

T.C.
SAGLIK BAKANLIğI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

AŞIRI AKTİF MESANE HASTALARINDA İDRAR
NERVE GROWTH FAKTÖR DÜZEYİ VE
SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EYYÜP SABRİ PELİT

İSTANBUL-2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

AŞIRI AKTİF MESANE HASTALARINDA İDRAR
NERVE GROWTH FAKTÖR DÜZEYİ VE
SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EYYÜP SABRİ PELİT

Tez Danışmanı

Doç. Dr. EREM KAAAN BAŞOK

İSTANBUL-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, modern ürolojik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki yoğun gayretleri ile mesleki gelişimimde her türlü desteğini gördüğüm, bilim adamı kimliği ile meslek hayatım boyunca örnek almaktan gurur duyacağım saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya ve

Prof. Dr. Reşit TOKUÇ'a

eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Op. Dr. Ali İhsan İLHAN'a, eğitimim boyunca bana hem ağabeylik hem hocalık yapmış Doç. Dr. Asif YILDIRIM'a

Tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli bilgi ve zamanını benimle paylaşan tez

danışmanım Doç. Dr. Erem Kaan BAŞOK'a,

ihstias sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği

geçen kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op. Dr. Ziya

ÜNLÜSOY'a, Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Osman Fatih URAL'a,

Doç. Dr. Cenk GÜRBÜZ'e ve Op. Dr. R. Gökhan ATIŞ'a

asistanlık süresince zevkli ve sıcak çalışma ortamını paylaştığım değerli asistan

arkadaşlarım Dr. Mert KILIÇ'a, Dr. Cengiz ÇANAKCI'ya, Dr. Özgür Arıkan'a,

Dr. İsmail ULUS'a, Dr. Özgür EFİLOĞLU'na, Dr. Meftun ÇULPAN'a, Dr. Y. Onur

DANACIOĞLU'na

asistanlığımda, rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan

başhekimimiz Doç. Dr. A. Lütfullah ORHAN'a,

asistanlığım süresince yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen servis, ameliyathane ve

poliklinik hemşire ve personeline,

çalışmalarımdayanımdayolan ve beni hiç yalnız bırakmayan eşim Op. Dr. Fatma ÇETİN

PELİT'e,

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	1
İÇİNDEKİLER	11-2
KISALTMALAR.....	3
TABLO LİSTESİ	44
ŞEKİL LİSTESİ.....	55
ÖZET.....	77-8
ABSTRACT	88-9
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	9-10
2. GENEL BİLGİLER.....	10-11
2.1. Aşırı Aktif Mesane Tanımlama	10
2.2.Prevelans	11
2.3. Tanı ve Yaklaşım.....	11
2.3.1. Hikaye ve Fizik Muayene	11
2.3.2.Hasta Sorgulama Formları	12
2.3.3. İşeme Günlükleri.....	14
2.3.4. İdrar Analizi.....	15
2.3.5. Post-miksiyonel Rezidüel İdrar Miktarı.....	16
2.3.6. Ürodinami.....	16
2.3.7. Üretrosistoskopi.....	16

2.4. Aşırı aktif Mesanenin Patofizyolojisi.....	16
2.4.1.Aşırı Aktif Mesanede Biyobelirteçler.....	18
2.4.1.1. Detrusor aşırıaktivitesi.....	18
2.4.1.2. Mesane duvar kalınlığı/detrusor kalınlığı.....	18
2.4.1.3. Serum C-reaktif protein	19
2.4.1.4. Serum NGF.....	19
2.4.1.5. İdrar prostaglandin düzeyi.....	19
2.4.1.6. İdrar sitokin düzeyi.....	19
2.4.1.7. İdrar brained derived neutrofik faktör (BDNF) düzeyi....	19-20
2.4.1.8. İdrar proteomik düzeyleri.....	20
2.4.1.9. Mesane Dokusunda ve İdrarda NGF....	20-22
2.5. Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Konservatif Yaklaşımlar Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	22
2.5.1. Diyet Alışkanlıkları	
2.5.1.1. Sıvı Alımının Düzenlenmesi.....	22-23
2.5.1.2. Mesane İrritanlarının Etkisi.....	23
2.5.2. Obezite.....	23
2.5.3.Sigara.....	23
2.5.4. Bağırsak Düzeni.....	23-24
2.5.6. Bağımlı Programlanmış İşeme Programları.....	24
2.5.7. Alışkanlık Eğitimi.....	24
2.5.8. Bağımsız Mesane Eğitimi.....	24
2.5.9. Aşırı Aktif Mesanede Tedavi Akış Şeması.....	25
3. MATERYAL METOD	26-27
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	27-27
4. BULGULAR	28
TARTIŞMA	37
SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

AAM	: Aminolevünilik Asit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMS	: Ağrılı Mesane Sendromu
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BDGF	: Brain-derived neurotrophic factor
BOO	: Bladder Outlet Obstruction
BMI	: Body Mass Index
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
CRP	: C-reaktif Protein
DSD	: Detrusör Sfinkter Dissinerji
DO	: Detrusör Overaktivite
EAU	: European Association of Urology
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ICIQ-SF	: International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form
ICS	: International Continence Society
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
İS	: İnterstisyel Sistit
KRE	: Kreatin
NSAİD	: Non-steroid anti-inflammatory Drug
NCSS	: National Council for the Social Studies
NGF	: Nerve Growth Factor
OAB-V8	: Overactive Bladder-Validated 8
PMR	: Post-miksiyonel rezidü
ROC	: Receiver-operator characteristic

TAK :Temiz Aralıklı Kateterizasyon

TİT :Tam İdrar Analizi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kontrol ve hasta gruplarının yaş değerleri

Tablo 2: Hastaların ortalama semptom skorları (ICIQ-SF-AAM)

Tablo 3: Kuru ve yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Tablo 4: <55 Yaş ve ≥55 Yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Tablo 5: BMI 20-30 ve BMI >30 gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Tablo 6: Kontrol ve hasta grubundaki NGF düzeyleri

Tablo 7: AAM ile kontrol grubu ayırırnda NGF/kre cut-off değeri

Tablo 8: NGF/kre duyarlılığı, pozitif kestirim değeri, özgüllüğü, negatif kestirim değeri

Tablo 9: <55 Yaş ve ≥55 Yaş gruplarının NGF/kreatinin düzeyleri

Tablo 10: BMI 20-30 ve >30 BMI gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

Tablo 11: Kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** En sık görülen idrar kaçırma tipleri
- Şekil 2:** OAB-V8 sorgulama formunun valide edilmiş Türkçe versiyonu
- Şekil 3:** ICIQ-SF sorgulama formu valide edilmiş Türkçe versiyonu
- Şekil 4:** İşeme günlüğü
- Şekil 5:** Mesanede kasılma ve gevşemeye neden olan mediatörler
- Şekil 6:** Mesanenin kasılma ve gevşemesinde rol oynayan mekanizmalar
- Şekil 7:** NGF inflamasyon kaskadı
- Şekil 8:** IS/AMS olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası üretelyum, subüretelyumdaki apikal hücrelerde ve sinirlerde NGF ekspresyonu
- Şekil 9:** EAU göre inkontinans ile başvuran kadınlarda teşhis ve tedavi akış şeması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Hasta grubunda ICIQ-SF ve OAB-V8 skorları

Grafik 2: Kuru ve yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Grafik 3: <55 Yaş ve ≥55 Yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Grafik 4: BMI 20-30 ve BMI >30 gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Grafik 5: Kontrol ve hasta grubundaki NGF düzeyleri

Grafik 6: İdrar NGF/kre (ng/mg kre) (0,13) düzeyinin ROC eğrisi

Grafik 7: <55 Yaş ve ≥55 Yaş gruplarının NGF/kreatinin düzeyleri

Grafik 8: BMI 20-30 ve >30 BMI gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

Grafik 9: Kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

ÖZET

AŞIRI AKTİF MESANE HASTALARINDA İDRAR NERVE GROWTH FAKTÖR DÜZEYİ

Amaç: Mesane dokusunda ve idrarda yüksek seviyedeki nerve growth faktör ile alt üriner sistemi ilgilendiren patolojiler (BOO, OAB, intersisyel sistit, ağrılı mesane sendromu) ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, NGF/kre düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması ve hasta grubunda NGF/kre düzeyinin BMI, yaş, AAM tipleri (kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Aşırı aktif mesane hastalığı tanısı almış 27 kadın ve 26 kişilik kontrol grubundan oluşan prospektif kontrollü bir çalışmadır. Kontrol grubunda, kuru aşırı aktif mesane hastalarında ve yaş AAM hastalarında ELİSA metoduyla idrar NGF düzeyleri ölçüldü. İdrar NGF düzeyleri idrar kreatinin seviyesine oranlanarak normalize edildi (ng/ mg kre). Hasta grubunun idrar NGF/kre düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı, ayrıca hasta grubunda NGF/kre düzeyinin; BMI, yaş, AAM tipleri ve semptom skorlarıyla ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubunda NGF/kre ortalama değeri $0,14\pm 0,08$ olarak saptanırken hasta grubunda NGF/kre değeri $0,40\pm 0,4$ olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Elli-beş yaş altındaki hasta grubunda ortalama NGF/kre değeri $0,37\pm 0,4$ iken 55 yaş üzerindeki hasta grubunda ortalama değer $0,44\pm 0,41$ olarak bulunmuştur ($p=0,904$). BMI 20-30 arasında olan hasta grubunda ortalama değer $0,27\pm 0,26$ iken BMI 30'dan büyük olan hasta grubunda ortalama değer $0,52\pm 0,48$ olarak bulunmuştur ($p=0,062$). Kuru olan hasta grubunda ortalama değer $0,28\pm 0,12$ iken yaş olan hasta grubunda ortalama değer $0,42\pm 0,43$ olarak saptanmasına rağmen her iki grup (yaş-kuru) median NGF/kre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,0,918$).

Sonuç: NGF/Kre düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkması, NGF/kre seviyesinin AAM hastalığında önemli bir tanısal belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aşırı aktif mesane, nerve growth faktör, yaş, BMI

ABSTRACT

Objective: High levels of nerve growth factor in urine and bladder tissue is associated with the pathologies of lower urinary tract such as BOO, OAB, painful bladder syndrom and interstitial cystitis. In our study we aimed to compare the NGF/cre level between the control and OAB patients, and to determine the correlation between NGF / cre level and BMI, age, OAB types (dry and wet) and symptom scores (OAB-V8, ICI-SF). Urinary NGF levels were measured in control group, dry and wet OAB patients.

Material and Methods: Twenty-seven women with a diagnosis of overactive bladder disease and 26 people in the control group were enrolled in this prospective controlled study. Urinary NGF levels were measured by ELISA method. NGF level were normalized by proportioning the NGF levels to urine creatinine (ng / mg Cre). Urinary NGF / cre level of patients were compared with the control group, as well as in patient group relationship between NGF / cre level and BMI, age, OAB subtypes and symptom scores were evaluated.

Results: Urinary NGF/Cr levels were significantly elevated in patients with OAB ($0,40\pm0,4$) compared to the controls (0.14 ± 0.08) ($p=0.0001$). Mean NGF/cre level in patients under the age of 55 was $0,37\pm0,4$, while the mean NGF/cre level in patients over the age of 55 was $0,44\pm0,41$ ($p=0,904$). There was no significant difference of serum NGF/cre levels in patients with BMI 20-30 ($0,27\pm0,26$) and BMI over the 30 ($0,52\pm0,48$) ($p=0,062$). Although the mean NGF/cre level in dry-OAB patients and wet-OAB patient was respectively $0,28\pm0,12$ and $0,42\pm0,43$, there was no statistically significant difference between two groups' (wet-dry) median values of the NGF/cre levels ($p=0,0.918$).

Conclusions: Patients with overactive bladder had significantly higher urinary nerve growth factor levels compared to the control group. Urinary nerve growth factor levels could be a potential biomarker for the diagnosis of overactive bladder.

Keywords: Overactive bladder, nerve growth factor, age, BMI

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansı ile birlikte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici semptomlar kompleksidir (1,2). Avrupada kadınlardaki prevalansı % 12,8 olarak saptanmış olup yaşla beraber prevalansının arttığı bilinmektedir (3). Prevalansının yüksek olması, medikal tedaviler ve iş gücü kaybı nedeni ile maliyeti yüksek önemli bir hastalıktır (4). Preveans çalışmaların da yaşla beraber AAM hastalığının arttığını saptanmış ve yaşın AAM hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2). AAM hastalığının obezite ile ilişkili olduğu ve BMI arttıkça AAM insidansında da artış gözlemlendiği bildirilmiştir, ancak bunun aksini öne süren çalışmalarda mevcuttur (5,6).

Aşırı aktif mesane etyolojisi ve patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda patofizyolojik mekanizma olarak üretelyal disfonksiyon, sensöryal reseptörlerde anormal ekspresyon, detrüör kasında artmış uyarım ve merkezi sinir sistemi sensitizasyonu ileri sürülmüştür (7).

Klinik ve deneysel veriler mesane dokusundaki yüksek seviyedeki nevre growth faktör ile alt üriner sistemi ilgilendiren patolojiler (BOO, AAM, intersiyel sistiti, ağrılı mesane sendromu) ilişkili bulunmuştur (3). AAM'nin mesanede meydana gelen bir inflamatuvar süreç sonucu ortaya çıktığının düşünülmesinin nedeni mesane biyopsilerindeki inflamasyon ve idrarda inflamasyon mediatörlerinin yüksek çıkması olarak gösterilmektedir (8-10). NGF mesanedeki ana kaynağı üroepitelyum olup visseral sensoryal ve motor nöron fonksiyonları regülasyonunda görev aldığı bilinmektedir (11). İnflamasyon mediatörlerinden biri olan nerve growth faktör yapılan çalışmalarda AAM hastalarında yüksek bulunmuş olup NGF düzeyi anti-muskarinik tedavi veya botoks enjeksiyonu sonrasında düştüğü gözlemiştir (2, 12).

Çalışmamızda, NGF/kre düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması ve hasta grubunda NGF/kre düzeyinin BMI, yaş, AAM tipleri (kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korolasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AAM Tanımlama

Erişkinlerde sıkışma, sık idrara gitme ve/veya sıkışma idrar kaçırmaları belirtilerinin altta yatan bir enfeksiyon veya hastalık haricinde olması Uluslararası Kontinans

Derneği'nin Standartizasyon Alt komitesi tarafından 2002 yılında Aşırıaktif Mesane Sendromu - AAM (Overactive Bladder Syndrome - OAB) olarak adlandırılmıştır (13). Benzeri yakınmalar aslında çocukluk çağında da izlense de bu belirtilerin erişkinlerde yapıldığı gibi standartizasyonu ne yazık ki 2006 yılında yapılabilmıştır. Bu tanımlamadan önce benzeri yakınmalar sıkışma sendromu, hiperaktif mesane sendromu, persistan infantile mesane, detrusor aşırıaktivitesi veya detrusor hipertoni olarak nitelendirilmekteydi.

2.2.Prevalans

2002 yılında erişkinlerde AAM sendromunun tanımlaması sonrasında daha gerçekçi tarama çalışmaları yapılabilmıştır. Yine de yayınlarda iki geniş ölçekli araştırma vardır ki biri Avrupa'da diğeri ise ABD'de sürdürülmüştür. AAM tanımlamasından ne yazık ki daha önce yapılan Avrupa'daki çalışmada 6 Avrupa ülkesinde 40 yaş üstündeki erkek ve kadınlara telefon anketi uygulanmıştır. Sonuç olarak bugünkü AAM tanımlamasına uygun olan erişkin insidansı %9,2 olarak hesaplanmıştır (14). Amerika'daki Ulusal Aşırıaktif Mesane Değerlendirme Programı (National Overactive Bladder Evaluation Programme) dahilindeki çalışmada ise erkeklerde %16 kadınlarda ise %16,9 prevalans oranı bulunmuştur (3). Prevalansı değerlendirmede en değerli olan EPIC çalışması sonuçlandırılmıştır. Bu çalışmaya Kanada, Almanya, İtalya, İsveç ve İngiltere'den toplam 58.139 18 yaş üstü erkek ve kadın alınmış ve 19.165 kişinin sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuçta erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %12,8 oranında AAM sendromu prevalans oranı bildirilmiştir (15).

2.3.Tanı ve Yaklaşım:

2.3.1. Hikaye ve Fizik Muayene:

Klinik progresyonda anamnez en önemli parametrelerden biridir. Üriner inkontinans ile başvuran birinde anemnez ilk basamak olmalıdır. Hikayede, inkontinans tipi detayları, inkontinans zamanı ve ciddiyeti, başka alt üriner sistem semptomları varlığı sorgulanmalıdır. Alınan hikaye inkontinansı stres, urge ve karışık tip diye sınıflandırabilmelidir. İleri inceleme gerektiren hastaları ayırmak için anemnezde, ağrı, hematüri, rekürren İYE, fistülü düşündürecek devamlı idrar kaçağı, geçirilmiş pelvik cerrahi veya radyoterapi, işeme zorluğu varlığı, eşlik eden sistemik hastalık

varlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Hikaye ile genel olarak idrar kaçırma tipleri sınıflandırılır ve ayırıcı tanıya kolayca gidilebilmektedir (Şekil1).

Şekil 1. En sık görülen idrar kaçırma tipleri

İdrar kaçırma tipi	Yakınma	Bulgu	Ürodinamik gözlem
<i>Stres idrar kaçırma</i>	Efor, egzersiz, öksürük yada hapsirikle idrar kaçırma yakınmasıdır	İkınma, efor, öksürme, hapsirime ile aynı anda üretradan idrar kaçırmanın tespit edilmesi	efor, egzersiz, öksürme, hapsirmeye bağlı olarak ortaya çıkan abdominal basınç artışlarında detrusör kasılması olmaksızın idrar kaçırmaya <i>ürodinamik stres idrar kaçırma</i> denilir
<i>Sıkışma idrar kaçırması</i>	Sıkışma aniden ortaya çıkan ve engellenmesi güç şiddetli idrar yapma gereksinimidir. Sıkışma duyumu ile birlikte veya bu duyumu hemen takiben görülen idrar kaçırma yakınmasıdır	ICS tarafından tanımlanmamıştır	Sıkışma dolun sistometrisi sırasında ani engellenmesi güç idrar yapma duyumudur. Dolun sistometrisi sırasında istem dışı ortaya çıkan detrusor kasılmalarına bağlı idrar kaçırma <i>DAA idrar kaçırmasıdır</i>
<i>Karışık tipte idrar kaçırma</i>	Sıkışma ve stres idrar kaçırma yakınmasının bir arada bulunmasıdır	ICS tarafından tanımlanmamıştır	Aynı test sırasında <i>ürodinamik stres idrar kaçırma ve DAA idrar kaçırmasının</i> ürodinamik olarak tespit edilmesi <i>karışık tipte idrar kaçırmadır</i>

Fizik muayenede, mesane palpasyonu (glob vesikale), perineal, rektal ve vaginal tonuslar için dijital muayene yapılmalıdır. Perineal muayene esnasında pelvik organ prolapsusu ve vaginal atrofi durumu da değerlendirilir. Stres testi mesane dolu olduğunda yapılır ve stres inkontinans tanısında yardımcı olur. Pelvik taban kontraksiyonu vaginal dijital muayenede değerlendirilir.

2.3.2.Hasta Sorgulama Formları:

Hasta sorgulama formları semptom skoru, semptom sorgulama, yaşam kalite formları şeklinde olabilir. Sorgulama formları hasta semptomlarını kayıt etmede, semptom ciddiyetinin ve bunların hasta üzerindeki etkilerini belirlemede, semptomları tedavi boyunca izlemede önemi bir yere sahiptir. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ülkemizde AAM sorgulama formları mevcuttur (Şekil 2, Şekil 3).

Şekil 2. OAB-V8 sorgulama formunun valide edilmiş Türkçe versiyonu

Tufan Tarcan ve ark: Aşırı aktif mesane değerlendirme formu(OAB- V8)
Gecerlilik Güvenilirlik çalışması
TUD 2008 Poster 053

AŞIRI AKTİF MESANE DEĞERLENDİRME FORMU(OAB- V8)

Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir?	Hiç	Çok az	Biraz	Epey	Çok	Çok fazla
Gündüz sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Ani, beklenmedik bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Kazara az miktarda idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
Gece idrara gitme	0	1	2	3	4	5
Gece idrar yapma ihtiyacı ile uyanma	0	1	2	3	4	5
Kontrol edilemez bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Aşırı idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
	TOPLAM PUAN:.....					
Eğer cinsiyetiniz ERKEK ise toplam puana 2 puan daha ekleyiniz	AAM Skoru:.....					

Şekil 3. ICIQ-S sorgulama formu valide edilmiş Türkçe versiyonu

Geçerlilik güvenilirlik çalışması

Bülent ÇETİNEL, Burak ÖZKAN, Günay CAN, Türk Üroloji Dergisi: 30 (3): 332-338, 2004

Sayı : Bugünün tarihi (GÜN/AY/YIL)

(----/----/-----)

ICIQ-SF (TÜRKÇE VERSİYON)

GİZLİ

Birçok kişi bazı zamanlarda idrar kaçıır. Kaç kişinin idrar kaçırdığını ve bunun onları ne kadar rahatsız ettiğini bulmaya çalışıyoruz. Aşağıdaki soruları SON DÖRT HAFTA BOYUNCA ortalama olarak nasıl olduğunuzu düşünerek yanıtlayabilirsiniz minnettar oluruz.

1 Lütfen doğum tarihinizi yazınız:.....GÜN / AY / YIL

2 Siz (birini işaretleyin) Dişi misiniz? Erkek misiniz?

3 Ne sıklıkla idrar kaçırsınız? (Bir kutuyu işaretleyin) hiçbir zaman 0

haftada bir veya daha seyrek gibi 1
haftada iki veya üç kez 2
günde bir kez gibi 3
günde birkaç kez 4
her zaman 5

4 Ne kadar idrar kaçırdığınızı düşündüğünüzü bilmek istiyoruz.

Genelde ne kadar idrar kaçıyorsunuz (koruyucu takın veya takmayın)? (Bir kutuyu işaretleyin)

Hiç 0
az bir miktarda 2
orta derecede bir miktarda 4
büyük bir miktarda 6

5 Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırmaya hergünkü yaşamınızı ne kadar etkiliyor?

Lütfen 0 (hiç bir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

hiç bir şekilde çok fazla

ICI-Q skoru: toplam skor 3+4+5

6 İdrar ne zaman kaçar? (lütfen size uyanların tümünü işaretleyiniz)

hiçbir zaman-idrar kaçmaz siz tuvalete yetişmeden önce kaçar
siz öksürürken veya hapsürürken kaçar siz uyurken kaçar
siz fiziksel olarak aktifken veya egzersiz yapıyorken kaçar siz işemeyi bitirip giyindiğinizde kaçar
belirgin bir neden olmadan kaçar her zaman kaçar

Bu soruları yanıtladığınız için çok teşekkür ederiz.

2.3.3. İşeme Günlükleri:

İşeme günlükleri semptomları değerlendirmede kullanılan yarı objektif bir yöntemdir. İşeme günlüklerinde gündüz gece idrar sıklığı, sıkışma hissi, sıkışma veya stres inkontinas epizodları kayıt edilmelidir. Ek olarak işenen idrar hacmi, 24 saatlik idrar, gece idrar miktarı gibi değerli parametreleri de bize vermektedir. Hasta anemnezi ile işeme günlükleri arasındaki uyumsuzluk tedaviyi yönetmede klinisyene

yardımcı olmaktadır. Ayrıca, işenen miktarın kayıt edilmesi AAM ile nokturnal polyüri ayırımını da yaptırır. İşeme günlükleri tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (Şekil 4). Avrupa Üroloji Klavuzlarına göre en az 3 günlük işeme günlüğünün yapılması önerilmektedir.

Şekil 4. İşeme günlüğü

Tarih: / / 201..

Saat	Aldığı sıvı	Çıkardığı idrar (İşeme) miktarı	İdrar Kaçırma
07:00			
08:00			
09:00			
10:00			
11:00			
12:00			
13:00			
14:00			
15:00			
16:00			
17:00			
18:00			
19:00			
20:00			
21:00			
22:00			
23:00			
24:00			
02:00			
04:00			
06:00			
Toplam			

2.3.4.İdrar Analizi:

Urge ve urge inkontinans özellikle akut dönemde olmak üzere üriner enfeksiyonlu kadınlarda daha sık olarak görüldüğü bilinmektedir. Asemptomatik bakteriürinin semptomatik İYE'nunda olduğu gibi inkontinans üzerine ciddi etkisi yoktur. Üriner inkontinanslı kadınlarda genel görüş tek idrar dipstick testi taramada yeterlidir. Mikroskopik inceleme tarama esnasında herhangi bir problem çıktığında kullanılmalıdır. AAM tanımında olduğu gibi hastada üriner enfeksiyonu dışlamak gerekmektedir. Avrupa Üroloji Klavuzlarına göre idrar analizi ilk test olmalı ve asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir.

2.3.5.Post-miksiyonel Rezidüel İdrar Miktarı:

PMR zayıf işeme etkinliğini gösterirken buna birçok faktör neden olabilir. PMR önemi semptomların ciddiyetini artırırken daha da önemlisi üst üriner sistem dilatasyonuna ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Anti- kolinerjik ilaçların rezidüel idrar miktarını arttırdığı bilinmektedir ve AAM tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır. Mesane çıkım obstruksiyonu ve detrusor hipotonitesi PMR miktarında sorumlu tutulabilir. Miktar tanımında bir standart yoktur. Klavuzlar hastada işeme disfonksiyonu mevcudiyetinde, tedaviye rağmen semptomlarda kötüleşme varsa rezidüel idrar bakılması önermektedir.

2.3.6.Ürodinami:

Konservatif tedavi başarısızlığında ve cerrahi tedavi düşünülüyorsa uygulanmalıdır. Rutin ürodinamik değerlendirme dolun ve boşaltım sistometrisinden oluşur. Avrupa Klavuzlarına göre ürodinami rutin olarak önerilmekte, ancak tedaviyi değiştirecekse veya mikst inkontinansta cerrahi tedavi planlanıyor ise yapılması önerilmektedir. ICS tanımlamasına göre AAM tanısı semptomatik sorgulama ile konulabilmektedir, ancak bu hastaların bazılarında ürodinamik olarak detrusör aşırı aktivitesi mevcutken bazı hastalarda yoktur. Bu ayrımı yapmanın klinik olarak ve tedaviyi yönlendirmesi açısından önemi yoktur. AAM tanısı koymada daha objektif, basit ve non-invaziv testlere olan ihtiyaç halen devam etmektedir. Bu amaçla AAM tanı, tedavi izleminde idrar sitokin ve inflamatuvar mediatör düzeylerini ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur.

2.3.7. Üretrosistoskopi:

Komplike semptomların var olduğu olguları değerlendirmede kullanılabilir. EAU klavuzu sistoskopiye ağrı, hematüri, rekürren İYE, sürekli idrar kaçağı olan komplike vakalarda önermektedirler.

2.4.Aşırı Aktif Mesanenin Patofizyolojisi

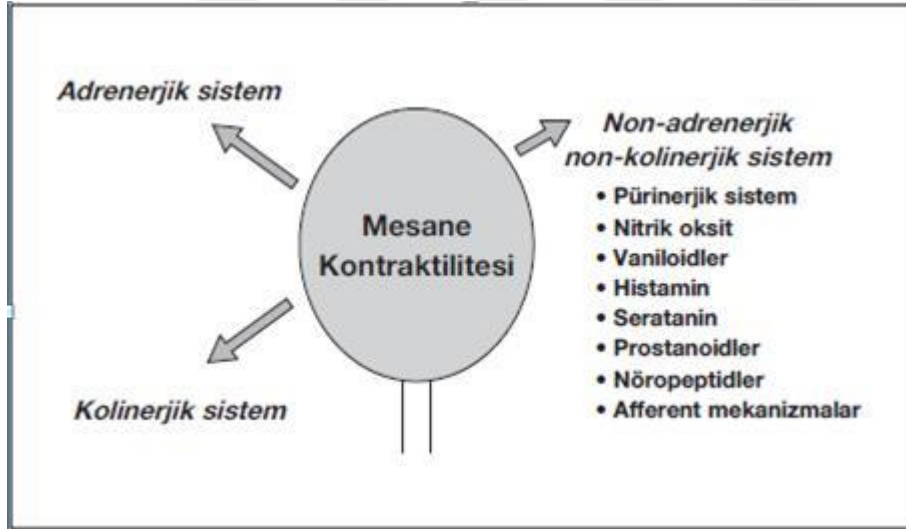
Aşırı aktif mesanene sendromunun, mesanenin dolumu veya boşaltılması sırasında detrusör kasında inhibisyon kaybı veya eksitasyon mekanizmalarındaki artıştan kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Aşırı aktif mesane, istemsiz detrusör kasılmalarından yada başka bir ifade ile inhibisyondaki azalmadan

kaynaklanmaktadır. Bu nedenle; detrusör kasılma ve gevşeme özelliklerinin bilinmesi AAM patofizyolojisini anlamada anahtar rol oynar. Şekil 5 ve Şekil 6'da detrusör kasına ait kasılma ve gevşeme mekanizmaları özetlenmiştir.

Şekil 5. Mesanede kasılma ve gevşemeye neden olan mediatörler

Mesanede gevşemeye yol açan reseptörler	Mesanede kasılmaya yol açan reseptörler
Muskarinik *Presinaptik yerleşimli M2, M4 reseptörleri *Ürotelyumdaki M2, M3 reseptörleri Kolinerjik *Kolinerjik sinirlerde yer alan alfa-2 reseptörleri Adrenerjik *Detrusörde yer alan beta-2 ve beta-3 reseptörleri Diğer *Duyusal afferent sinirlerde yer alan NO	Muskarinik *Presinaptik yerleşimli M1, M3 reseptörleri *Detrusörde yer alan M2, M3 reseptörleri Pürinerjik *Detrusörde yer alan P2X1 reseptörleri *Duyusal afferent sinirlerde yer alan P2X3 reseptörleri Diğer *Detrusörde yer alan reseptörler: Histamin, serotonin, lökotrien, nörokinin ve anjotensin

Şekil 6. Mesanenin kasılma ve gevşemesinde rol oynayan mekanizmalar



Aşırı aktif mesane patofizyolojisinde yukarıda özetlemeye çalıştığımız mekanizmalardan bir ya da birkaçı rol oynayabilmektedir. Her hastada aynı mekanizmalar eşit oranda aşırı aktif mesane gelişimine katkı sağlamayabilir. Bu yüzden hastalarda hangi mekanizma ya da mekanizmaların rol oynadığının saptanması, hedefe yönelik spesifik ve selektif tedavinin planlanmasında önemli olabilir. Yeni yapılan çalışmalar aşırı aktif mesane hastalığı tanımlamada, tedaviyi cevabı izleme ve ilaç etkinliklerini objektif olarak takip etmek amacı ile yeni biyobelirteçler üzerinde durmaktadır.

2.4.1. Aşırı aktif mesanede biyobelirteçler:

Yapılan çalışmalar patofizyolojik mekanizma olarak üretelyal disfonksiyon, sensöryal reseptörlerde anormal ekspresyon, detrusör kasında artmış uyarım ve merkezi sinir sistemi sensitizasyonunu ileri sürmüşlerdir. Bu mekanizmaların iletişimde ise rolü mediatörlerin oynadığı düşünülerek birçok çalışmada mediatörlerin idrar düzeyleri ölçülerek tanı ve tedaviye yanıt hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Diğer bir açıdan, AAM hastalığında tanı amacı ile görüntüleme yöntemleri ile mesane duvar kalınlığının ölçülmüş ve invaziv bir test olan ürodinamik çalışmalar yapılmıştır. Kısaca AAM hastalığının tanı tedavi ve izlem protokolündeki parametreleri mesane, serum ve idrar biyomarkerları olmak üzere 3 ana başlık altında toplayabiliriz.

2.4.1.1. Detrusor aşırıaktivitesi

DO, dolum sistometrisi esnasındaki istemsiz kasılmalardır. Bu istemsiz kasılmalar pahalı ve invaziv bir test olan ürodinami ile saptamak mümkündür. DO AAM hastaların sadece %45-60'ında görülür ve DO saptanan hastaların üçte birinde urgensi semptomu yoktur. Yapılan çalışmalar antimuskarinik tedaviye olan cevabı tahmin etmede yetersiz olduğunu göstermiştir. Tedaviye yanıtı değerlendirme ve hasta teşhisindeki düşük prediktif değerlerden dolayı invaziv bir test olarak ürodinami rutin kullanıma girememiştir.

2.4.1.2. Mesane duvar kalınlığı/detrusor kalınlığı

BOO olduğu gibi mesanedeki DO'nin mesane iş yükünü artırıp mesane duvar kalınlığını artırabileceği düşünülmüştür. Khullar ve ark transvaginal USG ile yapılan ölçümlerde mesane duvar kalınlığını sınır 5 mm olarak tanımlamışlardır ve tarama testi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (60). Fakat yapılan kontrollü diğer çalışmalarda mesane duvar kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak bulunmamıştır. Dezavantaj olarak operatör bağımlı bir test olması, çözünürlük farklılıklarının olması gösterilmiştir.

2.4.1.3. Serum CRP düzeyi

Serum CRP düzeyinin inflamatuvar süreçlerde serumda düzeyi arttığı bilinmektedir. Üriner sistemde mesane kanserinde de serum düzeyinin arttığı saptanmıştır. Yapılan diğer bir çalışmada kontrol grubuna karşılaştırıldığında özellikle ıslak-AAM hastaların serum CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur. CRP'nin inflamatuvar süreçte arttığına bilinmesi AAM'de çalışılabilecek mantıklı bir parametre olarak hala yerini korumaktadır.

2.4.1.4. Serum NGF düzeyi

İdrar NGF düzeyinde olduğu gibi AAM hastalarında serum NGF düzeyi de yüksek olarak bulunmuştur. Ancak farklı olarak antimuskarinik tedaviye cevap vermeyen hasta grubunda serum NGF düzeyleri düşmemektedir, bu da bize tedaviye dirençli grubu saptamada fayda sağlayabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

2.4.1.5. İdrar prostaglandin düzeyi

Prostaglandin E2 mesane dokusunda en fazla bulunan prostaglandin türüdür. Hayvan çalışmalarında mesaneye verilen PG'lerin miksiyonu indüklediği, mesane hiperaktivitesine yol açtığı gösterilmiştir. Kim ve ark yaptığı çalışmada PG E2 ve PGF2 düzeylerinin arttığını gösterirken Liu ve ark. PGE2 düzeyinin kontrol grubu ve AAM hasta grubu arasında kreatinin düzeyi ile normalize edildikten sonra aralarında fark olmadığını göstermişlerdir (58, 59).

2.4.1.6. İdrar sitokin düzeyi

Mesane biyopsi çalışmaları sonucunda AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu ve bu süreçte sitokinlerin rol aldığı gösterilmiştir. İnflamasyonu göstermek için invaziv bir işlem olan biyopsi yerine bu inflamatuvar mediatörleri saptamak için yapılan çalışmalarda idrar MCP-1, CD40 ligand, MIP-1, IL 10, IL 5, IL12 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (61). Ancak tüm bu sitokinlerin hangi basamakta rol aldığı henüz bilinmemektedir.

2.4.1.7. İdrar BDNF düzeyi

NGF olduğu gibi BDNF mesane üretelyumundan sentez edilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, BDNF idrar düzeyi AAM hastalarında yüksek olarak bulunmuş ve tedavi sonrası seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (62). BDNF bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği önerilmiş, ancak bunu destekleyen yeterli çalışma yoktur.

2.4.1.8. İdrar proteomik düzeyleri

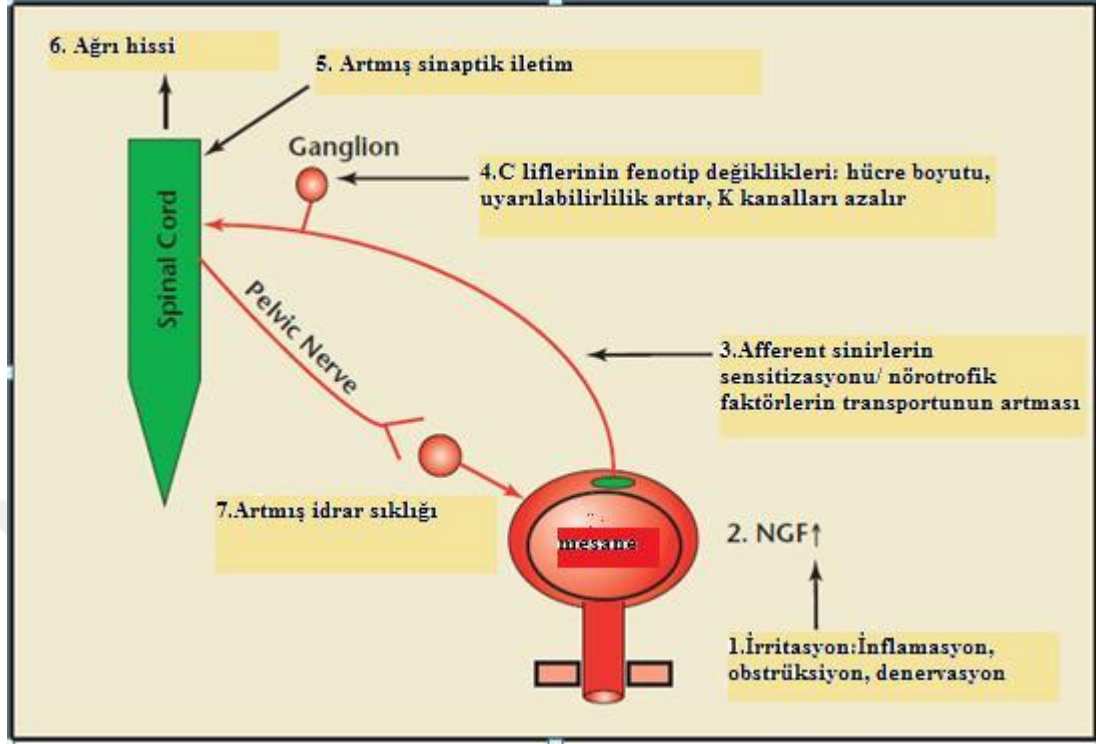
İdrar içeriğinde yeni analiz metodlarının geliştirilmesi ile 1500 den fazla protein tespit edilmiştir. İdrar proteomları saptamada yeni teknikler geliştirilmiştir, ancak AAM hastalarında idrar proteom düzeyleri ile yapılan çalışma yoktur.

2.4.1.9. Mesane Dokusunda ve İdrarda NGF

NGF hedeflenen nöronlarda yaşam ve differasyonundan sorumlu bir proteindir. İlk tanımlanan protip bir büyüme faktörüdür. Stanley Cohen ve Rita Levi-Montalcini NGF ve diğer büyüme faktörlerini bularak fizyoloji alanında nobel ödülünü almıştır. Afferent C-liflerindeki uyarımda ve reflex mesane kontraktilitesinde görev alan herhangi bir patoloji sonucu indüklenen bir mediatör olarak bilinmektedir (16,17). Nötrofik faktörler ve bunlardan biri olan NGF düzeyi spinal kord yaralanması sonucunda düzeyi artmaktadır (16-18). Dorsal sinir hasarı ve lumbosakral spinal kord yaralanması olan hayvan modellerinde de NGF yüksek olarak bulunmuştur (19). NGF'nin rat mesanesine kronik uygulanması mesane hiperaktivitesine neden olmuş ve mesane afferent nöronlarında bağımsız artmış uyarılara neden olmuştur (18-20) (Şekil7).

Endojen NGF spinal kord yaralanması sonrasında alt üriner sistem disfonksiyona katkıda bulunmaktadır çünkü intratekal NGF antikoruygulanması sonrasında ratlarda detrusor hiperrefleksi ve DSD' nin gerilediği görülmüştür (21-22). NGF antikorları ile yapılan bu tedavi kapsaisin ve resiniferatoxin C-lif afferentlerini desensetize etmesi ile aynı etkiyi oluşturmaktadır. İntratekal NGF antikor uygulaması aynı zamanda mesane distansiyonu sonrası oluşan otonomik disrefleksiyide önlediği ratlarda gösterilmiştir (23). Bu çalışmaların sonucuna göre mesanedeki ve spinal kordaki NGF ve receptörleri spinal kord yaralanması sonrası meydana gelen işeme disfonksiyonu tedavisinde potansiyel hedefler olarak belirlenmiştir. NGF ayrıca inflamasyon ve değişmiş ağrı iletimi arasındaki ilişkide anahtar bir oyuncu olduğu düşünülmektedir. NGF birçok hücre tarafından exprese

edilebilmektedir (üretelyal hücreler, düz kas hücreleri, mast hücreleri). NGF mast hücrelerini aktive ederek proliferer eder ve degranülasyonunu sağlar (24). Ağrılı

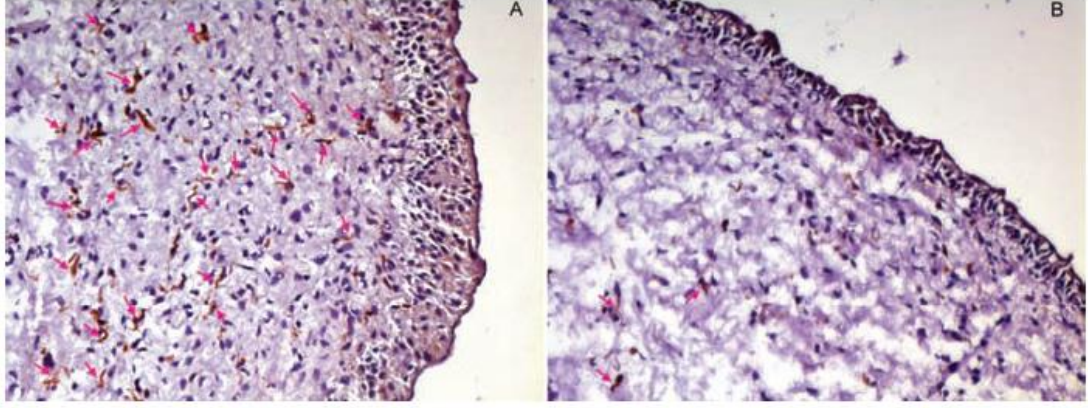


Şekil 7:NGF inflamasyon obstrüksiyon veya denervasyon gibi irritatif nedenlerden dolayı hedef hücrelerden salgılanır. NGF afferent nöronları sensitize eder, sinaptik transmisyonu hızlandırır, ağrı hissi uyandırır ve aynı zamanda idrar sıklığını artırmaktadır.

mesane sendromu olan kişilerde NGF düzeyi idrarda artmış olarak bulunmuştur (25). Ağrılı mesane sendromu/intersisyal sistitli hastaların mesane biyopsilerinde NGF düzeyi artmış olarak bulunmuştur (26). Ağrılı mesane sendromunda ve intersisyal sistitte mesanede artmış nötrofinler (NGF gibi) ve nötrofinlerin nöron gövdelerine artmış trasportu mesanede ağrının ortaya çıkmasından sorumlu tutulmuştur (17). IS/AMS olan ve botoks enjeksiyonuna cevap veren hastaların mesane dokularında azalmış NGF ekspresyonu saptanmıştır (27) (Şekil 8).

Üriner sistemde NGF üretelyum ve düz kas hücrelerinden salgılanmaktadır (24). Klinik ve deneysel veriler idrarda ve mesane dokusunda artmış NGF düzeyi ile alt üriner sistemdeki ağrılı inflamatuvar durumlar (mesane çıkım obstrüksiyonu, AAM, AMS/IS, kronik prostatit) arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (24-26). Mesane dokusunda ve idrarda artmış NGF düzeyi aynı zamanda sensöryal urgenside ve detrusör aşırıaktivitesinde de gösterilmiştir (28-29). Mesane doku çalışmalarında

NGF ekspresyonunu biyopsilerdeki epitelyum, subepitelyum ve kas dokusundaki farklılıklar nedeni ile standartize etmek imkânsızdır bu nedenle idrar NGF düzeyine



Şekil 8: Kırmızı oklar IS/AMS olan hastada üretelyum, subüretelyumdaki apikal hücrelerde ve sinirlerde artmış NGF ekspresyonu B) İntravesikal botulinum enjeksiyonu sonrasında azalması

bakmak daha basit, güvenli, ucuz, doğru ve standartize edilebilecek bir metod olarak görülmektedir. Visseral epitelyum idrar NGF düzeyinin ana kaynağıdır ve NGF visseral duysal ve motor nöron fonksiyonlarının regülasyonunda görev almaktadır (30). İdrarda artmış NGF düzeyi mesane hissini artırır veya detrüsor aşırı aktivitesin neden olur (31). Yapılan birçok çalışmada aşırı aktif mesanesi ve DO hastalarda idrar NGF düzeyi artmış olarak bulunmuştur (32,33).

NGF mesane dokularındaki düzeyi ile idrar düzeyi arasında bir korelasyon kurulamamışsa da idrar NGF düzeyi ile detrusor hiperaktivitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla AAM hastalarında idrarda NGF düzeyini ölçmek doku düzeyine bakmaktan daha akılcıl ve sensitif bir biyomarkırdır.

2.5.Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Konservatif Yaklaşımlar Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2.5.1. Diyet Alışkanlıkları

Günlük diyetin bileşenleri AÜSS'nı tetikleyebilir ve eğer bu bileşenler değiştirilebilir ya da ortadan kaldırılabilirse AAM patolojisindeki etkileri azaltılabilir.

2.5.1.1. Sıvı Alımının Düzenlenmesi

Bazı iritanları mesaneden uzaklaştırmak için yeterli ve uygun bir sıvı alımına ihtiyaç vardır. Yetersiz sıvı alımı veya sıvı kısıtlaması, idrar konsantrasyonunu arttırarak mesane mukozasını irrite edip sıkışma, sık idrar yapma ve üriner sistem enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayabilir ve mesanenin fonksiyonel kapasitesini azaltabilir (42).

2.5.1.2. Mesane İrritanlarının Etkisi

Tüketilen yiyecek ve içeceklerin türü, özellikle AAM'li hastalar için oldukça önemlidir (34). Bazı yiyecek, içecek ve ilaçların içeriğinde bulunan kafein, detrusör basıncını önemli derecede arttırarak AÜSS'nı etkilediği düşünülen bir maddedir (35).

Kafeinin detrusör kasılması üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu belirlenmiştir

Kafein tüketimi azaltılmasının EAU kılavuzlarındaki önerilme derecesi B olarak belirtilmiştir (36).

Kafeine ek olarak alkolün de sahip olduğu diüretik etkisi ile sık idrar yapmaya yol açabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalarda, yapay tatlandırıcılar (aspartam) ve bazı yiyeceklerin (aşırı baharatlı gıdalar, turuncgiller ve domates içerikli ürünler gibi) diyetten çıkarılmasının, kontinansta rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (37).

2.5.2. Obezite

Obezitenin kadınlarda stres ve karışık tipte idrar kaçırma gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (38). EAU kılavuzlarında kilo vermenin önerilme derecesi A olarak belirtilmektedir (36). Kilo verme, AAM'li ve idrar kaçırması olan morbid obez kadınlar için kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir.

2.5.3. Sigara

Hayvan çalışmalarında nikotinin purinerjik reseptörleri aktive ederek geniş fazik mesane kontraksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir ve benzer etkiyi insan mesanesi üzerinde de gösterdiği düşünülmektedir (39). Klinik uygulamada hastalar, sigara kullanımı ile AAM arasındaki olası ilişki hakkında bilgilendirilip sigarayı bırakmaları konusunda cesaretlendirecek stratejiler geliştirilmelidir (40).

2.5.4. Bağırsak Düzeni

Kronik kabızlığı olan ve defekasyon esnasında zorlanma ile kadınlarda AÜSS arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur (41). Bu ilişki, pelvik tabanda konstipasyonla indüklenen progresif nöropatiye bağlanmıştır. Bu veriler bağırsak regülasyonunun, AAM konservatif tedavi planının bir parçası olması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.5.6. Bağımlı Programlanmış İşeme Programları

Bakım hizmeti bağımlı bu program, programlanmış zamanlarda tuvalete gidilmesini sağlayan, basit bir başlangıç yaklaşımıdır. Bu programın dayanak noktası şudur; eğer kişi önceden planlanmış bir programa göre tuvalete giderse, idrar kaçırma görüleceği anda mesane boş olacaktır.

2.5.7. Alışkanlık Eğitimi

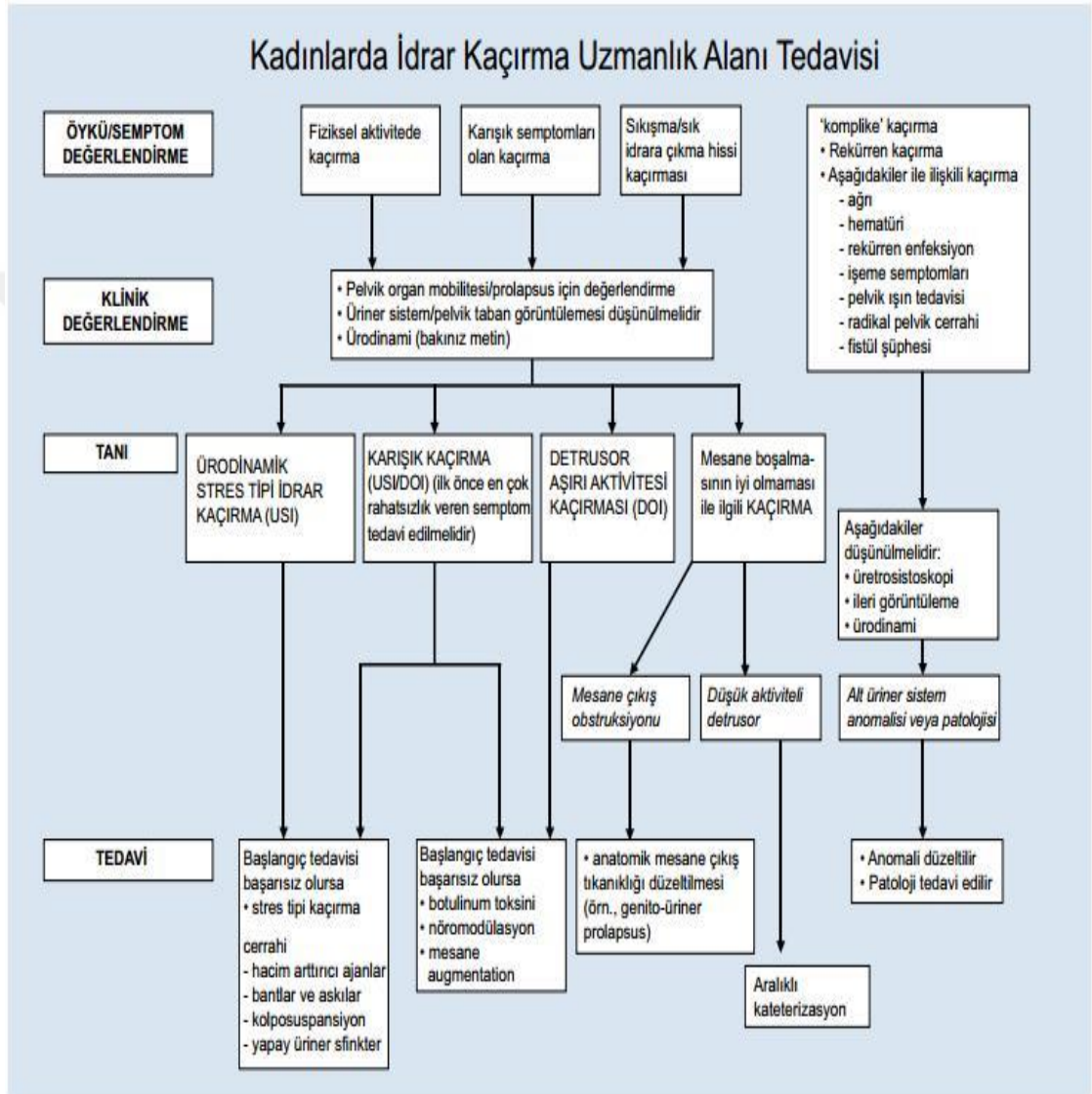
İlk kez İngiltere’de “mesane talimi” olarak tanımlanan alışkanlık eğitimi, kişinin rijit ve kesin bir programa göre işemeyi gerçekleştirmesidir. Uyanık olunan saatlerde işeme isteği olsun veya olmasın belirlenen kesin zamanlarda (örneğin kesin şekilde her iki saatte bir) tuvalete gidilir. Buradaki amaç, kişiyi kuru tutmaktır.

2.5.8. Bağımsız Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi, hasta tarafından bağımsız işeme eyleminin öğrenilmesini içeren bir eğitim programıdır. Mesane eğitimi hastaların sıkışma hissine karşı direnmelerini, idrar yapmayı ertelemelerini ve bir sıkışma hissine karşı cevap olarak değil de saatlere göre idrar yapmalarını gerektirir.

2.5.9. Aşırı Aktif Mesanede Tedavi Akış Şeması

Şekil 9. EAU göre inkontinans ile başvuran kadınlarda teşhis ve tedavi akış şeması



3. MATERYAL METOD

Çalışmamız prospektif kontrollü olarak dizayn edilmiş olup, SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Plan ve Koordinasyon kurulunun 20.03.2012 tarihli ve 20/O sayılı oluru alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalardan onam formu ile bilgilendirilip olurları alındı. Hasta grubu Nisan 2012-Temmuz 2012 tarihleri arasında genel üroloji polikliniğine başvuran ICS (Internatinal Continance Society) tanımlamasına göre aşırı aktif mesane hastalığı tanısı almış 27 kadın hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaş ortalamasına sahip 26 sağlıklı kadından oluşmaktadır. AAM tanısı tüm hastalarda 3 günlük işeme günlüğü (2 ve daha fazla urge atağı/24 saat, 8 ve daha fazla idrar sıklığı/24saat) ve OAB-V8 formu (Türkçe valide edilmiş) ile doğrulandı. Semptomların ciddiyeti ve hastaların rahatsızlık düzeyleri OAB-V8 ve ICIQ-SF sorgulama formları ile belirlendi. OAB-V8 sorgulama formuna göre semptom ciddiyeti 8-10, 11-13, >14 olmak üzere 3 sınıfa kategorize edildi. AAM rahatsız edicilik düzeyide ICIQ-SF sorgulama formuna göre 4 sınıfa kategorize edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tam idrar analizi, idrar kültürü, idrar akım hızı ölçümü, postmiksyonel rezidüel idrar hacmi incelendi. Çalışmamıza antimuskarinik tedavi almamış, en az 3 aydır AAM semptomu olan 18 yaş ve üzerindeki kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri olarak; hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, mesane taşı, mesane tümörü, aktif üriner sistem enfeksiyon varlığı, intersisyel sistit, ağrılı mesane sendromu varlığı, nörolojik hastalık varlığı, daha önceden antikolinerjik kullanımı, antidepresan, NSAID kullanımı, üretra darlığı, TAK kullanımı olarak

belirlenmiştir. Araştırmaya alınan hastaların demografik özellikleri, mevcut hastalıkları, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Kontrol grubundaki hastalar idrar kültüründe herhangi bir patoloji saptanmayan hasta grubu ile aynı yaş ortalamasına sahip kişilerden seçilmiştir. Olgu grubundaki hastalara aşırı aktif mesane değerlendirme formu (AOB-V8) ve International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form (ICIQ-SF) (Türkçe valide edilmiş) dolduruldu. Tam idrar tetkikinde (TİT) patoloji saptanmayan hastaların spot idrarları santrifüj edilerek üstte kalan süpernatantları -20°C’de saklandı. Kontrol grubunda hastalara TİT yapılarak patoloji saptanmayan spot idrarlar santrifüj edilerek üstte kalan süpernatantları -20°C’ de saklandı. Çalışma grupları tamamlandıktan sonra ELİSA metoduyla idrar NGF düzeyleri ölçüldü. Aynı idrarda kreatinin seviyesine bakıldı. İdrar NGF düzeyleri idrar kreatinin seviyesine oranlanarak normalize edildi (ng/ mg kre).

NGF/kre düzeyi kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılırken, hasta grubunda NGF/kre düzeyinin BMI, yaş, kuru-ıslak tipleri ve semptom skorları (OAB-V8 ICI-SF) ile olan korelasyonuna bakıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, median ve interkuartil range) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Niceliksel verilerin analizlerinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örneklem t test kullanılmıştır. Etki düzeyi araştırılırken ROC eğrisi ve lojistik regresyon kullanılmıştır. Korelasyon analizinde pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 53 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların 26'sı kontrol grubu, 27'si hasta grubuna dahildi. Hasta grubundaki 27 hastanın 4' ü (%14.8) kuru 23' ü (%85.2) ıslak AAM hastası olarak kategorize edildi. Kontrol grubundaki kişilerin ortalama yaşları $48,42 \pm 13,22$ iken, hasta grubunda kişilerin yaş ortalaması $51,67 \pm 13,27$ olarak bulundu. Kontrol ve hasta gruplarının yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,504$) (Tablo 1).

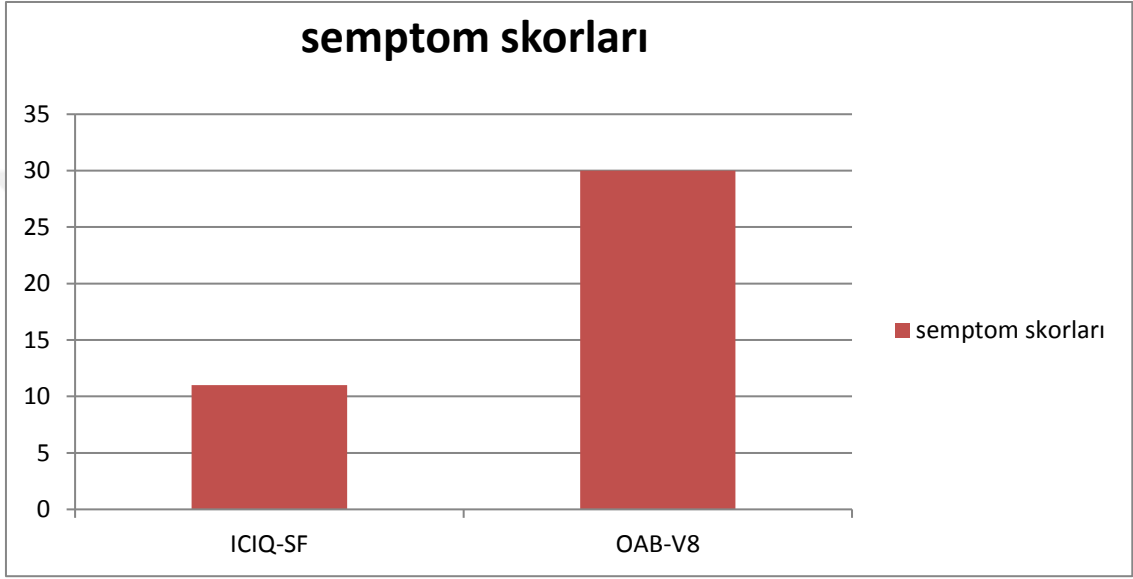
Tablo 1. Kontrol ve hasta gruplarının yaş değerleri

		Kontrol Grubu n:26	Hasta Grubu n:27	P
Yaş	Ort±SS	48,42±13,22	51,67±13,27	0.504
	Median (IQR)	50,5 (37,75-58)	52 (45-60)	

AAM değerlendirme formları sonucunda hastaların ICIQ-SF skoru 21 puan üzerinden ortalaması $9,93 \pm 5,6$ olarak bulunurken OAB-V8 skoru 40 puan üzerinden ortalaması $28 \pm 6,86$ olarak saptandı (Tablo 2, Grafik 1). Kontrol grubundaki kişiler alt üriner sistem semptomları olmayan sağlıklı popülasyondan seçildiği için ICIQ-SF ve OAB-V8 skorları sıfır olarak saptandı.

Tablo 2. Hastaların ortalama semptom skorları (ICIQ-SF-AAM)

ICIQ-SF	Ort±SS	9,93±5,6
	Median (IQR)	11 (6-15)
OAB-V8	Ort±SS	28±6,86
	Median (IQR)	30 (25-34)

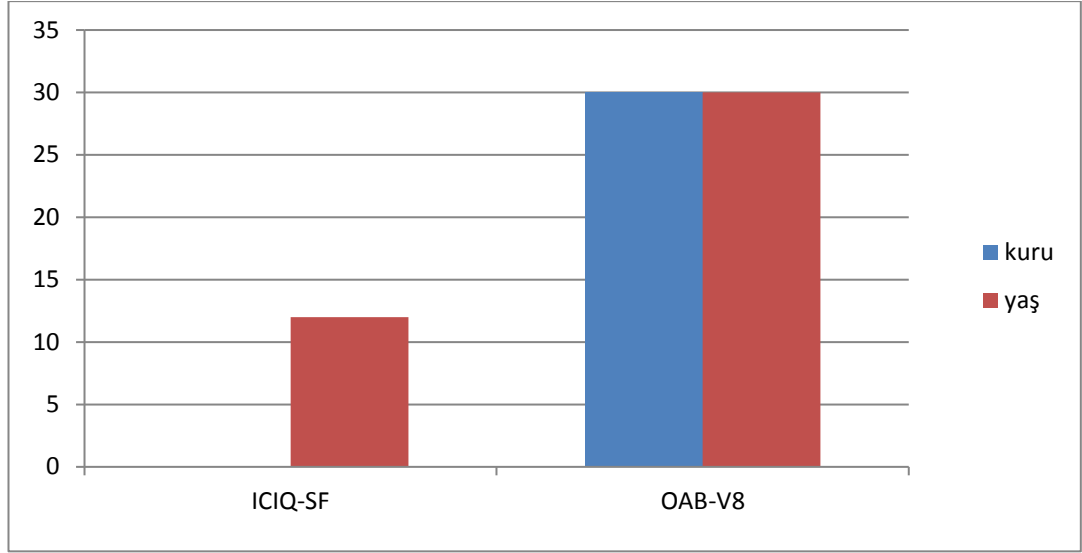


Grafik 1. Hasta grubunda ICIQ-SF ve OAB-V8 skorları

ICIQ- SF skoru, yaş ve kuru hastalar arasında bakıldığında ise kuru hastalarda ortalama değeri kuru oldukları için 0 iken, yaş hastalarda ortalama skor 11,65±4,01 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). OAB-V8 skorları ise yaş hasta grubunda 28,25±7,27 iken kuru hasta grubunda 27,96±6,95 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.973) (Tablo 3, Grafik 2).

Tablo 3. Kuru ve yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

		Kuru n:4	Yaş n:23	P
ICIQ-SF	Ort±SS	0±0	11,65±4,01	
	Median (IQR)	0 (0-0)	12 (8-15)	0.002
OAB-V8	Ort±SS	28,25±7,27	27,96±6,95	
	Median (IQR)	30 (20,75-34)	30 (25-34)	0.973

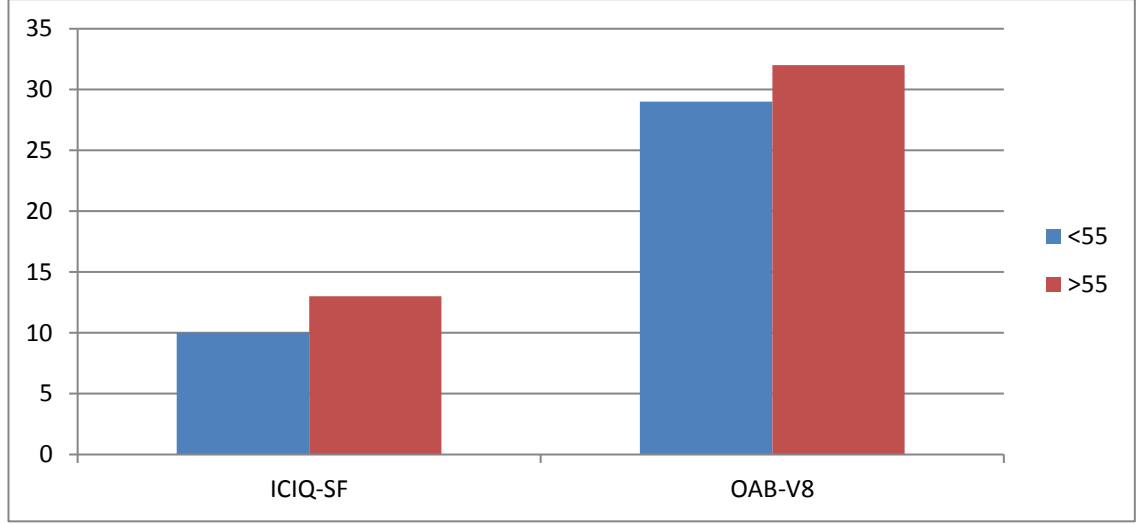


Grafik 2. Kuru ve yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Hastalar 55 yaş sınırı konularak gruplandırıldığında 17 (%62,9) hasta 55 yaşın altında 10 (%37,1) hasta 55 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu iki yaş grubunda ICIQ-SF skorlarına bakıldığında, 55 yaş altındaki hasta grubunda ortalama skor $8,35 \pm 5,59$ iken 55 yaş üzerindeki hasta grubunda ortalama skor $12,6 \pm 4,74$ olarak bulunmuş olup, heriki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,101$). Yaş grupları arasında OAB-V8 skorlarına bakıldığında ise 55 yaş altı hasta grubunda OAB –V8 ortalama skoru $26,94 \pm 6,46$ iken 55 yaş üstü grupta OAB –V8 ortalama skoru $29,8 \pm 7,48$ bulunmuş olup, heriki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,151$) (Tablo 4, Grafik 3).

Tablo 4. <55 Yaş ve ≥ 55 Yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

		<55 Yaş n:17	>55 Yaş n:10	P
ICIQ-SF	Ort±SS	8,35±5,59	12,6±4,74	0,101
	Median (IQR)	10 (3-12)	13 (7,75-15,75)	
OAB-V8	Ort±SS	26,94±6,46	29,8±7,48	0,151
	Median (IQR)	29 (20,5-31)	32,5 (26,75-34,5)	

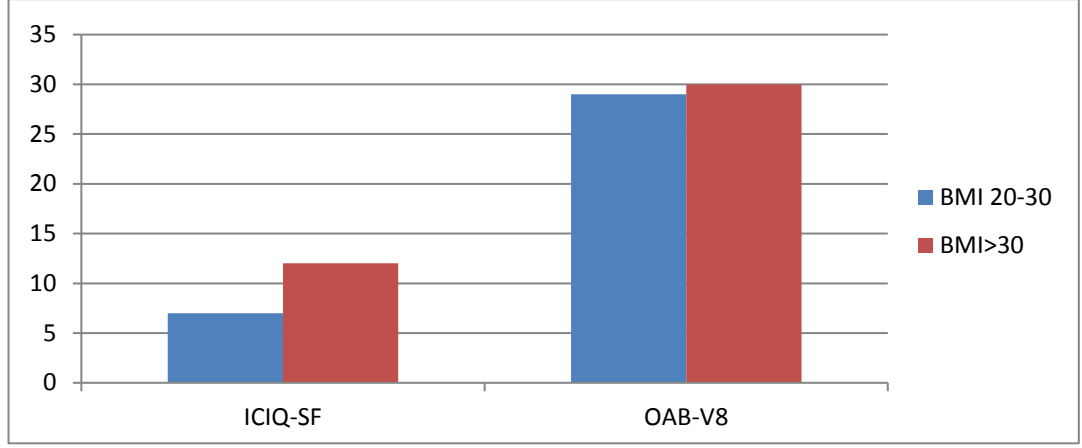


Grafik 3. <55 Yaş ve ≥55 Yaş gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Hastalar BMI'lerine göre 20-30 arası ve 30 üzeri olmak üzere 2 grubu ayrıldığında BMI 20-30 arası olan grupta 13 (%48.1) hasta, BMI 30' dan büyük olan grupta 14 (%51.9) hasta olduğu görülmüştür. Bu iki BMI grubunda ICIQ-SF skorlarına bakıldığında; BMI 20-30 arasında olan hasta grubunda ortalama skor $7,77 \pm 5,73$ iken BMI 30' dan büyük olan hasta grubunda ortalama skor $11,93 \pm 4,84$ olarak bulunmuş olup, heriki BMI grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,06$). BMI gruplarında OAB-V8 skorlarına bakıldığında BMI 20-30 arasında olan hasta grubunda ortalama skor $27,23 \pm 7,66$ iken BMI 30' dan büyük olan hasta grubunda ortalama skor $28,71 \pm 6,22$ olarak bulunmuş olup heriki BMI grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,644$) (Tablo 5 grafik 4).

Tablo 5. BMI 20-30 ve BMI >30 gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

		20-30 BMI	>30 BMI	P
ICIQ-SF	Ort±SS	7,77±5,73	11,93±4,84	0.06
	Median (IQR)	7 (3-13)	12 (9,75-15)	
OAB-V8	Ort±SS	27,23±7,66	28,71±6,22	0.644
	Median (IQR)	29 (22-33)	30 (24-34)	

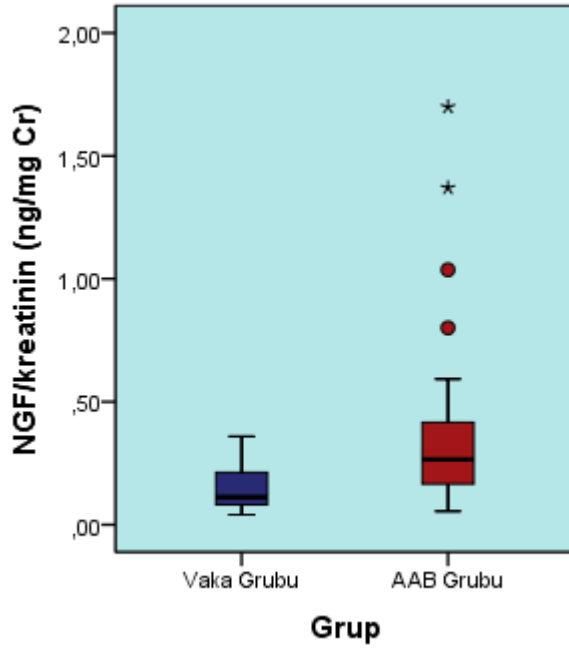


Grafik 4. BMI 20-30 ve BMI >30 gruplarının ICIQ-SF ve OAB-V8 değerleri

Çalışmamızda, NGF/kre düzeyi kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı ve aynı zamanda hasta grubunda NGF/kre düzeyinin BMI, yaş, AAM tipleri(kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonu saptandı. Kontrol grubunda NGF/kre ortalama değeri $0,14 \pm 0,08$ olarak saptanırken, hasta grubunda NGF/kre değeri $0,40 \pm 0,4$ olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$) (Tablo 6 Grafik 5).

Tablo 6. Kontrol ve hasta grubundaki NGF/kre düzeyleri

		Kontrol	Grubu	Hasta Grubu	P
		n:26		n: 27	
NGF/Kreatin (ng/mg CR)	Ort±SS	$0,14 \pm 0,08$		$0,40 \pm 0,4$	
	Median	$0,11(0,08-0,21)$		$0,27(0,16-0,42)$	<i>0.0001</i>



Grafik 5. Kontrol ve hasta grubundaki NGF/kre düzeyleri

AAM grubu ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada NGF/kreatinin oranı için en etkin eşik değeri 0,12 olarak saptandı. NGF/kreatinin 0,12 ve altı, 0,12 üstü olarak değerlendirildiğinde eğri altı alanı 0,753 (0,617-0,8892) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Tablo 7, Grafik 6).

Tablo 7. AAM ile kontrol grubu ayırımında NGF/kre eşik değeri

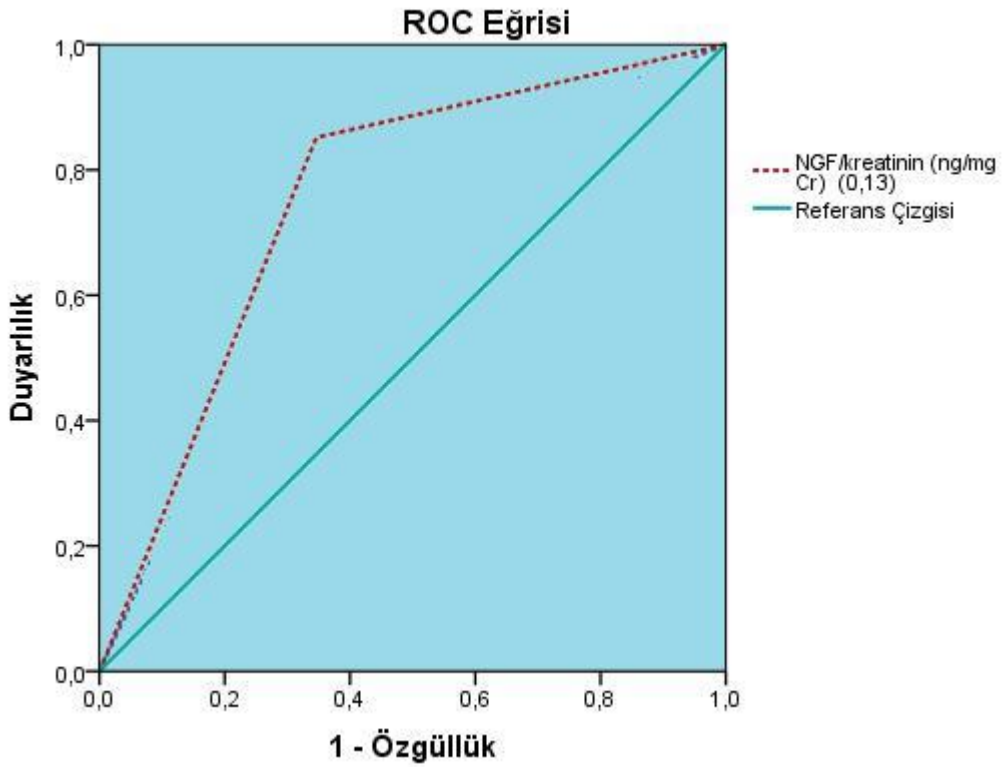
		%95 güven Aralığı		
Eğri altı alan		En Düşük	En Yüksek	P
NGF/Cre(ng/mg Cr) (0.12)	0.753	0.617	0.889	0.002

ROC Eğrisi

NGF/ kreatinin değeri için 0,12 cut off değerinin duyarlılığı % 85,2 pozitif kestirim değeri % 71,9, özgülüğü % 65,4, negatif kestirim değeri % 81,0'dı (Tablo 8).

Tablo 8. NGF/kre duyarlılığı, pozitif öngörü değeri, özgüllüğü, negatif öngörü değeri

	Vaka Grubu	AAM Grubu	Duyarlılık	Pozitif Öngörü	Özgüllük	Negatif Öngörü
NGF/Kre ≤ 0.13	17	4				
(ng/mg Cr) $0.13 <$	9	23	%85.2	%71.9	%65.4	%81.0

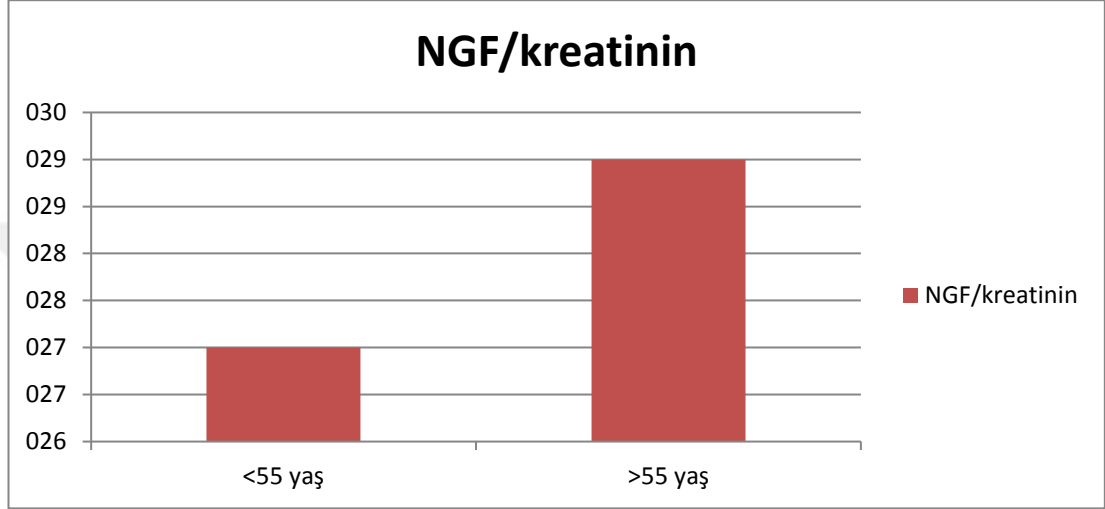


Grafik 6. İdrar NGF/kre (ng/mg kre) (0.13) düzeyinin ROC eğrisi

55 yaş üstü ve 55 yaş altı gruplarda NGF/kre değeri karşılaştırıldığında; 55 yaş altındaki hasta grubunda ortalama değer $0,37 \pm 0,4$ iken, 55 yaş üzerindeki hasta grubunda ortalama değer $0,44 \pm 0,41$ olarak bulunmuş olup heriki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,904$) (Tablo 9, Grafik 7).

Tablo 9. <55 Yaş ve ≥55 Yaş gruplarının NGF/kreatinin düzeyleri

		<55 Yaş n:17	>55 Yaş n:10	P
NGF/kreatinin (ng/mg Cr)	Ort±SS	0,37±0,4	0,44±0,41	
	Median (IQR)	0,27 (0,17-0,38)	0,29 (0,13-0,64)	0,940

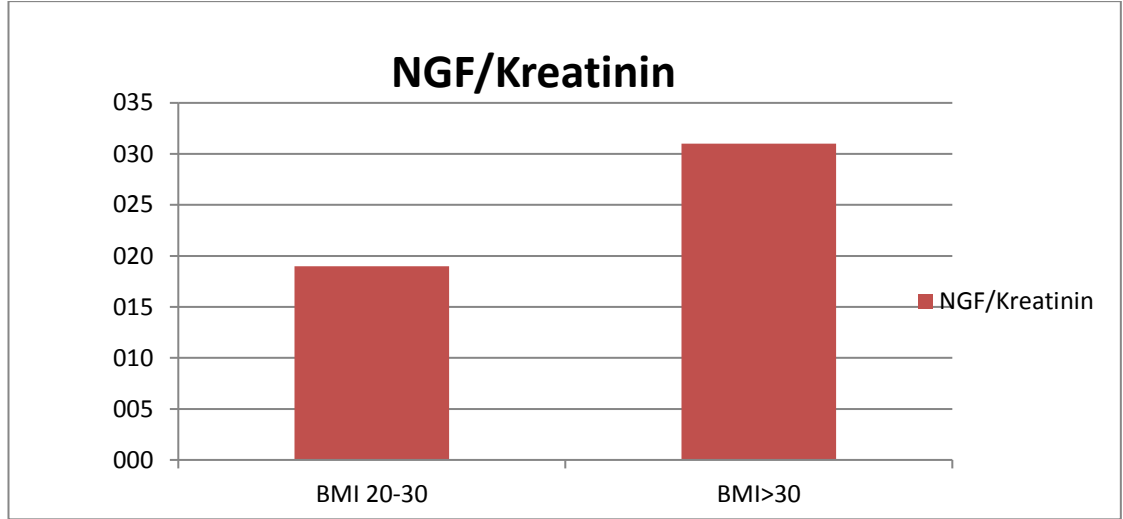


Grafik 7. <55 Yaş ve ≥55 Yaş gruplarının NGF/kreatinin düzeyleri

Her iki BMI grubunda NGF/kre oranını karşılaştırıldığında BMI 20-30 arasında olan hasta grubunda ortalama değer $0,27\pm 0,26$ iken BMI 30' dan büyük olan hasta grubunda ortalama değer $0,52\pm 0,48$ olarak bulunmuş olup her iki BMI grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,062$) (Tablo 10, Grafik 8).

Tablo 10. BMI 20-30 ve >30 BMI gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

		20-30 BMI n:13	>30 BMI n:14	P
NGF/kreatinin (ng/mg Cr)	Ort±SS	0,27±0,26	0,52±0,48	
	Median (IQR)	0,19 (0,12-0,34)	0,31 (0,19-0,64)	0,062

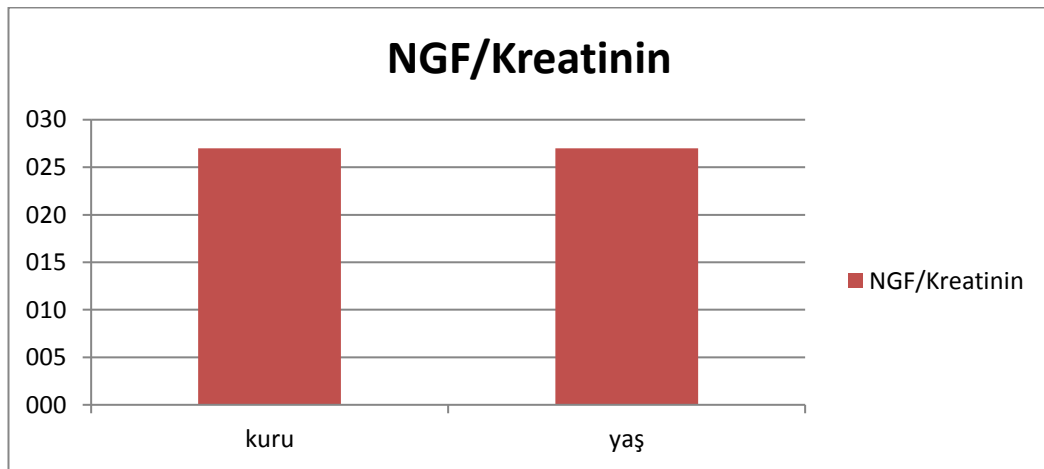


Grafik 8. BMI 20-30 ve >30 BMI gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

Yaş ve kuru AAM hasta grubunda NGF/kre oranına bakıldığında kuru olan hasta grubunda ortalama değer $0,28 \pm 0,12$ iken, yaş olan hasta grubunda ortalama değer $0,42 \pm 0,43$ olarak bulunmasına rağmen kuru olan hasta grubunda median değer $0,27$ ($0,18-0,39$) iken yaş olan hasta grubunda median değer $0,27$ ($0,16-0,56$) olarak saptanıp heriki grup (yaş-kuru) median değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,0918$) (Tablo 11, Grafik 9).

Tablo 11. Kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

		Kuru n:4	Yaş n:23	P
NGF/kreatinin (ng/mg Cr)	Ort±SS	$0,28 \pm 0,12$	$0,42 \pm 0,43$	0,918
	Median (IQR)	$0,27$ ($0,18-0,39$)	$0,27$ ($0,16-0,56$)	



Grafik 9. Kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

TARTIŞMA

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu ve bu inflamatuvar kaskad içerisinde çok sayıda sitokin ve kemokinin rol aldığı gösterilmiştir (43). Ghoniem ve ark.'ının yaptığı 56 hastalık literatürdeki en geniş sitokin ve kemokinin aynı anda analiz edildiği kontrollü çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin AAM'de upregule olduğu görüşüne varmışlardır (43). Bu inflamatuvar süreç içerisinde idrar NGF düzeyinin üriner sistemi ilgilendiren birçok hastalıkta düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları BPH lı hastalarda (44), Giannantoni ve ark'ın idiyopatik detrusör overaktivitesi ve nörojenik DO (45) olan hastalarda, Lowe ve ark. intersisyel sistit ve ağrılı mesane sendromu olan hastalarda idrar NGF/kre oranını kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişler ve bir mediatör olarak NGF'ün üriner sistem hastalıklarının patofizyolojisinde rol aldığını göstermişlerdir (46). NGF'ün mesane inflamasyonu yaratan olaylar ile düzeyinin arttığı bilinmekte iken, Chung ve ark.'ın ratlarda yaptıkları çalışmada intravesikal NGF instilasyonunun mesane irritasyonunu artırdığı göstermeleri, Okragyl ve ark. yaptıkları çalışmada intravesikal botulinum A enjeksiyonu kimyasal sistitli ratlarda terapatik etkinliğini göstermeleri bu hipotezi başka açıdan bakarak kuvvetlendirmişlerdir (25, 47). Hayvan çalışmaları ışığında yapılan çok sayıda klinik çalışma sonucunda AAM hastalarında mesane biyopsilerinde NGF ekspresyonunun arttığı, idrar NGF/kre oranının yükseldiği, antimuskarinik tedavi sonrasında idrar NGF/kre oranında azalma meydana geldiği gösterilmiştir (48-50). Çalışmamızda ise kontrol grubu ile hasta grubu arasında

NGF/kre düzeyini incelemek ve hastalık ciddiyeti ile NGF/kre düzeyinin korrelasyonu ortaya koymaya çalışılmıştır.

Liu ve ark. aşırı aktif mesane hastalığı olan 303 kadında yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada NGF/kre oranları sırası ile kontrol grubunda 0,07, çalışma grubunda 0,265-2,13 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (49). Liu ve ark yaptıkları diğer bir prospektif kontrollü çalışmada ise 40 kontrol olmak üzere toplam 197 idrar örneğini incelemişler kontrol grubunda NGF/kre oranı 0,041 çalışma grubunda ise 0,39-1,70 olarak saptanmış ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$) (51). Yapmış olduğumuz 26 hastalık kontrol grubunun olduğu toplam 56 hastalık çalışmamızda ise kontrol grubunda ve çalışma grubunda idrar NGF/kre oranının median değerleri sırası ile 0,11 ve 0,27 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$). Oktar ve ark. AAM si olan 40 çocuk hastanın dahil edildiği prospektif kontrollü çalışmalarında yaş aralıkları farklı olsa da sonuçları bizim çalışmamıza benzer olarak kontrol grubunda NGF/kre oranı 0,16 çalışma grubunda 0,53 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$) (56). Liu ve ark. ının bizim çalışmamızdan farklı olarak tüm hastalarına ürodinamik detrusör aşırıaktivite tanısı koymuşlar ve hasta grubunda idrar NGF/kre oranı 0,78 olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.020$) (52).

Litaratürdeki çalışmalar AAM hastalarını ıslak ve kuru olarak alt gruplara ayırıp ıslak-AAM hastalarının idrar NGF/kre değerleri kuru-AAM hastalarına kıyasla daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Lie ve ark. yaptıkları çalışmada kuru AAM hastalarında idrar NGF/kre oranı $0,39\pm 0,08$ olarak bulunurken, yaş-AAM hastaların idrar NGF/kre oranı $1,70\pm 0,26$ olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p=0.000$) (51). Liu ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise yaş ($2,13\pm 3,87$) ve kuru ($0,265\pm 0,59$) AAM hastalarında idrar NGF/kre değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir ($p=0,000$) (49). Kuo ve ark. 'nın AAM'neyide içine alan ve tüm üriner sistem hastalıklarında NGF/kre düzeyini araştıran makalelerinde kuru ve yaş AAM hastalarının ($0,31\pm 0,11$ - $1,83\pm 0,74$) idrar NGF/kre düzeyleri arasında anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p=0,012$) (57). Bu farkın nedenini ise yaş-AAM inflamasyonun daha ciddi olduğundan ve yaş-AAM hastalarında ürodinamik DO daha fazla olduğundan

kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak AAM-kuru ve AAM-yaş hastalarının median NGF/kre oranları (0,27-0,27) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,918$). Bunun nedeni olarak AAM yaş ve kuru subgrupları içerisinde homojen sayıda hasta olmaması ve ortalama değerden farklı olarak median değer üzerinden istatistik verilerinin değerlendirilmesi ve kuru-AAM alt grubunda yeterli sayıda hasta olmaması olarak düşünülmüştür.

Obezite kadınlarda hem stres inkontinansda hem aşırı aktif mesanede hemde alt üriner sistem semptomlarında bilinen bir risk faktörüdür. BMI artıkça AAM ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir (34, 53). Liu ve ark.'ı yaptıkları çalışmada hastalar BMI ne göre <20 , $20-30$, >30 olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Tüm BMI grupları kuru ve yaş AAM hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BMI tüm gruplarda NGF/kre düzeyine etki etmediği gösterilmiştir (kontrol $p=0.603$, kuru $p=0.491$, yaş $p=0.938$) (49). Çalışmamızda AAM hastaları BMI'lerine göre $20-30$ ve >30 üzeri olmak üzere 2 grubu ayrıldı ve bu iki grup arasında NGF/kre düzeyleri arasında literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.062$). Obez hastalarda AAM hastalığın daha fazla görülmesi ancak NGF/kre düzeyinin obezite ile değişmediğinin görülmesi bize obezitenin inflamasyon dışında başka mekanizmalar ile aşırı aktiviteye neden olduğunu düşündürmektedir.

AAM grubu ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada NGF/kreatinin oranı için en etkin cut-off değeri $0,12$ olarak saptandı. NGF/kreatinin $0,12$ ve altı, $0,12$ üstü olarak değerlendirildiğinde eğri altı alanı $0,753$ ($0,617-0,8892$) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Liu ve ark. yaptıkları çalışmalarında hem NGF hemde NGF/kre oranının eşik değerlerine bakmışlardır. NGF/kre eşik değerini 0.085 olarak kabul ettiklerinde ıslak-AAM hastalarını kontrol grubundan ayırımında %87.7 sensitivite ve %80 spesifisiteye ulaştıklarını göstermişlerdir (49). Bizim çalışmamızda ise NGF/ kreatinin cut-off değeri $0,12$ kabul edildiğinde sensitivite % 85,2, pozitif öngörü değeri % 71,9, spesifisite % 65,4, negatif öngörü değeri % 81,0 olarak bulunmuş olup diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar üriner inkontinansın yaşla beraber arttığını göstermektedir. Aynı zamanda yaş AAM için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (2,54). Swanson ve ark.'ı yaptıkları çalışmada hiçbir inkontinans tipinin yaşla beraber prevalansının değişmediğini göstermişlerdir (55). Liu ve ark. yaptıkları çalışmada ise kontrol grubu ile AAM hasta grubu arasında yaşla beraber NGF düzeyinde arttığını göstermişlerdir ancak kontrol grubundaki hastaların genç

olması nedeni ile bu istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşıldığı kanısına varmışlardır. Çünkü NGF/kre düzeyine sadece AAM hasta grubunda bakıldığında yaşla birlikte değişmediğini göstermişlerdir ($p=0.170$) (49). Oktar ve ark.'nın çocuklarda yaptığı yaş ortalaması 8,1 olan 40 hastalık prospektif kontrollü çalışmada NGF/kre düzeyini AAM hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır ($P=0.022$) (56). Bizim çalışmamızda ise Liu ve ark. çalışmasından farklı olarak kontrol grubu dahil edilmeden tüm AAM hastalarının (yaş-kuru) dahil edilerek yapılan istatistiksel analizde NGF/Kre düzeyi 55 yaş altı ve üstü kadınlarda düzeyi anlamlı bulunmamıştır ($p=0,940$). Bu farkın olmaması menopozal dönemin idrar NGF/Kre düzeyini etkilemediğini ve çocuklarda dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında aynı olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonlarından bir tanesi kuru AAM grubundaki hasta sayısının az olması, ürodinamik konformasyon olmaması ve semptom skorlarının objektif olarak klasifiye edilememesidir. Ancak semptom skorlarını literatürde yeterince klasifiye eden çalışma sayısı yeterli olmadığında görülmüştür.

SONUÇ

Sonuç olarak NGF/Kre düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkması, NGF/kre seviyesinin AAM hastalığında önemli bir tanısal biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Yaş, BMI, yaş-kuru AAM hastalarında NGF/kre düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı ve NGFkre Düzeyinin OAB-V8, ICIQ-SF semptom skorları ile arttığı unutulmamalıdır. Basit, objektif bir belirteç olarak NGF AAM teşhisinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak gelecek vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecologicval Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4–20.
2. Jo JK, Lee S, Kim YT, et al. Analysis of the Risk Factors for Overactive Bladder on the Basis of a Survey in the Community. *Korean J Urol* 2012 August; 53(8): 541–6.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327–36.
4. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, et al. Prevalence, severity, and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study: impact of overactive bladder. *Eur Urol* 2009;56:14-20.
5. Parazzini F, Chiaffarino F, Lavezzari M, Giambanco V, VIVA Study Group. Risk factors for stress, urge or mixed urinary incontinence in Italy. *BJOG* 2003; 110:927–33.
6. Cheung WW, Khan NH, Choi KK, Bluth MH, Vincent MT. Prevalence, evaluation and management of overactive bladder in primary care. *BMC Fam Pract* 2009; 10: 8.
7. Romanzi LJ, Groutz A, Heritz DM, Blaivas JG. Involuntary detrusor contractions: correlation of urodynamic data to clinical categories. *Neurourol Urodyn* 2001;20:249-57.
8. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, et al. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity—a comparison of

inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50:1058–64.

9. Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;53:1245–53.
10. Tyagi P, Barclay D, Zamora R, et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2010;42:629-35.
11. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J Pain* 2004;5:150-6.
12. Cho KJ, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Changes in urinary nerve growth factor and prostaglandin E(2) in women with overactive bladder after anticholinergics. *Int Urogynecol J* 2012 Jun; 21. [Epub ahead of print]
- 13- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21: 167-78.
- 14- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;67:760-66.
- 15- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-14.
16. Vizzard MA. Changes in urinary bladder neurotrophic factor mRNA and NGF protein following urinary bladder dysfunction. *Exp Neurol* 2000;161:273-84.
17. Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 1999;57:583-606.

18. Vizzard MA. Neurochemical plasticity and the role of neurotrophic factors in bladder reflex pathways after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006;152:97-115.
19. Seki S, Sasaki K, Igawa Y, et al. Detrusor overactivity induced by increased levels of nerve growth factor in bladder afferent pathways in rats. *Neurourol Urodyn* 2003;22:375-377.
20. Zvara P, Vizzard MA. Exogenous overexpression of nerve growth factor in the urinary bladder produces bladder overactivity and altered micturition circuitry in the lumbosacral spinal cord. *BMC Physiol* 2007 28;7:9.
21. Seki S, Sasaki K, Fraser MO, et al. Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. *J Urol* 2002;168:2269-74.
22. Seki S, Sasaki K, Igawa Y, et al. Suppression of detrusor-sphincter dyssynergia by immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord in spinal cord injured rats. *J Urol* 2004;171:478-482.
23. Weaver LC, Marsh DR, Gris D, et al. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: central mechanisms and strategies for prevention. *Prog Brain Res* 2006;152:245-63.
- 24 Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 1991;88:1709-15.
25. Okragly AJ, Niles AL, Saban R, et al. Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. *J Urol* 1999;161:438- 41.
26. Lowe EM, Anand P, Terenghi G, et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79: 572-77.

27. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 2007;70:463-68.
28. Tuttle JB, Steers WD, Albo M, Nataluk E. Neural input regulates tissue NGF and growth of the adult urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 1994;49:147-58.
29. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, et al. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 2001;166:1111-8.
30. Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, et al. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived neurotrophic function. *Am J Pathol* 1999;155:1183-93.
31. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J Pain* 2004;5:150-56.
32. Kim JC, Park EY, Seo SI, et al. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol* 2006;175:1773-6.
33. Yokoyama T, Kumon H, Nagai A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2008;27:417-20.
34. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int.* 2003;92:69-77.
35. Creighton SM, Stanton SL. Caffeine: does it affect your bladder? *Br J Urol* 1990;66:613-4.
36. EAU Guidelines. <http://www.uroweb.org/guidelines>.

37. Newman DK. Managing and treating urinary incontinence. Health Professions Press, Baltimore 2002.
38. Elia G, Dye TD, Scariati PD. Body mass index and urinary symptoms in women. *Int Urogynecol J* 2001;12:366-9.
39. Koley B, Koley J, Saha JK. The effects of nicotine on spontaneous contractions of cat urinary bladder in situ. *Br J Pharmacol* 1984;83:347-55.
40. Wilson D, Bo K, Hay-Smith J, Nygaard I, Staskin D, Wyman J. Conservative management in women. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, (eds.), *Incontinence*. Health Publications Ltd, Plymouth 2002, pp.571-624.
41. Alling Moller L, Lose G, Jorgensen T. Risk factors for lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet Gynecol* 2000;96:446-51.
42. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr* 2003;57:52-8.
43. Ghoniem G, Faruqui N, Elmissiry M, et al. Differential profile analysis of urinary cytokines inpatients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* DOI 10.1007/s00192-011-1401-8.
44. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are increased in patients with bladder outlet obstruction with overactive bladder symptoms and reduced after successful medical treatment. *Urology* 2008;72:104–108.
45. Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006;175:2341–4.

46. Lowe EM, Anand P, Terenghi G, et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:572-7.
47. Chung YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de Groat WC and Yoshimura N. The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol* 2001;165:975.
48. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;103:1668-72.
49. Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2011;107:799-803.
50. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, et al. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 2001;166:1111-8.
51. Liu HT, Kuo HC. Urinary Nerve Growth Factor Level Could be a Potential Biomarker for Diagnosis of Overactive Bladder. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2270-4.
52. Liu HT, Wang YS, Kuo HC - Tzu Chi. Nerve growth factor levels are increased in urine but not urothelium in patients with detrusor overactivity. *Tzu Chi Medical Journal* 2010;22:165-70.
53. Chancellor MB, Oefelein MG, Vasavada S. Obesity is associated with a more severe overactive bladder disease state that is effectively treated with once-daily administration of tiropridium chloride extended release. *Neurourol Urodyn* 2010;29: 551-4
54. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age. *Neurourol Urodyn* 2012 Jul 27. doi: 10.1002/nau.22295. [Epub ahead of print]

55. Swanson JG, Kaczorowski J, Skelly J, Finkelstein M. Urinary incontinence: common problem among women over 45. *Can Fam Physician* 2005;51:84-5
56. Oktar T, Kocak T, Oner-Iyidogan Y, ve ark. Urinary nerve growth factor in children with overactive bladder: A promising, noninvasive and objective biomarker. *J Pediatr Urol* 2012 Jul 10. [Epub ahead of print].
57. Kuo HC, Liu HT, Tyagi P, et al. Urinary nerve growth factor levels in urinary tract diseases with or without frequency urgency symptoms. *LUTS* 2010;2:88–94.
58. Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo, H. Urinary nerve growth factor but not prostaglandin E2 increases in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and detrusor overactivity. *BJU Int* 2010;106:1681-5.
59. Kim, JC, Park EY, Hong SH Seo, et al. Changes of urinary nerve growth factor and prostaglandins in male patients with overactive bladder symptom. *Int J Urol* 2005;12: 875-80.
60. Khullar V, Cardozo LD, Salvatore S, Hill S. Ultrasound: a noninvasive screening test for detrusor instability. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103: 904-8.
61. Tyagi P, Barclay D, Zamora R, et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2010;42:629-35.
62. Antunes-Lopes T, Pinto R, Carvalho-Barros S, et al. Urinary levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in women with overactive bladder (OAB) syndrome correlate with the severity of symptoms. *Eur Urol Suppl* 2011;10:277-8.