

KOAH'lı Olgularda Serum Üreme Hormon Düzeylerinin Hipoksemi ve Solunum Fonksiyonları ile İlişkisi

Fisun Karadağ*, Aslıhan Karul**, Mehmet Polatlı*, Murat Çam*, Orhan Çildağ*

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Adana

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) yol açtığı hipoksemi hipotalamik-hipofizer-gonadal aksisi etkileyebilir. Çalışmamızda KOAH'lı erkeklerde serum üreme hormon düzeyleri ile hipoksemi ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

KOAH tanısı ile izlenmekte olan, yaş ortalaması 62.46±6.96 (47-70 yaş arası) 52 erkek hasta çalışmaya alındı. Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arter kan gazı analizi yapıldı. Olguların sabah 11'de alınan açlık venöz kan örneğinde "competitive immunoassay" ve "immunometric assay" yöntemleri ile serum testosteron, follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO4) düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analizler 'Pearson correlation coefficients' ve "Mann-Whitney U" testleri ile yapıldı.

Solunum fonksiyon testlerinde FEVC: 2649±701 ml,-%69, FEV1: 1615±626 ml (670-3200 ml)-%53, FEV1/FVC: %59 bulundu. Arter kan gazı analizinde ise PaO2: 78.05±10.14 mmHg (54-98) arası, PaCO2: 41.34±5.90 (28-56 arası), O2 sat. % 94.68±2.43 (% 87-98) arası idi. Bakılan tüm hormonların ortalama serum değerleri normal bulundu. PaO2 ile serum üreme hormon düzeyleri arasında ilişki bulunmadı (p>0.05). Ağır hipoksemisi olan (PO2≤60 mmHg) ve olmayan (PO2>70 mmHg) hastaların hormon düzeyleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p>0.05). Hastalar FEV1 %'ye göre iki gruba ayrıldığında FEV1<%50 olan ağır KOAH grubunda serum testosteron düzeyi daha düşük bulundu (p=0.032), diğer hormonların düzeylerinde ise belirgin farklılık saptanmadı.

Akciğer Arşivi: 2001; 1: 7-10.

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), seks hormonları, testosteron

SUMMARY

Serum sex hormone levels in COPD patients and its relation with hypoxemia and pulmonary functions

The hypoxemia which is a consequence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may affect hypothalamic-hypophyseal-gonadal axis. We searched for the serum levels of the sex hormones of the COPD patients and the relationship between serum sex hormone levels and pulmonary functions.

52 male patients with COPD (mean age 62.46±6.96) were admitted to the study. Pulmonary function tests and arterial blood gas analyses were done. Morning venous blood samples were taken and serum testosterone, follicle stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH) and dihydroepiandrosterone sulphate (DHEA-SO4) levels were determined by competitive immunoassay and immunometric assay. Statistical analyses were done by 'Pearson correlation coefficients' and "Mann-Whitney U" tests.

In pulmonary function tests FVC was 2649±701 ml,-69%, FEV1 was 1615±626 ml (670-3200 ml)- 53% and FEV1/FVC was 59%. In arterial blood gas analyses PaO2 was 78.05±10.14 mmHg (54.98), PaCO2 was 41.34±5.90 (28-56), O2 sat. Was 94.68±2.43 % (87-98%). The mean serum levels of all four hormones were found normal. There was no relation between PaO2 and serum sex hormone levels (p>0.05). There was no difference in hormone levels of the patients with severe hypoxemia (PO2≤60 mmHg) and mild-moderate hypoxemia (PO2>60 mmHg) (p>0.05). When the patients were divided into two groups according to the FEV1%, serum testosterone level was lower in group with severe COPD (FEV1<50%) (p=0.032), whereas there was no difference in remaining three hormones.

Archives of Pulmonary: 2001; 1: 7-10

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sex hormones, testosteron

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Fisun Karadağ, Adnan Menderes Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hast. ABD 09010 Aydın, fisunkaradağ@yahoo.com

Giriş ve Amaç

Tüm dünyada oldukça geniş bir KOAH'lı erkek popülasyonu yaşamasına rağmen, akciğer hastalığıyla ilişkili seksüel disfonksiyon üzerine çok az sayıda yayın varlığı dikkat çekicidir. Oysa hastalar sorgulandığında, sıklıkla cinsel ilgide azalma ve fonksiyonel yetersizlikten yakın oldukları görülür (1,2). KOAH ileri yaş grubu hastalığı olduğundan ve bu yaş grubunda cinsel aktiviteyi etkileyebilecek kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, sebreovasküler veya periferik damar hastalıkları da sık görüldüğünden olsa gerek, KOAH'ın seksüel fonksiyona etkisi üzerinde pek durulmamıştır. Oysa ileri yaş grubunda cinsel aktivitenin devam ettiği bilinmektedir (3). KOAH'ın yol açtığı hipoksemi, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksisi etkileyebilir ve hipokseminin düzeltilmesiyle hormonal siklus normal dönebilir (4,5). Biz bu çalışmamızda KOAH'lı erkeklerde serum üreme hormon düzeylerinde değişiklik olup olmadığını ve serum testosteron, follükül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve dehidroepiandrosteron sülfat 5DHEA-SO4 düzeyleri ile hipoksemi ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Materyal ve Metod

Göğüs Hastalıkları polikliniğinde KOAH tanısı ile izlenmekte olan, KOAH yönünden stabil durumda, 47-70 yaş arasındaki 52 erkek hasta çalışmaya alındı. Eşlik eden ağır hastalığı (kardiyovasküler-nörolojik hastalık, HT, DM, siroz, kanser vb.) ve ürogenital hastalığı olan, testis fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgular KOAH yönünden semptomlar (dispne, öksürük, pürülan balgam çıkarma), fizik bakı bulguları, Akciğer radyografisi ile değerlendirildikten sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine göre Minato Auto-Pal kuru spirometre ile solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arter kan gazı analizi yapıldı (6). PaO₂≤60 mmHg ise ağır hipoksemi olarak değerlendirildi. Olgular FEV₁ değerlerine göre ağır (FEV₁<%50) ve orta-hafif (FEV₁≥%50) KOAH olarak gruplandırıldı (7). Olguların sabah 11'de alınan açlık venöz kan örneği bir saat içerisinde santrifüj edildi. "İmmulite" cihazı ile testosteron ve DHEA-SO₄, "İmmulite 2000" cihazı ile FSH ve LH "chemiluminescence" (sıra-

sayla "competitive immunassay" ve "immunometric assay") yöntemi ile 3 saat içerisinde çalışıldı. İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programı kullanılarak 'Pearson correlation coefficients' ve "Mann-Whitney U" testleri ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 62.46±6.96 (47-70 yaş arası) olup tümü erkekti. Hepsinin sigara öyküsü pozitif ve ortalama sigara yükü 42.86±16.64 paket yıl ve KOAH hastalığının süresi ortalama 9.25±7.15 yıldır.

Hastaların solunum fonksiyon testlerinde FVC (zorlu vital kapasite) 2649.01±701.85 ml-%68, FEV₁ (1. saniye zorlu ekspirasyon volümü) 1615.96±626.82 ml (670-3200 ml arası)- %53 (% 20-86), FEV₁/FVC: %59 bulundu. Ağır KOAH'lı (FEV₁<%50) 24, orta-hafif KOAH'lı (FEV₁≥%50) 28 olgu vardı. Arter kan gazı analizinde ise PO₂: 78.05±10.14 mmHg (54-98 arası), PCO₂: 41.34±5.90 (28-56 arası), O₂ sat. % 94.68±2.43 (% 87-98 arası) idi. Poliklinikten izlenen stabil olgular seçildiği için hastalarımızın ancak bir kısmında ağır hipoksemi mevcuttu (PO₂<70 olan 6 olgu). Belirgin hiperkapnisi olan olgu yoktu. Olguların ortalama serum testosteron, FSH, LH ve DHEA-SO₄ düzeyleri normal sınırlarda idi (Tablo 1). Testosteron düzeyi ağır KOAH'lı 1 olguda düşük, 7 olguda ise yüksekti. 5 glunun LH, 8 olgunun FSH düzeyleri beklenenden yüksek bulunurken, DHEA-SO₄ ise 1 olguda yüksek, 10 olguda ise düşük bulundu.

Yapılan korelasyon testlerinde yaş ve sigara yükü ile serum üreme hormon düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (p>0.05). PaCO₂ ile hormon düzeyleri arasında korelasyon yoktu (p>0.05).

Ağır hipoksemisi olan (PO₂≤60 mmHg) ve olmayan (PO₂>60 mmHg) hastaların hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, ağır hipoksemik grupta tüm hormon düzeyleri ortalamaları daha düşük bulundu, ancak istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2).

Solunum fonksiyonları ile serum hormon düzeyleri arasında korelasyon saptanmamakla birlikte (FEV₁ için r=0.114, p=0.494), hastalar FEV₁ %'ye göre iki gruba ayrılarak çalışma parametreleri karşılaştırıldığında FEV₁<%50 olan ağır KOAH grubunda serum testoste-

Tablo 1: Serum üreme hormonu düzeylerinin normal değerleri ile KOAH'lı olguların ortalama değerleri.

Parametre	KOAH (ort.)	KOAH (aralık)	Normal değeri
Testosteron (ng/dl)	578.22±174.30	206-969	212-755
FSH (mIU/ml)	7.86±5.17	2.1-22.2	0.7-11.1
LH (mIU/ml)	5.19±4.78	0.8-9.5	0.8-7.6
DHEA-SO ₄ (mg/dl)	172.08±115.30	37-602	80-560

Tablo 2: Ağır hipoksemisi olan ve olmayan KOAH olgularının serum üreme hormon düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	PO2≤60 mmHg	PO2>60 mmHg	"p" değeri
Testosteron	553.33±275.97	582.15±157.79	0.891
FSH	7.50±5.16	7.92±5.25	0.593
LH	3.60±2.37	5.46±5.06	0.280
DHEA-SO4	128.96±124.07	178.55±114.18	0.151

Tablo 3: Ağır ve orta-hafif KOAH olgularının serum üreme hormon düzeylerinin karşılaştırılması.

	FEV1<%50	FEV1≥%50	"p" değeri
Testosteron	526.04±157.00	645.05±176.75	0.32*
FSH	8.06±5.66	7.86±4.85	0.602
LH	5.90±6.36	4.60±2.31	0.968
DHEA-SO4	162.95±132.58	180.04±99.29	0.321

ron düzeyi orta-hafif KOAH grubundan daha düşük bulundu ($p=0.032$), diğer hormonların düzeylerinde ise belirgin farklılık saptanmadı (Tablo 3). İki grup arasında yaş ortalaması (64 ve 70, $p=0.08$), sigara yükü (42 ve 44 paket yıl, $p=0.371$) ve ek hastalık açısından farklılık yoktu. Bu nedenle FEV1'in testosteron düşüklüğünde bağımsız bir faktör olduğu düşünüldü.

Tartışma

Seksüel disfonksiyonun uzun süreli diabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, miyokard enfarktüsü ve diğer birçok kronik hastalıkla ilişkisi olduğu bilinmektedir (8,9,10). Yaygın görülen kronik hastalıklardan olan KOAH'ta seksüel disfonksiyon ise azla araştırılmamıştır. KOAH'lı hastaların tıbbi bakımı enfeksiyon, bronkopazm, solunum yetmezliğinin semptomatik tedavisine odaklanırken, hastalığın yol açtığı diğer fiziksel ya da psikososyal problemler çoğunlukla göz ardı edilmektedir. Kronik hastalık yüzünden işini toplumdaki rollerini, ailedeki otoritelerini kaybeden hastalar için seksüel fonksiyon çok önemli olabilir. Özellikle orta-ağır KOAH'lı olgular sorgulandığında sıklıkla cinsel isteksizlikten tam impotansa kadar değişen seksüel disfonksiyondan yakınmaktadırlar (1,2,11).

Testiste Leydig hücrelerinde kolesterolden testosteron sentezi, hipofizden salgılanan LH tarafından kontrol edilir. FSH da Leydig hücre matürasyonunu indükleyerek testosteron salınımını artırabilir. Hipoksemi hipotalamik-hipofizer-gonadal aksisi etkilemektedir. Gosney'in erişkin erkek albino ratlarda yaptığı deneyde; hipobarik hipoksiye maruz kalan deneklerden hipotalamik-hipofizer etkilenme sonucunda testis volümünün küçüldüğü ve Leydig hücre sayısının azaldığı gözlenmiştir (4). Aynı araştırmacı bir başka çalışmada en az

15 yıllık KOAH'ı, sağ ventriküler hipertrofisi olan olguların nekropsisinde testis volümünün kontrol grubundan küçük ve Leydig hücre atrofisi olduğunu göstermiştir. Bunu hipoksik olgularda LH salgılanmasında azalma sonucu testosteron düzeyinin düşmesine bağlamış ve doğal yüksek irtifada akut olarak hipobarik hipoksiye maruz kalan olgularla benzerlik kurmuştur. Her iki durumun da hipokseminin düzeltilmesi ile geri dönüşümlü olduğunu belirtmiştir. KOAH'ta hangi aşamada Leydig hücre atrofisinin başladığı bilinmediğinden, özellikle ağır KOAH'lı genç hastalarda hipokseminin erken düzeltilmesinin önemine dikkat çekmektedir (12).

Semple ve arkadaşları KOAH'lı olgularda serum testosteron ve arter kan gazlarını araştırmışlar ve testosteron konsantrasyonunun düşük ve bu düşüklüğün arteriyel hipoksi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (13). Hipoksinin hipotalamo-hipofizer aksisi hangi safhada etkilediğini belirlemek için KOAH'lı olgulara ön hipofiz stimülasyon testleri uygulamışlar ve serum testosteron, LH ve FSH'nın bazal düzeyini kontrollerden düşük ve GnRH (gonadotropin releasing hormon) verilmesinden sonra LH yanıtı normalden düşük bulmuşlardır. LH ve FSH'nın bazal değerleri de düşük olduğundan, primer testiküler yetmezlik değil, hipotalamik veya hipofizer lezyon olabileceğini, GnRH'ya LH yanıtı da normal olduğundan, asıl hipotalamasun etkilendiğini öne sürmüşlerdir (14).

Nitekim KOAH-kor pulmonale'li olgularda KOAH alevlenmesinin iyileşme aşamasında, yani hipoksemi düzeltilindiğinde serum üreme hormon düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği saptanmış ve hipoksinin neden olduğu hipotalamus veya hipofiz basılmasının geri dönüşümlü olduğuna dikkat çekilmiştir (15,16). Sürekli oksijen tedavisi uygulanan hastaların bir kısmında serum tes-

tosteron düzeyinin yükselmesiyle paralel olarak seksüel performansta düzeltilmiş olduğu bildirilmiştir (17). Benzer şekilde normoksemik ve hipoksemik KOAH'lı olgularla sağlıklı kontrol grubunda oral glukoz tolerans testine (OGTT) üreme hormon yanıtı araştırılmış ve OGTT sırasında tüm gruplarda LH'nın arttığı, hipoksemik grupta serbest testosteron düzeyinin daha düşük olduğu ve oksijen tedavisi ile yükseldiği belirlenmiştir (18). Seksüel impotansı olan KOAH'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisi ile % 42'sinde seksüel kativitede artış sağlanmıştır. Olumlu sonuç elde edilen olgularda PaO₂ ve serum testosteron düzeyi yükselmiştir (5).

KOAH'lı olgularda seksüel disfonksiyon nedenlerinin çok yönlü araştırıldığı çalışmada Fletcher ve arkadaşları 46-69 yaşlarındaki 20 KOAH'lı hastadan yedisinin pulmoner fonksiyonlarının bozulmasıyla seksüel aktiviteden uzaklaştığını saptamışlardır. Bu hastalardan yalnız birinde serum testosteron düzeyi düşük ve LH yüksek bulunmakla birlikte, olguların seksüel disfonksiyon derecesi ile FEV₁, FRC (fonksiyonel residüel kapasite), Dlco % 5 (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) ve PaO₂ arasında belirgin korelasyon saptamışlar ve KOAH'ın ağırlığını belirlemede kullandığımız parametrelerin aynı zamanda seksüel disfonksiyonun ağırlık derecesiyle korele olduğunu bildirmişlerdir (11).

Biz de çalışmamızda FEV₁'i % 50'den düşük ağır KOAH'lı olgularda serum testosteron düzeyinin orta-hafif KOAH'lılardan daha düşük bulduk. Ancak olgularımızda ortalama serum testosteron, LH ve FSH değerleri normal sınırlarda bulunmuş ve hipoksemi ya da solunum fonksiyonları ile korelasyon saptanamamıştır. KOAH'tı hipotalamik-hipofizer-gonadal aksisi etkilediği öne sürülen faktörün hipoksemi olduğu gözönüne alınırsa, bunun nedeni çalışmanın poliklinikten izlenen KOAH açısından stabil, ağır hipoksisi olmayan olgularla yürütülmesi olabilir. Bazı olgularımızda LH ve FSH düzeyinin yüksek bulunmasını ise seruma pulsatil şekilde salgılanmaları nedeniyle serum düzeylerinin değişken olabilmesi ile açıklayabiliriz.

Benzer çalışmaların akut solunum yetmezliği ile izlenen KOAH'lı olgularda tekrarlanmasını ve saptanan endokrin değişikliklerin Ohipoksiden başka faktörlerden de kaynaklanabileceği göz önüne alınarak hipofiz stimülasyon testleri ile ileri çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Kass I, Updegraff K, Muffly RB. Sex in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Aspects Human Sexuality* 1972; 63: 33-42.
2. Agle DP, Baum GL. Psychologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1977; 61: 749-57.
3. Schiavi RC, Rehman J. Sexuality and aging. *Urol Clin North Am* 1995; 22 (4): 711-26.
4. Gosney JR. Effects of hypobaric hypoxia on the Leydig cell population in the testis of the rat. *J Endocrinol* 1984; 103 (1): 59-62.
5. Aasebo U, Gyltnes A, Bremnes RM, Aakvaag A, Slordal L. Reversal of sexual importance in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemia with long term oxygen therapy. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 46 (6): 799-803.
6. American Thoracic Society: Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
7. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstruction pulmonary disease. *ERJ* 1995; 8: 1398-1420.
8. Karacan I, Salis PJ, Ware C, et al. Nocturnal penile tumescence and diagnosis in diabetic impotence. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 191-7.
9. Hellestein H, Friedman EH. Sexual activity and post-coronary patient. *Arch Intern Med* 1970; 125: 987-99.
10. Sadoughi W, Leshner M, Fine H. Sexual adjustment in a chronically ill and physically disabled population: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 311-17.
11. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1981; 4: 413-21.
12. Gosney JR. Atrophy of Leydig cells in the testes of men with longstanding chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 1987; 42: 615-9.
13. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Serum testosterone depression associated with hypoxic respiratory failure. *Clin Sci* 1980; 58 (1): 105-6.
14. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981; 36: 605-9.
15. Semple PD, Watson WS, Beastall GH, Hume R. Endocrine and metabolic studies in unstable cor pulmonale. *Thorax* 1983; 38: 45-9.
16. Biber Ç, Aral Y, Aral S, Erdoğan Y, Başer Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hormonal seviyelerdeki değişiklikler. *Solunum* 1991; 16: 145-56.
17. Semple PD, Beastall GH, Hume R. Male sexual dysfunction, low serum testosterone and respiratory hypoxia. *Br J Sex Med* 1980; 7: 48-53.
18. Halmarsen A, Aasebo U, Aakvaag A, Jorde J. Sex hormone responses in healthy men and male patients with chronic obstructive pulmonary disease during an oral glucose load. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56 (7): 635-40.