

164566

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**DIABETES MELLİTUSUN TİPİ VE SERUM GLİKOZ
SEVİYESİNİN DAHA ETKİN KONTROLÜ ALT ÜRİNER
SİSTEM SEMPTOMLARININ GELECEĞİNİ
BELİRLEYEBİLİR Mİ?**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Uğur AFLAY

DIYARBAKIR-2005

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	1
GİRİŞ VE AMAÇ	3
TEMEL BİLGİLER	4
ALT ÜRİNER SİSTEM NORMAL İŞLEVİ	4
ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI	10
DİABETES MELLİTUS	14
HASTALAR VE YÖNTEM	21
BULGULAR	23
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	40
ÖZET	41
KAYNAKLAR	43

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tıp fakültesinde henüz öğrenciyken sık tartıştığımız konulardan biri tıbbın mekanikleşmesiydi. Bilgisayar teknolojisindeki hızlı ilerlemelerle, günün birinde akıllı robotların sağlık sistemini hem tanı hem de tedavi alanında ele geçirecekleri rahatlıkla öngörülebiliyordu. Doktorların, bilgisayarların terabayt düzeyindeki kapasiteleri, mükemmel hızları ve şaşmaz bellekleriyle mücadele edemeyeceği, iş bulma konusunda şanslı olanlarınsa sadece tozlarını silebileceği düşünülüyordu. Bu elbette savunduğum, doğruluğuna inandığım bir görüş değil.

Fikirlerine her zaman inandığım ve saygı duyduğum Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Necati Dedeoğlu, ellerimize adına idealizm denilen birer gülle verip şöyle demişti: “Tıp fakültesini bitirebilirsiniz, uzman da olabilirsiniz hatta kariyer de yapabilirsiniz. Ama bu doktor olduğunuz anlamına gelmez. Tıp ders çalışarak öğrenilir ama doktorluğu öğrenmek için yaşamınız gerekir”. Gülleler ağırdı ve bir kısmımız hiç taşımadı, bir kısmımız ise taşımaktan yorulup sessizce bir kenara bıraktı. Yine de gülle taşımaya devam eden azınlıkta kalmış arkadaşlarımdan olduğunu biliyorum.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda dört yıllık insan yaşamı için uzun sayılabilecek bir süreyi tamamladım. Bu süre içerisinde bilgilerini benimle paylaşan, eğitimim için her türlü fedakarlığı yapan, kliniğimizin tanınmış, saygı duyulan, bilimsel, modern ve ciddi bir

eğitim ğretim kurumu haline gelmesini sağlayan tüm ğretim üyelerimize sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dört yıl boyunca sürekli olarak yılmadan beni destekleyen eşim Belgin'e, daha az ilgilenmeme göz yuman, yaşının üzerinde olgunluğa ve anlayışa sahip oğlum Umut Ekin'e ve kızım Dşdeniz'e varlıkları, sabırları ve sevgileri için teşekkür ederim.

Burada sadece böbrekten taş almayı, prostata TUR yapmayı öğrenmedim. Burada hastaya "ne kadar süredir şikayetiniz var" derken not tuttuğum kağıda değil, hastanın yüzündeki acı dolu ifadeye bakmayı öğrendim. Ameliyatını yaptığım kişiye sadece taş dolu bir böbrek olarak görmemeyi, dokuya saygı duymayı, anlık dikkatsizlik ve dalgınlıkların cerrahide affı olmadığını, en iyi cerrahın bile iyi bir ekip olmadan varolamayacağını öğrendim. Sırtüstü yere düşerken eğer arkanızda güvenebileceğiniz bir alt kıdemliniz yoksa, dşşnzn görkemli, gürültülü ve can yakıcı olabileceğini öğrendim. Güllenin yürümemi aksatan gereksiz bir ağırlık değil, yere daha sağlam ve dengeli basmamı sağlayan, yaşam savaşında sahip olduğum güçlü bir silah olduğunu öğrendim.

Tüm bu nedenlerle öğrenciyken savunduğum görüşün hala arkasıdayım. Ne kadar hızlı, akıllı, yüksek kapasiteli olursa olsun bilgisayarlar ve robotlar doktorluk yapamaz. Daha az sayıda tetkikle, daha hızlı, daha kolay, daha ucuz tanı koyabilir hatta ameliyat yapabilirler. Ama dktor olabilmek bir ruha sahip olmayı gerektirir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumda diabetes mellitus (DM) prevalansı 45-64 yaş grubu için %6, 65 ve üstündeki yaş grubu için %12'dir (1). Diabetik hastaların %52'sinde ürolojik semptomlar görülür (2). Başvuruda ürolojik açıdan asemptomatik görünen hastaların, dikkatli sorgulamayla %40'nda gerçekte ürolojik yakınmaların varolduğu saptanabilir (3).

Diabetes mellituslu hastaların ürolojik yakınmalarının bu kadar sık görülmekteyken, göreceli olarak daha az başvuru nedeni olmaları iki şekilde açıklanabilir. Bu hastalar semptomlarının uzun süredir varolmasını başka nedenlere bağlayarak normalleştirmiş olabilirler. İkinci ve daha mantıklı neden serum glikoz seviyelerindeki değişimlerin osmotik basıncı değiştirerek ürolojik yakınmaların varlığını ve şiddetini azaltıp artırıyor olabilmesidir. Ek olarak düzensiz serum glikoz seviyeleri artmış ara metabolik yollar aracılığıyla ilerlemiş glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation End Productions=AGEs) artışına ve bu ürünlerin idrarla atılımına bağlı üriner sistemin şimik irritasyonuna neden olabilir (4).

Bu çalışmada yeni tanı konulmuş Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda serum glikozunun son üç aylık düzeyi hakkında bilgi veren HbA1c ile ürolojik semptomların ilişkisini ve daha etkin serum glikoz kontrolü ile semptomların değişimini araştırmayı amaçladık.

TEMEL BİLGİLER

Alt Üriner Sistemin Normal İşlevi

İşeme; beyin ve spinal kordun sinir ileti sisteminin düzenlediği, mesane ve üretra düz kas aktivitesiyle gerçekleşen bir süreçtir. Depolama ve boşaltma bu sürecin iki bileşenini oluşturur (5-6).

Normal bir depolama işlevi için; düşük mesane içi basıncında ve uygun duyu ile idrarın artan miktarına uyum, istirahat ve karın içi basınç artışında kapalı mesane çıkımı, istemsiz mesane kasılmalarının yokluğu gereklidir. Normal bir boşaltma işlevi için; detrüsrün yeterli güç ve sürede kasılması, düz ve çizgili kas sfinkteri seviyesinde eşlik eden direnç azalması, anatomik ve fizyolojik tıkanmanın yokluğu gereklidir. Bunlarla bağlantılı olarak normal bir işeme siklüsü, sağlam bir nöral kontrolü, detrüsrün gerekli ve yeterli kontraksiyonunu ve üretral yolun sağlam anatomisini gerektirir (7-8).

Laplace kanunu uyarınca mesane duvarlarında oluşan gerilim, mesane içi basıncı, mesane yarı çapı ve mesane duvar kalınlığı ile belirlenir. Duvar geriliminin artması ile doluluk hissi afferent uyarı ile üst merkezlerin uyarılmasını sağlarken istemsiz mesane kasılmalarına da neden olabilir (8).

Mesane kompliyansı mesane hacminde oluşan değişikliklere bağlı gelişen mesane içi basınç değişikliklerini tanımlar. Mesane ve üretranın biyomekanik özelliklerini ve alt üriner sistem viskoelastik davranışını belirlemesi nedeniyle doku yapı ve bileşenleri kompliyansı etkiler (9).

Mesane iç yüzeyi mesanenin dolu veya boş olmasına göre büyük değişiklikler gösterir. Lamina propriya, detrüsr ve üretelyumun uyumu çok önemlidir. Lamina propriya ve detrüsr kalınlığındaki değişiklikler mesanenin artan idrar hacmine uyumu için gereklidir (8).

Boşaltma fazında detrüör basıncı abdominal basınçta anlamlı değişiklik olmaksızın yükselir. Detrüör basıncı ile idrar akım hızı arasında doğrusal ilişki vardır. Eğer üretral direnç çok düşükse detrüör basıncı neredeyse hiç ölçülemeyecek düzeyde olabilir. Dolayısıyla işeme sırasında detrüör basıncı çıkım direncini gösterir ve özellikle kadınlarda üretranın yeterli açılabilmesi durumunda ölçülemeyebilir (8).

Mesane düz kası özel noktalarda birleşen iğsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Bu hücreler aktin ve myozin içerirler ama düzenli sarkomer şeklinde bir araya gelmezler. Bunun yerine, her düz kas hücresi kontraktıl proteinlerin oluşturduğu değişik dağılımlardaki matrikslerden oluşur. Bunlar komşu hücreler arasındaki birleşme komplekslerinde plazma membranlarına bağlanırlar. Düz kas hücreleri, dolaşımdaki hormonlar, nitrik oksit gibi lokal faktörler veya otonom sinir sistemi tarafından düzenlenebilen sabit bir gerilime sahiptir. Düz kas çizgili kastan daha kolay uyum sağlar ve uzunluğunu daha geniş bir aralıkta ayarlayabilir (8). Asetilkolin M3 muskarinik reseptörlere bağlanarak G protein üzerinden fosfolipaz C'yi aktive eder. Fosfolipaz C'nin uyarılması inositol trifosfat ve diaçilgliserol üretilmesini sağlar. İnositol trifosfat sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasını sağlarken diaçilgliserol kalsiyum kanallarını düzenler. Pürinerjik reseptörler (P2X) üzerine etki yapan adenozin trifosfat (ATP) ise membrandaki nonselektif katyonik kanalları açar. Sitoplazmada kalsiyum artışı, kalsiyumun kalmiduline bağlanması ile sonuçlanır. Kalsiyuma bağlanmış kalmidulin daha sonra myozin hafif zincir kinazı aktive ederek bu enzimin myozin tip II hafif zinciri fosforilize etmesini sağlar. Hafif zincirin fosforilasyonu aktin ile myozinin etkileşimi kasılma oluşmasını sağlar. Hücre içi kalsiyum seviyesinin düşmesiyle de gevşeme sağlanır (8,10,11).

Mesane stromasının ana bileşenleri proteoglikan matriks içerisine yerleşmiş kollagen ve elastindir. En sık Tip I, III ve IV kollagen görülür. Bağ dokusu hacminin yüzdesi, bağ dokusunun düz

kasa oranı, Tip III kollagenin Tip I kollagene oranı mesane patolojilerinde önemlidir (12). Düşük kapasiteli düşük uyumlu mesanelerde Tip III kollagen artarken, yaşlanmaya bağlı mesanede hem erkek hem de kadında düz kasın bağ dokuya oranı azalır (13). Yine uyumu bozulmuş mesanelerde kollagen liflerin kıvrımlaşma yeteneklerini kaybetmesi mesane kapasitesinin azalmasına neden olabilir. Elastin lifleri kollagen ile karşılaştırıldığında daha azdır ama mesane duvarının her katında bulunurlar (14).

Mesane çok katlı damar ağı içerir. Subepitelyal damarsal ağlar, idrardan süzülen materyallerin detrüsör düz kasına temasını engelleyen üretelyumun bariyer işlevine katkıda bulunur. Epitelyal taşıma ve üretelyal metabolizma için gereklidirler. Depolama sırasında mesane duvarının yüzey alanı çok genişlediği için kan damarları da yeterince uzayabilmelidir. Uyumu azalmış mesanelerde kan akımı kontrole göre daha düşük saptanır. Yani mesane duvarındaki kan akımının ana belirleyicisi duvar gerilimidir. Depolama fazında mesane içi basınç artana kadar, kan akımı yüzey alanındaki artışa uyum sağlar. İskemide olduğu gibi, detrüsör oksijenden yoksun kalırsa kasılma yeteneği azalır. İskemi reperfüzyon ise duvar içi sinir hasarı ile yamalı denervasyona ve aşırı aktif mesanedeki gibi düz kas işlevlerinde bozulmaya neden olur (8,15,16).

Üretelyumun üç ana tabakası vardır. Bazal hücre tabakası 5-10 mikrometre kalınlığındadır. Ara hücreler bunların yüzeyinde ve 20 mikrometre kalınlığındadır (17). Vücudun en büyük epitelyal hücreleri olan şemsiye hücreleri 100-200 mikrometre kalınlığında bir tabaka ile üretelyumun iç yüzey tabakasını oluşturur. Ayrıca şemsiye hücrelerinin yüzeyi üretelyal bariyerin önemli bir elemanı olan glikozaminoglikan tabaka ile örtülüdür. Şemsiye hücrelerinin daha çok luminal bölgede olmak üzere yüzeyel alanlarını büyütme ve küçültme özellikleri, birden çok çekirdekleri, dış yaprakçığı, lipidden oluşan atipik apikal yüzey membranı vardır ve plazma ile idrar arasındaki yüksek osmotik farkı ayırırlar. Sistit gibi inflamatuvar

durumlarda şemsiye hücrelerinin yıkımı mesanenin üre ve suya geçirgenliğini artırır. Yine aynı nedenle inflamasyonu olan mesanede potasyum, normal mesanede olmayacak şekilde üreteriyumu geçip afferent sinirleri uyararak ağrıya neden olur (8,18).

Üretral longitudinal düz kasların kasılması, üretranın sabitlenmesine, sirküler kasın oluşturduğu gücün lümeni kapatmasına veya işeme sırasında mesane boynunun açılmasına destek olur. Nikotinik nöromusküler blokerler ile çizgili kas sfinkter aktivitesinin blokajı üretral tonusu %40, sempatik tonusun alfa blokerler ile bloke edilmesi ise %35 azaltır. Düz kas sfinkteri mesane boynu ve proksimal üretradaki düz kaslardan oluşur. Anatömik değil fizyolojik bir sfinkterdir ve istemli kontrol edilemez. Çizgili sfinkter erkek ve kadında üretranın dış duvarının çizgili kas bölümünden, erkekte membranöz üretra seviyesinde, kadında ise orta üretra seviyesinde üretrayı saran yoğun çizgili kas demetlerinden oluşur. Eksternal üretral sfinkter olarak adlandırılan ektramural kısım istemli olarak kontrol edilir. Proksimal üretra boyunca iletilen karın içi basınç artışı üretranın ön duvarını arka duvara yapıştırır. Eğer kas ve bağ dokudan yeterli destek varsa subüretral doku sabit kalır. Puboüretral bağlar, vaginal pelvik kaslar ve fasya bağlantıları işeme ile mesane boynu ve proksimal üretranın pozisyonunu değiştirir. Depolama fazında ise pubise doğru sıkıştırır. Sonuç olarak idrar kontinansı hem aktif kas tonusu hem de pasif anatomik sıkıştırma ile sağlanır (8).

Üretra çizgili kasları yavaş ve hızlı lifler olmak üzere ikiye ayrılır. Yavaş lifler uzun süreli sfinkter tonusunu korumak için ideal özelliklere sahiptir. Yavaş yorulurlar ve daha az myozin ATPaz aktivitesi içerirler. Ürodinamik incelemelerde elektromyografik aktiviteyi oluştururlar. Hızlı lifler ise karın içi basıncının çok arttığı ve hızla sfinkter tonusunu yükseltmek gerektiğinde işlev görürler. Hızlı lifler hızlı kasılır, çabuk yorulurlar ve genellikle anaerobik metabolizmaları vardır. Ani kasılmalar için aktin myozin etkileşimini katalize eden ATPaz'dan zengindirler ve kasılmaların hızı

ATPaz'ların histokimyasal reaksiyonları ve alkali pH ile ilişkilidir. Distal sfinkter mekanizmasının çizgili kasları ağırlıklı olarak yavaş lifleri içerir ve %50'den fazla sabit direnç sağlarlar. Erkeklerde rabdosfinkter %35 hızlı, %65 yavaş, kadınlarda %13 hızlı, %87 yavaş liflerden oluşur. İntramural çizgili kaslarda hızlı liflerin çoğu, yavaş liflerin dörtte biri nitrik asit sentaz (NOS) ile boyanır. Stres inkontinansda pelvik taban egzersizleri ve elektrostimülasyonda başarı hızlı liflerin yavaş liflere dönüşümünü sağlayarak elde edilir (8,19,20).

Üretral stroma longitudinal düzenlenmiş kollagen ve elastin liflerden oluşur (21). Östrojen üretral kan akımını artırır, lümen içi basıncı düşürür. Stres inkontinanslı premenapozal kadınlarda kollagen oranı %30'dan fazla ve lif çapları kontrol grubundan %30 daha kalındır (22). Mesanenin sempatik inervasyonu T11-12-L1-2'den gelir. Lomber splanknik sinir aortik pleksusun aşağıya uzantısı olan superior gastrik pleksusa gelir, daha sonra sağ ve sol hipogastrik sinir olarak aşağıya doğru ilerler ve pelvik parasempatiklerden gelen pelvik pleksusla birleşerek mesane ve üretrayı inerve eder. Mesane ve tabanı ve proksimal üretrada alfa, mesane kubbe ve yan duvarlarında beta adrenerjik reseptörler yoğunudur. Mesanenin Parasempatik inervasyonu S2-4 segmentlerden çıkan n. pelvikus aracılığıyla olur. N. Pelvikus hipogastrik pleksusla birleşir. Mesane tabanında vezikal pleksusu yapmak üzere dallar verirler. Vezikal pleksus mesanenin yanlarına doğru uzanarak mesane ve üretrayı inerve eder. Parasempatiklerin bir dalı olan kavernöz sinir penisin erektile dokusu ve klitorisini inerve eder. Parasempatik sinirler afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar. Vezikal pleksusun dalları adventisya içinde dallanır ve musküler lifle birebir olduğuna inanılır. Sempatik lifler mesane tabanı ve proksimal üretrada, mesane kubbesi ve yan duvarlara oranla daha fazladır. Endoderm orjinli detrüsör kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik pleksustan (kolinerjik) kaynaklanırken

mesoderm orjinli trigon ve üreterin alt ucunun motor siniri sempatik orjinlidir (8).

Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik, ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır (23).

Pelvik, hipogastrik ve pudental sinirlerdeki afferent aksonlar, bilgileri alt idrar yollarından lumbosakral spinal korda taşır. Pelvik ve pudental sinirlerin ana afferent nöronları sakral dorsal kök gangliyonlarında bulunurken, hipogastrik sinirlerin afferent inervasyonu rostral lumbar dorsal kök gangliyonlarındadır. Mesane hacmi ve mesane kasılmalarının büyüklüğünü ölçen pelvik sinir afferentleri myelinize A-delta ve myelinsiz C aksonları içerir. Nöropatik ve olası inflamatuvar durumlarda mesane ağrısı ve sıkışma inkontinansına neden olan, yeni fonksiyonel afferent yollar oluşturan C liflerinin yeniden yapılanmasıdır (8).

İdrar depolanması sırasında, mesanenin gerilimi, düşük seviye mesane afferent salınımına yol açar. Buna karşılık mesane çıkımını uyaran sempatik ve eksternal üretral sfinkteri uyaran pudental yanıt oluşur. Bu refleksler kontinansa yardımcı olan koruyucu reflekslerdir. İşemenin başlangıcında yüksek seviye vezikal afferent aktivite, spinal koruyucu refleksi inhibe eden beyin kökü işeme refleksini aktive eder. Pontin işeme refleksi, ayrıca mesane ve internal sfinkter düz kasına giden parasempatik uyarıyı stimüle eder. İşeme refleksinde spinal korddan yukarı çıkan afferent uyarılar, pontin işeme merkezine ulaşmadan önce periakvaduktal gri maddeden geçer. Eksternal üretral sfinkter afferent uçları dorsal boynuzun yüzeyel tabakalarında ve dorsal boynuzun tabanında yerleşirken, levator ani afferentleri merkez kanalın hemen lateral bölgesine gider ve medial ventral boynuz boyunca ilerler. Glutamik asit bu yollarda ana nörotransmitterdir. Sakral parasempatik çekirdeklerin medialine yerleşen internöronların %15'i preganglionik nöronlar ile inhibitör sinaptik bağlar oluşturur. Bu inhibitör nöronlar gama-aminobütirik asit ve glisin salgılar. Dış sfinkter kaslarını kontrol eden refleks yollarda glutaminerjik ve gama-aminobütirik asiterjik

/glisinerjik inhibitör mekanizmaları kullanırlar. Çeşitli bölgelerden gelen afferent liflerin uyarılması mesanenin gerilmesi ile oluşan sakral aktivasyonu baskılar. Bu nedenle sakral kök uyarılması ile mesane hiperaktivitesi baskılanır (8,10).

Alt Üriner Sistem Semptomları

Bu terim önceleri prostatizm semptomları olarak adlandırılmaktayken sadece prostat hastalıklarına özgü olmaması nedeniyle daha doğru bir tanımlama olarak artık alt üriner sistem semptomları denilmektedir. Alt üriner sistem semptomları depolama (irritatif) ve işeme (obstrüktif) olmak üzere ikiye ayrılır. Depolama semptomları sık idrara gitme (pollaküri), gece idrara çıkma (nokturi), ağrılı idrar yapma (dizüri), acil işeme hissi (urgensi), sıkışma tarzında idrar kaçırma (urge inkontinans); işeme semptomları ise idrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitensi), kesik kesik idrar yapma (intermitensi), son damlaların ayak ucuna düşmesi (terminal dripling), idrar zamanında uzama, projeksiyon ve kalibrede azalma, idrar retansiyonu, işeme sonrası artık idrar kalması hissi ve taşma tarzında (overflow) idrar kaçırmadır (23-25). Uluslararası Kontinans Derneği Standardizasyon Alt Komitesi'nin 2002 yılında Neurology and urodynamics dergisinde yayınlanan "Alt Üriner Sistem İşlevi Terminolojisinin Standardizasyonu" raporunda; işeme sonrası artık idrar hissi ve işeme sonu damlama, işeme sonrası semptomları olarak ayrılmıştır (26).

İşeme semptomlarının, mesane fonksiyonlarının özellikle de boşalma fonksiyonunun bozulması sonucunda oluştuğuna inanılmaktadır. Zamanla ve gün içerisinde farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak sabahları daha belirgindir. İdrara başlamada güçlük normalde birkaç saniye süren işeme eyleminin başlamasına kadar geçen sürenin uzamasını ifade etmektedir. Ancak stres, içinde bulunulan ortam ve diğer psikolojik faktörler de etkili olabilmektedir.

İkinma, üretral direnci aşmak için karın kaslarının işeme esnasında kasılmasıdır. Ancak nörojenik mesane, infravezikal obstrüksiyon durumlarında ve hatta normal kişilerde alışkanlık olarak bulunabilir. İşeme sonu damlamanın bulböz üretrada kalan idrarın boşalması veya detrüsör kasının yorulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak normal kişilerde de olabileceği ve tek başına ürodinami parametreleri ile ilgisiz olduğu gösterilmiştir (25-27). Artık idrar hissi, mesaneyi tam boşaltamama veya işemeye devam etme ihtiyacı hissi olarak tarif edilmekte ise de sanıldığı gibi rezidüel idrar miktarı ile ilişkisi yoktur. Akut retansiyon hastanın hiç idrar yapamaması ve glob gelişmesidir. Ya kronik obstrüktif bir olayın terminal sonuçcu ya da çoğunlukla provoke eden bir faktörün etkisi ile oluşmaktadır. Bu faktörler alkol, işemenin geciktirilmesi (mesane ultrasonografi, üroflow gibi tetkikler sırasında, preoperatif dönemde) ile detrüsör yükünün artması, prostatta ani ortaya çıkan inflamatuvar hadiseler (infarkt gibi) ya da çeşitli ilaçlar olabilmektedir (25).

İşeme semptomlarının oluşumunda ise detrüsör instabilitesinin ve azalan kompliyansın rol oynadığı düşünülmektedir. Noktüri (gece uyanıp idrara çıkma) ve pollaküri (gündüz altı kereden fazla idrara çıkma) en rahatsız edici ve sıklıkla hastayı doktora getiren semptomlardır. Ancak o ölçüde de nonspesifiktirler. Fazla sıvı alımı, diüretik kullanımı, kalp yetmezliği, benign prostat hiperplazisi, diabetes mellitus, nörojenik mesane, üriner enfeksiyon, mesane taşı gibi birçok durumda görülebilir. Noktüri; uyanık olma durumunu da kapsayan gece idrara çıkma sıklığından ayrılmalıdır. Dizüri daha çok üriner sistem enfeksiyonlarında görülmektedir. Ani idrara çıkma ihtiyacı olarak tanımlanan ve beraberinde idrar kaçırmının olabileceği "urge" yakınmasının detrüsör instabilitesinin sonucunda olduğu kabul edilmektedir (25,26).

Depolama semptomlarına yol açan potansiyel etyolojiler (28)

1. Mesane ile ilgili

a. Aşırı aktif mesane

1. İstemsiz kontraksiyon

- Nöropati
- Yaralanma
- İnflamasyon
- Mesane çıkım obstruksiyonu (myojenik)

2. Azalmış kompliyans

- Nöropati
- Yaralanma
- Fibrozis
- İdiopatik

3. Kombinasyon

b. Aşırı duyarlılık

1. İnflamasyon / enfeksiyon

2. Nörolojik

3. Psikolojik

4. İdiopatik

2. Çıkımla ilgili

a. Gerçek Stres Üriner İnkontinans

1. Subüretral kaçak (fistül, ektopik orifis)

2. Hipermobile

3. Pelvik taban yetersizliği

b. İntrınsek sfinkterik yetmezlik

1. Nöropati

2. Yaralanma

3. Fibrozis

c. Kombinasyon

Boşaltım semptomlarına yol açan potansiyel etyolojiler

1. Mesane ile ilgili

a. Nöropati

b. Yaralanma

c. Myojenik

d. Psikojenik

e. İdiopatik

2. Çıkım ile ilgili

a. Anatomik

1. Prostatik obstruksiyon

2. Mesane boynu kontraktürü

3. Üretral striktür

4. Üretral kompresyon

b. Fonksiyonel

1. Düz sfinkter dissinerjisi

2. Çizgili sfinkter dissinerjisi

c. Kombinasyon

DIABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus insülinin eksikliğine, yokluğuna veya etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hiperglisemi ve buna bağlı akut ve kronik dönemde eşlik eden bazı hücrel ve dokusal yapı bozuklukları ile karakterize hastalık tablosudur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansı %2-4 arasında tahmin edilmektedir. Prevalansı yaşla birlikte artar ve 50 yaş üzerinde %12'ye ulaşır (29). Terminal böbrek yetmezlikli hastaların %25'i, bütün alt ekstremitte amputasyonlu hastaların %50'sinde neden DM'dir. Yılda 5000 hasta ile yeni oluşmuş körlüğün en sık nedenidir. Hastanede yatarak akut bakımı gerektiren hastaların %10'u diabetik hastalardır (30).

Diabetes mellitus için pek çok sınıflandırma sistemi varolmakla birlikte en sık kullanılan ikisi Amerikan Diabet Birliği ve Dünya sağlık örgütü sınıflandırmalarıdır.

Dünya Sağlık Örgütü DM Sınıflandırması (31)

1. Primer (idiopatik) DM
 - A. İnsüline bağımlı (Tip 1 DM-IDDM)
 - B. İnsülin bağımsız (Tip 2 DM-NIDDM)
 1. Sendrom X
 2. MODY (Gençlerin erişkin tipi diabeti)
 3. LADA (Erişkin latent otoimmün diabet)
 4. Malnutrisyonla ilişkili diabet
 - a. Fibrokalkülöz pankreatik DM
 - b. Protein yetersizliğine bağlı DM
2. Sekonder DM
3. Gestasyonel DM
4. Bozulmuş Glikoz Toleransı
5. Sınıflandırılmayanlar

Amerikan Diabet Birliği Sınıflandırması (32)

1. Tip 1 DM
2. Tip 2 DM
3. Gestasyonel DM
4. Prediabet (Artmış Glikoz İntoleransı)

İnsüline bağımlı Tip 1 DM (IDDM) genel DM popülasyonunun %10-20'sini oluşturur. Pankreatik insülin salgısının mutlak eksikliği veya yokluğu sonucu ortaya çıkar. En önemli nedeni otoimmün olaylar sonucu pankreas beta hücrelerinin yıkımıdır. Tanıda beta adacık hücre antikorları (island cell antibody-ICA) ve glutamik asit dekarboksilaza karşı antikorların %85 pozitifliği yararlı olabilir (33).

İnsülin bağımsız Tip 2 DM (NIDDM) genel popülasyonun %80-90'ında görülür. Hastalık insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Genetik faktörler ön plandadır. Monozigot ikizlerde konkordans hızı %100'dür. Hastaların %85'i obezdir. Tip 2 DM'de insülin direnci, insülin reseptör sayısında azalma ile birlikte olmasına rağmen, direncin önemli bir kısmı postreseptör yapısındadır. Pankreasda 37 aminoasitlik amiloid yapısındaki amilin maddesinin birikimi insülin direncinden sorumlu tutulmaktadır. Adacıklardaki amilin birikimi, insülin direnci nedeniyle aşırı yapıma bağlı olarak gelişir ve insülin direncine katkıda bulunur. Glikoz taşıyıcıları olan GLUT 2 seviyesindeki düşüklük glikoza erken insülin yanıtının bozulmasına, kas ve yağ dokuda daha çok bulunan GLUT 4 seviyesindeki düşüklük insülin direnci gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır (34).

Sekonder DM; bazı hastalıkların sonucunda ortaya çıkan DM için kullanılır. Klinik olarak Tip 1, veya Tip 2 DM'ye benzer seyredebilirler. Pankreatit, cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, diüretikler,

antineoplastikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, kistik fibrozis, glukojen depo hastalıkları sekonder DM'ye neden olabilir (35).

Gestasyonel DM daha önce DM olmaksızın gebelik sırasında saptanan DM'yi tanımlar. Postpartum sıklıkla glikoz toleransı normale döner. Yine de yaşamın ileri dönemlerinde belirgin DM için artmış bir risk vardır (36).

Bozulmuş glikoz toleransı aşikar DM olmaksızın 120-140 mg/dl serum glikoz seviyesindeki hastalara uygulanan oral glikoz tolerans testinin normalden yüksek çıkmasını tanımlar. Bu hastalarda makrovasküler komplikasyonlar izlenebilir ama mikrovasküler komplikasyonlar beklenmez. DM'nin klasik bulguları yoktur. Bu hastalar DM açısından risk altında kabul edilmelidirler. Kilo kontrolü ve egzersiz programlarıyla belirgin diabetes mellitusun gelişimi geciktirilebilir (29).

DM'nin Kronik Komplikasyonları (29)

- a. Makrovasküler komplikasyonlar
 - 1. Kroner kalp hastalığı
 - 2. Serebrovasküler hastalık
 - 3. Periferik vasküler hastalık
- b. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - 1. Retinopati
 - 2. Nefropati
 - 3. Nöropati

Diabetes mellitusda plazma glikoz yoğunluğu, böbrekte glikoz geriemişim eşikini aştığı zaman (160-180 mg/dl) glikozüri oluşur ve bu da ozmotik diürece neden olur. Noktüri, poliüri ve pollaküri bu ozmotik diürez sonucu gelişmektedir. Ozmotik diürezin sonucunda dehidratasyon ve hiperozmolarite, susuzluk ve polidipsiye neden olur (30).

Diabetes mellitusa bağlı komplikasyonlar için risk faktörleri hipertansiyon, aşırı protein alınması, kontrolsüz DM, obezite, genetik faktörler, hiperlipidemi, sigara ve stresdir (29).

Diyabetik hastalarda, hiperfiltrasyon, Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFR) artışı ve böbrek boyutlarında büyüme vardır. Hiperfiltrasyon afferent arteriyoler vazodilatasyon ve intraglomerüler basınç ve renal kan akımında artış sonucudur. Osmotik diürez (glikoz, glukagon, keton cisimleri), Atrial natriüretik peptid, Prostaglandinler, Nitrik oksid, Growth hormon, Insulin like growth faktör (IGF-1) DM nefropati ve sistopati patogenezinde suçlanan faktörlerdir. Diabetik sistopatili hastalarda hem mesane hem de lumbosakral dorsal root ganglionlarında Nerve Growth Factor (Sinir büyüme faktörü= NGF) azalma gösterilmiştir (29,37).

Patogeneizde rol oynayan primer nedensel veya sonuç olarak gelişen ve patolojinin progresyonunda önemli olan, bilinen faktörler aşğıdaki şekilde sıralanabilir (29,38):

- Intrarenal ve intraglomerüler basınç artışı
- Glikoz metabolizma yolunun aktivasyonu
 - Intraseüüler sorbitol artışı
 - Hücresel NADH:NAD⁺ oranında artış
- Dolaşımdaki veya yapısal proteinlerin, enzimatik olmayan glikasyonu (AGE)
- Humoral dengesizlik
 - Intrarenal hormonların ve sitokinlerin artışı: Transforming Growth Faktör (TGF) beta, anjiyotensin-II, endotelin-1, prostaglandin, tromboksan, nitrik oksid, İnsülin Growth Faktör (IGF) -1, Platelet Derivation Growth Faktör (PDGF)
- Oksidatif stres

Diabetik komplikasyonlarda en çok suçlanan faktör glikoz ve amino gruplarının, enzimatik olmayan etkileri ile doku matriks proteinlerinin glikasyonu (oksidasyonu)'dur. Bu glikalize proteinlerin

birikimi ile dokuların arteriel beslenme sistemleri oklüzyona uğrar. Dolaşımdaki proteinlerin glikalize olması ile vasküler permeabilite, prokoagülan aktivite ve adezyon molekülleri ekspresyonunu arttırarak vasküler hasara neden olan glikalizasyon son ürünleri (advanced glycosylation end products-AGEs) ortaya çıkar. Bu vasküler etkilenme, AGE'nin vasküler endotelial hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanması ile olmaktadır (39).

Intrasellüler glikoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüşmektedir. Yüksek glikoz düzeyleri, protein kinaz-C (PKC) enzimini uyarak intrasellüler NADH:NAD⁺ oranını arttırır. Bunun sonucunda, growth faktörler ve matriks molekülleri dahil, birçok gen uyarıcıları aktive olur (40).

Aşırı glikozüri durumunda osmotik diürece bağlı olarak tuz ve su kaybı olur. Proksimal tübüler sodyum reabsorbsiyonundaki artışa bağlı ekstrasellüler volüm artışı Glomerüler filtrasyon hızının artışına neden olur. Distal tübüler sodyum konsantrasyon düşüklüğü ile macula densada tübüloglomerüler feedback mekanizmanın aktivasyonu sonucu, afferent arteriyoler vazodilatasyon ve GFR artışı olur. TGF- β , yeni sentez edilen matriks komponentlerinin (kollagen, fibronektin, laminin, proteoglikan) sentezini arttırır, yıkımını azaltır. Kontrolsüz diyabette, TGF- β düzeyleri artmaktadır. Tip IV kollagen, laminin ve diğer ekstraselüler matriks moleküllerindeki artışa bağlı, doku ve organların morfolojisinde ve kompozisyonunda değişiklik olmaktadır. Bu durumun en açık şekilde görüldüğü böbrekte glomerüler permeabilite bozulur ve glomerüler bazal membran kalınlaşır. Mezanşial matriks genişlemesi, özellikle fibronektin, laminin, klasik kollagen zincirlerinden $\alpha 1(IV)$ ve $\alpha 2(IV)$ gibi ekstraselüler matriks moleküllerinin sentezlerindeki artış ve yıkımlarındaki azalmaya bağlı matriks birikimidir (41).

Kontrolsüz DM'de endotelial hücrelerde meydana gelen etkilenmelere ve anjiyotensin II artışına bağlı olarak Endotelin-1 düzeyleri artar. Endotelin-1 çok güçlü vazokonstriktör bir mediatördür

ve bunun sonucunda hedef organ beslenmesi bozularak iskekiye neden olur. Diyabetik hastalardaki doku hasarlarından bir diğeri de, küçük ve orta çap arteriollerde progresif obliterasyona ve sonuçta iskemik organ disfonksiyonuna neden olan vasküler eksüdatif hyalinozistir. Vasküler lezyonlar, hipertansiyon insidansının yüksek olmasına bağılı olarak Tip II diyabetik hastalarda Tip I olanlara göre daha sık olmaktadır (42).

Postprandial glikoz yükselmelerinin oksidatif strese yol açarak aterojenik bir potansiyel oluşturduğu düşünölmektedir. Postprandial fazda yükselen glikoz ve trigliserid düzeyleri oksidatif stresi artırmakta, başta alfa-tokoferol olmak üzere intrasellöler ve serum antioksidan düzeylerini azaltmakta ve endotelyal disfonksiyona yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, hipertrigliserideminin lipoprotein yoğunluğunu ve bileşimini etkileyerek, aterojenik düşük dansiteli (LDL) ve çok düşük dansiteli (VLDL) lipoproteinlerin gelişimine yol açtığı düşünölmektedir. Postprandial glikoz piklerinin faktör VII, fibrinojen düzeylerini artırdığı da bildirilmiştir (43). Sonuçta, Tip 2 diabette postprandial glikoz ve trigliserid düzeylerinin takibi önem kazanmaktadır. Postprandial glikoz değişimleri, HbA1c düzeylerini açlık glikozundan daha fazla etkilemektedir. Bu nedenle üç aylık kan glikoz düzeylerini gösteren HbA1c ölçümleri diabetes mellitusun kontrol altında olup olmadığının bugün için en iyi göstergesidir (44).

Diyabetik sistopati etyopatogeneğinde hedef organ iskemisi, özellikle sinirlerin beslenmesini sağılayan vasa nervorumların oklüzyonu çok sık suçlanır. Bunun dışında yukarıda belirtilen metabolizma defektleri ve ortaya çıkan AGE'ler, hedef organ reseptör bozuklukları, hedef organ ağırlık artışı ve ekspresyonu artan transmitterlerin etkisi diyabetik sistopatiden sorumlu olabilir. Ancak osmotik diürece bağılı pollaküri, noktüri; glikozüri ve beraberinde hiperfiltrasyonla atılımı artan toksik metabolitler ile AGE'lerin şimik irritasyonu acil idrar yapma gereksinimine neden olabilir. Ekspresyonu artan transmitterler üriner sistemi etkileyerek alt üriner sistem semptomlarına neden olabilir.

Gerçekte diabetik nöropatinin gelişebilmesi için en az 4-6 yıllık kontrolsüz DM varlığı gereklidir. Tip 1 DM için hastalık başlangıcı genellikle akut olmaktadır ve bu hastalar için tanı ve hastalık başlangıcı arasında latent süre bulunmamaktadır. Ancak Tip 2 DM için hastalara tanı konulduğunda gerçekte hastalığın ne kadar süredir varolduğu genellikle bilinemez sadece tahmin edilebilir. Bu nedenlerle hastalık başlangıcındaki alt üriner sistem semptomları diabetik nöropatiden çok hastalığın fizyopatolojisi ile ilişkilidir (38-41,45).



HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde yeni tanı konulmuş Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalar ile yapıldı. Tip 1 DM'li hastalar 1. çalışma grubunu, Tip 2 DM'li hastalar 2. çalışma grubunu oluşturdu. Hastalarda öncelikle hastaya ait kişisel bilgiler alındıktan sonra ayrıntılı anamnez ve bulbokavernöz refleks, anal tonus, perianal duyarlılık gibi ayrıntılı nörolojik incelemeyi de içeren fizik muayene yapıldı. Tüm hastalarda, Türk Prostat Semptom Skoru (T-PSS) formu dolduruldu. Mesane kapasitesi, Post Voiding Rezidü (PVR), 40 yaş üzeri erkeklerde Prostat Spesifik Antijen (PSA) ölçüldü. Bir yıldan uzun süre işeme semptomu (4 kezden daha fazla nokturi yada gündüz 2 saatten daha kısa aralıklarla idrar yapma), üriner inkontinans, PVR (200cc veya daha fazla), nörolojik sorunları olanlarda ek olarak ürodinamik inceleme yapıldı. Ürodinamik inceleme yapılan hastalara, T-PSS 20 ve üzerinde olan hastalara, işeme semptomlarının ağırlıkta olduğu orta şiddette puanı (8-19) olan hastalara 19 French rijid sistoskop ve 30 derece optikle lokal anestezi altında üretrosistoskopik inceleme yapıldı. Tam idrar tahlili ve idrar kültür antibiyogram, rutin tam kan ve biyokimya için kan örneği alınarak çalışıldı ve sonuçları kaydedildi. İdrar kültür ve antibiyogram sonucunda üremesi olanlar uygun antibiyotik tedavisinden sonra yenilenen idrar kültür antibiyogramında üreme yoksa çalışmaya alındı ve T-PSS formu dolduruldu. Daha önce alt üriner sisteme yönelik müdahale geçirenler, alt üriner sistem anomali bulunanlar, alt üriner

sistemi ilgilendiren diabet dışı nörolojik patoloji düşündüren bulguların varlığı, diabete yönelik önceden herhangi bir medikal tedavi alanlar, alt üriner sistem semptomlarını değiştirebilecek ilaç tedavisi alanlar (kardiovasküler ilaçlar, diüretikli antihipertansif ilaçlar gibi) ve alt üriner sisteme ait cerrahi tedavi endikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Medikal tedavi başlanması endikasyonu olan hastalara gerekli tedavi başlandı ancak çalışma grubundan çıkarılarak tedaviye yanıtları ayrıca değerlendirildi. Son üç aylık kan glikoz seviyesini gösteren HbA1c değeri ölçülerek kaydedildi. Başvurudan sonraki 3., 6., 9 ve 12. aylarında HbA1c ve T-PSS tekrar değerlendirilerek kaydedildi. Diabetes mellitusu ve ailesinde diabetes mellitus öyküsü olmayan, alt üriner sistem semptomlarına neden olabilecek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 20 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu ve başvuruda mesane kapasitesi, PVR, HbA1c, T-PSS, 3-6-9-12. aylarda HbA1c ve T-PSS değerlendirildi.

İstatistiksel analizler; her iki çalışma grubu ve kontrol grubu arasında semptomlar ve HbA1c değerleri arasındaki fark toplum ortalamalarına dayalı iki örneklem T test ile, her grup için semptomların ve HbA1c değerinin başvuru ve 12. ay değerlendirmesindeki değişimi Wicoxon T test ile yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalamalar standart sapma değerleriyle birlikte belirtildi.

BULGULAR

Birinci çalışma grubu için yeni tanı konulmuş 31 Tip 1 DM'li hasta değerlendirmeye alındı. Bir hasta geçirilmiş hipospadias onarımı nedeniyle çalışmaya alınmadı. Onbir hasta kontrollere gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 7 kadın 12 erkek toplam 19 hasta ile tamamlandı. Bu grupta iki hasta idrar kültüründe üreme olması nedeniyle, uygun antibiyoterapi ve sonrasında idrar kültüründe üreme olmadığı gösterilerek çalışmaya alındı. Ortalama yaş $18,89 \pm 4.43$ yıl, ortalama mesane kapasitesi 271.78 ± 63.57 ml, ortalama PVR 6.26 ± 5.81 ml idi. Bu grupta 1 hastada 1 yıldan uzun süren işeme semptomları nedeniyle ürodinami ve 2 hastada işeme semptomlarının ağırlıkta olduğu yüksek T-PSS puanı nedeniyle üretrosistoskopi ile inceleme yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Başvuruda ortalama HbA1c % 16.22 ± 3.95 , ortalama T-PSS 5.73 ± 5.06 , ortalama yaşam kalite puanı 2.10 ± 2.13 idi. Pollaküri ve noktüri %73.6 ile en sık görülen alt üriner sistem semptomlarıydı. Urgensi %52.6, PVR hissi %36.8, İntermitensi %21.0, zayıf akım ve hesitensi %10.5 sıklığında saptandı. Bu grupta 12. ay değerlendirmesinde HbA1c değeri 1 hastada artarken 18 hastada düştü. Onikinci ay ortalama HbA1c % 11.42 ± 1.92 , ortalama T-PSS 2.73 ± 3.10 , ortalama yaşam kalite puanı 1.57 ± 1.70 olarak saptandı. Onikinci ayda en sık saptanan alt üriner sistem semptomu %63.15 ile noktüri idi. Pollaküri %52.63, intermitensi ve urgensi %26.31, PVR hissi

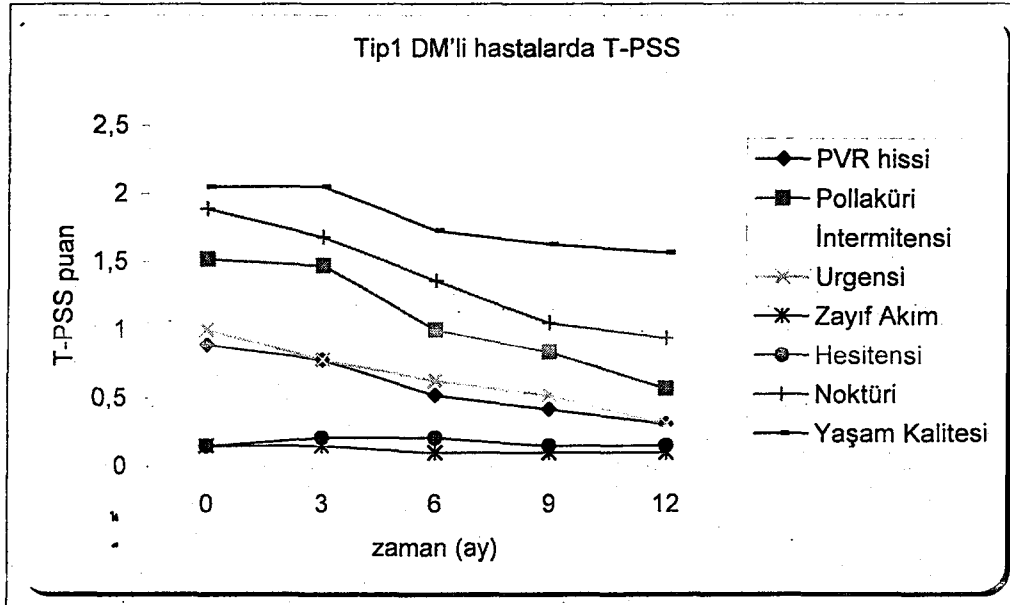
%21.05, hesitensi %15.78, zayıf akım %10.52 sıklığında saptandı.

Tablo 1'de Tip1 DM'li hastalarda semptomlar, yaşam kalitesi ve HbA1c ortalama değerleri, grafik 1'de Tip 1 DM'li hastalarda zamana göre semptomların değişimi gösterilmiştir.

Tablo 1: Tip1 DM'li hastalarda semptomlar, yaşam kalitesi ve HbA1c ortalama değerleri

	BAŞVURU	3. AY	6. AY	9. AY	12. AY
HbA1c	16,26	14,61	13,03	12,38	11,44
PVR hissi	0,89	0,78	0,52	0,42	0,31
Pollaküri	1,52	1,47	1	0,84	0,57
İntermitensi	0,21	0,21	0,21	0,26	0,26
Urgensi	1,00	0,78	0,63	0,52	0,31
Zayıf Akım	0,15	0,15	0,10	0,10	0,10
Hesitensi	0,15	0,21	0,21	0,15	0,15
Noktüri	1,89	1,68	1,36	1,05	0,94
Yaşam Kalitesi	2,05	2,05	1,73	1,63	1,57

Grafik 1: Tip 1 DM'li hastalarda zamana göre semptom skorlarının değişimi



İkinci çalışma grubu için yeni tanı konulmuş 45 Tip 2 DM'li hasta değerlendirmeye alındı. İki hasta geçirilmiş üretra darlığı, 3 hasta geçirilmiş prostat cerrahisi, 1 hasta lumbal disk hernisi nedeniyle geçirilmiş cerrahi, 4 hasta diüretik kombinasyonlu antihipertansif kullanması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Yedi hasta kontrollerini aksattıkları için çalışmadan çıkarıldı. Sekiz hasta alfa bloker tedavisi başlanması için gerekli endikasyon bulunduğu için çalışma grubundan ayrılarak ayrıca değerlendirildi. Çalışma 7 kadın 13 erkek 20 hasta ile tamamlandı. Bu grupta beş hasta idrar kültüründe üreme olması nedeniyle, uygun antibiyoterapi ve sonrasında idrar kültüründe üreme olmadığı gösterilerek çalışmaya alındı. Ortalama yaş 46.70 ± 8.22 yıl, ortalama mesane kapasitesi 314.25 ± 60.09 ml, ortalama PVR 8.00 ± 5.01 ml idi. Bu grupta 1 hastaya üretrosistoskopi ile inceleme yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Başvuruda ortalama HbA1c $\% 9.22 \pm 3.57$, ortalama T-PSS 3.95 ± 3.25 , ortalama yaşam kalite puanı 1.65 ± 1.46 idi. Noktüri $\%75$, pollaküri $\%70$ ile en sık görülen alt üriner sistem semptomlarıydı. Post voiding rezidü hissi $\%40$, urgensi $\%35$, intermitensi $\%25$, zayıf akım $\%5$ ve hesitensi $\%10$ sıklığında saptandı. Bu grupta 12. ay değerlendirmesinde HbA1c değeri 2 hastada artarken 18 hastada düştü. Onikinci ay ortalama HbA1c $\% 7.22 \pm 1.88$, ortalama T-PSS 1.9 ± 2.14 , ortalama yaşam kalite puanı 1.2 ± 1.05 olarak saptandı. Onikinci ayda en sık saptanan alt üriner sistem semptomu $\%50$ ile noktüri idi. Pollaküri $\%35$, intermitensi $\%30$, hesitensi $\%25$, urgensi, PVR hissi ve zayıf akım $\%5$ sıklığında saptandı. Tablo 2'de

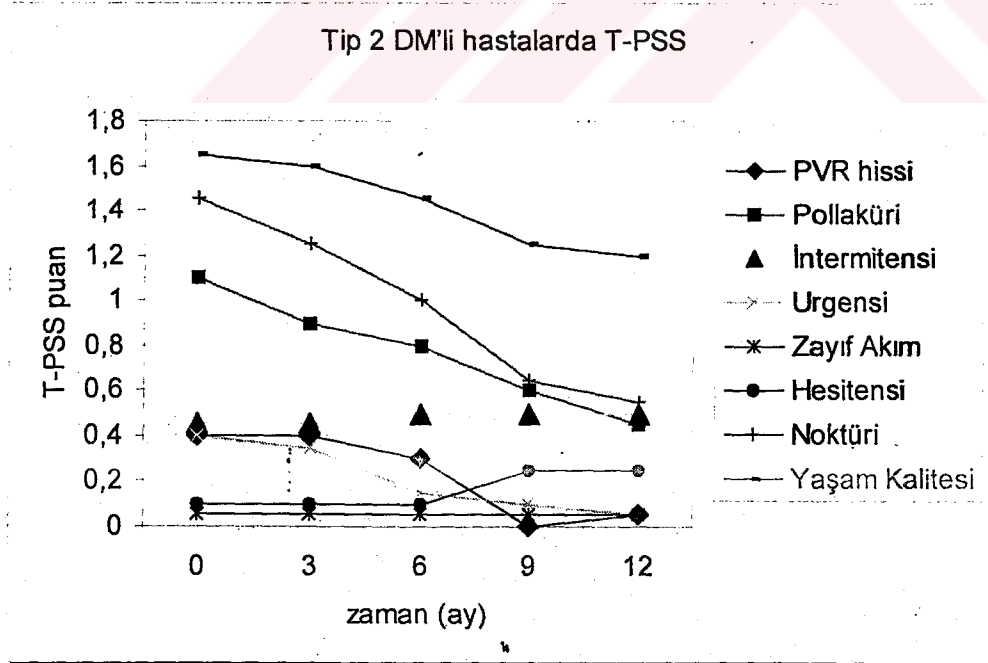
Tip 2 DM'li hastalarda ortalama HbA1c, semptomlar ve yaşam kalite puanı, grafik 2'de zamana göre semptomlardaki değişimler gösterilmiştir.

Tablo 2: Tip 2 DM'li hastalarda semptomlar, yaşam kalitesi ve

HbA1c ortalama değerleri

	BAŞVURU	3. AY	6. AY	9. AY	12. AY
HbA1c	9,22	8,79	8,39	7,92	7,22
PVR hissi	0,4	0,4	0,3	0	0,05
Pollaküri	1,1	0,9	0,8	0,6	0,45
İntermitensi	0,45	0,45	0,5	0,5	0,5
Urgensi	0,4	0,35	0,15	0,1	0,05
Zayıf Akım	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Hesitensi	0,1	0,1	0,1	0,25	0,25
Noktüri	1,45	1,25	1	0,65	0,55
Yaşam Kalitesi	1,65	1,6	1,45	1,25	1,2

Grafik 2: Tip 2 DM'li hastalarda zamana göre semptom skorlarının değişimi



Tip 2 DM'li sekiz erkek hastaya alfa bloker (doksazosin 4mg) tedavisi başlandı. Bunlardan üçüne bir yıldan uzun süren şiddetli semptomların varlığı nedeniyle ürodinamik inceleme yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Sekiz hastaya lokal anestezi altında üretrosistoskopi yapıldı ve yedi hastada prostatın üretral pasajı bilobere hafif kapattığı saptandı. Bir hastada ise üretrosistoskopi normal olarak değerlendirildi. Bu sekiz hasta ikinci çalışma grubundan ayrılarak değerlendirildi. Ortalama yaş 49.37 ± 11.58 yıl, ortalama mesane kapasitesi 324.65 ± 59.78 ml, ortalama PVR 11.25 ± 7.44 ml idi. Başvuruda ortalama HbA1c % 10.62 ± 2.12 , T-PSS 18.5 ± 7.87 , ortalama yaşam kalite puanı 4.5 ± 0.5 idi. Onikinci ay kontrolünde ortalama HbA1c % 8.19 ± 1.34 , ortalama T-PSS 11.12 ± 5.05 , ortalama yaşam kalite puanı 3.37 ± 0.85 olarak saptandı. Başvuruda en sık görülen semptomlar %100 sıklığında olmak üzere pollaküri, intermitensi, urgensi ve noktüri idi. Postvoiding rezidü hissi, zayıf akım ve hesitensi %75 sıklığında görüldü. Onikinci ay kontrolünde Pollaküri, intermitensi, hesitensi ve noktüri %100 saptanırken, urgensi %87.5, zayıf akım %75, PVR hissi %62.5 sıklığında görüldü. Bu grupta HbA1c 7 hastada düşerken, 1 hastada yükseldi. HbA1c'si yükselen hastanın T-PSS puanı değişmedi. Yedi hastanın T-PSS puanı ise düştü. Tablo 3'de medikal tedavi başlanan Tip 2 DM'li hastaların ortalama HbA1c, semptomlar ve yaşam kalite puanları gösterilmiştir.

Tablo 3: Alfa bloker (doksazosin 4mg) tedavisi başlanan Tip 2

DM'li hastaların ortalama değerleri

	BAŞVURU	3. AY	6. AY	9. AY	12. AY
HbA1c	10,62	10,23	9,97	9,19	8,19
PVR hissi	2,12	2	1,5	1,25	1
Pollaküri	3,12	2,87	2,5	2	1,5
İntermitensi	3,25	3	2,75	2,62	2,62
Urgensi	3	2,62	2,5	1,5	1,12
Zayıf Akım	2,25	2	1,87	1,75	1,62
Hesitensi	1,75	1,75	1,75	1,75	1,87
Noktüri	3	2,87	2,5	1,75	1,37
Yaşam Kalitesi	4,5	4,62	3,87	3,75	3,37

Kontrol grubu diabetes mellitusu olmayan ve ailesinde DM öyküsü bulunmayan, alt üriner sistem semptomlarına neden olabilecek tanısı konulmuş patolojisi bulunmayan ve alt üriner sistem semptomlarını etkileyecek ilaç kullanmayan 8 kadın, 12 erkek sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Kontrol grubunda ortalama yaş 39.95 ± 5.99 , ortalama HbA1c başvuru $\% 4.90 \pm 0.21$, 12. ay kontrolünde $\% 4.82 \pm 0.25$ olarak saptandı. Ortalama mesane kapasitesi 222.11 ± 39.64 ml, ortalama PVR 2.50 ± 3.09 ml idi. Bu grupta başvuruda 1 hastada pollaküri, iki hastada urgensi saptandı. 12. ay kontrolde 1 hastada urgensi vardı. Hastaların hiç birinde idrar kültüründe üreme olmadı. Kontrol grubu hastalarında, semptomların zamana göre ortalama değerleri tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4: Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerin
ortalama değerleri**

	BAŞVURU	3. AY	6. AY	9. AY	12. AY
HbA1c	4,9	4,96	4,85	4,75	4,82
PVR hissi	0	0	0	0	0
Pollaküri	0,05	0,05	0	0	0
İntermitensi	0	0	0	0	0
Urgensi	0,1	0,05	0	0	0,05
Zayıf Akım	0	0	0	0	0
Hesitensi	0	0	0	0	0
Noktüri	0	0	0,05	0	0
Yaşam Kalitesi	0	0	0	0	0

Birinci ve ikinci çalışma grupları arasında istatistiksel olarak yaş (SD:37, t:13.11, $p<0.001$), HbA1c (SD:37, t:5.83, $p<0.001$) ve mesane kapasitesi (SD:37, t:2.14, $p<0.05$) farklı, PVR (SD:37, t:1.00, $p>0.05$), T-PSS (SD:37, t:1.31, $p>0.05$), yaşam kalite puanı (SD:37, t:0.10 $p>0.05$) ise farksızdı.

Birinci çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş (SD:37, t:12.42, $p<0.001$), HbA1c (SD:37, t:12.80, $p<0.001$), mesane kapasitesi (SD:37, t:2.94, $p<0.01$) ve PVR (SD:37, t:2.54, $p<0.05$) istatistiksel olarak farklıydı. Wilcoxon T test istatistiğine göre başvuru ve 12. ay kontrolündeki değişim HbA1c ($z=-3.501$, $p<0.001$), PVR hissi ($z=-2.050$, $p<0.05$), pollaküri ($z=-2.807$, $p<0.01$), urgensi ($z=-2.240$, $p<0.05$), noktüri ($z=-2.825$, $p<0.01$) ve yaşam kalite puanı ($z=-2.124$, $p<0.05$) için anlamlı, intermitensi ($z=-1.000$, $p>0.05$), idrar akımında zayıflama ($z=-1.000$, $p>0.05$) ve hesitensi ($z=-1.000$, $p>0.05$) için anlamsızdı.

İkinci çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş (SD:38, t:2.98, $p<0.01$), HbA1c (SD:38, t:5.47, $p<0.001$), mesane kapasitesi (SD:38, t:5.75, $p<0.001$) ve PVR (SD:38, t:4.20, $p<0.001$) istatistiksel olarak farklıydı. Wilcoxon T test istatistiğine göre^a başvuru ve 12. ay kontrolündeki değişim HbA1c ($z=-3.622$, $p<0.001$), PVR hissi ($z=-2.333$, $p<0.05$), pollaküri ($z=-3.153$, $p<0.01$), urgensi ($z=-2.646$, $p<0.01$), noktüri ($z=-3.286$, $p<0.001$) ve yaşam kalite puanı ($z=-2.264$, $p<0.05$) için anlamlı, intermitensi ($z=-1.000$, $p>0.05$), idrar akımında zayıflama ($z=-1.000$, $p>0.05$) ve hesitensi ($z=-1.732$, $p>0.05$) için anlamsızdı.

TARTIŞMA

Diabetik sistopatinin patogeneğinde genetik yatkınlık, endonöral hipoksi ve iskemî, artmış oksidatif stres, myoinositol azalması, polyol yolu aşırı aktivitesi, glikolizasyon son ürünlerinin artması, growth faktörlerinin eksikliği veya immün mekanizmalar gibi pek çok faktörün katkısı vardır. Bu faktörlerin ortak çıkış noktalarını hiperglisemi oluşturur. Yüksek kan şekeri diaçilgliserol ve inositol trifosfatın ikincil haberci rolü oynadığı yolda myoinositol azalmasına ve bu da Na-K ATP'azın azalması ve sonuçta sinirsel ileti bozukluklarına yol açar. Buna paralel bir süreç de şeker alkollerinin artarak polyol yolunun aşırı aktivitesine neden olmasıdır. Bir başka yol glikolizasyon son ürünlerinin fazlaca ortaya çıkması ve bunun da küçük damar aterogenezini arttırmasıdır. Yüksek kan şekeri aynı zamanda sinir kan akımını düşürür ve sinir içi hipoksiye neden olarak nöropati oluşturur. Bu noktada oksidatif streslerin etkisi preoksidan durum ve serbest radikal korumacılığı arasındaki dengeye bağlıdır (46).

Diabetik sistopati, DM'nin iyi bilinen ve %25-85 sıklığında görülebilen önemli bir komplikasyonudur. Mesane duyumunda bozulma, artmış mesane kapasitesi, azalmış detrüsör kontraktilitesi, artmış rezidüel idrar miktarı ile karakterizedir. Detrüsör hiperrefleksisi sıklıkla urgensi ve pollaküri semptomlarıyla birlikte bu tabloya eşlik edebilir (2,47).

Kaplan ve arkadaşları 182 diabetik sistopatili hastanın retrospektif analizinde hastaların %55'inde detrüsör hiperrefleksisi, %23'ünde yetersiz detrüsör kontraktilitesi, %10'unda arefleksi, %11'inde belirsiz bulgular, %1'inde normal ürodinamik bulgular saptadılar. Hastaların %36'sında mesane boynu obstruksiyonu vardı ve bu hastaların tümü erkekti. Periferik nöropatisi olan hastaların %70'inde detrüsör insitabilitesi saptandı (48).

Kitami ve arkadaşları 171 DM'li hastanın ürodinamik incelemesinde %66.9 azalmış maksimum detrüsör basıncı, %14.5 aşırı aktif mesane, %11 düşük kompliyanslı mesane, %31.7 azalmış detrüsör-eksternal sfinkter koordinasyonu saptadılar (49).

Frimodt-Moller 124 DM'li hastayı içeren çalışmasında %26 oranında mesane boynu obstruksiyon bulgusu saptadı (50).

Son dönem böbrek yetmezliği olan Tip 1 DM'li hastaların ürodinamisinde %35 obstruksiyon, %30 azalmış duyarlılık, %18 hipokontraktilite, %10 detrüsör aşırı aktivitesi saptanmıştır (51,52).

Bizim çalışmamızda yalnızca 4 hastada ürodinami endikasyonu vardı ve bu hastaların 1'i Tip 1 DM, 3'ü Tip 2 DM'liydi. Hastaların hiçbirinde anormal bulgu saptanmadı. Tip 1 DM'li hastaların genellikle akut tabloyla başvurması ve hastalığın henüz nöropati gelişmesi için gerekli süre aşılmadan tanınması nedeniyle bu beklenen bir sonuçtur. Ancak Tip 2 DM'li hastalarda gerçekte hastalığın ne kadar süredir varolduğu açıkça belirlenemez. Hastaların bir çoğu sınırda semptomlar nedeniyle bir sağlık kurumuna başvurmayabilir veya başvursa bile dikkatsiz sorgulama ve yetersiz tetkik istemi nedeniyle tanısı gecikebilir. Bu nedenlerle Tip 2 DM genellikle ya rastlantısal ya da semptomların belirginleşmesinden sonra tanınır. Daha az bir hasta grubuna aile öyküsü nedeniyle yapılan oral glikoz tolerans testiyle erken dönemde tanı konulabilir. Tip 2 DM'li 3 hastamızın ürodinamisinin normal olarak değerlendirilmesinin, hastalığın yeni tanınmasından çok rastlantısal olabileceğini düşünüyoruz. Belki bir başka neden olası irritatif madde atılımının postprandial glikoz değerleriyle ilişkili olması nedeniyle geçici değişimleri (örneğin detrüsör sfinkter dissinerjisini=DSD) ortaya koymak için ambulator ürodinami, geleneksel ürodinamiden daha duyarlı olabilir. Ancak ambulator ürodinamiyle hiçbir semptom ve hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerin bile üçte birinde anormal bulguların saptanabilmesi nedeniyle diabetes mellituslu hastalarda saptanabilecek geçici DSD'ler tanı koydurucu olmaktan çok fikir verici olacaktır (53).

DM'de nöropati prevalansı %5-60 arasında bildirilmektedir. Sinir ileti anormallikleri orana katıldığında %100'e ulaşan seriler vardır. Seriler arasındaki bu farklılık hastaların yaşına ve diabetik nöropatiyi tanımlamadaki güçlüklerle dayanmaktadır. Tanı anında prevalans %7.5 iken tahtıdan 25 yıl sonra %50 oranında saptanır (29). Costa ve arkadaşları metabolik sendromlu diabetik hastalarda, metabolik sendromu olmayan diabetiklere göre artmış bir nöropati riski olduğunu belirlediler (%44'e karşı %24). Her iki grupta da en sık görülen nöropati formu distal duyusal ve otonomik nöropatıydı (54). Rochester DM nöropati çalışmasında, semptomatik diabetik nöropati prevalansı Tip 1'de %15, Tip 2'de %13, semptomatik yada asemptomatik herhangi bir nöropati prevalansı ise %54 olarak bildirilmiştir (55).

Diabetes mellitusda gastroparezili hastalarda alt üriner sistem disfonksiyonu daha sık görülür ve her iki tabloda da sorun otonomik nöropatıdır (56).

Diabetes mellitusda mesane dolma ve işeme işlev bozukluğuyla ilişkili periferik nöropati çok sık görülür. Bu nöropatinin klasik bulgusu öncelikle duyusaldır. Bu işeme zamanında gecikme, artmış mesane kapasitesi, azalmış detrüör kontraktilesi, zayıflamış idrar akımı ve artmış işeme sonrası mesanede artık idrar varlığı ile karakterizedir. Motor nöropati ise istemsiz mesane kontraksiyonlarını ve detrüör hiperrefleksisi ile karakterizedir (3,57,58).

İnsülin tedavisi verilmeyen diabetik tavşanlarda mesane kapasitesi ve kompiyans artar, detrüör pik basıncı düşer. İnsülin tedavisi verilen tavşanlarda bu değişimler nondiabetik tavşanlara yakındır (59). Diabetik ratlarda sempatik sinir schwan hücrelerinde ve sempatik nöronlarda dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Tüm sinir liflerinde intraaksonal glikojen depolanması olurken, intraganglionik ve endonöral mezanşimal hücrelerde büyük miktarlarda lipoid materyal birikimi görülür (60). İnsülin bağımlı diabetiklerin mesane sinir liflerinde inçelme, vakuolizasyon ve parçalanma ile karakterize hiperargentoili tablosu meydana gelir (61).

İnsülin bağımlı diabetiklerde detrüsör hiporefleksisine bağlı mesane kapasitesi ve rezidü idrar artar(62).

İnsülin bağımlı diabet oluşturulan tavşanlarda muskarinik reseptör yoğunluğunda azalmayla ilişkili detrüsör kontraksiyonlarında azalma saptanır (63).

Olsson ve Sourander sempatik rami kommünikanlarda hem segmentel demyelinizasyon hem de aksonal kaybı içeren yaygın dejeneratif değişiklikler bildirmiştir (64). Kristenson ve arkadaşları 3 olguda vagus sinirinde myelinli fibril kaybını göstermiştir (65). Low ve arkadaşları diabetik nöropatili 8 hastanın otopsilerinde büyük splanknik siniri inceleyip fibril dansitesinde azalma ve segmental demyelinizasyon tespit ettiler (66). Guy ve arkadaşları 170 diabetik gastroparezili hastada abdominal vagus biyopsi materyalinde ciddi akson kaybı buldular (67). Mastri ve arkadaşları DM'de mesane duvarında intrinsek sinir ve ganglionlarda dejeneratif değişiklikler oluştuğunu gösterdiler (68). Longhurst ve Belis diabetik ratlarda mesanenin KCl, Asetilkolin, ATP ve elektriksel stimülasyonuna yanıtının azaldığını gösterdiler (69).

Moss ve arkadaşları diabetik ratlarda mesanenin kolinerjik nonadrenerjik uyarımlara yanıtının azaldığını gösterdiler. Aynı çalışmada sinir dejenerasyonundan bağımsız olarak ATP sentez ve depolanmasının bozulduğu gösterildi (70).

Kaplan ve arkadaşları diabetli hastalarda en sık alt üriner sistem semptomu olarak noktüri %87, pollaküri %78, hesitensi %62, yetersiz idrar akımı %52, yetersiz mesane boşaltması %45 oranında saptadı (48). Kniel ve arkadaşları DM'li hastaların %57'sinde pollaküri, %65'inde noktüri, %30'unda urgensi, zayıf akım ve hesitensi saptadılar (60).

Bizim çalışmamızda başvuruda Tip 1 DM'li hastalarda pollaküri ve noktüri %73.6 , urgensi %52.6, PVR hissi %36.8, intermitensi %21.0, zayıf akım ve hesitensi %10.5 sıklığında saptanırken Tip 2 DM'li hastalarda noktüri %75, pollaküri %70, PVR hissi %40, urgensi

%35, intermitensi %25, zayıf akım %5 ve hesitensi %10 sıklığında saptandı. Bizim çalışmamız yeni tanı konulmuş olmaları nedeniyle seçilmiş hastalarla yapılmasına rağmen, literatürdeki seçilmemiş hastaların bulgularından farklı sonuç vermedi. Bunu, diabetes mellitusda semptomların mutlak şekilde yerleşmiş diabetik sistopatiyle ilişkili olmayabileceği yönünde değerlendirdik. Bulgularımız postprandial kan glikoz düzeylerindeki değişimlerin nöropatik sistopatiden bağımsız olarak semptomları değiştirebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda başvuru ve 12. ay kontrolünde semptomlardaki değişimler hem Tip 1 hem de Tip 2 DM için pollaküri, noktüri, urgensi, PVR hissi için istatistiksel olarak anlamlı, intermitensi, hesitensi ve idrar akımında zayıflama için anlamsız bulundu. HbA1c düzeyindeki normale yakınlaşmanın PVR hissi dışında kalan işeme semptomlarını etkilemediği, oysa depolama semptomlarını azalttığını saptadık. İşeme semptomlarının mesane fonksiyonlarının özellikle de boşaltma işlevinin bozulması sonucu ortaya çıkması, bu semptomlara sahip hastalarda sadece daha iyi kan glikoz regülasyonu ile iyi sonuç alınmasının beklenmemesi gerektiğini ve daha detaylı incelemelerle araştırmanın derinleştirilmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. İşeme semptomlarına sahip hastalarda kan glikozunun daha iyi regülasyonunun daha az önemli olduğu düşünülmemelidir. Bizim izlem süremizin 1 yılla sınırlı olması nedeniyle bu hastalarda kan glikoz regülasyonu yetersiz olan hastalara göre semptomların daha uzun süredeki değişimini değerlendiremedik. Ancak daha uzun süre izlemleri yeni çalışmalarda daha etkin glikoz kontrolüyle işeme semptomlarının en azından daha kötüye gidişinin yavaşladığını gözlemlemek şaşırtıcı olmamalıdır.

Hastalarımızdaki daha etkin kan glikoz regülasyonu ile depolama semptomlarında gördüğümüz azalma, bu hastaların tedavisinde birincil amacın düzensiz kan glikoz seviyeleriyle mücadele olması gerektiğini düşündürmektedir.

Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastaların mesane kapasiteleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Oysa her iki grupta hastaların hiç birinde nöropati saptanmadı. Akuaporin-2 gen mutasyonuna bağlı diabetes insipiduslu hastalarda hiçbir nörolojik patoloji yokken salt artan diürece yanıt olarak mesane işlevi bozulur, mesane kapasitesi artar ve mesane büyür (71). Benzer şekilde diabetes mellitusda artan diürez, nörolojik patoloji yokken mesane işlev bozukluğu, mesane kapasitesinde artış görülebilmesini açıklayabilir. Doğal olarak tanı konulmadan önce daha uzun süre hastalığa maruz kalan Tip 2 DM'li hastalarda mesane kapasitesi daha yüksek olarak saptanmıştır. Tip 1 DM'li hastaların mesane kapasiteleri, kontrol grubundakinden daha yüksekti. Her iki grup arasındaki yaş farkı nedeniyle kontrol grubunda daha yüksek mesane kapasitesi çıkmasını bekliyorduk. Mesane kapasitesi ölçümünün subjektif olarak hastanın sıkıştığını ve artık dayanamayacağını belirttiği anda yapılması, kontrol grubu hastalarının daha fazla beklemek yerine aceleci davranmalarının bu tür bir sonuca neden olmuş olabileceğini düşünüyoruz.

İnsülin bağımlı Diabetik çocukların üçte birinde artmış mesane kapasitesi, rezidü idrar ve artmış sabah ilk idrar diürezine rağmen semptomlar belirgin olmayabilir. Semptomatik olgularda sıklık sırasıyla idrar yapma sonrası damlama, acil idrar yapma isteği, idrar yapma güçlüğü, pöllaküri, inkontinans görülebilir (72).

Faermann ve arkadaşları insülin bağımlı diabetik çocuklarda mesanedeki ilk bozukluğun atoni olduğunu bildirmiştir. Yine Faermann juvenil DM'lerin %87'sinde mesane disfonksiyonu saptamıştır (61).

Mesanede yaşlanmayla purinerjik nöroiletim artarken, kolinerjik nöroiletim azalır. Asetilkolin salınımı normalde nöronal kontrol altındayken, üreteriyumdan nonnöronal asetilkolin salgılanmasına bağlı kontrol ağırlık kazanır (73).

Tüm bunlara bağlı olarak daha genç yaşta görülen Tip 1 DM'de mesanenin hastalığa yanıtı, daha ileri yaşta görülen Tip 2 DM'li hastalarinkinden farklı olabilir. Ancak bizim çalışmamızda, mesane

kapasitesinde artış istatistiksel olarak farklıyken, alt üriner sistem semptomlarından sadece urgensi (Tip 1 DM'de %52.6, Tip 2 DM'de %35 görüldü) farklılık gösterdi. Tip 1 DM'li hastalarda HbA1c'nin daha yüksek değerlerine rağmen T-PSS göreceli olarak Tip 2 DM'den daha düşüktü. "Göreceli" olarak tanımlanmasının nedeni 2. çalışma grubundan tedavi başlanması nedeniyle çıkarılan 8 hasta nedeniyle Tip 2 DM'li hastaların T-PSS puanlarının aslında olduğundan daha düşük görünmesidir. Eğer 2. çalışma grubuna bu sekiz hasta eklenirse ortalama T-PSS puanı 3.95'den 8.10'a yükselir.

İlginç olarak değerlendirdiğimiz bir bulguda Tip 1 DM'de başvuruda %10.5 sıklığında saptadığımız hesitensinin 12. ay kontrolünde %15.78'e, intermitensinin %21'den %26.31'e yükselmesi idi. Tip 2 DM'li hastalarda da benzer şekilde hesitensi %10'dan %25'e, intermitensi %25'den %30'a yükseldi. Hastaların HbA1c düzeylerinde iyileşme kriteri olarak, başvuruya göre düşme temel alındığında bu durumu açıklamak oldukça güçtür. Ancak HbA1c düzeyleri düşse bile gerçekte istenen %7'nin altında HbA1c düzeyine Tip 1 DM'li hastaların hiçbirinde ulaşamazken, Tip 2 DM'li hastaların 13'ünde ulaşıldı. Bu 13 Tip 2 DM'li hastanın 12. ay kontrolünde sadece 2'sinde intermitensi, 3'ünde hesitensi şikayeti vardı. Sonuçta sadece HbA1c düzeyini düşürmek değil, asıl hedefin bu değeri %7'nin altına çekmek olması gerektiğini düşünüyoruz.

Bulgularımıza göre herhangi bir HbA1c düzeyine göre alt üriner sistem semptomlarının varlığı ve şiddeti öngörülemez. Ancak bir hastada bazal değeri saptanmış HbA1c değerinde varolan alt üriner sistem depolama semptomlarının, HbA1c düzeyinin düşürülerek normale yaklaştırılmasıyla azalacağı öngörülebilir. Burada asıl amaç yukarıda bahsedildiği gibi HbA1c'nin %7'nin altına düşürülmesi olmalıdır.

Tip 2 DM'li olduğu halde 8 erkek hasta medikal tedavi alması gerektiğini düşündüğümüz için 2. çalışma grubundan çıkarıldı. Bu hastaların üretrosistoskopisinde 7 hastada prostatın üretral pasajı hafif

kapattığı saptandı. Bazı araştırmacılar Diabetes mellitusda artan IGF-1 ve 3'ün benign prostat hiperplazisi için büyütücü olduğunu ve DM'de prostat boyutunun arttığını ileri sürmüştür (74,75). Ancak Jacobsen ve arkadaşları Olmsted County çalışmasında %14.6'sı DM'li olan 40-79 yaş 2115 erkeğin 10 yıllık izleminde prostat volümü ve akut retansiyon riski açısından DM'nin belirleyici olmadığını bildirmektedir (76).

Michel ve arkadaşları ise DM'li hastalarda alfa adrenerjik tonusun arttığını, prostat volümünün arttığını ve detrüsrün muskarinik duyarlılığının bozulduğunu bildirmektedir. Aynı çalışmada DM'li hastalarda uluslararası prostat semptom skorunun, maksimum idrar akım hızı ve postvoiding rezidüye göre hastalıkla daha ilişkili olduğu bildirilmiştir (77).

Rosen ve arkadaşları Multinational survey of aging male (MSAM-7) çalışmasında 50-80 yaş 14254 hastayı değerlendirmiş, %90'ında en az bir alt üriner sistem semptomu saptamıştır. Bu hastaların %13.5'i DM'lidir. Bu çalışmada DM'nin alt üriner sistem semptomları için bağımsız bir öngörücü olduğu vurgulanmaktadır (78).

Prostatın transüretal rezeksiyonu, mesane çıkım obstruksiyonu için düşük komplikasyonlu iyi bir operasyondur. Buna rağmen gerçekte altta nörojen bir komponentin gizlendiği, pollaküri, noktüri, urgensi gibi irritatif semptomların hakim olduğu durumlarda, antikolinerjik ilaçlar ve alfa blokerler gibi medikal tedaviler semptomların gerilemesini, normale yakın idrar akım hızı sağlanmasını ve işeme sonrası artık idrar kalmaması veya klinik önemsiz düzeyde kalmasını sağlayabilir (79).

Alfa bloker tedavisiyle bu 8 hastadan 7'sinde semptomlarda gerileme, yaşam kalitesinde artış saptadık. Bir hastanın semptomları değişmedi ve bu hastanın HbA1c düzeyi diğer 7 hastanın aksine tanı konulduktan sonra progressif bir artış göstermişti. İstatistiksel değerlendirme yapmak için hasta sayısı yetersizdir. HbA1c düzeyiyle medikal tedaviye yanıt arasında ilişki olup olmadığını daha fazla sayıda hasta içeren yeni çalışmalar aydınlatılabilir.

Diabetik hastaların %52'sinde ürolojik semptomlar görülür (2). Ueda ve arkadaşları 53 asemptomatik görünen diabetik hastada daha dikkatli sorgulama sonucu %40 işeme semptomları saptadılar. Bu çalışmada DM'nin tipi ve süresi ile semptomlar arasında ilişki yoktu (3). Semptomların değişkenlik göstermesi, farklı nedenlerle tanıda gecikme, sosyoekonomik nedenler, bu hastaların şikayetlerine yönelik tedavi almasını geciktirebilir. Diabetes mellitus gibi sistemik etkili hastalıkların yaptığı yıkım, sadece semptomlara yönelik tedavilerle değil, kökende semptomlara neden olan mekanizmaların normalleştirilmesiyle azaltılabilir. Bu da farklı kliniklerin aynı amaç için daha iyi organize olarak ve daha iyi iletişimle çalışmasını gerektirmektedir.



SONUÇLAR

1. Diabetes mellitusun tipinden bağımsız olarak daha iyi kan glikoz regulasyonu depolama semptomlarını ve semptomların sıklığını azaltır.
2. İşeme semptomları daha iyi kan glikoz regulasyonu ile azalmaz.
Ancak HbA1c'nin %7'nin altına düşürülmesi işeme semptomlarının artma hızını azaltır.
3. Alt üriner sistem semptomları nedeniyle medikal tedavi başlanan Tip 2 DM'li hastalarda daha iyi kan glikoz regulasyonu tedavinin başarısını artırabilir.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada yeni tanı konulmuş Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda serum glikozun son üç aylık düzeyi hakkında bilgi veren HbA1c ile ürolojik semptomların ilişkisini ve daha etkin serum glikoz kontrolü ile semptomların değişimini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde yeni tanı konulmuş Tip 1 ve 2 DM hastaları ile yapıldı. Tip 1 DM'li hastalar 1. çalışma grubunu, Tip 2 DM'li hastalar 2. çalışma grubunu oluşturdu: Diabetes mellitusu olmayan yirmi sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Medikal tedavi başlanması endikasyonu olan hastalara gerekli tedavi başlandı ancak çalışma grubundan çıkarılarak tedaviye yanıtları ayrıca değerlendirildi. Tüm hastalarda başvuruda mesane kapasitesi, postvoiding rezidü, rutin tam kan, rutin biyokimya, tam idrar tahlili ve idrar kültür antibiyogram ile HbA1c ölçümleri yapıldı, Türk prostat semptom skoru dolduruldu. Başvurudan sonraki 3., 6., 9 ve 12. aylarında HbA1c ve Türk Prostat Semptom Skoru tekrar değerlendirilerek kaydedildi. İstatistiksel analizler t test ile yapıldı ve $p>0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Tip 1 DM'li 19 hasta çalışmaya alındı. Başvuruda ortalama HbA1c $\% 16.22 \pm 3.95$, ortalama T-PSS 5.73 ± 5.06 , ortalama yaşam kalite puanı 2.10 ± 2.13 idi. Onikinci ay ortalama HbA1c $\% 11.42 \pm 1.92$, ortalama T-PSS 2.73 ± 3.10 , ortalama yaşam kalite puanı 1.57 ± 1.70 olarak saptandı. Tip 2 DM'li 20 hasta çalışmaya alındı. Başvuruda ortalama HbA1c $\% 9.22 \pm 3.57$, ortalama T-PSS 3.95 ± 3.25 , ortalama yaşam kalite puanı 1.65 ± 1.46 idi. Onikinci ay ortalama HbA1c $\% 7.22 \pm 1.88$, ortalama T-PSS 1.9 ± 2.14 , ortalama yaşam kalite puanı 1.2 ± 1.05 olarak saptandı. Sekiz Tip 2 DM'li hastaya medikal tedavi başlandı ve sonuçları ayrıca değerlendirildi. Birinci ve ikinci çalışma grupları arasında istatistiksel olarak yaş, HbA1c ve mesane kapasitesi farklı, PVR, T-PSS, yaşam kalite puanı ise farksızdı. Her iki grupta da başvuru ve 12. ay kontrolündeki değişim HbA1c, PVR hissi, pollaküri, urgensi, noktüri ve yaşam kalite puanı için anlamlı, intermitensi, idrar akımında zayıflama ve hesitensi için anlamsızdı.

SONUÇLAR: Diabetes mellitusun tipinden bağımsız olarak daha iyi kan glikoz regulasyonu depolama semptomlarını ve semptomların sıklığını azaltır. İşeme

semptomları daha iyi kan glikoz regulasyonu ile azalmaz. Ancak HbA1c'nin %7'nin altına düşürülmesi işeme semptomların artma hızını azaltır. Alt üriner sistem semptomlu diabetes mellituslu hastalarda tedavide birinci amaç daha iyi kan glikoz regulasyonu olmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Singh R, Wiegers SE, Goldstein BJ. Impact of gender on diabetes mellitus and its associated cardiovascular risk factors. *J Gend Specif Med*. 2001;4(3):28-36.
2. Ioanid CP, Noica N, Pop T. Incidence and diagnostic aspects of the bladder disorders in diabetics. *Eur Urol*. 1981;7(4):211-4.
3. Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O. Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. *J Urol*. 1997 Feb;157(2):580-4.
4. Turk N, Mornar A, Mrzljak V et al. Urinary excretion of advanced glycation endproducts in patients with type 2 diabetes and various stages of proteinuria. *Diabetes Metab*. 2004 Apr;30(2):187-92.
5. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1897-913.
6. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol*. 1997 Mar;4(2):111-25.
7. Perkash I. Neuro-urological testing. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):2012-3
8. Chancellor MB, Yoshimura N. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders. 2002, p. 831-86.

9. Stohrer M, Goepel M, Kondo A et al. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn*. 1999;18(2):139-58.
10. Fry CH, Skennerton D, Wood D et al. The cellular basis of contraction in human detrusor smooth muscle from patients with stable and unstable bladders. *Urology*. 2002 May;59(5 Suppl 1):3-12 .
11. Yoshimura N, Chancellor MB. Neurophysiology of Lower urinary tract function and dysfunction. *Rev Urol*. 2003;5(suppl 8):S3-S10.
12. Landau EH, Churchill BM, Jayanthi VR et al. The sensitivity of pressure specific bladder volume versus total bladder capacity as a measure of bladder storage dysfunction. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1578-81.
13. Macarak EJ, Ewalt D, Baskin L et al. The collagens and their urologic implications. *Adv Exp Med Biol*. 1995;385:173-7; discussion 179-84.
14. Susset JG, Servot-Viguiere D, Lamy F et al. Collagen in 155 human bladders. *Invest Urol*. 1978 Nov;16(3):204-6.
15. Inoue T, Gabella G. A vascular network closely linked to the epithelium of the urinary bladder of the rat. *Cell Tissue Res*. 1991 Jan;263(1):137-43.

16. Hossler FE, Monson FC. Microvasculature of the rabbit urinary bladder. *Anat Rec.* 1995 Dec;243(4):438-48.
17. Lewis SA, Kleine TJ. Urea modifies the permeability of the mammalian urothelium. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):219-23.
18. Lavelle JP, Apodaca G, Meyers SA et al. Disruption of guinea pig urinary bladder permeability barrier in noninfectious cystitis. *Am J Physiol.* 1998 Jan;274(1 Pt 2):F205-14.
19. Berghmans LC, Hendriks HJ, Bo K et al. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Urol.* 1998 Aug;82(2):181-91.
20. Markwardt F, Isenberg G. Gating of maxi K⁺ channels studied by Ca²⁺ concentration jumps in excised inside-out multi-channel patches (myocytes from guinea pig urinary bladder). *J Gen Physiol.* 1992 Jun;99(6):841-62.
21. Hickey DS, Phillips JI, Hukins DW. Arrangements of collagen fibrils and muscle fibres in the female urethra and their implications for the control of micturition. *Br J Urol.* 1982 Oct;54(5):556-61.
22. Cor A, Barbic M, Kralj B. Differences in the quantity of elastic fibres and collagen type I and type III in endopelvic fascia between women with stress urinary incontinence and controls. *Urol Res.* 2003 Jun;31(2):61-5.
23. Rovner ES, Wein AJ. Evaluation of lower urinary tract symptoms in females. *Curr Opin Urol.* 2003 Jul;13(4):273-8.

24. Groutz A, Blaivas JG. Non-neurogenic female voiding dysfunction. *Curr Opin Urol*. 2002 Jul;12(4):311-6.
25. Chaikin DC, Blaivas JG. Voiding dysfunction: definitions. *Curr Opin Urol*. 2001 Jul;11(4):395-8.
26. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
27. Turner WH, Brading AF. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther*. 1997 Aug;75(2):77-110.
28. Wein AJ. Pathophysiology and categorization of voiding dysfunction. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders. 2002, p. 887-99.
29. Bailas BK. Diabetes Mellitus and its complications. *AORN Journal* 2002 Aug; 76(2):265-84.
30. Olefsky JM: Diabetes mellitus. In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds): *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp1291-310.
31. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1183-97.

32. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care*. 1999 Jan;22 Suppl 1:S1-114.
33. Julius MC, Schatz DA, Silverstein JH. The prevention of type I diabetes mellitus. *Pediatr Ann*. 1999 Sep;28(9):585-8.
34. Postic C, Mauvais-Jarvis F, Girard J. Mouse models of insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2004 Feb;65(1):51-9.
35. Loffler J, Blanc MH. Diabetes secondary to endocrine diseases *Rev Med Suisse Romande*. 1995 Sep;115(9):721-6.
36. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R et al. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):576-81.
37. Sasaki K, Chancellor MB, Phelan MW et al. Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):1259-64.
38. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994 Jun;43(6):836-41.
39. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1987 Mar 5;316(10):599-606.

40. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998 Jun;47(6):859-66.
41. De Muro P, Faedda R, Fresu P et al. Urinary transforming growth factor-beta 1 in various types of nephropathy. *Pharmacol Res*. 2004 Mar;49(3):293-8.
42. Lam HC. Role of endothelin in diabetic vascular complications. *Endocrine*. 2001 Apr;14(3):277-84.
43. Ceriello A, Guigliano D, Quatraro A et al. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia* 1988; 33: 889-891.
44. Turner RC. The UKPDS Prospective Study. A review. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 3): C-35-38.
45. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy--a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Nov-Dec;16(6):408-33.
46. Wein AJ. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders. 2002, p. 956-7.
47. Siracusano S, d'Aloia G, Lentini M et al. Diabetic cystopathy. *Diabetes Nutr Metab*. 2002 Feb;15(1):41-4.
48. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol*. 1995 Feb;153(2):342-4.

49. Kitami K. Vesicourethral dysfunction of diabetic patients. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1991 Jul;82(7):1074-83.
50. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy. A review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. 1978 Feb;25(2):49-60.
51. Menendez V, Cofan F, Talbot-Wright R et al. Urodynamic evaluation in simultaneous insulin-dependent diabetes mellitus and end stage renal disease. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):2001-4.
52. Torffvit O, Agardh CD, Mattiasson A. Lack of association between cystopathy and progression of diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol*. 1997 Aug;31(4):365-9.
53. Robertson AS, Griffiths CJ, Ramsden PD, Neal DE. Bladder function in healthy volunteers: ambulatory monitoring and conventional urodynamic studies. *Br J Urol*. 1994 Mar;73(3):242-9.
54. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004 Mar;21(3):252-5.
55. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the

- Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1479-86.
56. Goldman HB, Dmochowski RR. Lower urinary tract dysfunction in patients with gastroparesis. *J Urol*. 1997 May;157(5):1823-5.
57. Starer P, Libow L. Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1990 Apr;150(4):810-3.
58. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2001 Dec;1(3):216-27.
59. Ayan S, Kaloglu C, Gokce G et al. Effect of insulin therapy for diabetic cystopathy--urodynamic and histological findings in a rabbit model. *Scand J Urol Nephrol*. 1999 Dec;33(6):392-5.
60. Kniel PC, Junker U, Perrin IV et al. Varied effects of experimental diabetes on the autonomic nervous system of the rat. *Lab Invest*. 1986 May;54(5):523-30.
61. Faerman I, Maler M, Jadzinsky M et al. Asymptomatic neurogenic bladder in juvenile diabetics. *Diabetologia*. 1971 Jun;7(3):168-72.
62. Watanabe T, Miyagawa I. Characteristics of detrusor contractility during micturition in diabetics. *Neurourol Urodyn*. 1999;18(3):163-71.
63. Ichiyanagi N, Tsujii T, Masuda H et al. Changed responsiveness of the detrusor in rabbits with alloxan induced hyperglycemia: possible role of 5-hydroxytryptamine for diabetic bladder dysfunction. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):303-7.

64. Olsson Y, Sourander P. Changes in the sympathetic nervous system in diabetes mellitus. A preliminary report. *J Neurovisc Relat.* 1968;31(1):86-95.
65. Kristensson K, Nordborg C, Olsson Y, Sourander P. Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Scand [A].* 1971;79(6):684-5.
66. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain.* 1975 Sep;98(3):341-56.
67. Guy RJ, Dawson JL, Garrett JR et al. Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy: surgical considerations and changes in vagus nerve morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984 Jul;47(7):686-91.
68. Mastri AR. Neuropathology of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med.* 1980 Feb;92(2 Pt 2):316-8.
69. Longhurst PA, Belis JA. Abnormalities of rat bladder contractility in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986 Sep;238(3):773-7.
70. Moss HE, Lincoln J, Burnstock G. A study of bladder dysfunction during streptozotocin-induced diabetes in the rat using an in vitro whole bladder preparation. *J Urol.* 1987 Nov;138(5):1279-84.
71. Shalev H, Romanovsky I, Knoers NV et al. Bladder function impairment in aquaporin-2 defective nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Mar;19(3):608-13.

72. Gort E, Guell R, Valls O. Diagnosis of urinary bladder disorders in diabetic children. *Acta Diabetol Lat.* 1984 Apr-Jun;21(2):153-60.
73. Siroky MB. The Aging Bladder. *Rev Urol.* 2004;6(suppl 1):S3-S7.
74. Sarma AV, Jaffe CA, Schottenfeld D et al. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and body mass index: clinical correlates of prostate volume among Black men. *Urology.* 2002 Mar;59(3):362-7.
75. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2001 Feb;39(2):151-8.
76. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rohe DE et al. Frequency of sexual activity and prostatic health: fact or fairy tale? *Urology.* 2003 Feb;61(2):348-53.
77. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H et al. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1725-9.
78. Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):637-49.
79. Assassa RP, Osborn DE, Castleden CM. Male lower urinary tract symptoms: is surgery always necessary? *Gerontology.* 1998;44(2):61-6.