

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BPH HASTALARINDA TUR-P ÖNCESİ VE TUR-P SONRASI SEMPATİK
DERİ CEVAPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ender AKDEMİR
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ali BEYTUR

MALATYA – 2012

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BPH HASTALARINDA TUR-P ÖNCESİ VE TUR-P SONRASI SEMPATİK
DERİ CEVAPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ender AKDEMİR
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ali BEYTUR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Prostatın Anatomisi.....	4
2.2. BPH'nın Epidemiyolojisi.....	8
2.3. BPH'nın Etyopatogenezi.....	8
2.4. BPH'nın Patofizyolojisi.....	11
2.5. BPH'nın Tanısı.....	14
2.6. BPH'nın Tedavisi.....	20
2.7. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi.....	23
2.8. Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi.....	25
2.9. Otonomik Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri.....	26
2.10. Sempatik Deri Cevabı.....	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR.....	45

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 2 Hasta ve kontrol grubunun SDC karşılaştırması.....	35
Tablo 3 Preoperatif ve postoperatif SDC'lerin karşılaştırılması.....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 Prostat ve Mesanenin Sagital Görünümü.....	5
Şekil 2 Prostat ve Mesanenin Arkadan Görünümü.....	5
Şekil 3 Prostataın Zonal Anatomisi.....	6
Şekil 4 Prostat ve Mesanede Reseptörlerin Dağılımı.....	13
Şekil 5 Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formu.....	16
Şekil 6 Sempatik Sinir Sistemi.....	24
Şekil 7 Parasempatik Sinir Sistemi.....	25
Şekil 8 SDC Kayıt İşlemi.....	30
Şekil 9 Örnek SDC Kaydı.....	31
Şekil 10 Litotomi Pozisyonu.....	32
Şekil 11 TUR-P’de Kullanılan Aletler.....	32

KISALTMALAR

AR	: Androjen Reseptörü
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
DAA	: Detrüsör Aşırı Aktivitesi
DHT	: Dihidro Testosteron
ED	: Erektile Disfonksiyon
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblastik Büyüme Faktörü
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IPSS	: Uluslararası Prostat Semptom Skoru
İVP	: İntravenöz Pyelografi
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSS	: Parasempatik Sinir Sistemi
PVR	: Postvoiding Rezidü
SDC	: Sempatik Deri Cevabı
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
TUR-P	: Transüretal Prostat Rezeksiyonu

1. GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanan erkeklerde alt üriyer sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan patolojik bir durumdur. BPH klinik olarak idrar akım hızında azalma, idrara başlamada gecikme, idrar bitiminde damlama, kesik kesik idrar yapma, mesaneyi tam boşaltamama hissi, idrar yaparken zorlanma, acil olarak işeme ihtiyacı, sık idrar yapma, gece idrar yapma ihtiyacı, idrar kaçırma gibi yakınmaları içeren semptomlara neden olabilir.

Uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen erkeklerdeki prostat büyümesinin nedenleri ve prostat büyümesi ile hastadaki semptomların ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Büyüyen adenom dokusunun oluşturduğu üretral direnç artışının (statik komponent), mesane boynu ve prostatta yoğun olarak bulunan α -1 adrenerjik düz kas hücrelerinin hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya bağlı gelişen detrüsr disfonksiyonunun da alt üriyer sistem semptomlarının gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (1). Bu faktörlerin, üretral dirence olan katkıları kişiden kişiye ve zaman içinde değişebilir. Bu nedenle düz kas aktivitesi hiperplastik prostat dokusunda normalden daha yüksektir (2).

BPH teşhisinde yol gösterici olması açısından bir takım tanı kriterlerine gereksinim vardır. Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), idrar akım hızı ve işeme

sonrası mesanede kalan idrar miktarı, ürener ultrasonografi ve ürodinamik çalışmalar alt ürener sistem yakınmaları olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemleridir.

Semptomatik BPH'de medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi seçiminde semptomların şiddeti, hastanın yaşı, genel durumu, prostat boyutu gibi belirleyici faktörler göz önünde bulundurulur. Böylece hastaya en uygun tedavi yöntemine karar verilir.

Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) bu gün için BPH'nın cerrahi tedavisinde altın standarttır. Cerrahi tedavide amaç, hastayı BPH nedeniyle ilerde oluşabilecek morbidite ve mortaliteden korumak, semptomları ortadan kaldırmaktır. TUR-P operasyonunda %18 morbidite, %0.2 mortalite mevcuttur (3).

Sempatik deri cevabı (SDC), herhangi bir uyarana ile deri rezistansında meydana gelen değişiklikleri kaydederek, sempatik sudomotor liflerin fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan elektrofizyolojik bir yöntemdir. SDC üst beyin sapı, retiküler ağ, hipotalamus arka bölümleri ve omurilikle koordineli olarak çalışır. Etiyolojisinde sempatik sinir sistem disfonksiyonu düşünülen birçok hastalıkta sempatik deri cevapları araştırılmıştır.

BPH ve erektil disfonksiyon (ED) yaşla beraber sıklığı artan ve birlikte görülme ihtimali yüksek iki hastalıktır. Her iki hastalığın etiyolojisinde de sempatik aktivite artışı suçlanmıştır. Yaşlı ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada sempatik sistem aktivitesindeki artışın BPH'yı indüklediği sonuçta prostatta büyümeye neden olduğu görülmüştür (4).

Bu bilgiler ışığında sempatik sistem aktivitesinin objektif bir göstergesi olan sempatik deri cevabı (SDC) kullanılarak, semptomlarının etiyolojisinde α -1 adrenerjik liflerin hiperaktivitesinin sorumlu tutulduğu BPH hastalarının, TUR-P öncesi ve TUR-P sonrası deri yanıtlarına bakıldı. Noninvazif ve kolay uygulanabilen bir test olan SDC

ölçümünün BPH tanısında ve operasyon kararının verilmesinde kullanılabilirliği araştırıldı.

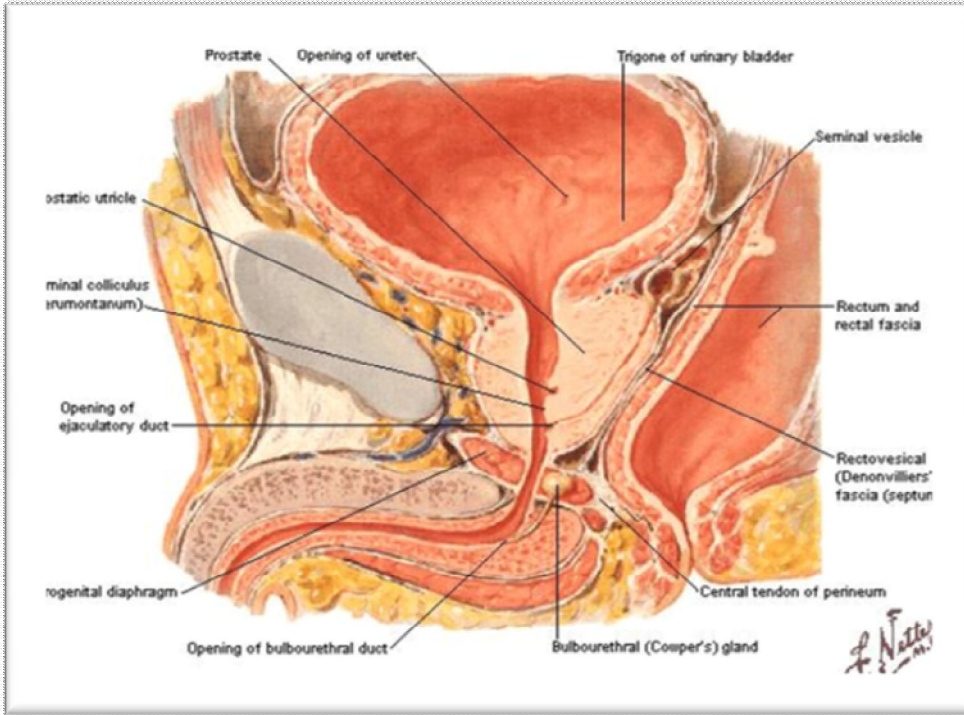
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostatın Anatomisi

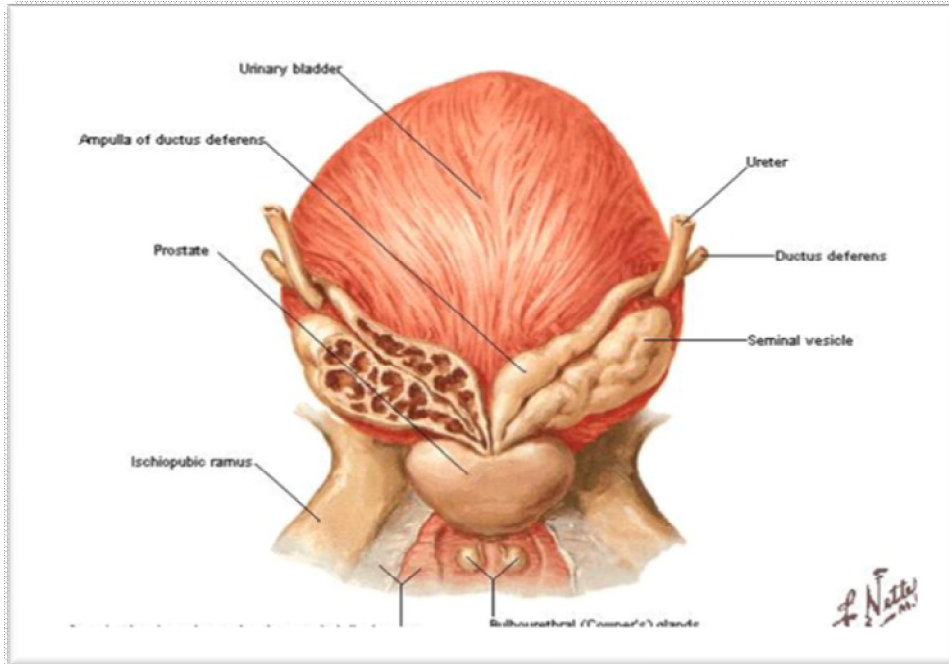
Prostat mesanenin hemen alt kısmına yerleşmiş yaklaşık 18 gr ağırlığında, konik şekilli bir organdır. Transvers olarak 35 mm, vertikal ve anterioposterior olarak 25 mm uzunluğundadır. Fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubuloalveolar gland içeren sekretuar bir organdır ve erkek üretrasını sarar. Apeksi inferiordadır ve ürogenital diaframın süperior fasyasının üstünde uzanır (5).

Prostat bezi posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere dört yüzeye sahiptir. Posterior yüzeyi transvers olarak yassılaştırmış ve önünde uzandığı rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denonvilliers fasyası ile ayrılmıştır. Posterior yüzeyin üstü mesane ile komşudur. Prostat apeksten puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Üretra prostat cismini önden arkaya delerek geçer ve prostat apeksinin anterosuperiorundan çıkar ve levator ani kasının anterior parçası ile ilişkilidir (5).

Prostat, fibromusküler bir stromaya sahiptir. Bu da mesane boynunun düz kasları ile bağlantılıdır. Bu fibromusküler stroma, prostatik kapsülü oluşturmak için glandın periferinde yoğunlaşır. Prostat, fibröz dokudan oluşan diğer bir fasya ile çevrelenir. Zengin venöz pleksusların gömülü olduğu bu fibröz doku, anteriorda puboprostatik ligament ile devam eder. Posteriorunda prostatı rektumdan ayıran Denonvilliers fasyasının kalın tabakasını oluşturur (5).

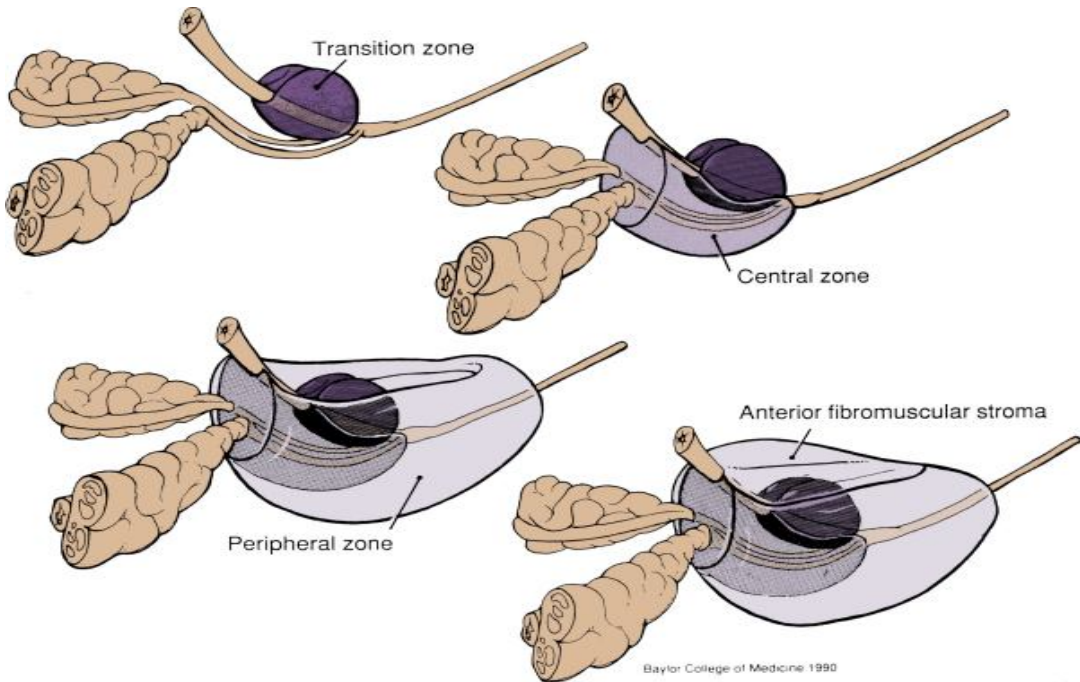


Şekil 1: Prostat ve mesanenin sagital görünümü (6)



Şekil 2: Prostat ve mesanenin arkadan görünümü (6)

Prostat bezinin glandüler bölümünün duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döşelidir. Prostatik duktuslar, prostatik üretranın posterioruna drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır. Lowsley tarafından yapılan ilk anatomik sınıflandırmada prostat glandı anterior lob, posterior lob, median lob ve iki lateral lob olmak üzere 5 loba ayrılmaktaydı. Adult prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra McNeal 1968’de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, non-glandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (5).



Şekil 3:Prostatın Zonal Anatomisi (7)

Anterior fibromusküler stroma tüm prostat dokusunun %30’ unu oluşturur. Fibröz ve musküler dokulardan oluşur. Detrusör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

Preprostatik sfinkter prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir ve glandüler elemanlar içermez. Retrograd ejakülasyonu önler. Santral zon glandüler yapıdadır. Verumontanumun arkasından üretrayı saracak şekilde yerleşmiştir. Transizyonel zon ile bitişiktir ve ayrımı zordur. Transizyonel zon distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan oluşur. Tüm prostatın %5' inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zondur. Periferik zon glandüler yapıdadır ve prostatın en büyük bölümünü oluşturur. Prostat karsinomu sıklıkla bu zondan gelişmektedir (5).

Prostat bezinin temel arteriyel beslenmesini inferior vezikal arter sağlamaktadır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üreter ve vezikula sınıslara dal verdikten sonra saat 5 ve 7 hizalarından prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarı, periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostat bezinin geri kalan büyük bölümünün beslenmesini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis de prostata dallar vererek beslenmesine yardımcı olmaktadır.

Prostatın venöz drenajı prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek zengin bir pleksus oluşturur. Bu venöz pleksus presakral, prevertebral venöz pleksus ile olduğu gibi inferior hipogastrik pleksus ile de serbest bağlantılara sahiptir. Venöz drenaj derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak vene drene olur. Prostatın lenfatik akımı obturator lenf nodlarına, internal ve eksternal lenf nodlarına olmaktadır. Bu bölgelerden gelen lenfatikler kommon iliak lenf nodlarıyla birleşerek preaortik lenf nodlarına giderler.

Prostatın sınırları inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat, otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler çoğunlukla sekretuvardır. Ancak bazıları preprostatik lifleri innerve eder. Parasempatikler ise prostatın musküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kaslarıyla devam ederler. Bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonunu sağlarlar (5).

2.2. BPH'nın Epidemiyoloji

BPH yaşlı erkeklerde çok sık görülen bir hastalıktır. Otopsi prostat spesmenleri incelendiğinde 50-59 yaş arasında %40 oranında görülürken 70 yaş üzerinde bu oran %80'lere ulaşmaktadır (8). Ancak bu oran semptomatik BPH oranını göstermemektedir. Aslında 90 yaş üzerindeki hemen hemen tüm erkeklerde mikroskopik BPH mevcutken, klinik olarak BPH görülme oranı ise buna göre daha düşüktür. Çünkü prostattaki büyüme her zaman klinik bulgu vermemektedir.

Klinik BPH prevalans çalışması İskoçya'dan Garraway ve ark. tarafından yapılmıştır (9). Bu çalışmada BPH, prostatın >20 gr olması, idrar yapma şikayetleri ile birlikte maksimal idrar akım hızının <15 ml/sn olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu çalışmaya göre; 40-49 yaş arasında %14, 50-59 yaş arasında %24, 60-69 yaş arasında %43 ve 70-79 yaş arasında ise %90 olarak bildirilmiştir.

2.3. BPH'nın Etyopatogenezi

BPH histopatolojik olarak, prostatın periüretal alanlarında artmış epitelyal elemanlar, bağ dokusu, vasküler yapılar ve hipertrofiye uğramış düz kas ile karakterizedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Obezite, hipertansiyon ve kalp hastalığı BPH için risk faktörleri arasında sayılabilir. BPH gelişiminde androjenler, östrojenler, büyüme faktörleri stromal epitelyal etkileşim ve apoptozis inhibisyonu gibi faktörlerin rol oynadığı görüşü hakimdir.

Androjenler: Hem testosteron hem de dihidrotestosteronun (DHT) rolü en sık çalışılan konulardandır. Hangi steroid hormonun BPH'ya yol açtığı bilinmemekle birlikte DHT'nun prostatik gelişim için gerekli olduğu açıktır. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan LHRH, hipofiz bezinden LH salgılanmasına yol açmakta, LH da testislerdeki Leydig hücrelerinde testosteron sentezini stimüle etmektedir. Testosteron prostat epitel hücrelerinde, çekirdek membranına bağlı 5 α -redüktaz enzimi ile daha potent olan DHT'a dönüşür (10). Normal prostatik gelişim ve sekretuar fizyoloji için

androjenlerin önemine rağmen, ne testosteron, ne de DHT'un yaşlı insan prostatında büyümeye neden olabilecek direkt mitojenik etkisi gösterilememiştir.

Androjen Reseptörü (AR): Prostat, diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak yaşam boyu androjenlere cevap verebilme yeteneğini sürdürür. Hâlbuki peniste, puberte tamamlandıktan sonra, AR salınımı önemsiz noktalara kadar azalır. Böylece kanda, yüksek oranda androjen olmasına rağmen, yetişkin penisinin androjene bağımlı büyümesi durur (11). Tersine prostattaki AR seviyesi yaşlanmayla hala yüksek kalır. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında, hiperplastik prostat dokusunda AR seviyesi gerçekten yüksektir (12). Yaşlanmayla paralel periferik testosteron seviyesi azalmakta, ancak intraprostatik DHT seviyesi normal kalmaktadır. Yaşa bağımlı olarak azalan androjen ve normal prostatik DHT düzeyine rağmen, yaşlanan erkeğin prostatında bulunan yüksek AR seviyesi, yaşla birlikte artan BPH insidansını açıklamaktadır (11, 12).

Dihidrotestosteron ve 5 α -Redüktaz: Temel prostatik androjen DHT'dur. Testosteronu DHT'na çeviren 5 α -redüktaz enziminin ayrı ayrı genlerde kodlanan iki tipi vardır (13). Karaciğer ve deri gibi ekstraprostatik dokularda Tip 1, prostat stromal hücrelerinde ise tip 2 predominanttır. Tip 2 enziminde oluşan mutasyonlarla oluşan 5 α -redüktaz enzim eksikliği sonucunda, prostatın rudimenter, eksternal genital organların da feminizan karakterde olduğu görülmektedir. Tip 2 enzimi, yaşamın ilerleyen safhasında meydana gelen hiperplastik büyüme için kritik öneme sahiptir ve stromal hücrelerin, androjen bağımlı prostat büyümesinde merkezi bir rolü olduğunu göstermektedir.

Östrojenlerin Rolü: Özellikle östradiol olmak üzere östrojenler de BPH gelişiminde suçlanmaktadır. Erkek dolaşımındaki östrojenlerin çoğu androjenlerin periferik konversiyonu ile oluşmaktadır. İleri yaşlarda Leydig hücrelerinden testosteron üretimi azalmakta ve serum testosteron düzeyi düşmektedir. Buna karşılık, östrojen düzeyi sabit kalmaktadır. Serum 17 α -estradiol ve estriol düzeylerinin büyük prostatlarda daha yüksek olduğu ve kastre edilmiş köpeklerde DHT ve 17 α -estradiol birlikte verildiğinde, prostatta hiperplaziye yol açtıkları saptanmıştır (14). Ayrıca, gerek östrojen reseptörlerinin, gerekse 5 α -redüktaz enziminin stromada bulunması, DHT

oluşumunun ve etkisinin östrojenik kontrol altında olduğunu düşündürmektedir. Bu sinerjik etkinin, östrojenin androjen reseptörlerinin sayısını arttırması sonucunda olduğu bilinmektedir. Ayrıca östrojen, DHT yapımında da net artışa neden olmaktadır.

Apoptozisin Regülasyonu: Hiperplazi basitçe normal hücrel proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengenin bozulması olarak nitelendirilmektedir. Androjenler, glandın değişik bölgelerindeki büyüme düzenleyici faktörlerin lokal üretimi üzerinde düzenleyici etki göstermektedir. DHT, erişkin prostatında hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengeyi sağlar. DHT her biri hücrel proliferasyonda rol alan; Epidermal Growth Faktör (EGF), Keratinosit Growth Faktör (KGF) ve İnsülin Like Growth Faktör (IGF) gibi büyüme faktörlerinin sekresyonunu ve üretilmesini stimüle edebilir, apoptoziste etkin rol oynayan TGF- β 'yı etkileyebilir (15).

Stromal-Epitelyal Etkileşim: Her ne kadar tartışmalı bir konu olsa da BPH belirgin olarak stromal bir hastalık olarak görülmektedir. BPH'da hem stromal hem epitelyal hiperplazi mevcuttur ve her ikisi de prostat hacminde artışa neden olmaktadır. Androjenlerin epitelyal doku üzerindeki mitojenik etkisi ancak stroma varlığında görülmekte ve mezenkimal dokunun orijinal miktarı, erişkindeki prostat boyutlarını belirlemektedir. Androjenik uyarılar prostatik epitelyal çoğalmasını sağlamakla birlikte, in situ koşullarda prostatik büyüme, yine androjenik hormonlardan etkilenen bir doku olan ürogenital mezenkimal dokunun varlığına bağlıdır (16). Bu olay, hücre kültürlerinde epitelyal hücrelerin stroma yokluğunda neden androjenlere yanıt vermediğini kısmen açıklamaktadır. Özet olarak çoğalan stromal doku, beraberinde epitelyal proliferasyonu getirmekte ve sonuçta da prostatta morfolojik olarak büyüme görülmektedir.

İnflamasyon: Her ne kadar klinik olarak önemi bilinmese de inflamatuvar infiltratlar BPH dokularındaki temel bulgulardan biridir. Makrofaj ve T hücre infiltrasyonu glandüler dokuların dekonstrüksiyonuna ve mezenşimal elemanlarla yer değiştirmesine neden olabilir.

Büyüme Faktörleri: Büyüme faktörleri, hücre bölünmesi ve farklılaşmasını uyararak, bazı durumlarda ise inhibe eden küçük peptid moleküllerdir. Kültür ortamında, KGF, EGF ya da IGF-I ve II gibi peptid yapılı büyüme faktörlerinin prostat epitelyum hücrelerinde proliferasyonu sağladıkları gösterilmiştir. Bunlardan; temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF=FGF-2), asidik fibroblastik büyüme faktörü (FGF-1), INT-2 (FGF-3), KGF (FGF-7), TGF- β ve EGF prostat büyümesinde etkilidir. Bu yüzden steroid hormonların BPH oluşumunda tetik mekanizmayı başlattıkları, ancak gelişimin tamamlanmasından peptid yapılı büyüme faktörlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Peptid yapılı büyüme faktörleri, hücrelerin birbirleriyle olan iletişimini, infeksiyon, travma gibi olaylara cevap vermesini, embriyogenezin koordinasyonunu sağlar. Bununla birlikte mezenkimal ve epitelyal hücrelerin birbirleri ile olan etkileşimlerini, büyüme, farklılaşma ve apoptozis gibi temel hücresel olayları yönetirler. Bu büyüme faktörlerinin işlevlerindeki bozuklukların, hiperplazi ya da maligniteye yol açabileceği düşünülmektedir (17). Peptid yapılı büyüme faktörlerinin prostat dokusu üzerine doğrudan etkisinin olduğunu gösteren bulgular vardır. İnsan ve fare prostat hücrelerinin, kültürde proliferasyon için androjenlere değil, EGF, FGF ya da KGF'ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (18). Peptid yapılı büyüme faktörleri prostat dokusu ve prostat bezi salgılarında bulunmaktadır ve BPH'de ekspresyonları artmıştır (19). Son bilimsel veriler; prostat dokusunun, steroid yapıda hormonlar ve değişik büyüme faktörlerinin çok yönlü etkileşimi sonucunda belirli bir düzene sahip olduğunu, bu mekanizmada ortaya çıkacak herhangi bir aksaklığın dengeyi bozarak anormal büyümeye yol açabileceğini göstermektedir.

2.4. BPH'nın Patofizyolojisi

BPH semptomlarının nedenlerini tam anlamıyla açıklayabilecek kesin bulgular henüz elde edilememekle birlikte hastalığın seyri ile ilgili bazı gözlemler ortaya konulmuştur. Prostat büyümesi obstrüksiyona yol açmasına rağmen; prostat büyüklüğü ile obstrüksiyon derecesi ve semptomların şiddeti arasında korelasyon bulunmamaktadır. Median lob varlığı semptomların daha belirgin ve erken yaşta ortaya çıkmasına yol açabilir. Yaş, kullanılan ilaçlar, diyet ve mesane fizyolojisi prostat büyüklüğünden bağımsız olarak semptomların şiddetini etkileyebilmektedir.

Klinik semptomların çoğu, direkt olarak infravezikal obstrüksiyonundan ziyade obstrüksiyonun yol açtığı mesane fonksiyonundaki değişiklikler ile de ilgilidir. Bazen bu değişiklikler kalıcı olabilmekte, obstrüksiyon cerrahi yolla kaldırılrsa dahi hastaların 1/3'ünde semptomlar devam edebilmektedir. Bunun sebebi BPH nedeniyle başvuran olguların yarısından fazlasında mesane instabilitesi olmasından kaynaklanır. Ancak bazen de ürodinamik olarak infravezikal obstrüksiyonu olmayan olgularda da prostatektomi sonrası instabilite kaybolmakta ve semptomlar düzelebilmektedir (20).

Obstrüksiyon sonrası iki farklı semptom grubu ortaya çıkar. Birincisi, sık idrara çıkma, acil işeme isteği gibi irritatif semptomlar, ikincisi ise, idrar akım hızında azalma, kesik kesik idrar yapma, sık idrara çıkma gibi obstrüktif semptomlardır. Mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabı üç evreden oluşmaktadır:

1. Başlangıç (İrritasyon-Obstrüksiyon) evresi
2. Kompansatuvar evre
3. Dekompansatuvar evre

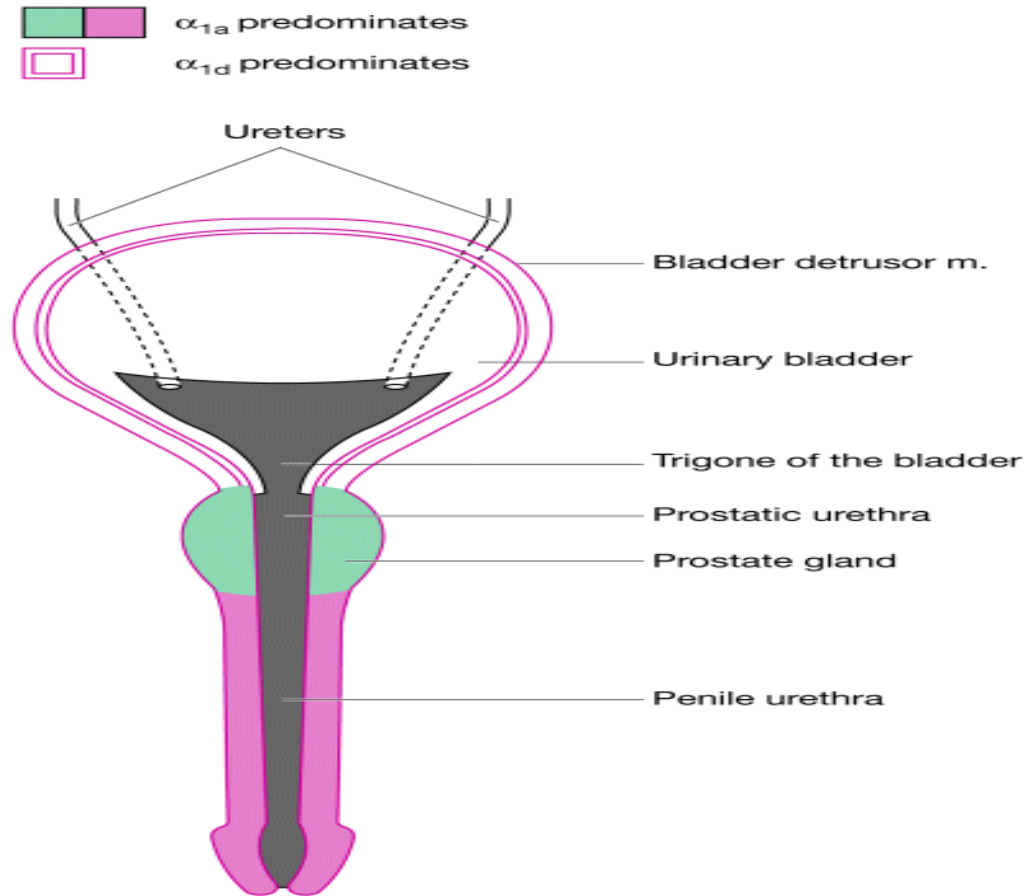
Başlangıçta, mesanede oluşan distansiyonun sonrasında inflamatuvar cevap oluşmakta ve ardından tüm mesane duvarında proliferasyon izlenmektedir. Histopatolojik olarak üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip III kollojen sentezi ve depolanmasına bağlı olarak mesane yapısı bozulmaya başlamaktadır. Bu evrede mesanenin kasılma kapasitesi azaltılarak mesane içi basıncı düşürülebilir (21).

Obstrüksiyonun devam etmesi halinde, fonksiyonel problem yaşanmasa bile, morfolojik değişiklikler devam eder. Zamanla kas dokusunun yerini bağ dokusunun almasıyla boşaltma fonksiyonu progresif olarak bozulur, mesane fonksiyonlarını yerine getiremez. Uzun yıllar bu obstrüktif sürecin sürmesiyle, yüksek intravezikal basınçla birlikte veziko-üreteral reflü, hidronefroz ve böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıktığında mesane artık dekompanse evrededir.

BPH semptomlarının ortaya çıkmasında yalnızca büyümüş prostat dokusunun yapmış olduğu mekanik-statik obstrüksiyonuna bağlı değildir. Mesane boynu ve prostat

kapsülü içinde bulunan α_1 adrenerjik düz kas hücrelerinin tonusu ile oluşan dinamik obstrüksiyonun da etkili olduğu bilinmektedir. BPH'lı hastalarda adenom dokusu, mesane boynu ve prostatik kapsülde yoğun biçimde adrenerjik reseptörler olduğu ve toplam prostat volümünün %45'inin düz kas liflerinden oluştuğu, toplam üretral basıncın %45'inin alfa adrenerjik tonusa bağlı olduğu bildirilmiştir (22). Prostatte α_1 adrenerjik reseptörlerin %98'inin prostatik stromada, %2'sinin ise glandüler epitelde lokalize olduğu bildirilmiştir (23).

Normal prostat dokusundaki α reseptörlerin %69,3'ü α_1a , %3,3'ü α_1b , %27,3'ü α_1d subtipindedir. BPH'lı hastalarda prostattaki α_1a subtipi artmakta (%85), α_1d reseptörü azalmaktadır (%14) (24). Trigonda yalnızca α_1a adrenerjik reseptör bulunur. İnsan detrüsör kasında α_1a ve α_1d adrenerjik reseptörler subtipleri bulunurken α_1b subtipi yoktur. Prostatte α_1a adrenerjik reseptör yoğunluğuna karşın detrüsörde α_1d adrenerjik reseptörler daha fazladır (24)



Şekil 4: Prostat ve Mesanede Reseptörlerin Dağılımı (24)

Sonuç olarak; prostatik büyüme (statik komponent), prostatik düz adele hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya paralel gelişen detrüör disfonksiyonunun bu semptom kompleksinin nedeni olduğu kabul edilmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında; hastalık kompensatuvar dönemde iken teşhis edilip, medikal ve/veya cerrahi olarak tedavi edilmez ise bazı komplikasyonların meydana gelmesi kaçınılmazdır. Bu komplikasyonlar;

1. Mesane taşı
2. Üriner sistem enfeksiyonu
3. Mesane dekompanzasyonu
4. Üriner inkontinans
5. Üst üriner sistemin bozulması ve azotemi
6. Hematüri
7. Akut üriner retansiyon

2.5. BPH'nın Tanısı

İleri yaş erkeklerde, alt üriner sisteme ait farklı patolojiler birbirine benzer semptomlar gösterebilir. Bu hastalarda semptomların prostat harici nedenleri medikal öykü, fizik muayene ve idrar tetkiki ile ayırdedilebilir. Ayırım net olarak yapılamazsa ilave tanısall testler gerekebilir. Bu testler aynı zamanda tedavi sonucunu öngörmeye de yararlı olabilir.

Anamnez: Başvuran hastalarda ilk olarak genel sağlık sorunları, geçirmiş olduğu cerrahi girişimler sorgulanmalı ve hastanın planlanabilecek cerrahi girişimlere uygunluğu araştırılmalıdır. Üriner sistemi etkileyen (antikolinergikler, alfa sempatomimetikler) ilaçların kullanımı, hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, diyabet ve idrar retansiyonu öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene: Dış genital muayene, globtaki bir mesaneyi tespit etmek için abdominal muayene yapılmalıdır. Parmakla rektal muayene ve nörolojik muayene, prostata ya da rektuma ait maligniteyi saptamak, anal sfinkter tonusunu incelemek ve

semptomlara sebep olabilecek herhangi bir nörolojik problemi ekarte etmek için yapılır.

İdrar incelemesi: Semptomların BPH dışı sebeplerini (mesane tümörü ve üriner sistem enfeksiyonu) belirlemek için idrar tetkiki yapılmalıdır.

Kan üre azotu ve kreatinin ölçümü: Uzun süreli ve ileri dereceli infravezikal obstrüksiyon sonucunda böbrek yetmezliği ortaya çıkabilmektedir. Eğer AÜSS'ları bulunan hastada yüksek serum kreatinin düzeyi saptanırsa, üst üriner sistemin uygun şekilde görüntülenmesi gerekmektedir (25).

Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS): BPH'lı hastalarda subjektif semptomların değerlendirilmesinde, uluslararası kullanım için önerilen standart semptom skorları geliştirilmiştir. Günümüzde BPH'lı olgularda International Prostate Symptom Score (IPSS) en sık kullanılan skordur (Şekil 5). Toplamda 0'dan 35'e kadar olabilir. IPSS'i 0-7 arasındaki hastalar hafif, 8-19 arasındakiiler orta, 20-35 arasındakiiler şiddetli derecede semptomatik olarak kabul edilir.

I-PPS'den UYARLANAN TÜRK SEMPTOM SKORU							
Hasta Adı :	Doğum Tarihi :	Protokol No :					
Değerlendirme Tarihi :	İlk değerlendirme () tedavi sırasında izlem, tedavisinden sonra izlem, cerrahi sonrası izlem						
ULUSLAR ARASI SEMPTOM SKORU (I-PSS:International Prostate Symptom Score)							
Son 1 ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (arasıra)	Yarı yarıya	Yarıyandan fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)	
1. İçedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
2. İçedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
4. İdrarınız geldiğinde tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
5. İdrarın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
6. İdrara başlarken ıkararak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kere	2 kere	3 kere	4 kere	5 kere ya da daha fazla	
7. Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5	
Toplam sor(S) :							
ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ							
	Mutlu olumur	Memnun olumur	İyi	Kararsız (bazen iyi, bazen kötü)	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olumur	Berbat
1. Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?	0	1	2	3	4	5	6
Yaşam kalitesi değerlendirme indeksi (L) :							
Semptom skorunun değerlendirilmesi:							
0-7 : Hafif derecede semptomatik							
8-19 : Orta derecede semptomatik							
20-35 : Ciddi derecede semptomatik							

Şekil 5: Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formu

Prostat Spesifik Antijen (PSA): Prostat bezinden salgılanan, 33 kDa ağırlığında bir serin proteazdır ve prostat asinüsünü döşeyen epitelyum hücrelerinde üretilerek prostat lümenine salgılanır. Seminal veziküllerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur

ve esas görevi seminal sıvının likefaksiyonudur. PSA, hem malign hem de benign prostat dokusundan salgılandığı için prostat kanserine özgül değildir. Ancak PSA düzeyi yükseldikçe prostat kanseri açısından prediktif değeri artmaktadır.

PSA düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir. Yaş, BPH, prostatit, üretral endoskopik girişimler, prostat masajı, prostat biyopsisi, ejakülasyon, foley takılması gibi faktörler serum PSA düzeyinin yükselmesine sebep olmaktadır. Parmakla rektal muayenenin PSA değerine anlamlı etkisi saptanamamıştır ancak yine de ölçümün muayene öncesinde yapılmasında yarar vardır (26).

BPH tedavisinde kullanılan 5 α -Redüktaz inhibitörleri ise PSA düzeyini düşürmektedir. Bu ilaçlar 6 ay kullanılmışsa, ölçülen PSA değeri 2 ile çarpılmalıdır. Ayrıca prostat kanseri tedavisinde uygulanan hormonal manipülasyonlar, orşiektomi, radyoterapi ve prostat dokusunun cerrahi olarak ablasyonu da serum PSA düzeyinde düşüşe neden olabilir.

Prostat Volümü: Parmakla rektal muayene ile prostat hacmi tahmin edilebilir. Ancak semptomatik bir hastada, prostat şeklinin ve büyüklüğünün belirlenmesinde, preoperatif uygun cerrahi tedavinin seçilmesinde, transrektal ultrasonografi (TRUS) rektal muayeneden daha değerli bilgiler sunmaktadır. Prostat hacmini hesaplamak için en sık elipsoid formül ($\pi/6$ ($\sim 0,523$) \times transvers çap \times anteroposterior çap \times sefalokaudal çap) kullanılır (27). Ancak, sefalokaudal ölçüm cerrahi spesmenlerle zayıf korelasyon göstermektedir. TRUS ile ölçülen prostat büyüklüğü, cerrahi olarak çıkarılan doku ağırlığı ile daha uyumludur. Ayrıca prostat büyüklüğü ile obstrüktif semptomlar arasında ancak zayıf bir korelasyon kurulabilmiştir (28, 29).

Üroflowmetri: İdrar akım hızının elektronik olarak kaydedilmesidir. Alt üriner sistem obstrüksiyonunu araştırmak için kullanılan non-invaziv bir testtir. Ancak düşük idrar akım hızı herhangi bir obstrüksiyondan kaynaklanabileceği gibi (prostat hiperplazisi, üretra darlığı, mead darlığı), detrüsr hipokontraktilitesinden de kaynaklanabilir. İşenen idrar miktarı 125-150 ml'den az olursa idrar akım hızı ölçümü çok güvenilir değildir. Qmax<4ml/s ise detrüsr hipokontraktilitesini düşündürür.

Qmax'ın 10-15ml/s değerleri arası gri zon olarak değerlendirilir. 10ml/s'den düşük değerler mesane çıkım obstrüksiyonunu gösterirken (%12 nonobstruktif patoloji), 15ml/s'den büyük değerler ise non-obstruktif patolojiyi (% 25'i obstruktif patoloji) gösterir (29). Ancak prostatizm semptomları olan, fakat Qmax değeri 15ml/sn'den daha yüksek olan hastalara basınç-akım çalışması gibi ileri ürokinamik testler yapılması uygun olabilir.

Rezidüel idrar miktarı (PVR): PVR, birçok yöntem ile ölçülebilmektedir. Kateterizasyon ile yapılan ölçüm altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu işlem infeksiyon, hemoraji, bakteriyemi ve sepsis gibi riskler taşımaktadır. Transabdominal ultrasonografinin rezidü miktarını yeterli doğrulukta saptayabildiği kabul edilmektedir. Postvoiding rezidü miktarının 50 ml'nin üzerinde olması klinik olarak anlamlı iken, 250 ml'nin üzerindeki değerler ise detrüör yetmezliğine işaret etmektedir (30).

Ultrasonografi: BPH'lı hastalarda ultrasonografi ile üst üriner sistem dilatasyonu, mesane taşı, trabekülasyon ve divertikül gibi bulgular saptanabilir. Yapılan çalışmalar renal ultrasonografinin yalnızca yüksek serum kreatinin düzeyi ve/veya postvoidal rezidüel idrar volümünün yüksek olduğu olgularda endike olduğu sonucuna varmışlardır (31). Bu bilgiler ışığında, sadece hematüri (mikroskopik veya makroskopik), taş öyküsü, üriner enfeksiyon öyküsü, ürogenital cerrahi öyküsü ve böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanan hastalarda ultrasonografi ve/veya İVP tetkikinin yapılması önerilmektedir.

Basınç-Akım Çalışmaları: İnvaziv bir ürokinamik tetkik olup, işeme esnasında üroflowmetride kaydedilen akım hızının ölçümünün yanısıra, detrüör basıncının da ölçülmesi ile yapılmaktadır. Mesane çıkım obstrüksiyonu tanısının konmasında en iyi metoddur. En önemli parametre, maksimum akım hızı (Qmax) esnasındaki detrüör basıncıdır. Maksimum akım hızı ile o andaki detrüör basıncının karşılaştırılarak obstrüksiyon tanısının konulması mümkündür. Ancak bu sayede düşük Qmax değerinin detrüör yetmezliğine bağlı olup olmadığı anlaşılabilir. Ayrıca, cerrahi tedavinin başarısını önceden saptayabilen yegâne yöntem de yine basınç-akım çalışmasıdır.

Başlangıç incelemeleri olan üroflowmetri ve PVR, mesane çıkım obstrüksiyonunu düşünmek için yeterli değilse, özellikle bir invaziv tedavi düşünülüyorsa ya da daha önce başarısız bir cerrahi sonuç alınmışsa, basınç-akım çalışması ile daha ileri ürodinamik tetkik yapılmalıdır. Basınç-akım çalışmaları, obstrüksiyona sekonder gelişmiş düşük Qmax'lı hastaları, dekompanze ya da nörojenik mesane disfonksiyonu sebebiyle oluşan düşük Qmax'lı hastalardan ayırır. Basınç-akım çalışmaları; aynı zamanda, normal akım hızına sahip semptomatik hastalarda yüksek basınçlı obstrüksiyonu da gösterir (30).

Sistometri: Dolum sistometrisi, mesane kapasitesi, inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonları varlığı ve eşik değeri, mesane kompliyansı hakkında bilgi veren invaziv bir ürodinamik tetkiktir. Alt üriner sistem semptomları olan hastaların pek çoğunun incelenmesinde sınırlı yarar sağlar ve rutin uygulamada yeri yoktur. Dolum sistometrisi, AÜSS'ları bulunan, bilinen ya da şüphelenilen nörolojik lezyonu olan hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabilir, fakat basınç-akım çalışmaları daha fazla bilgi verir. İnhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonları, detrüsör aşırı aktivitesi (DAA) varlığı, AÜSS'ları bulunan hastaların yaklaşık %60'ında vardır ve irritatif işeme semptomları ile sıkı korelasyon gösterir. İrritatif semptomlar, hastayı en fazla rahatsız eden ve doktora başvurmasına neden olan semptomlardır. DAA; obstruktif, nörojenik, idiyopatik ve yaşa bağlı olabilir. Prostatik obstrüksiyonla DAA birlikteliğine sık rastlanmaktadır ve obstrüksiyon giderildikten sonra DAA pek çok hastada kaybolur. Alt üriner sistem semptomları bulunan hastalarda, Diabetes Mellitus (DM), Parkinson Hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü gibi nörolojik hastalık öyküsü varsa, BPH'de, nörojenik nedenli DAA'nin ayırıcı tanısı için dolun sistometrisi önerilir.

BPH'de Ürodinami Endikasyonları:

1. AÜSS ile birlikte nörolojik hastalık öyküsü olan hastalar
2. Genç erkekte AÜSS bulunması
3. 200 ml nin üzerinde PVR'ı bulunan hastalar
4. AÜSS ve iyi idrar akım hızı olan hastalar
5. AÜSS ve irritatif semptom birlikteliği

Üretrosistoskopi: Alt üriner sistemin anatomisini ve mevcut patolojik durumlarını en iyi gösteren yöntem üretrosistoskopidir. Klasik olarak, endoskopik yolla prostatik lobların büyüklüğünün ve mesane içi değişikliklerin görülmesi, obstrüksiyonun değerlendirilmesinde ve uygun cerrahi tedavinin seçilmesinde kullanılmaktadır. Ancak endoskopik görünüm işeme anındaki mesane boynu ve üretradaki fonksiyonel durumu ortaya koyamamaktadır. Ayrıca, trabekülasyon ve divertiküllerin varlığı da BPH için spesifik değildir. Dolayısıyla, endoskopi ile obstrüksiyonun derecesi ve detrüör kontraktilesi hakkında bilgi edinilmesi mümkün değildir. Bu nedenle klinik kullanımı, uygun cerrahi tedavinin belirlenmesinde, prostatın şekil ve büyüklüğünün saptanması amacıyla cerrahiden hemen önce uygulanmalıdır. Bununla beraber hematüri (mikroskopik veya makroskopik), mesane kanseri, geçirilmiş TUR-P öyküsü olan, üretra darlığı (üretit ya da üretral travma öyküsü) düşünülen, mesane taşı veya divertikülü bulunan erkek hastalarda üretrosistoskopi yapılmalıdır.

Intravenöz Pyelografi (İVP): BPH hastalarında bu yöntem ile sistogram fazında büyümüş prostata ait dolum defekti, üst üriner sistem dilatasyonu, mesane taşı, rezidüel idrar miktarı, mesanede trabekülasyon ve divertikül varlığı hakkında da bilgi edinmek mümkündür. Ancak ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması kullanımını azaltmıştır. Ayrıca ultrasonografi, direkt üriner sistem grafisi ile birlikte kullanıldığında, kontrast madde kullanımı gerektiren ve radyasyon maruziyetine sebep olan IVP kadar gerekli bilgiyi verebilmektedir.

2.6. BPH Tedavisi

BPH tedavisinde izlem, fitoterapi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi gibi seçenekler mevcuttur. Bu tedavilerden hangisinin daha uygun olduğuna karar verebilmek için hastaya ve hastalığa özgü faktörler her zaman titizlikle değerlendirilmelidir.

Kesin ameliyat endikasyonu olmayan hastalara semptomatik rahatlama için, cerrahinin yapılamayacağı hastalara, ameliyat istemeyen hastalara medikal tedavi

başlanabilir. Ayrıca ameliyatı bekleyen hastalara, ameliyata kadar olan sürede semptomları gidermek ve retansiyon riskini azaltmak için medikal tedavi verilebilir.

Ancak hastada refrakter üriner retansiyon, rekürren üriner sistem enfeksiyonu, rekürren gros hematüri görülüyorsa cerrahi tedavi yapmak gereklidir. Bunun dışında mesane taşı, büyük divertikül, BPH'ya sekonder hidronefroz ve renal hasar gelişen hastalara da cerrahi tedavi önerilmektedir.

1- BPH'nin Medikal Tedavisi:

a) Alfa adrenerjik reseptör bloker tedavisi (Tonus Azaltıcılar)

- I. -Selektif olmayan α -blokerler (Fenoksibenzamin)
- II. -Selektif α 1-blokerler (Prazosin, IR Alfuzosin, İndoramin)
- III. -Uzun etkili α 1-blokerler (Terazosin, Doksazosin, Alfuzosin SR)
- IV. -Alt tip selektif α 1-bloker (Tamsulosin)

b) Androjen Baskılanması (Hacim Azaltıcılar)

- I. -GnRH Analogları (Leuprolid, Nafarelin asetat, Cetrorelix)
- II. -Progestasyonel Ajanlar (17 α -Hidroksikortizon, Megesterol)
- III. -Antiandrojenler (Flutamid, Oksandolon, Bikalutamid, Zanoteron)
- IV. -5 α -Redüktaz İnhibitörleri
- V. -Tip 2, 5 α -Redüktaz inhibitörü (Finasterid)
- VI. -Dual (Tip 1–2) , 5 α -Redüktaz inhibitörü (Dutasterid)

c) Kombinasyon Tedavileri

d) Aromataz İnhibitörleri (Atamestan)

2- BPH'nin Cerrahi Tedavisi

a) Açık Prostatektomiler (Retropubik, Suprapubik)

b) Endoskopik Tedaviler

- I. Prostat Stentleri
- II. Transüretal Prostat İğne Ablasyonu (TUNA)
- III. Transüretal Mikrodalga Tedavisi (TUMT)
- IV. Transüretal Lazer Prostatektomi (TULİP)
- V. Prostat Vaporizasyonu (TUVP)

VI. Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)

VII. Transüretral Prostat İnsizyonu (TUİP)

Transüretral prostat cerrahisi 1930'lu yılların sonlarına doğru uygulanmaya başlamıştır. Teknolojik gelişmelerin de katkısıyla günümüzde BPH'nın cerrahi tedavisinde altın standart olmuştur. Ülkemizde de yaklaşık 40 yıldır TUR-P uygulanmaya başlamıştır ve açık prostatektominin yerini almıştır.

TUR-P ameliyatının temelinde prostat dokusunun endoskopik aletler yardımı ile üretral yoldan çıkarılması işlemi vardır. Rezeksiyon için gerekli enerjiyi monopolar veya bipolar enerji kaynaklarından elde eden birçok farklı cihaz geliştirilmiştir.

Monopolar enerji, 100.000 kHz ve üzeri yüksek frekanslı enerjidir. Aktif elektrot rezektoskop'a, pasif elektrot hasta vücudunun dış kısmında mesaneye en yakın yere plak halinde bağlanır. Elektrik akımının %10'u üretra ortasından aleti terk eder (en önemli striktür nedeni). Monopolar enerjili cihazlarda görüntü için kullanılan solüsyon hipotonik ve non iyonik olmak zorundadır. Uzun süren cerrahilerde ve perforasyon durumlarında bu sıvının dolaşıma geçerek dilüsyonel hiponatremi (TUR Sendromu) yapma ihtimali mevcuttur. Ayrıca yüksek enerjili olduğundan termal hasara neden olabilir. Ancak tecrübeli ellerde 80-100 grama kadar olan prostatlara dahi sorunsuz bir şekilde uygulanabilmektedir.

Bipolar enerjili aletlerde akım hastadan geçmez. Aktif elektrottan komşu dönüş elektrotuna geçer. Kesim işlemi için 160 W, koagülasyon için 80 W enerji kullanılır. Radyofrekans aralığı 320-450 kHz'dir. Elektrik akımının yarattığı ısı 40-70°C olup termal hasar minimaldir. Bu teknik özelliklerinden dolayı obturator refleksi pek fazla neden olmaz ve kalp pili bulunan hastalarda rahatlıkla uygulanabilir. Ayrıca bu sistemle birlikte %0.9'lük NaCl kullanılabildiği için TUR Sendromu riski de yoktur.

TUR-P ameliyatının erken dönem komplikasyonları olarak kanama, dilüsyonel hiponatremi (monopolar TUR'da), ekstremitasyon sayılabilir. Geç dönem komplikasyonları olarak da üretral darlık, mesane boynu kontraktürü, inkontinans,

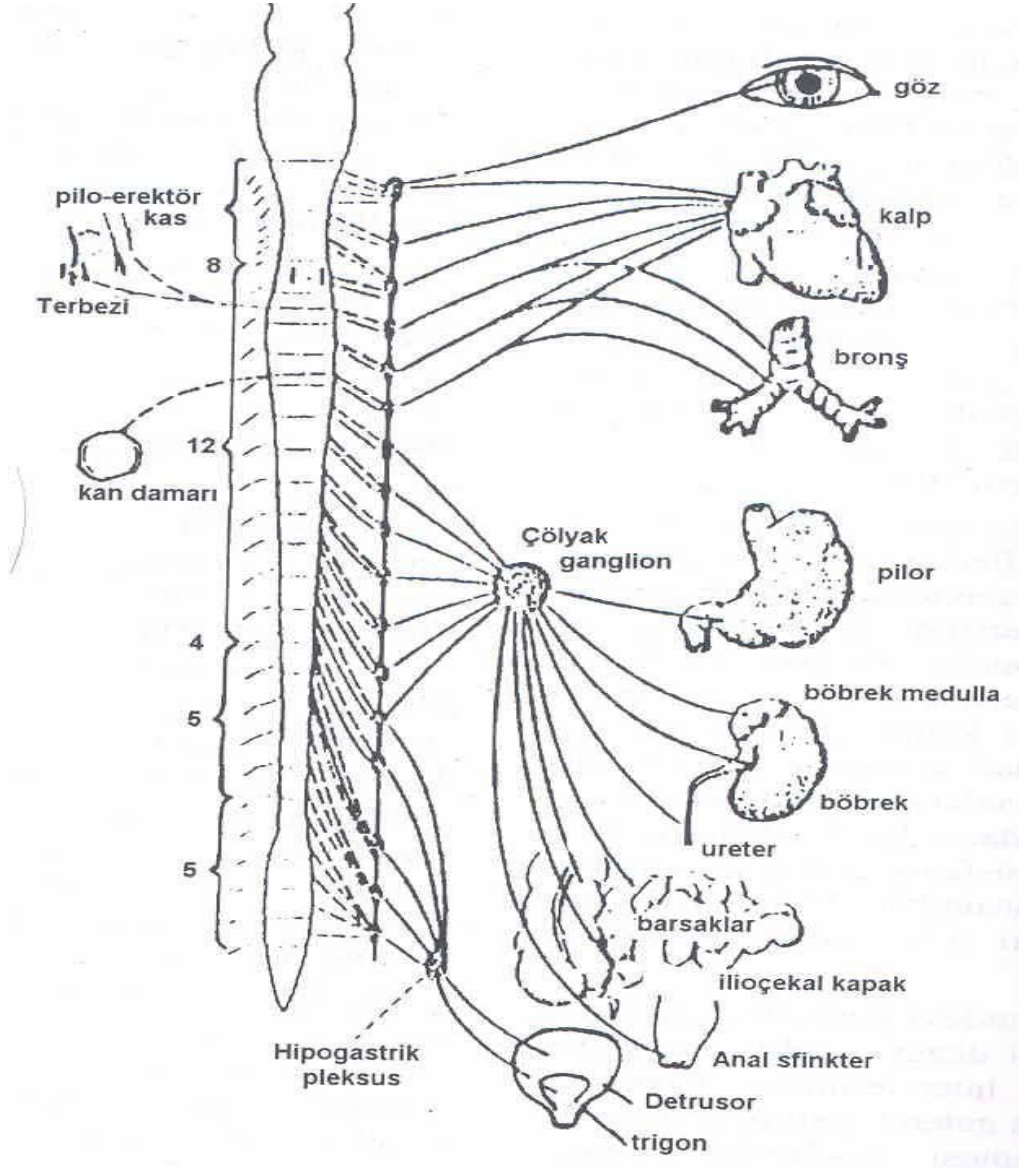
impotans, retrograd ejakülasyon sayılabilir. Uzun dönem başarı sonuçlarına bakıldığında ve komplikasyon oranları göz önünde bulundurulduğunda günümüzde BPH'ya yönelik tüm tedavi alternatifleri arasında TUR-P altın standart bir tedavi yöntemidir.

2.7.Otonom Sinir Sistem Anatomisi

Otonom Sinir Sistemi (OSS); Merkezi Sinir Sisteminden (MSS) çıkış yerine, periferik ganglionların dağılımına, iç organlar üzerine olan fizyolojik etkileri arasındaki farklara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) olmak üzere iki ayrı bölüme ayrılır (32). Bu iki ayrı yapının etkileri çoğu kez birbirine zıttır.

Sempatik sinir sistemi (SSS)

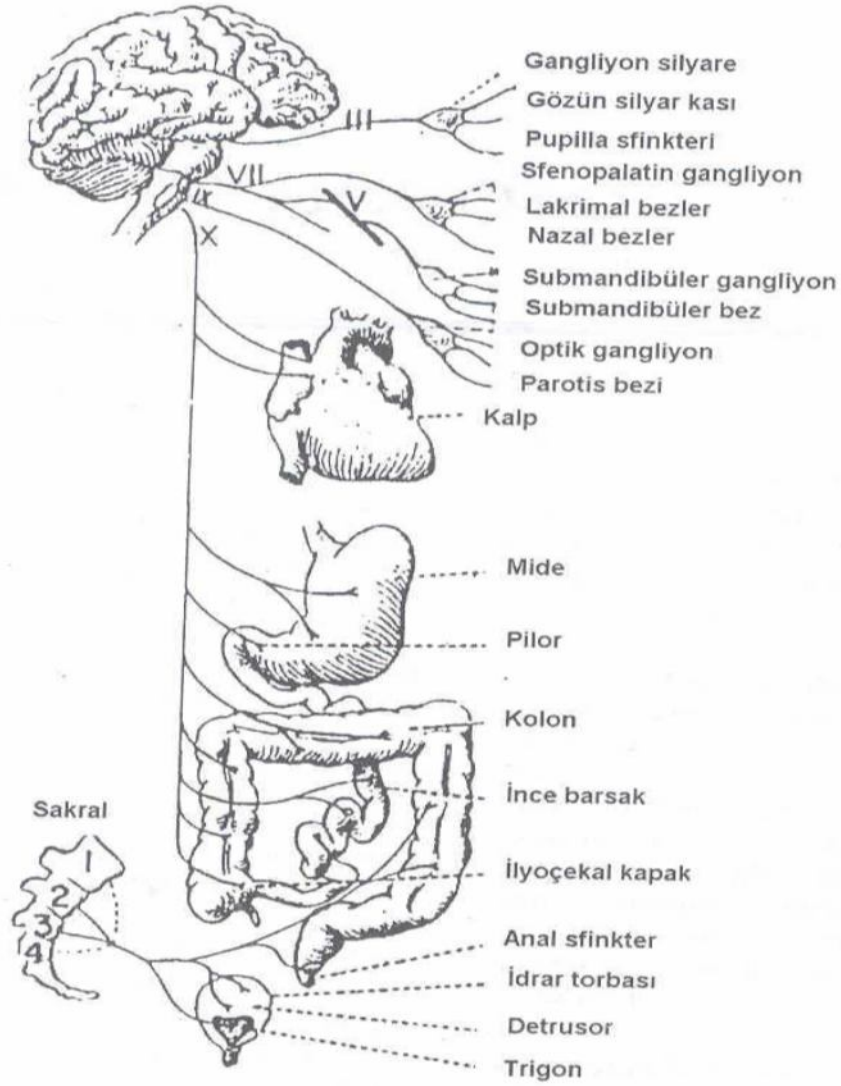
Sempatik lifler omurilikte C8 ve L2 segmentleri arasından kaynaklanır ve buradan ilk önce hepatik zincire ve daha sonra sempatik sinirler tarafından stimüle edilen doku ve organlara geçerler (33). Merkezi posterior hipotalamusedir. SSS'nin genel organizasyonuna bakıldığında; vertebral kolonun her iki tarafında uzanan paravertebral sempatik ganglion zinciri, çöliak ve hipogastrik ganglionlar ile bu ganglionlardan çıkıp farklı iç organlara giden sinirlerden oluşur.



Şekil 6. Sempatik Sinir Sistemi (34)

Parasempatik sinir sistemi (PSS)

Parasempatik sinir sisteminin kranial ve sakral olmak üzere iki parçası vardır. Kranial parça orta beyin, pons ve medülladaki visseral çekirdeklerden köken alır. Parasempatik sistemin sakral bölümü S2-S4 segmentlerin lateral boynuz hücrelerinden orijin alır. Bu sakral nöronların aksonları preganglionik lifleri oluşturur, sakral sinirleri geçerek distal kolon, mesane ve diğer pelvik organların duvarında yer alan ganglionda sinaps yapar (35).



Şekil 7: Parasempatik Sinir Sistemi (34)

2.8. Otonom Sinir Sistem Fizyolojisi

OSS'nin en önemli iki nörotransmitteri asetil kolin ve noradrenalindir. Dopamin, GABA ve serotonin gibi bazı diğer nörotransmitterler de yapısında yer alır. Parasempatik sistemin (PSS) pre ve postganglionik nöronlarının tümü, SSS'nin preganglioner nöronlarının tümü ve ter bezlerine giden sempatik postganglioner nöronları nörotransmitter olarak asetil kolini kullanır. Kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılır. Muskarinik reseptörler, parasempatik postganglionik ve sempatik kolinerjik liflerdeki reseptör tipidir. Nikotinik reseptörler ise merkezi sinir sistemi (MSS), otonom ganglionlar, sempatik ve

parasempatik preganglionik nöronlarda, adrenal medullada, ter bezlerinde ve iskelet-kas kavşağında bulunur.

Parasempatik sistem kalpte kardiyak kontraksiyonu zayıflatır, iletim hızını ve kalp hızını azaltır. Bronşiyal kaslar gibi bazı düz kaslarda konstriksiyona neden olur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir. Kolinerjik stimülasyon genellikle glandular sekresyonu artırır. Ayrıca periferik vazodilatasyon, pupil konstriksiyonu, erkeklerde penil ereksiyon ortaya çıkar. Sempatik sinir sistemi ise bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu artırır, (+) inotropi ve kronotropi ile kardiyak outputu artırır, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerin düz kaslarını gevşetip, sfinkterlerini kasarak bu organların fonksiyonlarını azaltır, adrenal medullar aktiviteyi artırır, vücuda daha fazla yakıt sağlamak için metabolizma ve stres hormonlarının salınımı artar. Ayrıca; terleme, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, erkeklerde ejakulasyon oluşmasına neden olurken PSS genelde SSS'ni dengeleme yönünde hareket eder.

2.9. Otonomik Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri

İnsanda OSS periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek çok zordur. OSS için kullanılan testler hedef organlardan yazdırım yapmaya yöneliktir. Bunlar da ya nörofizyolojik yöntemler şeklinde olabilir, ya da farmakolojik testler şeklinde uygulanabilirler (33). Bazıları özellikle sempatik işlev anormalliklerine, diğerleri parasempatik veya baroreseptör fonksiyonlarına duyarlı olduklarından testlerin kombinasyonu gereklidir.

2.10. Sempatik Deri Cevabı

Herhangi bir iç veya dış uyararla uyarılma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimi sempatik deri yanıtını ifade eder. Aslında sudomotor aktiviteyi yansıtan polisınaptik bir reflekstir. Son organ olarak ter bezlerine ulaşır (36). Ter bezi sekresyonu sempatik sinir sistemi tarafından aktive olan nöronlarla sağlanır ve

asetilkolin nörotransmitterdir. Ter bezlerine gelen lifler hipotalamustaki preoptik ter merkezinden başlar, beyin sapı, medulla ve medulla spinalis torakolomber intermediolateral bölgeye gelir ve burada sinaps yapar. Pregangliyonik sempatik lifler, ön boynuzdan sempatik zincire ilerler, miyelinsiz postgangliyonik sempatik C lifleri periferik sinirlerle ter bezlerine ulaşır.

Derinin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine rağmen SDC ile ciltteki ter bezleri ilişkisi Tarchanoff tarafından ortaya konulmuştur (37). Vergaut psikogalvanik refleks fenomenini tanımlanmış, bu da SDC'nin temelini oluşturmuştur (36).

Klinik nörolojide SDC'nin kullanılması görece yenidir. İnsanda ilk klinik uygulama 1960'lı yıllarda yapılmış, 1973'te Goadby ve Dowman, 1984'te ise Shahani ve arkadaşları disotonik bazı hasta gruplarında SDC'nı incelemişlerdir (36).

SDC'nin santral ve periferik sinir sisteminde sempatik sudomotor akışı temsil ettiği ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda, anormal SDC ile otonomik disfonksiyon arasında tam net bir ilişki kurulamadığı söylenmesine rağmen, yapılan son çalışmalarda böyle bir ilişkinin olabileceği ve hatta yanıt amplitüd ve latanslarında da anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir (38-40).

İki farklı tipte elektrodermal aktivite olduğu bilinmektedir. Birinde derinin iki ayrı bölgesine birer yüzeysel elektrod yerleştirilir ve ilişkili deri bölgesinden bir dış kaynaktan sağlanan elektrik akımı geçirilir ve elektrik akımının geçişine karşı olan deri direnci ölçülür. Bu biçimde elde edilen değer, derinin elektriksel direncini verir. Bir diğerinde ise, spontan ya da uzaktan verilen değişik afferent uyarımlarla deri yüzeyine yerleştirilen iki elektrot arasında oluşan elektriksel potansiyel farkı ölçülür. Bir osiloskop veya bir osilogram yardımı ile iki elektrot arasında ortaya çıkan gerilim farkı yazdırılır. İşte buna da deri potansiyeli denir. Refleks SDC'ları dış ve iç uyarımlarla, örneğin öksürme, gözlerin açılması veya inspiriyum ile ani değişimler gösterirler. Tüm deri

aktiviteleri mental, aritmetik ve psikofizyolojik süreçlerle de ortaya çıkar veya değışirler. Bu nedenle deneysel psikolojide, emosyonları ölçmede kullanılırlar. SDC'ları ağrı, dokunma, termal uyarımlarla da ortaya çıkarılabilirler (36).

SDC kayıtları klasik incelemelerde deri direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın tahammül edebileceği şiddette olması ve habituasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekir. 0.2-0.5 msn süreli 10-30 mA şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmakla birlikte, bazen daha yüksek uyarım şiddetine çıkmak gerekebilmektedir. Klasik inceleme yerleri olan el ve ayakta, kayıt elektrodu derideki kılsız bölgeye ve referans elektrod ise derideki kıllı olan bir bölüme konur. Gümüş klorür disk elektrodlar (EEG elektrodları), elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına ya da önkol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılır ve aynı anda her iki ekstremiteden kayıt yapılabilir. Analiz zamanı 5 veya 10 sn olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'e ayarlanmalıdır. Amplifikasyon duruma göre değıştirilir. Bu sistemde özellikle alt frekans limiti çok önemlidir. SDC kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir (32).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Üroloji Kliniği'ne Temmuz 2011 ve Aralık 2011 tarihleri arasında infravezikal obstrüksiyon düşündüren şikâyetlerle başvurup, yapılan tetkikleri sonrasında TUR-P operasyonu yapılan 20 hastanın preoperatif ve postoperatif sempatik deri yanıtlarına bakıldı. Kontrol grubu ise infravezikal obstrüksiyon düşündüren şikâyeti ve bulgusu olmayan sağlıklı bireyler arasından seçildi. Her iki grubun ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya alınanların prostat boyutu ölçüldü, PSA değerlerine bakıldı, IPSS skorları hesaplandı ve yine tüm bireylere üroflowmetri yapılarak sonuçlar kaydedildi.

Otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanım öyküsü olanlar, DM tanısı almış hastalar ve malignite tanısı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Nörofizyolojik testler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği elektromyografi (EMG) laboratuvarında, iyi havalandırılmış odada sessiz ortamda, 22 °C oda ısısında ve supin pozisyonunda uygulandı. Hastaların el ısıları yaklaşık 32 °C idi. Tüm testler Keypoint EMG® (Medtronic, Skovlunde, Denmark) cihazıyla yapıldı.

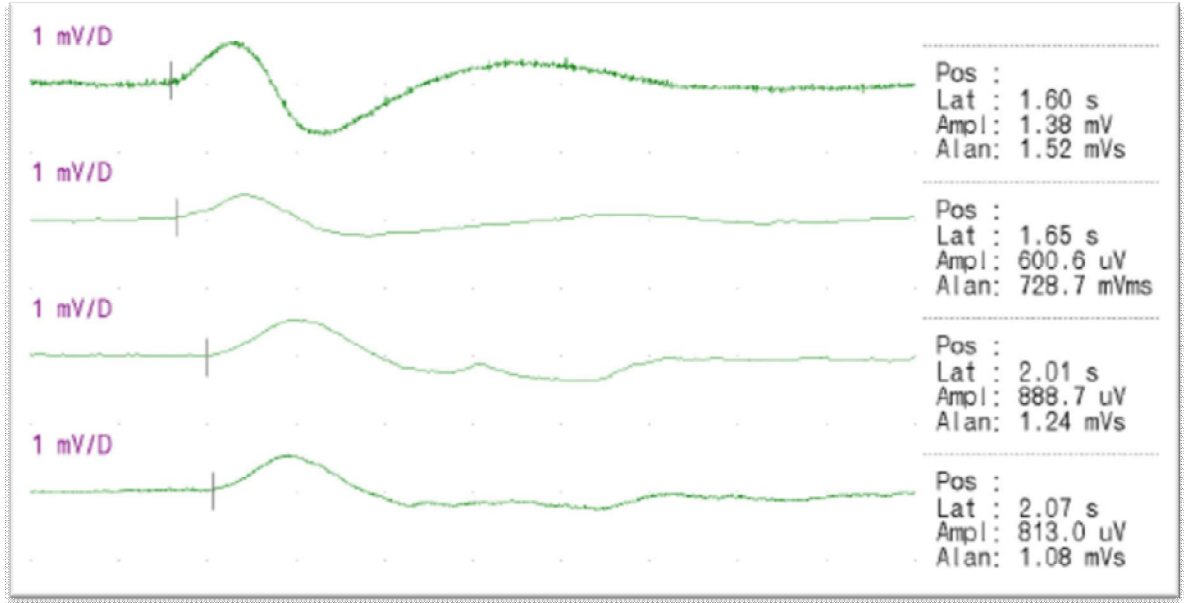
Genital sempatik deri cevabının kaydı için dorsum penis üzerine aktif, pubis üzerine pasif, el ve ayak sempatik deri cevabının kaydı için sağ el, sağ ayak palmar yüzlerine aktif, dorsal yüzlerine referans olmak üzere birer çift standart disk elektrod

yerleştirildi. Sempatik sinir sistemini uyararak için sağ median sinir trasesine bir adet bipolar stimülatörü yerleştirildi. Topraklama aparatı için sol el bileği kullanıldı (şekil 8).



şekil 8: SDC Kayıt İşlemi

EMG cihazının filtresi 0.2 Hz-100 Hz, duyarlılığı 500 μ V ve süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. Sağ median sinir 10-15 mA şiddetinde ve 0,1 ms süreli elektrikle uyarılıp el, ayak ve genital bölgeden elektrodermal aktivite kaydedildi. Her olgudan 5-10 arasında kayıt alındı. Habitüasyonlardan kaçınmak için uyarılar arasında en az 1 dk. beklendi ve uyarılar düzensiz aralıklar ile verildi. Uyarıyı takiben oluşan ilk dalga formlarının oluşmasına kadar geğen süreler latans, dalgaların uç noktaları arasındaki en uzun mesafe amplitüd olarak ölçüldü. Her olgunun en kısa latans ve en yüksek amplitüde sahip 3 deri yanıtının ortalaması hesaplandı.



Şekil 9: Örnek SDC kaydı

TUR-P ameliyatları genel veya regional anestezi altında, litotomi pozisyonunda yapıldı (Şekil 10). Rutin sistoskopinin ardından Karl-Storz™ marka 28 french continius-flow rezektoskop ile rezeksiyon yapıldı (Şekil 11). İrrigasyon solüsyonu olarak %5 mannitol (Rezectisol™) kullanıldı. Rezeksiyona, varsa orta lobdan başlandı sonra saat 9 ve 3 hizalarında mesane boynundan apekse doğru kapsülü görene kadar oluk açıldı daha sonra saat 6 ve 12 hizalarına doğru rezeksiyon tamamlandı. Hastalar adenom dokusunun rezeksiyonunun ardından 20-22 french 3 yollu foley ile kataterize edildi ve postoperatif 3. gün foleyleri çekildi.



Şekil 10: Litotomi pozisyonu



Şekil 11: TUR-P'de Kullanılan Aletler

İstatistiksel değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun yaşı, prostat boyutları, PSA değerleri, üroflowmetri değerleri ve SDC verileri kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Veriler normal dağılıma uymadığından Mann-Whitney U ve Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlarda ortalamalar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

BPH ön tanısı ile TUR-P yapılan 20 hastanın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerleri ile başka şikâyetlerle polikliniğimize başvurmuş infravezikal obstrüksiyon şikâyeti ve bulgusu olmayan 20 kişilik kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı.

Hasta grubun yaş ortalaması 70.7 ± 8.8 kontrol grubunun ise 56.6 ± 5.9 olarak bulundu. Ayrıca her iki grubun prostat boyutu, PSA, IPSS, üroflowmetri değerleri karşılaştırıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol
Prostat Boyutu(cm^3)	57.9 ± 26.3	26.2 ± 10.1
PSA(ng/dl)	6.0 ± 4.9	1.3 ± 0.9
IPSS	27.7 ± 3.4	5.7 ± 1.4
Maksimum Akış Hızı	8.0 ± 3.4	25.2 ± 10.4
Ortalama Akış Hızı	3.6 ± 1.6	12.9 ± 5.3
Rezidüel İdrar volümü(ml)	143.0 ± 121.7	24.1 ± 12.7

Hastaların preoperatif dönemdeki el, penil ve ayak sempatik deri cevaplarının amplitüd ve latans değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun SDC Karşılaştırması

	Hasta	Kontrol	P
El Amplitüd	653.3±515.2	1024.0±446.8	0.004
El Latans	1.7±0.3	1.3±0.1	0.001
Penil Amplitüd	237.6±127.0	530.2±305.7	0.001
Penil Latans	1.9±0.3	1.6±0.2	0.001
Ayak Amplitüd	486.0±385.8	554.3±292.2	0.165
Ayak Latans	2.3±0.4	1.9±0.2	0.001

Sonuçlara bakıldığında kontrol grubunun amplitüd değerleri elde ve peniste anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ayakta ise amplitüd açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Latans değerlerine bakıldığında her üç derivasyonda da kontrol grubunun latansları hasta bireylere göre anlamlı derecede kısaydı.

Çalışmamızın asıl amacı olan preoperatif ve post operatif sempatik deri yanıtlarındaki değişimlere bakıldığında; BPH hastalarında ameliyat sonrası elden ve penisten yapılan kayıtlar ameliyat öncesi ile karşılaştırıldığında, amplitüde artış olduğu, latansın kısaldığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ancak bu değişimler ayaktan alınan kayıtlarda görülmedi (Tablo 3).

Tablo 3: Preoperatif ve Postoperatif SDC Karşılaştırılması

	Preop	Postop	P
El Amplitüd	656.3±515.2	1000.8±670.5	0.023
El Latans	1.7±0.3	1.4±0.1	0.003
Penil Amplitüd	237.6±127.0	359.4±160.3	0.001
Penil Latans	1.9±0.3	1.7±0.2	0.004
Ayak Amplitüd	486.0±385.8	377.4±216.2	0.313
Ayak Latans	2.3±0.4	2.2±0.2	0.614

Tüm bulgular değerlendirildiğinde, el latanslarının penil ve ayak latanslarından daha kısa olduğu görüldü. Ayrıca amplitüdlere açısından kıyaslandığında tüm gruplarda en yüksek amplitüdlere elden alındı. Ayak amplitüdlere ise penil amplitüdlere göre daha yüksek olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

BPH, prostat bezinin submukozal bezlerinin hiperplazisi neticesinde üretrada daralma ve idrar akımında azalmaya neden olan ve erkeklerde yaşlanmanın neticesi olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Histolojik olarak BPH prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. 40 yaş civarında bu oran %10 iken, 60-69 yaş arası %50'ye ve 80 yaş üzerinde %90'a ulaşmaktadır. BPH, ilerleyen yaşla birlikte oluşan hormonal değişikliklerle birlikte androjenlerin anahtar rol oynadığı karşılıklı bir etkileşim ağı sonucunda peptit hormonlar ve proto-onkogenler aracılığı ile stromadaki embriyonik büyüme potansiyelinin reaktivasyonu neticesinde oluştuğu söylenebilir (41).

Semptomların sebebi olarak büyüyen adenom dokusunun oluşturduğu üretral direnç artışı gösterilirken (statik komponent), günümüzde buna ek olarak mesane boynu ve prostatik kapsül içinde yoğun olarak bulunan α -1 adrenerjik düz kas hücrelerinin hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya bağlı gelişen detrüsr disfonksiyonunun da alt üriner sistem semptomlarının gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (1). Bu iki komponentin, üretral dirence olan rölatif katkıları kişiden kişiye ve zaman içinde değişmektedir.

Normalde prostatın düz kas içeriği %45 iken, BPH'da bu oran %60'a kadar çıkmaktadır. Bu nedenle düz kas aktivitesi hiperplastik prostat dokusunda normalden daha yüksektir (2). Bu bilgiler ışığında, BPH'nın geleneksel tedavisi olan prostatektominin amacı, esas olarak statik komponentin ortadan kaldırılması iken, alfa blokerler obstrüksiyonun dinamik komponenti üzerine etki gösterir.

Prostat, prostat düz kası, mesane boynu ve üretra sempatik sinir sistemince innerve edilmektedir. Prostatta α -1 adrenerjik reseptörlerin %98'i prostatik stromada bulunur (42). Alfa-1 reseptörlerinin α -1a , α -1b ve α -1d olmak üzere 3 alt tipi bulunur. Mesane boynu ve prostat dokusunda yoğun olarak α -1a alt tipi bulunur ve prostat düz kas tonusunun α -1a adrenerjik reseptörler aracılığıyla sağlandığı gösterilmiştir (43, 44). Normal prostat dokusundaki α reseptörlerin %69.3'ü α -1a, %3.3'ü α -1b, %27.3'ü α -1d subtipindedir. BPH'lı hastalarda prostattaki α -1a subtipi artmakta (%85), α -1d reseptörü azalmaktadır (%14) .

BPH'daki semptomların sebeplerini açıklamak için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların vardığı ortak sonuçlarından biri yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan sempatik aktivite artışı olarak öne çıkmaktadır. BPH ve ED birlikteliği de bu mekanizmayla açıklanmaktadır. Yaşlı ratlarla yapılan bir çalışmada sempatik sistem aktivasyonunun BPH'yı indüklediği gösterilmiştir (3). Bir başka yayında kendiliğinden hipertansif sıçanlarda otonom hiperaktivitesi gelişmesinin ardından BPH ve ED'nin indüklendiği, detrusör overaktivitesinde artış ortaya çıktığı bildirilmiştir (45). Aynı yayında otonomik hiperaktivite ve metabolik sendrom teorisi de ortaya konulmuştur. Buna göre obezite, hiperinsülinemi ve yaş artışı sonucu sempatik tonusta artma ve bunun sonucunda da alt üriner sistem semptomlarında artış, ED gelişimi ve prostatta büyüme ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu olayların fizyolojik açıklaması olarak nöradrenalinin α -1 liflerinin aktivasyonuna ve sonuçta düz kaslarda gevşemeye neden olmasıyla ortaya çıktığı öne sürülmüştür.

Periferik otonomik sinir aktivitesinin ölçümünü sağlayan SDC 1890 yılında Tarchanoff tarafından tanımlanmıştır. Sempatik sistemi aktive eden uyarılar (gürültü, ısı değişimi, elektriksel uyarım, derin nefes alma vs.) sonrası ter bezlerindeki sekresyon artışı nedeniyle derideki iletkenlik değişimi ortaya çıkmaktadır. Uygun bölgelere yerleştirilen elektrodlar sayesinde bu değişimlerin kaydedilip değerlendirilmesi bize sempatik sistem fonksiyonu hakkında bilgi verir.

Genital organları innerve eden dorsolomber sempatik aktivite ile genital deri bezlerine giden sempatik sinirler benzer nöroanatomik ve nörofizyolojik yollar izler. Bu nedenle genital SDC'ler pelvik bölge sempatik otonomik aktivitenin yararlı bir göstergesi olur. Genital SDC'ler otonomik efferent sempatik aktiviteyi gösterdiği için erkسیون, ejakülasyon ve işemedeki patolojileri göstermede faydalı olabilir. Genital SDC yazdırılırken senkronize olarak el ve ayak kayıtları da alınmalıdır. Bu otonomik disfonksiyonun lokalizasyonu hakkında bilgi verebilir.

SDC'nin birçok hastalıkta tanı amaçlı uygulamaları mevcuttur. Bunlardan birisi perifereel otonomik nöropatilerdir. Periferel nöropatilerde SDC alınamayabilir veya düşük amplitüd, latansta uzama gibi anormallikler gösterebilir.

Diyabetik nöropatilerde erken teşhis arzulanan bir durumdur. Diyabetik polinöropatik hastalarda SDC de anormallik oranı %66-83 arasında bildirilmiştir. Asemptomatik polinöropatiden semptomatik polinöropatiye ilerleyen hastalarda SDC deki bozulma oranlarının da arttığı gösterilmiştir (46, 47).

Alkolik nöropatisi olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise elden alınan kayıtlarda 70 hastanın 18'inde, ayaktan alınan 70 kaydın 37'sinde SDC kaybı görülmüştür (48).

Seçil ve ark. diyabetik hastaların genital sempatik deri cevaplarını sağlıklı kadınların cevapları ile karşılaştırdıkları bir çalışmada, sağlıklı grubun tamamından genital sempatik deri cevabı alınmıştır ve diyabetik gruptaki 20 hastadan 7'sinden cevap alınamamıştır. Cevap alınan hastaların amplitüdlерinin ise kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür ve bunun da diyabetin pelvik otonomik tutulumuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak SDC'nin kadınlardaki genitoüriner ve seksüel problemlerin teşhisinde kolay uygulanabilir, objektif bir test olduğu bildirilmiştir (49).

Ertekin ve ark. yaptıkları çalışmada, diyabetik impotans ve prematür ejakülasyon hastalarında SDC anormalliklerini tesbit ederek bu yöntemin otonomik sempatik patolojilerde tanı amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir (50, 51).

Guang-You ZHU ve ark. çalışmalarında normal bireylerin kısa latans ve yüksek amplitüd değerlerine karşın ED hastalarında latans sürelerini uzun, amplitüd değerlerini düşük olarak bulduklarını bildirilmişlerdir. Ancak bu sonuçların 5-10 mA arasındaki uyarılarla elde edilmiş değerler olduğunu ve artan yoğunlukta verilen uyarılar sonrası latansın kısalacağını amplitüdün ise arttığını göstermişlerdir. Ayrıca belirli bir limitten sonra latanstaki kısalmanın ve amplitüddeki artmanın görülmediği bildirilmiştir (52).

Park ve ark. yaptıkları bir çalışmada, ejakülasyon bozukluğu olan hastalar ile kontrol grubunun SDC'lerini karşılaştırmıştır. Dorsal sinir stimülasyonu sonrası elden ve ayakta kayıtlar yapıldığında hasta grubundaki 12 hastanın 11 inde plantar bölgeden deri cevapları alınamamıştır. Sonuç olarak plantar sempatik deri cevaplarının, ejakülasyon bozuklukları ile korele olduğu, tanı ve tedavinin etkinliğinin bu yöntemle değerlendirilebileceği bildirilmiştir (53).

SDC de amplitüdün yaşa bağımlı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. 20-91 yaş aralığında 100 sağlam birey üzerinde yapılan çalışmada yaşlı hastalarda amplitüdde azalma ve üst ekstremitede %73, alt ekstremitede de ise %50 SDC yokluğu bildirilmiştir. Genç grubun tamamında cevap alındığı da aynı yayında belirtilmiştir (54).

Başka bir çalışmada ise SDC de uyarı çeşitleri ve yaşa bağlı etkiler araştırılmıştır. Sesli uyarılar verilerek ve nefes tutma ile SDC kayıtları yapılarak bu iki yöntemin etkinliği karşılaştırılmıştır. Sesli uyarılar ile SDC kaydının daha doğru sonuç verebilecek bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Ayrıca sesli uyarılarla alınan SDC kayıtlarındaki latanslarda artan yaşla birlikte non lineer bir uzama olduğu da bildirilmiştir (55). Amplitüdlere aynı kişide bile farklı kaydedilebileceği bu nedenle latansın daha güvenilir olduğunu bildirenler olduğu gibi, hem amplitüd hem latansın güvenilir olmadığı, yalnızca cevap varlığı veya yokluğunun anlamlı kabul edilmesi gerektiğini belirten yazarlar da mevcuttur (56). Ancak bazı yazarlar latans süresinin uyarı çeşidi ile değişmeyeceğini ve SDC nin yaş, cinsiyet, ağırlıkla da ilişkisiz olduğunu öne sürmüşlerdir (57, 58).

Yineleyen ardışık uyarılarla kayıt yapılan bir çalışmada ise ortalama 7-8 uyarıdan sonra habitüasyonların ortaya çıkmasıyla amplitüdlere düşüğü gözlenmiştir. Aynı çalışmada sağ sol ekstremite arasında fark görülmemiş, ancak alt ve üst ekstremite arasında latans süreleri açısından fark bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda da benzer olarak alt ekstremitenin üst ekstremiteye göre daha uzun olduğu görüldü. Ayrıca semptomatik BPH'sı olan hastalarda, sağlıklı bireylere göre, latanslar uzun, amplitüd ise düşük olarak bulundu. Aynı hastalardan TUR-P sonrası alınan SDC kayıtlarında ise el ve genital deri cevapları, kontrol grubundakiler gibi, latans süreleri kısa, amplitüdlere yüksek olarak bulundu. Ancak ayaktan alınan kayıtlarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi.

Yolakların henüz tam olarak ortaya koyulamamış olması, emosyonel durum, bilinç durumu, ortam ısı gibi faktörlerden etkilenmesi, normal bireylerde bile bazen cevabın ortaya çıkmaması, habitüasyonların kolayca ortaya çıkabilmesi SDC'nin tanı koymadaki değerini azaltan nedenlerdir. Dış etkenlerin minimize edilmesiyle tanı değeri artabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. BPH, yaş ile birlikte görülme sıklığı artan ve prostatın submukozal bezlerinin hiperplazisi neticesinde obstrüksiyona neden olan bir hastalıktır.
2. BPH'ya bağlı semptomların oluşmasında büyüyen adenom dokusunun oluşturduğu statik komponentin yanısıra α -adrenerjik tonusun artması ve detrüsrör disfonksiyonun sebep olduğu dinamik komponent de etkilidir.
3. Postattaki büyüme her zaman semptomatik olmadığı gibi bazen küçük prostatlar da işeme semptomlarına yol açabilmektedir.
4. BPH'nın tanısında üroflowmetri, USG gibi noninvazif testlerin yanı sıra ürodinamik inceleme, üretrosistostokopi gibi invazif yöntemler de gerekebilmektedir.
5. SDC yöntemi otonomik disfonksiyonu göstermede kullanılan ve uygulaması kolay noninvazif bir testtir. Ancak dış etkenlerden kolayca etkilenebilmektedir. Ayrıca test sonucunda elde edilen parametrelerin yorumlanmasında birçok farklı görüş mevcuttur.
6. Sonucuna etki edebilecek faktörler minimize edilip, geniş katılımlı çalışmalarla test göstergeleri standardize edilebilirse, SDC, BPH hastalarının tanısında kullanılabilir. Ayrıca medikal veya cerrahi tedavilerinden hangisinin hastaya daha uygun olduğuna karar vermede yol gösterici olabilir.

ÖZET

BPH HASTALARINDA TUR-P ÖNCESİ VE TUR-P SONRASI SEMPATİK DERİ CEVAPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: BPH hastalarının ve normal bireylerin sempatik deri cevaplarını inceleyerek BPH tanısında ve tedavi türünün seçiminde sempatik deri cevabının yerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 40 kişi alındı. Bunlardan 20 tanesi sağlıklı bireylerden, diğer 20 tanesi ise kliniğimizde BPH tanısı konulup TUR-P operasyonu yapılan hastalardan seçildi. Muayenelerinin ardından her iki grubun prostat boyutlarına, PSA değerlerine, üroflowmetri değerlerine ve IPSS'lerine bakıldı. Kontrol grubuna bir kez, BPH hastalarına TUR-P öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez SDC bakıldı.

Bulgular: BPH hastalarının pre op dönemdeki sempatik deri cevaplarından elde edilen amplitüd değerleri kontrol grubuna göre el ve peniste anlamlı derecede düşük olarak bulundu. El, penis ve ayaktan alınan deri cevaplarının latansları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, BPH hastalarında latansların daha uzun olduğu görüldü. Ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, aynı hastada ameliyat sonrası latansların kısaldığı, amplitüdün ise arttığı gözlemlendi.

Sonuç: SDC, BPH hastalarındaki sempatik tonus artışını göstermektedir. Ancak tek başına BPH teşhisi koyup tedavi seçeneğini belirlemede yeterli bir yöntem değildir. Bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: BPH, SDC, TUR-P

SUMMARY

COMPARISON OF THE SYMPATHETIC SKIN RESPONSE WITH BPH PATIENTS BEFORE AND AFTER TUR-P OPERATION

Aim: We evaluated the role of sympathetic skin response (SSR) for selection of treatment choice and diagnosis of BPH disease via investigation of the SSR of patients with BPH and healthy persons.

Materials and Methods: In our study we assessed 40 persons. Twenty of them were selected between healthy persons and the other 20 ones who diagnosed and operated (TUR-P) due to BPH. After the physical examination we evaluated prostatic volume, PSA value, uroflowmetry and IPSS for all patients. The SSR were investigated once for the control group and twice for patients before and after TUR-P operation.

Results: We found that the amplitude of SSR on hand and penis were lower in patients with BPH in preoperative period when compared to control group. The latent periods of SSR on hand, penis and foot also prolonged in patients with BPH disease when compared to control group. In comparison of results before and after the operation the latent periods were shorter and the amplitudes were higher after the operation.

Conclusion: The SSR showed that the increase of sympathetic tonus with BPH disease. But SSR is not a sufficient method in diagnosis and selection of treatment choices of BPH disease alone. The new studies are needed on this subject.

Keywords: BPH, SSR, TUR-P

KAYNAKLAR

1. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. Eighth Edition, Volume 2 Philadelphia: Saunders; 2002; 1297-1336.
2. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, et al. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. J Urol. 1992; 147:1293-1297.
3. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol. 1989; 141(2):243-247.
4. Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. J Androl 2000; 21: 58–60.
5. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N, Temel Üroloji, 4. Baskı S:14-16
6. İnsan Anatomisi Atlası, Netter FH, Çeviri Editörü: Meserret Cumhur, 5. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2010; S:359.
7. http://www.aboutcancer.com/zonal_anatomy_0608.jpg
8. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132:474-479.
9. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet. 1991; 338:469-471.
10. McConnell JD. Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. Br J Urol. 1995; 76.
11. Roehrborn CG, Lange JL, George FW, et al. Changes in the amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age. J Clin Invest. 1987; 79:44-47.
12. Barrack ER, Bujnovszky P, Walsh PC. Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic

- tissue: Characterization of nuclear salt-resistant receptors. *Cancer Res.* 1983; 43:1107-1116.
13. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 α -reductase: two genes/two enzymes. *Ann Rev Biochem.* 1994; 63:25.
 14. Moore RJ, Gazak JM, Quebbeman JF, et al. Concentration of dihydrotestosterone and 3 β -androstenediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. *J Clin Invest.* 1979; 64:1003.
 15. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003; 61:1-7.
 16. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke P, et al. The endocrinology and development biology of the prostate. *Endocrin Rev.* 1987; 8: 338.
 17. Steiner MS. Peptide growth factors in urology. *AUA Update Series.* 1995; 14:193
 18. Traish AM, Wotiz HH. Prostatic epidermal growth factor receptors and their regulation by androgen. *Endocrinology.* 1987;121:1461.
 19. Cunha GR, Alarid ET, Turner T, et al. Normal and abnormal development of the male urogenital tract: Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl.* 1992; 13:465.
 20. Sant GR. *Pathophysiologic Principles of Urology.* Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994.
 21. Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, et al. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology and pharmacology of the bladder. *Prostate* 1990; 3:9.
 22. Caine M. Reflections on alpha-blocker therapy for benign prostate hyperplasia. *Brit J Urol.* 1995; 75:265.
 23. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterization of human alpha-1 adrenoceptor binding sites using radioligand receptor binding on slidemounted tissue sections. *J Urol.*1993; 150:2002-2006.
 24. Schwinn DA. The role of α 1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU International.* 2001; 88:27-34.
 25. Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995; 22:291.

26. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int.* 1994; 53:186-190.
27. Greene DR, Egawa S, Hellerstein DK, et al. Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1990; 36:293.
28. Jensen KM, Bruskewitz RC, Iversen P, et al. Significance of prostatic weight in prostatism. *Urol Int.* 1983; 38:173.
29. Graverson PH, Gasser TC, Wasson JH, et al. Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 1989; 141: 475.
30. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol.* 1979; 51:129-134.
31. Koch WF, Ezz el Din K, de Wildt MJ, et al. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1996; 155(1):190.
32. Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). *Elektrodiagnoz.* Ankara. Öncü Basımevi 2003; 437-463.
33. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M. (Çeviren). *Otonom sinir hastalıkları, solunum ve yutma bozuklukları.* Ankara, Günes Kitabevi, 2006; 452-480.
34. Oğul E. Temel Nöroloji. Birinci Baskı. Bursa: Nobel & Güneş, 2002; 70-72.
35. Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi: böbreküstü bezi medullası. *Textbook of Medical Physiology.* 9. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1996; 769-781.
36. Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi. 2006; 884-909.
37. Guida A. A new method of simultaneous recording of two effects of the psychogalvanic reflex (Tarchanoff effect and Fere effect) *Riv Patol Clin.* 1957; 12(6):303-1.
38. Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1987; 95 (5): 293-7.

39. Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardelli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 358-366.
40. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism Rel D* 2002; 9(3):179-183.
41. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N: *Temel Üroloji*, 1988; 835-837.
42. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterization of human alpha-1 adrenoceptor binding sites using radioligand receptor binding on slidemounted tissue sections. *J Urol*.1993; 150:2002-2006.
43. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic α 1-adrenoreceptors and uroselectivity. *Prostate*. 1997; 30:202-215.
44. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al. Identification, quantification and localization of mRNA for three distinct alpha-1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol*. 1993;150:546-551.
45. Persson K, Pandita RK, Spitsbergen JM, et al: Spinal and peripheral mechanisms contributing to hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1998; 275: 1366-73.
46. Soliven B, Maselli R, Jaspan J, Green A, Graziano H, Petersen M, Spire JP Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10:711-716.
47. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J Sympathetic skin response a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:536-542.
48. Valls-Sole J, Monforte R, Estruch R Abnormal sympathetic skin response in alcoholic subjects. *J Neurol Sci* 1991; 102:233-237.
49. Secil Y, Ozdedeli K, Altay B, Aydogdu I, Yilmaz C, Ertekin C. Sympathetic skin response recorded from the genital region in normal and diabetic women. *Neurophysiol Clin* 2005; 35:1117.
50. Ertekin C, Ertekin N, Almis S. Autonomic sympathetic nerve involvement in diabetic impotence. *Neurol Urodyn* 1989; 8: 589-598.

51. Ertekin C, Colakoglu Z, Altay B. Hand and genital sympathetic skin responses in flaccid and erectile penile states in normal potent men and patients with premature ejaculation. *J Urol* 1995; 153:76-79.
52. Guang-You ZHU, Yan SHEN Sympathetic skin response: a new test to diagnose erectile dysfunction Institute of Forensic Sciences, Ministry of Justice, China, Shanghai 200 063, China. *Asian J Androl* 2001; 3:45-48.
53. Park YC, Esa A, Sugiyama T, Kaneko S, Kurita T. Sympathetic skin response: a new test to diagnose ejaculation dysfunction. *J Urol* 1988; 139:539.
54. Drory VE, Korczyn AD Sympathetic skin response: age effect. *Neurology* 1993; 43:1818-1820.
55. Hay JE, Taylor PK, Nukada H: Auditory and inspiratory gasp evoked sympathetic skin response: Age effects. *J Neurol Sci* 1997; 48:19-23.
56. Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL, The Latencies of sympathetic skin response, *Eur Neurol* 1993; 33:65-80.
57. Wang JJ. Analysis of sympathetic skin response of 83 normal subjects. *J Clin Electroencephalogra* 1997; 6:201-203.
58. Wang JJ, Zheng ZL. Sympathetic skin response. *J Clin Electroencephalogra* 1999; 8:121-133.
59. Aramaki S. Kira Y. Hirasawa Y. A study of the normal values and habituation phenomenon of sympathetic skin response. *Am J Physiother Med Rehabil* 1997; 76(1):2-7.