

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2. ÜROLOJİ KLİNİĞİ

ŞEF: DOÇ. DR. CENGİZ MİROĞLU

PARKİNSON HASTALIĞI SONRADAN BAŞLAYAN HİPOGONADİZM İÇİN BİR RISK
FAKTÖRÜDÜR: KESİTSEL, KONTROL GRUPLU ÇALIŞMA

Dr. Mustafa AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

İSTANBUL

2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve 2. Üroloji Kliniği'nde bir aile ortamında uzmanlık eğitimi almamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Cengiz Miroğlu'na sonsuz teşekkürü borç bilirim. Ayrıca, 2. Üroloji Kliniği'nde eğitimim süresince gerekli olan her türlü bilgi birikimini sunan Doç. Dr. Kaya Horasanlı'ya, Op. Dr. Orhan Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Eyüp Gümüş'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın projelendirilmesi, verilerin değerlendirilmesi, yazılması ve tartışılması dahil olmak üzere tez danışmanlığımı yapan, daha önemlisi hayata dair tüm tecrübelerini benimle paylaşan ve kişisel gelişimimde önemli yer tutan Doç. Dr. Muammer Kendirci'ye özellikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yürütülmesinde katkılarından dolayı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nden Uzm. Dr. Gülay Kenangil'e ve çalışmamın istatistiğini özveriyle yapan Op. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu'na teşekkür ederim.

Mesleğe başladığım zor günlerde bana desteğini esirgemeyen ve çalışmaktan büyük zevk aldığım Op. Dr. Mesrur Selçuk Sılay'a, birlikte çalıştığım için çok mutluluk duyduğum tüm 2. Üroloji Kliniği asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterine, personellerine ve ameliyathane hemşireleri ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Bu günleri görmesini çok istediğim aslında bir yerlerden gördüğüne de inandığım babama, bize hem annelik hem babalık yapan, iyi bir insan olmamız için tüm varlığını bize adayan anneme, birbirimize sınımsız bağlarla bağlandığımız ablam Huriye ve

Esra'ya, Kaan Abi'ye ve çok sevdiğim yeğenlerime varlıkları ve destekleri için teşekkür ederim.

Sabır ve anlayışıyla hep yanımda olan, sevgisini her an içimde hissettiğim, sevgili eşim Nihal'e sonsuz teşekkürler.



İÇİNDEKİLER

• Teşekkür.....	2
• İçindekiler.....	4
• Özet.....	5
• Summary.....	8
• Kısaltmalar.....	11
1. GİRİŞ.....	12
1.1. Testosteron ve testosteron eksikliği.....	13
1.2. Yaşlanma ve testosteron.....	15
1.3. Sonradan Başlayan Hipogonadizm.....	18
1.4. Parkinson Hastalığı.....	20
1.5. Parkinson Hastalığı'nda Seksüel Fonksiyonlar.....	22
1.6. Parkinson Hastalığı ve Testosteron.....	22
2. AMAÇLAR.....	24
3. YÖNTEM ve GEREÇLER.....	24
3.1. Hastalar ve Seçim Kriterleri.....	24
3.2. Biyokimyasal Analizler.....	25
3.3. Semptomların Değerlendirilmesi.....	25
3.4. İstatistiksel Değerlendirmeler.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR.....	45

PARKİNSON HASTALIĞI SONRADAN BAŞLAYAN HİPOGONADİZM İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜDÜR: KESİTSEL, KONTROL GRUPLU ÇALIŞMA

ÖZET

Giriş ve Amaç: Parkinson Hastalığı, motor, kognitif, otonom ve duyu sistemlerini etkileyen kronik, ilerleyici ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Sonradan başlayan hipogonadizm (SBH) ise; yaşla birlikte serum androjen seviyelerindeki azalmayla karakterize klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Parkinson hastalarında testosteron yetmezliği bulunabilmekte ve testosteron yetmezliği semptomları, Parkinson Hastalığı non-motor semptomlarıyla benzerlik göstermektedir. Bu yüzden bu iki klinik durumun belirlenmesi hastalığın takibi ve tedavisi açısından önemlidir. Parkinson Hastalığı'yla erektil disfonksiyon (ED) ilişkisi bilinmesine rağmen, literatürde Parkinson hastalarında SBH prevalansını araştıran kontrol gruplu çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden, bu kesitsel, kontrol gruplu çalışmada, Parkinson Hastalığı tanısı almış olgularda, SBH prevalansını ve bağlantılarını araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Parkinson Hastalığı tanısı almış 45 erkek hasta ve Parkinson Hastalığı olmayan 45 kontrol erkek birey alındı. Tüm olguların medikal ve seksüel öyküleri alındı, testis hacimlerinin de ölçümünü içeren odaklanmış fizik muayeneleri yapıldı, hormonal ve biyokimyasal analizler için sabah saat 08-11 arası kan örnekleri alındı. Olguların seksüel fonksiyonları Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF), SBH semptomları Yaşlanan Erkek Semptomları Sorgulama Formu (AMS-SF) ve

psikojenik durumları Beck Depresyon Ölçeğiyle (BDÖ) değerlendirildi. Parkinson Hastalığı motor semptomları, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeğiyle (UPDRS), non-motor semptomlardan yorgunluk ise, Yorgunluk Şiddeti Ölçeğiyle (FSS) ölçüldü. Elde edilen numerik, ordinal ve nominal veriler; ki-kare, Mann-Whitney U, Fisher Exact ve T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değerler, ortalama \pm standart sapmayla ifade edildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular: Parkinson hastalarının yaş ortalaması $64,62 \pm 7,89$ yıl (47–79 yıl), kontrol grubunun ise $61,62 \pm 7,61$ yıl (52–82 yıl) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,070$). Grupların AMS–SF'ye göre yapılan karşılaştırmalarında toplam ve alt grup skorları Parkinsonlu hastalarda kontrol grubuna göre kuvvetli anlamlı olarak yüksek saptandı ($39,93 \pm 11,22$ ile $24,70 \pm 6,47$; $p<0,0001$). Aynı zamanda Parkinsonlu hastalarda semptomlar anlamlı olarak daha şiddetliydi. Buna paralel olarak, hipogonadizmin en önemli biyokimyasal göstergesi olan biyoaktif testosteron değerleri yanı sıra toplam testosteron ve serbest testosteron değerleri de Parkinson hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Parkinsonlu hastaların % 36'sında biyokimyasal olarak hipogonadizm saptanırken bu oran kontrol grubunda % 10 olarak hesaplandı ($p=0,012$). Klinik olarak baktığımızda AMS-SF skorları normal değerlerin üzerinde bulunan hasta oranı Parkinson grubunda % 86 iken kontrol grubunda bu oran % 30'da kaldı ($p<0,0001$). Sonuçta hem klinik hem biyokimyasal verilere göre SBH tanısı alan hasta yüzdesi de Parkinsonlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (% 36'ya % 10; $p=0,012$). Her iki grup erektil fonksiyon açısından karşılaştırıldıklarında ise, Parkinsonlu hasta grubunun IIEF ve alt grup

skorlarının kontrol grubundan istatistiksel açıdan güçlü olacak şekilde daha düşük sonuçlar verdiği görüldü ($p<0,001$).

Sonuçlar: Bu kesitsel ve kontrol gruplu klinik çalışmanın verileri, hem klinik hem de biyokimyasal parametreler açısından Parkinson Hastalığı'nın, benzer yaş kontrol olgularına göre artmış oranda SBH prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Parkinson hastalarında gerek hipogonadizme gerek de hastalığın kendi sürecine bağlı olarak ED sıklığının arttığı da ortaya çıkmıştır.

PARKINSON'S DISEASE IS A RISK FACTOR FOR LATE ONSET HYPOGONADISM: CROSS-SECTIONAL, CONTROLLED STUDY

SUMMARY

Introduction and Objectives: Parkinson's Disease is a chronic, progressive and neurodegenerative disorder that affects the motor, cognitive, autonomous, and sensoriel systems. Late onset hypogonadism (LOH) is however, a clinic and biochemical syndrome that is characterized by the decrease of serum androgen levels with ageing. Parkinson patients may have testosterone deficiency and the symptoms of testosterone deficiency are similar to the non-motor symptoms of Parkinson's Disease. Therefore, the determination of these two clinical state would be important for the follow-ups and treatment of the disease. Although the relation between Parkinson's Disease and ED is known, there is no controlled study in the literature that investigates the prevalence of LOH in Parkinson patients. Hence, our aim was to investigate the prevalence and association of LOH with Parkinson's disease in a cross-sectional, controlled fashion.

Patients and Methods: 45 male patients with Parkinson's Disease and 45 male without Parkinson's Disease were enrolled into the study. A detailed medical and sexual history were taken and a complete physical examination, including the measurements of testes volumes were performed in all subjects. Blood samples were obtained to measure the hormonal and biochemical status. The AMS-SF and IIEF questionnaire, and Beck Depression Inventory were used to asses the LOH symptoms, sexual functions, and

psychogenic status, respectively. Motor symptoms of Parkinson's Disease were measured by UPDRS while fatigue, one of the non-motor symptoms, was measured by FSS. All variables were compared statistically between the two groups using the T, chi-square, Fisher Exact and Mann-Whitney U tests where appropriate. The values were presented as mean \pm standard deviation (SD) and a p value of $<0,05$ was considered statistically significant.

Results: Mean ages of patients with Parkinson's Disease and the control group were found to be comparable ($64,62 \pm 7,89$ year vs. $61,62 \pm 7,61$ year; $p=0,070$). Mean AMS total and subgroup scores in Parkinson's Disease were significantly higher than those in control ($39,93 \pm 11,22$ and $24,70 \pm 6,47$; $p<0,0001$). Also, the symptoms seen in patients with Parkinson's disease were significantly found to be much severe. At the same time, bioactive testosterone, that is the most important biochemical indicator of hypogonadism and the total and free testosterone values in Parkinson's Disease were significantly lower than those in control ($p<0,05$). Rate of biochemical hypogonadism in Parkinson's Disease was 36 %, but 10 % in control ($p=0,012$). When scores of AMS-SF scales were compared between the groups, 86 % of Parkinson's Disease and 30 % of exhibited lower scores than the cut-off level of 26 ($p<0,0001$). As a result, rate of patients with both clinical and biochemical hypogonadism, defined as LOH, for Parkinson patients was found to be significantly higher than that for the control group (36 % vs. 10 %; $p=0,012$). Mean IIEF and subgroup scores in the Parkinson's Disease were found to be significantly lower than those in control ($p<0,001$).

Conclusions: This cross-sectional, controlled study has demonstrated the relationship between the Parkinson's Disease and LOH. In addition, we have showed increased rate of ED in Parkinson's patients.



KISALTMALAR

T: Testosteron
SBH: Sonradan Başlayan Hipogonadizm
TES: Testosteron Eksikliği Sendromu
ED: Erektile Disfonksiyon
AMS-SF: Yaşlanan Erkek Semptomları Sorgulama Formu
HIV: Human Immundeficiency Virus
SHBG: Seks Hormon Bağlayan Globulin
LH: Lütinize Edici Hormon
FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon
PDE5: Fosfodiesteraz Tip 5
NO: Nitrik Oksit
eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
nNOS: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
DHT: Dihidrotestosteron
İPH: İdiyopatik Parkinson Hastalığı
GnRH: Gonadotropik Hormon
UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
FSS: Yorgunluk Şiddeti Ölçeği
IIEF: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
MMSE: Kısa Akıl Muayenesi Formu
SS: Standart Sapma
LOH: Late Onset Hipogonadizm

1. GİRİŞ

Demografik veriler ileri yaş grubunun popülasyondaki oranının arttığını açıkça göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010'da yayımladığı 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'dan bu yana % 57 artarak 10 milyona yaklaşmıştır (2). Bu sayının 2020 yılında 18 milyon olması beklenmektedir. Bu yüzden yaşlı insanların daha kaliteli bir yaşam sürdürmesi için çabalar artmış ve yaşlı erkeklerdeki androjen eksikliği de giderek ilgi gösterilen ve tüm dünyada tartışılan bir konu haline gelmiştir.

Yaşla beraber toplam, serbest, albumine bağlı testosteronda azalma, seks hormonu bağlayan globulinde (SHBG) artma, Leydig hücrelerinde ve testosteron üretiminde azalma meydana gelmektedir. Kesitsel ve uzamsal epidemiyolojik çalışmalar, kan testosteron düzeylerinin yaşla birlikte ilerleyici şekilde düştüğünü ve 60 yaş üzerindeki erkeklerin önemli bir yüzdesinde serum testosteron düzeylerinin genç yetişkin erkeklerin alt limitlerinin de altında olduğunu göstermiştir (3-6). Bu gözlemlerle ortaya çıkan ana konular; testosteron eksikliği için risk altında olan yaşlı, hipogonadal erkeklerin saptanması, değerlendirilmesi ve testosteron yerine koyma tedavisi için aday olan hastaların belirlenmesidir.

Son zamanlarda, hipogonadal erkeklerdeki androjen tedavisinin hedef organlardaki yararlarının kanıtlarına dair bilgi birikimi giderek artış göstermektedir. Genel kanı ve bulgular, aday olan hastalarda testosteron yerine koyma tedavisinin yalnız seksüel istek

ve fonksiyonlar üzerine değil, aynı zamanda somatik ve psikojenik yararlarını ön plana çıkartmaktadır. Bu tedavi ile testosteron eksikliği olan hastalar adeta gençlik yıllarına kısmen de olsa geri dönmektedir.

Parkinson Hastalığı'nda testosteron düzeyleri normalin altına düşmekte ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Parkinson Hastalığı semptomlarıyla testosteron yetmezliği semptomları arasındaki bağlantılar üzerinde durulmaktadır (5, 7-9). Testosteron yetmezliği olan Parkinson hastalarında bazı non-motor semptomlar tedaviye dirençli olabilmekte ve hastalık daha şiddetli seyredebilmektedir. Ayrıca, bu hastalar testosteron tedavisinden de fayda görmektedir (10). Bu yüzden bu hastaların standartlara uygun yöntemlerle testosteron düzeylerinin belirlenmesi ve bu hastalara geçerliliği kanıtlanmış sorgulama formlarıyla testosteron yetmezliği tanısı konulması hastalığın klinik gidişi ve tedavisi açısından oldukça önemli olabilecektir.

1.1. Testosteron ve Testosteron Eksikliğinde Etkilenen Sistemler

Steroidal bir hormon olan testosteron insan vücudunun en önemli androjenidir. Testosteronun % 95'i testisteki Leydig hücrelerinden, kalan % 5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Günlük üretim miktarı yaklaşık 6–7 mg'dır. Büyük bölümü Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron kana yüksek oranda venöz dönüş sistemini (pampiniform pleksus) kullanarak geçer. Pek çok dokuda, lokal aromatzasyona uğrayarak östradiole çevrilir ya da prostatta olduğu gibi 5 alfa-redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek aktif hale gelir. Kanda testosteronun % 98'lik bölümü proteine (% 57'si SHBG ve % 41'i albumine) bağlı olarak

bulunur. Albumine bağlı kısım, serbest testosteronla (% 2) birlikte biyoaktif testosteron bölümünü oluşturur ve ihtiyaç halinde bu kısım vücut tarafından kullanılabilir hale getirilir.

Testosteron, pubertede sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu bir hormondur. Libido ve cinsel arzuda potent bir etkisi bulunur. Anabolik etkisiyle kas, kemik, kemik iliği (eritropoez), immün sistem ve beyindeki metabolik olayları da düzenler. Bu nedenle, testosterondaki düşüklük ilgili olduğu metabolik olaylardan kaynaklanan belirtilerin görülmesine neden olacaktır (11).

Somato-vegetatif sistemde, eklem ve kas yakınmaları, terleme, sıcak basması, uyku ihtiyacında artış, uyku bozuklukları, kuvvette azalma ve kendini iyi hissetmeme ön plana çıkar. Bunlara, hafıza ve konsantrasyon güçlüğüyle hafif aktiviteler de bile görülebilen fiziksel yorgunluk eşlik eder. Özellikle viseral organlardaki yağ kitlesi artırarak, kardiyovasküler hastalık riskini ve insüline direnç gelişim olasılığını artırabilir. Kısmi androjen yetersizliği kemik kitlesinde ilerleyici bir kayba ve sonuçta osteoporoz gelişimine yol açarak vertebra ve kalça kemiklerinde kırılma riskinde artışa sebep olabilir. Özellikle, bu son durumun sonuçları, erkeklerde kadınlardan daha ağır seyretmektedir (12). Mevcut veriler, yaşlı hipogonadal erkeklerde testosteronun kas kitlesi, kemik mineral dansitesi ve yağ kitlesi üzerine olumlu etkisi bulunduğunu vurgulamaktadır.

Testosteron düşüklüğünün psikolojik belirtileri ise; cesaretle azalma, depresif huy hali, irritabilite, anksiyete ve sinirliliktir. Motivasyonda azalma ve yorgunluk da eşlik eden önemli semptomlar arasında yer almaktadır. Deneysel çalışmalarda, testosteronun hafıza üzerine olumlu etkileri bulunduğu ortaya konmuştur (13). Alzheimer Hastalığı üzerine yapılan deneysel araştırmalarda, testosteron düşüklüğüne bağlı erken hafıza

kusurlarının geliştiği, testosteron yerine koyma tedavisini takiben ise düzeldiği bildirilmiştir (14). Depresyonlu hastalarda da testosteron düzeyleri sıklıkla düşük bulunmuştur (15). Düşük testosteron seviyeleriyle halsizlik ve yorgunluk hissi genellikle birlikte görülmekte olup, testosteron yerine koyma tedavisi erkeğin kendini daha iyi hissetmesini sağlamaktadır.

Testosteronun penisin yapısal ve fizyolojik mekanizmalarının düzenlenmesinde de önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Testosteron bir yandan santral mekanizmayla libidoyu düzenlerken, öte yandan penis vasküler ve kavernoözal düz kas yapılarının sağlığının idamesi açısından elzemdir. Testosteron peniste düz kas başkalaşımı üzerine olumlu etki gösterirken, fibrozise yol açan kollajen birikimini engellemektedir. Ayrıca testosteron; ereksiyonun sağlanmasıdaki temel mekanizmalar endotelial nitrik oksit sentaz/nöronal nitrik oksit sentazı (eNOS/nNOS) artırmakta, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımına katkıda bulunmakta ve kontraktıl mekanizmalar üzerine inhibe edici etki göstererek endotelial fonksiyonu idame ettirmektedir (16-20). Bu sebeple ED ve/veya azalmış libidosu olan tüm erkeklerin başlangıç değerlendirmesi serum testosteronunun saptanmasını da içermelidir.

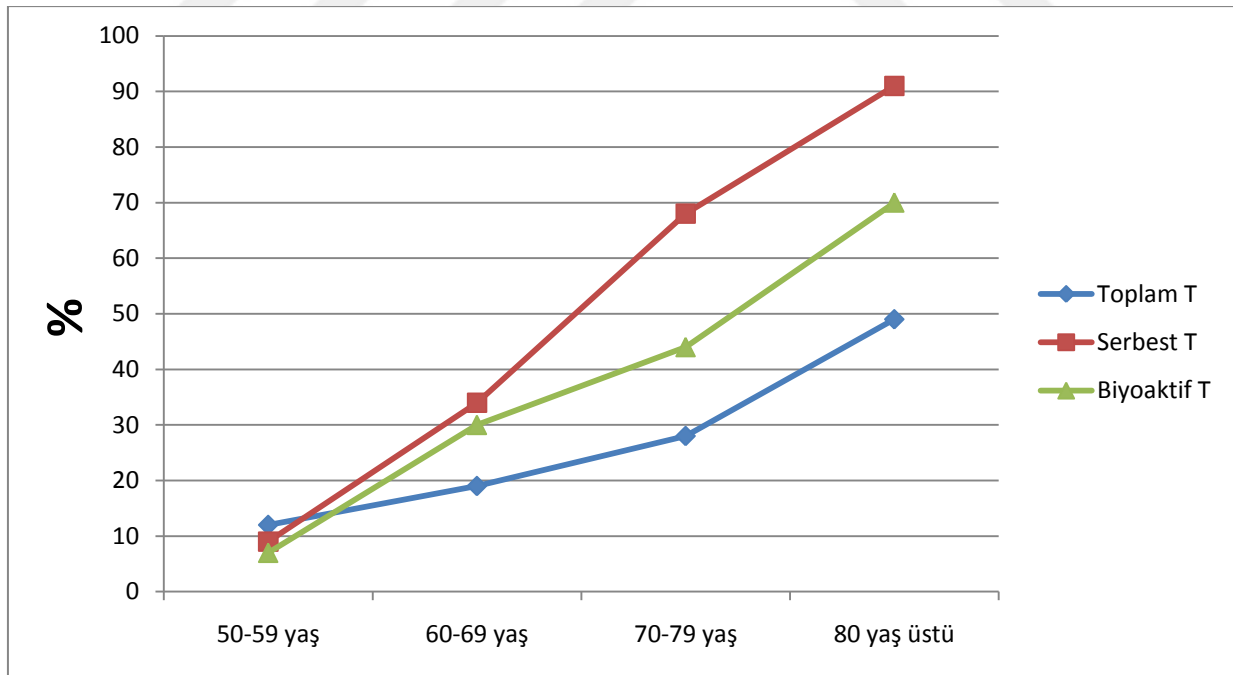
1.2. Yaşlanma ve Testosteron

Testosteronun yaşa bağlı olarak düştüğü ilk olarak, Hollander tarafından spermatik ven kanında testosteron düzeylerinin ölçülmesi sırasında ortaya çıkarılmıştır (21). Bunu takiben yapılan çok sayıdaki çalışmada, testosterondaki bu düşüşün gerçekten yaşlanma olayıyla mı ilgili olduğu yoksa eşlik eden sistemik hastalıklar ya da kullanılan

ilaçlara mı bağlı olduğu tartışmalı bir hale gelmiştir. Günümüzde anlaşılmıştır ki, biyoaktif testosterondaki yaşa bağlı düşüş, toplam testosterondaki düşüşten çok daha anlamlıdır (22). Bahsedildiği üzere, dolaşımdaki testosteron üç fraksiyon halinde bulunur: serbest testosteron, albumine bağlı testosteron ve SHBG'ye bağlı testosteron. Albumine çok gevşek bağlandığı için, testosteron bundan kolayca ayrılıp biyolojik olarak aktif işlevlerde (hücre membranından geçip nukleusta gen aktivasyonu yaparak) bulunabilir. Bu nedenle, albumine bağlı testosteronla serbest testosteron birlikte biyolojik olarak aktif testosteronu oluştururlar. SHBG'e çok sıkı bağlandığı için, testosteron bu fraksiyonundayken biyolojik bir aktivite gösteremez (23). Testosteron yetmezliği semptomlarının ortaya çıkmasında esas sorumlu olan testosteron fraksiyonu biyoaktif olanıdır. Serum lüteinize edici hormonda (LH) yaşa bağlı belirgin bir yükselme olmaksızın toplam testosteronda bir düşmenin gözlenmiş olması bunu destekler niteliktedir (24). Plazma testosteron düzeyindeki düşüş, hedef dokulardaki androjen konsantrasyonuyla da paralellik gösterir (25).

Plazma toplam testosteron seviyeleri orta yaş grubundan itibaren yılda % 1,2 düşüş göstermektedir. Albumine bağlı testosteronla serbest fraksiyon için bu düşüş daha hızlı gerçekleşmektedir. Toplam testosterondaki düşüş, 40-49 yaş arası % 8, 50-59 yaş arası % 12, 60-69 yaş arası % 19, 70-79 yaş arası % 28 ve 80 yaşın üzerinde % 49 oranındadır (26). Serbest testosterondaki düşme 50-59 yaş arası erkeklerde % 9, 60-69 yaş arasında % 34, 70-79 yaş arasında % 68 ve 80 yaş üstündekilerde % 91'dir (5). Sırasıyla bu yaş aralıklarında biyoaktif testosterondaki azalma, % 7, % 30, % 44, % 70'tir (**Grafik 1**) (27). Serbest testosteronun çok daha fazla düşmesinin nedeni SHBG'nin yaşa bağlı konsantrasyonundaki artışla birlikte testosteron bağlama

kapasitesindeki artıştır. SHBG konsantrasyonundaki artış her yıl % 1,2 oranında olmaktadır (4). SHBG'deki bu artışın kesin nedeni ise tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Ancak, plazma büyüme hormonundaki yaşa bağlı düşüşle serbest östradiol/serbest testosteron oranındaki artışın burada sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (28). Periferik yağ dokusundaki artış da, aromataz aktivasyonu yoluyla serum östrojenindeki artışı hızlandırmaktadır. Artan östrojen ise karaciğerde SHBG sentezini artırır. Bu sonuçlar göstermektedir ki yalnız toplam testosteron tayiniyle hipogonadal erkeklerin % 25'i atlanabilir. Bu yüzden klinik uygulamalarda biyoaktif testosteronun ölçülmesi daha doğru olacaktır (27). Testosteronun 5 alfa redüksiyonuna uğramış metaboliti olan DHT'nin plazma düzeyi ise yaşlanmayla pratik olarak bir değişim göstermez (4).



Grafik 1: Sırasıyla 5. 6. 7. ve 8. dekatlarda toplam testosteron, serbest testosteron ve biyoaktif testosteron seviyelerindeki azalma yüzdeleri. Serbest testosterondaki düşme ilerleyen dekatlarda toplam testosterona göre daha çok ivme kazanır (5).

1.3. Sonradan Başlayan Hipogonadizm

Tanım

SBH (yaşla ilişkili testosteron eksikliği sendromu [TES] olarak da adlandırılır) ilerleyen yaşla ilişkili klinik ve biyokimyasal bir sendrom olup, testosteron eksikliğine bağlı semptomlar ve serum testosteron seviyesindeki azalmayla (genç sağlıklı erişkin erkeklerin referans aralığının altında) karakterizedir (29-33). Bu durum yaşam kalitesinde önemli bozukluklara yol açabilir ve birden çok organ sistemlerini olumsuz yönde etkileyebilir.

Tanı

Tedavi edilebilir hipogonadizmin tanısı semptomların ve testosteron eksikliğini düşündürülen bulguların varlığını gerektirmektedir (29-32, 34). Hipogonadizmle ilişkili en sık görülen semptom libidoda azalmadır (35, 36). Hipogonadizmin diğer belirtileri yukarıda da bahsedildiği gibi; ED, kas gücü ve kitlesinde azalma, vücut yağ oranında artma, kemik mineral dansitesinde azalma ve osteoporoz, canlılıkta azalma ve depresif ruh halidir. Bu semptomların hiçbirisi düşük androjen durumu için spesifik değildir. Testosteron eksikliğinden kuşkulanıması için bu semptomların biri ya da birkaçı düşük serum testosteron düzeyiyle desteklenmelidir (3, 37-39). Semptomların değerlendirilmesinde çeşitli sorgulama ölçekleri bulunsa da, şu an için AMS-SF uluslararası kabul görmüş, Türkçe geçerlilik çalışmaları tamamlanmış bir ölçektir.

Riskli veya hipogonadizmden şüphelenilen olgularda, tam fiziksel ve biyokimyasal değerlendirme gereklidir. Akut hastalıklara bağlı serum testosteron düzeyinde geçici düşmeler dikkatli klinik değerlendirme ve tekrarlayan hormon ölçümleriyle ekarte edilmelidir. Hipogonadizm (primer veya sekonder) yalnız yaşlanan erkeklerde değil, genç yaş grubunda da ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalardaki hipogonadizm için risk faktörleri arasında; kronik hastalıklar (diyabetes mellitus, nörolojik hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve inflamatuvar artrit, renal ve HIV'la ilişkili hastalıklar), obezite, metabolik sendrom ve hemakromatozis bulunmaktadır (34). Etyolojide bu gibi kronik hastalıklar incelenmeli ve tedavi edilmelidir.

Testosteron düzeylerini ölçmek için serum örneği sabah saat 07.00 ve 11.00 arasında alınmalıdır (40). Hipogonadizm varlığını tespit etmek için en geniş kabul gören parametre serum toplam testosteron ölçülmesidir. Ancak toplam testosteron için genel olarak kabul edilmiş normalin alt sınırı yoktur. Bununla birlikte, 350 ng/dl'nin üzerindeki toplam testosteron değerleri için yerine koyma tedavisinin gerekli olmadığı şeklinde genel bir görüş birliği vardır. Benzer şekilde, genç erkeklerden elde edilen veriler temel alınarak, serum toplam testosteron düzeyi 230 ng/dl'nin altında olan hastaların genellikle testosteron tedavisinden yarar göreceği şeklinde bir görüş birliği vardır. Serum toplam testosteron düzeyi 230-350 ng/dl arasında ise serbest testosteron ve biyoaktif testosteron hesaplamak için toplam testosteronla birlikte SHBG ve albumin düzeylerinin ölçümü gerekir.

Serum LH ölçümü primer ve sekonder hipogonadizmi birbirinden ayırmada yardımcı olacaktır. Serum testosteronu 150 ng/dl'den düşükse (41-44) veya sekonder hipogonadizmden şüpheleniliyorsa (34, 45, 46) serum prolaktin düzeyi ölçümü endikedir.

Serbest veya biyoaktif testosteronun ölçümü özellikle obez erkeklerde olduğu gibi serum toplam testosteron konsantrasyonunun hipogonadizm için tanısız olmadığı durumlarda ve yukarıda da bahsedildiği gibi toplam testosteron 230-350 ng/dl arasında ise düşünülmelidir. Hipogonadizm tanısı için serbest testosteronun genel olarak kabul görmüş bir alt limiti yoktur; bununla birlikte, 6,5 ng/dl'nin altındaki serbest testosteron seviyesi ve 110 ng/dl'nin altındaki biyoaktif testosteron seviyesi testosteron tedavisi için destekleyici kanıt sağlayabilir (46-48).

1.4. Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı'nı ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson "*shaking palsy*" (titrek felç) adı altında hastalarda gözlemlediği; istirahat tremoru, hafif kambur postür, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi gösterme belirtilerini tarif ederek tanımlamıştır (49). Fransız hekim Jean Marie Charcot rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek orjinal hastalığın tarifini yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (50).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), nörodejeneratif hastalıkların en sık rastlanılanlarından biridir. Klinik olarak; istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulmayla karakterize ilerleyici bir bozukluktur. Tanı kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur (51).

İPH, hareket bozukluğu grubunda yer alan hastalıklar içerisinde esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur. İPH'nin tüm ırklar ve tüm etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir. İPH, tipik olarak SBH'yle benzer şekilde orta ve ileri yaşın hastalığı olup,

ortalama 50-60 yaşlarda başlar ve zamanla klinik olarak ilerler (52, 53). İnsidans ve prevalans yaşla birlikte yükselmektedir. Erkeklerde biraz daha sıktır. 65 yaş üstü populasyonun % 1'ini etkilediği bildirilmiştir (54). Hastalığın prevalans değerleri değişkenlik göstermektedir ve yapılan bir çalışmada 80,6-187/100000 olduğu belirtilmiştir (55). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri ise 111/100000 olarak hesaplanmıştır (56). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir (52, 53).

Parkinsonizm, tek bir etiolojiden daha çok klinik bir antitedir ve belli bir hastalıktan çok bir dizi belirtilerle giden bir tabloyu adlandırmak amacıyla kullanılır (57). İPH diğer tüm dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm tabloları arasında en sık görülenidir (51).

İPH'nin kardinal klinik bulguları arasında; tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite yer almaktadır (58). Hastalığın başlangıcı genel olarak sinsidir. Semptomlar başlangıçta tek taraflı veya asimetriktir, zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer. İPH tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir.

İPH'nda motor semptomlarının dışında depresyon, demans, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, cinsel işlev bozukluğu, miksiyon-defekasyon problemleri) yaygındır ve bu nonmotor semptomlar motor semptomların öncesinde de gelişebilir (59).

1.5. Parkinson Hastalığı'nda Seksüel Fonksiyonlar

Seksüel fonksiyonların kontrolü, insan vücudundaki tüm fonksiyonların kontrolünde olduğu gibi santral sinir sistemi tarafından yapılmaktadır. Hipotalamus, merkezi sinir sisteminde cinsel işlevler üzerindeki etkisi en iyi bilinen bölgedir (60). Hipofiz bezi üzerinden gonadotropik hormon (GnRH) salgılanmasını kontrol ettiği çok eskiden beri bilinmektedir. Hipotalamus, seks steroid hormonlarının (testosteron, DHT, Östrodiol) GnRH aracılığıyla gonadlardan salgılanmasını kontrol ederek, libidonun idamesini sağlar. Seksüel fonksiyonların başlamasında gerekli olan libido, hormona bağlı bir fonksiyondur. Bunun için de hipotalamus-hipofiz bağlantısının sağlam olması gerekmektedir (61). Ayrıca, seksüel fonksiyonlar üzerine erkekte medial preoptik alanın ve kadında ise ventro-medial nukleusun etkili olduğuna ait veriler vardır.

Hayvan deneylerinde hipotalamusda dopaminergic etkinin uyarıcı ve serotonergic etkinin ise inhibe edici rol oynadığı gösterilmiştir. İnsanda da benzer etkilerin olduğuna dair klinik gözlemler mevcuttur. Parkinson Hastalığı'nda dopamin tükenmesinin cinsel istek ve uyarılmada azalmaya ilişki olduğu tanımlanmıştır (62-67).

1.6. Parkinson Hastalığı ve Testosteron

Parkinson Hastalığı ve testosteron yetmezliği birlikteliği gösterilmesine rağmen, bu iki klinik durumun birbirini nasıl etkilediği tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda en çok üzerinde durulan konu dopamin testosteron etkileşimidir. Testosteronun substantia nigra ve striatumda hücre ölümünü ve dopamin transmisyonunu düzenlediği gösterilmiştir (68-

70). Bunun yanı sıra, testosteron reseptörlerinin tüm santral sinir sistemine dağıldığı ve testosteron sirkülasyonunun substantia nigra gelişimi ve maturasyonu için esansiyel olduğu belirlenmiştir (71, 72). Ayrıca, androjenlerin Parkinson hastalarında nöroprotektif etkileri olduğu da gösterilmiştir (73). Testosteron eksikliği bulunan Parkinson hastalarının hem motor hem de non-motor semptomlarının tedaviye daha dirençli olduğunu gösteren bazı çalışmalar da testosteronun Parkinson Hastalığı semptomolojisinde ne derece önemli olduğunu ortaya koymaktadır (8, 10, 74). Testosteronun dopamin modülasyonunda etkili olduğu kadar, dopamin de testosteron üzerinde etkilidir. Dopaminerjik sistem hipotalama-hipofizer hatta GnRH salınımı üzerine etki ederek testosteron sentezinin sağlıklı yürümesine katkıda bulunmaktadır (75).

Yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilen bir patoloji olması nedeniyle, Parkinsonlu olgularda da SBH ve ED'nin kanıta dayalı verilerle araştırılmasına gereksinim duyulmaktadır. Bu yüzden, Parkinsonlu olgularda seksüel disfonksiyon ve hipogonadizmin klinik ve biyokimyasal bağlantılarını araştıran yeterince kontrol gruplu kesitsel çalışma olmaması, bu olguların sözü edilen durumlar açısından değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

2. AMAÇLAR

Bu çalışmada Parkinson Hastalığı tanısı almış olgularda;

- i. SBH'nin prevalansı ve bağlantılarını benzer yaş kontrol grubuyla karşılaştırmak,
- ii. Testosteron düzeyleri ve Parkinson Hastalığı motor ve non-motor semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Hastalar ve seçim kriterleri

Çalışmaya, Parkinson Hastalığı tanısı konulmuş olan 45 erkek hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş grubunda Parkinson Hastalığı olmayan 45 erkek dâhil edildi. Çalışmaya girmeyi kabul eden tüm olgulardan yazılı bilgilendirilmiş onayları alındı.

Parkinsonlu hastalar için çalışmaya dâhil edilme kriterleri; Parkinson Hastalığı tanısı alıp tedaviye başlamış olmak ve cinsel aktif olmak şeklinde belirlendi. Karaciğer yetmezliği, tanı almış endokrinolojik bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği, ürolojik malignitesi olanlar ve psikiyatrik nedenlerle tanı alan ve tedavi altında olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Ayrıca son 3 ay içinde 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. Parkinsonlu hastalar ve kontrol grubu olguların testis hacimleri orkidometreyle ölçüldü.

3.2. Biyokimyasal analizler

İlk değerlendirmeden sonra hastaların albumin, toplam testosteron, SHBG ve testosteronu 230-350 ng/dl arasında olanlarda primer ve sekonder hipogonadizm ayırımı için folikül stimüle edici hormon (FSH), LH 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. Biyokimyasal parametreler için antekübital venden kan alınarak, kuru düz tüp ve EDTA'lı tüplere boşaltıldı. Kuru düz tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Örnekler en çabuk şekilde önceden belirlenmiş laboratuara gönderildi. Araştırmanın belirtilen zamanlarında yapılması planlanan tüm biyokimyasal ölçümler aynı laboratuarda yapıldı.

3.3. Semptomların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen olgular Nöroloji ve Üroloji hekimlerince ayrı ayrı ayrıntılı şekilde değerlendirildi. Parkinson hastalarına Nöroloji Kliniği hekimi tarafından UPDRS ve FSS ölçekleri dolduruldu. Daha sonra çalışmaya dâhil edilen bütün hastalara 2. Üroloji Kliniği hekimi tarafından anamnez ve fizik muayene sonrasında

cevaplandırmaları için AMS-SF, IIEF ve BDÖ verildi ve tüm hastalardan formları kendi başlarına yanıtlamaları istendi.

Yorgunluk derecesi ölçümü için günlük yaşama yorgunluğun etkilerini ölçen ve 9 bölümden oluşan FSS kullanıldı (76). Ölçeğin her bölümü, 1 (tamamen katılmıyorum) ile 7 (kesinlikle katılıyorum) arasında puan verilebilen cümlelerden oluşmaktadır. Burada 4 ve üzeri puan alan hastaların yorgunluğu olduğuna karar verildi (77, 78).

AMS ilk olarak 1999 yılında Almanya'da semptom profil ölçeği olarak geliştirilen ve uluslararası olarak kullanılan sağlıkla ilişkili bir yaşam kalitesi ölçeğidir (79). Bu ölçek yaşlanma semptomlarını ve şikayetlerin şiddetinde zaman içinde yaşanan değişimleri tespit etmek ve hormon tedavisinin etkilerini belirlemek amacıyla kullanılan ve hastalıkların kendilerinin doldurduğu bir ölçektir.

AMS ölçeği uluslararası olarak kabul edilmiş bir ölçüm yöntemidir. Bu ölçek Türkçenin de aralarında bulunduğu 17 dile çevrilmiştir ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. AMS sorgulama ölçeği 17 sorudan oluşmaktadır ve her bir sorunun yanıtı için semptomun şiddetini belirten 5'li puanlama kullanılmaktadır (1: Hiç, 2: Az, 3: Orta, 4: Şiddetli, 5: Çok Şiddetli). Bu ölçeğin psikolojik, somatik, seksüel alt gruplar olmak üzere üç boyutu bulunmaktadır. Toplam puanın 17-26 arasında olması hastada semptomların bulunmadığını gösterirken; 27-36 arası düşük, 37-49 arası orta ve 50'nin üzeri ise ciddi derecedeki semptomlarının bulunduğu anlamına gelmektedir.

IIEF ölçeği, Rosen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (80). Eretil fonksiyon ve kapasiteyi değerlendirmeye yönelik 15 soruluk hastaların kendi başlarına yanıtladığı bir ölçektir. Erkeklerde cinsel işlevi, eretil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel arzu, cinsel

tatmin ve genel tatmin gibi 5 alt gruba ayırarak değerlendirmeyi sağlamaktadır. Çalışmamızda kullanılan ölçek, orijinali 1997 yılında Rosen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ölçeğin 1998 yılında Türk Androloji Derneği tarafından Türkçe'ye çevrilip geçerliliği yapılmış biçimidir.

BDÖ, ilk defa 1961 yılında Beck ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş, 1971 yılında revize edilmiş ve 1996 yılında son halini almıştır. 20 soru içermekte ve depresyon derecesini belirlemek amacıyla dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. Umutsuzluk ve irritabilite gibi depresyon semptomları, suçluluk veya cezalandırılmış hissetme gibi kognitif düşüncelerle ilgili semptomlar ve ek olarak da yorgunluk, kilo kaybı ve sekse olan ilgide azalma gibi fiziksel semptomları değerlendirici soruları içermektedir. Çalışmamızda 1996 yılında son halini almış BDI-II sorgulama formu kullanıldı (81).

UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ise, motor fonksiyon kaybının derecelendirdiği, 1987 yılında geliştirilmiş, Parkinson Hastalığı'nın ciddiyetini ve ilaç tedavisine yanıtı ölçmekte kullanılan bir ölçektir (82).

3.4 İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızda elde edilen veriler, NCSS 2000 programıyla istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen numerik, ordinal ve nominal veriler; ki-kare, Mann-Whitney U, Fisher Exact ve T testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili değişkenler arasındaki bağıntıyı hesaplamak için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Sayısal değerler, ortalama \pm standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 45 Parkinson hastası ve 45 Parkinson Hastalığı olmayan olgular, kontrol grubu olarak dâhil edildi. Parkinson hastalarının yaş ortalaması $64,62 \pm 7,89$ yıl (47–79 yıl), kontrol grubunun ise $61,62 \pm 7,61$ yıl (52-82 yıl) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,070$). Parkinsonlu hasta grubuyla ($25,63 \pm 3,96$ kg/m²) kontrol grubunun vücut kitle indeksi ($27,19 \pm 3,95$ kg/m²) açısından kıyaslanmasında her iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi ($p=0,054$). Sigara içen hasta sayısı ve sigara kullanım süreleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (($p=0,12$) ve ($p=0,051$)). Parkinson hastalarının ortalama hastalık süresi $3,44 \pm 2,80$ (1-10 yıl) olarak tespit edildi. Olguların demografik verileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Parkinson ve kontrol grubunun genel verileri

	Parkinson	Kontrol	p
Olgu sayısı	45	45	
Yaş (yıl)	$64,62 \pm 7,89$	$61,62 \pm 7,61$	0,070
VKİ (kg/m²)	$25,63 \pm 3,96$	$27,19 \pm 3,95$	0,054
Sigara içenler (%)	40	38	0,12
Ortalama sigara kullanım süresi (paket-yıl)	$34,61 \pm 17,91$	$28,43 \pm 28,18$	0,051

Parkinson hastalarının eşlik eden morbid hastalıklar açısından yapılan değerlendirmelerinde, 3 hastada iskemik kalp hastalığı, 5 hastada hipertansiyon, 5 hastada DM, 9 hastada dislipidemi, 3 hastada benign prostat hiperplazisi, 1 hastada gastrointestinal sistem hastalığı, 2 hastada hem iskemik kalp hastalığı hem de hipertansiyon, 2 olguda da hem DM hem de hipertansiyon olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise, 3 olguda iskemik kalp hastalığı, 3 olguda hipertansiyon, 1 olguda DM, 6 olguda dislipidemi, 3 olguda benign prostat hiperplazisi, 1 olguda hem iskemik kalp hastalığı hem de hipertansiyon, 1 olguda hem DM hem de hipertansiyon, 1 olguda gastrit, 5 olguda böbrek taşı, 1 olguda da hidrosel saptandı.

Tablo 2: Parkinson ve kontrol grubunun eşlik eden komorbid hastalıklar açısından karşılaştırılması

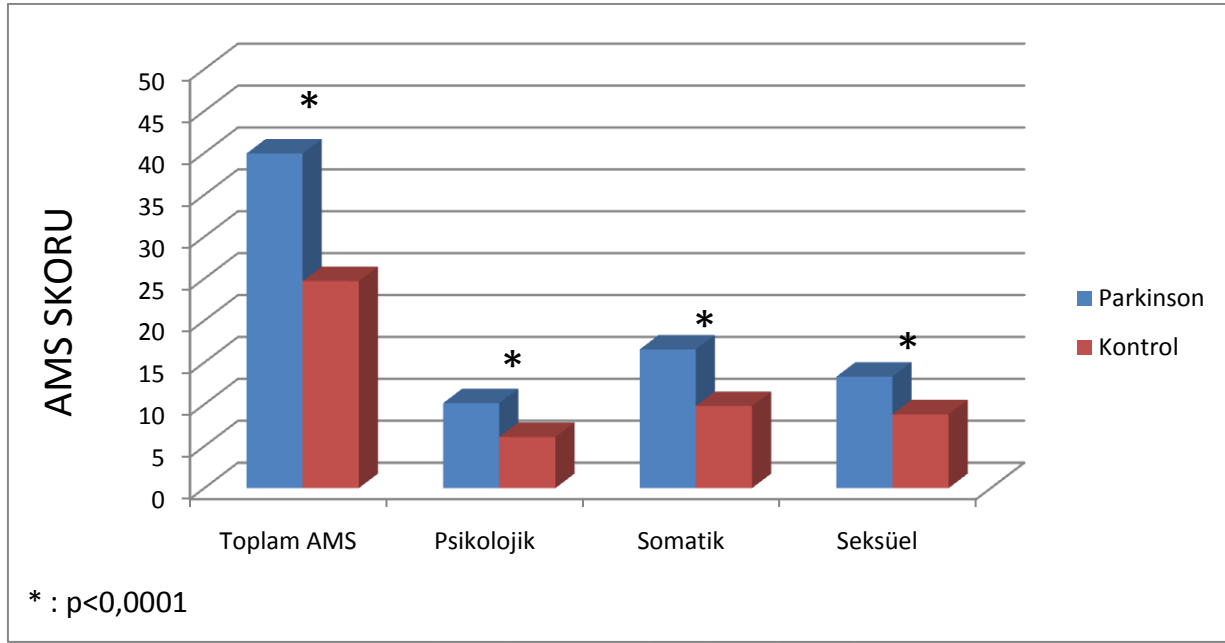
	Parkinson	Kontrol
İskemik Kalp Hastalığı	% 6	% 6
Diyabetes Mellitus	% 11	% 4
Hipertansiyon	% 11	% 6
Dislipidemi	% 20	% 13
Benign Prostat Hiperplazisi	% 6	% 6
İskemik Kalp Hastalığı + Hipertansiyon	% 4	% 2
Diyabetes Mellitus + Hipertansiyon	% 4	% 2
Gastrointestinal Sistem Hastalığı	% 2	% 2

Çalışmanın her iki grubu, eşlik eden morbid hastalıklar açısından karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında yapılacak kıyaslamalardaki sonuçlar üzerine etki edebilecek istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p < 0,05$). Gruplar, ED için bir diğer risk faktörü olarak bilinen sigara içimi açısından karşılaştırıldığında Parkinsonlu grupla kontrol grubu arasında sigara içen birey sayısı açısından istatistiksel olarak fark görülmedi ($p = 0,12$). Olgulara eşlik eden morbid durumlar **Tablo-2**'de verilmiştir.

Grupların AMS-SF'ye göre yapılan karşılaştırmalarında toplam ve alt grup skorları arasında Parkinsonlu hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,0001$). Parkinson grubunun skoru ortalama $39,93 \pm 11,22$ iken, kontrol grubunun AMS-SF skoru ortalama $24,70 \pm 6,47$ bulundu. AMS-SF'nin tüm alt skorları da – somatik, psikojenik, seksüel- Parkinsonlu grupta daha yüksek olarak saptandı ($p < 0,0001$). Parkinsonlu hastalar ve kontrol olguların AMS-SF skorları **Tablo-3**'de ve **Grafik 2**'de verilmiştir.

Tablo 3: Parkinson hastaları ve kontrol olgularının ortalama AMS-SF sonuçları

	Parkinson	Kontrol	p
Toplam Skor	$39,93 \pm 11,22$	$24,70 \pm 6,47$	$< 0,0001$
Psikolojik	$10,14 \pm 4,43$	$6,11 \pm 2,01$	$< 0,0001$
Somatik	$16,55 \pm 5,54$	$9,80 \pm 2,56$	$< 0,0001$
Seksüel	$13,30 \pm 3,70$	$8,80 \pm 3,52$	$< 0,0001$



Grafik 2: AMS-SF ve alt grup skorlarının Parkinson ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Semptomların şiddetine bakıldığında Parkinson hastalarının % 16'inde hafif, % 44'ünde orta % 26'ünde 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) (**Tablo 4**).

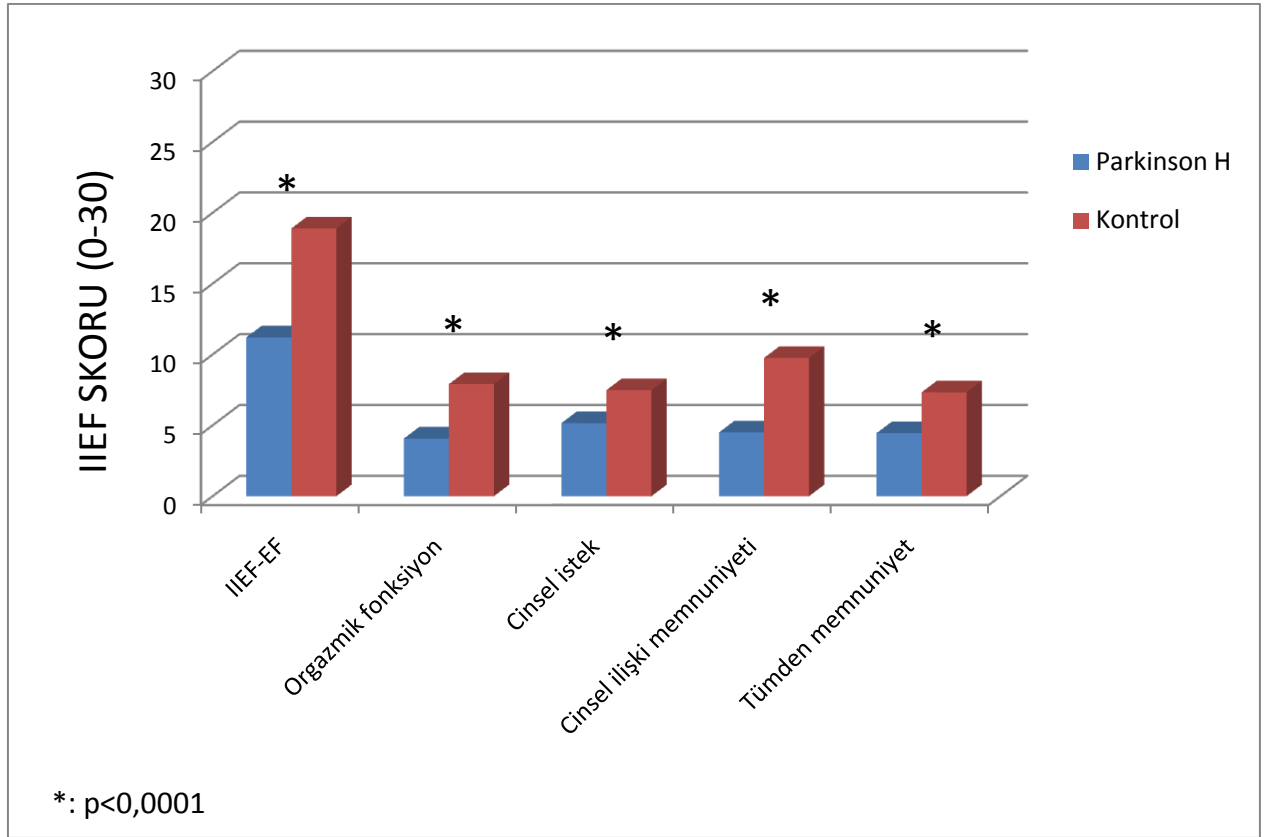
Tablo 4: Hipogonadizm semptomlarının şiddetine göre Parkinson ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Parkinson	Kontrol	p
Hafif	% 16	% 23	0,14
Orta	% 44	% 7	<0,0001
Şiddetli	% 26	-	<0,0001

Her iki grup erektil fonksiyon açısından karşılaştırıldıklarında, Parkinsonlu hasta grubunun IIEF skorlarının kontrol grubundan istatistiksel açıdan güçlü olacak şekilde daha düşük sonuçlar verdiği görüldü ($p<0,001$). Parkinsonlu grupta ortalama IIEF skoru $11,21 \pm 6,49$ iken, kontrol grubunda ortalama $18,90 \pm 6,93$ bulundu. IIEF'in alt grupları arasında yapılan değerlendirmede tüm IIEF alt gruplarında -erektil fonksiyon, cinsel istek, orgazmik fonksiyon, cinsel ilişki memnuniyeti ve tümünden memnuniyet- Parkinsonlu hastalarda kuvvetli anlamlı olarak daha düşük sonuçlar saptandı ($p<0,001$). Olguların IIEF skorları **Tablo-5**'de ve **Grafik 3**'de verilmiştir.

Tablo 5: Ortalama IIEF toplam ve alt grup skorları

	Parkinson	Kontrol	p
IIEF-EF (erektil fonksiyon, 1-5 ve 15. soru)	$11,21 \pm 6,49$	$18,90 \pm 6,93$	$<0,0001$
Orgazmik Fonksiyon	$4,07 \pm 3,16$	$7,91 \pm 3,23$	$<0,0001$
Cinsel İstek	$5,16 \pm 3,07$	$7,49 \pm 1,93$	$<0,0001$
Cinsel İlişki Memnuniyeti	$4,50 \pm 2,81$	$9,76 \pm 4,06$	$<0,0001$
Tümünden Memnuniyet	$4,45 \pm 2,17$	$7,33 \pm 2,46$	$<0,0001$



Grafik 3: IIEF alt grup skorlarının Parkinson ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Her iki grupta psikojenik durumun değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği kullanıldı. Parkinsonlu hastalarda Beck skoru anlamlı olarak yüksek bulunurken bu skor, Parkinsonlu hasta grubunda $8,49 \pm 8,76$, kontrol grubunda ise $2,18 \pm 3,12$ olarak tespit edildi ($p < 0,0001$).

Özellikle hipogonadizmin en önemli biyokimyasal göstergesi olan biyoaktif testosteron yanında toplam testosteron ve serbest testosteron değerleri de Parkinson hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Testosteron değerleri **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Parkinson ve kontrol grubunun ortalama testosteron değerleri

	Parkinson	Kontrol	p
Toplam T	427,73 ± 117,77	502,14 ± 186,96	0,028
Serbest T	8,39 ± 2,84	10,69 ± 4,38	0,008
Biyoaktif T	190,93 ± 58,18	242,37 ± 97,23	0,003

Her iki grubun hipogonadizm açısından anormal ölçülen parametre yüzdelerine bakıldığında, toplam testosteron düzeyi normal düzeyin altında olan olgu yüzdesi Parkinson grubunda % 20 iken kontrol grubunda % 10 bulundu (p=0,044). Serbest testosteron düzeyi parkinsonluların % 27'sinde, kontrol grubun % 10'unda düşük hesaplandı (p=0,025). Biyoaktif testosteron düzeyi parkinsonluların % 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 7**).

Tablo 7: Testosteron düzeyi ve SBH semptomları açısından anormal parametreleri bulunan Parkinson ve kontrol grubu hasta yüzdeleri

	Parkinson	Kontrol	P
Toplam T < 319 ng/ml	% 20	% 10	0,044
Serbest T < 6,5 ng/dl	% 27	% 10	0,025
Biyoaktif T < 110 ng/dl	% 11	% 3,7	0,032
AMS-SF > 26	% 86	% 30	<0,0001
IIEF- EF ≤ 25	% 95,4	% 47,2	<0,0001

Toplamda Parkinsonlu 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 Parkinsonlu hastalarda kontrol grubuna göre (% 36'ya % 10) anlamlı yüksek bulundu (p=0,012) (**Tablo 8**).

Tablo 8: Klinik ve biokimyasal olarak hipogonad hasta yüzdeleri

	Parkinson (%)	Kontrol (%)	P
Biyokimyasal hipogonad	36	10	0,012
Klinik hipogonad	86	30	<0,0001
Sonradan başlayan hipogonadizm	36	10	0,012

Olgulara tam bir fizik ve genital muayene yapıldı ve testis hacimleri orkidometreyle ölçüldü. Testis hacimlerinin karşılaştırılmasında, sağ testis volümlerinde fark saptanmazken ($15,22 \pm 5,56$ 'ya $17,34 \pm 3,97$) Parkinsonlu hastalarda sol testis volümü daha düşük olarak bulundu ($14,47 \pm 4,83$ 'e $17,42 \pm 3,65$) ($p < 0,003$).

Parkinson Hastalığı şiddeti ve motor semptomların değerlendirildiği UPDRS ve non-motor 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.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın verileri, Parkinson Hastalığı olanlarda SBH prevalansının benzer yaş kontrol erkeklerden daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla beraber, bu çalışmada, Parkinson hastalarında SBH'nin hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerinin benzer yaş kontrol grubuna göre anlamlı şekilde bozulduğu ortaya çıkarılmıştır. SBH'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 non-motor semptomları arasındaki ilişki incelendiğinde ise, testosteron seviyeleriyle semptomlar arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Parkinson Hastalığı, bradikinezi, kas rijiditesi, tremor gibi motor semptomların yanında yorgunluk, apati, depresyon, anksiyete, seksüel disfonksiyon ve kognitif bozukluklar gibi non-motor semptomları da olan kronik nörodejenaratif bir hastalıktır (74, 83-86). Testosteron yetmezliği 60 yaş üstü hastalarda % 20-25 oranında görülmekte olup semptomları Parkinson Hastalığı non-motor semptomlarıyla benzerlik göstermektedir (10, 74, 83, 87). Bazı çalışmalarda Parkinson hastalarında testosteron düzeylerinin normalin altında olduğuna dair sınırlı oranda veri bulunmaktadır (74, 88). Aynı zamanda testosteron yetmezliği semptomlarıyla, özellikle hafıza kaybı, depresyon, anksiyete, irritabilite, insomnia ve seksüel disfonksiyon gibi Parkinson Hastalığı non motor semptomlarının hastalığa mı yoksa testosteron yetmezliğine mi bağlı olduğu net değildir (5, 10, 74, 83, 87-89). Bu durumun aydınlatılması verilecek tedavi ve tedaviye cevap açısından oldukça önemlidir.

Testosteron ve Parkinson Hastalığı arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamasa da hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda seks steroidlerinin substantia nigra ve striatumda hücre ölümünü ve dopamin transmisyonunu düzenlediği gösterilmiştir (68-70). Ayrıca, androjen reseptörlerinin nigrositriatal sistemi de içerecek şekilde tüm santral sinir sistemine dağıldığı ve hayvan çalışmalarında testosteron sirkülasyonunun substantia nigra gelişimi ve maturasyonu için esansiyel olduğu belirlenmiştir (71, 72), fakat testosteron yetmezliğinin Parkinson Hastalığı semptomatolojisini ne derece etkilediği hala net değildir. Bunun yanında Parkinson Hastalığı olanlarda gerçek

testosteron düzeylerinde (serbest ve biyoaktif) 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 (90). Türkiye'de ise Türk Androloji Derneği'nin yaptığı çalışmaya göre yaşılanan 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. Almanya'da hipogonadizm semptomu bulunanların oranı % 54,8 iken Avrupa'da % 45,6 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunun % 30'unda, Parkinsonlu hastaların 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 Parkinsonlu hastaların semptomları hem kontrol grubuna göre hem de normal popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Testosteron ve Parkinson Hastalığı arasındaki ilişki daha önce de çeşitli çalışmalarla ortaya konmaya çalışılmıştır. Okun ve arkadaşlarının 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 (91). Huzurevinde kalan yaşlı erkekler arasında yapılan Baltimore Longitudinal Study'deki 35 ng/ml'lik düşüşe göre bu değer oldukça yüksektir (5). 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 (88). Bizim çalışmamızda ise Okun'un çalışmasına (91) benzer şekilde Parkinson hastalarının % 36'sında testosteron yetmezliği saptanmıştır. Fakat, ilk çalışmada sadece toplam testosteron, diğerinde de toplam ve serbest testosteron seviyelerine bakılmış, testosteron yetmezliğinin gerçek parametresi olan biyoaktif testosteron dikkate alınmamıştır. Ayrıca, mevcut çalışmaların hiçbirinde kontrol grubu da bulunmamaktadır.

Yaşla beraber testosterondaki düşüş yanında SHBG'deki artış da göz önünde bulundurulursa biyokimyasal olarak gerçek hipogonadların belirlenmesinde değerlendirilmesi gereken parametre biyoaktif testosteron olmalıdır. Bu yüzden bizim çalışmamızda toplam ve serbest testosteron yanı sıra esas değerlendirme biyoaktif testosteronla yapılmış ve elde edilen değerler kontrol grubuyla karşılaştırılarak bu anlamda en doğru şekilde gerçek hipogonadlar belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda hipogonadizm semptomları şu an için uluslararası alanda en yaygın kullanılan, Türkçe geçerliliği de yapılmış AMS sorgulama formuna göre değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme neticesinde hastaların % 86'sı semptomatik bulunmuş, bunların da büyük çoğunluğu (% 70) orta ve ciddi semptomatik olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışma Parkinson Hastalığı'nda AMS-SF'yle semptomların değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Kenangil ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı 34 Parkinson hastasının değerlendirildiği çalışmasında serbest testosteron seviyelerini Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuştur. Fakat aynı çalışmada serbest testosteron seviyeleri ve Parkinson Hastalığı non-motor semptomları arasında

bir ilişki gösterilememiştir (92). 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.

Okun ve arkadaşlarının yaptığı Parkinson hastalarındaki en önemli testosteron yerine koyma çalışması olan TEST-PD çalışmasında 15 hastaya intramuskuler testosteron tedavisi 15 hastaya da plasebo uygulanmıştır (9). Çalışma sonucunda 8 haftalık takip sonunda her 2 grup arasında tedavi öncesi ve sonrası St. Louis Testosteron Yetmezliği Anketi ve Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması Anketi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda Parkinson Hastalığı motor ve non-motor semptomlarının da değerlendirildiği çalışmada her 2 grup arasında yaşam kalitesi belirteci PDQ-39, yorgunluk ölçeği, duygudurum sorgulama formu, kognitif fonksiyonları ve motor semptomların şiddetini gösteren UPDRS arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat bu çalışmadaki hasta sayısının azlığı ve kısa takip süresi kesin bir sonuç çıkarmak için yetersizdir. Ayrıca çalışmada toplam ve serbest testosteron seviyelerine bakılmış olup, bu konuda dolaşımdaki aktif testosteronun belirteci ve testosteron yetmezliğinin asıl göstergesi olan biyoaktif testosteronun ölçüldüğü ve daha uzun takip süresine sahip

bir çalışma daha değerli olabilir. Bu anlamda bizim çalışmamızın devam eden kolunda SBH'si olan Parkinson hastalarında testosteron yerine koyma tedavisinin hastalığın klinik ve biyokimyasal parametreleri üzerine etkisi araştırılmaktadır. Bu araştırmanın sonuçları Parkinson Hastalığı olanlarda gerçek hipogonad hastaların saptanması ve testosteron yerine koyma tedavisinin hem Parkinson Hastalığı hem de testosteron yetmezliği üzerine etkileri açısından referans olabilir.

Çalışmamızda saptanan biyoaktif testosterondaki anlamlı düşüşe rağmen, testosteron ve Parkinson Hastalığı motor semptomlarının değerlendirildiği UPDRS ve non-motor semptomlardan yorgunluğun ölçüldüğü FSS skorları arasında Kenangil'in çalışmasına (92) benzer şekilde herhangi bir ilişki gösterilememiştir. 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 (93-95) dopamin tedavisinin agonist-antagonist etkiyle testosteron yetmezliği semptomlarını daha da dirençli hale getirebileceği düşünülebilir.

Testosteron seviyeleri ve Parkinson Hastalığı semptom ölçekleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmayan çalışmaların yanında, testosteron yerine koyma tedavisiyle Parkinson Hastalığı semptomlarında anlamlı düzelme olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Serbest testosteron düzeyleri normalin altında olan Parkinsonlu hastalara testosteron yerine koyma tedavisi verilen bir çalışmada özellikle yorgunluk, depresyon, anksiyete ve seksüel disfonksiyon olmak üzere Parkinson Hastalığı'nın tüm non-motor semptomlarında anlamlı iyileşme kaydedilmiştir. Ayrıca bu çalışmadaki

hastaların semptomlarının antidepresan tedaviye dirençli olduğunun bilinmesi de oldukça önemlidir (74). Benzer şekilde Seidman ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi alan erkeklerin hepsinde depresif semptomlarda anlamlı iyileşme saptanmıştır (7, 10). Bu sonuçlar ışığında Parkinson hastalarında gerçek hipogonadizmi olanların belirlenmesi ve özellikle tedaviye dirençli Parkinson Hastalığı olanlarda testosteron yerine koyma tedavisinin düşünülmesi önemlidir.

Testosteron tedavisi sadece non-motor semptomlar değil aynı zamanda motor semptomlar üzerine de etkilidir. Testosteron yetmezliği nedeniyle intramusküler testosteron tedavisi verilen Parkinsonlu 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 (8). Testosteronun bu motor semptomlar üzerine etkisini ekstrapiramidal sistemde dopamin nörotransmisyonu etkileyerek yaptığı düşünülmektedir. Bu yüzden gerçek anlamda hipogonadizmi olan Parkinson hastalarının saptanması, testosteron tedavisiyle non-motor semptomlar kadar motor semptomların da düzelebileceğinin bilinmesi açısından önemlidir.

Parkinson hastalarında SBH'yle birlikte ED'de de anlamlı artış olduğu bilinmektedir. Bu durum hem Parkinson Hastalığı'nın cinsel fonksiyon üzerine doğrudan etkisi hem de azalan testosteron seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada sağlıklı non-parkinson grupta ED prevalansı % 37,5 iken benzer yaş grubu Parkinson hastalarında bu oran % 60 olarak saptanmıştır (96). Çalışmamızda ise IIEF'le yapılan değerlendirme sonucunda Parkinson hastalarında 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 mekanizmasında rol almaktadır (62). Parkinson hastalarında ED dopamin azalmasına bağlı olabileceği gibi, testosteron yetmezliği de kendi başına bir ED sebebi olabilir. Çalışmamızda saptanan Parkinson hastalarında testosteron düzeyleri ile 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.

6. SONUÇLAR

Parkinson Hastalığı, SBH ve ED açısından patofizyolojik olarak risk oluşturabilecek bir hastalıktır. Çalışmamız, Parkinsonlu hastalarda SBH ve ED prevalansının sağlıklı kontrol grubu bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. SBH'nin, klinik ve biyokimyasal ölçütleriyle yapılan değerlendirmede Parkinson SBH'nin belirgin olarak daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca IIEF ölçeğiyle yapılan değerlendirmede, Parkinson hastalarında hem toplam hem de alt grup ortalama değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu kesitsel kontrol gruplu çalışmanın verileri, Parkinson Hastalığı'yla SBH ve seksüel disfonksiyon arasında bir ilişkinin varlığını tutarlı bir biçimde ortaya koymaktadır.

Parkinson Hastalığı ve testosteron arasındaki ilişki net olarak ortaya konmasa da testosteronun ekstrapiramidal sistem üzerindeki etkileri ve testosteronla dopaminin

birbirlerinin etkilerini modüle etmeleri her iki antite arasında bir bağlantıyı bir anlamda açıklamaktadır. Parkinson Hastalığı özellikle non-motor semptomlarıyla testosteron yetmezliği semptomlarının örtüşmesi bu iki klinik durumun anlaşılmasını ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden bu hastalarda SBH varlığının bilinmesi hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır. Özellikle antidepresanlara dirençli semptomları olan hastalarda testosteron yerine koyma tedavisinin başarılı olması bu önemi ortaya koymaktadır.

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

KAYNAKLAR

1. http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf
2. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?tb_id=39&ust_id=11
3. Araujo A.B., G.R. Esche and V. Kupelian et al., Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 4241–4247.
4. Gray A., H.A. Feldman, J.B. McKinlay and C. Longcope, Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study, *J Clin Endocrinol Metab* 73 (1991), pp. 1016–1025.
5. Harman S.M., E.J. Metter, J.D. Tobin, J. Pearson and M.R. Blackman, Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men, *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001), pp. 724–731.
6. Wu F.C., A. Tajar and S.R. Pye et al., Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors, *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008), pp. 2737–2745.
7. Seidman SN, Walsh BT. Testosterone and depression in aging men. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999;7:18-33.
8. Mitchell E., D. Thomas, R. Burnet. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience* 13 (2006) 133–136.
9. 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.
10. Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord* 1998;48:57–61.
11. Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men-uses and abuses. *N Eng J Med* 1996; 334: 707-14.
12. Comhaire FH: Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 2000; 38: 655-62.

13. Flood JF, Morley JE, Roberts E: Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1567-71.
14. Flood JF, Farr SA, Kaiser FE, et al: Age-related decrease of plasma testosterone in SAMP8 mice; replacement improves age-related impairment of learning and memory. *Physiol Behav* 1995; 57: 669-73.
15. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Korner A, Lammers CH, Schmider J, et al: Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 292-6.
16. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, Ko E, Amidon TM, Collins P, Chatterjee K. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. *Circulation*. 1996;94:2614–2619.
17. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology*. 1999;140(4):1861–1868.
18. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erection in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med*. 2006;3:382–407.
19. Shen ZJ, Zhou XL, Lu YL, Chen ZD. Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure. *Asian J Androl*. 2003;5(1):33–36.
20. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol*. 1997;15(1):21–26.
21. Hollander N, Hollander VT. The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 966-71.
22. Pearson UJD, Blackman MR, Metter EJ, Waclawiw Z, Carter HB, Harman JM. Effect of age and cigarette smoking on longitudinal changes in androgens and SHBG in healthy males. *Ann Meeting Endocrin Soc (Bethesda)* 1995; 77: P2-129.
23. Nankin HR, Calkins JH. Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1418-20.
24. Morley JE. Testosterone replacement and the physiologic aspects of aging in men. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (suppl): S83-S87.
25. Deslypere JP, Vermeulen A. Aging and tissue androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 35: 430-4.

26. Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: Results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991;44:671–684.
27. Morley J.E., E. Charlton and P. Patrick et al., Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males, *Metabolism* 49 (2000), pp. 1239–1242.
28. Vermeulen A, Kaufmann JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1921-7.
29. Nieschlag E., R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *Eur Urol* 48 (2005), pp. 1–4.
30. Nieschlag E., R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males, *Aging Male* 8 (2005), pp. 56–58.
31. Nieschlag E., R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *Int J Androl* 28 (2005), pp. 125–127.
32. Nieschlag E., R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *J Androl* 27 (2006), pp. 135–137.
33. Morales A., C.C. Schulman, J. Tostain and F.C.W. Wu, Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology, *Eur Urol* 50 (2006), pp. 407–409.
34. Bhasin S., G.R. Cunningham and F.J. Hayes et al., Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 1995–2010.
35. Schiavi R.C., P. Schreiner-Engel, D. White and J. Mandeli, The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men, *Psychosom Med* 53 (1991), pp. 363–374.
36. Travison T.G., J.E. Morley, A.B. Araujo, A.B. O'Donnell and J.B. McKinlay, The relationship between libido and testosterone levels in aging men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 2509–2513.

37. Kelleher S., A.J. Conway and D.J. Handelsman, Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 3813–3817.
38. Morales A., M. Spevack and L. Emerson et al., Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry, *Aging Male* 10 (2007), pp. 57–65.
39. Zitzmann M., S. Faber and E. Nieschlag, Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 4335–4343.
40. Diver M.J., K.E. Imtiaz, A.M. Ahmad, J.P. Vora and W.D. Fraser, Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men, *Clin Endocrinol (Oxf)* 58 (2003), pp. 710–717.
41. Citron J.T., B. Ettinger and H. Rubinoff et al., Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism, *J Urol* 155 (1996), pp. 529–533.
42. Bunch T.J., D. Abraham, S. Wang and A.W. Meikle, Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction, *Aging Male* 5 (2002), pp. 38–46.
43. Rhoden E.L., C. Estrada, L. Levine and A. Morgentaler, The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism, *J Urol* 170 (2003), pp. 795–798.
44. Buvat J. and A. Lemaire, Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy, *J Urol* 158 (1997), pp. 1764–1767.
45. Araujo A.B., A. O'Donnell and D.J. Brambilla et al., Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 5920–5926.
46. Vermeulen A., Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays, *J Endocrinol Invest* 28 (2005), pp. 28–31.
47. Rosner W., R.J. Auchus, R. Azziz, P.M. Sluss and H. Raff, Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 405–413.

48. Vermeulen A., L. Verdonck and J.M. Kaufman, A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum, *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), pp. 3666–3672.
49. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones 1817;66.
50. Duvasion RC. History of Parkinsonizm. *Pharmacology and Therapeutics*. 1937;32:1-17.
51. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:259-272.
52. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997;3:175-186.
53. Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997:137-152.
54. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult*. 55. 1986:4:1-8.
55. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol*. 1983;40:151-154.
56. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D ve ark. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(1):44-45.
57. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002;9(suppl.3):23-30.
58. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107.
59. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N ve ark. Neuropsychiatric non-motor aspects of 56 Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal* 2003;79:561-565.
60. Waxman SG, de Groot J: The limbic System. In *Correlative Neuroanatomy*, 22nd edn, Prentice-Hall Int, New Jersey 1995;pp:240-251.
61. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986;371:205-230.

62. Basson R. Sexuality and Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 1996;2:177–185.
63. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH ve ark. Hypersexuality in antiparkinsonian therapy. *Clinical Neuropharmacology* 1989;12:375–383.
64. Courty E, Durif F, Zenut M ve ark. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1997;20:140–147.
65. Fernandez HH, Durso R. Clozapine for dopaminergic-induced paraphilias in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998;13:597–598.
66. Hyppa M, Rinne UK, Sonninen V. The activating effect of L-Dopa treatment on sexual functions and its experimental background. *Acta Neurologica Scandinavica* 1970;46:223–224.
67. Korpelainen JT, Hiltunen P, Myllyla VV. Moclobemide-induced hypersexuality in patients with stroke and Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1998;21:251–254.
68. Di Paulo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994;5:27–42.
69. Hammond JQ, Le C, Goodyer M, et al. A Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *J Neurochem* 2001;77:1319–26.
70. Guivarc_h D, Vernier P, Vincent J-D. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Bourque M, Dluzen DE, Di Paolo T. Neuroprotective actions of sex steroids in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol.* 2009 Jul;30(2):142-57.
74. 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.

75. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Prog Neurobiol.* 2009 Oct;89(2):134-52.
76. Krupp LB, La Rocce NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale; application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.
77. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Jorgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 237-241.
78. Herlefson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease- The Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol* 2002; 9: 595-600.
79. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A et al. A new "Aging male's symptoms" (AMS) rating scale. *The Aging Male* 1999;2: 105-114.
80. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49:822-830.
81. Beck AT, Steer RA, Brown GK: *Manual for Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1996.
82. Fahn S, Elton RS, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Publishers, 1987: 153- 163.
83. 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.
84. 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.
85. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
86. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251: 795-804.

87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Bagatell C, Bremner W. *Androgens in Health and Disease* : Humana Press; 2003:48.
91. Okun M.S., M. R. DeLong, J. Hanfelt, M. Gearing and A. Levey. Plasma testosterone levels in Alzheimer and Parkinson diseases. *Neurology* 2004;62:411-413.
92. Kenangil G., Orken DN., Ur E., Forta H., Celik M. The relation of testosterone levels with fatigue and apathy in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 111 (2009) 412–414.
93. Brown E, Brown GM, Kofman O ve ark. Sexual function and affect in parkinsonian men treated with L-Dopa. *American Journal of Psychiatry*. 1978;135: 1552–1557.
94. Bronner G, Royter V, Korczyn AD ve ark. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther.* 2004 Mar-apr;30(2):95-105.
95. Cleaves L, & Findley L. Bromocriptine induced impotence in Parkinson's disease. *British Medical Journal*, 1987;295:367–368.
96. Hussain I.F., C M Brady, M J Swinn, C J Mathias, C J Fowler. 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;71:371–374.