

Hipogonadizm, venöz yetmezlik ve erektil disfonksiyon birlikteliği gözlenen olgularda androjen replasman tedavisinin etkinliği

Efficacy of androgen replacement therapy in patients with coexistence of
hipogonadizm and venoocclusive erectile dysfunction

Ufuk Öztürk¹, Nevzat Can Şener¹, HN Göksel Göktuğ¹, Alper Dilli², Hasan Bakırtaş¹,
M Abdürrahim İmamoğlu¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Üroloji Kliniği, Ankara

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

Özet

Serum testosteron seviyelerinde azalma güçsüzlük, halsizlik, depresif ruh hali gibi sistemik belirtilerin yanı sıra libidoda azalma, erektil disfonksiyon (ED) gibi seksüel belirti ve bulgulara da yol açabilmektedir. Düşük testosteron seviyesi korporal veno-okluziv mekanizmada da bozukluğa yol açabilmektedir. Çalışmamızda venöz yetmezlik, ED ve hipogonadizm birlikteliği olan olgularda testosteron replasman tedavisi ile venöz yetmezliğin tedavi edilebileceğini göstermeyi amaçladık. Çalışma Ocak 2009-Mart 2012 tarihleri arasında ED yakınması ile kliniğimize başvuran 500 hastanın dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak gerçekleştirildi. ED sebebi olabilecek diğer nedenler ekarte edilerek hipogonadizm ve venöz yetmezlik tespit edilmiş ve en az 6 ay androjen replasman tedavisi uygulanmış 37 hasta çalışmaya alındı. Tüm olgular IIEF-5 (International Index of Erectile Dysfunction) skoru, serum testosteron ölçümleri ve penil renkli Doppler Ultrasonografi (PRDUS) ile değerlendirildi. Altı aylık tedavi sonrası hastaların IIEF-5 skorları ve testosteron ölçümleri tekrarlanarak ve tedavi öncesi değerlerle istatistiksel olarak karşılaştırılarak androjen replasman tedavisinin faydalı olup olmadığı araştırıldı. Hastaların tamamının testosteron yerine koyma tedavisi ile fizyolojik seviyelerde testosteron değerlerine ulaştığı tespit edildi. Tedavi sonunda total ve serbest testosteron seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken hemoglobin ve PSA değerlerinde değişim izlenmedi. Hastaların ortalama IIEF skorlarında da artma 37 hastanın 29'unda (%78) saptandı. Hiçbir hastada androjen replasman tedavisine bağlı herhangi bir yan etki olmadığı görüldü. ED hastalarında hipogonadizm ve hipogonadizm bağımlı venöz yetmezliğin de mutlaka akla getirilmesi ve testosteron replasmanı ile büyük ölçüde tedavi edilebileceği inancındayız.

Anahtar kelimeler: Eretil disfonksiyon; hipogonadizm; testosteron.

Abstract

Decreases in plasma testosterone levels cause not only fatigue, depression, but also sexual symptoms such as decrease in libido or erectile dysfunction (ED). Low testosterone levels can cause venoocclusive dysfunction. In this study, we aimed to show that ED could be treated by testosterone replacement in patients with venoocclusive dysfunction and hipogonadism. Data of 500 patients applied to our clinic with ED between January 2009- March 2012 were examined retrospectively for coexistence of erectile dysfunction, hipogonadism and venoocclusive dysfunction. International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-5) scores and plasma testosterone levels of the patients were evaluated. Venoocclusive dysfunction was determined by penile color Doppler ultrasound. After excluding other causes that can cause ED, 37 patients administered testosterone replacement therapy for hipogonadism and venoocclusive erectile dysfunction, were enrolled in the study. After 6 months, IIEF-5 scores and plasma testosterone levels of the patients were reevaluated. After treatment, 29 of 37 patients (78%) were found to improve for ED. Patients with ED, hipogonadism and venous leakage should be kept in mind. We believe this condition could be treated by testosterone replacement therapy.

Keywords: Erectile dysfunction; hipogonadism; testosterone.

Giriş

Fizyolojik seviyelerde testosteron üretimindeki yetersizliği ifade eden erkek hipogonadizmi güçsüzlük, halsizlik, depresif ruh hali ve kognitif fonksiyonlarda azalma gibi sistemik belirtilere yol açmaktadır. Bunun yanı sıra libidoda azalma, erektil disfonksiyon (ED), orgazm bozuklukları gibi seksüel problemlere de neden olabilmektedir (1-3). Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri tedavisinden fayda görmeyen ED olgularının etiopatogenezinde sık görülen nedenlerden birisi de venöz yetmezliktir (4,5). Eretil fizyolojide androjenlerin nitrik oksit yolu üzerinden veno-oklüzyon sağladığına inanılmaktadır. Androjen yoksunluğunun venöz yetmezliğe yol açtığı düşünülmektedir (5). Hipogonadizmde, eksojen testosteron replasmanının erektil fonksiyonun korunmasında etkili olduğu

gösterilmiştir (2,3,6,7).

Biz de çalışmamızda venöz yetmezliği olan erektil disfonksiyonlu hipogonadizm olgularında testosteron replasman tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma hastanemiz Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2009-Mart 2012 tarihleri arasında erektil disfonksiyon yakınması ile kliniğimize başvuran 500 hastanın dosyaları incelenerek retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hipogonadizm ve venöz yetmezlik tespit edilmiş ve en az 6 ay androjen replasman tedavisi uygulanmış 52 hasta çalışmaya alındı. Tüm olguların ilaveten ED sebebi olabilecek diğer nedenleri ekarte etmek amacı ile rutin biyokimya, hemoglobin ve hematokrit, Follikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), Prolaktin değerleri incelendi. Diabet, hiperlipidemi, prostat kanseri, alt üriner sistem

İletişim/Correspondence to: Ufuk Öztürk, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Üroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE
Tel: +90 312 596 22 13 ufukozturk71@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.08.2012 **Kabul Tarihi:** 12.09.2012
Received: 17.08.2012 **Accepted:** 12.09.2012

DOI: 10.5455/GMJ-30-2012-114
www.gantep.edu.tr/~tipdergi
ISSN 1300-0888

semptomları, serebrovasküler hastalık, hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizm veya pelvik cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 37 hastanın dosya kayıtları incelenerek gerçekleştirildi.

Tüm olguların IIEF-5 (International Index of Erectile Disfuncion) skorları değerlendirildi. Bu testte, skoru 22'nin altında olan hastalar ED olarak kabul edildi. Hipogonadizm olarak total testosteron seviyesi 230 ng/dl eşik sınır kabul edildi. 229-350 Arasındaki değerlerde ise serbest testosteron düzeyi ölçüldü ve 65 pg/dl altındaki değerler hipogonadizm olarak kabul edildi. Hastalarda eşlik eden venöz yetmezlik araştırması penil renkli Doppler Ultrasonografi (PRDUS) ile yapıldı. PRDUS. SSA-660 A Toshiba Xario cihazıyla 5-11 MHz lineer transdüser kullanılarak yapıldı. Akım hızları 25 cm/sn altındaki pik sistolik akım hızları arteriyel yetersizlik olarak kabul edildi. End diastolik hızların 5. dakikadan sonra 3-5 cm/sn üzerinde olmasını venöz kaçak ile uyumlu venöz yetmezlik olarak değerlendirildi. Çalışmaya 6 ay boyunca 50 mg/gün transdermal testosteron replasman tedavisi uygulanan hastalar alındı. Altı aylık tedavi sonrası hastaların IIEF-5 skorları ve testosteron ölçümleri tekrar değerlendirildi. Hastalarda tedaviye bağlı yan etki gelişip gelişmediği de kontrol edildi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IIEF-5 skorları, hemoglobin ve total testosteron ve PSA seviyeleri arasındaki değişim istatistiksel olarak değerlendirilerek

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların IIEF-5 skorları, Hemoglobin ve Total Testosteron seviyelerindeki değişim.

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
Ort. IIEF-5 Skoru (±SD)	10.8 (±3.2)	23.6 (±3.8)	<0.05
Ort. Hemoglobin (g/dl) (±SD)	14.2 (±3.1)	15.1 (2.9)	0.2
Ort. Total Testosteron (ng/dl) (±SD)	216.4 (±14.1)	382.1 (±13.7)	<0.05

Tartışma

Penil tümesansın en önemli aşamalarından birisi olan veno-oklüziv mekanizma korpus kavernozumdaki düz kas ve bağ dokusu arasındaki denge sayesinde ayakta durmaktadır (8-11).

Androjenlerin penil trabeküler düz kas yapısı ve fonksiyonunda, dolayısı ile veno-oklüziv mekanizma oluşumunda etkisi olduğu da daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (12-15). İngilizce literatürde tunika albuginea'nın sağlıklı yapısının da androjen bağımlı olduğu belirtilmiştir (16).

Hipogonadizm pek çok mekanizma ile ED'ye yol açabilmektedir. Androjenlerin eksikliğinde Nitrik oksit sentetaz izoformlarının azalmış ekspresyonu nedeni ile vasküler düz kasın nörotransmitterlere cevabı azalmakta, ayrıca ekstraselüler matris düz kas dokusunun yerini almakta, sonuçta veno-oklüziv mekanizma bozulmakta, venöz yetmezlik ve ED ortaya çıkmaktadır (17,18). Traish ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, hipogonadizmin tavşanlarda korpus kavernosum üzerindeki etkilerini araştırmış ve orşiektomize hayvanlarda subtunikal bölgede yağ

androjen replasman tedavisinin faydalı olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 20 for MAC programı ve regresyon analizi yöntemi kullanılarak yapıldı. p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın yaş ortalaması 49.9 (±2.1), ortalama ED süresi 6.67 (±2.14) ay idi. Hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastaların testosteron yerine koyma tedavisi ile fizyolojik seviyelerde testosteron değerlerine ulaştığı tespit edildi. Tedavi sonunda total ve serbest testosteron seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken hemoglobin ve PSA değerlerinde değişim izlenmedi. Hastaların ortalama IIEF-5 skorları 10.8 (±3.2)'den 23.6 (±3.8)'e (p<0.05), ortalama Total Testosteron seviyeleri 216.4 (±14.1) ng/dl'den 382.1 (±13.7) ng/dl'e (p<0.05) yükseldi (Tablo 2). Hastaların ortalama IIEF skorlarında artma 37 hastanın 29'unda (%78) saptandı. Hiçbir hastada androjen replasman tedavisine bağlı herhangi bir yan etki olmadığı görüldü.

Tablo 1. Tedavi öncesi hastaların demografik özellikleri.

Yaş Yılı (±SD)	49.9 (±2.1)
Ort. IIEF-5 Skoru (±SD)	10.8 (±3.2)
Ort. ED süresi Ay (±SD)	6.67 (±2.14)
Ort Hemoglobin (g/dl)	14.2 (13.6-17.3)

depolanması tespit etmişler, bu durumun da veno-oklüziv mekanizmayı bozarak venöz yetmezliğe, dolayısı ile de ED'ye sebep olacağını bildirmişlerdir (12). Testosteronun bir diğer etkisi de, pluripotent kök hücreleri düz kas hücrelerine doğru farklılaştırmaktır. Androjen yokluğunda bu farklılaşma, yağ hücreleri doğrultusuna kaymaktadır. Singh ve arkadaşları, 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada pluripotent kök hücrelerinden C3T10T1/2'nin testosteron duyarlı olduğunu göstermişler, ve testosteron varlığında adipozit belirteci sentezlerinin azaldığını göstermişlerdir (13).

Androjen replasmanı amacı ile testosteronun parenteral, oral ve transdermal formları kullanılabilir. Parenteral enjeksiyonun uygulama güçlükleri, ağrıya neden olması ve başlangıçta yüksek sonra azalan testosteron düzeylerine yol açması gibi handikapları vardır. Oral formüllerin ise karaciğerde toksisite ve yüksek ilk geçiş etkisi gibi limitasyonları bulunmaktadır. Bu nedenle transdermal testosteron preparatları tercih edilebilmektedir (19). Bizim hastalarımızda da androjen replasmanı amacı ile daha önce literatürde tanımlandığı şekilde transdermal testosteron tedavisi kullanılmıştır (20).

Androjenlerin veno-okluziv mekanizma aracılığı ile penil ereksiyonun sağlanma ve sürdürülmesi üzerine etkileri iyi bilinmesine rağmen, hipogonadizm ve venöz yetmezliğe bağlı ED gelişen hastalar üzerinde androjen replasman tedavisinin etkinliği ile ilgili ingilizce literatürde yeterince klinik çalışma olmadığı görülmektedir. Kurbatov ve arkadaşları (21), hipogonadizm ve venöz yetmezliğe ED bulunan 29 hastada androjen replasman tedavisi uygulamışlar ve 20 hastada IIEF semptom skorunda anlamlı düzelmeye saptamışlardır.

Biz de hipogonadizm ve venöz yetmezliğe bağlı ED bulunan ve androjen replasman tedavisi uygulanan hastalarımızda 6 aylık tedavi sonrasında IIEF-5 skorlarında anlamlı bir düzelmeye ulaştığımızı tespit ettik. Yüksek başarı oranımızı da özellikle yeni başlamış ED yakınması olan hipogonadizm olgularını seçmemize bağlamaktayız. Biz, bu iyileşmenin, testosteron yetmezliği olan olgularda oluşan düz kas-bağ doku komponentleri arasındaki dengesizliğin, yeniden testosteron uygulanması ile geri dönmesi sebebi ile gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Tedaviden fayda görmeyen 8 hastamız, görece daha uzun süredir ED yakınması olan (>15 ay) olgulardır. Bu durum, daha önce literatürde de belirtilmiştir (12,17).

Başlıca limitasyonları retrospektif olması ve nispeten düşük hasta sayısı olan çalışmamız ED olgularında hipogonadizm ve hipogonadizme bağlı venöz yetmezliğin de mutlaka akılda tutulması gerektiğini ve testosteron replasman tedavisi ile bu hastalarda büyük ölçüde fayda sağlanabileceği göstermiştir. Bu konu ile ilgili prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu da unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Yassin AA, Saad F. Testosterone and erectile dysfunction. *J Androl* 2008;29(6):593-604.
2. Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, Karacan I. Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(3):792-7.
3. Rakic Z, Starcevic V, Starcevic VP, Marinkovic J. Testosterone treatment in men with erectile disorder and low levels of totaltestosterone in serum. *Arch Sex Behav* 1997;26(5):495-504.
4. Hwang TI, Chen HE, Tsai TF, Lin YC. Combined use of androgen and sildenafil for hypogonadal patients unresponsive to sildenafil alone. *Int J Impot Res* 2006;18(4):400-4.
5. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007;52(1):54-70.

6. Carani C, Scuteri A, Marrama P, Bancroft J. The effects of testosterone administration and visual erotic stimuli on nocturnal penile tumescence in normal men. *Horm Behav* 1990;24(3):435-41.
7. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Schreiner-Engel P. Hormones and nocturnal penile tumescence in healthy aging men. *Arch Sex Behav* 1993;22(3):207-15.
8. Nehra A, Azadzi KM, Moreland RB, Pabby A, Siroky MB, Krane RJ, et al. Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159(6):2229-36.
9. Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang YH, de las Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathologic correlation of corporal function and structure. *J Urol* 1996;156(4):1320-9.
10. Moreland RB. Is there a role for hypoxemia in penile fibrosis? *Int J Impot Res* 1998;10(2):113-20.
11. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CS, Kan YW, Lue TF. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res* 2003;15(1):26-37.
12. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* 2005;26(2):242-8.
13. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003;144(11):5081-8.
14. Burnett AL. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. *Int J Impot Res* 2004;16 Suppl 1:S15-9.
15. Shen ZJ, Zhou XL, Lu YL, Chen ZD. Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure. *Asian J Androl* 2003;5(1):33-6.
16. Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med* 2006;3(4):727-35.
17. Traish AM. Androgens play a pivotal role in maintaining penile tissue architecture and erection: a review. *J Androl* 2009;30(4):363-9.
18. Chamness SL, Ricker DD, Crone JK, Dembeck CL, Maguire MP, Burnett AL, et al. The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat. *Fertil Steril* 1995;63(5):1101-7.
19. McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003;91(1):69-74.
20. Chiang HS, Cho SL, Lin YC, Hwang TI. Testosterone gel monotherapy improves sexual function of hypogonadal men mainly through restoring erection: evaluation by IIEF score. *Urology* 2009;73(4):762-6.
21. Kurbatov D, Kuznetsky J, Traish A. Testosterone improves erectile function in hypogonadal patients with venous leakage. *J Androl* 2008;29(6):630-7.