

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Postmenopozal kadınlarda testosteron hormonunun cinsel disfonksiyon tedavisindeki önemi: literatürün gözden geçirilmesi

The importance of testosterone in treatment of sexual dysfunction in postmenopausal women: a review of literature

Cem Yücel¹, Mehmet Zeynel Keskin¹, Özgür Çakmak¹, Zafer Kozacıoğlu¹

ÖZ

Kadın cinsel disfonksiyonu, kadınların %38–63'ünü etkileyen birçok sebebe bağlı bir problemdir. Menopozla birlikte hormonal dengenin değişmesi, kadının cinsel disfonksiyonunu artırır. Postmenopozal dönemde östrojen ile birlikte testosteron da azalır. Menopozla ortaya çıkan androjen yetersizliği, östrojen azalmasından bağımsız olarak, kronik yorgunluk, depresyon, libido azalması ve cinsel disfonksiyona yol açar. Günümüze kadar yapılmış birçok çalışma, postmenopozal kadınlarda testosteron kullanımının, östrojen terapisinden bağımsız olarak, cinsel istek, cinsel uyarılma, vajinal kan akımı, orgazm sıklığı ve cinsel tatmini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Mevcut bilgiler androjenlerin kadın cinsel fonksiyonlarında önemli rol oynadığını göstermektedir. Cinsel disfonksiyonu olan postmenopozal kadınlarda transdermal testosteronun tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir. Hâlen postmenopozal cinsel disfonksiyon semptomlarının tedavisinin testosteron veya östrojen-testosteron kombinasyonu şeklinde bir hormon preparatı kullanımı için onay alınmamıştır. Testosteron kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koyacak uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır. Bu derlemede testosteron hormonunun postmenopozal kullanımının cinsel disfonksiyon tedavisindeki önemi literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: testosteron, menopoz, tedavi

ABSTRACT

Female sexual dysfunction is a problem associated with many causes affecting 38–63% of women. Alteration of hormonal balance with menopause causes female sexual dysfunction. Testosterone and estrogen levels decrease in the postmenopausal period. Menopause-induced androgen insufficiency may lead to chronic fatigue, depression, decreased libido and sexual dysfunction independent of estrogen deprivation. Many studies have reported that use of testosterone in postmenopausal women positively affects sexual desire, sexual arousal, vaginal blood flow, orgasm frequency and sexual satisfaction. The current data shows that androgens play an important role in female sexual functions. It is shown that transdermal testosterone may be effective in the treatment of postmenopausal women with sexual dysfunction. Currently, no hormone preparation such as testosterone or estrogen-testosterone has been approved in the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. In this review, the importance of postmenopausal use of testosterone hormone in sexual dysfunction treatment has been discussed with the guide of current literature

Keywords: testosterone, menopause, treatment

Cinsel sağlık, insanın yaşam kalitesinin en önemli göstergelerinden biridir. Kadın cinsel disfonksiyonu, kadınların %38–63'ünü etkileyen yüksek prevalanslı bir problemdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre cinsel sağlık; kişilik, iletişim ve aşkı arttıran yollarla, cinsel varoluşun bedensel, duygusal, entelektüel ve sosyal yönlerinin bütünleşmesidir.^[1] Amerikan Ürolojik Hastalıklar Vakfı (AFUD) tarafından, beş ülkeden cinsel işlev bozukluğu

üzerine uzman 19 bilim adamı toplanarak, cinsel işlev bozuklukları sınıflandırmasını oluşturmuşlardır.^[2] Buna göre, cinsel işlev disfonksiyonu dört ana başlıkta toplanmıştır. Bunlar; cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozukluğu, orgazm bozukluğu ve cinsel ağrı bozukluklarıdır.

Kişinin partnerinin cinsel sorunları, çalışma hayatı, stres ve günlük yaşam sorunları gibi pek çok faktör, kadın cinsel fonksiyonlarını dolaylı olarak etkiler. Cinsel sorunların çözümü kişinin hayat kalitesini artırır.

Yunanca kökenli ay ve kesilme kelimelerinden türetilmiş olan menopoz terimi, ilk olarak Fransız hekim Gardanne tarafından 1821 yılında kullanılmış^[3]; mens olmadan geçen 12 ayın sonunda beraberinde overyan hormon sekresyonunun azalması olarak tanımlanmıştır. Kadınlarda overyan follüküller, menopoz sonrasında hiç kalmayacak şekilde, doğumdan itibaren azalmaya başlar. Azalma otuz-

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Cem Yücel
Yenişehir Mah., Gaziler Cad. No: 468, Konak, İzmir / Türkiye
Tel. +90 537 6676983
E-mail: meclecuy@hotmail.com

Geliş / Received: 10.03.2017

Kabul / Accepted: 22.03.2017

lu yaşların ortalarında hızlanır ve kırklı yaşların ortalarına gelindiğinde oldukça az sayıda follükül kalır ve menopoza girilmesiyle follüküller tamamen tükenir. Bu süreçte, kadınlarda hormonal değişimlerin yanında fizyolojik, duygusal, psikolojik ve seksüel değişimler de yaşanır. Postmenopozal kadınlar; depresyon, evlilik problemleri, seksüel istekte azalma, yetersiz ve geç uyarılma, orgazma ulaşmada güçlük, orgazmik kasılmalar ve orgazm yoğunluğunda azalma, disparoni, cinsel ilişki sıklığında azalma ve seksüel aktivitede üriner inkontinans gibi sorunlar yaşayabilir.^[3,4]

Dolaşımda bulunan androjenlerin kaynağı, overler ve adrenal bezlerdir. Temel androjenik steroidler; testosteron (T), androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve dihidrotestosterondur (DHT). Androjenik potansiyeli belirleyen temel steroid hormon testosterondur. Testosteronun yaklaşık %50'si androstenedionun periferik aromatzasyonu sonucu oluşurken, geriye kalan testosteron adrenal bezler ve overlerin ortak ve eşit katkısıyla oluşur. Ancak, adet döngüsünün ortalarında overlerin katkısı %10–15 civarında artar.^[4] Menopozla birlikte, plazma androstenedion seviyesi menopoz öncesinin yaklaşık yarısına iner. Postmenopozal androstenedionun büyük bir kısmı adrenal kaynaklı olup, overlerin buna katkısı sınırlıdır.^[5] Diğer taraftan, plazmadaki DHEA-S'in plazma seviyesi, adrenal androjen üretimini gösteren temel gösterge olarak kabul edilir ve menopozdan bağımsız olarak, yaşlanma ile düşer. Premenopozal kadınların günlük ortalama testosteron üretimi 200–300 µg'dır.^[6] Testosteron, 5α-redüktaz ile daha potent androjen olan DHT'a ya da aromataz aktivitesi ile östrojene dönüşür. Dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı (%97–99) seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) veya albümine bağlıdır ve sadece %1–3 gibi az bir kısmı serbest testosteron şeklinde olup, hedef organlarda hücresele reseptörlere bağlanabilir. Kırklı yaşların ortalarına gelindiğinde, total testosteron seviyesi önceki düzeyinin yaklaşık yarısına iner ve ilerleyen yaşla birlikte daha da düşer.^[7] Kadınlarda SHBG seviyesi de yaşla birlikte azaldığından, serbest testosteron seviyesinde anlamlı bir düşme gözlenmeyebilir. Doğal menopoz sürecinin aksine, cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi ile menopoz oluşturulduğu zaman, fonksiyonel overyan doku hiç kalmaz ve bu da çok daha düşük testosteron seviyeleri ile sonuçlanır.^[8]

T ve diğer androjenler etkilerini androjen reseptörleri (AR) üzerinden gösterir. İnsan AR geni, sistin, adenin ve guanin (GGC ve CAG) tekrarı içeren iki kısa kol içerir. Birçok çalışma, bu tekrarların AR fonksiyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir meta-analizde, androjenik alopesi ile CAG veya GGC polimorfizmi arasında ilişki bulun-

mazken, Stu1 polimorfizmi ile androjenik alopesi arasında bulunmuştur.^[9] Wang ve ark., polikistik over sendromlu kadınların 2/3'ünde granüloza hücrelerinin DNA zincir bağlanma bölgesinde iki AR gen ek varyantı saptayıp, bu gen ek varyantlarının androjen metabolizmasında etkin rol aldığını göstermişlerdir.^[10]

Birçok çalışma, kadın cinsel disfonksiyonu ile androjen düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde, T'nin intranasal kullanımının cinsel işlevlere olumlu etkisi olduğu ve üç günde bir uygulamayla bile bu olumlu etkinin sürdüğü gösterilmiştir.^[11,12] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yaşları 19–65 arasında değişen 560 kadının androjen düzeyleri ile kadın seksüel fonksiyon indeksi ile ölçülen cinsel istekleri karşılaştırılmış ve T düzeyleri ile cinsel istek arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^[13] Randolph ve ark., T düzeyleri ile masturbasyon sıklığı, cinsel istek ve uyarılma arasında pozitif anlamlı ilişki saptamışlardır.^[14] Avusturya'da, yaşları 18–75 arasındaki 1423 kadının dahil edildiği bir çalışmada, T ile cinsel fonksiyonlar arasında ilişki gözlemlenmemiştir. Buna rağmen bu çalışmada, 45 yaş üstü kadınlarda azalmış cinsel isteğin yaşa göre DHEA-S düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur.^[15] Bu üç çalışmada, kadınlarda androjen düzeyleri ile cinsel fonksiyonlar arasında ilişki saptanmasına rağmen, normal cinsel isteği olan kadınlar ile azalmış cinsel isteği olan kadınları ayıracak kesin T düzeyi belirlenememiştir.

Östrodiol (E2) ve testosteron kullanan altı cerrahi menopozal kadın ile beş premenopozal kadının, cinsel uyarıya cevap olarak beyin aktivitelerindeki değişimin manyetik rezonans görüntüleme ile kaydedildiği çalışmada, E2 ve T'un cinsel uyarı süresince limbik sistemde artmış aktivite oluşturduğu gözlenmiştir.^[16] Bir başka çalışmada, 76 postmenopozal E2 ve T kullanan kadın, randomize olarak iki gruba bölünüp, gruplardan birinde aromataz inhibitörü olan letrozole başlanıp, 16 hafta takip edilmiştir. On altı hafta sonunda, iki grupta da benzer şekilde T artışı ve cinsel fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. Bu çalışmayla, postmenopozal kadınlarda testosteronun cinsel fonksiyonlar üzerine etkisinin, aromatazasyondan bağımsız olduğu anlaşılmıştır.^[17] Cerrahi olarak menopozu giren ve cinsel istek bozukluğu bulunan kadınlarla yapılan iki büyük çalışma, transdermal T bant (300 µg/dl) ile beraber eşzamanlı oral östrojen alanlar sadece östrojen alanlarla kıyaslandığında, kadınların cinsel istekte artışın yanı sıra doyurucu cinsel aktivitenin sıklığında istatistiksel anlamlı bir artış yaşadıklarını göstermiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, T bant kullanan kadınlarda, uyarılma, orgazm, haz, ilgi, endişe düzeylerinde anlamlı düzelmeler de görülmüştür. Androjenik yan etkilerin genel insidansı az olmakla beraber, tes-

tosteron grubunda hafifçe daha yüksek gözlenmiş ve yan etkiler testosteron ve plasebo grupları arasında genel olarak benzer bulunmuştur.^[18,19]

Günümüze kadar yapılmış çalışmalar, postmenopozal kadınlarda T kullanımının östrojen terapisinden bağımsız olarak cinsel istek, cinsel uyarılma, vajinal kan akımı, orgazm sıklığı ve cinsel tatmini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmaların en büyüğü ve en uzun süreni, östrojen tedavisi almayan 814 cerrahi veya doğal yolla menopoza girmiş kadının randomize 150 µg transdermal T uygulanan, 300 µg transdermal T uygulanan ve plasebo olarak üç gruba bölünmesiyle yapılmıştır. Hastalar iki yıl takip edilmiştir. Cinsel tatmin artışı, 300 µg transdermal T alan grupta plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Transdermal T uygulamasının etkinliğinin, 3. aya kadar arttığı sonrasında plato yaptığı gözlenmiştir.^[20] İki geniş katılımlı çalışmada, cinsel disfonksiyon tedavisinde transdermal T kullanımının olumlu etkisi gösterilememiştir.^[21]

Yapılan çalışmalarla, cinsel disfonksiyonu olan kadınlarda, transdermal T yanı sıra transvajinal T uygulamasının da tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir. Androjen reseptörleri, vajinal mukoza ve submukozada yoğun olarak bulunur.^[22] Bu yoğunluğun yaş ile azaldığı bilinmektedir. T, vazodilatör etkisiyle vajinal kan akımını arttırabilmektedir. Bu etkisi, vajinal atrofi olan hastalarda lubrikasyonu arttırıcı etki ortaya çıkarır. Seksen sağlıklı postmenopozal kadınla yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, transvajinal T kullanan kadınlarda cinsel istek, lubrikasyon, cinsel tatmin ve disparonide düzelmeye, plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^[23] Bir diğer çalışmada ise, meme kanseri sebebiyle aromataz inhibitörü tedavisi alan 21 postmenopozal kadın, vajinal atrofi tedavisi için 150 ve 300 µg transvajinal T uygulanan iki gruba bölünmüş ve 300 µg uygulanan grupta atrofik vajinit semptomlarında azalma saptanmış, ayrıca bu grupta vajinal pH'nın 5,5'ten 5'e gerilediği ve ortalama vajinal matürasyon indeksinin %20'den %40'a yükseldiği gözlenmiştir.^[24]

T güvenilirliği üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, menopozal kadınlarda T kullanımının yan etkisinin az olduğu gözlenmiştir. Suprafizyolojik dozlarda T kullanımının, akne, hirsütizm, ses kalınlaşması ve androjenik alopesi gibi yan etkileri olabilmektedir. Transdermal T ile tedavi edilen kadınların kan lipid, glukoz düzeyleri ve karaciğer fonksiyonlarında plaseboya göre anlamlı değişim saptanmamıştır.^[25] Ayrıca, yapılan çalışmalarda endometriyal yan etki ve mamografik yoğunluk değişimi saptanmamıştır. Yapılan birçok çalışma, T kullanımının meme kanseri üzerine etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.^[26]

Sonuç olarak; mevcut bilgiler androjenlerin kadın cinsel fonksiyonlarında önemli rol oynadığını göstermektedir. Cinsel disfonksiyonu olan postmenopozal kadınlarda, transdermal testosteronun tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir. Hâlen, postmenopozal cinsel disfonksiyon semptomlarının tedavisinde testosteron veya östrojen-testosteron kombinasyonu şeklinde bir hormon preparatı kullanımı için onay alınmamıştır. T kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koyacak uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Butler PA. Sexual health –a new focus for the WHO. *Progress in Reproductive Health Research* 2004;67:1–8.
2. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888–93.
3. Bayram GO, Şahin NO. Hysterectomy's psychosexual effects in turkish women. *Sex Disabil* 2008;26:149–58.
4. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53. doi: 10.1210/jc.2005-0212
5. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2832–8. doi: 10.1210/jcem.85.8.6740
6. Zumof B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma estosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429–30. doi: 10.1210/jcem.80.4.7714119
7. Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15. doi: 10.1210/jc.2011-2134
8. Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, Raverot G, Déchaud H, Grenot C. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:53–9. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.020
9. Zhuo FL, Xu W, Wang L, Wu Y, Xu ZL, Zhao JY. Androgen receptor gene polymorphisms and risk for androgenetic alopecia: a metaanalysis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:104–11. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04186.x
10. Wang F, Pan J, Liu Y, Meng Q, Lv P, Qu F, et al. Alternative splicing of the androgen receptor in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:4743–8. doi: 10.1073/pnas.1418216112
11. Topic B, Tavares MC, Tomaz C, Mattern C. Prolonged effects of intra-nasally administered testosterone on proceptive behavior in female capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Behav Brain Res* 2007;16:60–8. doi: 10.1016/j.bbr.2007.01.011
12. Tavares MC, Topic B, Abreu C, Waga I, Gomes U, Tomaz C, et al. Effects of intra-nasally administered testosterone on proceptive behavior in female capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Behav Brain Res* 2007;16:33–42. doi: 10.1016/j.bbr.2007.01.004

13. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, Læssøe NC, Lundqvist M, Cohen AS, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358–73. doi: 10.1111/jsm.12774
14. Randolph JF Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:258–66. doi: 10.1210/jc.2014-1725
15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91–6. doi: 10.1001/jama.294.1.91
16. Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, Swinney DA, Chang JR. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brain-activation patterns in postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:528–37. doi: 10.1097/01.gme.0000188737.46746.cd
17. Davis SR, Goldstat R, Papalia MA, Shah S, Kulkarni J, Donath S, et al. Effects of aromatase inhibition on sexual function and wellbeing in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized placebo controlled trial. *Menopause* 2006;13:37–45. doi: 10.1097/01.gme.0000168061.32917.83
18. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944–52. doi: 10.1097/01.AOG.0000158103.27672.0d
19. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 2004;11:120–30. doi: 10.1097/01.GME.0000075502.60230.28
20. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17. doi: 10.1056/NEJMoa0707302
21. Snabes MC, Zborowski JD, Simes SM. Libigel (testosterone gel) does not differentiate from placebo therapy in the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med* 2012;3:171.
22. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, Armillotta F, Battaglia C, Costantino A, et al. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res* 2013;25:7–11. doi: 10.1038/ijir.2012.25
23. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:1262–70. doi: 10.1111/jsm.12473
24. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011;16:424–31. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0435
25. Davis SR. Cardiovascular and cancer safety of testosterone in women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:198–203. doi: 10.1097/MED.0b013e328344f449
26. Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas* 2013;76:342–9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.002