

Andropoz: Yaşlanan Erkek: Tarihsel yaklaşım

Yaşlanma ile beraber gonadal (testis) fonksiyonlarda azalma ve bu durumun kişi üzerine etkileri antik çağlardan beri bilinmekte ve araştırılmaktadır. Örneğin Antik Roma devrinde yaşamış bir bilim adamı olan Galius Plinius Secundus gonadal fonksiyonların homeostatik sistem (pıhtılaşma sistemi) ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. İlerleyen dönemlerde bu konu üzerine araştırmalar yapılmıştır. 19. Yüzyılda Brown Sequard, hayvan gonadlarından hazırladığı 'liquid testiculare' adlı bir solüsyonu içerek gerek fiziksel gerekse mental fonksiyonlarda artış elde ettiğini belirtmiştir. Benzer şekilde 1920' lerde testislerden elde edilen özütlerin ya da testis transplantasyonunun (naklinin) yaşlanmanın getirdiği problemlere özellikle cinsel işlev bozukluklarına iyi geldiğini iddia etmiştir. 1935 yılında Laquer ve ark. tarafından testosteron ve androsterone izole edilmiştir. Yine 1935 yılında sentetik testosteron 3 ayrı araştırma grubu tarafından üretilmiş ve testosteronun genel olarak bir ilaç olarak kullanılmasının önü açılmıştır. Bu araştırma gruplarının ikisinin yöneticisi olan Adolf Butenand ve Leopold Ruzicka yaptıkları bu çalışmalar sonucunda kimya alanında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir. Bu dönemden sonra sentetik testosteron preparatlarının kullanımı hız kazanmış ve gençlik iksiri olarak görülmeye başlanmıştır. Bu durum bu preparatların ne yazık ki kötüye kullanılmasını da beraberinde getirmiştir.

Günümüzde ise artık gonadal fonksiyonlarda ki değişiklikler, bunun kişinin sağlığına ve günlük yaşantısına olan etkileri ve tedavisi üzerine pek çok kanıt düzeyi yüksek çalışmalar yapılmaktadır.

Yaşlanma ve androjen düzeyleri

Testosteron, gonadal androjenler içerisinde en önemlisi olup, %95'i testislerde Leydig hücrelerinde sentezlenir. Testislerde günde 0.24 mikromol testosteron sentezlenirken, adrenal kortekslerin kapasitesi ise esasen androstenedion olmak üzere 0.002 mikromol'dür.

Testosteron düzeylerinde azalma ne zaman başlar?

Wishart ve ark, serbest androjenleri esas alarak yaptıkları araştırmalarında testosteronda düşmenin 31 yaşından sonra başladığını ve daha sonra da devam ettiğini ortaya koymuşlardır.

Yaş aralıklarına göre testosteron düzeylerindeki değişiklikler ne şekilde olur?

Vermeulen ve ark tarafından yapılan çalışmada; 40-60 yaşları arasındaki erkeklerin %7'si, 60-80 arasındakilerin %21'i ve 80 üzerindeki ise %35'i normalin altında testosteron düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yaşlanmaya bağlı androjenlerdeki düşüş özellikle 45-50 yaşlarında ve total testosterondaki düşmeyle ilişkili olarak ortaya çıkar. 50 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık 1/3'ünde erken sabah testosteron düzeyleri anlamlı şekilde düşerek 375 ng/dl'nin altına iner.

Periferik yağ dokusundaki artış da, aromataz aktivasyonu yoluyla serum östrojenindeki artışı hızlandırmaktadır. Artan östrojen ise karaciğerde SHBG sentezini artırır.

Düşük testosteron seviyesi her zaman için klinik olarak anlamlı mıdır?

Testosteron düzeyleri için klinik semptomların oluşması ya da kişinin günlük hayatına olan etkilerin ortaya çıkması için net bir testosteron düzeyi, belirlenememiştir. Örneğin 20' li yaşlardayken normal/yüksek androjen düzeyine sahip olan erkeklerde ileri yaşlarda serum testosteron seviyesi >400 ng/dl olsa bile semptomlar gelişebilirken, başka bir bireyde < 350 ng/dl de bile belirti izlenemeyebilmektedir.

Testosteron değişimi nasıl değerlendirilir? Bioaktif testosteron nedir?

Dolaşımdaki testosteron üç fraksiyon halinde bulunur: serbest testosteron (totalin %2'sini oluşturur), albumine bağlı testosteron (totalin yaklaşık %40-60'ı) ve SHBG'e bağlı testosteron (totalin yaklaşık %40-60'ı). Albumine çok gevşek bağlandığı için, testosteron bundan kolayca ayrılıp biyolojik olarak aktif işlevlerde bulunabilir. Bu nedenle, albumine bağlı testosteron ile serbest testosteron birlikte biyolojik olarak aktif testosteronu oluştururlar.

Yaşlanma ile testosteron neden düşer?

Testosteronun yaşa bağılı olarak düştüğü ilk olarak, Hollander tarafından spermatik ven kanında testosteron düzeylerinin ölçülmesi sırasında ortaya çıkarılmıştır. Bunu takiben yapılan çok sayıdaki çalışmada, testosterondaki bu düşüşün gerçekten yaşlanma olayı ile mi ilgili olduğu yoksa eşlik eden sistemik hastalıklar ya da kullanılan ilaçlara mı bağılı olduğu tartışmalı bir hale gelmiştir. Günümüzde anlaşılmıştır ki, bio-aktif testosterondaki yaşa bağılı düşüş, total testosterondaki düşüşten çok daha anlamlıdır. Andropoz semptomlarının ortaya çıkmasında esas sorumlu olan testosteron fraksiyonu biyoaktif olanıdır.

İleri yaşlarda görülen hipoandrojenizm durumu genellikle orta şiddette olup, eskiden andropoz son zamanlarda ise “Geç Başlayan Hipogonadizm” olarak adlandırılmaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki, yaşlı erkeklerde testosteron düzeyinin hesaplanması için kullanılan değerler, genç erkeklerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu değerlerin yaşlı erkekler için de geçerli olup olmayacağı tartışma konusudur. Gerçekten de, androjenlere karşı dokuların hassasiyeti gençlerde ve yaşlılarda farklı olabilir.

Neden bazı erkeklerde yaşlanma ile androjen seviyeleri düşerken Bazılarında normal seyreder?

Yaşlanmanın yanı sıra, plazma testosteron düzeyini etkileyebilecek ve bireyler arasında farklılıklara neden olabilecek başka faktörler de mevcuttur:

1. Genetik faktörler: Genetik faktörlerin serum testosteron seviyesi üzerine önemli etkisi olduğu bilinmektedir ve serbest testosteron düzeyindeki değişikliklerden %30 oranında sorumlu olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur.
2. Mevsimsel değişiklikler: Testosteron salgılanmasında mevsimsel değişiklikler olduğu bilinmektedir. Özellikle sonbaharda testosteron seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.
3. Gün içi değişiklikler: testosteron salınımı pulsatil karakterdedir. Erken sabah saatlerinde plazma testosteron düzeyi, öğleden sonrakine göre belirgin yüksek bulunur. Burada LHRH ve LH'daki pulsatil salınımdaki değişiklikler sorumludur. Yaşlanma ile bu ritm ilerleyici olarak bozulur, ve sonuçta tamamen kaybolur. O

nedenle, genç ve yaşlı erkeklerde öğleden sonra alınan kan örneklerinde serum testosteron düzeyleri arasındaki fark orta dereceden bulunurken, sabah alınan örneklerde bu fark daha belirgin hale gelir.

4. Obezite: Şişman kişilerde insülin direncine bağlı hiperinsülinizm yoluyla SHBG düzeyinin düştüğü ve total testosteron seviyesinin azaldığı düşünülmektedir. Morbid obezitede (BMI > 35) serbest testosteron da düşer.
5. Diyet: Vejeteryanlarda SHBG yükselir ve serbest testosteron düşer.
6. Sigara: Sigara içenlerde içmeyenlere göre testosteron düzeyi %5-15 daha yüksek bulunmuştur.
7. Alkol ve madde bağımlılığı: Alkolikler ve ilaç alışkanlığı olanlarda testosteron değerleri daha düşük kalmaktadır.
8. Ağır spor aktiviteleri ve fiziksel stres: Kortikotropin salgılatıcı hormon üzerinden GnRH sekresyonunu baskılayarak, biyolojik-aktif testosteronu düşürür ve ayrıca SHBG'ü artırır.
9. Diğer hastalıklar: Psikolojik stres, depresyon ve diyabet, romatoid artrit, karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği ve akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklarda da hipogonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir.
10. Kullanılan ilaçlar: Antihipertansifler, hipnotikler, nöroleptikler, kortikoidler gibi ilaçların yaşlı hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır ve bu ilaçların çeşitli mekanizmalar ile testosteron seviyesinde düşüşe neden olduğu bilinmektedir.

Yaşlı erkeklerde testosterondaki düşüşün mekanizması nedir?

Yaşlanma ile testosteron seviyesinde düşüş birden çok mekanizma ile olmaktadır. Bu konuda etkili olan faktörler şunlardır:

1. İnhibin B seviyesinde azalma: Yaşlanma ile bir Sertoli hücre belirteci olan inhibin-B kan düzeyinde ve inhibin-B / FSH oranında belirgin düşüş meydana gelmektedir.
2. Leydig hücrelerinde sayıca azalma (Testislerde rölatif küçülme)
3. Testiküler perfüzyonda bozulma saptanmıştır
4. Leydig hücrelerinde testosteron sentezinden sorumlu enzim aktiviteleri de yaşla paralel olarak azalma

Batı ülkelerinde 19. yüzyılda yetişkin erkeklerin ancak % 25' i 60 yaşına kadar yaşayabilmekte iken günümüzde bu oran % 90 düzeyine ulaşmıştır. Bu durumda, 19. yüzyılda 43 yaşında olan bir kişinin yaşam beklentisi ile günümüzde 60 yaşındaki bir kişinin yaşam beklentisi benzerdir. Sonuçta günümüzde artık 60 yaş grubu orta yaş olarak kabul edilmektedir.

2000 yılında gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri 171.1 milyon insan yaşarken bu rakamın 2010 yılı itibari ile 195.1 milyona, 2020 yılında 232.8 milyona, 2030 yılında 284.6 milyona ve 2050 yılında 312.7 milyona yükselmesi öngörülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre ülkemizde erkekler için öngörülen yaşam beklentisi 1990 yılında 63 iken, 2010 yılında 71' e yükselmiştir.

Prof. Dr. Önder Yaman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı, öğretim üyesi