

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AŞIRI AKTİF MESANE TANI, TEDAVİ VE İZLEMİNDE İDRAR
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. OKAN ALKIŞ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZAFER AYBEK

DENİZLİ-2015

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AŞIRI AKTİF MESANE TANI, TEDAVİ VE İZLEMİNDE İDRAR
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. OKAN ALKIŞ

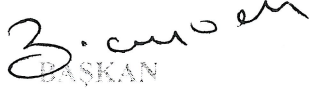
TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZAFER AYBEK

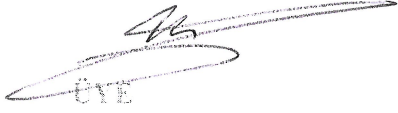
Bu tez Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafınca
2014TPF024 proje numarası ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2015

Prof. Dr. Zafer Aybek danışmanlığında Dr. Okan Akış tarafından yapılan "AAM tanıtı, tedavi ve izleminde idrar biyokimyasal belirteçlerinin rolü" başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN
Prof. Dr. Zafer AYBEK



ÜYE
Prof. Dr. Tahir TURAN



ÜYE
Prof. Dr. Ceyhan ÖZYURT

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

17...02/2015
(gün/ay/yıl)



Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Gınfer TULGUT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması aşamasında her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Zafer Aybek'e, yetişmemde büyük katkıları olan değerleri hocalarım Sayın Prof. Dr. Ömer Levent Tuncay'a, Sayın Prof. Dr., Zafer Sınık'a, Sayın Prof. Dr. Tahir Turan'a, Sayın Doç. Dr. Ali Ersin Zümrütbaş'a ve Sayın Doç. Dr. Cenk Acar'a,

Tezimin laboratuvar aşamasında birlikte çalıştığımız Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Aybek'e, Dr. Nergis Zorbozan ve tüm biyokimya laboratuvarı ekibine,

Tezimin hazırlanması aşamasında bana yardımcı olan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yetişmem ve okumamda büyük emekleri olan annem ve babama, birlikteliğimizden itibaren her zaman yanımda bana destek olan biricik eşim Gülseren Alkış'a teşekkürlerimle.....

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
MESANE ANATOMİSİ	4
Mesane Nöroanatomisi.....	5
MESANE HİSTOLOJİSİ	6
İŞEME FİZYOLOJİSİ	7
MESANE FİZYOLOJİSİ	8
Mesane Düz Kası.....	8
Mesane Duvarı Bağ dokusu	9
Mesane Mukozası	10
AŞIRI AKTİF MESANE	10
Tanım.....	10
Prevelans.....	11
AAM Fizyopatolojisi.....	11
AAM'de İdrar Biyokimyasal Belirteçleri.....	13
GEREÇ VE YÖNTEM	14
BULGULAR	16
TARTIŞMA	24
SONUÇLAR	29
KAYNAKLAR	30
EKLER	

KISALTMALAR

- AAM** – Aşırı aktif mesane
NGF – Nerve growth factor
BDNF – Brain derived neurotropic factor
GAG – Glikozaminoglikan
MCP-1 – Monosit kemotraktan protein 1
cmH₂O – Santimetre su
ml – Mililitre
Sn. – Saniye
IP₃ – Inositol trifosfat
DAG – Diaçilgliserol
Ca – Kalsiyum
ELİSA – Enzyme linked immunosorbent assay
ng – Nanogram
pg – Piko gram
mg – Miligram
L – Litre
Nm – Nanomikron
Kr – Kreatinin
SPSS – Statistical Package for Social Sciences
Ort. – Ortalama
Ss – Standart sapma
Ark. – Arkadaşları

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Kuru ve ıslak AAM'lilerde idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri.....	16
Tablo-2 Başlangıç biyokimyasal belirteç seviyeleri.....	16
Tablo-3 Tedavi öncesi ve sonrası idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri.....	17
Tablo-4 Tedaviye dirençli ve duyarlı olgularda idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri....	18
Tablo-5 Tedaviye dirençli ve duyarlı olgularda idrar biyokimyasal belirteç..... seviyelerinde azalma oranının karşılaştırması	19
Tablo-6 Tedaviye duyarlı ve dirençli olgularda tedavi öncesi AAM skoru farkı.....	19
Tablo-7 AAM skoru yüksek ve düşük olan hastaların belirteç düzeyleri ile ilişkisi.....	20
Tablo-8 Menopoz ile tedaviye direnç arasındaki ilişki.....	21
Tablo-9 Premenopozal ve prodüktif çağdaki AAM'li hastaların belirteç düzeyleri..... arasındaki ilişki	21
Tablo-10 Tedavi dirençli ve duyarlı olguların AAM tipi ile ilişkisi.....	22
Tablo-11 Obezite ile tedaviye direnç ilişkisi.....	23

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Mesane ve mesane boynu şematik görünümü.....	5
Şekil-2 Mesane ve üretra sinirsel inervasyonu.....	6
Şekil 3 Başlangıç biyokimyasal belirteç seviyeleri grafiği.....	17
Şekil 4 Tedavi öncesi ve sonrası idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri grafiği.....	17
Şekil 5 Tedaviye dirençli ve duyarlı olgulardaki biyokimyasal belirteç seviyeleri grafiği...18	18

ÖZET

AAM tanı, tedavi ve izleminde idrar biyokimyasal belirteçlerinin rolü

Dr. Okan ALKIŞ

Aşırı aktif mesane (AAM) semptomlara dayalı, etyopatogenezi net olarak ortaya konulamamış bir sendromdur. Tanısı da, semptoma dayalı olması nedeniyle subjektif ve zordur. Tedavisinde de altın standart olarak gösterilen antimuskarinikler ile sadece %50-60 oranında başarı sağlanabilmektedir. Bu durum araştırmacıları objektif bir tanı yöntemi bulmaya itmiştir. İdrar biyokimyasal belirteçleri böylelikle ortaya atılmış ve birçok araştırmacı tarafından AAM tanısında, tanı testi olarak kullanılabilen araştırılmıştır. Bu çalışmada da 4 farklı idrar biyokimyasal belirteçlerinin (BDNF, NGF, GAG, MCP-1), AAM hastalarında yüksekliği ve tedavi başarısını öngörebileceğini araştırıldı.

Çalışmaya günlük bir veya birden fazla sıkışma şikayetlerini içeren aşırı aktif mesane tanısı alan hastalardan seçildi. Tüm hastalara 3 günlük işeme günlüğü uygulandı. Bu hastalar ayırıcı tanı için muayene edildi ve üriner ultrasonografi yapıldı. İdrar tetkiki, idrar kültürü, serum kreatinini ve crp düzeyleri ölçülerek AAM ayırıcı tanısı yapıldı. Ayrıca tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası Türkçe valide edilmiş AAM sorgu formu dolduruldu. Seçilen 45 AAM hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubuna ise gönüllü hastane çalışanlarından ve yakınlarından üriner sistem şikayeti olmayan 45 sağlıklı gönüllü seçildi. Hasta grubu mevcut kılavuzlarda AAM tedavisi için önerilen solifenasin (Kinzy 5 mg) verildi. İdrar örnekleri tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından sonraki 1. ayda orta akım idrarı olarak alındı. Tüm hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerden idrar toplandıktan sonra BDNF, NGF, GAG ve MCP-1 seviyeleri SunRed marka ELİSA kitleri ile ölçüldü. İdrar kreatinini (Kr) de ölçülerek sonuçlar düzeltildi. Sonuçların analizinin ardından idrar belirteçlerinin AAM hastalarında yüksek olduğu, tedavi sonrası tedaviye duyarlı hastalarda azaldığı, ancak dirençli olgularda azalmadığı gösterildi. Tedaviye dirençli olgularda duyarlı gruba göre başlangıç belirteç düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Tedaviye direncin ise AAM skoru yüksek ve postmenopozal kadınlarda daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Özet olarak, literatürle uyumlu olarak idrar biyokimyasal belirteçlerinin (BDNF, NGF, MCP-1, GAG) AAM tanısında, subtiplerinin belirlenmesinde ve tedavi takibinde kullanılabilenliğini gösterdik. AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu hipotezini destekleyen bulgular elde ettik. Ancak tedavi başarısının öngörülebileneği hipotezini ise gösteremedik.

SUMMARY

Effects of biomarkers on OAB diagnosis and assessment of therapeutic outcome

Overactive Bladder (OAB) is a syndrome based on symptoms whose etiopathogenesis couldn't have put forward clearly. Also its diagnosis is difficult and subjective because of being based on symptoms. Only %50-60 of success rate was achieved by antimuscarinics which are shown as gold standard for treatment. This condition pushed researchers to find an objective diagnosis system. Biomarkers were put forward because of this reason and it was studied by many researchers whether it could be used or not, for OAB diagnosis.

Also in this study, 4 different biomarkers (BDNF, NGF, GAG, MCP-1) were researched on OAB patients, about the level of indicators and if it could foresee the success of medical treatment. OAB diagnosed patients, whose complaints were being in need for urinate once, or more than once a day, were chosen for the study. 3 days of voiding diary was applied for all patients. These patients were examined for diagnosis and were monitored urinary USG. OAB distinctive diagnosis was cleared by urine analysis, urine culture, measuring serum creatinin and CRP levels. Furthermore, OAB questionnaires which is validated in Turkish, applied for all patients before and after medical treatment. 45 chosen OAB patients were begun to study. 45 healthy volunteers who did not have any urinary system complaints, were chosen from hospital workers or their relatives, for control group. Solifenasin (Kinzy 5mg) which is a recommended medical treatment based on the guidelines, was given to patient group. Urine samples were collected before the medical treatment and after one month from the initiation of medical treatment, as midstream urine. After collecting all the urine samples from the patients and healthy volunteers, BDNF, NGF, GAG and MCP-1 levels were measured by SunRed labeled ELISA kits. Results are corrected, also by measuring urine creatinin (Cr). After analyzing the results, biomarkers were found at high levels in OAB patients and lowered after medical treatment in responders, but did not in patients who are refractory to treatment. There aren't any significant differences in refractory patients compared to responders about the levels of biomarkers from the beginning.

For the summary, we have shown that biomarkers could be used for OAB diagnosis, determining subtypes and assessment of therapeutic outcome. We've got findings that maintain the hypothesis of OAB which is an inflammatory process. On the other hand, we couldn't have shown the hypothesis of foreseeing the medical treatment success.

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM) tanımı, sıkışmanın ana şikayet olduğu ve genellikle artmış işeme sıklığı ve gece idrara kalkmanın eşlik ettiği yakınmalar ile seyreden ve bu semptomları açıklayabilecek herhangi bir lokal patolojik veya metabolik neden bulunmayan semptomatolojik bir tanımdır (1). AAM %12-17 arasında görülür ve yaşla birlikte insidans artar (2). Ülkemiz verilerini ortaya koymak için bizim yaptığımız 18 yaş üzeri bireylerdeki çalışmamızda çok ciddi bir oranda bu rahatsızlığın görüldüğünü tespit ettik. Bu oranlar erkeklerde %20, kadınlarda %35,7, her iki cins göz önüne alındığında ise %29.3 olarak bulundu. Eğer kişilere bu rahatsızlığı haftada bir veya daha fazla sıklıkla yaşıyor musunuz diye sorduğumuzda ise bu oranlar erkeklerde %13.3 ve kadınlarda %21.6 olarak değişmektedir. Dünya literatürüne baktığımızda bu oranların erkeklerde %6.5-%15.8, kadınlarda ise %9.3-32.6 arasında olduğunu görmekteyiz (3). AAM tanımında yer alan yakınmalardan her biri, özellikle şiddetli vakalarda yaşam kalitesini ciddi derecede olumsuz etkileyebilmektedir.

AAM patogenezi, her ne kadar tam olarak açıklanamasa da mevcut hipotezlere göre; afferent sinirlerin sensitize olarak inhibitör mekanizmaların devre dışı kalması ve primitif işeme reflekslerine benzer kasılmaların ortaya çıkması bir neden olarak gösterilmektedir. Bir diğer hipotez de detrusor myositleri arasındaki hücreler arası bağlantıların artarak bu hücrelerin kendiliğinden uyarılmasıdır (4). Dolayısıyla, etyopatogenez çoğunlukla net olarak açıklanamamaktadır ve ek olarak sistemin otonom sinir sistemi ile yoğun ilişkisi nedeniyle buna yönelik tedavilerde istenmeyen sistemik yan etkiler sık görülmektedir (5). AAM tedavisinde birçok yöntem uygulanmakla birlikte medikal tedavide ana ilaç grubunu antimuskarinik ajanlar oluşturmaktadır. Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda antimuskarinik ajanların %50-60 oranında şikayetlerde iyileşme sağladığı görülmüştür (2). Son yıllarda özellikle etkinliği arttırmadan kullanılabilirliği arttırmak üzerine çalışmalar yapılmıştır.

İnsanlarda normal mesane kontraksiyonu detrusör kasındaki muskarinik reseptörlerin asetilkolinle uyarılmasıyla olur. Organ ve reseptör alt tipleri

bakımından seçicilik, ilaçların özelliğini ve farmakokinetiğini belirler. Antimuskariniklerin yan etkilerinin çoğu mesane dışı organlardaki muskarinik reseptör inhibisyonuna bağlıdır (6). Literatürde bu yan etkiler nedeni ile %20'lerde ilaç bırakma oranı bildirilirken, %40 oranında da tedavi etkinliğinin az olması nedeniyle ilaç bırakma bildirilmiştir (7). Detrusör aşırı aktivitesinde halen kullanılan ajanların yan etkilerinin fazla olması ve istenilen inhibitör etkinin elde edilememesi nedeniyle, alternatif tedavi seçeneği sunmak amacıyla yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (5). Buna ilaveten hastalığı oluşturan yakınmaların genellikle subjektif olması, etiopatogenezin multifaktöriyel olması ve savunma mekanizmalarının net olarak bilinmemesi de yeni araştırmalara olan ihtiyacı arttırmaktadır.

Bu nedenlerle günümüzde tanıyı spesifiye edecek ve tedavi başarısını öngörecek non invaziv biyomarker arayışı doğmuştur. Bu sayede tedavi başarısı öngörülebilecek hastaların çoğunluğunun da yaşlı insanlar olduğu düşünülürse ilaç yan etkilerine maruz kalınmayacaktır. Sonuçta milyarlarca lira ödenen etkisi olmayabilecek ilaçların kullanılması önceden tespit edilerek kullanılmayacak ve ülke ekonomisine büyük katkı sağlanacaktır.

Nerve growth factor (NGF) ve *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) periferik doku ile bunu innerve eden sinirler arasında retrograd mesenger olarak rol oynayan trofik proteinlerdir (8). Periferik dokularda, NGF ve BDNF kaynağının, sinirlerin innerve ettikleri hedef dokular (düz kas hücreleri, fibroblastlar, astrositler ve diğer hücreler) olduğu tahmin edilmektedir. Mesanede işeme yolağında görevli duysal ve sempatik sinirlerin gelişiminde ve nörotransmitter salınımında görevli olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada AAM olan hastalarda idrarda NGF ve BDNF düzeyinin belirgin artmış olduğu gösterilmiştir.

İdrarda AAM tanı ve tedavisini yönlendirebilecek biyokimyasal belirteçlerin bugüne kadar bazı araştırmacılar tarafından farklı hipotezlere dayalı AAM patogenezini aydınlatmak amacı ile çalışılmıştır. NGF ve BDNF periferik doku ile bunu innerve eden sinirler arasında retrograd mesenger olarak rol oynayan trofik bir proteinlerdir . Mesane üroepiteli ve düz kas hücrelerinden salınan ve merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronal hücrelerin diferansiasyonu ve yaşamasını sağlayan NGF ve BDNF idrar düzeyleri AAM hastalarında artmaktadır

(8-11). Ayrıca şiddetli yakınmaları olan hastalarda idrar düzeyi ile korelasyon gözlenmiş, tedavi ile birlikte azalan oranların tedavi kesildikten sonra arttığı da bulunmuştur (12).

Glikozaminoglikanlar (GAG) bakterilerin ve karsinojenlerin mesane yüzeyine yapışmasını engellerler (13-14). GAG ayrıca şemsiye hücrelerinin impermeabilitesini sağlar (15-16). Üretelyal hasar sonucu GAG tabakasının kaybı mesane savunma mekanizmasının bozulmasının göstergesidir (17-18). Bu amaçla idrar GAG düzeyleri ile AAM arasında korelasyonun araştırıldığı kontrollü çalışmada AAM grubunda idrar GAG düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (19). Ancak tedavi ile GAG düzeylerinin değişimi bugüne kadar çalışılmamıştır.

AAM hastalığının inflamatuvar bir süreç olduğu dolayısıyla inflamatuvar sitokinler üretebileceği hipotezi ile AAM'li hastalarda özellikle monosit kemotraktan protein 1'in (MCP-1) idrarda yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ancak klinik izlem ve ilaç tedavisi monitörizasyonu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır (20)

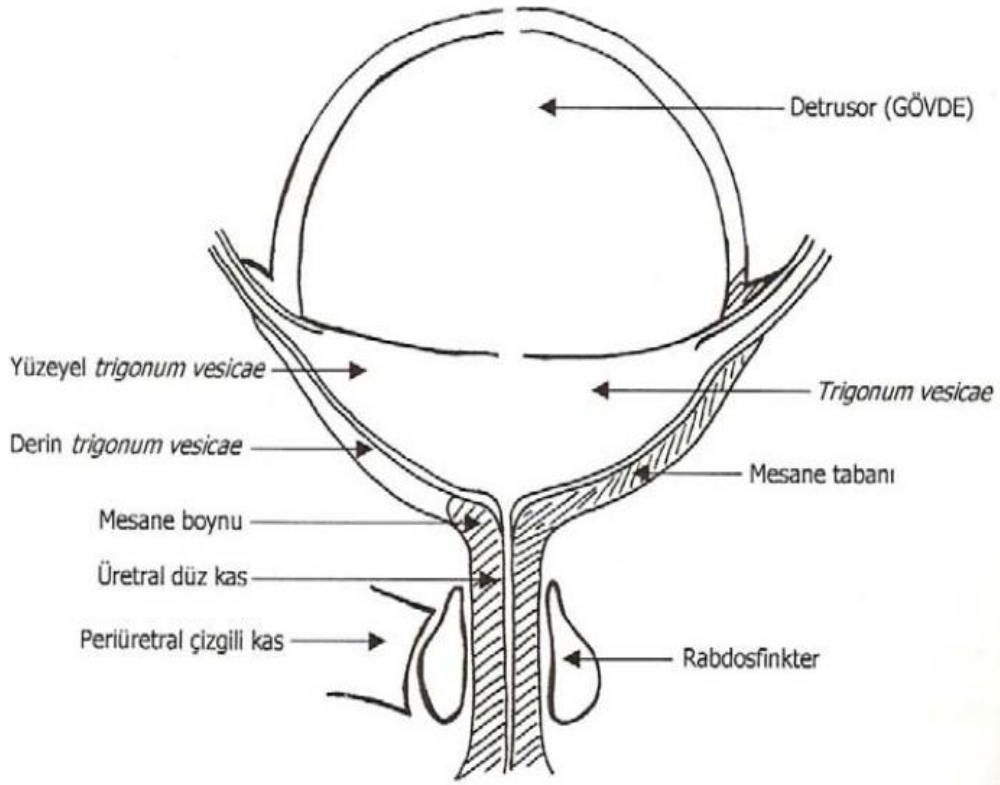
Sonuç olarak bu çalışmada farklı mekanizmaları içine alan idrar biyokimyasal belirteçleri kullanılarak (NGF, BDNF,GAG ve MCP-1) ve AAM'li hastaların idrarlarında düzeyleri ölçülerek hastalığın tanı ve şiddetini, ayrıca tedavi sonuçlarını öngörebilecek biyokimyasal belirteçler olup olmadıkları araştırılacaktır. Bu sayede gereksiz ilaç kullanımının yan etkilerinden korunulacak ve yüksek maliyetli ilaç giderleri azaltılacaktır.

GENEL BİLGİLER

AAM patogenezi, her ne kadar tam olarak açıklanamasa da mevcut hipotezlere göre; afferent sinirlerin sensitize olarak inhibitör mekanizmaların devre dışı kalması ve primitif işeme reflekslerine benzer kasılmaların ortaya çıkması bir neden olarak gösterilmektedir. Bir diğer hipotez de detrusor myositleri arasındaki hücreler arası bağlantıların artarak bu hücrelerin kendiliğinden uyarılmasıdır (4). Dolayısıyla, etyopatogenez çoğunlukla net olarak açıklanamamaktadır.

MESANE ANATOMİSİ

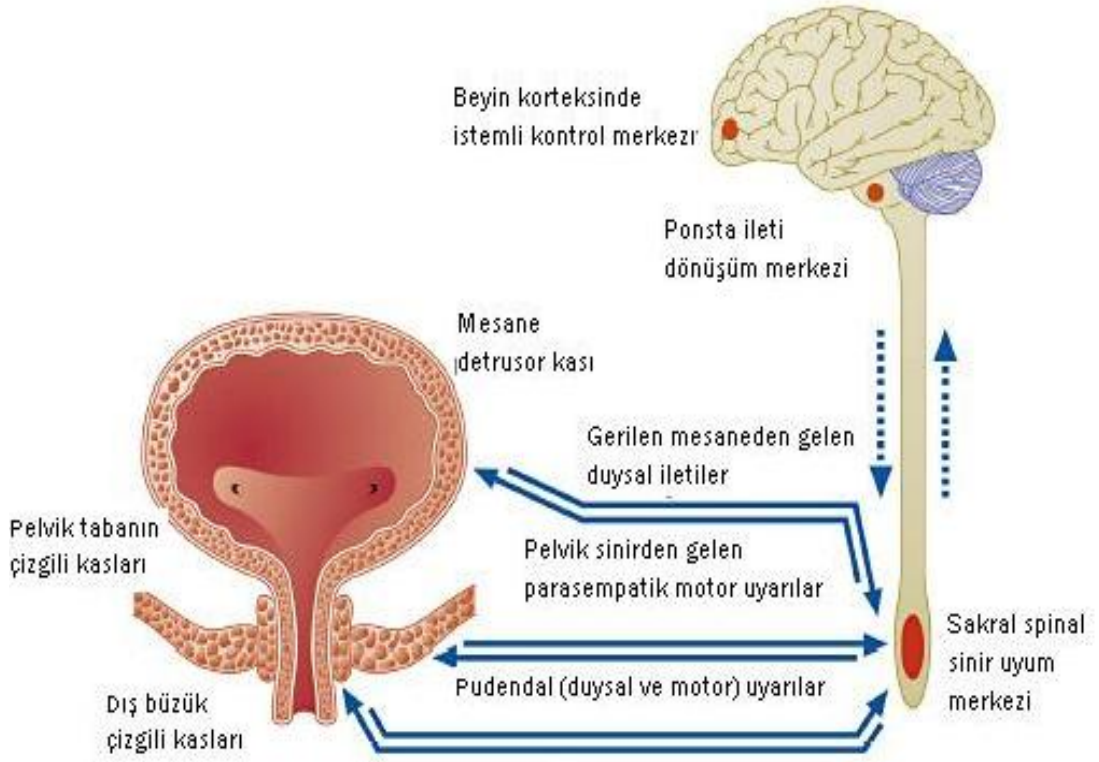
Mesane, idrarın depolanmasını ve gerektiğinde aralıklı olarak boşaltılmasını sağlayan muskuler bir organdır (2). İçte mukoza, ortada muskuler tabaka ve dışta seroza olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Temel görevi idrar depolamak olan mesanede muskuler tabaka esas fonksiyonel tabaka olan detrüör kasını oluşturmaktadır. Detrüör kasını oluşturan düz kaslar dışta longitudinal, ortada sirküler ve içte longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşur ve birçok yöne dağılırlar. Bu üç kas tabakasının lifleri mesane boynuna doğru internal sfinkteri oluştururlar (21). İnternal sfinkter gerçek bir dairesel sfinkter değildir, üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere distal yöne doğru giden detrüörün birbirlerine yaklaşan iç içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır (22). Düz kas lifleri submukozaal olarak üretra boyunca uzanarak dış sfinkter yapısına katılır. Dış sfinkter ise somatik sinirler tarafından uyarılan pelvik kasların bir parçasıdır. İç sfinkterden farklı olarak istemli çizgili kas liflerinden oluşmaktadır. Her iki sfinkterin innervasyonu farklı olup, bu da kontinasta önem taşımaktadır.



Şekil 1 :Mesane ve mesane boynu şematik görünümü

Mesane Nöroanatomi

Mesane ve üretranın efferent parasempatik lifleri S2-S4 spinal kord segmentlerinde, sempatik lifleri ise T10-L2 spinal kord segmentlerinden çıkmaktadır (23). Bu segmentlerden çıkan üç periferik sinir demeti mesane ve üretrayı innerve etmektedir (Şekil 2). Bu sinir demetleri T10-L2 seviyesinden çıkan sempatik lifleri taşıyan hipogastrik sinir, S2-S4 seviyesinden çıkan parasempatik lifleri taşıyan pelvik sinir ve somatik lifleri taşıyan pudental sinirdir (2). Hipogastrik sempatik sinir lifleri detrusörü uyarır ve üretrayı gevşetir. Pelvik parasempatik sinir lifleri detrusörü inhibe eder ve mesane ile üretrayı uyarır. Pudental sinir ise dış sfinkterin ve pelvik taban kaslarının istemli kasılmasını sağlar. Mesanenin duyuşal sinir lifleri ise viseraldir ve aşırı distansiyon sonucu oluşan ağrıyı iletir (21).



Şekil 2 Mesane ve üretra sinirsel innervasyonu

MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane mukozası transizyonel epitel ile kaplı ve ileri derecede gerilebilme özelliğine sahiptir. Mesane mukozası değişici epitel ve bağ dokusunun yaptığı lamina propria'dan oluşur. Lamina propria'yı örgü biçiminde yoğun düz kas tabakası sarar. Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur, yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümeneye uzanır. Bu hücreler genellikle polipoid ve çift çekirdeklidirler. Epitel gerildiğinde epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler yassılaştır (23). Lamina propria'nın bağ dokusu içinde birkaç mukus salgılayan beze rastlanabilir. Lamina propria'nın derin bölümü submukoza olarak kabul edilebilir. Tunika muskularis içte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal seyirli kas liflerinden oluşur. Adventisya, çok miktarda damar ve sinir içeren fibroelastik doku özelliğindedir. Adventisya dışında mesaneyi periton gevşekçe sarar (15).

İŞEME FİZYOLOJİSİ

İşeme döngüsü mesanenin dolum ve boşaltım evrelerinden oluşmaktadır (2). Normal bir mesanede, dolum evresinde mesane içi basıncı düşük, artan idrar miktarına uyum sağlayan bir detrüör ve kapalı mesane çıkımı olmalı, ayrıca istemsiz detrüör kasılmaları izlenmemelidir. Boşaltım evresinde ise yeterli güç ve sürede detrüör kasılması, düz ve çizgili kas sfinkteri seviyesinde bu kasılmaya eşlik eden direnç azalması olmalı, bunula birlikte mesane çıkımında anatomik veya işlevsel tıkanıklık bulunmamalıdır. İşemenin sinirsel kontrolü ise serebral korteks, pons, medulla spinalis ve sakral işeme merkezi ile sağlanmaktadır. Serebral korteks işemenin başlatılıp durdurulması ve kasılma şiddetinin belirlenmesinde, pons ise detrüör ile dış sfinkter uyumunun düzenlenmesinde görevlidir. İşeme esnasında da sakral merkez detrüörün uyarılıp, üretral düz kasların gevşemesini gerçekleştirmektedir (25).

Normal bir mesanede, mesane içi basınç 0-6 cmH₂O olup, 15 cmH₂O'yu aşmamalıdır (26,27). Sıkışma hissi ile beraber (300 mililitre) detrüörü gevşetip, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasındadır. İlk doluluk hissi 100-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen urgency ise 400-500 ml'de hissedilir (27). Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudental (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudental sinirler aracılığı ile detrüörün refleks inhibisyonu sağlanır (28). Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite ara nöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatik duyuşal lifler ile ince mesane afferentleri (A-delta ve C) arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur. Boşaltım evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral ponsda giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür (29). Üretral sfinkter EMG aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik inhibisyon ve parasempatik aktivasyon olur, sonuçta detrüör kasılır. Normal detrüör basınçları kadında 30 cm H₂O'nun altında, erkekte 30-50 cmH₂O arasındadır (27). İşeme sırasında karın içi basınçta artış olmamalıdır. Normal maksimum akım hızı 15-20 ml/sn olup hiçbir yaş grubunda 10ml/sn altında olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidüel idrar kalmamalıdır (29).

MESANE FİZYOLOJİSİ

Mesane duvarı mesane düz kası, stromal bağ dokusu ve mukozayı oluşturan ürotelyumdan oluşmaktadır. Bu yapıların hepsi mesane dolum ve boşaltımı evrelerinde farklı görevleri gerçekleştirmektedir. Mesane düz kas hücrelerinin kasılma özellikleri idrar depolaması ve idrar atılımı için uygun yapıdadır. Mesane fizyolojik hız ile doldurulduğunda intravezikal basınç 10 cmH₂O'un altında kalmaktadır (30). Mesane hacmi ile intravezikal basınç arasında ilişki vardır ve bu da mesane duvar gerilimini etkilemektedir. Duvar geriliminin artması mesane afferent sinirlerini uyararak mesane doluluğunun algılanmasını sağlayabileceği gibi, istemsiz mesane kasılmalarına da yol açabilir. Mesane duvarı yapısında düz kastan ayrı olarak insan mesanesi kabaca %50 kollajen ve %2 elastinden oluşur. Yaralanma, obstrüksiyon ya da denervasyon durumunda, kollajen içerik artar (31). Kasılabilir protein içeriği kollajen içeriğini aştığı zaman, aşırı gerilebilme özelliği kazanılır (komplians, uyum). Kollajen konsantrasyonu arttığında ise aksine uyum azalır (2).

Mesane Düz Kası

Mesane duvarındaki düz kas hücreleri merkezi çekirdekleri olan küçük, iğsi, çapı en fazla 5-6 mikrometre olan hücrelerdir. Düz kasın kendine özgü fizyolojik özellikleri vardır ve özel noktalarda birleşen birçok küçük, iğsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Her hücrenin kendi çekirdeği vardır. Mikroskop altında sitoplazmik çizgilenme görülmez, fakat düz kas da çizgili ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miyozin içerir. Ek olarak, bağ dokusu ve komşu düz kas hücrelerinin kasılması sırasında oluşacak gücün iletimine yardım edecek sitoskeletal intermediate filamentler bulunur. Düz kasta Z çizgisi olmasa da, benzer görevi yapan tüm sitoplazmaya dağılmış, ince ve orta boy filamentlerin yapışmasını sağlayan yoğun cisimler vardır (2).

Detrusörün diğer düz kaslara oranla daha düşük elektriksel eşleşmesi vardır. Bu özellik dolum esnasında senkronize düz kas hareketlerini engellemek için detrusörün normal özelliği olabilir. Morfolojik olarak hücreler arası bağlantı yerleri gösterilememiştir. Hücresel eşleşme özelliklerindeki değişiklik, instabil ya da yaşlı mesanelerdeki gibi inhibe edilemeyen kasılmalara yol açabilir (2). İzole detrusör

şeritleri belli miktarda spontan mekanik aktivite gösterebilir. Gastrointestinal kanalda ve uterusu gözlemlendiği gibi birleşik tetanik kasılmalar normal mesanede hiç görülmez (32).

Detrüör düz kasının kasılmasında asetilkolin M3-muskarinik reseptörlere bağlanır ve G protein üzerinden fosfolipaz C'yi aktive eder. Fosfolipazın uyarılması, inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) üretilmesini sağlar. IP3, IP3 reseptörleri üzerinden sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca) salınmasına sebep olur, ve DAG plazma membranında bulunan voltaj duyarlı Ca kanallarını düzenler. Pürinerjik reseptörler üzerine etki yapan adenozintrifosfat, membrandaki nonselektif katyonik kanalları açar, bu da voltaj duyarlı Ca kanallarını açan depolarizasyona neden olur. Her ikisi de hücre içine Ca girmesine neden olur. Hücre içi serbest Ca konsantrasyonunun artması kasılmayı tetikler ve cevabı düzenleyen, Ca ile aktive olan potasyum kanalları gibi membranda Ca ile aktive olan kanalları açar (2).

Mesane Duvarı Bağ Dokusu

Mesane duvarı stromal bağ dokusunun ana bileşenleri, proteoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde yerleşmiş kollajen ve elastindir. Ana hücreler fibroblastlardır. Stroma genellikle, damarlar ve sinirlerin arasını dolduran pasif, mekanizması az bir doku olarak görülür (33). Kollajenlerin çoğu kas lifleri dışında bağ dokusunda bulunur. Birçok farklı kollajen tipi belirlenmiştir. Mesanede en sık tip I, III ve IV kollajen görülmektedir (34). Uyumu azalmış mesaneler normal mesaneler ile karşılaştırıldığında, bağ dokusu düz kas oranında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Tip III kollajenin tip I'e oranında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Buna göre, mesanenin azalmış uyumu ve düşük depolama kapasitesi, mesane duvarında bağ dokusu içeriğindeki değişikliklere, özellikle de artmış tip III kollajene bağlı olduğu iddia edilebilir (2).

Elastin lifleri ise elastin ve amorf yapıların etrafına yerleşen mikrofibriller yapılardan oluşan amorf yapılardır. Kollajen ile karşılaştırıldığında elastin lifleri mesanede oldukça az görülmelerine karşın mesane duvarının tüm katlarında bulunurlar (35).

Stromada nonfibriller matriks büyük oranda proteoglikanlar ve sudan oluşan bir jelden meydana gelir. Proteoglikanlar, glikozaminoglikanların bağlı olduğu

glikoproteinlerdir. Proteoglikanların matrikste birleşmesi ile deformasyona maruz kaldığında, viskoz davranabilen sulu bir doku yapısı elde edilir (2).

Mesane Mukozası

Mesane fonksiyonları, idrar depolama, idrar içeriğini muhafaza etme ve uygun zaman aralıklarında işemeye yardımcı olmaktır. Mesane mukozasını oluşturan ürotelyumun bütün bu işlevlere katılan fizyolojik fonksiyonları vardır. Ürotelyum bazal hücre tabakası, ara hücre tabakası ve ürotelyumun iç yüzeyini oluşturan şemsiye hücre tabakası olmak üzere üç ana katmandan oluşur. Bu hücreler vücuttaki en büyük epitel hücreleri olup, boyutları 100-200 mikrometre arasında değişmektedir. Bu hücreler hegzagonal yapıda olup ve genişleyip gerilim altında yüzey alanlarını arttırabilme özelliğine sahiptirler. Şemsiye hücrelerinin yüzeyi glikozaminoglikan (GAG) ile kaplıdır (2).

AŞIRI AKTİF MESANE

Tanım

Aşırı aktif mesane (AAM) tanımı, sıkışmanın ana şikayet olduğu ve genellikle artmış işeme sıklığı ve gece idrara kalkmanın eşlik ettiği yakınmalar ile seyreden ve bu semptomları açıklayabilecek herhangi bir lokal patolojik veya metabolik neden bulunmayan semptomatolojik bir tanımdır (1). AAM %12-17 arasında görülür ve yaşla birlikte insidans artar (2).

Aşırı aktif mesane ve üriner inkontinans yalnızca kişinin kendisini değil, yakınlarını da etkileyen sosyal, hijyenik ve psikolojik etkileri olan bir sorundur. AAM'si olan kişilerde idrarı tutamayacak ölçüde sıkışma en sık gözlenen şikâyet olmakta ve bu olguların büyük kısmında sıkışmanın yanı sıra idrar kaçırmaya da görülmektedir (36).

Farkında olunması gereken önemli bir nokta, AAM tanımının klinik bir tanıyı temel alıyor olması ve ürodinaminin dolma fazı sırasında gözlenen anormal detrusör işlevini temel alan daha önceki tanımları tamamlar nitelikte olmasıdır (37).

Prevelans

AAM %12-17 arasında görülür ve yaşla birlikte insidans artar (2). İdrar kaçırmanın izlenmediği kuru tip AAM erkeklerde %13,4, kadınlarda ise %7,6 oranında görülmektedir. İdrar kaçırmanın da olduğu ıslak tip AAM erkeklerde %2,6, kadınlarda %9,3 oranında görülmektedir (2). Ülkemiz verilerini ortaya koymak için bizim yaptığımız 18 yaş üzeri bireylerdeki çalışmamızda ise çok ciddi bir oranda bu rahatsızlığın görüldüğünü tespit ettik. Bu oranlar erkeklerde %20, kadınlarda %35,7, her iki cins göz önüne alındığında ise %29,3 olarak bulundu. Eğer kişilere bu rahatsızlığı haftada bir veya daha fazla sıklıkla yaşıyor musunuz diye sordüğümüzde ise bu oranlar erkeklerde %13,3 ve kadınlarda %21,6 olarak değişmektedir. Dünya literatürüne baktığımızda bu oranların erkeklerde %6,5-%15,8, kadınlarda ise %9,3-32,6 arasında olduğunu görmekteyiz (3) .

Yapılan prevelans çalışmalarında ırklar ve etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar saptanmamıştır (38).

AAM Fیزیopatolojisi

Aşırı aktif mesane ve detrüör aşırı aktivitesinin kesin neden ya da nedenleri henüz bilinmemektedir. Bunun sebeplerinden biri, AAM'nin klinik ve semptomatik bir tanı olması ve bu durumun güvenilir hayvan modellerinin geliştirilmesini güçleştirmesidir (37).

Aşırı aktif mesane ve detrüör aşırı aktivitesinin nedenlerine ilişkin olarak üç ana teori ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki, istem dışı detrüör kasılmalarının ortaya çıkabilmesi için düz kasta bazı değişikliklerin olması gerektiğini ileri süren miyojenik ya da kas ile ilişkili teoridir (39). Buna göre, detrüör kasının kısmi denervasyonu, düz kasın özelliklerini değiştirerek hücreler arasında artmış eksitabilite (uyarım) ve elektriksel bağlantılara yol açar. Detrüör kasının herhangi bir kısmında ortaya çıkan lokal bir kasılma mesane duvarı boyunca yayılarak tüm mesanede koordine miyojenik kasılmalara yol açacaktır. Ayrıca, detrüör aşırı aktivitesinde, kas hücreleri arasında birbirine çok yakın bağlantılar ve ara bağlantıların sayısında artış gibi, kasılmanın detrüör kası boyunca normalde olduğundan daha geniş bir oranda yayılmasını kolaylaştırabilecek tipik değişiklikler gözlenir.

Nörojenik ya da sinirler ile ilişkili olan ikinci teoride ise, beyin ya da omurilikteki santral inhibitör yollarda oluşan hasarlar ya da mesanedeki periferik afferent sinir uçlarının duyarlı duruma gelmesinin, detrüör aşırı aktivitesini tetikleyen ilkel işeme reflekslerini açığa çıkarabileceği ileri sürülmektedir. Bu durum beyinde suprapontin inhibisyonu azaltarak detrüör aşırı aktivitesine yol açan veya omurilikteki aksonal yollarda ilkel spinal mesane reflekslerini ortaya çıkaracak bir hasara bağılı olabilir. Beyin hasarı ayrıca, sakral aktivitenin yeniden düzenlenmesine ve C tipi liflerden oluşan mesane afferent nöronları ile tetiklenebilen yeni reflekslere yol açacak sinaptik plastisite mekanizmaları aracılığı ile ya da mesanedeki afferent nöronların aşırı duyarlı duruma gelmesine yol açan mekanizmalar aracılığı ile ilkel işeme reflekslerinin yeniden belirmesine yol açabilir. Bu nedenle multipl skleroz, Parkinson ya da serebrovasküler hastalıklarda nörojenik nedenlere bağılı detrüör aşırı aktivitesi görülebilir (2).

Üçüncüsü ise, daha sonra ortaya atılan ve detrüör kasının modüler olduğunu, diğer bir deyişle dairesel kas alanlarından oluştuğunu ileri süren otonom mesane teorisidir. Toplu olarak miyovezikal pleksus olarak adlandırılan her bir intramural mesane ganglionu ya da interstisyel hücre düğüümü ile innerve edilen alan ayrı bir modül olarak tanımlanır. Düğüüm ya da modüllerin aktiviteleri arasında senkronizasyon olabilir ve bu da mesane duvarındaki intramural sinir ya da interstisyel hücre ağıları aracılığı ile veya kas hücreleri arasında doğrudan iletişim yolu ile ilerleyebilir. Bu teoriye göre, mesanenin normal dolum evresinde işemeye yol açmayan kasılmalar ve fazık sensör akımlardan oluşan otonom bir aktivite söz konusudur. Patolojik durumlarda bu temel mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler dengeyi değiştirebilir. Sonuçta aşırı miktarda eksitatör akım ya da inhibitör akımlarda bir yetmezlik oluşması otonom aktivitenin uygun olmayan bir tarzda artıp detrüör kasının aşırı aktivitesine eğilim oluşturur. Bunun dışında, modüller arasındaki iletişimi arttıran her faktör yine detrüör kasının aşırı aktivitesine eğilim oluşturabilir (2). Özet olarak, AAM ve detrüör aşırı aktivitesinin fizyopatolojisinde mesanenin afferent ve efferent sinir iletim yollarında oluşan hasarlar yer alır. Bunlar arasında, afferent uyarı ile başaııkabilme kapasitesinin azalması, afferent aktivitenin artışı, suprapontin inhibisyonun azalması ve

kontraksiyona aracılık etmek üzere salınan mediatörlere karşı duyarlılığın artması, sayılabilir (2).

AAM'de İdrar Biyokimyasal Belirteçleri

NGF ve BDNF periferik efektör doku ile bunu innerve eden sinirler arasında retrograd mesenger olarak rol oynayan trofik proteinlerdir (8). Periferik dokularda, NGF ve BDNF kaynağının, sinirlerin innerve ettikleri hedef dokular (düz kas hücreleri, fibroblastlar, astrositler ve diğer hücreler) olduğu tahmin edilmektedir. Mesanede işeme yolağında görevli duysal ve sempatik sinirlerin gelişiminde ve nörotransmitter salınımında görevli olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada AAM olan hastalarda idrarda NGF ve BDNF düzeyinin belirgin artmış olduğu gösterilmiştir.

İdrarda AAM tanısı ve tedavisini yönlendirebilecek biyokimyasal belirteçler bugüne kadar bazı araştırmacılar tarafından farklı hipotezlere dayalı AAM patogenezini aydınlatmak amacıyla çalışılmıştır. NGF ve BDNF periferik efektör doku ile bunu innerve eden sinirler arasında retrograd mesenger olarak rol oynayan trofik bir proteinlerdir. Mesane üroepiteli ve düz kas hücrelerinden salınan ve merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronal hücrelerin diferansiasyonu ve yaşamasını sağlayan NGF ve BDNF idrar düzeyleri AAM hastalarında artmaktadır (9-11).

GAG bakterilerin ve karsinojenlerin mesane yüzeyine yapışmasını engellerler (13-14) GAG ayrıca şemsiye hücrelerinin impermeabilitesini sağlar (15-16). Üretelyal hasar sonucu GAG tabakasının kaybı mesane savunma mekanizmasının bozulmasının göstergesidir (17-18).

AAM hastalığının inflamatuvar bir süreç olduğu dolayısıyla inflamatuvar sitokinler üretebileceği hipotezi ile AAM'li hastalarda özellikle MCP-1'in idrarda yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (19).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 22/05/2014 tarih ve 03 sayılı; ayrıca T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 13.06.2014 tarih ve 26247029-514-04-01 sayılı onayı alınarak, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğinde 45 AAM hastası ve 45 sağlıklı gönüllü üzerinde yapıldı.

Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin Seçimi ve Değerlendirilmesi

Hasta grubu günlük bir veya birden fazla sıkışma şikayetlerini içeren aşırı aktif mesane tanısı alan hastalardan seçilmiştir. Tüm hastalara 3 günlük işeme günlüğü uygulandı. Bu çalışmaya nörojen mesaneli, mesane çıkım tıkanıklığı ve taş, tümör gibi üriner sistem hastalıkları veya enfeksiyonu olan hastalar alınmamıştır. Bu hastalar ayırıcı tanı için muayene edildi ve üriner ultrasonografi yapıldı. İdrar tetkiki, idrar kültürü, serum kreatinini, serum crp düzeyleri ölçülerek AAM ayırıcı tanısı yapıldı. Ayrıca tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası türkçe valide edilmiş AAM sorgu formu dolduruldu. Hasta grubunda, üroflovetri değerlerinde tepe akım hızı 10 ml/sn'den daha az olan hastalara basınç akım çalışması yapılarak mesane çıkım tıkanıklı olmadığı gösterildi. Bayanlarda ise stres idrar kaçırma yakınması olmayan hastalar seçildi. Beraberinde alt üriner sistem fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Seçilen 45 AAM hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise gönüllü hastane çalışanlarından ve yakınlarından üriner sistem şikayeti olmayan kişilerden seçildi. 45 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu mevcut kılavuzlarda AAM tedavisi için A derecesinden önerilen standart medikal tedavilerden biri olan solifenasin (Kinzy 5 mg) standart dozlarda verildi. İdrar örnekleri tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından sonraki 1. ayda orta akım idrarı olarak alındı. İdrar örnekleri 5000g de 10 dk santrifüj edilip süpernatantı ayrıldıktan sonra çalışma yapılana kadar – 20 derecede saklandı. Öykü fizik muayenesinde anormallik saptanmayan ve idrar tetkiklerinde eritrositüti ve lökositüri bulunmayan sağlıklı gönüllülere idrar örneği alınması dışında başka bir şey yapılmadı. Tüm idrar örnekleri AAM ve kontrol gruplarında dolu mesaneden elde edildi.

İdrar Biyokimyasal Belirteçlerinin Ölçümü

Tüm hasta ve kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerden idrar toplandıktan sonra -20 derecede saklanan idrarlarda BDNF, NGF, GAG ve MCP-1 seviyeleri SunRed marka ELİSA kitleri ile BDNF için 0,1-10 ng/ml, NGF için 8-2000 pg/ml, MCP-1 için 4-1000 ng/L, GAG için 0,5-200 mg/L duyarlılık aralığında üretici firmanın talimatlarına uygun olarak 450 nm dalga boyu altında optik dansitesi ölçüldü. Ardından konsantrasyon ve optik dansite değerleri ile ilişkili değerlerin standartlarına uygun olarak, doğrusal olmayan regresyon denklemi ile örneklerin konsantrasyonu hesaplandı. İdrar kreatinini (Kr) de ölçülerek sonuçlar düzeltildi.

İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Sayı, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanılmıştır. Niteliksel gruplu değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edilmiştir.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark t-testi, bağımlı gruplar arasındaki fark eşleşmiş t-testi ile analiz edilmiştir.

Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya alınan 45 gönüllü hasta ve 45 sağlıklı gönüllünün 21'i (%46,7) erkek, 24'ü kadın(%53,3) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 49,1 ($\pm 14,7$), kontrol grubunun ise 35,1 ($\pm 12,6$) saptandı.

AAM tanılı hastaların 29'u kuru tip (%64,5),16'sı ise ıslak tip (%35,5) idi. Bu 16 hastanın 11'i (% 68,7) kadın, 5'inin (% 31,3) erkek olduğu tespit edildi. Kuru ve ıslak tip AAM'li hastaların idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,000<0,05$) bulunamamıştır (Tablo 1) .

Tablo 1; Kuru ve ıslak AAM'lilerde idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri

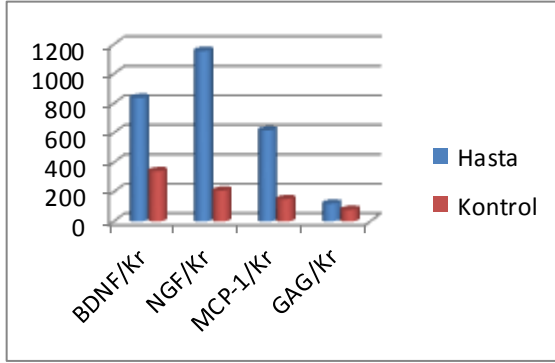
	Grup	N	Ort.	Ss	t	p
BDNF/Kr (ng/ml)	Kuru	29	834,603	328,383	-0,099	0,922
	Islak	16	844,263	286,357		
NGF/Kr (pg/ml)	Kuru	29	1 183,897	321,113	0,561	0,640
	Islak	16	1 106,969	602,471		
MCP-1/Kr (ng/ml)	Kuru	29	607,514	311,613	-0,299	0,766
	Islak	16	635,690	284,168		
GAG/Kr (ng/ml)	Kuru	29	116,705	41,281	-0,714	0,479
	Islak	16	126,188	45,079		

BDNF/Kr, NGF/Kr, MCP-1/Kr ve GAG/Kr seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,000<0,05$) yüksek bulunmuştur (Tablo 2) (Şekil 3) .

Tablo 2; Başlangıç biyokimyasal belirteç seviyeleri

	Grup	N	Ort.	Ss	t	p
BDNF/Kr (ng/ml)	Hasta	45	838,038	310,804	9,098	0,000
	Kontrol	45	340,382	195,034		
NGF/Kr (pg/ml)	Hasta	45	1 156,544	436,744	14,256	0,000
	Kontrol	45	208,161	91,694		
MCP-1/Kr (ng/ml)	Hasta	45	617,532	299,178	10,046	0,000
	Kontrol	45	151,442	85,780		
GAG/Kr (ng/ml)	Hasta	45	120,077	42,406	3,996	0,000
	Kontrol	45	78,358	55,732		

Şekil 3; Başlangıç biyokimyasal belirteç seviyeleri grafiği

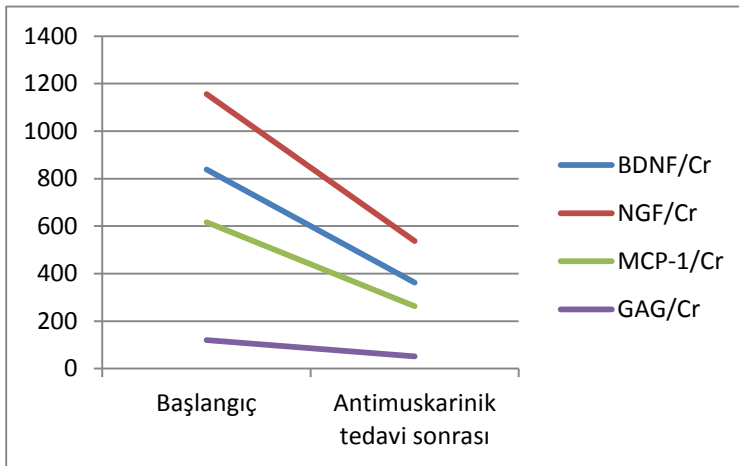


AAM tanısı alan hastalara 1 ay boyunca solifenasin (Kinzy 5 mg) tablet günde bir kez verildi. 1 aylık tedavi sonrası idrar BDNF/Kr, NGF/Kr, MCP-1/Kr ve GAG/Kr seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,000<0,05$) bir düşme olduğu görüldü (Tablo 3) (Şekil 4).

Tablo 3; Tedavi öncesi ve sonrası idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri

Ölçümler	Önce		Sonra		N	t	p
	Ort.	Ss	Ort.	Ss			
BDNF/Kr (ng/ml)	838,038	310,804	362,376	247,695	45	10,855	0,000
NGF/Kr (pg/ml)	1 156,544	436,744	537,667	400,418	45	8,617	0,000
MCP-1/Kr (ng/ml)	617,532	299,178	263,600	191,312	45	9,111	0,000
GAG/Kr (ng/ml)	120,077	42,406	51,143	44,317	45	8,892	0,000

Şekil 4; Tedavi öncesi ve sonrası idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri grafiği

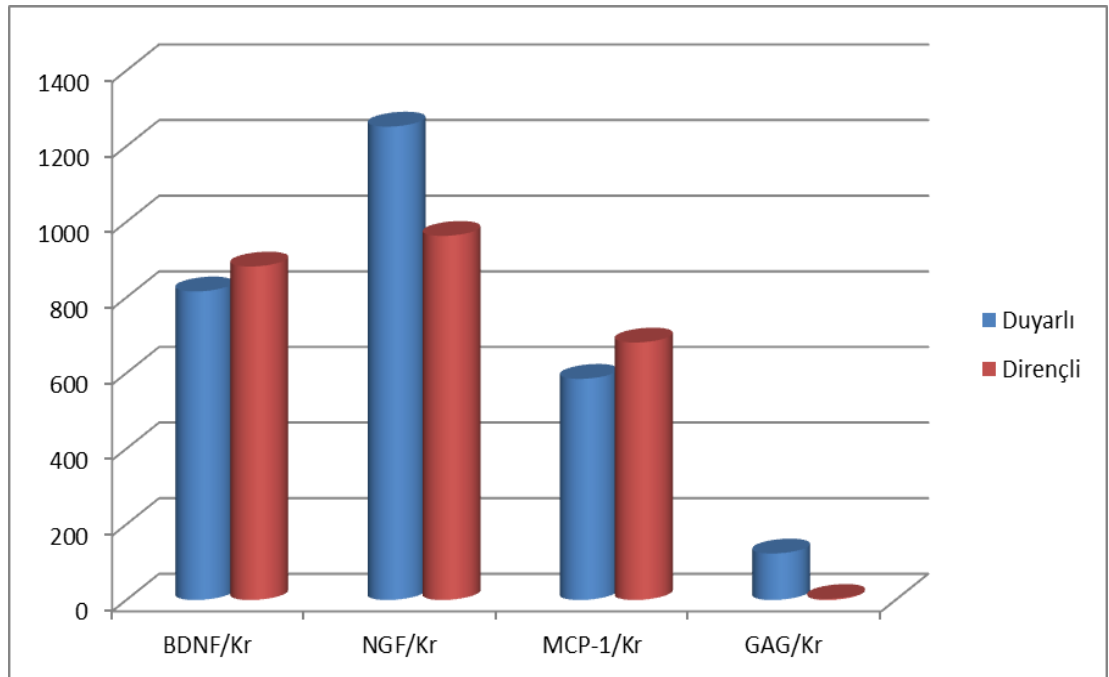


AAM tanısı sonrası 1 aylık solifenasin (Kinzy 5 mg) tedavisi alan 45 hastadan 15'inin (%33,3) şikayetleri gerilemedi ve dirençli AAM olarak kabul edildi. Diğer 30 hastanın ise (%66,6) şikayetleri geriledi. Tedaviye dirençli grup ile tedaviye yanıt alınan grup arasında tedavi öncesi idrar biyokimyasal belirteç düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,000<0,05$) bulunamamıştır (Tablo 4) (Şekil 5). Tedavi sonrası biyokimyasal belirteç düzeylerindeki azalma oranları karşılaştırıldığında ise tedaviye duyarlı gruptaki azalma dirençli gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 5).

Tablo 4 ;Tedaviye dirençli ve duyarlı olgularda idrar biyokimyasal belirteç seviyeleri

	Tedaviye yanıt	N	Ort.	Ss	t	p
BDNF/Kr (ng/ml)	Var	30	816,040	305,390	0,667	0,508
	Yok	15	882,033	327,566		
NGF/Kr (pg/ml)	Var	30	1252,933	348,757	2,181	0,072
	Yok	15	963,767	536,476		
MCP-1/Kr (ng/ml)	Var	30	585,439	278,511	1,018	0,314
	Yok	15	681,719	337,654		
GAG/Kr (ng/ml)	Var	30	123,942	27,830	0,862	0,505
	Yok	15	112,347	62,861		

Şekil 5; Tedaviye dirençli ve duyarlı olgulardaki biyokimyasal belirteç seviyeleri grafiği



Tablo 5; Tedaviye dirençli ve duyarlı olgularda idrar biyokimyasal belirteç seviyelerinde azalma oranının karşılaştırması

	Tedaviye yanıt	N	Ort	Ss	t	p
BDNF/Kr değişimi	Var	30	561,076	235,923	3,996	0,000
	Yok	15	304,833	330,691		
NGF/Kr değişimi	Var	30	850,033	395,790	6,181	0,000
	Yok	15	156,533	248,005		
MCP-1/Kr değişimi	Var	30	401,096	267,880	5,018	0,000
	Yok	15	209,570	124,658		
GAG/Kr değişimi	Var	30	90,731	33,288	4,962	0,000
	Yok	15	25,382	26,245		

AAM semptom skoru ortalaması; başlangıçta, tedaviye duyarlı grupta 21,4 ($\pm 4,7$) iken dirençli grupta 24,9 ($\pm 4,9$) olarak saptandı. AAM semptom skoru ortalaması tedaviye dirençli grupta duyarlı gruba göre istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,025$) yüksek saptandı. Tedavi sonrasında ise AAM semptom skoru duyarlı grupta 4,3 ($\pm 1,8$)'e gerilerken dirençli grupta ise 22,6 ($\pm 4,5$) olarak saptandı (Tablo 6). AAM semptom skoru yüksek olan hastaların başlangıç biyokimyasal belirteç düzeyleri ile AAM semptom skoru düşük olan hastalarınki ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 6; Tedaviye duyarlı ve dirençli olgularda tedavi öncesi AAM skoru farkı

	Tedaviye yanıt	N	Ort.	Ss	t	p
AAM skoru	Var	30	21,40	4,760	-2,324	0,025
	Yok	15	24,93	4,906		

Tablo 7; AAM skoru yüksek ve düşük olan hastaların belirteç düzeyleri ile ilişkisi

	AAM Skor	N	Ort.	Ss	t	p
BDNF/Kr	Yüksek	22	846,872	264,890	-0,184	0,855
	Düşük	23	829,587	355,060		
NGF/Kr	Yüksek	22	1093,068	532,423	0,953	0,346
	Düşük	23	1217,260	320,962		
MCP-1/Kr	Yüksek	22	648,377	287,551	-0,672	0,505
	Düşük	23	588,027	313,410		
GAG/Kr	Yüksek	22	124,530	50,420	-0,685	0,497
	Düşük	23	115,817	33,631		

Kadınlarda tedaviye dirençli ve duyarlı grupların menopoz durumları karşılaştırıldığında; postmenopozal kadınlarda tedaviye direncin istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu ($p=0,024$) saptandı (Tablo 8). AAM'li postmenopozal kadınlar ile prodüktif çağıdaki kadınların idrar biyokimyasal belirteç düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 8; Menopoz ile tedaviye direnç arasındaki ilişki

			Tedaviye yanıt		Total
			var	yok	
menopoz	yok	olgu	8	1	9
		% menopoz	88,9%	11,1%	100,0%
		% tedaviye yanıt	57,1%	10,0%	37,5%
		% Total	33,3%	4,2%	37,5%
	var	olgu	6	9	15
		% menopoz	40,0%	60,0%	100,0%
		% tedaviye yanıt	42,9%	90,0%	62,5%
		% Total	25,0%	37,5%	62,5%
Total	olgu		14	10	24
	% menopoz		58,3%	41,7%	100,0%
	% tedaviye yanıt		100,0%	100,0%	100,0%
	% Total		58,3%	41,7%	100,0%

Tablo 9; Premenopozal ve prodüktif çağıdaki AAM'li hastaların belirteç düzeyleri arasındaki ilişki

	Menopoz	N	Ort.	Ss	t	p
BDNF/Kr	Postmenopozal	15	795,800	347,566	-1,192	0,240
	Prodüktif	9	799,156	289,057		
NGF/Kr	Postmenopozal	15	998,266	447,597	-1,760	0,086
	Prodüktif	9	1235,683	416,234		
MCP-1/Kr	Postmenopozal	15	725,710	336,971	1,755	0,118
	Prodüktif	9	563,442	268,156		
GAG/Kr	Postmenopozal	15	122,266	39,920	0,242	0,810
	Prodüktif	9	118,981	44,219		

AAM hastalarında tedaviye duyarlı ve dirençli gruplarda ıslak ve kuru olmak üzere AAM subtipleri ile ilişkisini inceledik. Islak tipte AAM'li hastalarda tedaviye direncin kuru tipte AAM'li hastalara göre daha yüksek olduğu görülse de istatistiksel anlamlı fark ($p=0,078$) saptanamadı (Tablo 10).

AAM hastalarında tedaviye direncin obezite ile ilişkisini incelediğimizde obezite ile tedaviye direnç arasında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,393$) saptanamadı (Tablo 11).

Tablo 10; Tedavi dirençli ve duyarlı olguların AAM tipi ile ilişkisi

		Tedaviye yanıt		Total
		var	yok	
AAM kuru	Olgu	22	7	29
	% kuru-ıslak AAM	75,9%	24,1%	100,0%
	% tedaviye yanıt	73,3%	46,7%	64,4%
	% Total	48,9%	15,6%	64,4%
AAM ıslak	Olgu	8	8	16
	% kuru-ıslak AAM	50,0%	50,0%	100,0%
	% tedaviye yanıt	26,7%	53,3%	35,6%
	% Total	17,8%	17,8%	35,6%
Total	Olgu	30	15	45
	% kuru-ıslak AAM	66,7%	33,3%	100,0%
	% tedaviye yanıt	100,0%	100,0%	100,0%
	% Total	66,7%	33,3%	100,0%

Tablo 11; Obezite ile tedaviye direnç ilişkisi

			Tedaviye yanıt		Total
			var	yok	
BMİ	Normal	Olgu	14	5	19
		% BMİ (normal-kilolu)	73,7%	26,3%	100,0%
		% tedaviye yanıt	46,7%	33,3%	42,2%
		% Total	31,1%	11,1%	42,2%
	Kilolu	Olgu	16	10	26
		% BMİ (normal-kilolu)	61,5%	38,5%	100,0%
		% tedaviye yanıt	53,3%	66,7%	57,8%
		% Total	35,6%	22,2%	57,8%
Total		Olgu	30	15	45
		% BMİ (normal-kilolu)	66,7%	33,3%	100,0%
		% tedaviye yanıt	100,0%	100,0%	100,0%
		% Total	66,7%	33,3%	100,0%

TARTIŞMA

AAM semptomlara dayalı, etyopatogenezi net olarak ortaya konulamamış bir sendromdur. Tanısı da, semptoma dayalı olması nedeniyle subjektif ve zordur. Bu durum araştırmacıları objektif bir tanı yöntemi bulmaya itmiştir. İdrar biyokimyasal belirteçleri böylelikle ortaya atılmış ve birçok araştırmacı tarafından AAM tanısında, tanı testi olarak kullanılabileceği araştırılmıştır. Antunes-Lopes ve ark. tarafından yapılan çalışmada, idrar BDNF/Kr ve NGF/Kr seviyelerinin AAM hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Yine Qu ve ark. tarafından yapılan 8 çalışmayı içeren meta analizde idrar NGF seviyelerinin AAM hastalarında belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde idrar BDNF/Kr ve NGF/Kr seviyelerinin AAM hastalarında belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine literatürde AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu teorisinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda idrar GAG ve inflamatuvar sitokinlerden olan MCP-1 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da MCP-1/Kr ve GAG/Kr seviyeleri literatürde Siracusano ve ark. ve Ghoniem ve ark.'nın çalışmalarında olduğu gibi yüksek bulunmuştur (18-19) .

AAM toplumda sık görülmekte ve yaşam kalitesini oldukça fazla etkileyebilmektedir. Çünkü ne zaman ortaya çıkacağı belli olmayan ani bir sıkışma hissi ve beraberinde olabilen idrar kaçırma, hastalara evleri dışında sürekli tuvalet ihtiyacı korkusu yaşatmaktadır. Bu da hastaların zamanla sosyal çevreden uzaklaşarak yalnızlaşmasına, hatta depresyona kadar varan sıkıntılara neden olabilmektedir (40). Ayrıca geceleri idrar yapma hissi ile sık uyanma; uyku bozukluğuna, gündüzleri uykusuzluğa bağlı performans düşüklüğüne yol açabilir. Ayrıca yaşlı popülasyonda geceleri ani idrar hissi ile tuvalete koşarken düşme sonrası ciddi travmaya neden olabilmektedir (41). Tüm bu sıkıntılara neden olabilen ve toplumda sıklıkla görülen AAM'nin tedavisi ise beslenme önerileri, zamanlı işeme, pelvik taban egzersizleri ile beraber verilen solifenasin, oksibutin, tolterodin, fesoterodin, trospiyum ve propiverin gibi antimuskarinik ilaçlardır. Ancak, bu tedavi ile sadece %50-60 oranında başarı sağlanabilmektedir (42). Bununla birlikte tedavide verilen antimuskariniklerin önemli ölçüde ilaç bırakma oranına neden olabilen ağız kuruluğu, konstipasyon, göz kuruluğu, görme bulanıklığı

gibi yan etkilere yol açmaktadır. Bu da araştırmacıları hastalığın etyopatogenezi ortaya çıkaracak, farklı tedavi yöntemleri bulmayı sağlayacak, tedavi monitorizasyonunu sağlayabilecek araştırmalara itmektedir. Biz de bu fikirden yola çıkarak AAM tanısı koyulan 45 hastaya solifenasin tedavisi başladık. Bir aylık tedavi sonrası literatürle uyumlu olarak %66,6 oranında (30 hastada) Şikayetlerde iyileşme sağlandığını gösterdik. Hastalara tedavi öncesi doldurulan Türkçe valide edilmiş AAM sorgu formu sonuçlarına göre tedaviye duyarlı grupta AAM skorunda belirgin düşme görüldü. Ancak tedaviye dirençli grupta AAM skorunda anlamlı değişiklik saptanmadı. Yine tedavi sonrası yüksek olan idrar BDNF/Kr, NGF/Kr, MCP-1/Kr ve GAG/Kr seviyelerinde belirgin azalma olduğunu gösterdik. Literatürde de Antunes-Lopes ve ark.'nın yaptığı 40 sağlıklı gönüllü ve 37 AAM hastasını içeren çalışmada, AAM hastalarında idrar BDNF/Kr ve NGF/Kr oranları 3 aylık yaşam tarzı değişiklikleri ve antimuskarinik tedavi sonrası anlamlı olarak gerilediği gösterilmiştir (43). Yine Bhide ve ark.'nın hazırladığı 20 çalışmanın değerlendirildiği derlemede bizim çalışmamızla uyumlu olarak idrar biyokimyasal belirteçleri düzeylerinde antimuskarinik tedavi ile belirgin düşme olduğu gösterilmiştir (44) . Ancak bu derlemede mevcut bulgularla inflamatuvar sitokinlerin sadece AAM'ye özgü olmadığı, BDNF ve NGF'nin daha spesifik ve umut veren belirteçler olduğu belirtilmiştir. Ancak, farklı idrar biyokimyasal belirteçler ile yapılan birçok klinik çalışma olmasına rağmen bu çalışmalarda kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmalardaki hasta sayılarının sınırlı olmasının yanında bu belirteçlerin AAM tanısında objektif tek tanı yöntemi olan ürodinamik incelemenin yerini alabilmesi için ürodinami ile karşılaştırılmalı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

AAM sendromunun başlıca semptomu sıkışma hissidir ve sık idrara çıkma, ve gece idrar yapmak için uyanma genellikle eşlik eder. Sıkışma hissi sıkışma tipi idrar kaçırma ile beraber veya kuru olabilir. AAM hastalarının yaklaşık olarak üçte biri sıkışma tipi idrar kaçırmanın eşlik ettiği ıslak tiptir. Islak tip AAM daha çok kadınlarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 45 hastanın 16'sının (%35,5) ıslak tipte olduğu belirlendi. Bu 16 hastanın 11'i (% 68,7) kadın olduğu tespit edildi. Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ıslak tipte AAM'li hastalarda, idrar NGF düzeylerinin kuru tipte AAM'li hastalardan yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Yine Qu ve ark. tarafından yapılan 8 çalışmayı içeren meta

analizde de NGF düzeylerinin ıslak tipte AAM'li hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu farkın nedeni olarak; AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu ve buna bağlı olarak ıslak tipte AAM'de inflamasyonun daha yoğun olduğu hipotezi ileri sürülmektedir. Islak ve kuru tip AAM arasındaki bu fark idrar biyokimyasal belirteçlerinin AAM subtiplerinin ayırımında kullanılabilmesi belirtilmiştir (39). Ancak Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada 17'si kuru, 17'si ıslak tipte seçilen 34 hastanın idrar NGF düzeylerinde anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da çalışılan 4 biyokimyasal belirteçte de (BDNF, NGF, MCP-1, GAG) ıslak ve kuru tipte AAM'li hastalarda anlamlı farklılık saptanamadı.

AAM sendromunun tanısının zor olduğu kadar tedavisi de sıkıntılı ve zordur. Bu hastalara tanının ardından birinci basamak tedavi olarak beslenme alışkanlıkları, zamanlı işeme, sıvı kısıtlaması, pelvik taban egzersizleri gibi konservatif yöntemler veya beraberinde oral antimuskarinik önerilmektedir. Ancak kılavuzlarda altın standart tedavi olarak önerilen antimuskarinikler hastaların ancak %50-60'ında şikayetlerini giderebilmektedir. Ayrıca bu ilaçların mesaneye selektif olmaması nedeniyle farklı sistemik yan etkileri görülmekte ve buna bağlı olarak anlamlı oranda ilaç bırakma gözlenmektedir. Etkinlik ilaç dozu yükseltilebilir, ancak bu da yan etkilerin artmasına ve ilaç bırakma oranının artmasına neden olmaktadır. Medikal tedaviye dirençli olgularda ikinci basamak invaziv tedavi seçeneklerine geçilebilir. Bunlar, mesane içine ilaç uygulamaları, nöromodülasyon ve augmentasyon, üriner diversiyon gibi majör cerrahi yöntemlerdir. AAM tedavisindeki bu zorluklar araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri ve tedavi monitorizasyonunu sağlayacak, tedavi başarısını öngörebilecek tanısal girişimler aramaya itmiştir. Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada antimuskarinik tedaviye dirençli AAM'li 34 hastanın (17 kuru tip, 17 ıslak tip AAM) idrar NGF/Kr seviyelerinin 3 aylık solifenasin tedavisi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak idrar BDNF/Kr, NGF/Kr, MCP-1/Kr ve GAG/Kr seviyelerinde 1 aylık solifenasin tedavisi sonrası anlamlı düşüş izlenmedi. Bununla birlikte 4 farklı idrar biyokimyasal belirteç (BDNF, NGF, MCP-1, GAG) seviyelerini tedaviye duyarlı ve dirençli grupta karşılaştırarak, tedavi dirençli grupta duyarlı gruba göre tedavi öncesi biyokimyasal belirteç düzeyinde anlamlı bir yükseklik olabileceğini, bunun da tedavi başarısını

tedavi öncesi öngörülebileceği hipotezini araştırdık. Ancak çalışmamızda tedaviye duyarlı ve dirençli grup arasında, tedavi öncesi idrar biyokimyasal belirteç düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptayamadık.

Son yıllarda AAM etyopatogenezi ortaya koymak, objektif tanı yöntemleri bulmak, tedavi monitorizasyonunu sağlamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Çoğunda idrarda artmış oranda saptanan biyokimyasal belirteçlerinin tanı testi olarak kullanılabilmesi hipotezi üzerinde durulmuştur. Literatürde biyokimyasal belirteçler arasında NGF ve BDNF spesifiklerinin daha yüksek olduğu düşünülerek ön plana çıkmaktadır. AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu görüşü de giderek güçlenmektedir. Bizim çalışmamızda da inflamatuvar bir sitokin olan MCP-1'in idrarda artmış olarak saptanması literatürü desteklemektedir. Literatürde biyokimyasal belirteçlerle ilgili yapılan çalışmalar arttıkça meta analiz çalışmaları da yapılmaya başlanmıştır. Bu da idrar biyokimyasal belirteçlerinin gelecekte tanısal ve prediktif bir test olabileceği fikrini güçlendirmektedir. Bunun önündeki engellerden en önemlisi, interstisyel sistit gibi mesanenin diğer inflamatuvar patolojilerinde de idrar biyokimyasal belirteç seviyelerinin yüksek olması gösterilmektedir. Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada idrar biyokimyasal belirteçleri seviyelerinin interstisyel sistit, bakteriyel sistit, mesane tümörü, mesane çıkım obstrüksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, serobrovasküler hastalık gibi durumlarda da yüksek olabileceği gösterilmiştir (45) . Bu nedenle idrar biyokimyasal belirteçlerinin gelecekte tanısal ve prediktif bir test olabilmesi için daha büyük hasta grupları ile yapılacak, AAM tanısında objektif bir test olan ürodinami ile karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Biyokimyasal belirteçlerinin tedavi başarısını öngörebilme hipotezinin de farklı çalışmalar ile araştırılabileceğini düşünmekteyiz.

AAM hastalarında ciddi oranlarda tedaviye direnç görülmesi hastalığın tedavisindeki en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır. Bu nedenle tedaviye direncin öngörülebilmesi önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda tedaviye dirençli olgularda AAM skorlarının yüksek olduğunu tespit ettik. Yine postmenopozal kadınlarda tedaviye direncin daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak AAM skoru yüksek olan hastaların ve postmenopozal kadınların idrar biyokimyasal belirteçleri düzeylerinde ise anlamlı bir yükseklik saptayamadık. Sonuç olarak AAM skoru yüksek ve postmenopozal kadın hastalarda tedaviye direnç olma ihtimalinin

daha yüksek olduğunu gösterdik. Bunun da bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce hiç incelenmediğini tespit ettik. Yine tedaviye direnci öngörebilme arayışı ile yaptığımız incelemelerde ıslak tipte AAM'li hastalarda direncin kısmen yüksek olarak saptasak da istatistiksel anlamlı fark saptayamadık. Ancak bunun daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar ile ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca obezite ile tedaviye direncin ilişkisi olabileceğini inceledik. Ancak anlamlı bir fark saptayamadık.

Özet olarak çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak idrar biyokimyasal belirteçlerinin (BDNF, NGF, MCP-1, GAG) AAM tanısında, subtiplerinin belirlenmesinde ve tedavi takibinde kullanılabilceğini gösterdik. AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu hipotezini destekleyen bulgular elde ettik. Ancak tedavi başarısının öngörülebileceği hipotezini ise gösteremedik. Tedaviye direncin AAM skoru yüksek ve postmenopozal kadınlarda daha yüksek olduğunu gösterdik.

SONUÇLAR

Çalışmamızda AAM tanısı koyulan 45 hastadan ve 45 sağlıklı gönüllüden alınan idrar örneklerinde BDNF, NGF, MCP-1, GAG seviyeleri idrar Kr ile düzeltilerek ölçüldü. Hastalara verilen 1 aylık solifenasin tedavisinden sonra hasta grubundan tekrar idrar örneği alındı. İdrar biyokimyasal belirteçlerinin seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Tedavi sonrası 30 hastanın şikayetleri geriledi. 15 hastada ise tedaviye yanıt alınamadı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası sorgulanan AAM skoru tedaviye duyarlı grupta tedavi sonrası belirgin olarak gerilerken, dirençli grupta değişiklik izlenmedi. İdrar biyokimyasal belirteç düzeyleri tedaviye duyarlı grupta belirgin düşerken, tedaviye dirençli grupta değişiklik izlenmedi. Ayrıca tedaviye dirençli grup ile duyarlı grup arasında başlangıç idrar biyokimyasal belirteçleri düzeyinde anlamlı farklılık izlenmedi.

AAM tanılı hastanın 16'sı ıslak tipte, 29'u ise kuru tipte AAM idi. Islak ve kuru tipte AAM grubunda başlangıç idrar biyokimyasal belirteç düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

AAM'li hastalarda tedavi direncinin AAM skoru yüksek ve postmenopozal kadınlarda yüksek olduğunu gösterdik.

Sonuç olarak çalışmamızda idrar biyokimyasal belirteçlerinin AAM tanısında ve tedavi takibinde kullanılabilir tanısal ve prediktif bir test olabileceğini gösterdik. Ancak hipotezimiz olan idrar biyokimyasal belirteçlerinin tedavi başarısını öngörebileceğini ise gösteremedik.

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. 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: 167-178.
2. Walsh PC, Retik AB, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ et al. *Campbell-Walsh Urology*, 10th edition 2012
3. Zumurutbas A, Bozkurt A, Tas E, Acar C, Alkis O, Çoban K, Çetinel B, Aybek Z Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: Results of a population-based survey. *International Journal of Urology* (2014) 21, 1027–1033
4. Gulur DM, Drake MJ. Management of overactive bladder. *Nat Rev Urol.* 2010 Oct;7(10):572-82.
5. Aybek Z, Büyükalpelli R, Sarıkaya Ş, Yılmaz A.F, Yıldız S, Aşçı R. İzole rat mesane kası üzerine düz kas gevşetici ajanların etkileri. *Türk Üroloji Dergisi*, 1993; 19: 16-20
6. Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol.* 2007;17(4):231-6.
7. Lucas M.G , Bedretidnova D , Bosch J.L.H.R , Burkhard F, Cruz F, Nambiar A.K , et al. Urinary incontinence, EAU guidelines 2014 Persson K, Herrel D, Tuttle JB, et al: Regulation of NGF secretion by urinary tract smooth muscle cells. *J Urol.* 157: 2000-6, 1997.
8. Antunes-Lopes T, Carvalho-Barros S, Cruz CD, Cruz F, Martins-Silva C Biomarkers in overactive bladder a new objective and noninvasive tool *Adv Urol.* 2011;2011:382431.
9. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, Hampel C, Neisius A, Schröder A, Tubaro A. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2010 Nov 24.

10. Antunes-Lopes T1, Carvalho-Barros S, Cruz CD, Cruz F, Martins-Silva C. Biomarkers in overactive bladder: a new objective and noninvasive tool? *Adv Urol*. 2011;2011:382431.
11. Hsin-Tzu Liu, Heng Lin and Hann-Chorng Kuo. Increased Serum Nerve Growth Factor Levels in Patients With Overactive Bladder Syndrome Refractory to Antimuscarinic Therapy *Neurology and Urodynamics* 30:1525–1529 (2011)
12. Bodenstab W., Kaufman J. and Parsons C.L., Inactivation of antiadherence effect of bladder surface glycosaminoglycan by a complete urinary carcinogen (N-methyl-N-nitrosourea), *J Urol*, 129(1), 200-1, (1983).
13. Parsons C.L., Stauffer C. and Schmidt J.D., Bladder-surface glycosaminoglycans: an efficient mechanism of environmental adaptation, *Science*, 208(4444), 605-7, (1980).
14. Hook M., Kjellen L. and Johansson S., Cell-surface glycosaminoglycans, *Annu Rev Biochem*, 53(847-69), (1984).
15. Hurst R.E., Rhodes S.W., Adamson P.B., Parsons C.L. and Roy J.B., Functional and structural characteristics of the glycosaminoglycans of the bladder luminal surface, *J Urol*, 138(2), 433-7, (1987).
16. Hurst R.E., Parsons C.L., Roy J.B. and Young J.L., Urinary glycosaminoglycan excretion as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis, *J Urol*, 149(1), 31-5, (1993).
17. Lokeshwar V.B., Selzer M.G., Unwala D.J., Estrella V., Gomez M.F., et al., Uronate peaks and urinary hyaluronic acid levels correlate with interstitial cystitis severity, *J Urol*, 176(3), 1001-7, (2006).
18. Siracusano S., Cucchi A., Ciciliato S., Lampropoulou N. and Vittur F., Urinary levels of glycosaminoglycans in patients with idiopathic detrusor overactivity, *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 20(12), 1477-80, (2009).
19. Ghoniem G., Faruqi N., Elmissiry M., Mahdy A., Abdelwahab H., et al., Differential profile analysis of urinary cytokines in patients with overactive bladder, *Int Urogynecol J*, 22(8), 953-61, (2011).
20. Moore. K.L. Clinically oriented anatomy: The pelvis and perineum, International third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1992.

21. Tanagho. E.A, McAninch.J.W. Smith Genel Üroloji. Editör: Kazancı G, 17. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009
22. Junqueira L.C, Corneiro. J, Kelley. R. O. Urinary system Bladder; Basic histology, seventh edition. Indiana: McGraw-Hill Companies, 2005.
23. Eşrefoğlu. M. Genel ve Özel Histoloji: Epitel dokusu, Malatya: Pelikan yayıncılık, 2004
24. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol.* 1997; 4(2):111-25
25. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine.* 3th. ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001: 191-208.
26. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). *Spinal cord medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002
27. Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. In: Fowler CJ, ed. *Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction.* Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 1999: 19-32.
28. Örgen S. Oksibutinin, tolterodin ve tropsium klorid gibi antikolinergik ajanların intravezikal kullanımının mesane mukozası üzerindeki etkilerinin ve meydana getirdikleri ürodinamik değişikliklerin araştırılması ve karşılaştırılması. *Dicle Üniv. Tıp Fakültesi* 2007
29. Klevmark B. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates. I. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. *Acta Physiol Scand.* 1974; 90(3):565-77.
30. Macarak EJ, Howard PS. The role of collagen in bladder filling. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 462:215-23
31. Sibley GN. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol.* 1984; 354:431-43.
32. Cortivo R, Pagano F, Passerini G, Abatangelo G, Castellani I. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. *Br J Urol.* 1981; 53(2):134-7.

33. Macarak EJ, Ewalt D, Baskin L, Coplen D, Koo H, Levin R et al. The collagens and their urologic implications. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 385:173-7
34. Murakumo M, Ushiki T, Abe K, Matsumura K, Shinno Y, Koyanagi T. Three-dimensional arrangement of collagen and elastin fibers in the human urinary bladder: a scanning electron microscopic study. *J Urol.* 1995; 154(1):251-6.
35. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S. Populationbased survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50:1306-1314.
36. Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol.* 2007;17(4):231-6.
37. E. Ann Gormley, Deborah J. Lightner, Kathryn L. Burgio, Toby C. Chai, J. Quentin Clemens, Daniel J. Culkin, Anurag Kumar Das. Diagnosis and treatment of overactive bladder(non-neurogenic) in adults. *AUA guidelines 2014*
38. Abrams P, Andersson KE, Brubaker L. Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, editors. *Incontinence. 3rd International Consultation on Incontinence.* Paris: Health Publication Ltd., 2005: 1589-1630.
39. Qu HC, Yan S, Zhang XL, Zhu XW, Liu YL, Wang P. Urinary nerve growth factor levels could be a biomarker for overactive bladder symptom: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2014 Apr 14; 13(4):8609-19.
40. Sexton CC, Coyne KS, Vats V, Kopp ZS, Irwin DE, Wagner TH. Impact of overactive bladder on work productivity in the United States: results from EpiLUTS. *Am J Manag Care.* 2009 Mar;15(4 Suppl):S98-S107.
41. Bülent Çetinel. Yaşlılarda İdrar Kaçırma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No 75 Sayfa:165-185
42. Bülent Çetinel, Bülent Önal. Rationale Use of Anticholinergic Agents in Overactive Bladder with Regard to Central Nervous and Cardiovascular System Side Effects. *Korean J Urol.* 2013 Dec;54(12):806-815

43. Antunes-Lopes T, Pinto R, Barros SC, Botelho F, Silva CM, Cruz CD, Cruz F. Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Jan;189(1):359-65.
44. Bhide AA, Cartwright R, Khullar V, Digesu GA. Biomarkers in overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2013 Jul;24(7):1065-7
45. Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders. *J Formos Med Assoc*. 2010 Dec; 109(12):862-78.