



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ VE SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ/İDRAR KREATİNİN
ORANLARININ AŞIRI AKTİF MESANELİ HASTALARDA TANI VE
SOLİFENASİN TEDAVİSİNE YANITI DEĞERLENDİRMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Seyfettin ÇİFTÇİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ-2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ VE SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ/İDRAR
KREATİN ORANLARININ AŞIRI AKTİF MESANELİ HASTALARDA TANI
VE TEDAVİYE YANITI DEĞERLENDİRMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Seyfettin ÇİFTÇİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cüneyd ÖZKÜRKCÜGİL

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali GÖKALP

Etik Kurul Onayı: 07.01.2014 Karar No: İAEK 1/9 Proje No: 2014/9

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, mesleki ve sosyal ufkumun gelişmesinde büyük payları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ali GÖKALP' e, Prof. Dr. Özdal DİLLİOĞLUGİL' e, Prof. Dr. Melih ÇULHA' ya, Prof. Dr. Nazım MUTLU' ya, Prof. Dr. Cüneyd ÖZKÜRKÇÜGİL' e, Doç. Dr. Levend ÖZKAN' a ve Yard. Doç. Dr. Hasan YILMAZ' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamın şekillenmesinde büyük katkıları olan ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Cüneyd ÖZKÜRKÇÜGİL' e ayrıca teşekkür ediyorum. Katkı ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN' e ve tüm laboratuvar çalışanlarına saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ufuk YAVUZ, Dr. Murat ÜSTÜNER, Dr. Bahri Serkan AYNUR, Dr. Kerem TEKE, Dr. Emrah ŞİMŞEK, Dr. Mustafa YÜKSEKKAYA, Dr. Ali Kemal USLUBAŞ, Dr. Ersin İLGÜZ, Dr. Mehmet Esad KÖSEM ve ayrıca birlikte çalıştığımız tüm hemşire ve klinik personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde emeğini ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme ve her zaman yanımda olan, bana sevgi ve desteği ile güç veren sevgili eşim Dr. Esra ÇİFTÇİ' ye sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
AMAÇ VE KAPSAM	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	28
SONUÇ VE ÖNERİLER	34
ÖZET	35
ABSTRACT	37
KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR

AAD	: Aşırı Aktif Detrüör
AAM	: Aşırı Aktif Mesane
AAM-SS	: Aşırı Aktif Mesane Semptom Skoru
AAM-V8	: Aşırı Aktif Mesane Validasyon-8
AB	: Antibiyotik
AK	: Antikolinerjik
Ark.	: Arkadaşları
Botox	: Botulinum toxin-A
cm	: Santimetre
DAA	: Detrüör Aşırı Aktivitesi
DKG	: Dorsal Kök Gangliyonu
ICS	: International Continence Society
IIQ-7	: Incontinence Impact Questionnaire
IMLC	: Intermediolateral Cell Column
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
LRA	: Lojistik Regresyon analizi
M	: Muskarinik reseptör
mg	: miligram
ml	: mililitre
n	: Sayı
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor)
NGF/kreatin	: Sinir Büyüme Faktörü/İdrar Kreatini
ON	: Onuf Nükleusu
OR	: Odds Ratio
pg	: pikogram
SPN	: Sakral Parasempatik Nükleus
S2-4	: Sakral 2-4

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara göre ortanca yaş ve cinsiyet dağılımı.	21
Tablo 2. NGF ve NGF/kreatin seviyelerinin cinsiyete göre yapılan LRA.	22
Tablo 3. Grup 1, 2 ve 3'ün başlangıç NGF ve NGF/kreatin düzeyleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	22
Tablo 4. Solifenasin 5 mg tedavisinden sonra bakılan NGF ve NGF/kreatin seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	23
Tablo 5. Solifenasin 5 mg tedavisinden 6 hafta sonra NGF ve NGF/kreatin seviyelerinin başlangıca göre her bir grup içinde karşılaştırılması.	24
Tablo 6. Solifenasin 5 mg tedavisi sonrası median AAM-SS'nin her 3 grup için başlangıçtakine göre karşılaştırılması.	25
Tablo 7. NGF ve NGF/kreatin seviyelerinin solifenasin 10 mg tedavisinden önce ve sonra grup 2 ve 3 için karşılaştırılması.	25
Tablo 8. Solifenasin 10 mg tedavisinden sonra grup 2 ve 3' teki NGF ve NGF/kreatin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	26
Tablo 9. Tedavisi sonrası AAM-SS'nin grup 2 ve 3 için solifenasin 10 mg tedavisi öncesi ile karşılaştırılması.....	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mesanenin koronal kesitli makroskopik görüntüsü.....	4
Şekil 2. Mesane ve komşulukları.....	5
Şekil 3. Mesanenin koronal kesit ile katları ve üreterle olan ilişkisi.....	6
Şekil 4. Pelvik taban kasları ve organları.....	7
Şekil 5. Mesane ve üretranın parasempatik ve sempatik innervasyonu.....	10
Şekil 6. Mesane ve üretranın afferent ve efferent innervasyonu.....	10
Şekil 7. Mesane ve üretranın somatic innervasyonu.....	11
Şekil 8. NGF inflamasyona bağlı iritasyon, obstrüksiyon veya denervasyon sonucunda hedef hücrelerden salgılanması.....	18
Şekil 9. Aşırı Aktif Mesane-V8 Semptom Sorgulama Formu.....	20

AMAÇ VE KAPSAM

Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansının eşlik ettiği veya etmediği, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici bir semptomlar kompleksidir (1). Amerika Birleşik Devletleri popülasyonundaki aşırı aktif mesane prevalansı erkeklerde %16, kadınlarda %16,9 olarak bildirilmiştir (2). Yaşla birlikte aşırı aktif mesane prevalansı artmaktadır. Sıkışma inkontinansı, sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve noktüri AAM için anlamlı semptomlar olmasına karşın tanısız değildir. Aşırı aktif mesane yaşam kalitesini önemli oranda etkilemektedir. Fیزیopatolojisi net olarak anlaşılmasına rağmen, miksiyon refleksinin inhibisyonunun azalmasına neden olan nörolojik faktörler ya da myojenik faktörlerden dolayı mesane kas hücrelerinde spontan aksiyon potansiyelleri oluşabileceği bildirilmektedir (3). Fakat mesane aşırı aktivitesinin büyük çoğunluğu idiyopatiktir (4). Sonuç olarak hangi mekanizma ile olursa olsun istemsiz mesane kas (detrusor) kasılmaları sonucunda aşırı aktif mesane sendromu şikayetleri oluşmaktadır. Bu nedenle aşırı aktif mesane sendromunda görülen şikayetlerin varlığında gerçek detrusor aşırı aktivitesi gösterilebilir ve bunu göstermede en geçerli yöntem ürodinamik incelemedir. Ürodinamide dolun fazında intraabdominal basınç artışı olmaksızın detrusör kasılmasına bağlı mesane içi basınç artışlarının gösterilmesi aşırı aktif mesane sendromunun detrusor hiperaktivitesine bağlı olduğunu ortaya koyar.

Toplumun büyük bir bölümünü etkileyen bir hastalık olmasına rağmen henüz hastalığın tanısı subjektif olarak hastalara doldurulan bazı formlarla yapılmakta olup (5), kesin tanı koyduracak veya hastalığın tedaviye yanıtını belirleyecek doğru, objektif ve noninvaziv bir tanı yöntemi bulunamamıştır. Tanı koymak için invaziv bir işlem olan ürodinami çalışmasının gerekli olması, hem doktor, hem hasta, hem de sağlık sistemine fazladan bir yük getirdiği açıktır. Son zamanlarda, AAM tanısını kolaylaştıracak, daha az invaziv ve objektif veriler üzerine bazı çalışmalar yapılmaktadır. Toplumda etkilediği hasta sayısına bakıldığında böyle bir tetkikin gerekliliği ortadadır (6). Tanı yöntemlerinden en önemlisi olan ürodinami invaziv bir işlemdir ve tedaviye yanıt alınamaması durumunda tanıyı kesinleştirmek için tekrarlanması gerekebilir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, ürotelyumdan ve

mesane düz kaslarından salgılanan Nerve Growth Factor (NGF) düzeylerinin AAM'li hastalarda, normal populusyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7, 8). AAM'nin ilk basamak tedavisi olan antimuskarinik ilaçlar (9) ve daha invaziv bir tedavi yöntemi olan mesaneye botulinum toksin (botox) enjeksiyonu sonrası (10) idrar NGF düzeylerinde düşme görülmüştür. Biz bu çalışmada, AAM nedeni ile antikolinergik (AK) tedavisi alan hastaların tedaviye yanıt verenler ile dirençli olgular arasında idrar NGF düzeyindeki değişimini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca dirençli olgularda ilaç dozu arttırılarak bu parametrede düşme olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.



1. GENEL BİLGİLER

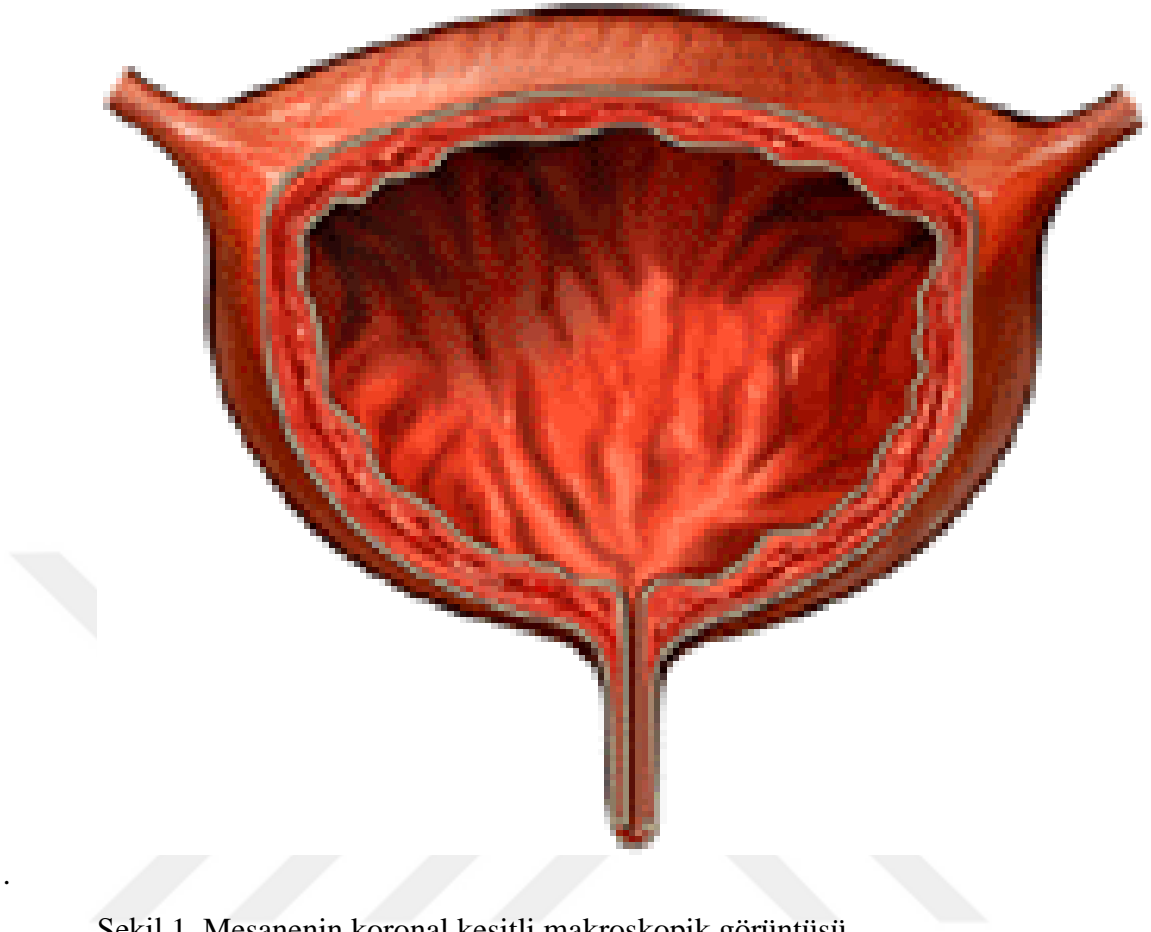
1.1. ÜRİNER SİSTEMİN ANATOMİSİ

Üriner sistem, böbrekler ve üreterlerin oluşturduğu üst üriner sistem ile, mesane, üretra, kontinans mekanizmaları ve erkekte prostattan oluşan alt üriner sistem olmak üzere 2' ye ayrılır ([11](#)). Biz burada sadece alt üriner sistemden bahsedeceğiz.

1.1.1. ALT ÜRİNER SİSTEM

1.1.1.1.MESANE

Mesane bir depo organıdır ve böbrekler üreterler aracılığıyla gelen idrarı, vücut dışına atıncaya kadar depolayan bir organdır. Mesane içi boş kastan ibaret bir organ olup yetişkinlerde 400-500 ml kapasiteye sahiptir ([12](#)).

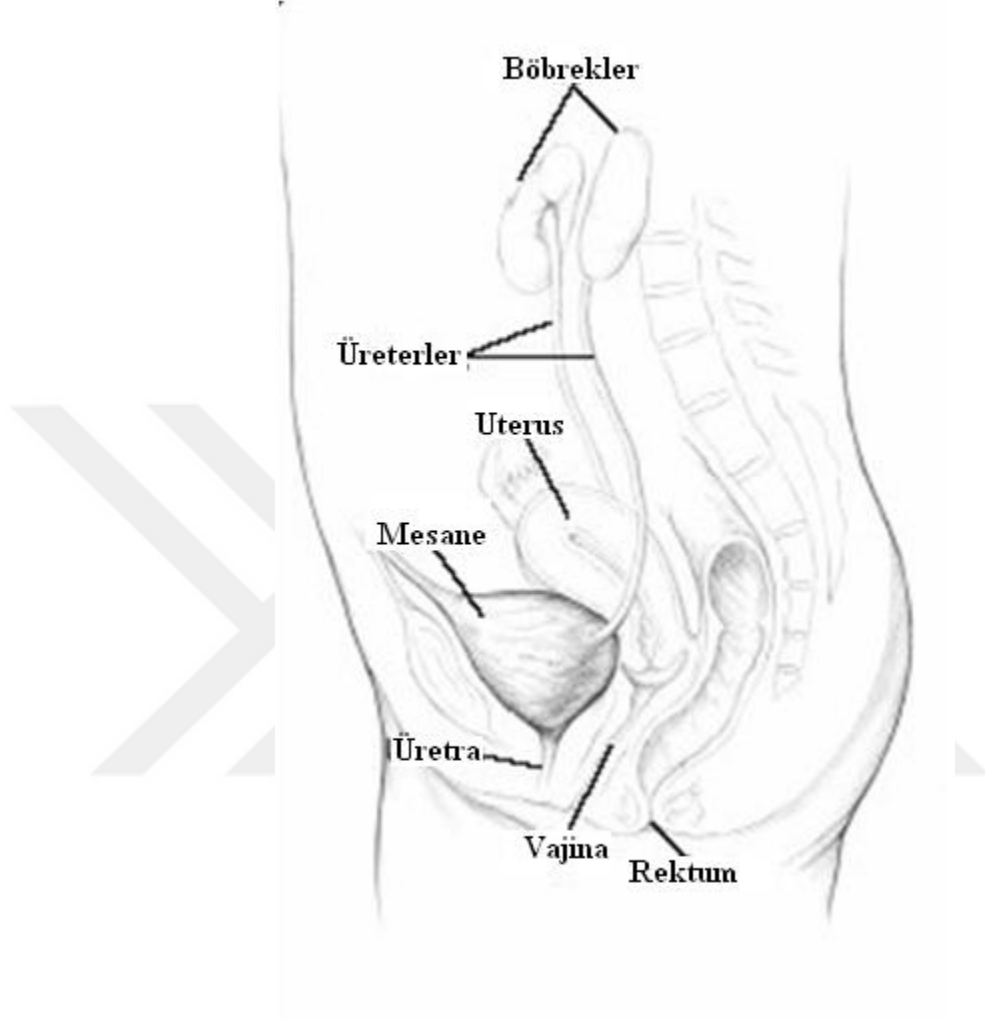


Şekil 1. Mesanenin koronal kesitli makroskopik görüntüsü.

Mesane, erişkinlerde pubis kemiklerinin arkasında yer almaktadır. Boş durumda iken simfiz pubisin arkasında yer almakta olup üçgen piramit şeklindedir. Bunun aksine dolduğunda simfiz pubisin üstüne yükselebilir ve elle muayene edildiğinde kolaylıkla palpe edilebilir. Mesane süperior yüzeyi apeks olarak adlandırılır ve urakusla ilişkilidir. Mesane embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibrotik chorda urachii ile göbeğe bağlanır. Kadınlarda mesane tabanı uterus ve vajen ön duvarı ile komşu olup aralarında gevşek bir bağ dokusu vardır. Erkeklerde ise rektumla komşudur ve aralarında Denonvillier fasyası vardır (13).

Mesanenin süperior yüzü peritonla kaplıdır. Periton posteriorda seminal veziküllere kadar uzanır ve rektum önünde rektovezikal boşluğu oluşturmak için peritonla birleşir. Mesanenin tabanı seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve terminal üretere komşudur. Antero-inferior ve lateralde retropubik ve perivezikal yağ

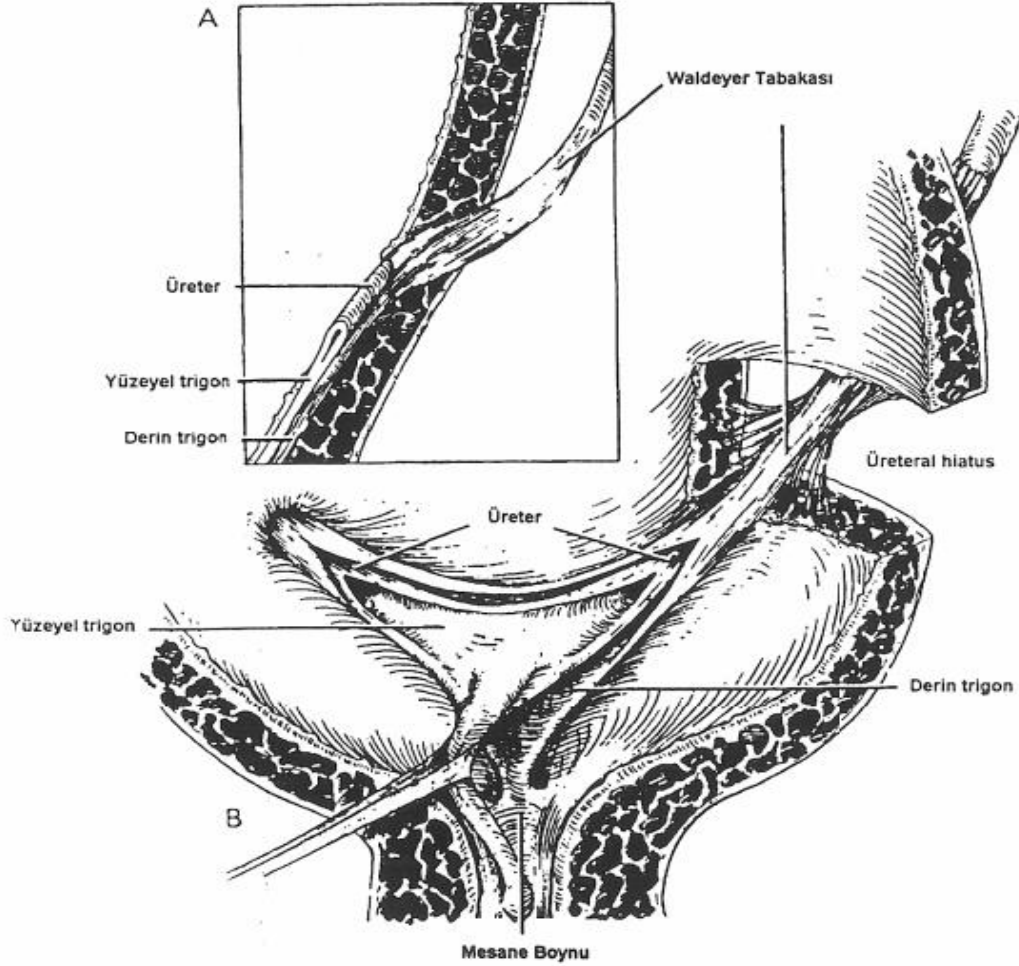
dokusu ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvara komşudur. Bu alan fasyal bir aralık olup Retzius aralığı olarak adlandırılır. Santorini pleksusu bu aralıkta yer alır (14).



Şekil 2. Mesane ve komşulukları (Campell Üroloji’den alınmıştır).

Üreter orifisleri, mesane boynu ve bunlar arasında uzanan trigon mesane tabanını oluşturur. Mesane duvarından gelen kas lifleri arka orta kısımda trigonu oluşturur. Trigon, yukarıda iki üreter orifisi, aşağıda internal üretral meatustan oluşan üçgen şeklinde bir bölgedir. Her iki üreterin distalindeki kasların uzantıları ince bir musküler yaprak oluşturmak üzere birleşirler. Buna trigonal kas (superfisyal trigon) denir. Bu kas trigonu kaplar ve vezikoüreteral bileşkeye doğru sonlanır. Trigon dolma esnasında düz olarak sabit iken, işeme esnasında detrusorun kontraksiyonu ile değişip

koni şeklini alır. Bu olay, dolum esnasında mesane çıkışını kapamaya, işeme esnasında da açmaya yardımcı olur.



Şekil 3. Mesanenin koronal kesit ile katları ve üreterle olan ilişkisi. (Campbell Urology, 7th ed. Vol 1; 1998, Sayfa 109' dan alınmıştır)

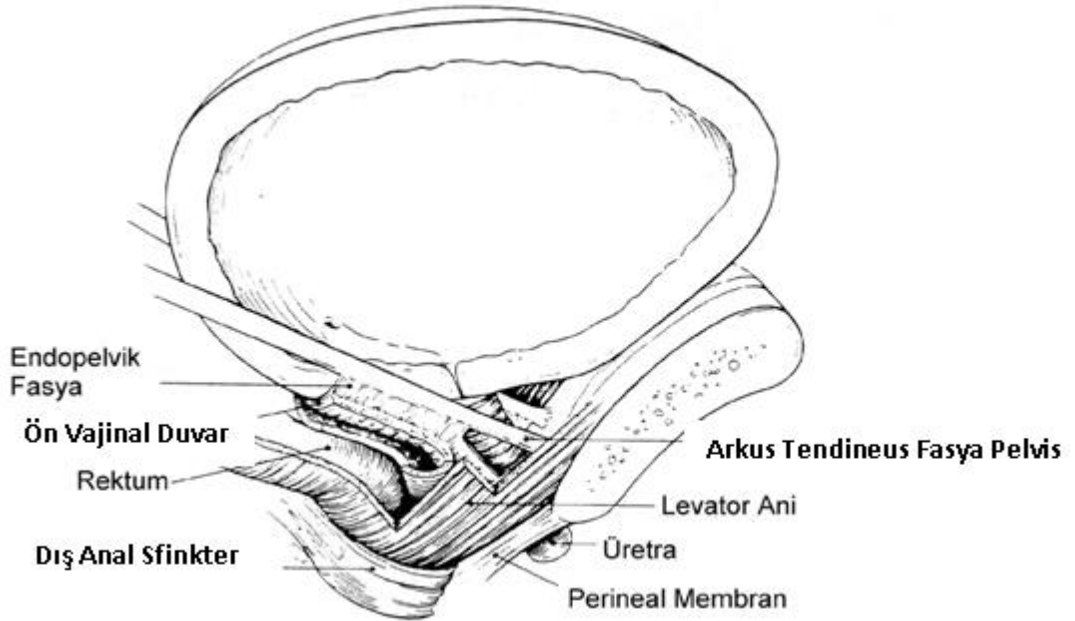
1.1.1.2. ÜRETRA

İdrarın mesaneden vücut dışına atıldığı yoldur. Kadında mesane boynundan başlayıp vajinal vestibule uzanan üretra mesafesi 4 cm uzunluğunda ve 8 mm çapında olup klitorisın yaklaşık 2,5 cm altında vajen ön duvarına açılır. Distal 2/3'lik kısmı vajen ile birleşmiş olup bu bölümlerin embriyolojik kökeni ortaktır. Miksiyon dışında

lümeni yıldız şeklinde olup kapalıdır ancak erkek üretrasına göre çok daha fazla genişleyebilir. Erkeklerde ise mesane boynundaki internal orifisten penisteki eksternal meatusa kadar uzanan mesafedir ve yaklaşık 18-20 cm uzunluğundadır. Prostatik, membranöz, bulber ve penil olmak üzere 4 bölüme ayrılır.

1.1.1.3. PELVİK TABAN

Pelvik taban, bulbokavernosus, transversus perineisuperfisiyalis, perineiprofundus, ischiocavernosus, levator ani kasları ile bu kasların fasyalarından ve aradaki bağ dokularından meydana gelir. Kadınlarda rektum, üretra ve vajina; erkeklerde rektum ve üretra bu bölgeden dışarı açılır (15-17).



Şekil 4. Pelvik taban kasları ve organları (Campell Üroloji'den alınmıştır).

1.2. ALT ÜRİNER SİSTEM NÖROFİZYYOLOJİSİ

Alt üriner sistem hem otonomik hem de somatik sinir sisteminden afferent ve efferent sinirler alır ve normal fizyolojisi için otonomik, somatik ve santral sinir sistemlerinin uyum içinde çalışması gerekir. Alt üriner sistem fonksiyonları olan idrarı depolama ve işeme spinal kord ve beyindeki merkezlerden kontrol edilir. İşeme spinal kordun lumbosakral bölgesindeki otonomik ve somatik efferent innervasyonun birleşmesinden kaynaklanır. Bu birleşme işeme aktivitesini kontrol etmek için gereklidir. Alt üriner sistem, parasempatik, sempatik ve somatik sinir sistemini içeren üç periferik sinir tarafından innerve edilir (12).

1.2.1. PARASEMPATİK İNNERVASYON

Depolanmış olan idrarın vücut dışına atılmasında etkili olan sistemdir. Parasempatik innervasyon, sakral 2-4. segmentlerindeki parasempatik liflerden kaynaklanarak pelvik pleksusa yayılır ve mesane duvarındaki pelvik ganglionlarda sonlanır. Bu gangliyonlardaki uyarılma asetil kolin reseptörlerinde aktivasyona neden olur ve bu da mesanenin kasılmasını ve mesane boynu ve üretranın gevşemesini sağlar.

1.2.2. SEMPATİK İNNERVASYON

Parasempatik sistemin aksine, idrar depolanmasında etkilidir. Sempatik lifler torakal 11-12 ve lomber 1-2 kaynaklıdır. Sempatik innervasyonun asıl etkisi, parasempatik yolları spinal ve gangliyonik seviyelerde inhibe ederek mesane tabanı ve üretrayı kasmaktır. Aksonlar splanknik sinirler ile spinal korddan ayrıldıktan sonra, ya inferior mezenterik gangliyonlar ve hipogastrik sinir üzerinden ilerlemeyerek ya da paravertebral zincirden lumbosakral sempatik zincir gangliyonuna geçerek pelvik sinire

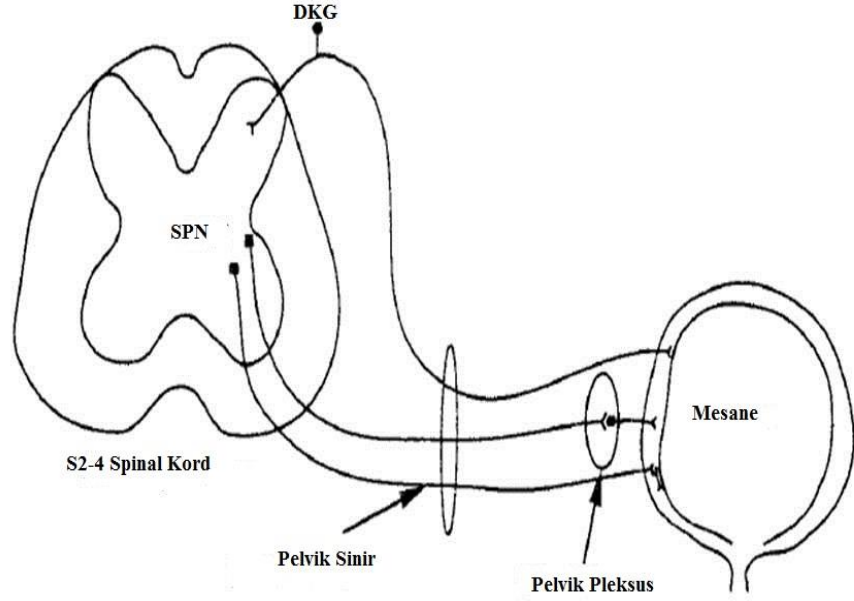
girmektedir. Böylece sempatik uyarılar hem hipogastrik sinirde hem de pelvik sinirde taşınmaktadır. Hipogastrik sinir içinde sadece sempatik efferent ve afferentler vardır. Bu nöronlar pelvik sinirlerle birleşerek pelvik plexusu oluştururlar. Pelvik plexus üst vajen, mesane, proksimal üretra ve üreterin alt kısmını innerve eder (18).

1.2.3. SOMATİK İNNERVASYON

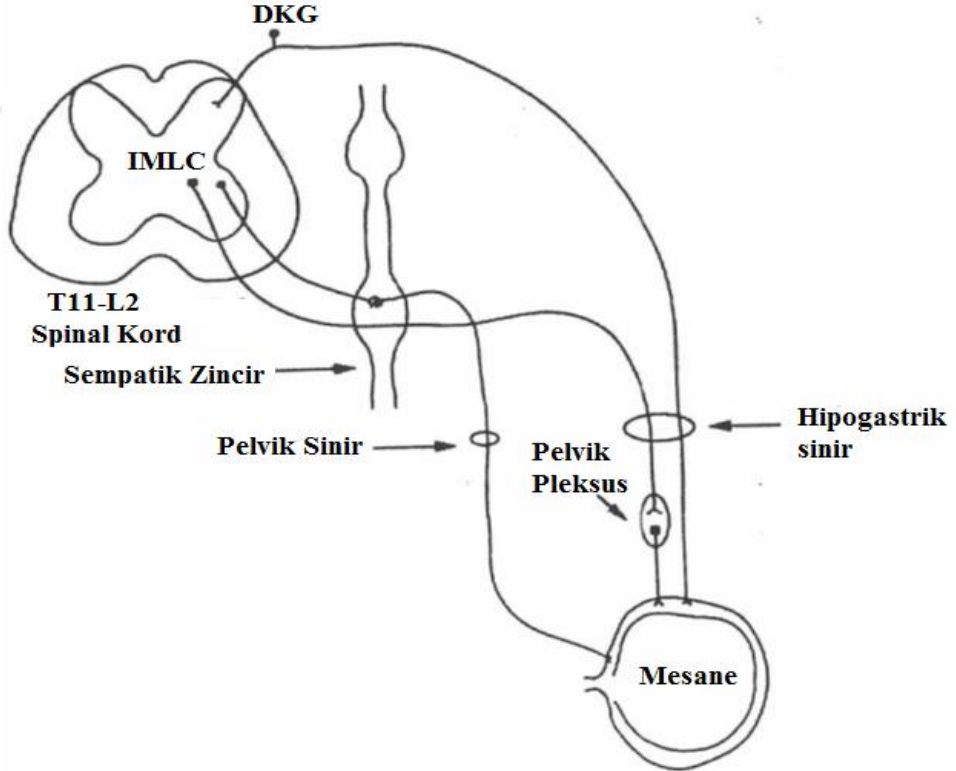
Üretral sfinkterin ve bazı perineal kasların somatik innervasyonu S2-S4 seviyesinde ön boynuzunda Onuf çekirdeği olarak bilinen bir bölge olan sakral spinal korda yerleşmiş motor nöronlardan köken alır (19). Pudental sinir dış üretral sfinkterin kasılmasını sağlar. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolini kullanırlar. Somatik efferent yolun sinir sisteminin olgunlaşması ile birlikte işemenin istemli hale gelmesinde büyük öneme sahiptir. İşeme pudental sinir uyarısı ile baskılanabildiği gibi, pelvik tabanı gevşeterek az miktarda mesane içi idrar hacminde bile başlatılabilir (20).

1.2.4. AFFERENT İNNERVASYON

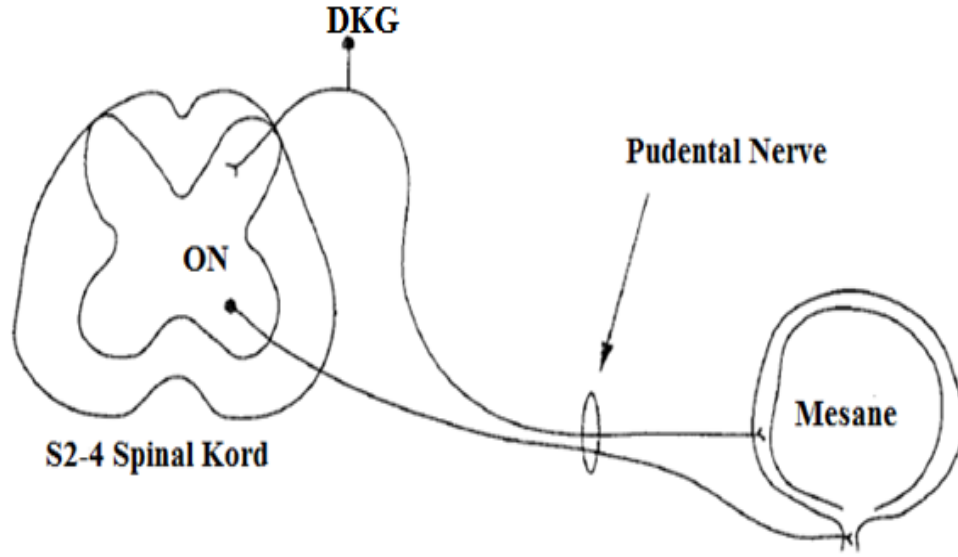
Mesane kasılmasının derecesini ve mesanedeki idrar miktarına ait alt üriner sistemden aldıkları bilgileri lumbosakral spinal korda iletirler. Afferent sinirler, spinal kordun lumbosakral seviyesinde bulunan arka kök gangliyonlarından kök almakta ve pelvik sinir aracılığıyla taşınmaktadır. Somatik afferentler parasempatik afferentlerle aynı alandadır (18).



Şekil 5. Mesane ve üretranın parasempatik ve sempatik innervasyonu (SPN: Sakral parasempatik nukleus; DKG: dorsal kök ganlion)



Şekil 6. Mesane ve üretranın afferent ve efferent innervasyonu (Neurophysiology of Micturition and Continence in Women. Int Urogynecol J. 1997; 8: 85-97' den alınmıştır) (IMLC: Intermediolateral cell column; DKG: dorsal kök ganlion)



Şekil 7. Mesane ve üretranın somatik innervasyonu. (Neurophysiology of Micturition and Continence in Women. Int Urogynecol J. 1997; 8: 85-97'den alınmıştır) (DKG: Dorsal kök ganglion; ON: Onuf nükleusu.)

1.3. İŞEME FİZYOLOJİSİ

Mesanenin idrarı depolama ve boşaltma olmak üzere 2 tane önemli görevi vardır. Bu iki safha birbiri içine geçmiş önemli ve karmaşık olaylardır. Depolama safhası mesanenin düşük basınçlı olduğu yani gevşediği dolma evresidir. Depolama fonksiyonunun bozuklukları, AAM semptomlarının parçası olan sıkışma, sık idrara çıkma ve sıkışma tarzı idrar kaçırma gibi alt üriner sistem semptomlarının gelişmesi ile sonuçlanır (21). Boşalma evresi için de, uyumlu bir mesane kontraksiyonu ve üretranın açılması gerekmektedir. Bu evrede meydana gelen sorunlar ise, idrar yaparken duraklama, zayıf idrar akımı, reizdü idrar hissi ve terminal damlama ile sonuçlanır.

Mesane dolumu pasif bir olay olup, bu süreçte istemsiz mesane kasılmalarının olmaması ve mesane içi basıncın düşük tutulması gerekmektedir. İdrar depolanması boyunca mesaneye parasempatik uyarı girişi yoktur. Sempatik innervasyon sayesinde

parasempatik ganglionda inhibisyon meydana gelir ve bunun sonucu olarak mesane detrusor kasılması engelenir (22).

Mesanenin dolması ile meydana gelen sinirsel uyarılar parasempatik ve sempatik afferent lifler aracılığıyla, çocuk yaşlarda işemenin sakral merkezi olan S2-4 segmentlerine iletilirler. Burada oluşan parasempatik aktivite efferent liflerle mesaneye iletilir ve bu uyarı ile detrüşör kasılarak mesaneyi boşaltır. Çocukluk döneminde serebral korteks işeme üzerine etkili olmadığından işeme bu refleks ile gerçekleşir (23) İlerleyen yaşla beraber merkezi sinir sistemi işeme kontrolünü sağlayan merkez haline gelir ve daha çok inhibisyon yöntemi ile gerçekleşir. Korteksi etkileyen sorunlarda AAM görülmesi bu inhibisyonun ortadan kalkmasından kaynaklanmaktadır. Sempatik hakimiyet mesanenin dolmasını, parasempatik sistem boşalmasını sağlar (22).

1.4. AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU

Aşırı aktif mesane sendromu, metabolik ya da patolojik bir durum olmaksızın, sıkışma inkontinansı olsun ya da olmasın ani olarak idrara sıkışma hissi, idrar sıklığının artması ($\geq 8/\text{gün}$) ve noktüri ($\geq 2/\text{gece}$) semptomları ile tariflenen bir sendromdur (24). AAM prevalansı yüksek bir hastalık olup, dünya çapında milyonlarca insanı etkilediği bilinmektedir (2, 25). Yukarda da bahsedildiği gibi, depolama fonksiyonunun bozuklukları, AAM semptomlarının parçası olan sıkışma, sık idrara çıkma ve sıkışma tarzı idrar kaçırma gibi alt üriner sistem semptomlarının gelişmesine yol açar. Sıkışma tarzı idrar kaçırma olabilir veya olmayabilir. AAM tanısını koymak için idrar kaçırmanın olması gerekmez. AAM tanısı koyabilmek için kanıtlanmış bir üriner sistem enfeksiyonu veya başka bir patoloji (mesane taşı, mesane tümörü) olmamalıdır. Sıklıkla AAM yerine kullanılan aşırı aktif detrusor (AAD) terimi ise daha farklı bir anlam taşır ve ürodinamik bulgulara göre tanımlanabilir. AAD fonksiyonu bir ürodinamik test bulgusu olarak kabul edilmektedir ve sistometri sırasında meydana gelen istemsiz detrusor kasılmalarını tariflemek için kullanılır (21). AAD fonksiyonu, bunun yerine kullanılan aşırı aktif detrusor ve detrusor aşırı aktivitesi (DAA) ürodinamik terimlerdir

ve Uluslararası Kontinans Derneği'nin (International Continence Society; ICS) yaptığı tanımlamaya göre mesanenin dolumu sırasında detrusor fonksiyonunda meydana gelen istemsiz ve anormal kasılmalar için kullanılır. Bu nedenle DAA bulgusunu tariflemek için ürodinamik çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur ve bu da doktor, hasta ve genel sağlık sistemi üzerine gereksiz bir yük getirmiştir. Zira sadece idrar kaçırma Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 17 milyon hastayı etkilemekte ve bunun sağlık sistemi üzerine maliyeti yaklaşık 26 milyar dolardır (26, 27).

Sık idrar gitme, gece idrara kalkma ve sıkışma hissi AAM'nin en sık görülen semptomlarıdır. Sıkışma tarzı idrar kaçırma hastaların %36'sında görülmesine rağmen en can sıkıcı semptomdur (28). Tipik semptomları arasında işeme sayısının genellikle 8'den fazla olacak şekilde artması yer alır. Genel olarak 24 saatte 8'den fazla işeme, AAM tanısı ile uyumlu olarak değerlendirilir ve birçok çalışmaya hasta dahil etme kriteri olarak değerlendirilir.

1.4.1. ETİYOLOJİ VE FİZYOPATOGENEZ

AAM patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da multifaktöryel etiyoolojiye sahip olduğu düşünülmektedir ve çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Bunlar miyojenik, nörojenik ve periferal otonom aktivite ile ilgili teorilerdir.

Nörojenik hipoteze göre, sinirler aracılığıyla mesanede meydana gelen uyarılar, detrusör aşırı aktivitesine neden olmaktadır. Santral sinir sisteminde meydana gelen patolojiler ya da periferal afferent sinirlerin hassasiyetini arttıran çeşitli nedenler mesane üzerindeki bu uyarılara neden olur (29).

Miyojenik hipotezde, detrusor kasında spontan kasılmalarla, kas hücreleri arasındaki etkinliği gelişmiş aktivite artışının birleşmesi ile oluştuğu savunulmaktadır (30). Başka bir ifadeyle, detrusor kas hücrelerinde sinirsel uyarıdan bağımsız olarak spontan kontraksiyonlar oluştuğu öne sürülür.

Periferal otonom hipoteze göre ise, intramural gangliyon ve detrusordeki en küçük fonksiyonel ünite olan modülün başlı başına kontrakte olabileceği ve uyarı çıkarabileceği ileri sürülmektedir (31).

1.4.2. TANI

Hasta değerlendirmesinde, tüm hastalarda olduğu gibi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene önemlidir. Hasta hikayesi sorgulanırken, işeme sıklığı, sıkışma hissi, noktüri, varsa idrar kaçırma tipi, semptomların şiddeti ve semptomları arttırıp azaltan sebepler sorgulanmalıdır.

AAM'nin tanısını koyabilecek objektif ve noninvaziv bir tanı yöntemi olmadığından hastalara bazı formlar doldurtularak yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılabilir. Bu formların özellikle tedaviden önce doldurtulması tedaviden sonraki ile karşılaştırma açısından önem taşımaktadır. Böylece hastanın tedaviye yanıtı değerlendirilebilir. Can ve ark. (32) tarafından Türkçe'ye de validasyonu da yapılmış olan inkontinans etki anketi (Incontinence impact questionnaire; IIQ-7) ve üriner bozukluk göstergesi (Urinary distress inventory; UDI-6) sorgu formları ile Coyne ve ark. (33) tarafından 2002 yılında tanımlanmış olan AAM Validasyon-8 (AAM-V8) sorgu formu bunlardan bazılarıdır.

Ürodinami mesanenin idrar depolama ve işeme fonksiyonlarının değerlendirildiği üretral kateterizasyon gerektiren bir incelemedir. Bir ürodinamik incelemede 3 basınç ölçülür; mesane içi basıncı, karın içi basıncı ve detrusor basıncıdır (1). Aynı zamanda üroflovmetri, sistometri, üretral basınç akım çalışmaları, elektromyelografi ve videoürodinami gibi bölümler vardır. Her hasta için ürodinamik tetkik klinik duruma göre istenmelidir, çünkü ürodinami AAM tanısında ilk basamak tanı yöntemlerinden değildir ve konservatif tedavi uygulanan hastalarda tedaviye cevap alınamaması durumunda yapılmalıdır (34).

1.4.3. TEDAVİ

1.4.3.1.KONSERVATİF TEDAVİ

Özellikle yaşlı hastalarda altta yatan kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, inme ve multiple skleroz gibi hastalıkları içeren nörolojik hastalıklar AAM semptomlarının görülmesine veya var olan semptomların şiddetinin artmasına neden olabilir (35-37). Bu nedenle altta yatan sebeplerin düzeltilmesi AAM semptomlarının şiddetinin azalmasını sağlayabilir. Ancak hastalarda sıklıkla bu durumların birden fazlası olduğu için altta yatan nedenin tedavisi zor olabilir.

Yaşam tarzında değişiklik yapılması, AAM semptomlarında azalmaya neden olur. Örneğin kafein içeren gıdaların kullanımının azaltılması AAM semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (38). Bu nedenle kafein içeren kola, çay, kahve gibi içecekler bırakılmalı ya da azaltılmalıdır. Bunun yanı sıra, sigara, alkollü içecekler, asitli ve baharatlı gıdaların da şikayetleri arttırdığı belirtilmektedir.

Sıvı kısıtlaması, yaygın olarak kullanılan bir yaşam tarzı değişikliğidir. İşeme günlüğü yapılmasının hastaların günlük idrar miktarını belirlemede önemli bir yeri vardır. Bir günlük idrar çıkışı bir kişi için 1500-3000 ml arasında olmalıdır. 1500 ml altındaki idrar miktarında, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), dehidratasyon, üriner sistem taş oluşumu ve kabızlık gibi riskler vardır. Bu nedenle günlük idrar miktarının 1500 ml altında olmaması gerekir. Bu nedenle hastalara işeme çizelgesi doldurtulup, günlük alacakları sıvı miktarında kısıtlama buna göre yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada günlük ortalama %25 oranında sıvı kısıtlamasının AAM semptomlarında azalma sağladığı ancak idrar kaçırmada düzelmeye neden olmadığı bildirilmiştir (39).

Bunların yanı sıra, mesane ve pelvik taban egzersizleri(40), biofeedback (41), elektrik stimülasyonu (42), ekstrakorporal manyetik stimülasyon (43) ve posterior tibial sinir stimülasyonu (44) kullanılan diğer alternative tedavi yöntemleridir.

1.4.3.2.MEDİKAL TEDAVİ

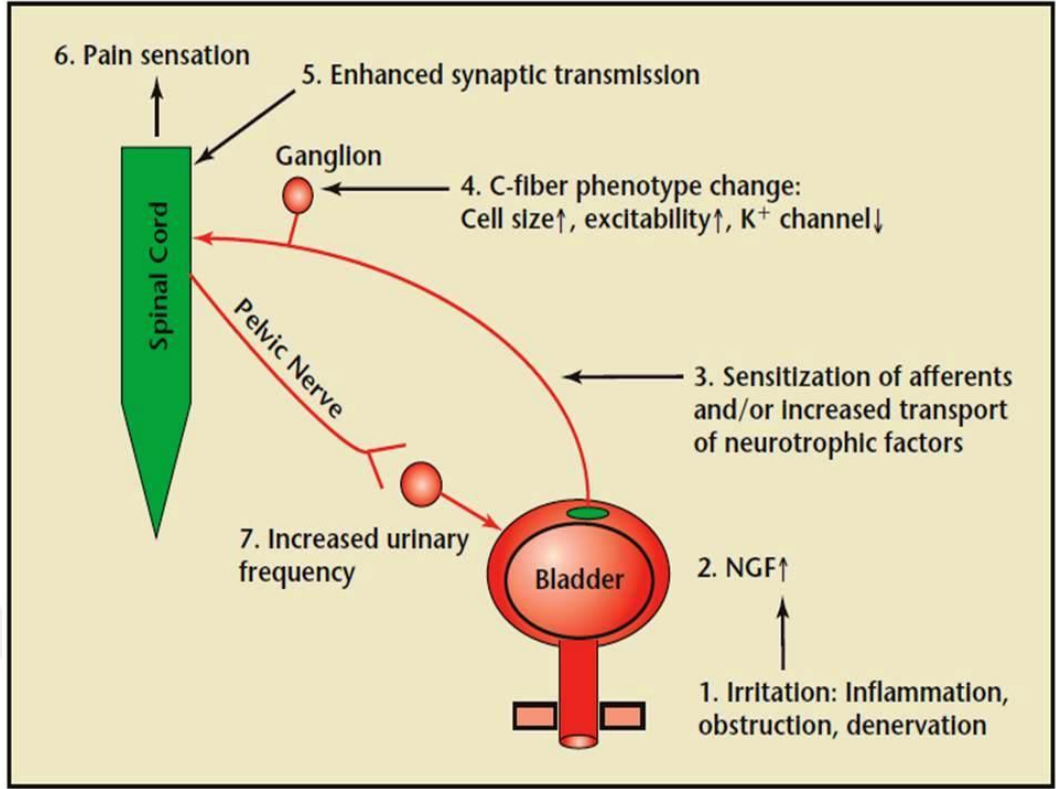
İnsan vücudunda yer alan 5 muskarinik reseptörden 2 tanesi (M2 ve M3) mesanede yer alır (45). M2 reseptör sayıca çok olmasına rağmen mesane kontraksiyonlarından sorumlu olan M3 reseptördür (46). Mesane boşalmasını sağlayan sinir hücrelerinden presinaptik salgılanan asetilkolinin muskarinik reseptörleri uyarmasıdır. AAM tedavisinde kullanılan temel ilaçlar olan ve AK ilaçlar olarak da bilinen antimuskarinik ilaçlar M2 ve M3 reseptörlere asetilkolinin bağlanmasını inhibe ederek etki ederler (47). Detrusor aktivitesinin azaltılması, duyuşal girişin azaltılması, idrar volümü ve mesane kompliyansı artırılarak mesane kapasitesinin artırılması medikal tedavinin amaçlarıdır. Tedavi başladıktan sonra ilk değerlendirme 1 aydan önce yapılmaması, 4-6 hafta sonra yapılması gerekmektedir. İlaç kullanıldığı sürece etkilidir. Ancak kabızlık ve ağız kuruluğu gibi kolinerjik sistem blokajına bağlı yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır (48)

1.4.3.3. MESANEYE BOTOX ENJEKSİYONU

Botox, dirençli AAM olgularında mesaneye enjekte edilmek suretiyle kullanılan alternative bir tedavi yöntemidir ve enjeksiyon tekniği standardize olmadığından enjeksiyon sayısı, enjeksiyon yeri ve volümü konusunda çeşitli görüşler vardır (49, 50). En yaygın görüşe göre, önerilen doz 100 ünitedir (51, 52). Tedavi uygulandıktan sonra retansiyon riskinin gelişebileceği, kateterizasyon ihtiyacı olabileceği ve etki süresinin kısıtlı olduğu konusunda hastalara operasyondan önce bilgi verilmediir.

1.5. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ

Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor; NGF), üriner sistemde mesane düz kasından ve ürotelyumdan salgılanan nörotropik bir faktördür (53) ve mesane TrkA reseptörlerine yüksek affiniteye sahip duyusal liflere sahiptir. NGF salgılanan küçük bir protein olup, özel hedef nöronların farklılaşması ve sağ kalmasını sağlar. Stanley Cohen ve Rita Levi-Montalcini ilk olarak 1986 yılında NGF'yi keşfetmiş ve bu sayede aynı yılda Fizyoloji veya Tıp alanında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir. Hayvan çalışmaları, mesane fonksiyonu ile mesane dokularındaki artmış NGF düzeyleri arasında direkt bir ilişki olduğunu göstermiştir (54). Bir başka hayvan çalışmasında da, spinal kord yaralanması ya da kimyasal kaynaklı sistit sonrası rat mesanesinde, lumbosacral spinal kordda ve dorsal kök gangliyonlarında NGF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. NGF patolojiden kaynaklanan değişikliklerin kimyasal bir mediyatörü olarak, C-lifleri afferent sinir uyarılmalarında ve reflex mesane aktivitesinde yer almaktadır. Spinal korda ya da mesane içine NGF'nin kronik uygulanması, mesanede hiperaktiviteye neden olduğu ve mesane afferent nöronlarında artmış uyarılara neden olduğu gösterilmiştir (55, 56). Sonuç olarak NGF'nin AAM'de normal popülasyona göre arttığı (57), antimuskarinik (9) ya da botox enjeksiyonu (10) ile yapılan etkin tedavi ile azaldığı, bunların sonucu olarak da AAM'de bir belirteç olarak kullanılabileceği (58) gösterilmiştir. NGF'nin mesanede salınımı ve etki mekanizmasını gösteren şema Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. NGF inflamasyona bağlı iritasyon, obstrüksiyon veya denervasyon sonucunda hedef hücrelerden salgılanması (NGF afferent sinirleri sensitize eder, sinaptik iletişimi artırır, böylece ağrı duyusu oluşturur bunun yanında idrar sıklığında artışa yol açar) (Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. *Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? Reviews in urology. 2010 Spring;12(2-3):e69-77* (58 no'lu referans) alınmıştır).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2014 ve Ağustos 2014 tarihleri arasında AAM şikayetleri ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji kliniğine gelen ve ürodinamik olarak DAA varlığı tespit edilen 59 hasta üzerinden randomize olmayan ve ileri dönük olarak yapılmıştır (Etik kurul onay tarihi : 07.01.2014-İAEK 1/9, Proje no: 2014/9). Çalışma öncesinde kanser hikayesi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma sırasında kanser teşhisi konulan 1 hasta (meme kanseri) çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca nörolojik, metabolik ya da psikiyatrik hastalıkları bulunan hastalar çalışma dışında tutuldu. Aktif İYE bulunan hastalar ise tedavi edildikten ve kültürlerinde üreme olmadığı tespit edildikten sonra çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların hiçbirinde üriner sistem taş hastalığı yoktu.

Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış gönüllü onam formu imzalatıldı. Ardından hastalara AAM-V8 semptom sorgulama formu (Şekil 9) doldurtuldu. AAM- V8 sorgulama formu hastaların şikayet şiddetini, hiç (0); çok az (1); biraz (2); epeyce (3); çok (4); ve çok fazla (5) şeklinde derecelendirebildiği 8 adet sorudan oluşmaktadır. Toplam skor 0 ile 40 arasında değişebilmektedir. İlk muayenede hastalardan bazal idrar keratinin ve idrar NGF düzeylerini belirlemek için idrar numunesi alındı. Spot idrarda kreatinin düzeyi alınan numuneden 3 ml idrarda belirlendi. İdrar NGF düzeylerini ölçmek için ise, alınan 3 ml idrar 5 dakikada santrifüj edildikten sonra çöken kısım bırakılıp üstte kalan kısmı ayrılarak -80 °C'de azot tankı içinde saklandı. Tüm hastalara aynı medikal tedaviyi vermek için solifenasin 5 mg başlandı ve 6 hafta sonra kontrole çağrıldı. Bir sonraki kontrolde hastaların ilaçtan fayda görüp görmedikleri sorgulanarak AAM-V8 formu tekrar doldurtuldu. Fayda gördüğünü belirten ve AAM-V8 semptom skorlarında anlamlı oranında azalma görülen hastalardan bir kez daha idrar numunesi alındı ve ilk muayenesinde yapılan işlemler tekrarlandı. Fayda görmeyen ve semptom skorlarında yeterli düşme görülmeyen hastalar için solifenasin dozu 10 mg'a çıkarıldı ve 6 hafta sonra bir kez daha kontrole çağrıldı. En son kontrolde hastalara 2. muayenede yapılan işlemler tekrarlandı ve fayda görmediğini ifade eden ve semptom skorlarında yeterli düşme görülmeyen hastalarda ya AK

değişimi yapıldı ya da botox enjeksiyonu önerildi. Fayda gören ve semptom skorlarında düşme görülen hastalarda ise solifenasin 10 mg tedavisine devam edildi. Hastaların idrarda NGF düzeyleri RayBio® Human Beta-NGF ELISA Kit kullanılarak belirlendi.

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 kaçıрма	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 kaçıрма	0	1	2	3	4	5
	TOPLAM PUAN:.....					
Eğer cinsiyetiniz ERKEK ise toplam puana 2 puan daha ekleyiniz	AAM Skoru:.....					

Şekil 9. Aşırı Aktif Mesane-V8 Semptom Sorgulama Formu.

Veriler SPSS 17 programı kullanılarak kaydedildi ve analiz edildi. İstatistiksel analiz tanımlayıcı istatistikler, lojistik regresyon analizi (LRA), Mann Whitney-U ve Wilcoxon testleri ile değerlendirildi ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 59 idi. Kontrol grubu olarak alt üriner sistem şikayetleri olmayan ve daha önce AK kullanmayan 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun sadece yaş, cinsiyet, idrar NGF ve idrar kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Solifenasin 5mg tedavisinden fayda gören 21 hasta Grup 1 olarak belirlendi. Geriye kalan 38 hasta ise solifenasin 5 mg tedavisinden fayda görmedi. Bu hastalarda aynı ilacın dozu artırılarak tedaviye 6 hafta daha devam edildi. Doz artırılmasından fayda gören ve semptomları gerileyen 22 hasta, grup 2; bu tedaviden de fayda görmeyen 16 hasta ise, grup 3 olarak sınıflandırıldı. Her 3 grubun idrar NGF düzeyleri, NGF/idrar kreatinin seviyeleri ve AAM semptom skorundaki düşme oranları karşılaştırıldı.

Kontrol grubu ile diğer 3 gruptaki hastaların ortalama yaşları ve cinsiyet dağılımı Tablo 1’ de gösterilmiştir. Ortalama yaş kontrol grubunda belirgin olarak düşüktü. Cinsiyet dağılımı ise kontrol grubu ile grup 3’ te yaklaşık olarak eşit iken, grup 2 ve 3’ te ise kadın oranı belirgin olarak fazla idi.

Tablo 1 Gruplara göre ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı.

		Kontrol grubu	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş median (min-maks)		31 (24-52)	49 (21-69)	47 (18-68)	46 (23-71)
Cinsiyet	Kadın n (%)	9 (45)	14 (66,7)	17 (77,3)	9 (56,3)
	Erkek n (%)	11 (55)	7 (33,3)	5 (22,7)	7 (43,8)

Kontrol grubu çıkarıldıktan sonra, hasta grupları için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre, cinsiyet ile NGF ve NGF/kreatinin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 2).

Tablo 2. NGF ve NGF/kreatinin seviyelerinin cinsiyete göre yapılan LRA (cinsiyet bağımlı değişken).

		OR (95% CI)	p
Tek değişkenli LRA	NGF	0,83 (0,647-1,055)	0,126
	NGF/kreatinin	0,00 (0,000-2,751)	0,067

Hastaların tedaviye başlanmadan önceki NGF düzeyleri ile NGF/kreatinin düzeyleri karşılaştırıldı. Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, her 3 grupta da tedaviye başlanmadan önce NGF ile NGF/kreatinin düzeyleri anlamlı oranda yüksek saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Grup 1, 2 ve 3'ün başlangıç NGF ve NGF/kreatinin düzeyleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

	Median NGF (minimum-maksimum)	Median NGF/kreatinin (minimum-maksimum)	p
Kontrol Grubu (n=20)	2,68 (0,7-3,68)	0,0144 (0,01-0,06)	
Grup 1 (n=21)	5,37 (1,49-9,15)	0,0446 (0,01-0,16)	0,001
Grup 2 (n=22)	6,07 (3,68-18,55)	0,0565 (0,02-0,16)	0,001
Grup 3 (n=16)	4,98 (3,43-19,56)	0,0563 (0,01-0,14)	0,001

Bunun yanı sıra, hasta grupları arasında yapılan analizde, grup 1, 2 ve 3 arasında başlangıç NGF ve NGF/kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca her 3 hasta grubunun da başlangıçtaki ortanca AAM semptom sorgulama skoru birbirine benzer saptandı. Grup 1, 2 ve 3 için sırası ile 24

(13-33), 23 (7-38) ve 22,5 (16-37) olarak saptandı (Grup 1 ve 2 için p: 0,480; Grup 2 ve 3 için p: 0,882; Grup 1 ve 3 için p: 0,407).

Hastaların, solifenasin 5 mg tedavisi başlandıktan 6 hafta sonra NGF, NGF/kreatinin ve AAM semptom sorgulama skorları yeniden değerlendirildi. Hasta gruplarının NGF ve NGF/kreatinin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 4’de özetlendi. Solifenasin 5 mg tedavisinden fayda gören (grup 1) hastaların NGF ve NGF kreatinin düzeylerinin kontrol grubu seviyesine düştüğü izlendi. Ayrıca hastaların AAM-SS’lerinde de anlamlı oranda düşme saptandı. Buna karşın solifenasin tedavisinden fayda görmeyen hastaların (grup 2 ve 3) NGF ve NGF/kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek kaldığı izlendi.

Tablo 4. Solifenasin 5 mg tedavisinden sonra bakılan NGF ve NGF/kreatinin seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması (NGF/kr=NGF/kreatinin).

	Median NGF (minimum-maksimum)	Median NGF/kreatinin (minimum-maksimum)	p
Kontrol Grubu (n=20)	2,68 (0,7-3,68)	0,0144 (0,01-0,06)	
Grup 1 (n=21)	2,09 (0,74-6,56)	0,0204 (0,01-0,05)	0,144
Grup 2 (n=22)	5,38 (3,18-11,94)	0,0518 (0,02-0,15)	0,001
Grup 3 (n=16)	5,23 (3,18-18,29)	0,0600 (0,01-0,22)	0,001

Solifenasin 5 mg tedavisinden 6 hafta sonra NGF ve NGF/kreatinin seviyelerinin başlangıca göre her bir grup içinde karşılaştırılması Tablo 5’ te özetlendi. Grup 1’deki hastaların NGF ve NGF/kreatinin seviyelerinde başlangıca göre anlamlı oranda azalma saptandı. Grup 3’ te ise her ikisinde de azalma olmadığı izlendi. Buna karşın, grup 2’ de NGF düzeylerinde başlangıca göre anlamlı azalma saptanırken, NGF/kreatinin düzeylerinde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,053, Tablo 5).

Tablo 5. Solifenasin 5 mg tedavisinden 6 hafta sonra NGF ve NGF/kreatinin seviyelerinin başlangıca göre her bir grup içinde karşılaştırılması.

	Ortanca NGF (minimum-maksimum)		p	Ortanca NGF/kreatinin (minimum-maksimum)		P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Grup 1 (n=21)	5,37 (1,49-9,15)	2,09 (0,74-6,56)	0,001	0,0446 (0,01-0,16)	0,0204 (0,01-0,05)	0,001
Grup 2 (n=22)	6,07 (3,68-18,55)	5,38 (3,18-11,94)	0,001	0,0565 (0,02-0,16)	0,0518 (0,02-0,15)	0,053
Grup 3 (n=16)	4,98 (3,43-19,56)	5,23 (3,18-18,29)	0,140	0,0563 (0,01-0,14)	0,0600 (0,01-0,22)	0,326

Hastaların solifenasin 5 mg tedavisinden 6 hafta sonrasındaki AAM-SS'nin başlangıca göre karşılaştırılması ise Tablo 6' da özetlendi. Buna göre grup 1' de AAM-SS'de anlamlı oranda azalma görülürken, grup 2 ve 3'te başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 6. Solifenasin 5 mg tedavisi sonrası median AAM-SS'nin her 3 grup için başlangıçtakine göre karşılaştırılması.

	AAM-SS başlangıç (minimum-maksimum)	AAM-SS tedavi sonrası (minimum-maksimum)	P
Grup 1 (n=21)	24 (13-33)	9 (3-14)	0,001
Grup 2 (n=22)	23 (7-38)	22 (8-38)	0,075
Grup 3 (n=16)	22.5 (16-37)	23 (17-33)	0,325

Solifenasin 5 mg tedavisinden fayda görmeyen grup 2 ve grup 3' teki hastalarda ilaç dozu 10 mg'a çıkarıldı. Doz yükseltilmesinden 6 hafta sonra tekrar hastaların NGF ve NGF/kreatinin ölçümleri yapılarak tekrar AAM-SS formu dolduruldu. Grup 2 ve 3' ün solifenasin 10 mg tedavisinden önce ve sonra ölçülen değerleri Tablo 7' de verildi. Buna göre ilaç dozu 10 mg' a yükseltilen ve tedaviden fayda gören grup 2 hastalarında NGF ve NGF/kreatinin oranlarında anlamlı oranda azalma saptanırken, grup 3' teki hastalarda bu değerler solifenasin 5 mg tedavisinden sonra bakılan değerler ile aynı düzeylerde ölçüldü.

Tablo 7. NGF ve NGF/kreatinin seviyelerinin solifenasin 10 mg tedavisinden önce ve sonra grup 2 ve 3 için karşılaştırılması.

	Median NGF (minimum-maksimum)		P	Median NGF/kreatin (minimum-maksimum)		P
	Solifenasin 10 mg öncesi	Solifenasin 10 mg sonrası		Solifenasin 10 mg öncesi	Solifenasin 10 mg sonrası	
Grup 2 (n=22)	5,38 (3,18-11,94)	2,68 (0,74-5,97)	0,001	0,0518 (0,02-0,15)	0,0220 (0,01-0,04)	0,001
Grup 3 (n=16)	5,23 (3,18-18,29)	4,56 (2,69-18,55)	0,513	0,0600 (0,01-0,22)	0,0531 (0,01-0,30)	0,796

Solifenasin 10 mg tedavisinden fayda gören ve NGF ile NGF/kreatinin düzeylerinde belirgin azalma izlenen hastaların bu değerlerinin kontrol grubu ile aynı seviyeye düştüğü saptandı ($p>0,05$). Bunun aksine solifenasin 10 mg tedavisinden de fayda görmeyen Grup 3'teki hastalarda bu değerler kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Solifenasin 10 mg tedavisinden sonra grup 2 ve 3' teki NGF ve NGF/kreatinin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Median NGF (minimum-maksimum)	p	Median NGF/kreatinin (minimum-maksimum)	p
Kontrol Grubu (n=20)	2,68 (0,7-3,68)		0,0144 (0,01-0,06)	
Grup 2 (n=22)	2,68 (0,74-5,97)	0,659	0,0220 (0,01-0,04)	0,070
Grup 3 (n=16)	4,56 (2,69-18,55)	0,010	0,0531 (0,01-0,30)	0,001

Grup 2 ve 3'de solifenasin 10 mg tedavisi sonrası AAM-SS'lerindeki değişim Tablo 9' da özetlenmiştir. Buna göre, Grup 2' de anlamlı oranda semptomlarda azalma gözlenirken, Grup 3' de ise semptomlarda anlamlı değişiklik saptanmadı.

Tablo 9. Tedavisi sonrası AAM-SS'nin grup 2 ve 3 için solifenasin 10 mg tedavisi öncesi ile karşılaştırılması.

	AAM-SS başlangıç (minimum-maksimum)	AAM-SS tedavi sonrası (minimum-maksimum)	P
Grup 2 (n=22)	22 (8-38)	15 (6-24)	0,010
Grup 3 (n=16)	23 (17-33)	21 (17-31)	0,074

Bu verilere göre, etkin tedavi alan ve semptom skorlarında anlamlı oranda azalma görülen hastalarda NGF ve NGF/kreatinin düzeylerinde anlamlı oranda azalma izlenmektedir. Tedaviden fayda görmeyen hastalarda ise NGF/kreatinin oranı sabit kalmaktadır. Sonuçlarımıza göre, tedaviden fayda görmeyen hastalarda, NGF oranının da düştüğü izlenmiştir ancak sadece Grup 2' de solifenasin 5 mg tedavisinden sonra, tedaviden fayda görmedikleri halde NGF düzeylerinde anlamlı oranda azalma saptanmasına rağmen bu azalma kontrol grubunun seviyesine kadar azalmamış olup anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bu grupta ancak solifenasin 10 mg tedavisinden sonra kontrol grubu verilerine yakın NGF düzeyleri saptanmıştır. Buna karşın bu hasta grubunda solifenasin 5 mg tedavisinden sonra da NGF/kreatinin düzeylerinde azalmaya görülmemiş olup tedaviden önceki verilerle aynı oranda yüksek kalmıştır. Bu hasta grubunda, solifenasin 5 mg'dan fayda görmediği dikkate alındığında NGF/kreatinin oranının tedaviye yanıtı değerlendirmede NGF'den daha üstün olduğu görülmüştür.

4. TARTIŞMA

AAM prevalansı yüksek bir hastalık olup, dünya çapında milyonlarca insanı etkilediği bilinmektedir (2, 25). Yapılan birçok epidemiyolojik çalışma AAM'nin aynı zamanda yaş ile birlikte daha da artan prevalansa sahip bir hastalık olduğunu göstermişlerdir (59, 60). Toplumda büyük bir popülasyonu etkileyen böyle bir hastalık için daha az invaziv ve kolay uygulanabilir bir tanı testi uzun zamandır araştırılmaktadır. Ayrıca iyi bir tanı aracının aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılabilmesi önemli bir avantajdır.

NGF uzun zamandır AAM'li hastalarda üzerinde çalışma yapılan bir parametredir. NGF insan mesanesi tarafından üretilir ve insan mesanesi TrkA reseptörlerine yüksek afinitesi olan sensörel lifler içerir. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda da NGF'nin mesane düz kası ve ürotelyum tarafından salgılandığı gösterilmiştir (54). Kontrol grubu ile karşılaştırmalı yapılan birçok çalışmada NGF düzeylerinin AAM'li hastalarda 12 kata varan oranlarda daha yüksek görüldüğü belirtilmiştir (7, 8, 57, 61).

Kim ve ark. (7) 65 AAM'li kadın hasta ile 20 sağlıklı kadın üzerinde yaptığı karşılaştırmalı çalışmada idrar NGF düzeylerinin AAM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmış. Hasta grubunda ortalama NGF 30,92 ng/ml iken kontrol grubunda 2,45 n/ml olarak saptanmış. NGF'ün AAM'li hastalardaki seviyesini değerlendiren birçok çalışmada NGF idrar kreatinine bölünerek normalize edilmiş ve idrar NGF/keratinin oranları için de karşılaştırma yapılmıştır. Yokoyama ve ark. (8) AAM'li 51 hasta ve kontrol grubu olarak alınan 32 hastayı idrar NGF düzeyleri açısından karşılaştırmışlar. NGF düzeylerini idrar keratinine bölerek normalize etmişler ve gruplar arasında karşılaştırma yapmışlar. AAM'li grupta ve bu grubun tüm alt gruplarında NGF/keratinin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlar.

Liu ve ark. (57) ise artmış mesane hassasiyeti olan 23 hasta ile AAM'si olan toplam 134 hastayı ve 40 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunu incelemişler. AAM grubundaki hastaları idrar kaçırma varlığına göre ıslak-kuru olarak sınıflandırmışlar. Artmış mesane hassasiyeti olan grup ile kontrol grubu arasında hem NGF hem de NGF/keratinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış. Bu çalışmada kontrol grubunda ortalama NGF ve NGF/keratinin değerleri sırası ile 3,26pg/ml ve 0,041 iken, artmış mesane hassasiyeti olan grupta 2,40 pg/ml ve 0,033 olarak saptanmış. Bunun aksine AAM'li hasta grubunda, hem ıslak hem de kuru alt gruplarında bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmış. Bunun yanı sıra AAM'li hastalarda grup içinde yapılan analizde AAM-ıslak olanların kuru olanlara göre hem NGF hem de NGF/keratinin oranları anlamlı oranda yüksek bulunmuş. AAM-ıslak grubunda NGF ve NGF/keratinin değerleri sırası ile 72,74 pg/ml ve 1,70 iken AAM-kuru olan grupta bu değerler 26,30 pg/ml ve 0,39 olarak saptanmış.

Yine Liu ve ark. (61) 113 AAM-kuru ve 106 AAM-ıslak hasta ile 84 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar. NGF düzeyleri idrar kreatinini ile normalize edilerek her 3 grupta karşılaştırılmış. NGF/keratinin oranları AAM-ıslak, AAM-kuru ve kontrol gruplarında sırası ile 2,13, 0,265 ve 0,07 olarak bulunmuş. Her 3 grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında AAM'li hastalarda hem NGF hem de NGF/keratinin oranları yüksek saptanmaktadır. Ayrıca idrar kaçırması olan AAM'li hastalarda bu oran hem kontrol grubunda hem de kaçırması olmayan AAM'li hastalara göre daha yüksektir. Bizim çalışmamızda da, hem NGF hem de NGF/keratinin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, AAM'si olan her 3 grupta da anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

AAM sendromunun yaş ile beraber artan bir prevalansa sahip olduğunu daha önce vurgulamıştık. Tyagi ve ark. (62) NGF'nin de aralarında bulunduğu 8 parametreyi

idrarda analiz ederek yaş ile artışını değerlendirmişler ve NGF'nin yaş ile birlikte arttığını göstermişler. Liu ve ark.' ı da (61) yapmış oldukları çalışmada idrar NGF ve NGF/keratinin düzeylerinin AAM' si olan hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ile değişimini analiz etmişler ancak her bir grup için istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlar. Biz de hastaları 40 yaş altı ve 40 yaş üstü diye sınıflandırdığımızda kendi NGF değerinin her iki grup için aynı olduğunu ancak NGF/keratinin değerinin 40 yaş üstü olan grupta daha yüksek olduğunu saptadık. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın eksikliğidir. Bu nedenle yaş ile NGF ve NGF/keratinin değerlerini karşılaştıracak hasta sayısının çok olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir hastalığın tanısında kullanılan bir belirtecin, aynı zamanda tedaviye verilen cevabı göstermesi o belirteci daha değerli kılar. Bu durum AAM için bir belirteç olma yolunda birçok çalışmaya konu olmuş NGF için de geçerlidir. Bu parametre için beklenen değişiklik, hastalığın ilaç veya cerrahi ile tedavi edilmesi sonrası normal seviyelere düşmesi tedaviye dirençli olgularda ise kontrol grubuna göre yüksek kalmasıdır. AK tedavi ile AAM semptomlarında azalmanın, NGF düzeylerinde azalma ile yakından ilişkili olduğu, tedaviye dirençli olgularda ise azalmadığı gösterilmiştir (9). Liu ve ark.' nın (9) yaptığı çalışmada AAM tanısı olan 70 hastanın tolterodin 4 mg/gün tedavisi öncesi ve sonrasında bakılan NGF değerleri kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmış. Hastalara ilaç başlanmadan önce, başlandıktan 1 ay, 2 ay ve 3 ay sonra tekrar NGF ve NGF/keratinin düzeyleri bakılmışlar. Tedaviye yanıt veren 50 hastada NGF ve NGF/keratinin değerleri 3 ayın sonunda kontrol grubu ile aynı seviyeye düşerken, tedaviye yanıt alınamayan 20 hastada bu değerler kontrol grubu seviyesine düşmemiş ve 3 ayın sonunda yine yüksek saptanmış. Tedaviye 1 ay ara verdikten sonra tekrar yapılan değerlendirmede tedaviye yanıt veren 23 yanıt vermeyen 5 hastada NGF ve NGF/keratinin değerlerinde tekrar artış saptanmıştır.

Liu ve ark. (63) yapmış oldukları bir başka çalışmada AAM ve mesane çıkım tıkanıklığı olan 153 hastayı değerlendirmişler. Bu hastaları mesane çıkım tıkanıklığı, AAM varlığı ve ürodinamik olarak belirlenmiş DAA esas alınarak 4 gruba ayırmışlar ve

38 kişiden oluşan kontrol grubunun NGF ve NGF/kreatinin verileri ile karşılaştırmışlar. Sadece mesane çıkım tıkanıklığı olan hastalar ile kontrol grubunun verileri diğer gruplara göre düşük saptanırken, mesane çıkım tıkanıklığı ile AAM ve DAA olan iki grubun verileri yüksek saptanmış. Sonrasında ise, AAM'si etkili olarak tedavi edilen gruplarda tedavi sonrası NGF ve NGF/kreatinin değerlerinin kontrol grubunun seviyesine kadar azaldığı saptanmış.

Tedaviye yanıt ile NGF ilişkisini değerlendiren bir başka çalışma ise çocuk hastalar üzerinde yapılmıştır (64). Bu çalışmada 40 çocuk hastadan oluşan grubun AK tedavi verilmeden önce ve verildikten 6 ay sonraki NGF ve NGF/kreatinin değerleri ölçülmüş. Bu değerler 20 çocuktan oluşan kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmış. Tedaviye başlamadan önceki değerler her iki parametre için de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanırken, 6 aylık AK tedavisi sonrasında hasta grubunun NGF/kreatinin değerlerinin kontrol grubu ile aynı seviyeye gerilediği gösterilmiş. Ancak bu yazıda yazarlar, NGF'nin tedavi sonrası değerinin kontrol grubu ile karşılaştırmalı sonucunu belirtmemişlerdir.

NGF'nin AK tedavi ile değişimini değerlendiren bir başka çalışmada tedavi başlanan 30 hasta ile 15 sağlıklı kontrol grubu verileri karşılaştırılmış (65). Tedavi başlanmadan önce bakılan NGF düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmış. Tedavi sonrasında ise semptomlarında görülen azalmaya göre 3 gruba ayrılmış; tedaviden en az fayda gören 7 kişi grup 1, orta derecede fayda göre 9 kişi grup 2 ve en çok fayda göre 14 kişinin tedavi sonrası NGF düzeyleri başlangıç değerleri ile karşılaştırılmış. Grup 1 ve 2' de herhangi bir değişiklik görülmezken, semptomlarında en çok azalma görülen hastaların NGF değerlerinde anlamlı oranda azalma olduğu görülmüş. Buna karşın bu çalışmada kontrol grubunun NGF ortalanası 2.34 ± 0.41 ng/ml iken, tedaviden fayda gören grup 3' te tedavi sonrası NGF ortalamasının 4.90 ± 1.55 ng/ml olduğu görülmektedir. Her ne kadar bu iki grup arasındaki istatistiksel analiz belirtilmemiş olsa da NGF değerlerinde azalma olduğu ancak yine de bu azalmanın kontrol grubu seviyesine ulaşmadığı görülmektedir. Ayrıca

NGF/kreatinin oranının belirtilmemesi ve sadece NGF değerinin karşılaştırılması bu çalışmanın eksikliğidir.

Liu ve ark. Ayrıca NGF değerinin botox tedavisi sonrasındaki değişimini de incelemişler (10). AK tedaviden fayda görmeyen, idiyopatik DAA olan 24 hasta ile, nörojenik DAA olan 19 hastaya botox tedavisi uygulamışlar. Hastaların tedavi ncesi NGF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmış. botox tedavisinden 3 ay sonra bakılan NGF değerlerinin idiyopatik DAA grubunda tedaviden fayda gören %71 hasta ile nörojenik DAA grubunda tedaviden fayda gören %74 hastada, başlangıç değerlerine göre anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir. Tedaviden fayda görmeyen idiyopatik gruptaki 7 hasta ile nörojenik gruptaki 5 hastanın NGF değerlerinde ise başlangıç değerlerine göre anlamlı değişiklik görülmemiştir.

AAM'de alta yatan nedenin mesane enfeksiyonu olduğunu düşünen bir çalışmada, AK tedavisine refrakter olan olgulara antibiyotik (AB) tedavisi verilmiş (66). AK tedaviden fayda görmeyen 39 kadın hastaya 6 hafta AB tedavisi verilmiş ve başlangıç ile tedavi sonrası NGF değerleri karşılaştırılmış. Tedaviye düzenli devam etmeyen 4 hastayı çalışma dışı bırakarak geriye kalan 35 hasta ile 27 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. Hastalarda AB tedavisi sonrası NGF düzeylerinde anlamlı oranda düşüş görülmesine rağmen bu azalma kontrol grubu seviyesine ulaşmamıştır.

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki, NGF değeri AAM'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksektir ve etkili bir tedavi sonrası semptomlarda düzelme ile uyumlu olarak azalmakta ve kontrol grubu seviyelerine kadar düşmektedir.

Bizim alışmamızda da, solifenasin 5 mg tedavisinden fayda gören grup 1 ile solifenasin 10 mg tedavisinden fayda gören grup 2 hastalarında hem NGF hem de NGF/kreatinin değerlerinde anlamlı oranda azalma görüldü ve kontrol grubu

seviyelerine kadar geriledi. Bu çalışmada, literatürden farklı olarak solifenasin 5 mg tedavisinden fayda görmediği ve semptom skorunda anlamlı oranda azalma görülmediği halde grup 2' de, sadece NGF değerinde anlamlı oranda azalma görüldü ($p=0,001$). Ancak bu azalma kontrol grubu seviyesine ulaşmamış olup yine yüksek bulundu. Bu duruma hasta sayısı azlığı ya da bu gruptaki hastaların uyumsuzluğu neden olmuş olabilir. Ya da tedaviden bir miktar fayda gördüklerinin ancak kısmi fayda olduğundan bu değer azaldığı ancak kontrol grubu seviyesine ulaşmadığının göstergesi olabilir. NGF değerinde anlamlı azalma varken NGF/kreatinin oranında azalma olmaması, NGF/kreatinin oranının daha güvenilir olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tedaviye yanıt değerlendirmede etkinliği ve güvenilirliği kadar tedaviye yanıt alınamayan hastalarda NGF değerlerinde değişim olmaması da beklenen durumdur. Bu konuda literatürde yapılan çalışmalarda NGF'nin AK ya da botox tedavisine dirençli olgularda azalmadığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (9, 10). Ancak literatürde kontrol grubu ile karşılaştırmalı yapılan tek kontrollü çalışma mevcuttur (67). Bu çalışmada AAM' si olan ve daha önce en az 3 ay başka bir AK tedavi almış ve halen almakta olan 34 hastaya solifenasin 4 mg başlanmış. Bu hasta grubunda başlangıçta ve tedaviden 3 ay sonra bakılan idrar NGF değerleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılmış. Hasta grubunda bakılan başlangıç idrar NGF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu, 3 aylık solifenasin 4 mg tedavisine rağmen bu değerlerde anlamlı azalma görülmediği gösterilmiş. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı AK dozunun artırılması yerine ilaç değişimi yapılmasıdır. Biz ise kendi çalışmamızda bize başvurduğunda AK kullanmayan hastalara solifenasin 5 mg başladık ve 6 hafta sonra tedaviden fayda görmeyen grupta solifenasin dozunu 10 mg' a yükselterek tekrar değerlendirdik. Sonuçta bizim çalışmamızın verileri de AK tedaviye dirençli olgularda NGF'nin azalmadığını desteklemektedir. Ancak Grup 2 hastalarında NGF'nin solifenasin 5 mg tedavisi sonrasında anlamlı oranda azaldığı buna rağmen kontrol grubu seviyesine kadar düşmediğini de göz önünde bulundurmalıyız.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

AAM toplumun büyük bir bölümünü etkileyen ve yaş ile görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Sağlık sistemi üzerine getirdiği maliyet ve iş yükü de bu nedenle fazladır. Sık görülen bu hastalığın tanısını koyabilecek objektif ve daha az inaviz bir tanı yöntemi henüz bulunamamıştır. Hastalara doldurulan bazı sübjektif formlar dışında laboratuvar verilerine dayanan bir tanı yöntemi yoktur.

NGF son yıllarda üzerinde çok sayıda çalışmalar yapılan yeni bir parametredir. Mesane düz kası ve ürotelyumdan salgılanmaktadır. AAM ile ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda NGF'nin AAM'li hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek saptandığı, etkili tedavi sonrası ise azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın bulgularına göre, NGF AAM' li hastalarda sağlıklı insanlara göre yüksek saptanmakta ve AK tedavisi sonrası azalmaktadır. Tedaviye dirençli olgularda ise azalmamaktadır. İlaç dozu arttırıldığında tedaviye alınan yanıtla orantılı olarak NGF düzeylerinde azalma görülmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız, NGF'nin AAM tanısında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir parametre olduğunu desteklemektedir. Hasta sayısının az olması ve kontrol grubu ile hasta grubunun yaşlarının uyumsuz olması bu çalışmanın eksiklikleridir. Bu nedenle hasta sayısının da çok olduğu randomize ileri dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmada, aşırı aktif mesaneli (AAM) hastalarda sinir büyüme faktörünün (NGF) tanıda ve tedaviye yanıtı göstermedeki başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak-Ağustos 2014 tarihleri arasında AAM tanısı ile polikliniğimizde değerlendirilen 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, NGF, idrar keratin ve AAM semptom skorları (AAM-SS) kaydedildi. Tüm hastalara solifenasin 5 mg tedavisi başlandı. Takipler 6 hafta ara ile yapıldı. Tedaviden fayda görenler grup 1 olarak sınıflandırıldı. Kontrol NGF, idrar keratinin ve AAM-SS verileri kaydedildi. Fayda görmeyenlerde NGF, idrar keratinin ve AAM-SS kaydedildi ve ilaç dozu 10 mg' a çıkarıldı. Bir sonraki kontrolde hastalardan tekrar NGF, idrar keratinin ve AAM-SS kaydedildi. Solifenasin 10 mg tedavisinden fayda görenler grup 2, görmeyenler grup 3 olarak sınıflandırıldı. NGF düzeyleri RayBio® Human Beta-NGF ELISA Kit kullanılarak belirlendi. NGF değerleri idrar kreatinini ile normalize edildi (NGF/keratinin). İstatistiksel analiz tanımlayıcı istatistikler, lojistik regresyon analizi (LRA), Mann Whitney-U ve Wilcoxon testleri ile değerlendirildi ve $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubunda 20, grup 1'de 21, grup 2'de 22 ve grup 3'te 16 hasta vardı. Kontrol grubunun yaş ortalaması hasta gruplarına göre düşüktü. Cinsiyet dağılımı ise kontrol grubu ile Grup 3' te yaklaşık olarak eşit iken, Grup 2 ve 3' te ise kadın oranı belirgin olarak fazla idi. Hasta gruplarının tamamında başlangıç NGF ve NGF/kreatinin değerleri kontrol grubuna göre yüksekti. Solifenasin 5 mg tedavisi sonrası fayda gören grup 1 hastalarında bu değerler azalırken, diğer 2 grupta yüksek kaldı. Solifenasin 10 mg tedavisinden sonra fayda gören grup 2 hastalarında bu değerler kontrol grubu seviyesine geriledi. Tedaviye dirençli grup 3 hastalarında ise NGF ve NGF/kreatinin yüksek kaldığı izlendi. Grup 2'de solifenasin 5 mg'dan fayda görmedikleri halde başlangıç NGF düzeylerinde anlamlı azalma görüldü ancak bu azalma kontrol grubu seviyesine düşmedi. Bu grupta, fayda gördükleri solifenasin 10 mg tedavisinden sonra NGF değerleri kontrol grubu seviyesine geriledi.

Sonuç: AAM' li hastalarda antikolinergik tedavisi sonrası semptomlarda azalma, NGF değerinde azalma ile yakından ilişkiliydi. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda ise NG değişmedi. Tedaviye dirençli hastalarda doz arttırıldıktan sonra görülen semptomlarda azalma da yine NGF değerlerinde azalma ile ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Aşiri Aktif Mesane, Sinir Büyüme Faaktörü, Tedaviye Direnç



7. ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the success of nerve growth factor (NGF) on the basis of confirming diagnosis and response to treatment in patients with overactive bladder (OAB).

Material and Methods: Between January-August 2014, 59 patients with OAB included the study. Age, gender, NGF, urine creatine and OAB symptom score (OAB-SS) were recorded. All patients were underwent solifenacin 5 mg treatment. Follow-ups were done in every 6 weeks. The patients who responded to treatment were defined as group 1. NGF, uriner creatine and OAB-SS were recorded for this group. For patients who not responded to treatment, dosage of treatment was increased to 10 mg. NGF, urine creatinine and OAB-SS were again recorded. At the following visit, NGF, urine creatinine and OAB-SS were recorded. The patients who responded and not responded to solifenacin 10 mg were defined as group 2 and 3, respectively. NGF concentrations were determined using RayBio® Human Beta-NGF ELISA Kit. NGF was normalized with urine creatinine (NGF/creatinine). Definitive tests, logistic regression analysis, Mann Whitney-U and Wilcoxon tests were used in statistical analysis and $p < 0.05$ defined as significant.

Results: There were 20, 21, 22 and 16 patients in control group, group 1, 2 and 3 respectively. Mean ages of control group was significantly lower than the patient groups. Gender distribution was equal in control group and group 3, but female ratio was higher in group 1 and 2. In all patient groups, NGF and NGF/creatinine were higher comparing with the control group. After the solifenacin 5 mg treatment, in Group 1 who responded to treatment, NGF and NGF/creatinine levels decreased to those of control group. In Group 2 and 3, these values remained higher comparing with control group. In Group 2, after the treatment with solifenacin 10 mg, these parameters were decreased to those of control group. In group 3 patients who refractory to the solifenacin 10 mg both parameters remained high. In group 2, even though they did not respond to solifenacin 5 mg, NGF level decreased significantly comparing with baseline; however this decrease did not reach control group level. For this group, NGF level decreased to control group level after solifenacin 10 mg in which they responded to treatment.

Conclusion: Decrease of symptoms in OAB patient after anticholinergic treatment was closely related to decrease in NGF levels. In patients who not responded to treatment, NGF did not change. After increasing dose of treatment in patients who refractory to treatment, decrease in symptoms was also closely related to decrease in NGF levels.

Key Words: Overactive Bladder, Nerve Growth Factor, Refractory to Treatment



8. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 ;**187(1)**:116-26. PubMed PMID: 12114899.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World journal of urology*. 2003;**20(6)**:327-36. PubMed PMID: 12811491.
3. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *The Journal of urology*. 2006;**175(3 Pt 2)**:S5-10. PubMed PMID: 16458739.
4. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology*. 2004;**64(6 Suppl 1)**:7-11. PubMed PMID: 15621221.
5. Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MS, et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology*. 2006;**67(3)**:536-40. PubMed PMID: 16527574.
6. Antunes-Lopes T, Carvalho-Barros S, Cruz CD, Cruz F, Martins-Silva C. Biomarkers in overactive bladder: a new objective and noninvasive tool? *Advances in urology*. 2011;**2011**:382431. PubMed PMID: 21687625.
7. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *The Journal of urology*. 2006;**175(5)**:1773-6; discussion 6. PubMed PMID: 16600756.
8. Yokoyama T, Kumon H, Nagai A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder. *Neurourology and urodynamics*. 2008;**27(5)**:417-20. PubMed PMID: 17924444.
9. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU international*. 2009;**103(12)**:1668-72. PubMed PMID: 19220267.
10. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor

botulinum toxin-A injection. European urology. 2009;**56(4)**:700-6. PubMed PMID: 18472208.

11. Tanagho EA, Mc Aninch JW, Anatomy of the Genitourinary Tract Smiths General Urology 13 th Ed, **1991**; 1-29.

12. Roberts MM. Neurophysiology in neurourology. Muscle & nerve. 2008;**38(1)**:815-36. PubMed PMID: 18563721.

13. Tanago EA. Anatomy of the Genitourinary Tract. Smith's General Urology. Tanago EA, McAninch JW. (ed). 14th ed. Lange Med. Pub. California **1995**:7-14.

14. Tanagho EA. Anatomy of lower urinary tract. Campbell's Urology. Walsh, Retik, Stamey, Vaughan (ed). 6 th ed. Vol 1. Saunders Company. Philadelphia **1992**: 40-54.

15. Yıdırım M. Pelvis ve Perine. Topografik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2000;**6**; 293-6.

16. Snell RS. Klinik Anatomi. Türkçe Nobel&Yüce Yayınevi **1998**; 312-5.

17. Arıncı K., Elhan A. Anatomi. Güneş Tıp Kitabevi **1995**; 400-439.

18. Tanago EA. Neurophysiology and Pharmacology of Lower Urinary Tract. Smith's General Urology. Tanago EA, McAninch JW. (ed). 17th ed. **2009**:427

19. Thor KB, Donatucci C. Central nervous system control of the lower urinary tract: new pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. The Journal of urology. 2004;**172(1)**:27-33. PubMed PMID: 15201731.

20. Anafarta A, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Sistemin Fizyolojisi. Temel Üroloji 4. Baskı. Ankara: **2011**: 47.

21. 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. Neurourology and urodynamics. 2002;**21(2)**:167-78. PubMed PMID: 11857671.

22. Zderic SA, Disanto ME, Wein AJ. Voiding function:relevant anatomy, physiology, pharmacology, and molecular aspects. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): Adult and Pediatric Urology. Fourth edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2002; **2**: 1061-1113.

23. Chancellor MB, Yoshimura N. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): Campbell's Urology. Eighth Edition. Philadelphia, Saunders 2002; **2**:831-886. .
24. 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 international. 2001;**87(9)**:760-6. PubMed PMID: 11412210.
25. Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. The American journal of managed care. 2000;**6(11 Suppl)**:S565-73. PubMed PMID: 11183899.
26. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, Leblanc K, Zhou SZ, Hunt T. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. Urology. 2004;**63(3)**:461-5. PubMed PMID: 15028438.
27. Wagner TH, Hu TW. Economic costs of urinary incontinence in 1995. Urology. 1998;**51(3)**:355-61. PubMed PMID: 9510336.
28. Wein AJ. Overactive bladder: defining the disease. The American journal of managed care. 2000;**6(11 Suppl)**:S559-64; discussion S607-19. PubMed PMID: 11183898.
29. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. Urology. 1997;**50(6A Suppl)**:36-52; discussion 3-6. PubMed PMID: 9426749.
30. de Groat WC, Araki I, Vizzard MA, Yoshiyama M, Yoshimura N, Sugaya K, et al. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. Behavioural brain research. 1998;**92(2)**:127-40. PubMed PMID: 9638955.
31. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. Lancet. 2001;**358(9279)**:401-3. PubMed PMID: 11502339.
32. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. Neurourology and urodynamics. 2007;**26(1)**:129-33. PubMed PMID: 17083117.
33. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of

life questionnaire: the OAB-q. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2002;**11(6)**:563-74. PubMed PMID: 12206577.

34. Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K. Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response. *BJU international*. 2003;**92(4)**:415-7. PubMed PMID: 12930431.

35. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;**57(3)**:511-6. PubMed PMID: 19187416.

36. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Blicke JF, Constans T, Fagot-Campagna A, et al. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes & metabolism*. 2009;**35(3)**:168-77. PubMed PMID: 19446486.

37. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Taniguchi H, Nishimura K, Kato K. Urinary incontinence in men with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2008;**15(8)**:751-3. PubMed PMID: 18786199.

38. Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *British journal of nursing*. 2002;**11(8)**:560-5. PubMed PMID: 11979209.

39. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU international*. 2008;**102(1)**:62-6. PubMed PMID: 18284414.

40. Berghmans B, van Waalwijk van Doorn E, Nieman F, de Bie R, van den Brandt P, Van Kerrebroeck P. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. *European urology*. 2002;**41(6)**:581-7. PubMed PMID: 12074773.

41. Herderschee R, Hay-Smith EJ, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 (**7**):CD009252. PubMed PMID: 21735442.

42. Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, Ward RM, McKoy JN, Jerome RN, et al. Treatment of overactive bladder in women. Evidence report/technology assessment. 2009;**187**:1-120, v. PubMed PMID: 19947666.
43. Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES, Bo K, van Kerrebroeck PE. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *BJU international*. 2000;**85(3)**:254-63. PubMed PMID: 10671878.
44. Finazzi-Agro E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S, Bove P. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 2010;**184(5)**:2001-6. PubMed PMID: 20850833.
45. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1995;**273(2)**:959-66. PubMed PMID: 7752101. Pubmed Central PMCID: 3277792.
46. Yoshimura N. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder afferent activity. *Neurourology and urodynamics*. 2007;**26(6 Suppl)**:908-13. PubMed PMID: 17654565.
47. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU international*. 2007;**100(5)**:987-1006. PubMed PMID: 17922784.
48. Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2011;**34(9)**:733-54. PubMed PMID: 21830836.
49. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 (**12**):CD005493. PubMed PMID: 22161392.
50. Manger A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *European urology*. 2011;**60(4)**:784-95. PubMed PMID: 21782318.

51. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European urology*. 2013;**64**(2):249-56. PubMed PMID: 23608668.
52. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 2013;**189**(6):2186-93. PubMed PMID: 23246476.
53. Tanner R, Chambers P, Khadra MH, Gillespie JI. The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells in vivo and in vitro. *BJU international*. 2000;**85**(9):1115-9. PubMed PMID: 10848707.
54. Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nature clinical practice Urology*. 2006;**3**(2):101-10. PubMed PMID: 16470209.
55. Vizzard MA. Neurochemical plasticity and the role of neurotrophic factors in bladder reflex pathways after spinal cord injury. *Progress in brain research*. 2006;**152**:97-115. PubMed PMID: 16198696.
56. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2004;**5**(3):150-6. PubMed PMID: 15106127.
57. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level could be a potential biomarker for diagnosis of overactive bladder. *The Journal of urology*. 2008;**179**(6):2270-4. PubMed PMID: 18423678.
58. Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? *Reviews in urology*. 2010;**12**(2-3):e69-77. PubMed PMID: 20811555. Pubmed Central PMCID: 2931284.
59. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU international*. 2009;**104**(3):352-60. PubMed PMID: 19281467.

60. Yoshida M. Perspectives on overactive bladder in the elderly population. *World journal of urology*. 2009;**27(6)**:729-37. PubMed PMID: 19904542.
61. Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome. *BJU international*. 2011;**107(5)**:799-803. PubMed PMID: 20804479.
62. Tyagi P, Tyagi V, Qu X, Lin HT, Kuo HC, Chuang YC, et al. Association of inflammaging (inflammation + aging) with higher prevalence of OAB in elderly population. *International urology and nephrology*. 2014;**46(5)**:871-7. PubMed PMID: 24323058.
63. 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(1)**:104-8; discussion 8. PubMed PMID: 18400272.
64. Oktar T, Kocak T, Oner-Iyidogan Y, Erdem S, Seyithanoglu M, Ziylan O, et al. Urinary nerve growth factor in children with overactive bladder: a promising, noninvasive and objective biomarker. *Journal of pediatric urology*. 2013;**9(5)**:617-21. PubMed PMID: 22789557.
65. Cho KJ, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Changes in urinary nerve growth factor and prostaglandin E2 in women with overactive bladder after anticholinergics. *International urogynecology journal*. 2013;**24(2)**:325-30. PubMed PMID: 22717785.
66. Vijaya G, Cartwright R, Derpapas A, Gallo P, Fernando R, Khullar V. Changes in nerve growth factor level and symptom severity following antibiotic treatment for refractory overactive bladder. *International urogynecology journal*. 2013;**24(9)**:1523-8. PubMed PMID: 23376905.
67. Liu HT, Lin H, Kuo HC. Increased serum nerve growth factor levels in patients with overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy. *Neurourology and urodynamics*. 2011;**30(8)**:1525-9. PubMed PMID: 21826717.