

Parkinson's disease is a risk factor for late onset hypogonadism: a cross-sectional, controlled study

Parkinson hastalığı sonradan başlayan hipogonadizm için bir risk faktörüdür: kesitsel, kontrol gruplu çalışma

Mustafa Aydın¹, Mustafa Kadihasanoğlu¹, Haydar Güler¹, Umut Sarioğulları¹, Gülay Kenangil², Cengiz Miroğlu¹, Muammer Kendirci¹

ABSTRACT

Objective: There might be a link between Parkinson's disease (PD) and late onset hypogonadism (LOH) as both present with are similar non-motor symptoms. Therefore, our aim was to investigate prevalence and associates of LOH in PD patients.

Material and methods: This study enrolled 45 males with PD patients and 45 controls. A detailed medical and sexual history was obtained, and a physical examination was performed in all subjects. Blood samples were obtained to measure the hormonal and biochemical status. Questionnaires, including AMS-SF, IIEF, BDI, UPDRS and FSS, were used for symptoms of LOH and PD. All data sets were statistically compared using the T, chi-square, Fisher exact and Mann-Whitney U tests where appropriate and a p value of <0.05 was considered as significant.

Results: Mean age in both groups was comparable (p=0.07). Mean total and subgroup scores of AMS-SF in PD patients were significantly higher than controls (p<0.0001). Similarly, mean total, free and bioactive testosterone values in PD patients were significantly lower than controls (p<0.05). Percentage of patients with biochemical hypogonadism was 36% in PD patients and 10% in controls (p=0.012). When mean AMS-SF scores were compared between the groups, 86% of PD patients and 30% of controls exhibited lower scores than the cut-off level of 26 (p<0.0001). Mean IIEF and subgroup scores for patients with PD were found to be significantly lower than controls (p<0.001).

Conclusion: This cross-sectional, controlled study demonstrated the relationship between PD and LOH. Additionally, we showed an increased rate of ED in PD patients.

Key words: Aging; late onset hypogonadism; parkinson's disease; testosterone.

ÖZET

Amaç: Benzer non-motor semptomlar göstermesi nedeniyle Parkinson hastalığı (PH) ve Geç Başlayan Hipogonadizm (GBH) arasında bir bağlantı olabilir. Bu yüzden bu kesitsel, kontrol gruplu çalışmada, PH tanısı almış olgularda, GBH prevalansını ve bağlantılarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya PH tanısı almış 45 erkek hasta ve PH olmayan 45 kontrol birey alındı. Tüm olgular; ayrıntılı tıbbi ve seksüel öykü, fizik muayene, hormonal ve biyokimyasal analizlerle değerlendirildi. PH ve GBH semptomlarının değerlendirilmesi için geçerlilik çalışmaları yapılmış sorgulama ölçekleri kullanıldı (IIEF, AMS-SF, BDI, UPDRS ve FSS). Elde edilen veriler ki-kare, Mann-Whitney U, Fisher Exact ve T testleri kullanılarak karşılaştırıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: PH ve kontrol grubunun ortalama yaşları benzerdi (64.6 vs 61.6 yıl, p=0.07). Ortalama toplam AMS-SF ve alt grup skorları PH grubunda kontrole göre kuvvetli anlamlı olarak yüksek saptandı (39.9 vs 24.7; p<0.0001). Buna paralel olarak toplam, serbest ve biyoaktif testosteron değerleri de PH grubunda kontrole göre anlamlı düşük bulundu (p<0.05). PH olanların %36'sında ve kontrollerin % 10'unda biyokimyasal hipogonadizm saptandı (p=0.012). AMS-SF skorları normal değerlerin üzerinde bulunan birey oranı PH grubunda %86 iken kontrol grubunda %30 bulundu (p<0.0001). PH grubundaki ortalama IIEF ve alt grup skorları da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük saptandı (p<0.001).

Sonuç: Bu çalışmanın verileri, PH olanlarda GBH ve ED'nin daha sık görüldüğünü ortaya çıkarmaktadır.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı; geç başlayan hipogonadizm; testosteron; yaşlanma.

¹Clinic of 2nd Urology, Şişli Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Clinic of Neurology, Şişli Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Submitted:
19.01.2012

Accepted:
11.06.2012

Correspondence:
Muammer Kendirci
Liv Hospital Ulus, Üroloji Kliniği,
Ahmet Adnan Saygun Cad.,
Canan Sk., No: 5
Ulus, Beşiktaş, İstanbul, Turkey
Phone: 0212 444 45 48
E-mail:
mkendirci@superonline.com

©Copyright 2012 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010'da yayınladığı ve 193 ülkeyi kapsayan ölçümlerinde, ülkemizdeki erkeklerin yaşam beklentisinin son 7 yılda 5 yaş artarak 72'ye ulaştığı gösterilmiştir.^[1] Ayrıca, Türkiye'de 60 yaş üzeri nüfus da 1960'tan bu yana %57 artarak 10 milyona yaklaşmıştır.^[2] Bu yüzden yaşlıların daha kaliteli bir yaşam sürdürmesi için çabalar artmış ve erkeklerdeki androjen eksikliği de giderek ilgi gösterilen bir konu haline gelmiştir.

Geç başlayan hipogonadizm (GBH) ilerleyen yaşla ilişkili klinik ve biyokimyasal bir sendrom olup testosteron eksikliğine bağlı semptomlar ve serum testosteron seviyesindeki azalmayla karakterizedir.^[3-7] Yapılan çalışmalarda kan testosteron düzeylerinin yaşla birlikte ilerleyici şekilde düştüğü ve 60 yaş üzerindeki erkeklerin önemli bir yüzdesinde normalin altında olduğu gösterilmiştir.^[8-11]

Parkinson hastalığında testosteron düzeyleri normalin altına düşmekte ve bununla ilişkili olabileceği düşünülerek Parkinson hastalığı semptomlarıyla testosteron yetmezliği semptomları arasındaki bağlantılar üzerinde durulmaktadır.^[12-14] Testosteron yetmezliği olan Parkinson hastalarında bazı motor olmayan semptomlar tedaviye dirençli olabilmekte ve hastalık daha şiddetli seyredebilmektedir. Ayrıca, bu hastalar testosteron tedavisinden de fayda görmektedir.^[15]

Parkinson hastalığı ve testosteron yetmezliği birlikteliği gösterilmesine rağmen bu iki klinik durumun birbirini nasıl etkilediği tam olarak aydınlatılamamıştır. Testosteronun substantia nigra ve striatumda hücre ölümünü ve dopamin transmisyonunu düzenlediği gösterilmiştir.^[16-18]

Bu çalışmada Parkinson hastalığı tanısı almış olgularda GBH'nin prevalansı ve bağlantılarını benzer yaş kontrol grubuyla karşılaştırmayı ve testosteron düzeyleri ile Parkinson hastalığının motor ve motor olmayan semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler

Çalışmaya, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra 2007-2009 yılları arasında Parkinson hastalığı tanısı konulmuş olan 45 erkek hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş grubunda Parkinson hastalığı olmayan 45 erkek yazılı bildirilmiş onayları alınarak dahil edildi.

Parkinson'lu hastalar için çalışmaya dâhil edilme ölçütleri; Parkinson hastalığı tanısı almış ve cinsel aktif olmak şeklinde belirlendi. Karaciğer yetmezliği, tanı almış endokrinolojik bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği, ürolojik kanseri olanlar ve psikiyatrik nedenlerle tanı alan ve tedavi altında olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Ayrıca, son 3 ay içinde erektil disfonksiyon (ED) için tedavi alanlar ve herhangi bir hormon tedavisi görenler de çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalar ayrıntılı tıbbi anamnez ve seksüel öyküyle değerlendirildi. Detaylı genital muayeneyi de içeren fizik muayeneleri yapıldı. Parkinson'lu hastalar ve kontrol grubu olguların testis hacimleri orkidometreyle ölçüldü.

İlk değerlendirmeden sonra hastaların albümin, toplam testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve testosteronu 230-350 ng/dL arasında olanlarda primer ve sekonder hipogonadizm ayırımı için folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon ve prolaktin düzeyleri ölçümleri yapıldı. Hastalara gruplar halinde randevu tarihi verilerek, randevuya 12 saat açlık sonrası sabah gelmeleri söylendi, kan örnekleri sabah 08.00-11.00 saatleri arasında alındı. Araştırmanın belirtilen zamanlarında yapılması planlanan tüm biyokimyasal ölçümler aynı laboratuarda yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgular nöroloji ve üroloji ekiplerince ayrı ayrı ayrıntılı şekilde değerlendirildi. Parkinson hastalarında hastalığın motor semptomlarını değerlendirmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) ve motor olmayan semptomlardan yorgunluğu değerlendirmek için Yorgunluk Şiddeti Ölçekleri (FSS) kullanıldı. Daha sonra çalışmaya dâhil edilen bütün hastaların seksüel anamnezi de içeren ayrıntılı değerlendirmesi ve orkidometreyle testis hacimlerinin ölçümünü içeren fizik muayeneleri yapıldı. Hipogonadizm semptomlarını ölçmek için Yaşlanan Erkek Semptom Ölçeği (AMS-SF) ve seksüel fonksiyonları için de Uluslararası Erektile Fonksiyon Ölçeği (IIEF) kullanıldı. Psikojenik durumları Beck Depresyon Ölçeği'yle (BDÖ) değerlendirildi.

Çalışmamızdan elde edilen veriler, NCSS 2000 programıyla istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler ki-kare, Mann-Whitney U, Fisher Exact ve Student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili değişkenler arasındaki bağıntıyı hesaplamak için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Sayısal değerler, ortalama±standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 45 Parkinson hastası ve 45 Parkinson hastalığı olmayan olgular, kontrol grubu olarak dâhil edildi. Parkinson hastalarının yaş ortalaması 64.62±7.89 yıl, kontrol grubunun ise 61.62±7.61 yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.070). Parkinson'lu hasta grubuyla kontrol grubunun vücut kitle indeksi açısından kıyaslamada her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi (p=0.054). Olguların demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmanın her iki grubu, eşlik eden morbit hastalıklar açısından karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında yapılacak kıyaslamalardaki sonuçlar üzerine etki edebilecek istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p>0.05). Olgulara eşlik eden morbit durumlar Tablo 2'de verilmiştir.

Grupların AMS-SF'ye göre yapılan karşılaştırmalarında toplam ve alt grup skorları arasında Parkinson'lu hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.0001$). Parkinson grubunun skoru ortalama 39.93 ± 11.22 iken, kontrol grubunun AMS-SF skoru ortalama 24.70 ± 6.47 bulundu. AMS-SF'nin tüm alt skorları da (somatik, psikojenik, seksüel) Parkinson grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0.0001$). Parkinson'lu hastalar ve kontrol olguların AMS-SF skorları Tablo 3'te verilmiştir.

Semptomların şiddetine bakıldığında; Parkinson hastalarının %16'sında hafif, %44'ünde orta %26'sında de şiddetli semptomlar belirlenmiş olup hastaların çoğunun (%70) orta ve şiddetli semptomları olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise olguların %23'ünde hafif, %7'sinde orta şiddette semptom saptanırken şiddetli semptomu olan hasta görülmedi. Orta ve şiddetli semptomu olan hasta sayısı Parkinson grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.0001$).

Her iki grup erektil fonksiyon açısından karşılaştırıldıklarında, Parkinson'lu hasta grubunun IIEF skorlarının kontrol grubundan istatistiksel açıdan güçlü olacak şekilde daha düşük sonuçlar verdiği görüldü ($p<0.001$). IIEF'in alt grupları arasında yapılan değerlendirmede tüm IIEF alt gruplarında (erektil fonksiyon, cinsel istek, orgazmik fonksiyon, cinsel ilişki memnuniyeti ve tümünden memnuniyet) Parkinson'lu hastalarda kuvvetli anlamlı olarak daha düşük sonuçlar saptandı ($p<0.001$). Olguların IIEF skorları Tablo 4'te verilmiştir.

Her iki grupta psikojenik durumun değerlendirilmesi için BDÖ kullanıldı ve Parkinson'lu hastalarda Beck skoru anlamlı olarak yüksek bulundu (8.49 ± 8.76 , 2.18 ± 3.12 , $p<0.0001$).

Özellikle hipogonadizmin en önemli biyokimyasal göstergesi olan biyoaktif testosteron yanı sıra toplam testosteron ve serbest testosteron değerleri de Parkinson hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). Testosteron değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Her iki grubun hipogonadizm açısından anormal ölçülen parametre yüzdelere bakıldığında toplam testosteron düzeyi normal düzeyin altında olan olgu yüzdesi Parkinson grubunda %20 iken kontrol grubunda %10 bulundu ($p=0.044$). Serbest testosteron düzeyi Parkinson'luların %27'sinde, kontrol grubun %10'unda düşük hesaplandı ($p=0.025$). Biyoaktif testosteron düzeyi Parkinson'luların %11'inde düşük hesaplanmışken kontrol grubunda bu oran %3.7 bulundu ($p=0.032$).

Hastaların %86'sı AMS-SF'ye göre semptomatik bulunurken, bu oran kontrol grubunda %30 olarak hesaplandı. Ayrıca, IIEF skoruna göre Parkinson hastalarının %95.4'ünde herhangi bir şiddette ED mevcutken, kontrol grubundakilerin %47.2'sinde ED saptandı ($p<0.0001$). Bu bulgular sonucunda hem testosteron düzeyleri normalin altında olan hasta yüzdesi hem de semptomatik hasta yüzdeleri Parkinson grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 3).

Tablo 1. Parkinson ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Parkinson	Kontrol	p
Olgu sayısı	45	45	
Yaş (yıl)	64.62±7.89	61.62±7.61	0.070
VKİ (kg/m ²)	25.63±3.96	27.19±3.95	0.054
Sigara içenler (%)	40	38	0.12
Ortalama sigara kullanım süresi (paket-yıl)	34.61±17.91	28.43±28.18	0.051
Total testosteron	427.73±117.77	502.14±186.96	0.028
Serbest testosteron	8.39±2.84	10.69±4.38	0.008
Biyoaktif testosteron	190.93±58.18	242.37±97.23	0.003

VKI: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Parkinson ve kontrol grubunda eşlik eden morbit durumlar

	Parkinson	Kontrol
İskemik Kalp Hastalığı	%6	%6
Diyabetes Mellitus	%11	%4
Hipertansiyon	%11	%6
Dislipidemi	%20	%13
Benign Prostat Hiperplazisi	%6	%6
İskemik Kalp Hastalığı+Hipertansiyon	%4	%2
Diyabetes Mellitus+Hipertansiyon	%4	%2
Gastrointestinal Sistem Hastalığı	%2	%2

Toplamda Parkinson'lu hastaların %36'sında biyokimyasal olarak hipogonadizm saptanırken bu oran kontrol grubunda %10 olarak hesaplandı ($p=0.012$). Klinik olarak baktığımızda AMS-SF ölçekleri normalin üstünde çıkan hasta oranı Parkinson grubunda %86 iken kontrol grubunda bu oran %30'da kaldı ($p<0.0001$). Sonuçta hem klinik hem biyokimyasal hipogonadizmi olan hasta yüzdesi de Parkinson'lu hastalarda kontrol grubuna göre (%36'ya %10) anlamlı yüksek bulundu ($p=0.012$) (Tablo 3).

Parkinson hastalığı şiddeti ve motor semptomların değerlendirildiği UPDRS ve motor olmayan semptomlardan yorgunluğun değerlendirildiği FSS'yle biyoaktif testosteron, AMS-SF ve IIEF skorları ilişkisi incelendiğinde ise sadece UPDRS'le IIEF toplam skoru ve alt gruplardan cinsel ilişki memnuniyeti ve orgazmik fonksiyon arasında negatif korelasyon saptandı. Testosteron düzeyleri ve Parkinson hastalığı semptom ölçekleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmanın verileri, Parkinson hastalığı olanlarda GBH prevalansının benzer yaş kontrol erkeklerden daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla beraber bu çalışmada, Parkinson hastalarında GBH'nin hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerinin benzer yaş kontrol grubuna göre anlamlı şekilde bozulduğu gösterilmiştir. GBH'nin gerçek belirteci olan biyoaktif testosteron düzeyinin yanı sıra toplam ve serbest testosteron da Parkinson hastalarında daha düşük bulunmuştur ve semptomların şiddeti açısından değerlendirildiğinde Parkinson hastalarının semptomlarının daha şiddetli olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, Parkinson hastalarında benzer yaş kontrol erkeklere göre daha yüksek oranda ED olduğu belirlenmiştir. Biyoaktif testosteron ve Parkinson hastalığı motor ve motor olmayan semptomları arasındaki ilişki incelendiğinde ise, testosteron seviyeleriyle semptomlar arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Parkinson hastalığı, motor semptomların yanında yorgunluk, apati, depresyon, anksiyete, seksüel disfonksiyon ve kognitif bozukluklar gibi motor olmayan semptomları da olan kronik nörodejenaratif bir hastalıktır.^[19-23] Testosteron yetmezliği 60 yaş üstü hastalarda %20-25 oranında görülmekte olup semptomları Parkinson hastalığı motor olmayan semptomlarıyla benzerlik göstermektedir.^[15,19,24] Bazı çalışmalarda Parkinson hastalarında testosteron düzeylerinin normalin altında olduğuna dair sınırlı oranda veri bulunmaktadır.^[19,25] Özellikle hafıza kaybı, depresyon, anksiyete, irritabilite, insomnia ve seksüel fonksiyon bozukluğu gibi Parkinson hastalığı motor olmayan semptomlarının hastalığa mı yoksa testosteron yetmezliğine mi bağlı olduğu net değildir.^[24-26] Bu durumun aydınlatılması verilecek tedavi ve tedaviye yanıt açısından oldukça önemlidir.

Testosteron ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmasa da seks steroidlerinin substantia nigra ve striatumda hücre ölümünü ve dopamin transmisyonunu düzenlediği gösterilmiştir.^[16-18] Ayrıca, androjen reseptörlerinin tüm santral sinir sistemine dağıldığı ve testosteronun substantia nigra gelişimi için esansiyel olduğu belirlenmiştir.^[27,28] Parkinson hastalığı olanlarda serbest ve biyoaktif testosteron düzeylerinde nasıl bir değişim olduğu literatürde henüz yanıt bulamamıştır. Bu yüzden bu kontrol gruplu çalışmada testosteron düzeyleri literatürde bakıldığı gibi yalnız toplam testosteron değil serbest ve biyoaktif testosteron bakılarak gerçek değerler saptanmaya çalışılmıştır.

ABD'de 5 milyon hipogonadizimli erkek olduğu bildirilmektedir.^[29] Türkiye'de ise Türk Androloji Derneği'nin yaptığı çalışmaya göre yaşlanan erkeklerin %54.9 herhangi bir şiddette hormon eksikliği semptomları bulunmaktadır. AMS-SF'ye göre %30'unda hafif, %20'sinde orta ve %5'inde şiddetli hormon eksikliği semptomları görülmektedir. Hipogonadizm semptomu bulunma oranı Avrupa'da %45.6 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunun %30'unda, Parkinson'lu has-

Tablo 3. Parkinson ve kontrol grubunun hipogonadizm açısından karşılaştırılması

	Parkinson	Kontrol	P
AMS-SF Toplam Skor	39.93±11.22	24.70±6.47	<0.0001
Psikolojik	10.14±4.43	6.11±2.01	<0.0001
Somatik	16.55±5.54	9.80±2.56	<0.0001
Seksüel	13.30±3.70	8.80±3.52	<0.0001
Total testosteron <319 ng/mL	%20	%10	0.044
Serbest testosteron <6.5 ng/dL	%27	%10	0.025
Biyoaktif testosteron <110 ng/dL	%11	%3.7	0.032
Biyokimyasal hipogonad	36	10	0.012
Klinik hipogonad	86	30	<0.0001
Geç başlayan hipogonadizm	36	10	0.012

AMS-SF: Yaşlanan Erkek Semptom Ölçeği

Tablo 4. Parkinson ve kontrol grubunun IIEF skorları açısından karşılaştırılması

	Parkinson	Kontrol	P
IIEF-EF (erektile fonksiyon, 1-5 ve 15. soru)	11.21±6.49	18.90±6.93	<0.0001
Orgazmik Fonksiyon	4.07±3.16	7.91±3.23	<0.0001
Cinsel İstek	5.16±3.07	7.49±1.93	<0.0001
Cinsel İlişki Memnuniyeti	4.50±2.81	9.76±4.06	<0.0001
Tümden Memnuniyet	4.45±2.17	7.33±2.46	<0.0001
IIEF- EF ≤25	%95.4	%47.2	<0.0001

IIEF: Uluslararası Erektile Fonksiyon Ölçeği

tarlarının ise %86'sında AMS-SF skorları anormal bulunmuştur. Bu hastaların %70'inde de orta ve şiddetli semptomlar bulunmaktadır. Her ne kadar kontrol grubundaki olguların hipogonadizm semptomları normal popülasyona göre düşük görünse de Parkinson'lu hastaların semptomları hem kontrol grubuna göre hem de normal popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bu çalışma, Parkinson hastalığında AMS-SF'yle semptomların değerlendirildiği literatürdeki bilinen ilk çalışmadır

Okun ve arkadaşlarının^[30] 68 Parkinson, 50 Alzheimer hastasını değerlendirdiği çalışmalarında Parkinson hastalarının %35'inde toplam testosteron seviyeleri normalin altında çıkmıştır. Ayrıca, kan testosteron seviyelerinin her iki hastalıkta da yaşla beraber düştüğünü ve bu düşüşün her 10 yıl için 65.9 ng/mL olduğunu belirtmişlerdir. Huzurevinde kalan yaşlı erkekler arasında yapılan *Baltimore Longitudinal Study*'deki 35 ng/mL'lik düşüşe göre bu değer oldukça yüksektir.^[10] 91 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise hastaların %50'sinde düşük serbest testosteron seviyeleri (<70 pg/mL) saptanmış ve %93'ünde de St. Louis

Testosteron Yetmezliği Anketi pozitif çıkmıştır.^[25] Bizim çalışmamızda ise; Okun'un çalışmasına benzer şekilde, Parkinson hastalarının %36'sında testosteron yetmezliği saptanmıştır. Tüm bu çalışmalarda testosteron yetmezliğinin gerçek parametresi olan biyoaktif testosteron dikkate alınmamıştır. Ayrıca, mevcut çalışmaların hiçbirinde kontrol grubu da bulunmamaktadır.

Yaşla beraber SHBG'deki artış da göz önünde bulundurulursa, biyokimyasal olarak gerçek hipogonadların belirlenmesinde değerlendirilmesi gereken parametre biyoaktif testosteron olmalıdır. Bu yüzden bizim çalışmamızda esas değerlendirme biyoaktif testosteronla yapılmış ve elde edilen değerler kontrol grubuyla karşılaştırılarak bu anlamda en doğru şekilde gerçek hipogonadlar belirlenmiştir.

Kenangil ve arkadaşlarının^[31] yakın zamanda yaptığı 34 Parkinson hastasının değerlendirildiği çalışmada serbest testosteron seviyelerini Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuştur. Ancak, aynı çalışmada serbest testosteron seviyeleri ve Parkinson hastalığı motor olmayan semptomları arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da toplam ve serbest testosteron seviyeleri Parkinson hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, hipogonadizmin en belirgin biyokimyasal göstergesi olan biyoaktif testosteron seviyelerinin de Parkinson hastalarında kuvvetli anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, bu çalışmanın belki de en önemli bulgusu olup bundan sonra yapılacak olan özellikle de testosteron yerine koyma tedavisi verilmesi düşünülen çalışmalarda hem hastaların tedavi öncesi durumunu hem de tedaviye yanıtını değerlendirmede yol gösterici olabilir. Bu anlamda bu çalışma Parkinson hastalarında biyoaktif testosteron seviyelerinin ölçüldüğü ve anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşük bulunduğu literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda saptanan biyoaktif testosterondaki anlamlı düşüğe rağmen, testosteron ve Parkinson hastalığı motor semptomlarının değerlendirildiği UPDRS ve motor olmayan semptomlardan yorgunluğun ölçüldüğü FSS skorları arasında Kenangil'in çalışmasına benzer şekilde herhangi bir ilişki gösterilememiştir.^[31] Bu durum, hastaların Parkinson hastalığı tedavisi altında olması ve bu tedavinin Parkinsonizm semptomları üzerine olumlu etkisi olurken testosteron yetmezliği semptomlarını etkilemediği şeklinde de yorumlanabilir. Hatta eksojen dopaminerjik tedavinin cinsel istek ve erektil fonksiyon üzerine olumsuz etkisinin olduğunu bildiren bir takım çalışmalara dayanılarak, dopamin tedavisinin agonist-antagonist etkiyle testosteron yetmezliği semptomlarını daha da dirençli hale getirebileceği düşünülebilir.^[32-34]

Testosteron yerine koyma tedavisiyle Parkinson hastalığı semptomlarında anlamlı düzelme olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Serbest testosteron düzeyleri normalin altında olan Parkinson'lu hastalara testosteron yerine koyma tedavisi verilen bir çalışmada, özellikle yorgunluk, depresyon, anksiyete ve seksüel fonksiyon bozukluğu olmak üzere Parkinson hastalığının

tüm motor olmayan semptomlarında anlamlı iyileşme kaydedilmiştir. Ayrıca, bu çalışmadaki hastaların semptomlarının antidepresan tedaviye dirençli olduğunun bilinmesi de oldukça önemlidir.^[19] Benzer şekilde, Seidman ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi alan erkeklerin hepsinde depresif semptomlarda anlamlı iyileşme saptanmıştır.^[12,15] Bu sonuçlar ışığında, Parkinson hastalarında gerçek hipogonadizmi olanların belirlenmesi ve özellikle tedaviye dirençli Parkinson hastalığı olanlarda testosteron yerine koyma tedavisinin düşünülmesi önemlidir.

Testosteron tedavisi motor semptomlar üzerine de etkilidir. Testosteron yetmezliği nedeniyle kas içi testosteron tedavisi verilen Parkinson'lu hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların motor parkinsonizm semptomlarında düzelme ve hayat kalitesinde anlamlı artma saptanmıştır. Bu hastaların el yazısı okunurluğunda belirgin artma, tremorda azalma ve klinik anketlerde anlamlı düzelme belirlenmiştir.^[13] Testosteronun bu motor semptomlar üzerine etkisini, ekstrapiramidal sistemde dopamin nörotransmisyonu etkileyerek yaptığı düşünülmektedir.

Parkinson hastalarında GBH'yle birlikte ED'de de anlamlı artış olduğu bilinmektedir. Bu durum, hem Parkinson hastalığının cinsel fonksiyon üzerine doğrudan etkisi, hem de azalan testosteron seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı Parkinson olmayan grupta ED prevalansı %37.5 iken benzer yaş grubu Parkinson hastalarında bu oran %60 olarak saptanmıştır.^[35] Çalışmamızda ise IIEF'le yapılan değerlendirme sonucunda Parkinson hastalarında da ED sıklığı benzer yaş kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (%95.4'e %47.2, p<0.0001). Dopamin medial preoptik alanda D1, D5 reseptörleri üzerinden erektil fonksiyonun santral mekanizmalarında rol almaktadır.^[36] Parkinson hastalarında ED dopamin azalmasına bağlı olabileceği gibi, testosteron yetmezliği de kendi başına ED nedeni olabilir. Çalışmamızda saptanan Parkinson hastalarındaki testosteron düzeyleriyle IIEF skorunun pozitif korelasyonu, yani testosteronu düşük olan hastaların IIEF skorlarının da düşük olması bunu destekler niteliktedir. Bu yüzden, ED'si olan Parkinson hastaları hipogonadizm açısından özellikle değerlendirilmelidir. Bu hastalara, ED tedavilerinden önce primer olarak testosteron yerine koyma tedavisi verilmesi faydalı olabilir.

Sonuç olarak, Parkinson Hastalığı, GBH ve ED açısından patofizyolojik olarak risk oluşturabilecek bir hastalıktır. Çalışmamız, Parkinson'lu hastalarda GBH ve ED prevalansının sağlıklı kontrol grubu bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu kesitsel kontrol gruplu çalışmanın verileri, Parkinson hastalığıyla GBH ve seksüel fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişkinin varlığını tutarlı bir biçimde ortaya koymaktadır.

Parkinson hastalığı ve hipogonadizm arasındaki ilişki net olarak ortaya konmasa da, testosteronun ekstrapiramidal sistem üzerindeki etkileri ve testosteronla dopaminin birbirilerinin etkilerini modüle etmeleri her iki patoloji arasındaki bağlantıyı bir anlamda açıklamaktadır. Parkinson hastalığı, özellikle motor olmayan

semptomlarıyla hipogonadizm semptomlarının örtüşmesi, bu iki klinik durumun anlaşılmasını ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Özellikle antidepresanlara dirençli semptomları olan hastalarda, testosteron yerine koyma tedavisinin başarılı olması bu önemi ortaya koymaktadır.

Bu çalışma, GBH'nin klinik ve biyokimyasal parametrelerini ele alarak Parkinson'lu olgularda gerçek anlamda hipogonadizm prevalansını ortaya çıkarması açısından da önem taşımaktadır. Elde ettiğimiz bulgular, Parkinson'lu olguların ED ve GBH açısından değerlendirilmesi gerektiğini kanıtı dayalı olarak tutarlı bir biçimde göstermekte ve bu hastaların yaşam kalitelerinin artırılabilceğini ortaya çıkarmaktadır.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Türkiye İstatistik Kurumu. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?tb_id=39&ust_id=11
2. World Health Statistics 2010. Available from: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf
3. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005;48:1-4. [CrossRef]
4. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005;8:56-8. [CrossRef]
5. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005;28:125-7. [CrossRef]
6. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27:135-7. [CrossRef]
7. Morales A, Schulman CC, Tostain J, C W Wu F. Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. *Eur Urol* 2006;50:407-9. [CrossRef]
8. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4241-7. [CrossRef]
9. Gray A, Feldman HA, McKinlay LB, Longcope C. 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. [CrossRef]
10. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men, Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31. [CrossRef]
11. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45. [CrossRef]
12. Seidman SN, Walsh BT. Testosterone and depression in aging men. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:18-33. [CrossRef]
13. Mitchell E, Thomas D, Burnet R. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience* 2006;13:133-6. [CrossRef]
14. Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Romrell J, Suelter M, Munson S, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease. Results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol* 2006;63:729-35. [CrossRef]
15. Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord* 1998;48:57-61. [CrossRef]
16. Di Paulo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994;5:27-42. [CrossRef]
17. Hammond J, Le Q, Goodyer C, Gelfand M, Trifiro M, LeBlanc A. A Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *J Neurochem* 2001;77:1319-26. [CrossRef]
18. Guivarc'h D, Vernier P, Vincent JD. Sex steroid hormones change the differential distribution of the isoforms of the D2 dopamine receptor messenger RNA in the rat brain. *Neuroscience* 1995;69:159-66. [CrossRef]
19. Okun MS, McDonald WM, Delong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency. *Arch Neurol* 2002;59:807-11. [CrossRef]
20. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, Tenover JL, Green J, Junkos JL, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-3. [CrossRef]
21. Shulman LM, Taback R, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193-7. [CrossRef]
22. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45. [CrossRef]
23. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:795-804. [CrossRef]
24. Tenover JS, Matsumoto A, Clifton DK, Bremner WJ. Age related alterations in the circadian rhythms of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion in healthy men. *J Gerontol* 1988;43:163-9.
25. Okun MS, Crucian GP, Fischer L, Walter BL, Testa CM, Vitek JL, et al. Testosterone deficiency in a Parkinson's disease clinic: results of a survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:165-6.
26. Ready RE, Friedman J, Grace J, Fernandez H. Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1323-6. [CrossRef]
27. Simerly R, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1990;294:76-95. [CrossRef]
28. Perlman WR, Ramachandran B, Arnold AP. Expression of androgen receptor mRNA in the late embryonic and early posthatch zebra finch brain. *J Comp Neurol* 2003;455:513-30. [CrossRef]
29. Bagatell C, Bremner W. *Androgens in Health and Disease: Humana Press*; 2003:48. [CrossRef]
30. Okun MS, DeLong MR, Hanfelt J, Gearing M, Levey A. Plasma testosterone levels in Alzheimer and Parkinson diseases. *Neurology* 2004;62:411-3. [CrossRef]
31. Kenangil G, Orken DN, Ur E, Forta H, Celik M. The relation of testosterone levels with fatigue and apathy in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:412-4. [CrossRef]
32. Brown E, Brown GM, Kofman O, Quarrington B. Sexual function and affect in parkinsonian men treated with L-Dopa. *Am J Psychiatry* 1978;135:1552-7.
33. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther* 2004;30:95-105. [CrossRef]
34. Cleaves L, Findley L. Bromocriptine induced impotence in Parkinson's disease. *Br Med J* 1987;295:367-8. [CrossRef]
35. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:371-4. [CrossRef]
36. Basson R. Sexuality and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2:177-85. [CrossRef]