

TESTOSTERON REPLASMAN TEDAVİSİNDE YENİ BİR ORAL TESTOSTERON (TESTOSTERON UNDEKANOAT)* ÇOK MERKEZLİ BİR DEĞERLENDİRME

ÖZET

Endokrin empotans ve erkek klimakteriumu tanıları alarak testosteron tedavisi uygun görülen 84 hastada oral **testosteron undekanoat** (TU) ile 6 haftalık tedavi sonrası laboratuvar ve klinik parametrelerde oluşan değişiklikler gözlenerek tedavi öncesi bulgular ile karşılaştırılmıştır. TV ile tedavi sonrası plazma LH değerlerinde azalma total testosteron seviyelerinde artma ortaya çıkmıştır. Tedaviye alınan hastaların haftalık cinsel performansı ile ilgili parametrelerin tümünde anlamlı artış görülmüştür. Buna ek olarak yapılan ruhsal durum değerlendirmesi ile tedavi sonrası ruhsal parametrelerde de olumlu değişiklikler gözlenmiştir. Hastaların % 49'u TU tedavisi sonucunda özellikle libido artışının tedavi ile ilgili olarak kendilerinde gözledikleri en önemli değişiklik olduğunu bildirmişlerdir.

GİRİŞ

Testosteron erkek cinselliğinin hem fizik hem de psikolojik olarak düzenleyici hormonu olarak kabul edilmektedir. Bu hormonun varlığının ve testis kökenli olduğunun ilk kez 18. yüzyılda John Hunter isimli araştırmacı tarafından ispat edilmesinin ardından testosteron hormonu eksikliğine bağlı hastalıkların ayırıcı tanıları ve bunun takiben tedavileri ile ilgili gelişmeler ortaya çıkmıştır. 1935 yılında da hormonun kimyasal yapısı açığa çıkarılmış ve testosteron sentezi mümkün olmuştur. Hormonun karaciğerde ilk geçiş inaktivasyonu sonucu parçalanması oral tedavi konusunda her zaman zorlukları da beraberinde getirmiştir. Bu nedenle parenteral kullanımlı testosteron esterleri uzun bir süre etkili preparatlar olarak gündemde kalmışlardır. Bunların da enjeksiyonu

takip eden ilk günler içinde supra-fizyolojik hormon seviyeleri ortaya çıkarmaları ve doğal hormon salınımının sirkadiyen ritminin taklit edilememesi başlıca sakıncalarını oluşturmaktadır. (1). Oral preparatları karaciğerde ortaya çıkan prematüre metabolik yıkımdan korumak için bazı yollar bulunmuştur. Metiltestosteron bu yolla bulunan ilk oral aktif preparattır ve yaygın olarak kullanılmıştır. Daha sonraları ise maddenin steroid yapısının 17-alfa pozisyonundaki alkillenmenin maddeyi belirgin hepatik adenokarsinom yapma riskine sahip, hepatotoksik bir özelliğe soktuğu ortaya çıkarılmıştır (1). Bunun yanı sıra benzer şekilde hazırlanan flouxymesteron da aynı alkil grubu nedeni ile aynı sakıncaları taşımaktadır (1). Aktif oral androjen geliştirme çabaları içinde ortaya çıkarılan bir molekül de mesterolone'dur. Mesterolone testosteronun 5-alfa-dihidro metabolitinin 1-alfa metil türevidir ve yalnızca kısmen aktif bir androjendir. Testosteronun doğrudan etkisinin gerektiği hedef organlarda bu molekül ya inaktif ya da kısmen inaktiftir. Libido ve seksüel dürtüye uyarıcı etki yapamaz ve LH üzerine de çok az etki yapabilir (2). Mesterolone hipogonadal erkeklerde tam bir androjenik etki yapamaz ve hipogonadal hastalarda kullanımı anlamsızdır (3).

Etkin testosteron tedavisi arayışı içinde ortaya çıkarılan rektal süpozituar ve implante edilen pelletler gibi alternatif uygulama yolları kısa dönemde etkili olmakla birlikte genellikle kronik substitüsyon tedavisi için uygun bulunmamıştır. Bunun yanı sıra kristalize testosteron emdirilmiş membranların traşlanmış skrotum derisi üzerine uygulanması ile yapılan transdermal tedavilerde ise serum T seviyelerinde artış sağlanmıştır, ancak 5-alfa dihidrotestosteron seviyelerinde ortaya çıkan orantısız artış nedeni ile ortaya çıkabilecek biyolojik etkiler daha ileri araştırmaları gerektirmektedir (4,5).

Fizyolojik seviyelerin çok üzerindeki 5-

alfa-dihidrotestosteron seviyelerinin prostat ve diğer dokulara negatif etkilerinin olacağı düşünülmektedir (6). Bunun da ötesinde normal erkeklerdeki seviyelerin 12 katından yüksek seviyelerin tesbit edilmesi transdermal uygulamanın uygunluğunun ciddi şekilde düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Modern farmasötik gelişme içinde en son olarak elde edilen oral testosteron ise **testosteron undekanoat**'tır. Esas olarak bir testosteron esteri olan Testosteron Undekanoat (TU) uzun zincirli bir yağ asidi (oleik asitle) ile birleştirilmiş testosteron molekülünden ibarettir. Bu şekli ile lipofilik özellik kazanan ilaç oral kullanımda ince barsaktan lenfatik sisteme emilmekte ve bu yolla karaciğer ilk geçiş etkisinden kurtulmaktadır. Esterin yıkılmasından sonra ise testosteron molekülü doğal hormonun normal metabolik yollarını takip ederek tüm dokularda tam androjenik cevabın oluşmasını sağlamaktadır (7,8). Bu özellikleri ile **testosteron undekanoat** oral testosteron tedavisi için mevcut preparatlara iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

Testosteron yerine koyma tedavilerinin sık olarak uygulandığı hipogonadal hastaların yanı sıra erkekte hormonal yaşlanma olarak tanımlanabilecek andropoz dönemi içinde de androjenik tedavinin gerekliliği son zamanlarda giderek güncellik kazanmaktadır. "Erkek

Klimakteriumu" kavramı hala tartışma konusu olmakla birlikte yavaş yavaş kabul edilmeye başlanmıştır. Bireyler arasında farklılıklar olmakla birlikte plazma testosteron konsantrasyonlarında yaşa bağlı bir azalma gösterdiği kanıtlanmıştır. Yaşla birlikte total ve özellikle serbest T değerlerinde azalma LH değerlerinde ise hafif bir artış gözlenmektedir (9,10).

Bununla birlikte erkeklerde azalan androjen üretimi, Leydig hücre aktivitesinde azalma, hipotalamik veya pitüiter cevapta değişme ve seksüel potans alanında açık bir ilişkiyi ortaya koyabilmek oldukça zordur.

Bu çalışmada ülkemizdeki yeni oral testosteron preparatı olan **testosteron undekanoat**'ın ülkemiz kliniklerinde ilk kullanımı ile elde edilen bulgular sunulmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada testosteron tedavisi endikasyonu bulunan endokrin empotans veya erkek klimakteriumu tanıları almış hastalarda 6 hafta süreli oral **testosteron undekanoat** tedavisi öncesi ve sonrasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının gözlemlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gözlem çalışması çok merkezli, açık ve karşılaştırmaz olarak planlanmıştır. Türkiye genelinde 10 merkezdeki Üroloji Kliniklerinde ve toplam 100 hastalık bir hasta grubu ile plan-

Tablo 1: Merkezler ve hasta sayıları

Merkezler	Hasta	Araştırmacı
01 Haydarpaşa Numune Hast.	10	Op. Dr. Kubilay ERDOĞAN
02 İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Hast.	10	Doç. Dr. Mustafa AKINCI
03 Uludağ Üniv. Tıp Fak. Hast.	8	Doç. Dr. Ümit ŞİMŞEK
04 Ege Üniv. Tıp Fak. Hast.	6	Doç. Dr. Necmettin ÇIKILI
05 SSK Ankara Hastanesi	7	Doç. Dr. Nurettin SERTÇELİK
06 Çukurova Üniv. Tıp Fak. Hast.	10	Doç. Dr. Şaban DORA
07 Antalya Üniv. Tıp Fak. Hast.i	9	Prof. Dr. Metin SEVÜK
08 Dicle Üniv. Tıp Fak. Has.	4	Yrd. Doç. Dr. Orhan ÖZTÜRK
09 19 Mayıs Üniv. Tıp Fak. Hast.	10	Prof. Dr. Sacit YILDIZ
10 Atatürk Üniv. Tıp Fak. Hast.	10	Op. Dr. Özkan POLAT

lanan bu çalışma bazı merkezlerde hasta takibindeki zorluklar nedeni ile 84 hastalık bir grup ile tamamlanmış ve değerlendirme bu sayı üzerinden yapılmıştır (Tablo 1).

Hasta Seçimi

Her kliniğin kendi rutin tanı yöntemleri ile endokrin empotans veya erkek klimakteriumu tanısı olarak testosteron replasman tedavisine karar verilen hastalar testosteron undekanoat ile tedaviye alınmak için seçilmişlerdir. Seçilen hastalarda ikinci bir değerlendirme yapılarak androjenik tedavi için risk faktörleri taşıyan hastalar gözlem dışı bırakılmıştır. Bu tip tedaviler için uygun olmayan prostatik patolojilerin aydınlatılması için bütün hastalara prostat asit fosfataz (PAP), prostat spesifik antijen (PSA) tetkikleri ve rektal tuşe (RT) ile prostat muayeneleri uygulanmıştır. Bazı merkezlerde prostat değerlendirmeleri transrektal ultrasonografi ile de desteklenmiştir. Ayrıca androjenlerin muhtemel yan etkileri nedeni ile manifest hipertansiyon, kalp yetmezliği, renal yetmezlik bulunan hastalar ve anamnezlerinde epilepsi ve migren öyküsü bulunan hastalar da çalışma dışı bırakılmışlardır.

Bütün bu kriterlerin yanısıra bir nedenle psikiyatrik tedavi görenler veya psikotrop ilaç kullanımı söz konusu olan hastaların, tedaviden önce ve sonra yapılacak ruhsal durum değerlendirmesi sonuçlarının etkilenmemesi amacıyla gözleme alınmaması istenmiştir.

Hastaların tümüne tedavi gerekçeleri ve ilacın niteliği anlatılarak sözlü onayları alınmıştır.

İlaç, Dozaj ve Tedavi Süresi

Konulan endikasyonlar doğrultusunda testosteron tedavisine alınan hastalara **testosteron undekanoat** 30 kapsüllük ticari ambalajlar içerisinde ve yumuşak jelatin kapsüller halinde verildi. Hastaların testosteron preparatları ile etkileşmeye yol açacak türden ilaçlar kullanmamalarına özen gösterildi. Vakaların büyük bir çoğunluğunda ise **testosteron undekanoat** tedavisi tek ilaç tedavisi olarak uygulandı. Toplam tedavi süresi 6 hafta olarak belirlendi.

Her iki tanı tipinde de ilacın prospektüs bilgisinde yer alan dozaj önerilerine uygun doz rejimi uygulandı. Bu amaçla bütün hastalara başlangıç tedavisi için **testosteron undekanoat** 120 mg/gün (3 kapsül) 3 hafta süre ile, idame tedavi için de 40-80 mg/gün (1-2 kapsül) 3 hafta süre ile verildi.

Laboratuvar Değerlendirmeleri

Gözleme alınan tüm hastalara rutin kan ve idrar tetkiklerinin yanısıra, biyokimyasal ve hormonal tetkikler uygulandı. Bu amaçla bütün hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma glikozu, üre T3-T4, TSH, FSH, LH, prolaktin ve total testosteron ölçümleri yapılarak, tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırması yapıldı.

Klinik Değerlendirme

Her iki tanı grubunda da testosteronun özellikle cinsel aktivite ve ruh hali üzerine olan etkilerini araştırılması amaçlandı. Klinik değerlendirme 2 aşamada gerçekleştirildi. İlk bölümde hastaların haftalık cinsel performansının değerlendirilmesi ve tedavi öncesi- sonrası değerlerin karşılaştırılması, ikinci bölümde ise hastaların genel ruhsal durumu ile ilgili yönelik skorlamaların yapılarak tedavi öncesi ve sonrası bulguların karşılaştırılması gerçekleştirildi.

Cinsel Performans Değerlendirmesi

Hastaların haftalık cinsel aktivitelerinin değerlendirilmesi için bir cinsel performans değerlendirme skalası kullanılarak hasta ile yapılan görüşmelerde sorulan standart sorulara alınan yanıtlar ve tedaviyi uygulayan hekimin klinik yorumu sonucunda elde edilen değerler bu skalaya işlenmiştir. Cinsel performansı gösterdiği düşünülen 6 adet parametre bu skalada standart soru olarak kullanılmıştır. Bu skalada hastaların tedaviye alınmadan önceki haftaya ve tedaviden sonraki ilk haftaya ait cinsel aktivite göstergelerinin ortalama sayıları tesbit edilmeye çalışılmıştır.

Bu parametreler haftalık ortalama

1. Cinsel ilişki teşebbüsü sayısı
2. Sonuçlandırılan cinsel ilişki

(ereksiyon+penetrasyon+ejakulasyon)

3. Sabah ereksiyonlarının sayısı

4. Cinsel düşünce sayısı

5. Cinsel uyarılma sayısı

6. Masturbasyon sayısı

olarak belirlenmiştir.

Özellikle cinsel düşünce ve cinsel uyarılma tanımlarına açıklık getirmek için; hastaları cinsel uyarılmaya veya aktiviteye yönlendiren her türlü düşünsel faaliyet cinsel düşünce, ereksiyona yol açan her türlü düşünsel, görsel veya fiziksel etki ise cinsel uyarılma olarak tanımlanmış ancak sabah ereksiyonları hastalara tanımlanarak bu parametrenin ayrı olarak değerlendirilmesi istenmiştir. Bu değerlendirme tedavisi öncesi ve sonrası yapılarak cinsel aktivite parametrelerindeki tedavi sonrası değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Ruh Hali Değerlendirmesi

Bu değerlendirme testosteron hormonunun ruh hali üzerine bilinen olumlu etkilerinin **testosteron undekanoat** ile ne kadar gerçekleştiği sorusuna bir parça da olsa yanıt bulmak amacıyla yapılmıştır. Genel olarak bu tip ilaçların ruh hali üzerine olan etkilerinin değerlendirmesinde karşılaşılan zorluklar açıktır. Bunun yanı sıra gözleme alınan hastaların tümüne detaylı psikiyatrik değerlendirme yapılmasının zorluğu nedeni ile hastalara poliklinik şartlarında uygulanabilecek ve genel olarak standart ruhsal parametrelerin gözlemlendiği bir değerlendirme skalası uygulanmıştır. Bu skalada yer alan 3 adet pozitif ve 7 adet negatif ruhsal bulgudan hangilerinin hastalarda gözlemi yapan hekim tarafından farkedilecek düzeyde mevcut olduğunun araştırılması ile değerlendirme standart hale getirilmeye çalışılmıştır. Ruhsal değerlendirme skalasında mümkün olduğu kadar hastaların kendilerinin de tanımlayabilecekleri veya muayeneyi yapan hekim tarafından poliklinik şartlarında kolayca tespit edilebilecek ruhsal durum parametrelerinin bulunmasına dikkat edilmiştir. Bunun yanı sıra her parametre için karar vermeyi kolaylaştırmak ve değerlendirmeyi daha sağlıklı yapabilmek için 0 ile 3 arası skorlamalar kullanılmıştır. Buna göre bulgular gözlenirken 0= yok, 1= hafif, 2= belirgin,

3= Tabloya hakim standart skorları belirlenmiştir. Hastanın değerlendirmesi sırasında her bulgunun mevcudiyetinin ayrı ayrı gözlemlenmesi ve duruma uygun skorun seçilerek kullanılması istenmiştir. Ruhsal durum değerlendirmesinde gözlemlenen parametreler ise şunlardır.

Pozitif durumlar

1. Neşeli ve canlı olma
2. İçten ve dost tavırlı olma
3. Enerjik olma

Negatif durumlar

4. Değişken davranış gösterme
5. Tepkisiz olma
6. Alınganlık
7. Huzursuzluk
8. Agresivite
9. Yorgunluk, bitkinlik
10. Mutsuzluk veya depresif ruh hali

Gözlemlenen hastalarda bu değerlendirme diğer değerlendirmelerde olduğu gibi yine tedavi öncesi ve sonrası yapılmıştır.

Çalışmanın klinik değerlendirme bölümünde göz önüne alınan parametrelerin genelde kalitatif gözlemleri içermesi, değerlendirme kriterlerinin hekimin mesleki alışkanlıklarından ve yorumundan, ayrıca hasta ile olan iletişiminden etkilenebilmesi olasılığı nedeni ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerin mutlaka aynı hekim tarafından yapılması şart koşularak şart koşularak bu sakınca bir ölçüde giderilmeye çalışılmıştır.

Hasta Değerlendirmesi

Hastaların **testosteron undekanoat** tedavisi sonrasında kendilerinde gördükleri değişikliklerin araştırılması amacıyla da değerlendirmenin son bölümünde 6 haftalık **testosteron undekanoat** kullanımından sonra hastalardan tedavi ile ilgili kendi gözlemlerini belirtmeleri istenmiştir. Anket yöntemi ile yapılan bu değerlendirmede hastalara tedaviden etkilenmesi muhtemel 5 adet parametre tanımlanarak bunlardan hangilerinde kendilerine göre değişiklik olduğu, değişiklikler anlamlı ise hangi parametredir en önemli değişikliği gözledikleri sorul-

muştur. Bu ankete verilen cevaplar ile de hastaların tedavi ile ilgili düşüncelerinin öğrenilmesi ve standardize edilmesi amaçlanmıştır. Gerekli hallerde ankette yer alan sorular çalışmayı yapan hekim tarafından hastaya ayrıntıları ile açıklanmıştır.

Yapılan ankette hastalardan değerlendirilmesi istenilen parametreler ise şunlardır:

1. Libido artışı
2. Ereksiyon sayısı artışı
3. Ruh hali düzelmesi
4. Cinsel düşünce artışı
5. Ejakulat artışı

İstatistiki Değerlendirme İkeleri

Bu gözlem çalışmasının sonuçlarının istatistiki değerlendirmesi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biostatistik Bilim Dalı Başkanlığında Prof. Dr. Mustafa Şenocak ve ekibi tarafından yapılmıştır.

"Çalışmanın bir "etkinlik" değerlendirmesi olması açısından, değerlendirilen özelliklerin tedavi önce ve sonraki ölçümsel düzeyleri "eşlendirilmiş dizi" olarak ele alınmış ve tedaviye bağlı farklılaşmaların istatistiksel anlamlılığı saptanmıştır. Bu amaçla veri dizilerinin ve fark dizilerinin aritmetiksel ortalama ve standart sapma düzeyleri de hesaplanmıştır.

Laboratuvar sonuçlarındaki gibi oransal ölçekli değerlerde yargılama için koşulların yeterli olması ile "student's testi" kullanılmıştır. Sonuçların "olay sayısı" veya "gözlem skalası" ile olması ile "student's t testi" kullanılmıştır. Sonuçların "olay sayısı" veya "gözlem skalası" ile değerlendirildiği sorularda ise veri dizilerinin parametrik testlere gerek sayı gerekse de dağılım özellikleri açısından uyumlulukları denetlendikten sonra yine aynı test ile değerlendirmeye gidilmiştir. Hasta tarafından gözlenen değişiklikler konusunda ise varyans çözümlemesi (ANOVA) ve X^2 testi de kullanılmıştır.

Tüm değerlendirilmelerde elde edilen test sonuçları uygun serbestlik derecelerine göre yargılanarak olasılık düzeyleri (p) saptanmış, kritik anlamlılık sınırı olarak 0.05'lik yanlıgı düzeyi ön kabul edilmiştir. "

Elde edilen sonuçların değerlendirme

ve dökümü için Quattro Pro 3.0 ve Harvard Graphics bilgisayar yazılımlarından faydalanılmıştır.

BULGULAR

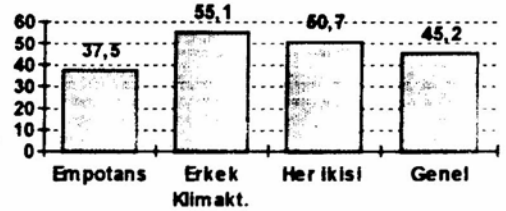
Tanı Yüzdeleri ve Yaş Dağılımı

Tedaviye alınan hastaların tanı ve yaş grup dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tanıya göre dağılımda hastaların % 32'si endokrin empotans % 64'ü erkek Klimakteriumu tanı grubunda yer almakta; % 4 oranında hastada ise her iki tanı birlikte bulunmakta. Yaş dağılımında tüm hastaların ortalama yaşı 45.2 (± 16.45) olarak bulunmuştur. Tanıya göre yaş dağılımında endokrin empotans tanı grubu için yaş ortalaması 37.5 (± 14.6), Erkek klimakteriumu tanı grubu için yaş ortalaması 55.1 (± 13.3), her iki tanıyı da alan grup için ise 50.7 (± 8.02) olarak bulunmuştur. Gözlemlenen hastaların en genci 16 yaşında, en yaşlısı ise 75 yaşındadır.

Tablo 2: Tanı yüzdeleri ve yaş



Yaş dağılımı



Laboratuvar Sonuçları

Tüm hastaların rutin kan ve idrar tetkiklerinde tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında 6 haftalık **testosteron undekanoat** tedavisi sonrası hiçbir parametrede

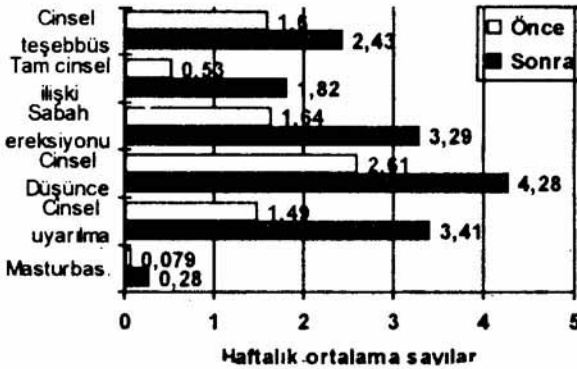
ortalama LH düzeyi tedavi sonrasında 4.85 (± 3.13) mIU ($p < 0.05$) ortalama düzeyine düşmüştür.

anlamlı düzeyde artma olduğu tesbit edilmiştir. Buna göre tedavi öncesi 6.08 (± 4.45) mIU olan

Tablo 3: Laboratuvar sonuçları

TETKİKLER	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	t	p	BİRİM
A.K.Ş.	100.94 $\pm$ 23.87	101.00 $\pm$ 14.32	0.03	> 0.05	mg / dl
ÜRE	26.00 $\pm$ 12.14	25.99 $\pm$ 9.36	0.005	> 0.05	mg / dl
T 3	1.63 $\pm$ 0.72	1.72 $\pm$ 0.87	1.02	> 0.05	ng / dl
T4	7.85 $\pm$ 2.47	7.75 $\pm$ 2.44	0.34	> 0.05	mcg / dl
TSH	1.58 $\pm$ 0.78	1.76 $\pm$ 0.81	1.83	> 0.05	μ IU / ml
FSH	6.38 $\pm$ 3.82	6.21 $\pm$ 3.34	0.64	> 0.05	mIU / ml
LH	6.08 $\pm$ 4.45	4.85 $\pm$ 3.13	2.39	< 0.05	mIU / ml
PROLAKTİN	7.48 $\pm$ 4.41	7.89 $\pm$ 4.42	0.85	> 0.05	ng / ml
TESTOSTERON	317.9 $\pm$ 122.67	559.8 $\pm$ 290.6	6.79	< 0.001	ng / dl

HAFTALIK ORTALAMA SAYILAR	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	t	p
CİNSEL İLİŞKİ TEŞEBBÜSÜ	1.60 $\pm$ 1.90	2.43 $\pm$ 1.74	7.74	< 0.001
SONUÇLANDIRILAN İLİŞKİ	0.53 $\pm$ 0.86	1.82 $\pm$ 1.49	10.54	< 0.001
SABAHA EREKSİYONU	1.64 $\pm$ 1.85	3.29 $\pm$ 2.14	8.40	< 0.001
CİNSEL DÜŞÜNCE	2.61 $\pm$ 2.33	4.28 $\pm$ 2.68	7.49	< 0.001
CİNSEL UYARILMA	1.49 $\pm$ 1.73	3.41 $\pm$ 2.44	9.16	< 0.001
MASTURBASYON	0.079 $\pm$ 0.26	0.28 $\pm$ 0.71	3.38	< 0.01



Tablo 4: cinsel performans değerlendirilmesi

LH ve total testosteron seviyelerine bakıldığında tedavi sonrası LH düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma, Total Testosteron düzeylerinde ise çok ileri derecede Tedaviden önce ortalama 317.9 (± 122.87) ng/dl olan total testosteron düzeyleri ise tedavi sonrası 559.8 (± 290.6) ng/dl ($p < 0.001$) ortalama düzeyine yükselmiştir.

istatistiksel anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Kan biyokimyası tetkiklerinde ise plazma glikozu, üre, T3-T4, TSH, FSH ve Prolaktin seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Cinsel Performans Değerlendirmesi

Testosteron undekanoat tedavisine alınan hastaların bu tedavi ile cinsel performanslarındaki değişikliklerin gözlemlenmesi

amacıyla yapılan bu değerlendirmede sorulan 6 özelliğe ilişkin sonuçlara ait tablo ve grafik tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo ve grafikte görüldüğü gibi tüm başlıklarda istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı artışlar saptanmış bulunmaktadır ve haftalık sayısal ortalama olarak:

Cinsel ilişki teşebbüsünde % 52 sonuç, sonuçlandırılan ilişki sayısında % 243, sabah ereksiyonu sayısında % 100, cinsel düşünce sayısında % 64, cinsel uyarılma sayısında % 129 artış gözlenmektedir. Haftalık masturbasyon sayısı ise hastaların çok küçük bir bölümü tarafından bildirilmiş ve bunda da tedavi öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı artış gözlenmiştir. Tablo ve grafikte yer alan rakamlar tedavinin başlamasından bir önceki haftaya ve tedaviden sonraki ilk haftaya ait ortalama rakamları göstermektedir.

Ruh Hali Değerlendirmesi

Testosteron undekanoat kullanımından önceki ve sonraki ruh hali değişikliği

gözlemleri 10 ayrı başlık halinde değerlendirilmiştir. Olgular tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ilgili parametre açısından metodoloji bölümünde açıklanan skorlama yöntemi ile değerlendirilmiştir. İlgili başlığa ait skor büyüdükçe bulgunun belirginliği artmakta küçüldükçe azalmaktadır.

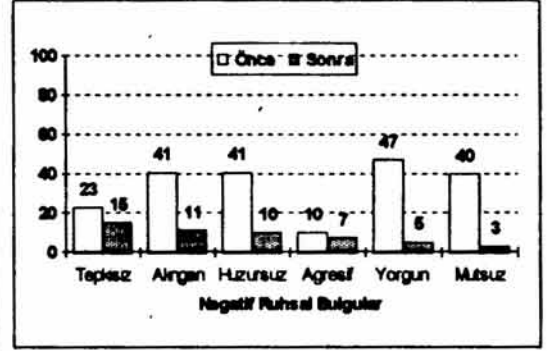
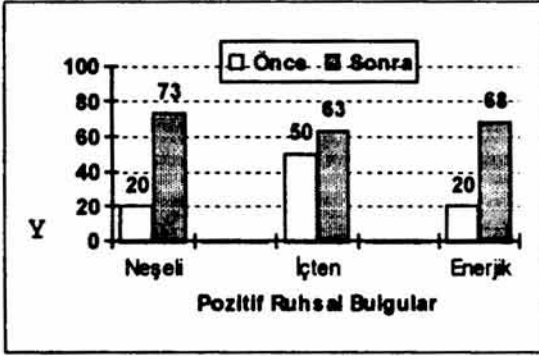
Tablo 5 Testosteron undekanoat tedavisi öncesi ve sonrası ruhsal durum parametreleri için gözlemlenen ortalama skorları göstermektedir. Tabloda her ruh hali alt başlığı için tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalama skorların farkları değerlendirilerek değişim yargılamasına gidilmiştir. Tabloda yer alan sonuçlara göre sadece "değişken davranış" başlığında tedavi sonrası anlamlı bir farklılaşım saptanmamıştır. Bunun dışındaki bütün ruhsal durum hallerinde tedavi öncesi ve sonrası skorlamalar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Pozitif ruhsal durumları belirleyen "neşe-canlılık", "içtenlik-dost tavır", "enerjiklik" skorlarında hepsi çok ileri düzeyde anlamlı olmak üzere skor artışı yani özelliğin hafiften - belirgin duruma yükselmesi yönünden değişiklik

Tablo 5: Ruhsal durum skorları

RUHSAL DURUM DEĞİŞİKLİKLERİ	TEDAVİDEN ÖNCE	TEDAVİDEN SONRA	t	p
POZİTİF BULGULAR				
NEŞELİ -CANLI OLMA	0.92 ± 0.72	1.93 ± 0.89	12.14	< 0.001
İÇTEN VE DOST TAVİR	1.44 ± 0.91	1.79 ± 0.94	5.31	< 0.001
ENERJİK OLMA HALİ	1.04 ± 0.77	1.80 ± 0.89	9.88	< 0.001
NEGATİF BULGULAR				
DEĞİŞKEN DAVRANIŞ	0.64 ± 0.90	0.60 ± 0.90	0.58	> 0.05
TEPKİSİZLİK	0.80 ± 0.94	0.55 ± 0.79	2.83	< 0.01
ALINGANLIK	1.18 ± 0.94	0.57 ± 0.79	7.04	< 0.001
HUZURSUZLUK	1.20 ± 0.98	0.51 ± 0.69	6.95	< 0.001
AGRESİVİTE	0.52 ± 0.74	0.32 ± 0.63	2.27	< 0.05
YORGUNLUK	1.35 ± 0.01	0.49 ± 0.63	8.34	< 0.001
MUTSUZLUK	1.31 ± 0.98	0.40 ± 0.59	7.86	< 0.001

Tablo 6: Ruhsal durum değerdendirme



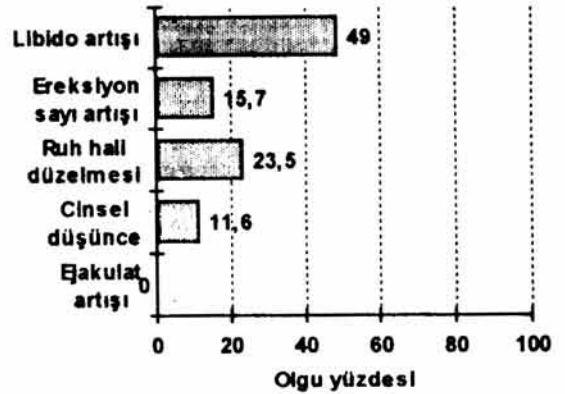
gözlenmiştir. Negatif ruhsal durum başlıklarında ise "agresivite"de anlamlı düzeyde, "tepkisizlik"de ileri anlamlılık düzeyinde; "Aşırı", "huzursuzluk", "yorgunluk-bitkinlik", "mutsuzluk-depresif hal" özelliklerinde ise çok ileri düzeyde anlamlı olmak üzere skor azalmaları yani belirtilerin hafiflemesi saptanmıştır. Sonuçlar genelde tedavi sonrasında ruh hali değişikliğinin her yönden olumlu olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu değerdendirmenin yanısıra sonuçları grafik halinde gösterebilmek amacı ile skorum sisteminde 0 ve 1 skor verilenler bir tarafa, 2 ve 3 skor verilenler bir tarafa toplanarak değerdendirme bir var-yok değerdendirmesi haline getirilmiş ve tedaviden önce ve sonra bu durumlara ait bulguların mevcut olduğu hastaların yüzdesi tesbit edilmiştir (Tablo 6) Bu durumda da pozitif ruhsal bulguların varlığının tedavi sonra arttığı, negatif ruhsal bulguların ise azaldığı görülmektedir.

Hasta Değerdendirmesi

6 haftalık tedaviden sonraki kontrol muayenesinde bütün hastalara uygulanan anket yöntemi ile hastaların tedavi sonucu gözledikleri en önemli değişikliğin ne olduğu sorulmuştur. Tablo 7'da hastalar tarafından "en önemli" olarak belirlenen değişikliğin olgu yüzde dağılımı görülmektedir.

Tablo7: Hasta değerdendirmesi



Grafikte de görüldüğü gibi gözleme alınan hastaların hemen hemen yarısı (% 49) tedavi sonucu kendilerinde gözledikleri en önemli değişikliğin "libido artışı" olduğunu belirtmiştir. Hastaların hiçbirisi "ejakulat artışı"nı (% 0) en önemli değişiklik olarak ifade etmemiştir. Libido artışını takiben "ruh halinde düzelme" (% 23.5) ikinci en önemli değişiklik olarak gözlenmiştir. Bunu takiben sırası ile "ereksiyon sayı artışı" (% 15.7) ve "cinsel düşüncede artma" (% 11.5) gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Testosteron molekülünün yapısının anlaşılmasından sonra gündeme gelen testosteron replasman (yerine koyma) tedavileri testosteron eksikliği hastalıklarının başarı ile tedavi edilmelerine olanak vermiştir.

Testosteron yerine koyma tedavilerinin sık olarak uygulandığı hipogonadal hastaların yanısıra erkekte hormonal yaşlanma olarak tanımlanabilecek andropoz dönemi içinde de androjenik tedavinin gerekliliği son zamanlarda giderek güncellik kazanmaktadır. Erkek klimakteriumu kavramı hala tartışma konusu olmakla birlikte yavaş yavaş kabul edilmeye başlanmıştır. Bireyler arasında farklılıklar olmakla birlikte plazma testosteron konsantrasyonlarında yaşa bağlı bir azalma gösterdiği kanıtlanmıştır. Yaşla birlikte total ve özellikle serbest T değerlerinde azalma LH değerlerinde ise hafif bir artış gözlenmektedir (9,10).

Bununla birlikte erkeklerde azalan androjen üretimi, Leydig hücre aktivitesinde azalma, hipotalamik veya pitüiter cevapta değişme ve seksüel potens arasında açık bir ilişkiyi ortaya koyabilmek oldukça zordur.

Bu çalışmaya katılan hastalardan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde ilk olarak TU tedavisi ile kan tetkiklerinde sadece LH ve total testosteronun tedavi öncesi ve sonrası ortalamaya değerleri arasında anlamlı fark gösterilmiştir. LH seviyeleri azalmış, total testosteron seviyeleri ise artmıştır. Total testosteron miktarındaki artış bu ilaç ile yapılan çalışmaların birçoğunda ortaya konmaktadır (11,12). Bunun yanısıra ilacın SHBG üzerindeki azaltıcı etkisi sonucu özellikle serbest testosteron seviyelerinde artış gözlenmektedir. Bu da androjenik etkinin daha da artması anlamındadır(13). Çalışmamızda serbest T miktarlarındaki değişiklik araştırılamamıştır. **testosteron undekanoatın** gonadotropinler üzerindeki etkileri olguların hipergonadotropik veya hipogonadotropik olmalarına göre değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmaların birçoğunda **testosteron undekanoat** tedavisine alınan hipergonadotropik hastalarda artmış olan gonadotropin seviyelerinin azalarak normale döndüğü belirlenmiştir (14,15). Bununla birlikte

hipogonadotropik hastalarda TU'nın gonadotropin seviyeleri üzerine olan etkisi bu kadar açık değildir. Bulunan değişik sonuçların LH ve FSH seviyelerinin düşmesine ilk etapta etki eden değişik patolojik olaylara bağlı olabileceği düşünülmektedir (16).

Testosteron undekanoat tedavisi ile cinsel fonksiyonlardaki olumlu değişiklik önemli sayıda araştırmada gözlenmiştir. Genel olarak cinsel performans parametrelerinin birçoğunda artış gözlenmekte ise de bu artışın derecesi ve niteliği hastaların yaşı, yaşam biçimleri, bulundukları çevrenin sosyal kuralları, cinsel eşin davranışları vb özelliklerden çok fazla etkilenmektedir. Çalışmamızda ele alınan bütün cinsel performans parametrelerinde ilerianlamlilik düzeyinde artışlar bulunmaktadır. Bu artışlar bu konuda daha önce yapılmış çalışmalar ile önemli benzerlikler göstermektedir. TU ve plasebo ile yapılan çift kör bir çalışmada (Skakkeback 1981) TU uygulanan gruptaki hastalarda haftalık cinsel ilişki sayısında % 162, ejakülasyon sayısında % 460, cinsel düşünce sıklığında % 60, cinsel uyarı sıklığında ise % 140 artış saptamıştır (17). Bunların bir kısmı çalışmamızda belirlenen artışların çok üzerindedir. Bazı araştırmalar ise cinsel parametrelerdeki artışların doza bağlı olarak değiştiğini göstermişler ancak lineer bir doz-cevap bağlantısı ortaya koymamışlardır (18,20). Çalışmamız plasebo kontrollu olmadığı için sonuçlarımızda cinsel parametrelerdeki önemli olumlu değişikliklere neden olan etkinin ne kadınının tam olarak plasebo etkiden kaynaklandığını belirlemek mümkün değildir. Ancak bu konuda yapılmış çift kör plasebo kontrollu çalışmalar (Ruedi ve ark. 1988) genel olarak TU tedavisinin cinsel performans parametreleri üzerinde plaseboya nazaran yaklaşık iki, ikibuçuk kat daha etkili olduğunu göstermektedir(19).

Testosteron hormonunun ruhsal durum üzerine olan etkileri öteden beri bilinmektedir. Androjenlerin veya metabolitlerinin beyin dokusundaki spesifik reseptörlere bağlanarak erkek davranış biçiminin başlatılmasında ve sürdürülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Testosteron hormonunun santral sinir sistemi üzerinde olan etkilerinin önemli bir bölümünü

hücre içi metaboliti olan 17-beta estradiol üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Ruh halinin çok sayıda faktörden etkilenmesi, seks hormonlarının ruh hali üzerine olan etkilerinin belirlenmesi konusunda her zaman önemli zorluklar ortaya çıkarmıştır. **Testosteron undekanoat**'ın da ruh hali üzerine olan etkileri konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda yapılan farklı araştırmalar benzer ve farklı sonuçları da beraberinde getirmiştir. On ayrı ruhsal durum parametresinin gözlemlendiği çalışmamızda ise "değişken davranış" tanımlı parametre dışındaki tüm parametrelerde, parametrenin olumlu yöne kayması (artma veya azalma) şeklinde değişiklik gözlenmiştir. Bunların sonucunda da hastalarda anlamlı 'ruh hali düzelmesi' tesbit edilmiştir. Bu değerlendirmede de plasebo etki derecesini belirlemek mümkün değildir. Ancak aynı parametrelerin değerlendirmesi ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalar oldukça fikir vericidir.

Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada (Skakkeback 1981) ruhsal durum parametrelerinden gerginlik-anksiyete, bitkinlik-yorgunluk parametrelerinde anlamlı azalma, bundan daha az anlamlı olmak üzere agresivite de azalma, enerjik davranışta artma tesbit edilmiştir (17). Benzer bir çalışmada ise (O'Carroll 1985) 'neşeli-canlı davranış' ve 'gevşemiş ruh hali' parametrelerinde anlamlı artış, gerginlik, anksiyete, yorgunluk ve huzursuzlukta ise azalma saptanmıştır (18). Başka bir çalışmada ise (Franchimont 1978) hastalarda fiziksel aktivite artışı yanısıra bundan daha belirgin mental aktivite artışı gözlenmiştir (21). Sonuçların benzerliklerinin yanısıra farklılıkların da bulunması bu konuda daha detaylı çalışmalara olan ihtiyacı göstermektedir.

Çalışmamızın son bölümünde hastalara uygulanan anket ile yapılan değerlendirme ise tamamen hastaların tedavi ile ilgili izlenimlerini yansıtması açısından dikkat çekicidir. Bu değerlendirmede "libido artışı" hastaların hemen yarısı tarafından tedavinin en belirgin sonucu olarak bildirilmiştir. Bu bulgu **testosteron undekanoat** ile yapılan çalışmaların birçoğunda hastaların tedavinin kısa dönemi içinde farkettileri bulgu olmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle libido artışı ve ruhsal durum düzelmesi birbirini tamamlayan bulgular olarak karşımıza

çıkılmaktadır (17,21). TU tedavisi ile ejakülat miktarında belirgin artışlar gözlenebilmekte ancak bu bulgu uzun süreli kullanımlarda farkedilir hale gelmektedir (22). Çalışmamızda hiçbir hastanın 'ejakülat hacminde artışı' en önemli değişiklik olarak görmemesinin nedenleri tedavi süresinin göreceli olarak kısa olması ve varsa ejakülat miktarlarındaki nicel artışın hasta tarafından farkedilmemesi olabilir.

Çalışma sırasında hiçbir merkezden tedavi ile ilgili komplikasyon ve yan etki bildirimi olmamıştır. Çalışmanın 'güvenirlilik' çalışması olmaması nedeni ile karaciğer fonksiyon testleri uygulanmamış, prostat muayeneleri ise sadece hasta seçimi esnasında yapılmıştır. Bunun yanısıra tedavi süresinin kısalığı da bu dönem içinde komplikasyon beklenmemesine neden olmuştur. **Testosteron undekanoat** ile yapılan çok uzun süreli -10 yıllık- emniyet çalışmaları mevcut, etki ilacın yan etki ve komplikasyonlarının azlığı konusunda önemli fikir vermektedir (12).

Çalışma sonuçlarının incelenmesi ve mevcut literatür bilgisinin değerlendirilmesi sonucunda **testosteron undekanoat**'ın testosteron replasman tedavisi gereken durumlarda etkili bir oral preparat olduğu, farklı farmasetik özelliği ile mevcut oral tedavilere iyi bir alternatif teşkil ettiği düşünülebilir.

*Bu çalışma sonuçlarının istatistikî analiz raporuna göre değerlendirilerek makale haline getirilmesi Organon İlaçları A.Ş. Tıbbi Büro Müdürlüğü tarafından yapılmıştır. Organon çalışmaya katılan araştırmacılar ve ekiplerine, ayrıca bu çalışmada yer almayı kabul eden ve **testosteron undekanoat** tedavisini uygulayan hastalarımıza teşekkürü borç bilir.*

Bu çalışmada GCP (good practice) kurallarının tümünün uygulanması mümkün olmuştur..

KAYNAKLAR

- 1- Goodman and Gilman. The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition Macmillan Publishing Co Inc. New York, 1980.
- 2- Gordon, R.D. et al. Andrologia, 7: 287-296, 1975.
- 3- Nieschlag, E. In.: Bandmann, H.J. (ed.)

Klinefelter's Syndrome; Springer-Verlag, Berlin 984; 202

4- Findlay, J.C. et al J. Clin Endocrinol Metab 64, No 2: 266-268, 1987.

5- Findlay, J.C. et al J. Clin Endocrinol Metab 68, No 2: 369-373, 1989

6- Ahmed, S.R. et al J. Clin Endocrinol Metab 66, No3: 546-551, 1988.

7- Horst, H.J. et al. Klin Wochenschr, 54: 875-879, 1976.

8- Nieschlag E. et al. Acta Endocrinol (Copenh) 79: 366-374, 1975.

9- Vermeulen, A. et al. J. Clin Endocrinol Metab 34, No: 4: 730-735, 1972.

10- Vermeulen, A. Organorama, 24, No 2: 3-8, 1987.

11- Nieschlag, E. et al. Acta Endocrinol (Copenh), 102: 456-462, 1983.

12- Gooren, L. Safety of oral testosterone undecanoate. A 10-year follow up study. Sci. Serv. Int., 1989.

13- Nieschlag, E. et al. Contraception, 18: 607-614, 1978

14- Mies, R., Krempl, S. Med Welt 31: No 17: 619-621, 1980.

15- Wu F.C.W. et al. Int. J. Androl 1: 270-278, 1978.

16- Franchi, et al. Int. J Androl 1: 270-278, 1978.

17- Skakeback N.E. et al. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: A double blind controlled study. Clin Endocrinol 14: 49-61, 1981.

18- O'Carroll, R., Shapiro, C., Bancroft, J. Androgens, behaviour and nocturnal erection in hypogonadal men: The effects of varying the replacement dose Clin Endocrinol, 23, 527-538, 1985.

19- Rüedi, B., Magrini, G. Testosterone undecanoate treatment in impotent males: A double-blind randomized study; Paper presented at the Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston, Massachusetts; 6-9 October, 1988.

20- Krestser, D.M., Simpson, R.W., Wilson, J.D., Rennie, G.C. et al Androgens and sexual behaviour. In: Proceedings of the 10th Congress of the Australian Society for Psychosomatic Obs. and Gyn.

21- Franchimont, P., Kicovic, P.M. et al. Effects of oral testosterone undecanoate in hypogonadal male patients. Clin Endocrinol 9: 313-320, 1978.

22- Della Casa L. et al. In: Menchini Fabris G.F. et al. (eds.) Therapy in Andrology; Pharmacological, surgical and psychological aspects; Proceedings of an Int. congress, Pisa 21-24 June, Amsterdam, Exc Med 78-76, 1982.