast for the next 30 years. More and more men will suffer from the typical diseases of old age. From the perspective of urology, lower urinary tract symptoms (LUTS), cancer of the prostate and sexual dysfunctions will be to the fore. Whether men actually do have a climacterium and – like in women – treatment with sexual hormones is indicated has been the subject of controversial debate for many decades. As early as 1939, Werner drew attention to the potential associations between hot flushes, sleep disorders, depressive moods, lack of drive and high urine gonadotropin levels in older men (3,4). Several studies confirmed that the androgen levels decrease constantly in old age (5-7), but those only about 20–30% of all men develop a partial testosterone deficiency. Therefore, the terms “andropause” or “climacterium virile” are not really appropriate (8). They have been replaced by the expression “partial androgen deficiency of the ageing man”(PADAM). In this review, rational basis of hormone replacement therapy and its consequences on basically prostate will be discussed.

Tıptaki ilerlemeler neticesinde, hastaların şifa bulması yanında, bu şifayı elde ederken hayat kalitesini de en üst düzeye tutmak hedef haline gelmiştir. 50 yaşın üzerindeki erkeklerin, %15-20'sinde görülen ve yavaş yavaş ilerleyen, serum testosteron (T) seviyesinde düşme ile birlikte; iyi olma halinin azalması, kas kitlesinde ve gücünde azalma, visseral yağlanmada artma, kemik kit-

lesinde azalma ve osteoporoz, libido ve cinsel aktivitede azalma, duygulanım bozukluklarının ortaya çıkması, cilt kuruluğu ve anemi gibi, kısaca 'Geç başlayan hipogonadizm' (late onset hypogonadism) olarak adlandırılan bir takım bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Aslında hastaların çoğu bu durumu tedavi edilemez yaşlanma sürecinin, olağan bir sonucu olarak kabul eder. Hekimler de yaşlanan erkeğin sorunlarıyla ilgi alanları ölçüsünde ilgilenmekle birlikte, artan hayat kalitesi bilinci, birincil işi bu olan geriatri biliminin son yıllarda iyice popülerize olmasına neden olmuştur. Neticede, yaşlı hasta grubunun sorunları bilimsel zeminde daha çok araştırılır olmuş ve uluslararası toplantılarda tartışılır hale gelmiştir.

Hipogonadizm semptomlarının ortaya çıkması, androjen azalması yanında yaşla birlikte azalan diğer bir çok hormonun etkilediği multifaktöryel bir olaydır. Eğer semptomlar, klinik değerlendirme ve laboratuvar inceleme ile tanı desteklenirse, hipogonadizmi olan erkekte T tedavisinin çok belirgin faydalar sağlayacağı artık bilimsel kanıtları ile birlikte çok iyi bilinmektedir. Bu yazıda androjen yerine koyma(replasman) tedavisinin (ART) prostat üzerine etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Testosteron

Testosteron, insan vücudunda çoğunluğu testisler olmak üzere, overler ve adrenal bez tarafından üretilen steroid bir hormondur. Sentezi, hipotalamik-pituitar-gonadal aks tarafından, temel olarak luteinize edici hormon (LH) aracılığı ile kontrol edilir. Sağlıklı bir erişkin erkek, günde 2.5-11 mg T üretir. Erkek dolaşımında kadınlardakinden 10 kat daha fazla T bulunur. Üretilen T'un, %44'ü seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı, %2'si ise serbest haldedir. Kalan %54'ü, gevşek olarak albumine bağlıdır ve kapiller yatakta albuminden kolayca ayrılır. Aromatizasyon ve redüksiyonla periferde östrojen ve 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) dönüşür. T kaslara direkt olarak, cilt ve prostata 5 α -DHT'a dönüşerek, beyin, lipid metabolizması, kemikler ve vasküler sistem üzerine ise estradiole dönüşerek etki eder.

Primer testiküler veya pituitar-hipotalamik bozukluklar yanında, ilerleyen yaşla birlikte, kronik hastalıklar, şişmanlık ve düzenli alkol kullanımı da hormonal değişikliklere neden olur. Total T seviyesinin yaş gruplarına göre normalin alt sınırı olan 11 nmol/L'nin altında bulunma oranları, 50-59 yaş için %3, 60-69 yaş için %9.6, 70-79 yaş için %23.5 ve 80 yaş üzerinde %34.3 olduğu gösterilmiştir (9-11). Parsiyel androjen yetersizliğinde, sıcak basmaları, depresyon, uyku bozuklukları, bilinç bozuklukları, sinirlilik, yorgunluk, libidoda azalma, kuru cilt ve kas zayıflığı gibi yakınmalar görülmekle birlikte; bu tipik yakınmalar her zaman düşük T seviyelerine eşlik de etmeyebilir.

“Hipogonadizm semptomlarının ortaya çıkması, androjen azalması yanında yaşla birlikte azalan diğer bir çok hormonun tetiklediği multifaktöryel bir olaydır. Eğer semptomlar, klinik değerlendirme ve laboratuvar inceleme ile tanı desteklenirse, hipogonadizmi olan erkekte T tedavisinin çok belirgin faydalar sağlayacağı artık bilimsel kanıtları ile birlikte çok iyi bilinmektedir.”

Testosteron yerine koyma tedavisi

Anabolik androjenik steroidler, eskiden beri anemi, osteoporoz, kas atrofileri, kansere bağlı kaşeksi ve HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmakla birlikte, son dönemde yaşanan erkekte T yerine koyma tedavisi için kullanılması üzerinde çok durulan bir konu haline gelmiştir. Hipotestosteronemisi olan erkeklerin aslında az bir kısmında klinik yakınmalar ortaya çıkar. Yaşla birlikte olan T seviyelerindeki düşme 'Massachusetts Male Aging Study' çalışmasından beri bilimin daha çok ilgilendiği bir konu haline gelmiştir (5). Belki de daha dramatik olan, T seviyelerindeki düşmeye, seks hormon bağlayan globulin (SHBG)'deki artmanın eşlik etmesidir. Çünkü bu proteindeki artış, aktif T formu olan serbest T'nin daha da düşmesine neden olmaktadır. Yaşlanan erkekte T seviyelerindeki düşmeye bağlı en belirgin yakınma cinsel disfonksiyon olmakla birlikte, yorgunluk, depresyon ve sırt ağrıları gibi diğer yakınmalar da başvuruda ön plana çıkabilir. Fizik muayenede gonad hacmi, lokalizasyonu ve atrofi, kıl dağılımı, meme büyüklüğü değerlendirilmesi yanında, prostatın parmakla rektal incelenmesi son derece önemlidir. Laboratuvar incelemede, sabah saat 8:00-11:00 arasında serum T seviyesi, tercihen bioavailable T (serbest ve albümine bağlı T), eğer bu değer normal düzeyin altında veya alt limite ise, ikinci bir ölçüm yapılmalı ve bu ikinci ölçümde, Luteinize edici hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH) ve prolaktin düzeyi de bakılmalıdır. Genç erkekte 12 nmol/L veya 350 ng/dl altındaki T seviyesi primer hi-

pogonadizm veya testiküler yetmezlik tanısı koydurur. Daha yaşlılarda kesin tanımlanan değerler olmamakla birlikte seks hormon bağlayan globulin (SHBG) düzeyi bakılması yardımcı olabilir. Özet olarak klinik bulguların, laboratuvarla birleştirilmesi tanıda oldukça faydalı olacaktır. T tedavii indikasyonları, 11 nmol/L'nin altında T düzeyi, T yetersizliğine bağlı yakınmalar, normal sınırlarda PSA düzeyi ve muayenede şüpheli bulgular olmayan prostat varlığıdır. T düzeyleri normal olan bir insana, ART vermenin veya suprafizyolojik dozlarda serum T düzeyi oluşturmanın şu anda hiçbir gerekliliği veya kanıtı yoktur, bu davranış son derece tehlikeli olur.

ART'nin kesin tek kontraendikasyonu, dokümanite edilmiş veya şüpheli prostat kanseri varlığıdır. Enjektabl ve transdermal T preparatlarının karaciğer toksisitesi olmadığı bilinmekle birlikte, alkile edilmiş T preparatlarının hepatit ve hatta karaciğer tümörlerine neden olabildikleri rapor edilmiştir. Ne kadar güvenli de olsa, altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda, ART tedavisinin faydaları iyi tartılmalıdır. Bir epidemiyolojik derlemede, hipotestosteroneminin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceği fakat; normal seviyelerin kardiyoprotektif olduğu ileri sürülmüştür (12). Daha sonradan, benzer şekilde yaşlanan erkekte ART tedavisinin kolesterol seviyelerini düşürdüğü, fizyolojik konsantrasyonda akut T uygulaması sonucunda, koroner arter dilatasyonu ve koroner arter kan akımında artışa da neden olduğu bildirilmiştir (13,14).

Testosteron ve prostat

Prostat dokusunun, oluşması ve büyümesi için androjen ve embriyonik prostatik me-zankimde eksprese olan androjen reseptörü mutlaka gereklidir (15). Erişkin hayatta prostat büyümesinin devamı için de testisten salgılanan normal erişkin kan düzeyi testosteronun süreklilik arz eden uyarısı (16) ve ayrıca testosteronun intraprostatik olarak, daha potent saf androjen olan 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) dönüşmesini sağlayan tip 2 5 α -redüktaz gereklidir (17). Prostat büyümesinde asıl rolü oynayan testis kaynaklı T olduğu unutulmamalıdır. Adrenal androjenlerin, prostat büyümesine katkısı yoktur. İlerleyen hayatta, erişkin erkek serum T konsantrasyonuna yıllarca süren etkilenme nedeniyle de, yaşla birlikte insidansı artan, sık rastlanan prostatik hastalıklar olan, iyi huylu prostat büyümesi (BPH) ve prostat kanseri (PK) ortaya çıkar (18). İlginç bir şekilde bu hastalıklar ortaya çıkarken dolayışimdaki androjen seviyeleri de yavaş yavaş düşmeye başlar. Prostatla benzer gelişme süreci ve androjen duyarlılığına sahip olan seminal veziküller, hayat boyu ve hemen asla önemli bir hastalık geliştirmezler. Tam tersine,

puberte öncesi kastrasyon, androjen reseptör mutasyonu veya tip 2 5 α -redüktaz eksikliği gibi nedenlere bağlı ciddi androjen yetersizliği oluşmuşsa, prostat gelişmesi gerçekleşmez (19). Puberte sonrası gelişen androjen yetersizliği ve ART'nin prostat üzerine etkisi daha az anlaşılmış bir konudur. Çalışmaların ortak sonucu, tedavi edilmemiş androjen yetersizliğinin daha küçük prostat hacmine ve daha düşük PSA seviyelerine neden olduğudur. Hipogonadal erkeklerde ART sonrası PSA seviyeleri, aynı yaştaki ögonadal erkeklerdeki ortalama PSA seviyelerine yükselir. PSA düzeyleri, ART'e prostat hacminden daha duyarlıdır. Diğer söyleyişle, PSA'daki yükselme oranı, prostat hacmindeki artış oranından daha fazladır. Bu da ART ile prostatik epitel hücre sentezinin ve hücre başına PSA üretiminin, hücresel proliferasyondan daha fazla etkilendiği anlamına gelir. Bunun yanında, tedavi edilmemiş androjen yetersizliğinde prostat hacminde azalmanın en dikkat çektiği bölgenin santral zon olduğu (%35) gösterilmiştir (19). Bu da BPH'nın geliştiği santral zonun hormona duyarlılığının aslında prostatın diğer zonlarına göre daha fazla olduğuna işaret etmektedir.

Testosteron ve iyi huylu prostat hipertrofisi

En anlaşılır açıklamayla, BPH, iyi huylu prostat hipertrofisi veya büyümesi demektir ve erkekler yaşlandıkça, idrar yapma güçlüğü, idrar akım hızında azalma ve sık idrar yapma gibi yakınmalara yol açabilir. Prostat hacmi yıllık ortalama %5 oranında artar. 80 yaş üzerinde hemen her hastada orta ve ciddi ölçüde alt üriner sistem yakınmalarının gelişmesi beklenir. Tüm erkeklerin %25'i BPH nedeniyle tedavi olmak zorunda kalır ki yaşam beklentisinin artması ile bu oran daha da artacaktır. Prostat gelişiminde testosteronun ne kadar önemli olduğunun bilinmesine rağmen; halen T tedavisinin BPH'nın doğal seyri üzerine nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir. Ciddi BPH yakınmaları olan bir hastaya ART verildiğinde, bu alt üriner sistem semptomların alevleneceği rahatlıkla düşünülebilir. Fakat gerçekten durum böyle midir?.

Artık çok iyi biliyoruz ki, BPH gelişmesi için intraprostatik 5 α -DHT varlığı ve estrojenik etkiler de önemli rol oynamaktadır. Bu durumdaki normal erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte prostat büyümeye devam ederken, hipogonadal erkeklerde bu büyüme gerçekleşmez. Hipogonadal erkeklere, ART verildiğinde özellikle ilk altı ayda olmak üzere, yaştlarındaki olması beklenen kadar prostat büyümesi gerçekleşir (20). ART alan hipogonadal erkeklerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, T ve plasebo kollarında, prostat hacmi, PSA ve mesane çıkım obstrüksiyonu anlamında belirgin bir fark

“Prostat kanseri olan hastaya seks hormonu verilmesi ile, bazı hastalarda tümör hücreleri uyarılırken diğerlerinin inhibe olmaları ilginç ve yeni bir düşüncedir. Bu da prostat kanserinin aslında, yüksek T seviyelerinden çok, yaşla birlikte azalmaya başlayan T düzeyleri nedeniyle gelişebileceğini düşündürmektedir. O halde bu hipoteze göre androjen süpresyon tedavisine direnç gelişen hastalarda, ART tedavisi verilerek pozitif cevap elde etmeyi beklemek de mümkün olmalıdır. Bu konuda bir çalışma henüz yapılmamıştır ve çok iyi düzenlenmiş bir protokolle, çok sıkı takiplerle yapılacak olan bir çalışma ile, sürpriz sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.”

olmadığı rapor edilmiştir (21). Prostat hacminde artış olmasına rağmen yakınmalarda anlamlı farklar olmaması, prostat hacmi ile işeme semptomlarının arasında zayıf bir ilişki olması ile açıklanabilir. Bu kanıtı dayanarak, büyük bir prostatı olan ve ciddi mesane çıkım obstrüksiyonu bulguları olan hastaların ART için uygun bir aday olamayacağı tartışılmaz. Orta derece mesane çıkım obstrüksiyonu bulguları olan bir hastayla ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, böyle hastalarda ART için net bir klinik endikasyon varsa, doktor iyi karar vermeli ve hastayı yakın takibe almalıdır. Böyle bir hastada işeme yakınmalarının artabileceğini akılda tutmalıdır. 2006 yılı itibarı ile bir çok çalışma, ART sırasında BPH'ya bağlı işeme yakınmalarının arttığını veya akut üriner retansiyon gibi komplikasyonların plasebo alan kontrollere göre daha fazla olduğunu göstermekten uzak kalmıştır (22).

Testosteron ve prostat kanseri

1941 yılında Huggins ve arkadaşlarının T süpresyonu ile prostat kanseri seyrini geriletiklerini bildirmelerinden beri (23), metastatik hastalıkta T seviyelerini düşüren yöntemler yaygın olarak kullanılmış ve geçici de olsa bu hastalarda klinik düzelme görülmüştür. Bu geçici düzelmeden bir kaç yıl sonra hastalar ölçülemeyecek kadar düşük T seviyelerine rağmen hormona direnç geliştirerek kaybedilirler. Yani prostat kanserinde T süpresyonu, aslında hedeflediğimiz şifayı elde etmeyi değil de, biraz daha zaman kazanmamızı sağlar. Diğer taraftan bakıldığında, PSA ve rektal muayenesi normal fakat mikroskobik bir prostat kanseri odağı olan bir erkeğe ART verildiğinde bu odağın aktif hale geleceğini düşünmek te oldukça akla uygun değil midir? Literatürde de okült bir kanserin, ART ile klinik bir kansere dönüştüğü ile ilgili olgu sunumları vardır (24,-25). Fakat her yıl ART almamasına rağmen PSA yüksekliği nedeniyle tanı alan yüz binlerce PK hastasının olduğu da yadsınamaz.

Bugün prospektif çalışmalar, ART ile ilişkili PK sıklığının oldukça düşük oranlarda olduğunu desteklemektedir. Literatürde yayınlanmış prospektif çalışmaları konu alan ve oldukça saygın bir dergide 2004 yılında yayınlanan bir derlemede toplam 461 ART hastasının 6-36 ay izlemi sonunda, 5'inde (%1.1) PK geliştiği bildirilmiştir. Bu oran genel popülasyon prevalans oranlarıyla da uyumludur (22). Hipogonadizmi olan PRİ ve PSA seviyeleri normal, ortalama yaşı 64 olan 77 hastaya ART başlamadan önce sekstant biyopsi yapılmış, 11'inde (%14) PK saptanmıştır (26). Retrospektif bir çalışmada, PK olduğu bilinen hastalarda, yüksek grade'li kanserlerin düşük serbest T oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Bu bilgiler ve radikal prostatektomi sonrası T, LH ve FSH düzeylerinin yükseldiğini gösteren iki çalışma, prostat kanseri veya normal prostat dokusunun kendisinin serum androjen düzeyleri üzerine inhibe edici bir etkisinin olduğunu gösteriyor olabilir (28,29).

Yıllardır süren araştırmaların hiç birisi T'nin PK gelişiminde sebep olduğunu veya T seviyeleri yüksek olan hastaların daha düşük oranlara göre daha yüksek PK geliştirme riski olduğunu gösterememiştir. Hatta hastalardan alınan plasma örnekleri dondurulmuş, 7-25 yıl sonra PK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında T düzeylerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (30-32).

Kanıt olmamakla birlikte ART'nin PK'ne neden olacağı ile ilgili çok kuvvetli şüpheler vardır. Bu şüphenin üç en belirgin sebebi, rodentlerde hipertestosteroneminin prostat kanserine yol açtığı gösterilmiştir (33). Prostat kanserli hastalarda cerrahi veya medikal kastasyonun dramatik iyileşmeye neden olduğu bilinmektedir. Çelişkiler olmakla birlikte, se-

rum androjen düzeyleri ile prostat kanseri arasında pozitif ilişki olduğu düşüncesi de diğer önemli hipotezdir. Prostat kanseri insidansı ile serum T seviyelerini ilişkilendirmeye çalışan yayınlar şu ana kadar literatürde çelişkiler oluşmasına neden olmuştur. Bir derlemede, Slater ve arkadaşları, 4 çalışmanın T seviyeleri yüksek olan hastalarda daha çok PK oranlarına neden olduğunu, 6 çalışmada yüksek T seviyelerinin azalmış prostat kanseri ile ilişkili olduğunu ve diğer 15 çalışmada ise herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (34). Aynı yıl yayınlanan bir başka metaanalizde, en yüksek serum T seviyelerine sahip erkeklerin, en düşük T seviyelerine sahip olanlara göre daha yüksek prostat kanseri insidansına sahip oldukları bildirilmiştir (35). Bu da normal T seviyeleri olan erkeklerin aslında artmış bir risklerinin olmadığını destekler. Neticede bu çalışmaların tümü değerlendirildiğinde, aslında henüz prostat kanseri gelişiminde testosteronun nasıl bir rolü olduğu ile ilgili tam olarak ortaya konamamış denebilir. Çevresel ve genetik faktörler yanında, vücut ölçüleri ve hatta diyetle alınan gıdaların bile seks steroidleri üzerinden prostat kanseri gelişmesi üzerine etkisi olduğu ileri sürülmüştür. ART alan hipogonadal erkeklerde PSA değerlerinde anlamsız yükselmeler olduğu ve prostat hacminin de ancak yaşlarının prostatı kadar büyüyeceğinden bahsetmiştik. Hipogonadizm varlığında prostat kanseri sessiz bekleyiş içindeyken, ART sonrası birden alevlenebileceği de bilinmektedir (36). Bu nedenle de ART başlamadan önce, prostat kanserinin mutlaka ekarte edilmesi gereklidir. ART ile ilgili diğer bir bilinmez de çalışmaların çoğunun az sayıda hasta ile ve bir kaç yıllık takiple yapılmış olmasıdır. Prostat kanserinin doğal seyri göz önüne alındığında, bu izlem sürelerinin 10 yıl ve daha fazla olması ile çok daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği tartışılmaz. Bu konuya en fazla ışık tutan çalışmalardan birisi Mohr ve arkadaşlarının 'Massachusetts Male Aging study' çalışmasıdır (5). 1500'den fazla erkeğin tarandığı bu çalışmada, hastaların %4'ünde takipte PK geliştiği, PK'li ve PK olmayan hastalar karşılaştırıldığında, androjen, estrogen, FSH, LH, prolaktin ve adrenal hormonlar açısından fark bulunmadığı, tek farkın bekleneceği üzere PSA ve serbest PSA düzeylerinde görüldüğü (PK'lı hastalarda ve sağlıklı erkeklerde PSA düzeyleri sırayla 2.6 ve 0.7 ng/ml ve serbest/total PSA oranları sırayla, %11 ve %15) bildirilmiştir (37). Bunun yanında, T varlığı ve prostat gelişmesi arasında ne kadar güçlü bir ilişki olursa olsun, henüz T tedavisinin prostat kanserini indüklediğini doğrudan gösteren bir çalışma henüz yoktur. Diğer çok önemli bir nokta, 5 α -redüktaz inhibitörleri ile yapılan çalışmanın sonuçlarıdır (The Prostate Cancer Prevention Trial-PCPT) (38). Bu enzimin hedefi

serumdaki değil, intraprostatik testosteronu, oldukça potent olan DHT'ye dönüştürmektedir. 5 α -redüktaz, finasterid'le inhibe edildiğinde, prostat hacmi yaklaşık %25 oranda küçülür. Bahsedilen çalışmada 18 882 hasta, günlük 5 mg finasterid veya plasebo almak üzere iki kola randomize edilmiş ve 7 yıl izlenmiştir. Sonuçta, finasterid alan kolda prostat kanseri riski %25 oranda azalmasına rağmen, bu kolda da kanser varlığı ve hatta diğer kola kıyasla daha fazla yüksek grade'li kanser tanımlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmayla birlikte, doku selektif 5 α -redüktaz tarafından redükte edilemeyen, sentetik androjenler üretilebileceği ve böylece prostat dokusunda BPH veya kanser gelişimi gibi risklerin de oluşmayabileceği düşünülebilir.

Prostat kanseri olan hastaya seks hormonu verilmesi ile, bazı hastalarda tümör hücreleri uyarılırken diğerlerinin inhibe olmaları ilginç ve yeni bir düşüncedir. Bu da prostat kanserinin aslında, yüksek T seviyelerinden çok, yaşla birlikte azalmaya başlayan T düzeyleri nedeniyle gelişebileceğini düşündürmektedir. O halde bu hipoteze göre androjen süpresyon tedavisine direnç gelişen hastalarda, ART tedavisi verilerek pozitif cevap elde etmeyi beklemek de mümkün olmalıdır. Bu konuda bir çalışma henüz yapılmamıştır ve çok iyi düzenlenmiş bir protokolle, çok sıkı takiplerle yapılacak olan bir çalışma ile, sürpriz sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.

Çok net olarak bilinmelidir ki, prostat kanseri tanısı veya şüphesi olan bir hastada halen ART kesin kontraendikedir. Diğer söyleyişle anormal rektal inceleme bulgusu olan veya yüksek PSA değeri olan hasta prostat kanseri açısından son derece riskli olduğu için ART adayı olamaz. Prostat kanseri nedeniyle küratif tedavi olmuş, muayenesi ve PSA değerleri normal olan hastalar da ART adayı değillerdir ama bu durum son bir kaç yılda sorgulanır hale gelmiştir.

Sonuç olarak, ART alan erkeklerle ilgili uzun dönemde nelerle karşılaşabileceği şu aşamada yeterince bilinmemektedir. Aslında kaçınılmaz yaşlanma sürecini yaşayan erkekler kadar, tümör, travma gibi nedenlerle testislerini kaybetmiş ve daha uzun yıllar boyunca ve daha fizyolojik olmayan dozlarda ART alan erkekler de bu bilinmezlerin ortaya çıkmasında bizlere yol gösterecektir. Fakat ART ile bu hastaların hayat kalitelerini yükseltmek ne kadar önemli ise, kardiyak yan etkiler, karaciğer fonksiyonları, BPH'ya bağlı gelişebilecek mesane boynu çıkım obstrüksiyonu ve özellikle de prostat kanseri yönünden bu hastaların çok iyi takip edilmelerinin son derece önemli olduğu unutulmamalıdır.

Referanslar

1. Liu PY, Swerdloff RS and Veldhuis JD: The Rationale, Efficacy and Safety of Androgen Therapy in Older Men: Future Research and Current Practice Recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4789–4796.
2. Diszfalussy E. An aging humankind revisited. *The Aging Male* 1998; 1: 89–99.
3. Werner AA. The male climacteric. *JAMA.* 1939; 112: 1441–3.
4. Werner AA. The male climacteric. Report of two hundred and seventy-three cases. *JAMA.* 1946; 132: 188–94.
5. Gray A, Feldman A, McKinlay JB, et al. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1016–25.
6. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* 1997; 46: 410–3.
7. Simon D, Preciosi P, Barret-Connor A, et al. The influence of aging on plasma sex hormones in men: The Telecom study. *Am J Epidemiol.* 1992; 135: 783–91.
8. Gooren LJG. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J Urol.* 1996; 78: 763–8.
9. Vemeulen A. Declining androgens with age: an overview. In: Oddens B, Vermeulen A (eds). *Androgens and the Aging Male.* Parthenon Publishing Group, 1996; 3–12.
10. Mock K, Lunglmayr G. Androgene und Östrogene beim alternden Mann. *J Urol Urogynaekol.* 1999; 6 (Suppl. 2): 5–9.
11. Lunglmayr G. Trial on androgen supplementation in aging men. In: Waites GHM, Frick J, Baker GWH (eds). *Current Advances in Andrologie.* Monduzzi Editore, Bologna, 1997; 289–92.
12. Bagatell CJ, Bremmer WJ. Androgene and progesterone effects on plasma lipids. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38:255-9
13. Croog D: Androgens and the risk of cardiovascular disease. *Aging male.* 2000; 3: 190-195
14. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effect of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation.* 1999; 100; 1690-1696.
15. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ and Sugimura Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocrine Reviews.* 1987; 8: 338-362.
16. Wu JP and Gu FL. The prostate 41-65 years post castration. *Chinese Medical Journal.* 1987; 100: 271-272.
17. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, Vaughan ED, Markisz JA, deArellano ER and Kazam E. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5- α reductase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1992; 75: 1022-1026.
18. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC and Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984; 132: 474-479.
19. Jin B, Conway AJ, Handelsman DJ. Effects of androgen deficiency and replacement on prostate zonal volumes: *Clin Endocr.* 2001; 54: 437-445.
20. Behere HM, Bohmeyer J and Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls: *Clin Endocr.* 1994; 40: 341-349.
21. Tenover JL. Androgen deficiency in aging men. *Aging Male.* 1998; 1(Suppl 1); 16-21.
22. Rhoden, ER and Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004; 350: 482-92.
23. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941; 43: 209-23.
24. Curran MJ, Bihrl W. Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1999; 53: 423-4.
25. Loughlin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J Urol.* 1997; 157: 1845.
26. Morgentaler A, Bruning CO, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA.* 1996; 276: 1904-6.
27. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol.* 2000; 163:824-7.
28. Miller LR, Partin AW, Chan DW, et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol.* 1998; 160: 449-53.
29. Madersbacher S, Schatzl G, Bieglmayer C, et al. Impact of radical prostatectomy and TURP on the hypothalamic-pituitary gonadal hormone axis. *Urology.* 2002; 60: 869-74.
30. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. *Prostate.* 1995; 27: 25-31.
31. Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, et al. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer.* 1999; 86:312-5.
32. Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next? *Epidemiol Rev.* 2001;23: 42- 58.
33. Nobel R: The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res.* 1977; 37: 1929-1934.
34. Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in the development of prostate cancer and potential risks from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging.* 2000; 17:431-9.
35. Shanayfelt T, Husein R, Bebkay G, Mantzoras C. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta analysis. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 847-53
36. Curran MJ, Bihrl W: Dramatic rise in prostate specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal men with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1999; 53: 423.
37. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:589–598.
38. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:215–224