

T.C
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AŞIRI AKTİF MESANEDE ANJİYOGENİK VE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. CANER BUĞRA AKDENİZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÖKHAN TEMELTAŞ

MANİSA 2021

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilme sürecindeki her aşamada, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gökhan TEMELTAŞ'a ve Sayın Prof. Dr. Funda KOSOVA'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerinden her anımda yararlandığım, yardımlarını ve desteklerini ilk günümünden bu yana göstermekten imtina etmeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ, Sayın Prof. Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU, Sayın Prof. Dr. Gökhan TEMELTAŞ ve Sayın Doç. Dr. Oktay ÜÇER'e saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Beraber çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum değerli uzman doktor ağabeylerim Dr. Volkan TATLI, Dr. Alican ALBAZ, Dr. Oğuzhan Kutalmış ÖZER'e ve asistan arkadaşlarım Dr. Yunus Erol BOZKURT, Dr. Oğuzcan ERBATU, Dr. Osman Umur BAŞARAN, Dr. Mehmet ÖZBAY, Dr. Mehmet Sinay ÜNVER, Dr. Ali Nofel ADİLOV ve Dr. Murad MAMMADZADA'ya yürekten teşekkür ederim.

Bu süreçte birlikte çalışma şansına eriştiğim, yarattıkları aile ortamının güven ve huzur duygusunu hayatımın her döneminde mutlulukla anacağım Manisa Celal Bayar Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı hemşire, sekreter ve servis çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Beni bugünlere hazırlarken sevgisini, ilgisini, özverisini hiç eksik etmeyen, mesleğimin temelini oluşturan insani duyguları kazanmam adına en büyük şansım olan aileme borcumu asla ödeyemem. Bugünümde beraber olamasak da yüreğimde varlığını hep hissettiğim canım annem Birsen AKDENİZ'e, mesleğimin icrasında en değerli yol göstericim olan sevgili babam Hüseyin AKDENİZ'e ve hep yanımda olan, varlıklarında güç aldığım sevgili ablalarım Begüm TALİ ve Banu AKDENİZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Zorluk ve mücadele dolu hayat yolunda, geleceğimizi beraber şekillendirmekten heyecan ve mutluluk duyduğum sevgili yol arkadaşım Şeyma İrem BAL'a teşekkür ederim.

Dr. Caner Buğra AKDENİZ

Manisa, 2021

I. Giriş	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1.1.Aşırı Aktif Mesane Sendromu	2
1.1.1. AAM Tanım ve Tarihçesi	2
1.1.2. AAM Epidemiyoloji	2
1.1.3.AAM Risk Faktörleri	3
1.1.4.Mesane Yapısı ve Fizyolojisi	4
1.1.5.AAM Patofizyolojisi	7
1.1.5.1.Detrusor Aşırı Aktivitesi Hipotezi	7
1.1.5.2.Afferent Sinirsel Mekanizmalar	8
1.1.5.3.Ürotelyal Hipotez	8
1.1.5.4.Aşırı Aktif Mesanede Tamamlayıcı Fizyoloji	9
1.2.Aşırı Aktif Mesane Tanısı	9
1.2.1. Anamnez Alınması	11
1.2.2. Fizik Muayene	12
1.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme	13
1.2.4 Ürodinami	14
1.2.5. Semptom Sorgulama Formları	14
1.2.6. Üretrosistoskopi	16
1.3. Aşırı Aktif Mesanede Tedavi	17
1.3.1. Konservatif Tedaviler	17
1.3.2. İlaç Tedavileri	20
1.3.2.1. Antimuskarinikler	20
1.3.2.2. β_3 adrenerjik reseptör agonistleri	22
1.3.3. Cerrahi Tedaviler	23
1.3.3.1. Mesaneye Onabotulinumtoksin A Enjeksiyonu	23
1.3.3.2 Sakral Sinir Stimülasyonu	24
1.3.3.3.Augmentasyon Sistoplasti ve Üriner Diversiyon	25
2.1. Aşırı Aktif Mesane ile İlişkisi Değerlendirilen Belirteçler	29
2.1.1. Galektin-3	29
2.1.2. Endostatin	30
2.1.3.VEGF	31

2.1.4. MIF	32
III. MATERYAL VE METOD	33
IV. BULGULAR	36
V. TARTIşMA	51
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	58
VII. ÖZET	59
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	60
IX. KAYNAKLAR	61



Tablo 1: AAM tedavi seçenekleri	17
Tablo 2: Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskarinik ilaçlar	22
Tablo 3: Çalışmaya dahilen katılımcıların incelenen verileri	35
Tablo 4: Gruplara göre katılımcıların genel özellikleri	37
Tablo 5: Hasta ile tedavi gruplarında, OAB-V8 ve ICIQ-SF formlarının sonuçları ...	38
Tablo 6: Gruplara göre serum ve idrar belirteç düzeyleri	39



Şekil 1: Mesane anatomisi	6
Şekil 2: AÜSS' de ayırıcı tanıları	10
Şekil 3: 24 saatlik mesane günlüğü	12
Şekil 4: OAB-V8 Türkçe form	15
Şekil 5: ICIQ-SF Türkçe form	16
Şekil 6: İdrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesi	27
Şekil 7: İdrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesi (Devam)	28
Şekil 8: Gruplara göre serum galektin-3 düzeyleri	42
Şekil 9: Gruplara göre serum MIF düzeyleri	43
Şekil 10: Gruplara göre serum endostatin düzeyleri	44
Şekil 11: Gruplara göre serum VEGF düzeyleri	45
Şekil 12: Gruplara göre idrar galektin-3 düzeyleri	46
Şekil 13: Gruplara göre idrar MIF düzeyleri	47
Şekil 14: Gruplara göre idrar endostatin düzeyleri	47
Şekil 15: Gruplara göre idrar VEGF düzeyleri	48
Şekil 16: Serum VEGF için ROC eğrisi	49
Şekil 17: Serum endostatin için ROC eğrisi	50
Şekil 18: İdrar endostatin için ROC eğrisi	50

I. GİRİŞ

Aşırı aktif mesane sendromu, altta yatan metabolik ya da patolojik bir durum olmadan, sık idrara çıkma hissinin olduğu, idrar kaçırma olsun ya da olmasın , artmış idrara çıkma sıklığı ve nokturinin de sıklıkla eşlik ettiği, tedavisinde konservatif , medikal ve cerrahi yöntemlerin uygulandığı bir sendromdur. Toplumda yaygın olarak görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bu sendromun patofizyolojisini ortaya koyabilmek adına yapılan çok sayıda çalışma mevcut olup, hastalığın gelişimi ve hastalık süreci ile ilgili çeşitli teoriler geliştirilmiştir ancak halen patofizyolojik süreç net olarak ortaya konabilmiş değildir.

Aşırı aktif mesane sendromunun tanı ve tedavi süreci hastaların yakınmalarını temel alarak gerçekleştirilir. Hastaların tarif ettiği şikayetlerin subjektif olması nedeniyle, çeşitli semptom sorgulama formları objektif değerlendirme yapılabilmesi amacıyla rutin değerlendirmelerde kullanılmaktadır. Tedavi tipinin planlanması ve tedavi takibinde de bu formlardan yararlanılmaktadır. Günümüzde çoğu hastalığın tanı ve takip süreçlerinde çok çeşitli biyobelirteçler kullanılmakta olup, aşırı aktif mesane sendromu gibi subjektif yakınmalar üzerinden değerlendirme yapılan bir klinik durumda da biyobelirteçlerden faydalanılması ihtiyacı doğmuştur ve literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Henüz net olarak ortaya konmuş olmasa da, aşırı aktif mesane patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen anjiyogenik ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilecek biyobelirteçler bu amaçla değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda, bilinen en potent anjiyogenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anti-anjiyogenik etkili ve bu etkisini VEGF reseptörleri üzerinden ortaya koyabilen endostatin, anjiyogenik ve inflamatuvar süreçlerde düzenleyici rolü olan ve epitel dokuda glikozaminoglikan yapısıyla ilişkisi gösterilen galektin-3 ve inflamatuvar süreçlerde rol oynayan makrofaj göç inhibitör faktörünün (MIF) aşırı aktif mesane tanısında belirteç olarak kullanımı ve bu belirteçlerin aşırı aktif mesanede anjiyogenik ve inflamatuvar süreçlerdeki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

1.1.Aşırı Aktif Mesane Sendromu

1.1.1. AAM Tanım ve Tarihçesi

Aşırı aktif mesane sendromu, yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyen ve toplumda yaygın olarak görülen bir durum olup; altta yatan metabolik ya da patolojik bir durum olmadan, sık idrara çıkma hissinin olduğu, idrar kaçırma olsun ya da olmasın , artmış idrara çıkma sıklığı ve nokturunin de sıklıkla eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanır. (1)

Aşırı aktif mesane tanımının kullanılması, ilk olarak 1997 yılında Dr. Paul Abrams ve arkadaşları tarafından Londra’da düzenlenen “The Overactive Bladder: From Basic Science to Clinical Management” başlıklı konferansta gündeme gelmiştir. Bu konferansın temel amacı bu tabloya semptom temelli bir tanım bulmak olmuştur ve ardından aşırı aktif mesane tanımı yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu konferans öncesinde sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırma tanımları ürodinamik çalışmalara dayandırılırken, aşırı aktif mesane tablosu için semptomlara dayalı bir tanım ortaya konmuştur. Aşırı aktif mesane sendromu tanımının yapılmasından önce, bu klinik tablo için istemsiz mesane detrusör kasılmalarının gösterilmesinin gerektiği, ürodinamik bulgulara gereksinim duyulan mesane instabilitesi, detrusör hiperrefleksisi ve detrusör aşırı aktivitesi gibi tanımlar kullanılmaktaydı. (2)

Uluslararası Kontinans Topluluğu (ICS) tarafından, 1999 yılında bu tanım standardize edilmiş olup, tanımın son hali yine bu topluluk tarafından 2002 yılında verilmiştir. (3)

1.1.2. AAM Epidemiyoloji

AAM semptomları taşıyan hastaların ABD ve Avrupa popülasyonundaki oranı, yapılan çalışmalar sonucunda %16-17 olarak bulunmuştur. (4)

Erkek ve kadınlarda birbirine benzer oranlarda görülmektedir ve her iki cinsiyette de yaşla beraber prevalans artmaktadır. (4,5)

Kadınlarda idrar kaçırmanın eşlik ettiği AAM prevelansı kaçırma eşlik etmeyenlere göre daha fazlayken (%9,3-%7,6), erkeklerde kaçırma eşlik eden AAM oranı etmeyenlerden daha az olarak saptanmıştır (%2,6-%13,4). (5)

AAM ve diğer alt üriner sistem semptomları üzerine yapılan, 19,165 kişinin beş ayrı ülkeden katılarak değerlendirildiği çok merkezli EPIC çalışmasında AAM prevelansı

%11,8 olarak bulunmuştur. Erkek ve kadın popülasyon arasında prevalans açısından fark izlenmezken, yaşla beraber AAM görülme ihtimalinin de artış gösterdiği bildirilmiştir. (6)

Türkiye’de AAM prevalansına yönelik çalışma sayısı kısıtlı olmakla beraber, bir çalışmada kadınlarda %20,6 oranında bu sendromun görüldüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada, yaş ve doğum sayısının AAM’ de risk faktörü oldukları ortaya konmuştur.(7)

AAM prevalansına yönelik İzmir bölgesinde yapılan 719 kadının değerlendirildiği çalışmada, AAM semptomları taşıyanların oranı %42,8 olarak bulunmuştur. AAM semptomları olanların %69,2 ‘sinde idrar kaçırmanın da tabloya eşlik ettiği gösterilmiştir. (8)

AAM sendromunun yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri vardır. Bu hastalarda uyku kalitesinde, nokturi ve nokturnal enürezis sebebiyle belirgin bozulma görülmektedir. Gece idrara çıkma sıklığında artış sonucu düşme ve kırık risklerinde belirgin artışlar görülmektedir. AAM hastalarında idrar yolu enfeksiyonu görülme oranı yaklaşık %27,5 olarak gösterilmekte olup, bu hastaların %8’inde tedavi gerektiren cilt enfeksiyonları da görülmektedir. AAM tanısı konmasıyla beraber idrar yolu enfeksiyonlarında %10 oranında azalma ile tedavi maliyetlerinde de ciddi azalmalar sağlanabilmektedir. Artmış sıkışma hissi ve idrar kaçırma ile depresyon arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmektedir. Bu hastalarda % 60 oranında Beck Depresyon Ölçeği skorunda yükseklik ve depresyon görülmektedir. Bu ilişki değişen serotonin fonksiyonuyla bağlantılı olabilir.(9)

1.1.3.AAM Risk Faktörleri

AAM sendromu açısından yaş, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklar, obezite, sosyoekonomik durum, menopoz durumu, doğum yapmış olma, ilaç kullanımı, alkol kullanımı gibi durumların risk faktörü olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

AAM risk faktörlerine yönelik 28 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, yaş, BMI, cinsiyet, eğitim, doğum sayısı, vajinal doğum, cinsiyet, meslek, menopoz, evlilik durumu, sigara ve alkol içiciliği gibi 14 risk faktörü değerlendirilmiştir. Bu metanaliz sonucunda yaş ve BMI, AAM olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Diğer kriterlerde ise AAM olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(10)

Obezite ile AAM ilişkisini değerlendiren, obezitesi olan 920 kişinin katıldığı bir çalışmada, katılımcıların %63,4 'ünde AAM olduğu saptanmıştır. Bunların %66,4'ünde tabloya sıkışma tipi idrar kaçırmanın da eşlik ettiği görülmüştür. (11)

Jinekolojik problemler ile AAM ilişkisinin değerlendiren, AAM tanılı 110 hastanın katıldığı çalışmada, makrozomik bebek doğumu gerçekleştiren ve uterovajinal prolapsusu olanlarda AAM gelişme riski anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ilerleyen yaş, doğum sayısı ve 5 yıl üzerindeki menopoz öyküsü, yine AAM gelişme riski açısından anlamlı olarak yüksek ilişkili bulunmuştur. (12)

Sigara ve AAM ilişkisini inceleyen, 3000 kadın katılımcının olduğu bir çalışmada, sigara içenlerde daha önce hiç sigara içmemişlere kıyasla idrara çıkma sıklığında ve idrara çıkma hissinde artış olduğu görülmüştür. (13)

Bu ilişkiyi değerlendirmeye yönelik yapılan başka bir çalışmada, 4726 kadın katılımcı çalışmaya dahil edilmiş olup, sigara içen ve bırakmış olanlarda, hiç içmeyenlere kıyasla AAM semptom skorlarının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. (14)

AAM ile diyet ve yaşam tarzı ilişkisini inceleyen 6424 kadın katılımcının verilerinin incelendiği prospektif bir çalışmada, obezite, sigara ve gazlı içecek tüketiminin AAM ortaya çıkması açısından risk faktörü oldukları belirtilmiştir. Aynı çalışmada sebze, ekmek ve tavuk tüketimin AAM gelişme riskini azaltıcı faktörler olduğu ortaya konmuştur. (15)

1.1.4.Mesane Yapısı ve Fizyolojisi

Mesanenin idrar depolanması ve boşaltılması olmak üzere iki temel görevi vardır. Mesanenin dolum fazında idrarı düşük basınçlarda depolaması gerekmektedir. Depolama fazı ile ilgili ortaya çıkan bozukluklar ani idrar sıkışma, sık idrara çıkma, sıkışma tipi idrar kaçırma gibi aşırı aktif mesane sendromunda da mevcut olabilen birtakım alt üriner sistem semptomlarına yol açmaktadır.(3) Boşaltma fazında ise mesane kasılmasıyla, üretra gevşemesinin koordine bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir. İşeme fazındaki bozukluklar idrar kalibrasyonunda, projeksiyonunda

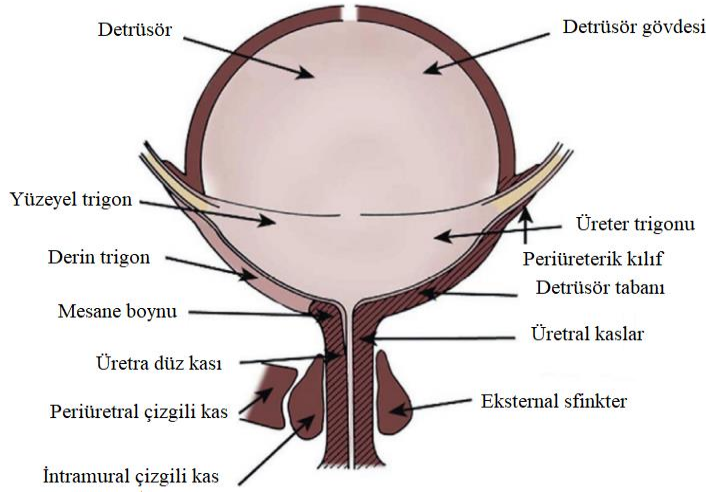
azalma, mesanenin tam boşaltılamaması hissi, idrar yapmayı başlatmakta zorlanma ve terminal damlama gibi şikayetlere yol açmaktadır.(16)

Mesane lümenli, iç yüzeyi muköz membranla kaplı, duvarını detrüsor adı verilen düze kasların oluşturduğu, dış yüzeyini periton serozası ve kısmen fasyaların örttüğü bir organdır. Mesane gövdesi üreteral orifisler ve trigonun üstünde kalan kısım olup, mesane tabanı ise üreter orfislerinin, trigonun, üretravezikal bileşkenin bulunduğu kısımdır. (16)

Mesane iç yüzeyi transizyonel hücreli epitel (ürotelyum) ile döşeli olup, bunun altında kalın fibroelastik bağ dokudan oluşan lamina propriya bulunur. Lamina propriyada, kan damarları ve muskularis mukozayı oluşturan düz kaslar bulunur. Lamina propriyanın altında içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas demetlerinin olduğu muskularis propriya bulunur.

Ürotelyum, bazal, ara ve apikal olmak üzere 3 farklı hücre katmanından oluşmaktadır. Ürotelyumun bariyer fonksiyonu da bazal, lateral ve apikal bariyerler ile sağlanır. Apikal bariyer üroplakinlerden oluşurken, lateral bariyer zayıf ve sıkı bağlantılardan, bazal bariyer ise kaderin, klaudin ve laminin gibi proteinlerden oluşur. Apikal bariyer derin ve glikozaminoglikan (GAG) katmanı da denen yüzeyel katmanlardan oluşur. GAG katmanı, glikoprotein ve proteoglikanların olduğu kalın bir mukus tabakasından oluşup, ürotelyal hücre yüzeylerinde bulunur. Bu katmanın ana bileşenleri olan hyaluranik asit ve kondroitin sülfat idrar bariyeri oluşturmak ve bakteriyel koruma mekanizmasından sorumludur. Bu katmanın disfonksiyonu; reseptörlerin, interstisyel hücrelerin, A-delta ve C lifleri gibi nöral düzenleyicilerin bulunduğu, mesanenin daha derin katmanlarına olan geçirgenlikte artışa neden olur.(17) Mesane anatomisi Şekil 1’de gösterilmiştir.(18)

Şekil 1. Mesane anatomisi (18)



Mesanenin temel fizyolojik görevleri idrar depolanması ve boşaltılmasıdır. İdrar yapmanın gerçekleşmesi için mesane çıkım direncinin azalmasıyla beraber, mesane detrüör tonusunda artış gerekmektedir. Bu tonus artışı normal fizyolojide temel olarak kolinerjik mekanizmayla meydana gelir. Parasempatik pelvik sinirler kaynaklı asetilkolin, muskarinik reseptör vasıtasıyla detrüör kasılmasını gerçekleştirir. Bu kolinerjik mekanizmada baskın olan reseptör M_3 muskarinik reseptörlerdir. (19) Bu mekanizmaya ek olarak mesane kasılmasında başka yollar da etkili olabilir. Bu yollardan biri nörolojik kaynaklı olmayan, epitelden kaynaklandığı düşünülen asetilkolin etkisiyle mesane kasılmasıdır. Bu kasılmalar temel olarak depolama fazında gerçekleşir.(20) Diğer bir yolak da normal mesane fizyolojisinde etkili olmayan ancak patolojik durumlarda etkin olabilen kolinerjik olmayan mekanizmalardır, ancak mesane kasılmasında bu yolların rolü tam olarak netleşmemiştir. Pelvik sinir stimülasyonu ile salınan asetilkolin, detrüör kasılmasıyla beraber, mesane boynu ve üretradaki direnci de düşürerek idrar yapmada anahtar rol oynar.

Mesane dolumu sırasında, artan idrar hacmini normal basınçlarda depolanabilmesi için detrüör kasında gevşeme meydana gelmektedir. Mesane kompliyansındaki bu artış temel olarak sempatik hipogastrik sinirden salınan noradrenalinin mesane detrüör kaslarındaki β adrenerejik reseptörlerin uyarılması

sayesinde gerçekleşir. İnsan mesanesinde β_3 adrenerjik reseptörler baskın olarak bulunmaktadır. Mesane dolumu sırasında detrüsör gevşemesi ve kompliyanstaki artış, dolum esnasında kontinansı sağlamada tek başına yeterli olmamaktadır. Buna ek olarak mesane çıkım direncinde artış gerekmektedir. Mesane boynu ve proksimal üretrada bu direnci oluşturan temel etken düz kaslardır. Sempatik hipogastrik sinirden salınan noradrenalin, bu kaslarda mevcut olan α_1 adrenerjik reseptörleri uyarak kasılmayı sağlamaktadır.(21) Proksimal üretradan farklı olarak eksternal sfinkter çizgili kaslardan meydana gelir ve bu çizgili kasların uyarılması somatik olarak pudental sinirden asetilkolin salgılanması yoluyla olur. Parasempatik olarak salgılanan asetilkolin detrüsördeki muskarinik reseptörler üzerinden etki gösterirken, somatik sinirlerden salınan asetilkolin, eksternal sfinkterdeki nikotinik reseptörleri stimüle ederek çizgili kas kasılmasını sağlar. Böylece somatik sinir sistemi, mesane depolaması sırasında mesane kompliyansı ve kontinansın sağlanması için sempatik sinir sistemiyle beraber çalışmış olur.(18)

1.1.5.AAM Patofizyoloji

AAM patofizyolojisini tam olarak anlayabilmek için oluşturulması gereken hayvan modellerinde, ani sıkışma hissi gibi subjektif semptomların değerlendirilmesi gerekliliği önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu sebeple araştırmalarda AAM hastalarının çoğunda görülen ve ani sıkışma hissine neden olduğu düşünülen detrüsör aşırı aktivitesinin sebeplerine ve mekanizmasına odaklanılmaktadır. (18)

AAM patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılmış olmamakla beraber, buna yönelik çeşitli hipotezler mevcuttur.

1.1.5.1.Detrusor Aşırı Aktivitesi Hipotezi

Bu hipotezde, DAA patofizyolojisinde ortaya konan mekanizmalara bağlı gelişen düzensiz motor aktiviteye odaklanılmaktadır. Nörojenik olarak bu durumu açıklayan hipoteze göre, DAA mesane kaslarının yaygın olarak sinirsel uyarılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Buna sebep olabilecek mekanizmalardan biri, beyin hasarında suprapontin inhibisyonun ortadan kalkması sonucu DAA ortaya çıkmasıdır. İkinci mekanizma, spinal korddaki aksonal yolakta meydana gelen hasarlanmalar sonucunda, mesanede ilkel reflekslerin ortaya çıkmasıdır. Üçüncü olarak, sinaptik plastisite ile sakral aktivitelerin yeniden düzenlenmesi sonucu, mesanedeki afferent C lifleriyle tetiklenen reflekslerin meydana gelmesidir. Diğer bir mekanizma da,

mesanede bulunan periferik afferent sinir uçlarındaki duyarlılaşmaya bağlı DAA gelişmesidir.

Miyojenik hipoteze göre, mesane düz kasında spontan uyarılabilirlik sonucu oluşan aktivitenin mesanede yayılması ile aşırı aktif detrusor kasılmaları oluşmaktadır. Mesane düz kas hücrelerinin sinirsel uyarıdan yoksun olması durumunda, hücrede spontan kasılmaya neden olabilen, hücre zarı yüzey reseptörlerinde up-regulasyon ve membran potansiyelinde değişiklikler olduğu ortaya konmuştur. DAA, mesane içerisinde kasılmaların normalden daha fazla yayılmasına sağlayan hücre düzeyindeki yapısal değişikliklerle karakterizedir. DAA'nin oluşturulduğu hayvan ve klinik deneylerde bu yapısal değişiklikler net olarak ortaya konamamıştır. (18)

1.1.5.2.Afferent Sinirsel Mekanizmalar

Mesane duvarında, özellikle ürotelyum altında afferent sinir sonlanmaları yaygın şekilde bulunmaktadır. Afferent sinir uçları bu şekilde mesane duvarındaki çeşitli hücre tipleriyle etkileşime girebilmektedir. Mesane duyusuna ilişkin uyarılar miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri ile spinal korda ulaştırılır. A- delta lifleri mesane dolumu ile ilgili bilgilerin taşınmasından, C lifleri ise mesane mukozasındaki kimyasal ve ısı uyarılarına yanıtı sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Fizyolojik olarak C lifleri, A- delta liflerine göre daha az aktif durumdadır ancak patolojik durumlarda C lifleri baskın duruma gelebilmektedir. Normalde afferent sinir uçlarındaki uyarı hızı yüksek mesane hacimleri ile ilişkili iken, afferent hassasiyetin geliştiği durumlarda düşük mesane hacimleriyle de ilişkili olabilmektedir. AAM, afferent sinir sonlanmalarının patolojik şekilde duyarlılaşması ve anormal şekilde artması sonucu mesane gerilmesinin herhangi bir düzeyinde anormal duyuşsal aktivite oluşmasıyla gelişebilmektedir. (18)

1.1.5.3.Ürotelyal Hipotez

Ürotelyum ve sinirler, kan damarları ve bağ dokusundan oluşan subürotelyum birlikte mesane aktivitesini düzenlemektedirler. Ürotelyal hücreler, çeşitli reseptörler vasıtasıyla mekanik ve kimyasal uyarılara afferent lifleri stimüle ederek yanıt verirler. Ürotelyum ve subürotelyum aktive edildiğinde, efferent sinirleri etkileyen ATP, prostaglandinler, nerve growth factor (NGF), ACh, nitrik oksit ve çeşitli kimyasal mediyatörler ve nörotransmitterlerin salınımı artar. Ürotelyumda ortaya

ıkan herhangi bir anormal aktivite veya sinyal daha sonra istemsiz kasılmalara ve AAM semptomlarına yol açabilir.(22)

Ürotelyum gerilme, idrar içeriği ve çeşitli mediyatörlere duyarlıdır. Bariyer fonksiyonu gören GAG katmanın hasarı durumunda ise bu uyarılara daha duyarlı hale gelmektedir. GAG katmanı hasarlandığında, potasyum iyonu mesane duvarının daha derin katmanlarına ulaşarak duysal sinirlerde depolarizasyona yol açıp, bunun sonucunda ağrı ve ani sıkışma hissinin oluşmasına sebep olur.(17)

1.1.5.4.Aşırı Aktif Mesanede Tamamlayıcı Fizyoloji

Tamamlayıcı hipotezler nörojenik, miyojenik ve afferent mekanizmalara ek olarak, AAM ve DAA'nin daha iyi anlaşılmasına yönelik olarak patogenezdaki çeşitli diğer faktörleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Basınç değişikliği olmadan normal ya da artmış dolum algısı sonucu, detrusorda basınç değişikliği olmadan normal veya aşırı işeme isteği oluşması, mesanede lokalize kasılmalar sebebiyle ortaya çıkabilir. Lokalize kasılmaların mesanede küçük bir alanda meydana gelmesi sonucu intravezikal basınçta ölçülebilir değişiklik olmamaktadır. Sistit gibi inflamatuvar durumlarda lokal mediyatörlerin salınımındaki artış sonucu mesanede lokalize kasılmalar meydana gelip ani sıkışma hissi oluşabilmektedir.

Miyojenik hipotez, lokalize kasılmaların senkronize olacak şekilde mesane kas hücreleri arasında anormal yayılımını açıklar. Tamamlayıcı hipotez, buna ek olarak yayılım yollarını interstisyel hücreler, sinirsel uyarılma ve ürotelyum olarak genişletir. Lokal değişikliklerin düzeyi ve yaygınlığı hastalarda DAA ve AAM gelişimini belirler.

İşeme esnasında miyovezikal pleksusun detrusor kasılmalarını düzenlemesi ile detrusor kasılmaları devam ettirilir ve mesanenin tamamen boşaltılması sağlanır. Mesanede afferent sinirlerden kasılmanın yeterli düzeyde sağlanması için miyovezikal pleksusa geri bildirim olduğu varsayılırken, bu geribildirimi aksatan bir patoloji postmiksiyonel rezidüye (PMR) sebep olabilir. (18)

1.2.Aşırı Aktif Mesane Tanısı

AAM, kadın ve erkeklerde yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen, kişinin günlük aktivitelerini ve sosyal işlevlerini kısıtlayan, hastalar tarafından çoğunlukla

önemsenmeyip bazı durumlarda da çekingenlik nedeniyle medikal yardıma başvurulmayan, kronik bir rahatsızlıktır. (23)

Artmış idrara sıkışma hissi ve idrar yapma sıklığında artış AAM’ de temel semptomlar olup, bu semptomlara nokturi ve inkontinans da sıklıkla eşlik etmektedir. Semptom temelli olarak tanımlanan bu sendromda, ayrıntılı anamnez alınması oldukça önemlidir. Hastalarda idrar yolu enfeksiyonu, metabolik bozukluklar, mesane çıkım obstrüksiyonu, nörojenik mesane disfonksiyonu, üriner sistem maligniteleri ve taş hastalığı gibi alt üriner sistem semptomlarına ve inkontinansa sebep olabilecek tüm diğer durumların ayırıcı tanısı dikkatlice yapılmalıdır. EAU 2019 kılavuzuna göre AÜSS’ de ayırıcı tanılar Şekil 2’ de gösterilmiştir.(24)

Şekil 2. AÜSS’ de ayırıcı tanılar (24)



1.2.1. Anamnez Alınması

Semptom temelli bir klinik durum olan AAM sendromunda, hastanın fizik muayenesinde belirgin bulgular mevcut olmayacağı için ayrıntılı hikaye alınması ve semptom sorgulamasının önemi oldukça fazladır. AAM hasta grubunda olmasını beklediğimiz ani sıkışma hissi, gündüz artmış idrar sıklığı, nokturi, sıkışma tipi idrar kaçırma gibi şikayetlere yol açabilecek olası diğer klinik durumlar dikkatlice sorgulanmalıdır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, mesane tümörü, üretral yoldan yapılan girişimler (endoskopik cerrahiler, sonda takılması gibi), üretral darlık, erkeklerde BPH gibi benzer şikayetlere yol açabilecek durumlara dair hasta öyküsü öğrenilmelidir. (25)

Hastalarda inkontinansa yol açabilecek diabetes mellitus, spinal kord hasarı, inme, Parkinson hastalığı, bunama, multipl skleroz, pelvik cerrahi ve radyoterapi, obstetrik ve jinekolojik problemler, psikiyatrik rahatsızlıklar, immobilité ve ilaç kullanımı gibi durumlar dikkatlice sorgulanmalıdır.

AAM şikayetleri ile başvuran hastalara diyet, alınan sıvı miktarı ve çeşitlerine ilişkin detaylı sorgulama yapılması gerekmektedir. AAM tanısında hastaların, saatleriyle beraber günlük alınan sıvı miktarını, çıkarılan idrar miktarını, kaçırma oluyorsa zamanı ve miktarını en az 3 gün süreyle not alacağı mesane günlüğü tutmaları önem teşkil etmektedir. (26,27) Şekil 3'te, 24 saatlik takip çizelgesinin olduğu mesane günlüğü örneği görülmektedir.

Şekil 3. 24 saatlik mesane günlüğü

Tarih:		Uyanma Zamanı:		Yatışım Zamanı:	
Zaman	İçecekler (tip ve miktar)	İdrar miktarı (ml)	Ani idrar yapma isteyi hissettiniz mi?		İdrar kaçırma?
Örnek	Bir fincan çay – 200ml	500 ml	☒ Evet	☐ Hayır	Evet ☒ Hayır
06:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
07:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
08:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
09:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
10:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
11:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
12:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
13:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
14:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
15:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
16:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
17:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
18:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
19:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
20:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
21:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
22:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
23:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
00:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
01:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
02:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
03:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
04:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır
05:00			☐ Evet	☐ Hayır	Evet ☐ Hayır

Çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak hastalarda inkontinans gelişebilecek olup, bu ilaç grupları ve mekanizmalarını aşağıdaki gibi açıklayabiliriz;

- Üretra kapanma basıncını azaltanlar; a- adrenerjik blokerler, benzodiazepinler, nöroleptikler
- İdrar üretiminde artışa neden olanlar; diüretikler
- Mesanenin tam olarak boşaltılamamasına sebep olanlar; beta blokerler, anti-Parkinson ajanları
- Öksürük, konstipasyon ve artmış sıvı alımına yol açanlar; ACE-i, narkotikler, lityum (23)

1.2.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede alt üriner sistem semptomlarına yol açması muhtemel patolojilere yönelik değerlendirmeler yapmak gerekmektedir. Muayene sırasında karında skar, ele gelen kitle, mesane distansiyonu, üst ve alt motor sinir lezyonlarına bağlı olası bulgular değerlendirilmelidir. Fekal baskı sonucu sigmoid kolon distali ve

rektumda distansiyon gelişip, mesanede düzensiz detrusor aktiviteye neden olabileceği için, parmakla rektal muayene ile anal sfinkter tonusu da değerlendirilmelidir. (28) Gereği halinde yapılacak vajinal muayenede, inkontinansa sebep olabilen ve mesane boşaltılmasını zorlaştırabilecek pelvik organ prolapsusları da değerlendirilmelidir.

1.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme

AAM semptomları olan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem malignitesi, metabolik hastalıklar, üriner sistem taş hastalığı gibi ayırıcı tanı yapabilmek adına idrar analizi yapılması gerekmektedir. İdrarda lökosit, nitrit, kan, glukoz, protein düzeylerinin değerlendirilmesi ayırıcı tanıda önemli olup ileri tetkiklere karar verilmesi açısından gereklidir. 2019 EAU kılavuzunda, idrar inkontinansı olan hastanın temel değerlendirmesinde idrar analizi yapılması önerilmektedir. İdrar analizi sonucu idrar yolu enfeksiyonu varlığında gereği halinde idrar kültürü ve antibiyogramı da tetkiklere eklenebilir. (29)

Post-voidal rezidü (PVR) değerlendirmesi, işeme sonrası mesanede artık kalan idrar miktarını ölçmek için yapılır. Bu ölçüm ultrason veya mesane kateterizasyonu ile gerçekleştirilebilir. Değerlendirme yapılan hastalarda normal PVR değeri 50 ml' nin altı olarak kabul edilir. (25)

Eğer mümkünse idrar akım hızlarını değerlendirmek için PVR bakılması öncesinde üroflowmetri testi de yapılabilir. Üroflowmetride değerlendirmenin anlamlı olması için hastaların 150 ml ve üzeri idrar yapması gerekir. Maksimum işeme hızının ise normalde 15 ml/sn üzerinde olması beklenmektedir. PVR değeri yüksek saptanan hastalarda renal fonksiyonları ve özellikle üst üriner sistemi değerlendirmek için kanda kreatinin, elektrolit değerlerinin ölçümü ve görüntüleme yapılması gerekebilir. EAU kılavuzu idrar inkontinansı ve işeme semptomları olan hastalarda PVR bakılmasını ve ölçümün mümkünse ultrason ile yapılmasını önermektedir. (29)

İdrar kaçırmayı olan hastalarda, kaçan idrar miktarını ölçmek ve tedavi yanıtını değerlendirmek için 1 saatlik veya 24 saatlik ped testi uygulanabilir. (30)

AÜSS olan hastalarda üriner sistemin yapısal bozukluklarının değerlendirilebilmesi ve ayırıcı tanı yapılabilmesi amacıyla çeşitli görüntülemeler yapılabilir. Santral veya periferik sinir sistemine lezyonlarına bağlı semptomlar olduğu düşünülen hastalarda kraniyal ve spinal MR görüntülemeleri istenebilir. Pelvik taban yapılarını ve pelvik organ prolapsuslarını değerlendirmek için pelvik MR uygun bir

seçenek olabilir. AAM ve DAA durumlarında mesanede gelişen sık kasılmalara bağlı detrusor kalınlığında artış olabileceği öne sürölmektedir ancak AAM ile detrusor duvar kalınlık artışı arasında ilişki olduğuna dair fikir birliği mevcut değildir. EAU kılavuzu idrar inkontinansı olanların değerlendirmesinde görüntöleme yapılmasını rutin olarak önermemektedir. (31)

1.2.4 Ürodinami

Ürodinamik alışmalar mesane ve üretranın fonksiyon ve disfonksiyonunu objektif olarak değerlendirmede kullanılan invaziv testlerdir. Ürodinamik değerlendirme, alt üriner sistem disfonksiyonunda tanının kesin olmadığı durumlarda, ampirik tedavilerin başarısızlığında, nörolojik kaynaklı idrar inkontinansı ve bu durumda uygulanacak cerrahi tedaviler öncesinde, stres inkontinanstaki tedavi başarısızlığı ve eşlik eden işeme disfonksiyonu gibi durumlarda kılavuzlarca önerilmektedir.(32) AAM klinik semptomlarla tanımlanan bir sendrom olduğu için tanısında rutin olarak ürodinamik değerlendirme yapılması gerekmemektedir. AAM hastalarında, tanıda şüphe olduğu için ileri değerlendirme gereken durumlarda, üst üriner sistemin etkilendiği durumlarda, tedavi başarısızlığında, mesane augmentasyonu gibi geri dönüşsüz cerrahiler planlandığında ürodinamik incelemeler önerilmektedir.(33)

1.2.5. Semptom Sorgulama Formları

Valide edilmiş semptom sorgulama formları, AAM semptomlarının nicel olarak ölçümünde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça kullanışlıdır. (34) AAM ve idrar inkontinansı kılavuzları da valide edilmiş formların tanı sürecindeki ilk değerlendirmede kullanılmasını önermektedir. International Consultation on Urological Diseases (ICUD) organizasyonunun 2012 yılındaki değerlendirmesinde semptom sorgulama formları için validasyon, güvenilirlik ve yanıtlanabilirlik açısından kriterler belirlenmiştir. (29)

Overactive Bladder Questionnaire V8 (OAB-V8), 8 sorudan oluşan idrara çıkma sıklığı, ani sıkışma hissi, nokturi ve sıkışma tipi inkontinans semptomlarını değerlendiren, erkek ve kadınlarda farklı puanlama yapılan, birçok dilde olduğu gibi Türkçe validasyonu da yapılmış olan bir sorgulama formudur. (35) Sorulan 8 soru sonucunda 0-40 arasında toplam puan elde edilir. 0-8 arası değerler düşük, 8-16 arası değerler orta, 16 ve üzeri değerler yüksek olarak sınıflandırılır.(35) Bu form, ICUD

değerlendirmesinde 3 kriteri de kaşılayan A kategorisinde bulunmaktadır. Şekil 4’ te OAB-V8 formunun valide edilmiş Türkçe hali görülmektedir.(36)

Şekil 4. OAB-V8 Türkçe form (36)

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.....					

International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF), idrar inkontinansı olan kadın ve erkeklerde, inkontinans sıklığı, miktarı, kaçırmaya sebep olan durumları ve kaçırmının yaşam kalitesine olan etkisi sorgulayan, Türkçe ve çeşitli dillerde validasyonu yapılmış bir sorgulama formudur.(37) Cevaplara göre yapılan skarlama sonucu değerler 0-21 arasında değişebilmektedir. 1-5 arası değerler hafif, 6-12 arası değerler orta, 13-18 arası değerler şiddetli, 19-21 arası değerler ise çok şiddetli olarak sınıflandırılır.(38)

AAM değerlendirmesinde idrar kaçırma şikayeti olan hastaların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu form, ICUD değerlendirmesinde 3 kriteri de kaşılayan A kategorisinde bulunmaktadır. Şekil 5’ te ICIQ-SF formunun valide edilmiş Türkçe hali görülmektedir. (39)

Şekil 5. ICIQ-SF Türkçe form (39)

Bugünün tarihi (GÜN/AY/YIL)
(/ /)

ICIQ-SF (TÜRKÇE VERSİYON)

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

1) **Lütfen doğum tarihinizi yazınız:** GÜN/AY/YIL (...../...../.....)

2) **Cinsiyet** Kadın Erkek

3) **Ne sıklıkla idrar kaçıyorsunuz?** (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) **Size göre ne kadar idrar kaçıyorsunuz bilmek istiyoruz?**
Genelde ne kadar idrar kaçıyorsunuz? (ped (koruyucu bez) kullanın veya kullanmayın)
(Bir kutuyu işaretleyin) Hiç 0
Az miktarda 2
Orta derecede 4
Çok miktarda 6

5) **Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırma günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?**
Lütfen 0 (hiçbir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiçbir şekilde çok fazla

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

6) **Hangi durumlarda idrar kaçıyorsunuz? (Lütfen size uyanların tümünü işaretleyiniz)**
Hiçbir zaman – idrar kaçırmıyorum....
Tuvalete yetişmeden idrar kaçırmıyorum....
Öksürürken veya hapsirirken kaçırmıyorum....
Uyurken kaçırmıyorum....
Hareket halinde iken ya da spor yaparken kaçırmıyorum....
İşemeyi bitirip glyinirken idrar kaçırmıyorum....
Belirgin bir neden olmadan kaçırmıyorum....
Her zaman kaçırmıyorum....

Bu soruları yanıtladığınız için çok teşekkür ederiz.

1.2.6. Üretrosistostokopi

AÜSS neden olan intravezikal veya intraüretal patolojileri değerlendirmek için endoskopik incelemeler gereği halinde uygulanmaktadır. AAM tanısında rutin olarak kullanılsa da bazı durumlarda endoskopik inceleme gerekmektedir. Obstrüktif işeme semptomu olanlarda, inkontinans nedeniyle cerrahi geçirenlerde, pelvik travma, cerrahi veya radyoterapi öyküsü olanlarda, hematüri saptanan hastalarda üretrosistostokopi yapılabilir.(29)

1.3. Aşırı Aktif Mesanede Tedavi

Yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyen AAM sendromunda hastalar tedavi amacıyla sıklıkla kliniklere başvurmaktadırlar. Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunun da eşlik ettiği bazı durumlarda üst üriner sistemin korunması da önem arz etmektedir. AAM tedavisinde temel amaç hastaların yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve üriner sistem fonksiyonlarının korunmasıdır. AAM tedavisinde 1. basamağı konservatif tedaviler oluşturur. 2. Basamak tedavi olarak ilaç tedavileri uygulanır. 3. Basamak tedaviler ise cerrahi tedavileri kapsar. AAM’ de tedavi seçenekleri Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. AAM tedavi seçenekleri

Konservatif Tedaviler	Yaşam tarzı değişiklikleri • Sıvı alımının düzenlenmesi • Kafein alımının düzenlenmesi • Kilo düzenlenmesi • Sigaranın bırakılması Davranış tedavileri • Mesane eğitimi • Pelvik taban egzersizleri • Posterior tibial sinir stimülasyonu • Zamanlı işeme İdrar kaçırmaya yönelik önlemler • Temiz aralıklı kateterizasyon • Ped kullanımı
İlaç Tedavileri	• Antimuskarinikler • β_3 adrenerjik reseptör agonisti
Cerrahi Tedaviler	• Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu • Sakral sinir stimülasyonu • Augmentasyon sistoplasti • Üriner diversiyon

1.3.1. Konservatif Tedaviler

AAM tedavisinde ilk basamak olarak konservatif tedaviler uygulanmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri, davranış tedavileri, idrar kaçırmaya yönelik önlemler bu tedavi grubunu oluşturur ve medikal tedavi öncesinde veya birlikte uygulanabilir. (40)

Yaşam tarzı değişiklikleri, AAM ve sıkışma tipi idrar kaçırmanın tedavisinde hasta eğitimi ile semptomları iyileştirmeyi amaçlamaktadır. AAM tanısı alan

hastalarda, kişinin günlük alışkanlıkları, beslenmesi, sıvı alımı gibi konularda ayrıntılı hikaye sorgulaması gerekmekte olup, mesane günlüğü tutularak günlük sıvı alımı, idrar çıkarımı ve varsa idrar kaçırmasına ilişkin veriler toplanıp, dikkatlice değerlendirilmelidir. Elde edilen verilerden faydalanarak normal işeme aralıklarının oluşturulması, mesanede iritan etki gösteren maddelerin diyetten çıkartılması, sıvı alımının düzenlenmesi, kilo kontrolü, bağırsak alışkanlıklarının düzenlenmesi amaçlanır.(40)

Kognitif ve fiziksel olarak uyum sağlayabilecek tüm hastalara işeme isteğinden bağımsız belli bir çizelgeye uyarak zamanlı işeme önerilebilir.(41) Bazı durumlarda idrar yapma ihtiyacının sürekli ertelenmesi mesane boşaltılmasında problemlere yol açabilir. Bu yüzden işeme zamanları arasındaki aralıklar, hastanın mesane kapasitesi, sıvı alımı, aktivite düzeyleri, çevresel koşullar ve fiziki imkanlar dikkatlice değerlendirilerek zamanlı işeme önerilmelidir.(40)

Kafein ve kafein içerikli ürünler, doz bağımlı olarak artmış idrar çıkışına ve mesane kasında artmış uyarılmaya yol açabilir.(42,43) Kafein haricinde gazlı içeceklerinde semptomları artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.(15) Tatlandırıcılarda kullanılan aspartamın da detrusor kasılmalarını artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.(44) Hastaların değerlendirilmesinde idrar çıkışını ve mesane kasılmalarını artıran ürünlerin kullanımı sorgulanmalı ve kullanımının azaltılması ya da kesilmesi önerilmelidir.

Artmış sıvı alımı AAM semptomlarını artırabilirken, sıvı kısıtlaması da idrar yoğunluğunun artıp mesane mukozasında irritasyona yol açması sebebiyle semptomları artırabilir.(45) Günlük sıvı alımının yaklaşık olarak 8-oz (~236 ml) bardak, 1500 ml/gün ya da 30 ml/kg gün olarak düzenlenmesi önerilmektedir.(40)

AAM tanılı kadın ve erkeklerde, olmayanlara göre konstipasyonun daha sık saptandığı bildirilmiştir. (45) AAM sebebiyle değerlendirilen hastalara konstipasyon şikayetleri olması durumunda lifli gıdalar tüketmeleri, sıvı alımını uygun şekilde artırmaları, egzersiz yapmaları, rutin dışkılama programı oluşturmaları ve dışkılama dürtüsünü görmezden gelmeyip bağırsakların düzenli şekilde çalışmasına fırsat vermeleri önerilmelidir. (40)

Obezitenin, AAM semptomlarının ortaya çıkışı ile ilgili olduğu ve 30 kg/m² üzeri BMI'nın kadınlarda AAM için bağımsız bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (15,46) Bu yüzden aşırı kilolu hastalarda kilo verilmesinin önemi hastalara anlatılmalıdır.

Sigara içmenin erkeklerde AÜSS ve sık idrara çıkmayla, kadınlarda da sıkışma tipi idrar kaçırmayla ilgisi olduğu gösterilmiştir.(47,48) Bu ilişki, sigara içenlerde olan kronik öksürük sonucu karın içi basıncında yükselmeyle beraber artış gösterebilir.(48) Bu ilişkiler nedeniyle sigara içen hastalara, sigarayı bırakmaları önerilebilir.

EAU kılavuzları, aşırı kilolu hastalarda kilo verilmesini, kafein alımının kısıtlanmasını ve sigaranın bırakılmasını bu hasta grubunda uygulanması gereken yaşam tarzı değişiklikleri olarak önermektedir.(29)

Mesane eğitimi ani sıkışma hissini kontrol etmek ve aşamalı bir işeme programı kullanarak normal mesane işlevini geri kazanmayı amaçlar. Mesane egzersizi idrar çıkma sıklığında artış olan, ani sıkışma hissi tarifleyen ve idrar inkontinansı olan AAM kullanıma uygundur. (49) Hastalara başlangıçta uyanık olduğu zamanlarda her 30-60 dakikada bir idrar yaptığı bir programı takip etmesi önerilir, bu idrar yapma aralıkları kişinin doldurduğu mesane günlüğündeki verilere göre düzenlenir. Hastaya ani sıkışma durumlarında bile belirlenen plana bağlı kalması gerektiği anlatılır. İdrar yapma aralıkları hastanın uyumuna göre haftalık 15-30 dk düzeyinde uzatılarak 3-4 saat seviyesine ulaşması sağlanır. Bu süreci takip edebilmek adına hastanın düzenli olarak mesane günlüğü tutması gerekmektedir.(40)(49)

Pelvik taban egzersizleri 1948 yılında bir jinekolog olan Arnold Kegel tarafından tanımlanmıştır ve çalışmalarında pelvik taban egzersizleri ile idrar inkontinansında %84 düzeyinde başarı elde edildiğini göstermiştir. (50) Randomize kontrollü olarak yapılan çalışmalarda pelvik taban egzersizlerinin, diğer konservatif tedavi yöntemlerine göre özellikle de stres inkontinansında daha başarılı olduğu gösterilmiştir.(51) Bazı çalışmalarda pelvik taban egzersizlerinin AAM' deki semptomların düzeltilmesinde de etkili olduğu belirtilmiştir.(52) Pelvik taban kaslarındaki kasılmaların AAM hastalarında istemli işeme inhibisyon refleksi üzerinden etki ederek istemsiz işemeyi engellediği düşünülür. Puborektalis ve dış üretral sfinkter kasılmalarının, işeme refleksinin sebep olduğu iç üretral sfinkter gevşemesini önlediği, bunun sonucunda mesane detrusorunda gevşeme olduğu ve işemenin baskılandığı varsayılır. (53)

EAU kılavuzları, idrar inkontinansı olan hastalarda zamanlı işeme, mesane eğitimi ve en az 3 ay süreyle pelvik taban egzersizlerinin uygulanmasını önermektedir.(29)

Konservatif tedavi yöntemleri tek tek olduğu gibi birlikte de kullanılabilir. Bu tedaviler sayesinde hastaların idrar çıkma sıklıklarında %60-80 oranlarında azalma görülebilmektedir.(54)

8-12 hafta süreyle uygulanan konservatif tedavilerin başarısızlığı durumunda alternatif tedavilerin düşünülmesi gerekmektedir.(55)

1.3.2. İlaç Tedavileri

Konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı durumda hastalarda ikinci basamak olarak ilaç tedavileri uygulanır. İlaç tedavisiyle, konservatif tedavi yöntemleri kombine edilerek tedaviye devam edilebilir.

1.3.2.1. Antimuskarinikler

Antimuskarinik ilaçlar, AAM ve sıkışma tipi idrar kaçırmanın farmakolojik tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Randomize kontrollü çalışmalara dayanan metaanalizlerde , AAM hastalarında antimuskarinikler placeboya göre semptomların düzelmesinde üstün olarak bulunmuştur.(56)

Muskarinik reseptörler vücutta yaygın olarak bulunmakta olup, mesanenin hem normal hem de bozulmuş kontraksiyonlarıyla ilişkilidir. Mesane detrusor kasında M₂ ve M₃ muskarinik reseptör subtipleri bulunur. Mesane ürotelyal hücrelerinde de muskarinik reseptörler bulunur ancak işeme üzerine etkileri net olarak ortaya konamamıştır. Detrusor kaslarında M₂ reseptörler sayıca baskındır ancak normal işeme kasılmalarında etkili olan esas reseptör M₃'tür. (57)

Depolama fazında nöronal ve ürotelyum gibi nöronal olmayan kaynaklardan direkt ya da indirekt olarak salınan asetilkolin, subürotelyum ve detrusor kaslarındaki afferent sinirleri uyarabilir. Bu mekanizma AAM patofizyolojisinde önemli olup, antimuskarinik ilaçların etkisinde temel hedefi oluşturabilir. AAM tedavisinde antimuskarinik ilaçlar, mesane detrusor kaslarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek, aktive olmuş parasempatik sinirlerden salınan asetilkolinin bu reseptörleri stimüle etmesini önleyerek işlev görür. (58) Antimuskarinik ilaçlar esas olarak mesanenin depolama fazında sıkışmayı önleyerek ve mesane kapasitesini artırarak etki gösterirler. Çoğu antimuskarinik ilaç kompetitif antagonist ilaçlardır. Bu sebepten işeme anında fazla miktarda asetilkolin salgılandığında bu ilaçların etkisi azalmaktadır. Buna karşın yüksek dozlarda kullanıldıklarında üriner retansiyona yol açabilirler.(20)

FDA onaylı olarak AAM tedavisinde kullanılan antimuskarinik etkili ajanlar şunlardır; oxybutynin (oral ve transdermal form), tolterodine, propiverine, fesoterodine, trospium, solifenacin, darifenacin.

Antimuskarinik ilaçlara bağlı ağızda kuruluk, konstipasyon, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diare, bulanık görme, sersemlik, bilinç bulanıklığı, uykusuzluk, yorgunluk, terleme, idrar retansiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler içerisinde en sık ağız kuruluğu ve kaşıntı görülmektedir.(59) Yan etkiler, etkilenen sisteme göre gruplandırıldığında en sık gastrointestinal sistem yan etkileri görülmektedir.(60) Yan etkilerin doz artışıyla beraber arttığı gösterilmiştir. (23)

Ağız kuruluğu, oxybutynin, propiverine, solifenacin ve tolterodine için plaseboya kıyasla daha fazla görülmektedir. Konstipasyon ise darifenacin, propiverine, solifenacin, tolterodine ve trospium için plaseboya göre daha fazla izlenmektedir. Kan beyin bariyerini en çok oxybutynin geçerken, tolterodine için daha az, trospium için bu oran en azdır.(61) En kötü yan etki profili günlük 10 mg üzeri alınan oral oxybutynin kullanımında görülmektedir.(60) En sık ilaç bırakılması oral oxybutynin kullanımında görülmekteyken, 4 mg/gün olarak kullanılan tolterodine ER ilaç bırakma oranı açısından plaseboya göre anlamlı derecede az olan tek ilaçtır.(59)

Antimuskarinik ilaçların kontraendike olduğu durumlar şunlardır; dar açılı glokom, miyastenia gravis, yaygın ülseratif kolit, toksik megakolon, intestinal obstrüksiyon.(23)

EAU kılavuzlarında, konservatif tedavide başarısız olunan sıkışma tipi idrar kaçıran hastalarda antimuskarinik ilaç kullanımı önerilmektedir. Yine kılavuza göre mümkün olduğunca uzun salınımlı ajanların kullanılması önerilmektedir. Antimuskarinik ilaç kullanımda başarısızlık durumunda doz artırılması veya ajanın değiştirilmesi düşünülebilir. Yaşlı hastalarda uzun dönem antikolinerjik kullanımında kognitif fonksiyonlar açısından dikkatli olunması da önerilmektedir.(29)

Antimuskarinik ilaçlar, farmakolojik etkileri iyi bilinen, çeşitli metaanalizlerde değerlendirilmiş, AAM tedavisinde güvenli, en etkili ve basit tedavi seçenekleridir ancak yine de ilaç seçimi, doz ayarlanması ve yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.(23) AAM tedavisinde kullanılan antimuskarinik ilaçlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskarinik ilaçlar

İlaçlar	Oxybutynin (oral ve transdermal), Trospium, Tolterodine, Fesoterodine, Propiverine, Solifenacin Darifenacin
Yan etkiler	Ağızda kuruluk, konstipasyon, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diare, bulanık görme, sersemlik, bilinç bulanıklığı, uykusuzluk, yorgunluk, terleme, idrar retansiyonu
Kontraendikasyonlar	Dar açılı glokom, miyastenia gravis, yaygın ülseratif kolit, toksik megakolon, intestinal obstrüksiyon

1.3.2.2. β_3 adrenerjik reseptör agonisti

β_3 adrenerjik reseptör, insan mesanesinde en baskın β adrenerjik reseptör subtipidir. (62) Bu reseptörün önemi detrusor gevşemesindeki rolüne bağlıdır.(63) β_3 adrenerjik reseptör stimülasyonu işeme basıncında, rezidü idrar miktarında ve işeme kontraksiyonunda değişime neden olmaksızın, mesane kapasitesini artırmaktadır.(64)(65)

Mirabegron, AAM semptomlarının tedavisinde klinik kullanıma girmiş tek β_3 adrenerjik reseptör agonistidir. β_3 adrenerjik reseptör için yüksek intrinsik aktivite gösterirken, β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörler için düşük intrinsik aktivite gösterir.(66)

Günlük 25, 50 ve 100 mg dozlarında kullanılan mirabegron, ani sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma ve işeme sıklığında, yan etki açısından da belirgin fark olmadan, plaseboya göre belirgin azalma sağlamıştır.(66)

Mirabegron kullanan hastalarda, plaseboya yakın oranlarda olmak üzere, görülen en sık yan etkiler hipertansiyon, nasofarenjit ve idrar yolu enfeksiyonudur. (66,67)

Mesane çıkım obstrüksiyonu ve AAM birlikte olan erkek hastaların ürodinamik incelemesinde, 50 veya 100 mg kullanılan mirabegron tedavisinin, plaseboya göre işeme anındaki ürodinamik parametreleri olumsuz olarak etkilemediği gösterilmiştir. (68)

Mirabegron 50 ve 100 mg dozlarının, tolterodine ER 4 mg ile etkililik açısından karşılaştırıldığı 12 aylık bir randomize kontrollü çalışmada kuruluk oranları (sırasıyla %43, %45 ve %45) birbirine benzer olarak bulunmuştur.(69)

EAU kılavuzu konservatif tedaviden fayda görmeyen sıkışma tipi idrar kaçırması olan hastalara antikolinerjik veya mirabegron tedavisinin başlanmasını önermektedir.(29)

1.3.3. Cerrahi Tedaviler

AAM sendromu tedavisinde konservatif ve medikal tedaviler sonrasında, tedavi yanıtı alınamayan hastalarda invaziv tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Endoskopik olarak yapılan mesaneye botulinum toksini uygulanması, sakral sinir stimülasyonu ile daha invaziv ve geri dönüşsüz olan augmentasyon sistoplasti ve üriner diversiyon cerrahileri bu hasta grubunda uygulanabilmektedir.

1.3.3.1. Mesaneye Onabotulinumtoksin A Enjeksiyonu

Botulinum toksini, anaerobik gram pozitif bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen bir proteindir. Botulinum toksininin lokal enjeksiyonu dokuda geçici kimyasal denervasyona ve sinir hücrelerinin aktivitesinde azalma veya kaybına yol açar. Botulinum toksini, kas gevşetici etkisi ile tortikolis, kas-iskelet sisteminin spastik hastaları gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda, primer kaudal hiperhidrozis ve çeşitli estetik sebeplerle uygulanmaktadır.(70)

Botulinum toksin A, ürolojide mesane düz kasının nörojenik veya idiyopatik aşırı aktivitesinde ortaya çıkan idrara çıkma sıklığında artış, ani sıkışma hissi, sıkışma tipi inkontinans gibi AÜSS'nın tedavisinde kullanılmaktadır.(71) Bunların haricinde mesane çıkım obstrüksiyonu ve ağrılı mesane sendromu/interstisyel sistit tedavilerinde de kullanılmasını öneren çalışmalar vardır.(72,73) Botulinum toksin A'nın tedavi edici etkisi, asetilkolinin presinaptik alandan salınımını geçici olarak bloke etmesi ve detrusor düz kasında paralizye yol açması ile açıklanmaktadır.(74)

Botulinum toksin A enjeksiyonunun mesane kapasitesini, kompliyansını artırdığı ve mesane dolumu ve işeme sırasında detrusor basınçlarında azalmaya yol açarak detrusor fonksiyonundaki değişiklikleri etkilediği gösterilmiştir.(75,76) Ürodinamik olarak gösterilen bu değişiklikler, idrara çıkma sıklığı ve sıkışma tipi inkontinans şikayetlerinde semptomatik iyileşmelerin temelini oluşturmaktadır.(77)

Mesane duvarına botulinum A enjeksiyonu için Avrupada sadece 100 U dozundaki Onabotulinum toksin A lisanslı olarak kullanılmaktadır. Onabotulinum toksin A 100 U dışındaki diğer dozlar ya da abobotulinum toksin A, incobotulinum toksin A gibi diğer formülasyonlar tedavide lisanslı değildir.(29) Ülkemizde de sadece Onabotulinum toksin A 100 U, Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmıştır.

Onabotulinum toksin A 100 U, 10 ml salin içerisinde çözülerek, mesane duvarında trigon üzerindeki 20 noktaya, her noktaya 0,5 ml olacak şekilde submukozal alana enjekte edilebilir.

Onabotulinum toksin A enjeksiyonu sonrasında, idrar yolu enfeksiyonu, dizüri, baakteriüri, idrar retansiyonu, hematüri, lökositüri gibi yan etkiler görülebilir. Onabotulinum toksin A enjeksiyonu sonrasında hastaların semptomlarında ve yaşam kalitesinde önemli düzeyde iyileşme olduğu gösterilmektedir. (78)

EAU kılavuzu, konservatif tedavi ve ilaç tedavilerinden fayda görmeyen hastalarda mesane duvarına Onabotulinum toksin A 100 U enjeksiyonunu önermektedir. Hastalara tedavinin etki süresinin sınırlı olduğu, idrar yolu enfeksiyonu riski olduğu ve idrar retansiyonu durumunda kateterizasyon gereksinimi olabileceği konusunda bilgilendirme yapılması gerekmektedir.(29)

1.3.3.2 Sakral Sinir Stimülasyonu

Sakral sinir stimülasyonu (SNS), mesane, üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarını inerve eden sakral sinirlerin stimülasyonunu kapsar. Stimülasyon elektrodları sakral 3 siniri seviyesine yerleştirilerek, implante edilen stimülatöre bağlanır. SNS, idiyopatik AAM, nonobstrüktif üriner retansiyon, fekal inkontinans ve kronik konstipasyon gibi durumlarda endikedir.(70) SNS tekniği, invaziv rekonstrüktif cerrahi seçenekleri öncesinde uygulanan, minimal invaziv bir işlem olup, lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir.(79)

SNS cerrahisinin temel hedefi, alt üriner sistemin anormal duyulanmasını ve istemsiz refleksleri düzenlemektir. SNS terapötik faydaları, elektrik stimülasyonunun pelvik iç organları ve spinal internöronları merkezi sinir sistemine bağlayan afferent ve efferent sinir lifleri üzerindeki etkilerinden kaynaklanabilir. SNS, sakral aferent sinirleri etkiler, omurilik reflekslerini ve alt üriner sistem fonksiyonunda yer alan beyin merkezlerini modüle eder.(80) Somatik afferent sinirlerin aktivasyonu, mesane duyuusal yollarını ve refleks mesane hiperaktivitesini inhibe eder.(81)

SNS uygulanan hastaların yaşam kalitesini değerlendiren çalışmada 18 aylık takipler sonrasında %84-90 oranlarında memnuniyet olduğu görülmüştür.(82,83) SNS uygulamasında en sık görülen yan etki cerrahi yerinde ağrı (%3-42) olarak bildirilmiştir. Ağrı dışında, migrasyon (%1-21), bağırsak disfonksiyonu (%4-7) ve enfeksiyon (%4-10) gibi durumlar da görülmektedir.(70)

EAU kılavuzu antimuskarinik tedaviye yanıt vermeyen sıkışma tipi idrar kaçırılmalı hastalarda SNS tedavisini önermektedir.(29)

1.3.3.3.Augmentasyon Sistoplasti ve Üriner Diversiyon

Augmentasyon sistoplasti(AS), 1950'lerde küçük kontrakte mesanelerde uygulanmaya başlanmış olup 1980'lerde kullanımı yaygınlaşmıştır. İleosistoplasti en yaygın olarak uygulanan prosedür olup, çekum, çıkan kolon, sigmoid kolon kullanılan prosedürler de mümkündür.(84)

AS, nörojenik ve non-nörojenik mesane disfonksiyonunda, konservatif, medikal ve daha az invaziv olan cerrahi yöntemlerinin başarısızlığında endikedir. AS konjenital mesane anomalilerinde, mesane kapasitesinde ve kompliyansa azalmanın olduğu, üst üriner sistemin risk altında olduğu durumlarda da endike olmaktadır. Bunlarla beraber, mesane tüberkülozu, şistozomiyazis, radyoterapi, kemoterapiye bağlı gelişen sistit ve geçirilmiş mesane operasyonları sonucu oluşan kontrakte mesanelerde de AS uygulanmaktadır. (84)

İntrinsik bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromuna yol açan durumların varlığında ve AS sonrası temiz aralıklı kateterizasyon yapamayacak olunması durumunda bu prosedür kontraendikedir. Renal yetmezlik durumları ise göreceli kontraendikasyon oluşturmaktadır.(85)

AS açık, laparoskopik veya robotik olarak, mesanenin sagittal ya da koronal planda trigon ve üreter orifisleri seviyesine kadar ikiye ayrılması ya da supratrigonal mesane eksizyonu sonrası, detubulerize olan bağırsak segmentinin bu alana anastomozu şeklinde uygulanır.(84)

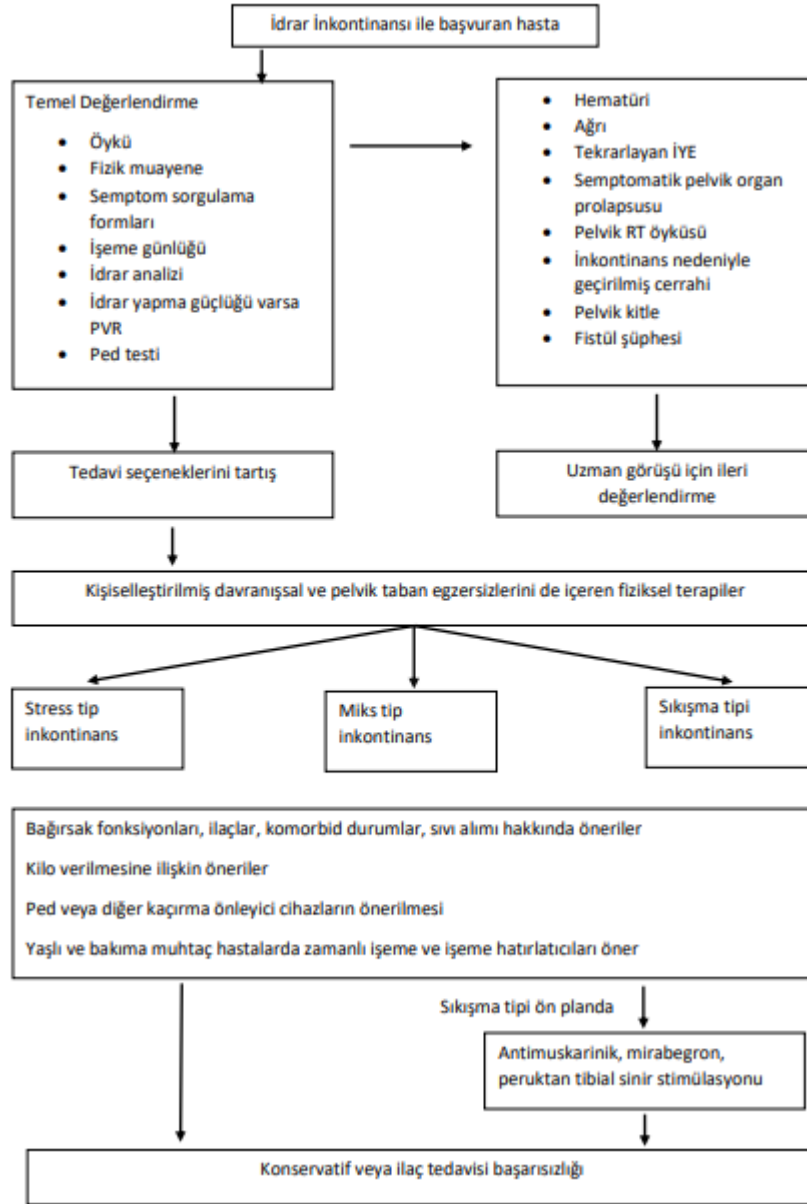
AS sonrası erken dönemde yara yeri enfeksiyonu, ince bağırsak obstrüksiyonu ve kanama gibi komplikasyonlar görülürken geç dönemde ise, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, VUR, mesane taşı, bağırsak obstrüksiyonu, spontan mesane perforasyonu, fistül gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.(84,86) Erken ve geç dönemlerde, ileo ve kolosistoplastilerde klorla beraber bağırsaklardan emilen üriner amonyak nedeniyle hiperkloremik asidoz tablosu gelişebileceği unutulmamalıdır.(86)

Üriner diversiyon uygulaması AAM ve non-nörojenik idrar kaçırması olan hastalarda nadiren uygulanmaktadır. Bu endikasyonlarla yapılan üriner diversiyon cerrahisini değerlendiren çalışma mevcut değildir.(87)

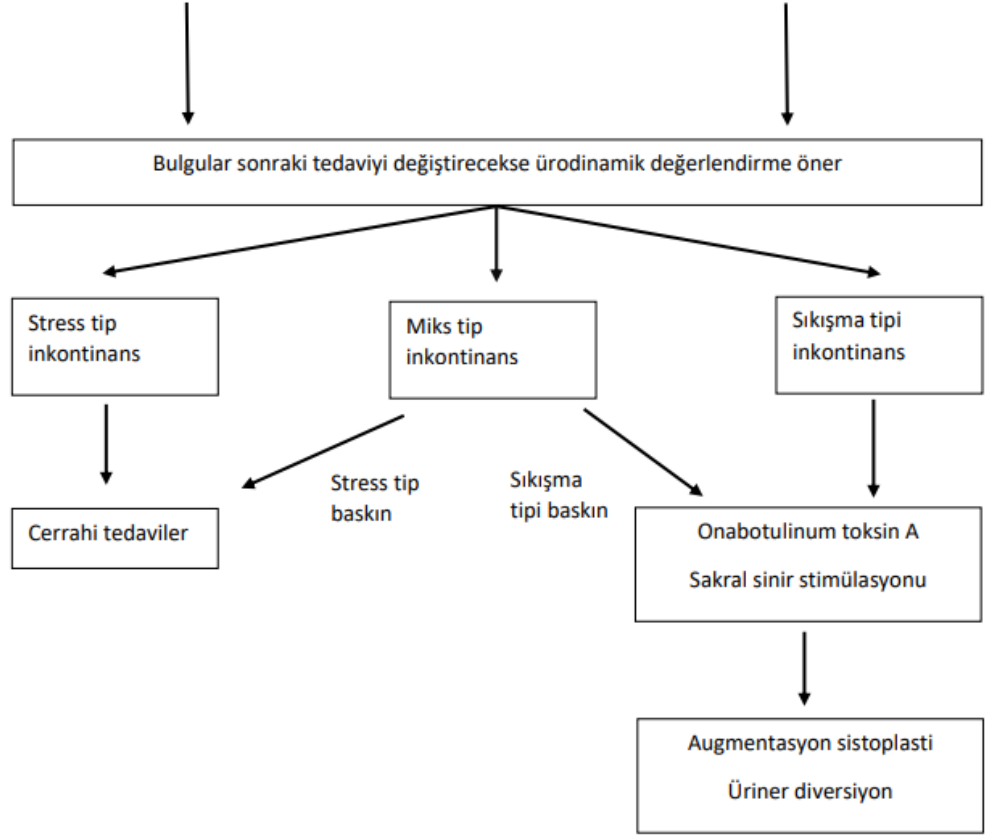
EAU kılavuzunda, AS sadece konservatif tedavi başarısızlığı olan ve botulinum toksin enjeksiyonu ve SNS tedavilerinin tartışıldığı hastalarda önerilmektedir. AS yapılacak hastalara mutlaka temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı açısından bilgi verilmesi ve hastaların bu uygulamayı yapabilecek düzeyde olup olmadıklarının değerlendirilmesi önerilmektedir. EAU kılavuzu bunlara ek olarak, hastaların erken ve geç dönem komplikasyonlar açısından uyarılması ve az da olsa malignite riski açısından bilgilendirilmesini önermektedir. AS yapılan hastaların yaşam boyu tedavi takibi ve komplikasyonlar açısından takibi gerekmektedir. Üriner diversiyon ise sadece daha az invaziv olan tedavilerin başarısızlığında ve hastaların stomayı kabul ettiği durumlarda önerilmektedir.(87)

EAU 2019 inkontinans kılavuzunda, inkontinansı olan ve AAM tanılı hastalara uygulanması önerilen tanı ve tedavi algoritmaları şekil 6 ve 7’ de gösterilmiştir.(29)

Şekil 6. İdrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesi (EAU 2019 Kılavuzu)(29)



Şekil 7. İdrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesi (Devam) (EAU 2019 Kılavuzu)(29)



2.1. Aşırı Aktif Mesane ile İlişkisi Değerlendirilen Belirteçler

Aşırı aktif mesane, tanısında klinik semptomların temel alındığı, ayırıcı tanıda alt üriner sistem semptomlarına yol açan birçok hastalığın dışlanmasını gerektiren, mesane günlüğü ve semptom düzeylerini sorgulayan birtakım ölçeklerle hastalığın şiddetinin değerlendirildiği bir sendromdur. Tanısı, hastaların tarif ettiği subjektif semptomlara dayalı olan aşırı aktif mesane sendromunun, tanı konulması ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde objektif veriler elde edebileceğimiz testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple, birçok hastalığın tanı, takip ve tedavi süreçlerinde kullanılan biyobelirteçlerin, aşırı aktif mesane sendromunda da kullanılması gündemde olup, çeşitli belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalar literatürde mevcuttur. Aynı zamanda bu çalışmalar, patofizyolojisi net olarak ortaya konamamış olan bu sendromun, değerlendirilen belirteçlerin ilişkili oldukları yolların da anlaşılmasını ve patofizyolojik sürecin netleştirilmesini amaçlamaktadır.

AAM patofizyolojisini ortaya koyabilmek adına yapılan, AAM sendromunun mesanede gerçekleşen olası bir inflamatuvar süreçle ilişkisini değerlendiren bir çalışmada; idrarda IL-5,10, EGF gibi bazı inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.(88) AAM tanılı hastalarda idrarda sitokin düzeyini inceleyen başka bir çalışmada birtakım proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin up-regüle olduğunu gösteren bulgulara saptanmıştır.(89)

AAM sendromunda ortaya çıkan semptomların, ürotelyum hücrelerinde meydana gelen hipoksiyle ilişkisini araştıran bir çalışmada, mesane gerilimi arttığında AAM tanılı olanlarda normal popülasyona göre HIF-1a,2a ve VEGF gibi anjiyogenik belirteçlerin artışı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma AAM sendromunda, normal mesanelerden farklı olarak, mesane gerilimi sonucu oluşan hipoksiye anjiyogenik yanıt oluşabileceğini göstermektedir.(90)

AAM patofizyolojisinde inflamasyon ve anjiyogeneze mekanizmaları üzerinden rolü olduğu düşünülen, tanı ve tedavi sürecinde belirteç olarak kullanılması öngörülen, galektin-3, endostatin, VEGF ve MIF biyobelirteçleri, bu çalışmada değerlendirilmiştir.

2.1.1. Galektin-3

Galektinler, β galaktozidlere özgü bağlanma alanı olan, ortak olarak 130 aminoasitten oluşan karbohidrat tanıma bölgesi bulunduran lektin ailesine üye proteinlerdir.(91) Günümüzde galektin ailesine üye 15 protein tanımlanmış olup,

yapılarına ve karbohidrat tanıma bölgelerinin sayısına göre 3 alt gruba ayrılmaktadırlar.(92) Galektin-3 diğerlerinden farklı olarak, lektin olmayan sonlanma alanı içeren bir adet karbohidrat tanıma bölgesi bulundurmaktadır.(93) Galektin-3 insan vücudunda makrofaj, monosit, T ve B lenfositler gibi tüm immün hücrelerde, epitelial hücrelerde, endotelial hücrelerde ve duyu nöronlarında bulunmaktadır.(94) Galektin-3 baskın olarak hücre sitoplazmasında ve nükleusta bulunurken, hücre yüzeyine ve vücut sıvılarına da salgılanabilir.(93) Hücre içinde ve dışında çeşitli görevleri olan bu protein, özet olarak hücre büyümesinde, apoptozda, hücre differansiasyonu ve transformasyonunda, anjiyogeneze, inflamasyonda, fibroziste ve çeşitli savunma mekanizmalarında rol alır. Galektin-3 düzeylerinin yaş, cinsiyet ve BMI ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.(94)

Galektinlerin, glikozaminoglikanlarla (GAG) olan ilişkisini inceleyen bir çalışmada, diğer galektinlerden farklı olarak galektin-3'ün GAG bağlanma bölgesinin olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki sayesinde hücre büyümesi, inflamasyon, metastaz gibi çeşitli hücre içi ve hücre dışı süreçlerin düzenlendiği düşünülmektedir.(95)

Markowska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Galektin-3'ün VEGF aracılı anjiyogenezi modüle ettiği ve galektin-3 inhibitörlerinin VEGF aracılı anjiyogenezi azalttığı bildirilmiştir.(96) Markowska ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, galektin-3'ün VEGF-R2 sinyal yolağını aktive ettiği ve bunun sonucunda endotel hücrelerinin VEGF-A uyarısına duyarlı hale gelip, anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir.(97)

Yapılan çalışmalarda galektin-3 çeşitli hastalıkların tanı, takip ve tedavi süreçlerinde belirteç olarak değerlendirilmiştir. Literatürde kalp yetmezliğinde prognozun öngörülmesinde, tiroid kansinomu tanısında, böbrek yetmezliği ve sirozda tedavi yanıtının değerlendirilmesi gibi durumlarda belirteç olarak kullanımını öneren çalışmalar bulunmaktadır.(94) Transizyonel hücreli mesane kanserinde, kanser hücrelerinde artan galektin-3 ekspresyonunun, tümör progresyonu, klinik yanıt, proliferatif ve apoptotik düzeylerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.(98)

2.1.2. Endostatin

Endostatin, kollajen XVIII'in C-terminal fragmanı olup endotelial hücre proliferasyonu ve anjiyogeneze inhibitörüdür.(99) En yoğun olarak çalışılan endojen anjiyogeneze inhibitörü olan endostatin, patolojik olarak artan vaskülarizasyon

sürecinde proliferen olan endotel hücrelerinde apoptozu stimüle etmektedir. Bu sebeple antitümör etkili tedavilerde kullanılması gündeme gelmiştir. Antitümör tedavinin yanı sıra patogenezinde neoanjiyogenez olan hastalıkların tedavisinde de kullanımı söz konusudur. Romatoid artrit gibi anjiyogenezde artış görülen inflamatuvar hastalıklarda, anjiyogenezi inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir.(100)

Endostatinin, fizyolojik bir fonksiyon olarak fetal gelişimde, VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin yüksek düzeyleri sonucu gelişen vasküler aşırı büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir.(101) Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, endostatinin VEGF reseptör 2 ile doğrudan ilişkisi sonucu, VEGF aracılı sinyal yolağını bloke ettiği gösterilmiştir.(102)

Çeşitli kanserlerde dolaşımdaki endostatin konsantrasyonunda artış olduğu ortaya konmuş olup, yüksek endostatin düzeylerinin yumuşak doku sarkomlarında, mide ve akciğer kanserlerinde tümör agresifliği ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(103) Yapılan bir çalışmada, transizyonel hücreli mesane kanserinde, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum endostatin düzeylerinde anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır ve endostatin düzeylerinin hastalık evresi ve histopatolojik derecenin artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.(104)

2.1.3.VEGF

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynayan, anjiyogenik aktiviteyi sağlayan faktörler içerisinde en potent ve spesifik olan anjiyogenik büyüme faktörüdür.(105) VEGF anjiyogenik aktiviteyle beraber, endotel hücre proliferasyonu ve hücre göçünü desteklerken, apoptoz inhibisyonu da yapmaktadır. VEGF ekspresyonundaki bozukluklar, anjiyogenezi artırarak solid tümörlerin gelişimine ve anormal anjiyogenezin olduğu birtakım hastalıkların gelişimine katkıda bulunur. VEGF sinyalinin baskılanması da çeşitli tümörlerin gelişimini engellemektedir.(106)

VEGF, vasküler düz kas hücreleri gibi endotelial hücrelerin yakınında bulunan hücrelerde üretilir ve ekspresyonu sıklıkla hipoksi, bazı hormon ve sitokinlerle ilişkilidir. VEGF reseptörleri temel olarak endotel hücrelerinde eksprese olurken, makrofaj, monosit, renal mezengial hücreler gibi endotel dışı hücrelerde de eksprese olabilmektedir.(107)

Artmış serum VEGF düzeyleri, mesane kanserlerinde evre, tümör derecesi, vasküler invazyon, karsinoma in situ ve tümör rekürrens oranları ile ilişkili bulunmuştur.(108)

AAM sendromunda, mesane gerilimi sonucu oluşan hipoksiye anjiyogenik yanıt gelişebileceği gösterilirken, sağlıklı kişilerden farklı olarak AAM tanılı hastalarda mesane gerilimi sonucu VEGF düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır.(90)

2.1.4. MIF

Makrofaj göç inhibitör faktör (MIF), kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve septik şok gibi durumlarda mediyatör görevi gören, makrofaj fagositozu ve gecikmiş tip hipersensitivite ile ilişkili olan, önemli bir sitokindir.(109)

MIF, monosit, makrofaj , T ve B lenfositler gibi immün hücrelerde ve endokrin, epitelyal ve endotelyal hücreler gibi çeşitli yerlerde üretilmektedir. MIF, kemokin benzeri aktivite gösterip, lökositlerin enfekte ve enflame alanlara göçünü de düzenlemektedir.(110) Prostat, meme, akciğer, kolon, karaciğer kanseri ve glioblastoma gibi çeşitli kanser durumları da MIF ekspresyonunda artış ile ilişkili bulunmuştur.(111)

MIF proteini, normal mesane ürotelyumunda tespit edilebilir olup, primer olarak ürotelyal sitoplazma boyunca lokalize olmuştur ve perinükleer alanda da bulunabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Mesane ürotelyal hücrelerinde eksprese olan MIF proteinin, oluşturulan sistit modellerinde mesane yüzeyindeki MIF reseptörlerine bağlanarak inflamasyon ve ağrıya yol açtığı gösterilmiştir.(112) Mesane kanserinde MIF etkisini araştıran bir çalışmada, MIF blokajının mesane kanseri hücrelerinde proinflamatuvar ve büyüme faktörü düzeylerini baskıladığı saptanmıştır.(111)

III.MATERYAL VE METOD

Şubat 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Üroloji kliniğine başvuran ve aşırı aktif mesane tanısı alıp takip ve tedavileri gerçekleştirilen 18 yaş üstündeki kadın ve erkeklerden oluşan, malignite, ürolojik cerrahi, pelvik girişim öyküsü olmayan, aktif idrar yolu enfeksiyonu olmayan, aşırı aktif mesane ayırıcı tanısı gerçekleştirilip ek ürolojik patoloji saptanmayan ve daha önce aşırı aktif mesane tanısına yönelik tedavi almamış olan 30 hasta çalışmaya hasta grubunu oluşturmak üzere dahil edildi. Hasta grubunda olup 1 ay süren medikal tedavi sonrası kontrole gelen 30 hasta tedavi grubunu oluşturdu. Aynı tarih aralığında kliniğimize başvuran 18 yaş üstündeki kadın ve erkeklerden oluşan, malignite, ürolojik cerrahi, pelvik girişim öyküsü olmayan, aktif idrar yolu enfeksiyonu olmayan, aşırı aktif mesane ilişkili şikâyet ve bulguları olmayan 30 kişi çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

Tüm gruplardaki katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce yapılacak çalışmanın amacı, olası faydaları ve kendilerine uygulanacak işlemler açısından bilgilendirildikten sonra, çalışmaya katılmaya gönüllü olan katılımcılara, üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından düzenlenmiş olan güncel bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Buna ek olarak çalışmada analizi yapılacak olan biyolojik materyalin eğitim ve araştırma amaçlı saklanması için onay formu imzalatıldı.

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalık, ilaç kullanımı, tıbbi ögeçmiş, sigara kullanımı ve sosyodemografik durumlarına ilişkin veriler elde edildi. Hasta ve kontrol grubuna ilk muayenede, tedavi grubuna 1 aylık medikal tedavi sonrası ilk kontrol muayenesinde PVR ölçümü yapıldı. Yine tüm katılımcılara sıvı alımı zamanı, miktarı ve çeşidi, idrar yapma zamanı ve miktarı, idrar kaçırma zamanı ve miktarına ilişkin verileri toplamak amacıyla 3 gün süreyle mesane günlüğü uygulandı. Hasta ve tedavi grubundaki katılımcıların aşırı aktif mesane ilişkili şikayetlerinin şiddetini değerlendirmek amacıyla OAB-V8 formu uygulandı. Buna ek olarak hasta ve tedavi grubunda inkontinansı olan katılımcılara ICIQ-SF formu da uygulandı.

Çalışmaya dahil olan tüm katılımcıların kliniğimize ilk başvuru muayenelerinde rutin olarak alınan kan ve idrar numunelerinden hemogram, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolit değerleri, koagülasyon parametreleri ve tam idrar

analizi değerlendirmeleri yapıldı. Hasta grubuna uygulanan tetkikler sonucunda, 29 hastaya antikolinergik tedavi (Tolterodine SR 4 mg, p.o., günde 1 kez) ve 1 hastaya da glokom tanısı nedeniyle β_3 adrenerjik reseptör agonisti tedavisi (Mirabegron 50 mg, po, p.o., günde 1 kez) başlandı. Tedavi başlanan hastalar 1 ay sonra kontrole çağrıldı. Kontrol için başvuran hasta grubundaki 30 hasta tedavi grubuna dahil edilerek, ilk başvuruda uygulanan tüm formlar ve tetkikler tekrar uygulandı.

Hasta grubu ve kontrol grubundaki katılımcılardan ilk başvuruda ve tedavi grubundaki katılımcılardan medikal tedavilerinin 1. ayının sonunda olmak üzere, rutin olarak alınan kan ve idrar numunelerinin alımı esnasında, ek olarak 2 ml kan ve 5 ml idrar numunesi daha alındı. Ek olarak alınan idrar ve serumlarına ayrılan kan numuneleri, tüm numuneler toplanana kadar fakültemiz Tıbbi Biyokimya anabilim dalında -80 derecede saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra kan ve idrar numunelerinde galektin-3, MIF, endostatin ve VEGF düzeyleri ELISA kitleriyle çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen, hasta, tedavi ve kontrol grubunu oluşturan katılımcıların verileri karşılaştırıldı. Çalışmada incelenen veriler Tablo 3' te gösterilmiştir.

Çalışmada tüm istatistiksel analizler SPSS 21.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler açısından frekans ve yüzde değerleri, sayısal değişkenler açısından medyan ve minimum ile maksimum değerler hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi kullanılarak hesaplandı. Bağımsız örneklerin medyan değerleri arasındaki farkın analizi amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı örneklerin medyan değerleri arasındaki farkın analizi amacıyla ise Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulandı. Serum ve idrar belirteçlerinin AAM sendromunu öngörmedeki gücü ROC analizi ile test edildi ve Youden indeksi ile eşik değerler belirlendi. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi, $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Çalışmaya dahilen katılımcıların incelenen verileri

Hasta Grubu	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu
• Yaş • BMI • Ek hastalıklar • Kullanılan ilaçlar • Sigara kullanımı • Mesane günlüğü verileri • OAB-V8 formu sonuçları • ICIQ-SF formu sonuçları • PVR ölçümü • Hemogram • Açlık kan şekeri • Kan üre, kreatinin, elektrolit değerleri • Tam idrar analizi • Serum galectin-3, MIF, endostatin ve VEGF düzeyleri • İdrar galectin-3, MIF, endostatin ve VEGF düzeyleri	• Yaş • BMI • Ek hastalıklar • Kullanılan ilaçlar • Sigara kullanımı • Mesane günlüğü verileri • OAB-V8 formu sonuçları • ICIQ-SF formu sonuçları • PVR ölçümü • Hemogram • Açlık kan şekeri • Kan üre, kreatinin, elektrolit değerleri • Tam idrar analizi • Serum galectin-3, MIF, endostatin ve VEGF düzeyleri • İdrar galectin-3, MIF, endostatin ve VEGF düzeyleri	• Yaş • BMI • Ek hastalıklar • Kullanılan ilaçlar • Sigara kullanımı • PVR ölçümü • Hemogram • Açlık kan şekeri • Kan üre, kreatinin, elektrolit değerleri • Tam idrar analizi • Serum galectin-3, MIF, endostatin ve VEGF düzeyleri • İdrar galectin-3, MIF, endostatin ve VEGF düzeyleri

IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların medyan yaş değeri 36,5 (21-70), hasta ve tedavi grubundaki katılımcıların medyan yaş değeri 39 (21-70), kontrol grubunda ise katılımcıların medyan yaş değeri 33,5 (22-64) olarak bulundu. Hasta ve tedavi grubunda 18 (%60) kişi kadın, 12 (%40) kişi erkek; kontrol grubunda 17 (%56,7) kişi kadın, 13 (%43,3) kişi erkekti. Tüm katılımcıların medyan BMI değeri 24,69 kg/m² (18,36-31,21) olarak ölçülürken, hasta ve tedavi grubunda bu değer 23,27 kg/m² (20,8-31,21), kontrol grubunda 24,85 kg/m² (18,36-29,38) bulundu. BMI değerine göre yapılan sınıflamada hasta ve tedavi gruplarındaki 19 kişi (%63,3) normal, 9 kişi (%30) kilolu, 2 kişi (%6,7) obezken; kontrol grubunda 2 kişi (%6,7) zayıf, 13 kişi (%43,3) normal, 15 kişi ise kilolu (%50) olarak değerlendirildi.

Tüm katılımcılar içerisinde 14 (%23,3) kişi sigara kullanırken, hasta ve tedavi grubunda bulunan 5 (%16,7) kişi, kontrol grubunda ise 9 (%30) kişi sigara kullanmaktaydı. Hasta ve tedavi grubunda bulunan 2 (%6,7) kişi tip 2 DM tanılıyken, kontrol grubunda tip 2 DM tanısı olan kimse yoktu. Hasta grubundaki tip 2 DM tanılı katılımcıların ilk başvurusunda ölçülen açlık kan şekeri değerleri normal aralıklarda olup, yalnızca oral antidiyabetik kullanmaktaydılar. Hasta ve tedavi grubunda bulunan 4 (%13,3) kişinin hipertansiyon tanısı vardı. Bu katılımcılar antihipertansif tedavi amacıyla diüretik etkili ilaçlar kullanmamaktaydı. Hasta ve tedavi grubunda bulunan 1 kişi dar açılı glokom tanılıydı. Kontrol grubundaki hiçbir katılımcıda takip ve tedavi gerektiren bir hastalık tanısı mevcut değildi. Gruplara göre katılımcıların genel özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Aşırı aktif mesane ilişkili şikayetler değerlendirildiğinde, hasta grubundaki tüm katılımcılarda idrara çıkma sıklığında artış ve ani sıkışma hissi mevcuttu. Hasta grubunda gün içerisinde idrar yapma sayısı değerlendirildiğinde, medyan değer 6,5 (5-15) olarak saptandı. Kontrol grubunda medyan değer 3,5 (3-5) olduğu, tedavi grubunda ise 6 (2-10) olduğu görüldü. Nokturi sayısı değerlendirildiğinde, hasta grubunda medyan değer 1,5 (0-4), tedavi grubunda ise 1 (0-3) olduğu görüldü. Kontrol grubundaki hiçbir hastada nokturi şikâyeti mevcut değildi. Sıkışma tipi idrar kaçırma hasta grubunda 19 (%63,3) kişide varken, 11 (%36,7) kişide yoktu. Medikal tedavi sonrası sıkışma tipi idrar kaçırmanın aynı kişilerde devam ettiği görüldü. PVR

düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan PVR değeri 20 ml (0-50), kontrol grubunda 20 ml (0-30), tedavi grubunda ise 30 ml (30-40) olarak ölçüldü.

Tablo 4. Gruplara göre katılımcıların genel özellikleri

Gruplar	Kontrol	Hasta-Tedavi
Yaş (Medyan, Min-Maks)	33,5 (22-64)	39 (21-70)
Cinsiyet (n, %)		
Kadın	17 (56,7)	18 (60)
Erkek	13 (44,3)	12 (40)
BMI (Medyan, Min-Maks)(kg/m ²)	24,85 (18,36-29,38)	23,27 (20,8-31,21)
BMI sınıflama (n, %)		
Zayıf	2 (6,7)	—
Normal	13 (43,3)	19 (63,3)
Kilolu	15 (50)	9 (30)
Obez	—	2 (6,7)
Sigara (n, %)		
Kullanıyor	9 (30)	5 (16,7)
Kullanmıyor	21 (70)	25 (83,3)
Ek hastalıklar (n, %)		
DM	—	2 (6,7)
Hipertansiyon	—	4 (13,3)
Dar açılı glokom	—	1 (3,3)

OAB-V8 formu sonuçlarına toplam skor olarak bakıldığında hasta grubunda medyan değer 25,5 (0-35), tedavi grubunda ise 17 (0-27) olarak bulundu. OAB-V8 formunun toplam puanlamasına göre yapılan sınıflamada hasta grubunda 2 kişinin (%6,7) düşük, 6 kişinin (%20) orta ve 22 kişinin (%73,3) ise yüksek puanlar aldığı görüldü. Medikal tedavi sonrası tedavi grubunda ise 7 kişinin (%23,3) düşük, 8 kişinin (%26,7) orta ve 15 kişinin (%50) ise yüksek puanlar aldığı görüldü. ICIQ-SF formu sonuçlarına toplam puan olarak bakıldığında hasta grubunda medyan değer 8,5 (0-20), tedavi grubunda ise 6,5 (0-16) olarak bulundu. ICIQ-SF formu toplam puanlarına göre şikâyet düzeyleri sınıflandırıldığında hasta grubunda, 15 hastanın (%50) hafif, 2 hastanın (%6,7) orta, 10 hastanın (%33,3) şiddetli, 3 hastanın (%10) ise çok şiddetli

şikayetleri olduğu görüldü. Medikal tedavi sonrası tedavi grubunda ise, 14 hastanın (%46,7) hafif, 10 hastanın (%33,3) orta, 6 hastanın (%20) şiddetli şikayetleri olduğu görüldü. Hasta ve tedavi gruplarına ait OAB-V8 ve ICIQ-SF formu sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta ile tedavi gruplarında, OAB-V8 ve ICIQ-SF formlarının sonuçları

Gruplar	Hasta	Tedavi
OAB-V8 puanı (Medyan, Min-Maks)	25,5 (0-35)	17 (0-27)
OAB-V8 sınıflaması (n, %)		
Düşük	2 (6,7)	7 (23,3)
Orta	6 (20)	8 (26,7)
Yüksek	22 (73,3)	15 (50)
ICIQ-SF puanı (Medyan, Min-Maks)	8,5 (0-20)	6,5 (0-16)
ICIQ-SF sınıflaması (n, %)		
Hafif	15 (50)	14 (46,7)
Orta	2 (6,7)	10 (33,3)
Şiddetli	10 (33,3)	6 (20)
Çok şiddetli	3 (10)	--

Serum galektin-3 düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 5,55 ng/ml (3,9-6,3), kontrol grubunda 5,35 ng/ml (3,6-6,7), tedavi grubunda ise 5,7 ng/ml (5,5-6,2) olarak ölçüldü. Serum MIF düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 6,3 ng/ml (5,4-7,4), kontrol grubunda 6,55 ng/ml (5,9-8,6), tedavi grubunda ise 6,3 ng/ml (5,7-6,6) olarak ölçüldü. Serum endostatin düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 27,9 ng/ml (9,7-322,1), kontrol grubunda 17,05 ng/ml (6,6-152,9), tedavi grubunda ise 32,7 ng/ml (20,6-36,9) olarak

ölçüldü. Serum VEGF düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 7,9 ng/ml (6,6-102), kontrol grubunda 6,8 ng/ml (4,4-132,2), tedavi grubunda ise 8,4 ng/ml (7,5-11,2) olarak ölçüldü.

İdrar galektin-3 düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 5,5 ng/ml (3,7-55), kontrol grubunda 5,55 ng/ml (3,6-9,9), tedavi grubunda ise 5,8 ng/ml (4,2-6,2) olarak ölçüldü. İdrar MIF düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 6,1 ng/ml (5,1-9,1), kontrol grubunda 6,7 ng/ml (5,2-8,3), tedavi grubunda ise 5,7 ng/ml (5,2-6,7) olarak ölçüldü. İdrar endostatin düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 20,9 ng/ml (13,6-95,9), kontrol grubunda 16,9 ng/ml (13,2-25,3), tedavi grubunda ise 26,4 ng/ml (17,5-29,9) olarak ölçüldü. İdrar VEGF düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda medyan değer 22,3 ng/ml (14,1-89,4), kontrol grubunda 25,75 ng/ml (7,5-42,3), tedavi grubunda ise 18,7 ng/ml (10,2-24,2) olarak ölçüldü. Gruplara göre serum ve idrar belirteçlerinin düzeylerine ilişkin veriler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre serum ve idrar belirteç düzeyleri

Gruplar	Kontrol	Hasta	Tedavi
Serum belirteç düzeyleri (Medyan, Min-Maks)(ng/ml)			
Galektin-3	5,35 (3,6-6,7)	5,55 (3,9-6,3)	5,7 (5,5-6,2)
MIF	6,55 (5,9-8,6)	6,3 (5,4-7,4)	6,3 (5,7-6,6)
Endostatin	17,05 (6,6-152,9)	27,9 (9,7-322,1)	32,7 (20,6-36,9)
VEGF	6,8 (4,4-132,2)	7,9 (6,6-102)	8,4 (7,5-11,2)
İdrar belirteç düzeyleri (Medyan, Min-Maks)(ng/ml)			
Galektin-3	5,55 (3,6-9,9)	5,5 (3,7-55)	5,8 (4,2-6,2)
MIF	6,7 (5,2-8,3)	6,1 (5,1-9,1)	5,7 (5,2-6,7)
Endostatin	16,9 (13,2-25,3)	20,9 (13,6-95,9)	26,4 (17,5-29,9)
VEGF	25,75 (7,5-42,3)	22,3 (14,1-89,4)	18,7 (10,2-24,2)

Yaş açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında medyan yaş değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubu ele alındığında, yaş ile nokturi sayısı arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,464$, $p<0,05$). Yaş ile gündüz idrar sıklığı ilişkisi değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Yaş ile OAB-V8 skoru ilişkisi incelendiğinde, pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,477$, $p<0,01$). Yaş ile ICIQ-SF skoru ilişkisi incelendiğinde ise yine benzer şekilde pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,661$, $p<0,01$). Yaş ile PVR miktarı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda sıkışma tipi inkontinans eşlik edenlerde medyan yaşı 41 (33-70), etmeyenlerde ise 24 (21-33) olduğu görüldü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubundaki erkeklerin gündüz idrara çıkma sayısının medyan değeri 10 (5-12), kadınlarda ise 6 (5-15) olarak bulunmuş olup, erkeklerde bu değerin kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta grubundaki kadınların %88,9'unda nokturi varken, erkeklerde bu oran %66,7 olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Hasta grubundaki erkeklerin nokturi sayısının medyan değeri 1,5 (0-2), kadınlarda ise 2 (0-4) olarak bulunmuş olup, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sıkışma tipi idrar kaçırma varlığı açısından değerlendirildiğinde, hasta grubundaki kadınların %88,9'unda idrar kaçırma varken erkeklerde bu oran %25 olarak bulundu ve bu farkın istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$). Hasta grubundaki erkeklerin OAB-V8 puanı medyan değeri 21 (0-30), kadınlarda ise 32 (12-35) olarak bulunmuş olup, bu farkın istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta grubundaki erkeklerin ICIQ-SF puanı medyan değeri 0 (0-15), kadınlarda ise 15 (0-20) olarak bulunmuş olup, bu farkın istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta grubundaki erkeklerin PVR ölçümünün medyan değeri 20 (0-40), kadınlarda ise 30 (10-50) olarak bulunmuş olup, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tüm gruplarda kadınlar ve erkekler arasında, serum ve idrar belirteç düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

BMI açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında BMI değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubu incelendiğinde, inkontinansı olanların %57,9'unda BMI değeri $>25 \text{ kg/m}^2$ (kilolu ve obez) iken, %42,1'inde BMI değeri $<25 \text{ kg/m}^2$ (zayıf ve normal) olarak bulundu ve bu fark

istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,002$, $p<0,01$). BMI ile gündüz idrar sıklığı, nokturi sayısı ve PVR ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). BMI ile OAB-V8 ve ICIQ-SF toplam skorlarının ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). BMI ile serum ve idrar belirteç düzeyleri ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sigara içenlerin %60'ında inkontinans varken, içmeyenlerde bu oran %64' tür. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Tüm gruplarda sigara kullanımı ile pollaküri, nokturi sayıları, OAB-V8 ve ICIQ-SF puanları, PVR ölçümleri, serum ve idrar belirteç düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

İnkontinans açısından hasta grubu değerlendirildiğinde, inkontinansı olanlarda medyan serum VEGF düzeyi 9 (7,5-86,4), inkontinansı olmayanlarda 7,1 (6,6-102) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). İnkontinans olanlar ve olmayanlar arasında diğer serum ve idrar belirteçleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gündüz idrar sıklığı açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda medyan değer 6,5 (5-15), tedavi grubunda ise 6 (2-10) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel anlamlı saptandı ($p<0,05$). Nokturi sayısı değerlendirildiğinde, hasta grubunda medyan değer 1,5 (0-4), tedavi grubunda ise 1 (0-3) olduğu görüldü ve değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda OAB-V8 skoru değerlendirildiğinde, ICIQ-SF skoru ile arasında pozitif yönlü ilişki olduğu saptandı ($r=0,825$, $p<0,01$). OAB-V8 skorunun serum ve idrar belirteçleri ile ilişkisi incelendiğinde, serum VEGF düzeyi ile arasında pozitif yönlü ilişki olduğu saptandı ($r=0,604$, $p<0,01$). Diğer belirteçlerle arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Medikal tedavi öncesi ve sonrası OAB-V8 skoru karşılaştırıldığında, hasta grubunda medyan değer 25,5 (0-35) ve tedavi grubunda 17 (0-27) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

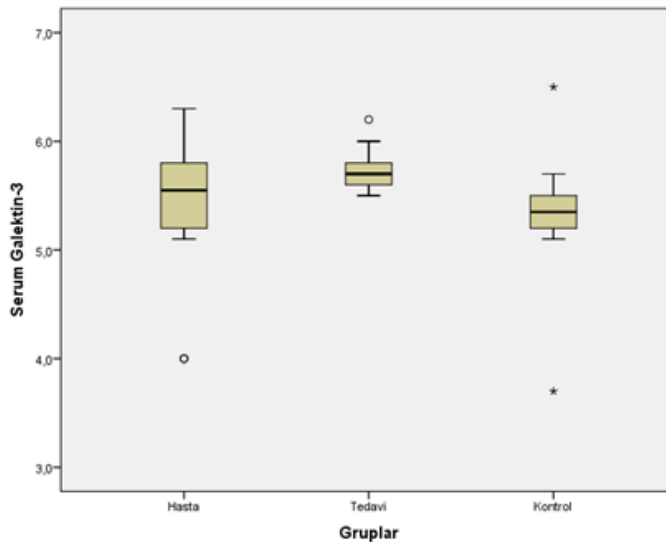
Hasta grubunda ICIQ-SF skorunun serum ve idrar belirteçleri ile ilişkisi incelendiğinde, serum VEGF düzeyi ile arasında pozitif ilişki olduğu saptandı ($r=0,617$, $p<0,01$). İdrar endostatin düzeyi ile arasında negatif yönlü ilişki olduğu saptandı ($r= -0,448$, $p<0,05$). Diğer belirteçlerle arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Medikal tedavi öncesi ve sonrası ICIQ-SF skoru

karşılaştırıldığında, hasta grubunda medyan değer 8,5 (0-20) ve tedavi grubunda 6,5 (0-16) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

PVR ölçümü açısından gruplar karşılaştırıldığında, hasta grubunda medyan değer 20 (0-50) ve kontrol grubunda 20 (0-30) olarak bulundu. Hasta grubunda PVR değeri hiçbir hastada patolojik düzeyde ölçülmedi ancak hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda medyan PVR değeri 20 (0-50) ve medikal tedavi sonrası tedavi grubunda medyan PVR değeri 30 (30-40) olarak bulundu. Tedavi grubunda PVR değeri hiçbir hastada patolojik düzeyde ölçülmedi ancak tedavi grubunda hasta grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda medyan PVR değeri 20 (0-30) ve medikal tedavi sonrası tedavi grubunda medyan PVR değeri 30 (30-40) olarak bulundu. Tedavi grubunda PVR değeri hiçbir hastada patolojik düzeyde ölçülmedi ancak tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

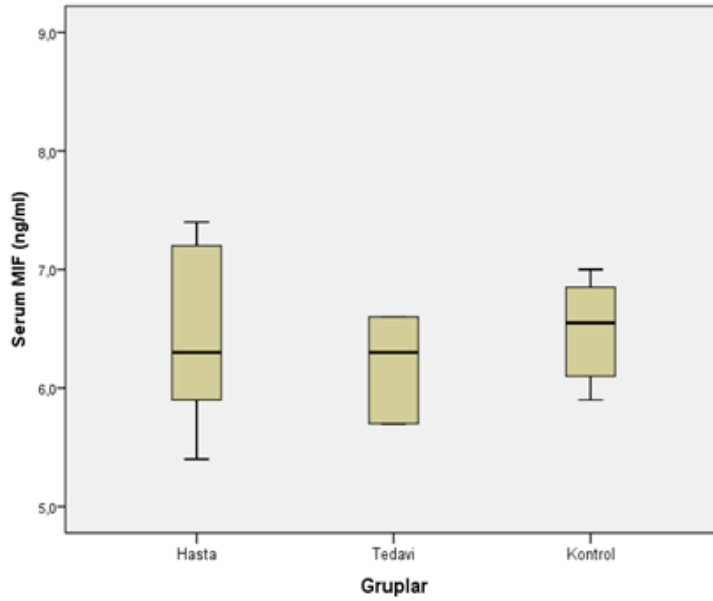
Serum galektin-3 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 5,35 (3,6-6,7) ve hasta grubunda 5,55 (3,9-6,3) olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 5,35 (3,6-6,7), tedavi sonrası medyan değer 5,7 (5,5-6,2) olarak bulundu, hasta ve tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda serum galektin-3 düzeyi kontrole göre anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı ($p<0,01$). Gruplara göre serum galektin-3 düzeyleri Şekil 8’ de gösterilmiştir.

Şekil 8. Gruplara göre serum galektin-3 düzeyleri



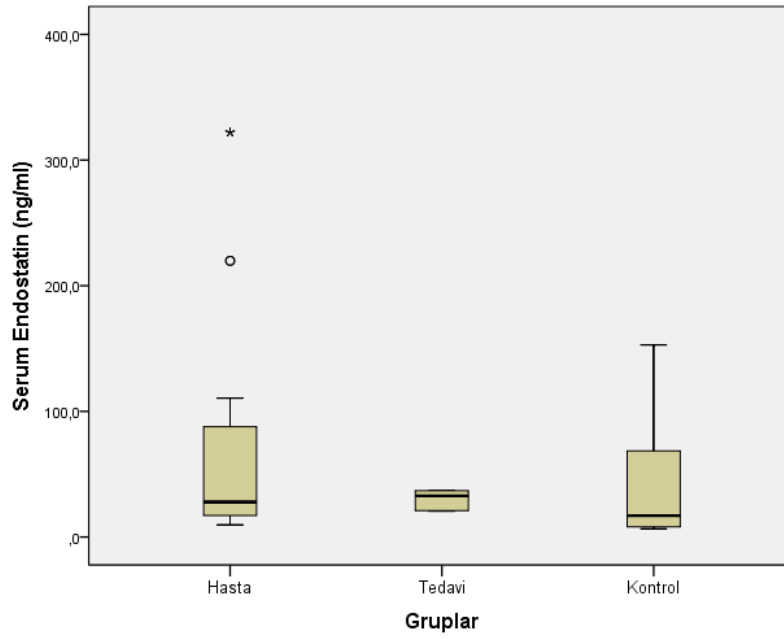
Serum MIF düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 6,55 (5,9-8,6) ve hasta grubunda 6,3 (5,4-7,4,3) olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 6,3 (5,4-7,4,3), tedavi sonrası medyan değer 6,3 (5,7-6,6) olarak bulundu, hasta ve tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise serum MIF düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplara göre serum MIF düzeyleri Şekil 9’ da gösterilmiştir.

Şekil 9. Gruplara göre serum MIF düzeyleri



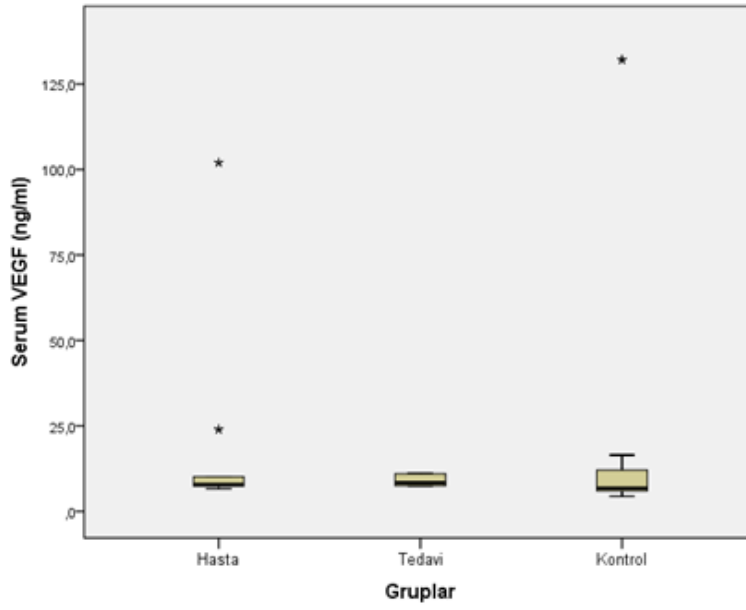
Serum endostatin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 17,05 (6,6-152,9) ve hasta grubunda 27,9 (9,7-322,1) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel anlamlı saptandı ($p<0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 27,9 (9,7-322,1), tedavi sonrası medyan değer 32,7 (20,6-36,9) olarak bulundu, hasta ve tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise serum endostatin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplara göre serum endostatin düzeyleri Şekil 10’ da gösterilmiştir.

Şekil 10. Gruplara göre serum endostatin düzeyleri



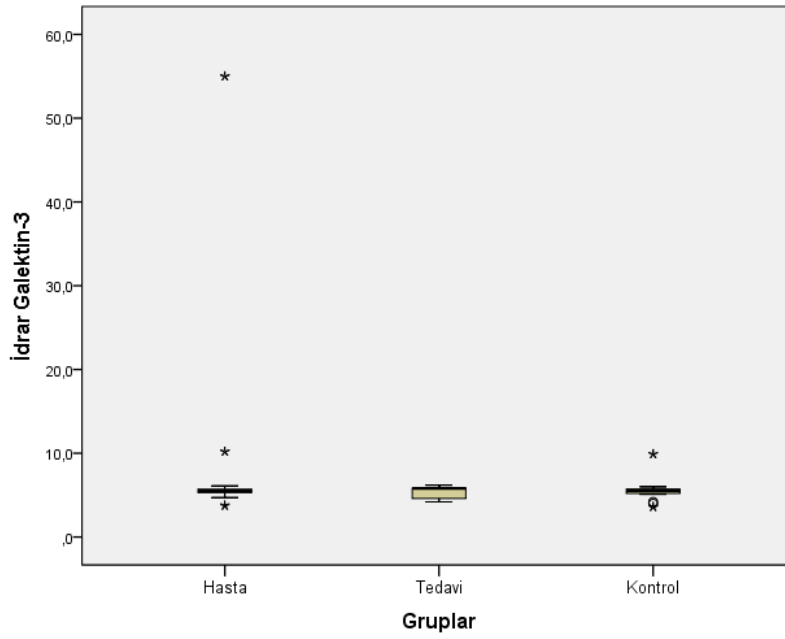
Serum VEGF düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 6,8 (4,4-132,2) ve hasta grubunda 7,9 (6,6-102) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel anlamlı saptandı ($p<0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 7,9 (6,6-102), tedavi sonrası medyan değer 8,4 (7,5-11,2) olarak bulundu, hasta ve tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise serum VEGF düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda serum VEGF değeri ile OAB-V8 skoru arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,01$). Gruplara göre serum VEGF düzeyleri Şekil 11’ de gösterilmiştir.

Şekil 11. Gruplara göre serum VEGF düzeyleri



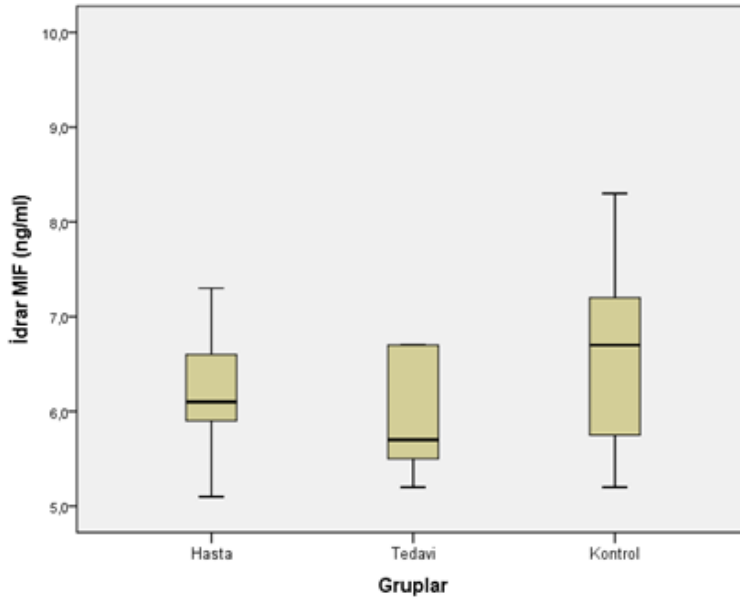
İdrar galektin-3 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 5,55 (3,6-9,9) ve hasta grubunda 5,5 (3,7-55) olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 5,5 (3,7-55), tedavi sonrası medyan değer 5,8 (4,2-6,2) olarak bulundu, hasta ve tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise idrar galektin-3 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplara göre idrar galektin-3 düzeyleri Şekil 12’ de gösterilmiştir.

Şekil 12. Gruplara göre idrar galektin-3 düzeyleri



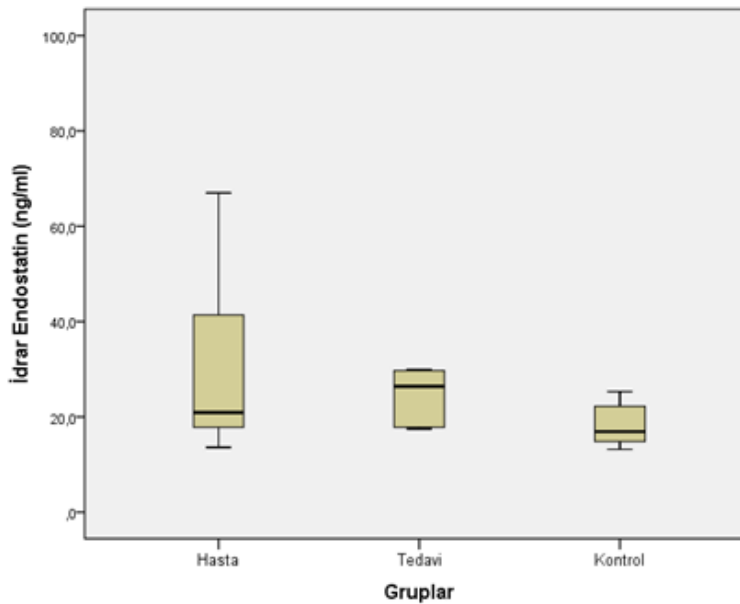
İdrar MIF düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 6,7 (5,2-8,3) ve hasta grubunda 6,1 (5,1-9,1) olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 6,1 (5,1-9,1), tedavi sonrası medyan değer 5,7 (5,2-6,7) olarak bulundu, hasta ve tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise idrar MIF düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplara göre idrar MIF düzeyleri Şekil 13’ te gösterilmiştir.

Şekil 13. Gruplara göre idrar MIF düzeyleri



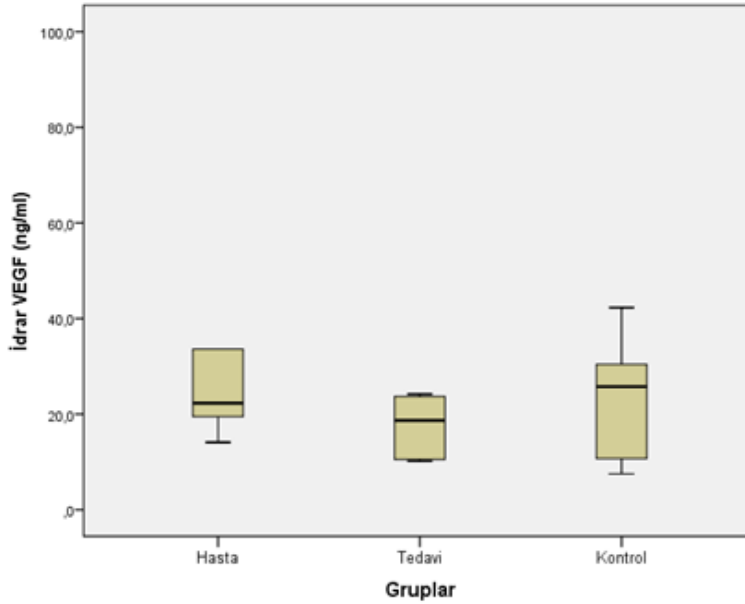
İdrar endostatin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 16,9 (13,2-25,3) ve hasta grubunda 20,9 (13,6-95,9) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 20,9 (13,6-95,9), tedavi sonrası medyan değer 26,4 (17,5-29,9) olarak bulundu, hasta ve tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise idrar endostatin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Gruplara göre idrar endostatin düzeyleri Şekil 14’ te gösterilmiştir.

Şekil 14. Gruplara göre idrar endostatin düzeyleri



İdrar VEGF düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda medyan değer 25,75 (7,5-42,3) ve hasta grubunda 22,3 (14,1-89,4) olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi medyan değer 22,3 (14,1-89,4), tedavi sonrası medyan değer 18,7 (10,2-24,2) olarak bulundu. Hasta ve tedavi grubu arasında idrar VEGF değişimi açısından yapılan istatistiksel analizde p değeri 0,50 olarak bulundu, tedavi öncesi bu değer tedavi sonrasına göre yüksek olduğu görüldü ancak fark istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmedi. Kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında ise idrar VEGF düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplara göre idrar VEGF düzeyleri Şekil 15’ te gösterilmiştir.

Şekil 15. Gruplara göre idrar VEGF düzeyleri



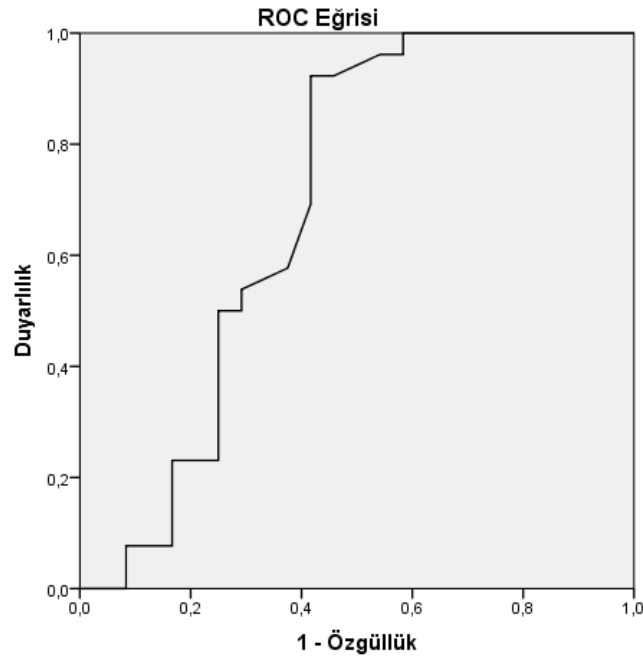
Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum VEGF, serum endostatin ve idrar endostatin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu ve bu değerlerin hasta grubunda kontrole kıyasla daha yüksek olduğu saptandı. Diğer serum ve idrar belirteçleri açısından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Serum VEGF, serum endostatin ve idrar endostatinin AAM sendromunda belirteç olarak kullanımını değerlendirmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirildi.

Serum VEGF için eğri altında kalan alan 0,639 olarak hesaplandı ($p<0,05$). Serum VEGF eşik değeri 6,95 ng/ml için duyarlılık %92,3 ve özgüllük %58,3 olarak hesaplandı. Serum VEGF için ROC eğrisi Şekil 16’ da gösterilmiştir.

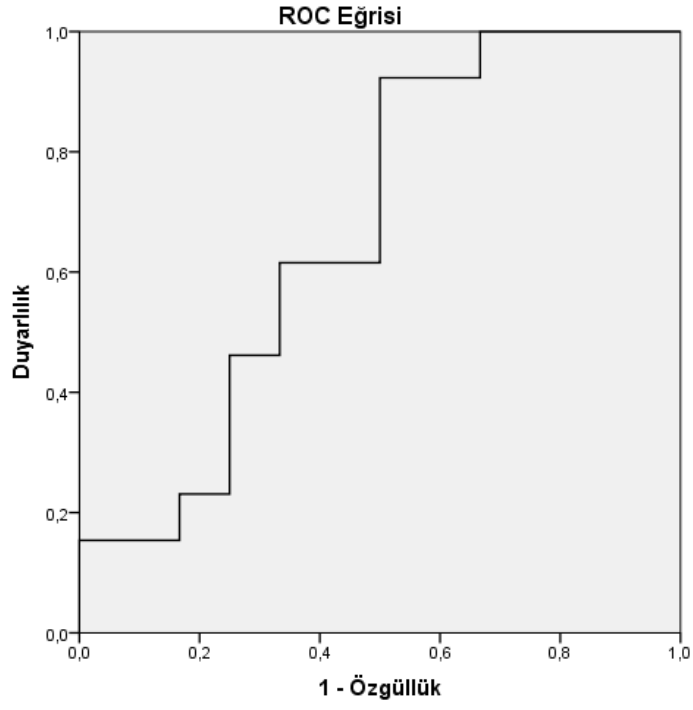
Serum endostatin için eğri altında kalan alan 0,673 olarak hesaplandı ($p<0,05$). Serum endostatin eşik değeri 12,75 ng/ml için duyarlılık %92,3 ve özgüllük %50 olarak hesaplandı. Serum endostatin için ROC eğrisi Şekil 17’ de gösterilmiştir.

İdrar endostatin için eğri altında kalan alan 0,705 olarak hesaplandı ($p<0,05$). İdrar endostatin eşik değeri 19,55 ng/ml için duyarlılık %69,2 ve özgüllük %66,7 olarak hesaplandı. İdrar endostatin için ROC eğrisi Şekil 18’ de gösterilmiştir.

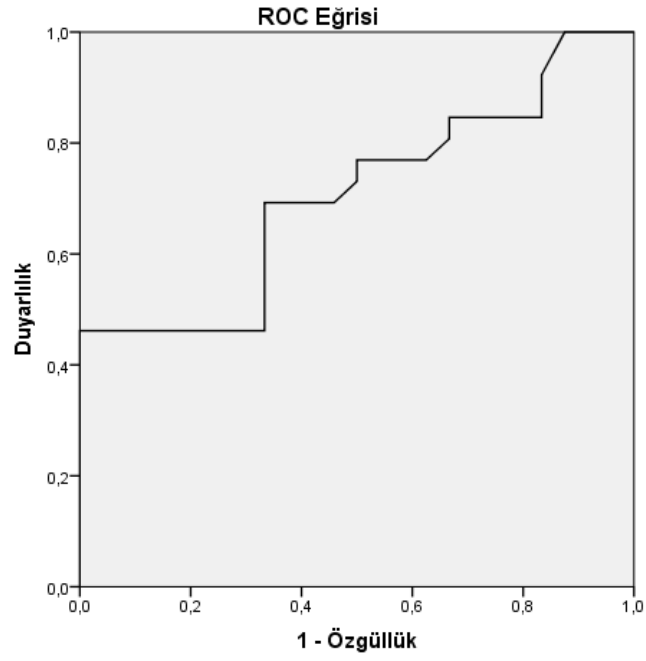
Şekil 16. Serum VEGF için ROC eğrisi



Şekil 17. Serum endostatin için ROC eğrisi



Şekil 18. İdrar endostatin için ROC eğrisi



V. TARTIŞMA

AAM patofizyolojisi günümüzde halen net olarak ortaya konamamış olmakla beraber, bu sendromun ortaya çıkışı ile ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur. Etyolojide rol oynadığı düşünülen mekanizmaları açıklamaya yönelik çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Literatürde, AAM patofizyolojisinde iskemi, anjiyogenik ve inflamatuvar süreçleri, ürotelyal geçirgenlik artışının etkisini, nörojenik ve miyojenik sebepleri inceleyen birçok çalışma mevcuttur. AAM sendromunun altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasının yanı sıra, subjektif olan semptomların objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi amacıyla, tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik yapılan çalışmalar da günümüzde artış göstermektedir. Yapılan bu çalışmalar, olası mekanizmalarla ilişkili olabilecek biyokimyasal belirteçlerin tanı ve tedavi süreçlerinde etkin şekilde kullanılabilmesini amaçlamaktadır.

Benner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AAM semptomlarının ve bu semptomlardan duyulan rahatsızlıkla beraber tedavi için başvuruların, her iki cinsiyette de yaşla beraber arttığı gösterilmiştir.(113) Çalışmamızda, yaş ile OAB-V8 skoru ilişkisi değerlendirildiğinde pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,477$, $p<0,01$). Aynı şekilde, yaş ile ICIQ-SF skoru ilişkisi değerlendirildiğinde pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,477$, $p<0,01$).

AAM prevalansına yönelik ABD’ de yapılan bir çalışmada Stewart ve arkadaşları, kadınlarda idrar kaçırmanın eşlik ettiği AAM prevalansını kaçırma eşlik etmeyenlere göre daha fazla (%9,3-%7,6), erkeklerde kaçırma eşlik eden AAM oranını etmeyenlerden daha az olarak saptamıştır (%2,6-%13,4). Aynı çalışmada yaşla birlikte sıkışma tipi idrar kaçırma prevalansında da artış olduğu gösterilmiştir.(5) Çalışmamızda ise kadın hastaların %88,9’unda, erkeklerin ise %25’ inde AAM’ ye sıkışma tipi idrar kaçırmanın eşlik ettiği ve bu oranın kadınlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Hasta grubunda sıkışma tipi inkontinans eşlik edenlerin medyan yaşı 41 (33-70), etmeyenlerin ise 24 (21-33) olarak saptandı ve yaşla beraber inkontinans görülme sıklığının arttığı görüldü ($p<0,01$).

Zhu ve arkadaşlarının yaptığı, AAM ilişkili risk faktörlerini inceleyen 28 çalışmanın metaanalizinde; yaş, cinsiyet, BMI, eğitim düzeyi, meslek, doğum sayısı, sigara ve alkol tüketimi, gibi faktörler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, yaş ve BMI değerinin AAM için birer risk faktörü olduğu ortaya konmuş ve normal popülasyona

göre AAM tanılı olanlarda BMI değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.(10) Çalışmamızda bu sonuçtan farklı olarak, hasta ve tedavi grubunda medyan BMI değeri 23,27 kg/m² (20,8-31,21), kontrol grubunda ise 24,85 kg/m² (18,36-29,38) olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Obezite ile AAM ve idrar inkontinansı ilişkisi incelendiğinde, patofizyolojide mekanik ve nöroendokrin sebeplerin rol oynadığı düşünülmektedir.(114) Mekanik teoriye göre obezite kaynaklı intravezikal basınçtaki artış, pelvik taban üzerinde artan bir kuvvete neden olur. Buna bağlı olarak üretraya ulaşan idrar, detrusor aşırı aktivitesinine yol açıp, sıkışma hissi ve idrar yapma sıklığında artışa neden olur.(15) Mekanik teoriyi destekleyen bir başka çalışmada, obezitenin intraabdominal basınç artışına ve buna bağlı olarak pelvik taban destek unsurları üzerinde kronik bir stres durumu ve pelvik taban kaslarında yorgunluğa neden olduğu belirtilmektedir.(115) Patofizyolojide rol oynadığı düşünülen nöroendokrin sebepler incelendiğinde, adipoz dokudan kaynaklanan leptinin, özellik noradrenerjik sempatik sinirlerde olmak üzere otonom sinirsel aktivitede artışa sebep olduğu düşünülmektedir.(116) Artmış mesane çevresi yağlanmanın da, mesanede inflamasyona ve buna bağlı olarak idrar yapma sıklığı ve sıkışma hissinde artışa neden olduğu düşünülmektedir.(117) Obezite ilişkili olarak yağ doku kaynaklı artan inflamatuvar sitokinlerin ürotelyal irritasyona ve semptomlara yol açtığı düşünülmektedir.(114) Palma ve arkadaşlarının yaptığı, BMI ile AAM ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, BMI değeri 25-29,9 arasında olanları, 18,5-24,9 olanlara kıyasla semptom skorlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, BMI grupları arasında gündüz idrar sayısı ve nokturi sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.(118) Çalışmamızda hasta grubu incelendiğinde, inkontinansı olanların %57,9'unda BMI değeri >25 kg/m² (kilolu ve obez) iken, %42,1'inde BMI değeri <25 kg/m² (zayıf ve normal) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,002, p<0,01). BMI ile gündüz idrar sayısı, nokturi sayısı ve PVR ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). BMI ile OAB-V8 ve ICIQ-SF toplam skorlarının ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Sigara kullanımı ile AAM semptomları arasındaki ilişkiyi inceleyen Kawahara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sigara içenlerde ve bırakmış olanlarda OAB semptom skoru ve ICIQ-SF skoru, hiç sigara içmemiş olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada sigara kullanımının gündüz artmış idrar sıklığı ve nokturi gibi şikayetlerde de artışa neden olduğu gösterilmiştir.(14) Çalışmamızda

ise, hasta grubunda sigara içenlerde medyan OAB-V8 skoru 30 (5-30), medyan ICIQ-SF skoru 15 (0-15), içmeyenlerde ise medyan OAB-V8 skoru 27 (0-35), medyan ICIQ-SF 5 (0-20) olarak bulundu. Sigara içenlerde gündüz idrar yapma sayısı medyan değeri 7 (7-12), nokturi sayısı medyan değeri 2 (0-2), içmeyenlerde ise gündüz idrar yapma sayısı medyan değeri 6 (5-15), nokturi sayısı medyan değeri 2 (0-4) olarak bulundu. Sigara kullanımı ile gündüz idrar yapma sayısı, nokturi, OAB-V8 ve ICIQ-SF skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

EPIC çalışmasının sonuçlarını değerlendiren Irwin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AAM sendromlu kadınların %66'sı gündüz artmış idrar sıklığında şikayetçiiken, erkeklerde bu oran %46 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, AAM sendromlu kadınlardın %74'ünde, erkeklerin ise %75'inde nokturi yakınmaları olduğu bildirilmiştir.(119) Çalışmamızda hasta grubundaki katılımcılardan kadın olanların %88,9'unda, erkek olanların ise %66,7'sinde nokturi şikayeti mevcuttu. Kadın ve erkek arasındaki bu fark istatistiksel anlamlı değildi.

AAM sendromunun medikal tedavisinde ilk sırada antimuskarinik ajanlar kullanılmakta olup, tedavi başarısı birçok meta analizde değerlendirilmiştir. Semptomlarda azalma, semptom skorları ve yaşam kalitesi skorlarında düzelme tedavi başarısını değerlendirmek amacıyla bu çalışmalarda incelenmektedir. Çalışmamızda, medikal tedavi öncesi ve sonrası gündüz idrar sayısı değerlendirildiğinde, hasta grubunda medyan değer 6,5 (5-15), tedavi grubunda ise 6 (2-10) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel anlamlı saptandı ($p<0,05$). Nokturi sayısı değerlendirildiğinde, hasta grubunda medyan değer 1,5 (0-4), tedavi grubunda ise 1 (0-3) olduğu görüldü ve değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Medikal tedavi öncesi ve sonrası OAB-V8 skoru karşılaştırıldığında, hasta grubunda medyan değer 25,5 (0-35) ve tedavi grubunda 17 (0-27) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Medikal tedavi öncesi ve sonrası ICIQ-SF skoru karşılaştırıldığında, hasta grubunda medyan değer 8,5 (0-20) ve tedavi grubunda 6,5 (0-16) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

AAM sendromu ve ilişkili semptomların patofizyolojisinde anjiyogenez ve inflamasyonun varlığını açıklamak adına literatürde; serum, serum ve idrar örneklerinde belirteçlerin incelendiği, hayvanlarda AAM modellerinin geliştirilip incelendiği ve insan mesane biyopsilerinin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Anjiyogenik süreci inceleyen çalışmalara bakıldığında, Hsiao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AAM tablosu olan kadınlarda, olmayanlara kıyasla mesane

vaskülarizasyonu ve perfüzyonunda artış olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada artmış C-reaktif protein düzeyinin, AAM etyolojisinde inflamasyonun da rolü olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmadaki bulgular AAM ile mesanede vaskülarizasyon artışı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir.(120) Christiaansen ve arkadaşlarının yaptığı, insan mesanesine ait ürotelyal hücrelerin incelendiği, AAM’ de hipoksinin rolünü araştıran bir çalışmada; hipoksiyle indüklenen faktör HIF-1a, HIF-2a ve VEGF düzeyleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, AAM semptomları olanlarda mesane geriliminde HIF-1a, HIF-2a ve VEGF gibi anjiyogenik belirteçlerin ekspresyonunun, asemptomatik kişilerde mesane gerilimi sonucu oluşan ekspresyondan anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışma AAM sendromunda, normal mesaneden farklı olarak, mesane gerilimi sonucu oluşan hipoksiye anjiyogenik yanıt geliştiğini göstermektedir.(90) Çalışmamızda, anjiyogenik aktiviteyi sağlayan faktörler içerisinde en potent ve spesifik olan anjiyogenik büyüme faktörü olan VEGF, asemptomatik kontrol grubunda ve AAM tanısı alanlarda tedavi öncesi ve sonrası kan serum ve idrar örneklerinde incelenmiştir. AAM tanısı alanlarda, kontrol grubuna kıyasla serum VEGF düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). 4 haftalık medikal tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedavi sonrası serum VEGF düzeyleri ile kontrol grubuna ait serum VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında, yine anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). AAM tanısı alanlarda, serum VEGF düzeyleriyle OAB-V8 skoru arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,01$). İdrar örneklerinde yapılan VEGF ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızdaki bu sonuçlar, literatürde AAM ile mesanede anjiyogenez artışı ilişkisini değerlendiren ve anjiyogenik belirteçleri inceleyen, AAM patofizyolojisinde anjiyogenik süreçlerin varlığını savunan çalışmaları desteklemektedir. Tedavi öncesi serum VEGF düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olması ancak tedavi sonrası düzeylerle anlamlı fark olmaması ve bununla beraber tedavi sonrası düzeylerin kontrol grubundaki düzeylerle arasında yine anlamlı fark olmaması, 4 haftalık medikal tedavi sürecinin serum VEGF düzeylerindeki değişimi değerlendirmek adına yeterli olamayabileceğini, daha uzun süreli takiplerde yapılacak ölçümlerin incelenmesi gerekebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda AAM sendromunda anjiyogenik süreci değerlendirmeye yönelik incelenen VEGF belirtecine karşılık olarak, endojen anjiyogenez inhibitörü

olan ve patogeneğinde neoanjiyogenez olan hastalıkların tedavisinde de kullanılan endostatin asemptomatik kontrol grubunda ve AAM tanısı alanlarda tedavi öncesi ve sonrası kan serum ve idrar örneklerinde incelenmiştir. AAM tanısı alanlarda, kontrol grubuna kıyasla serum endostatin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). 4 haftalık medikal tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası serum endostatin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedavi sonrası serum endostatin düzeyleri ile kontrol grubuna ait serum endostatin düzeyleri karşılaştırıldığında, yine anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). AAM tanısı alanlarda, kontrol grubuna kıyasla idrar endostatin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Tedavi öncesi ve sonrası idrar endostatin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), tedavi sonrası ve kontrol grubundaki ölçümler kıyaslandığında, tedavi sonrası düzeyler daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Güncel literatür incelendiğinde, AAM'de endostatin düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Elde edilen bulgular AAM tanılı olanlarda anjiyogenik bir belirteç olan VEGF düzeylerinde yükseklik saptanırken, antianjiyogenik bir belirteç olan endostatin düzeylerinin de yüksek olduğunu göstermektedir. Fizyolojik bir fonksiyon olarak fetal gelişimde, VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin yüksek düzeyleri sonucu gelişen vasküler aşırı büyümenin endostatin tarafından inhibe edildiği bilinmektedir. (101) Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, endostatinin VEGF reseptör 2 ile doğrudan ilişkisi sonucu, VEGF aracılı sinyal yolağını bloke ettiği gösterilmiştir.(102) Elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde, fizyolojik süreçlerde artmış anjiyogenezin inhibisyonunda rol oynayan endostatinin, AAM patofizyolojisinde anjiyogenik sürecin dengelenmesi amacıyla eş zamanlı gerçekleşen antianjiyogenik süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Tedavi öncesi ile sonrası endostatin düzeyleri ve tedavi sonrası ile asemptomatik kişilerdeki endostatin düzeyleri arasında fark saptanmaması nedeniyle, tedavi sonrası endostatin düzeylerindeki değişimi daha net değerlendirebilmek için daha uzun süreli takiplerde alınacak ölçümlerin incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

AAM patofizyolojisinde mesanede gerçekleşen inflamatuvar süreçleri değerlendiren bir çalışmada; AAM tanısı olanlarda 12 adet inflamasyon ilişkili belirteç incelenmiştir. IL-5, IL-10, EGF gibi bazı inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, AAM hastalarının idrarlarında bazı sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme faktörlerinin düzeylerinde artış olduğunu ve bu artışın steril bir travma ve stres varlığıyla ilişkili olabileceğini belirtmektedir.(88) Ghoniem ve

arkadaşlarının yaptığı, AAM tanılı hastalarda ve idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda, 120 farklı sitokin düzeyini idrar örneklerinde inceleyen ve bu sitokin düzeylerini normal bireylerdeki düzeylerle karşılaştıran bir çalışmada, AAM hastalarında monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), PARC, TARC ve Fas/TNFRSF6 düzeylerinde artış olduğu, IL-7, IL5, IL-6 ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GMCSF) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, MCP-2, MCP-3, eotaksin-3, tümör nekroz faktörü beta (TNF- β) ve granülosit koloni stimulan faktör (GCSF) düzeylerinin hem AAM hem de idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda arttığı ortaya konmuştur.(89) Çalışmamızda, AAM sendromunda inflamatuvar süreci değerlendirmek amacıyla; inflamasyon, fibrozis, anjiyogenez gibi mekanizmalarda rol oynayan galektin-3 ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde yer alan MIF proteinleri incelenmiştir.

Galektin-3 immün sistem hücrelerinde, epitelyal ve endotelyal hücrelerde bulunabilen, hücre yüzeyi ve vücut sıvılarına salgılanabilen, diğer galektin proteinlerinde farklı olarak GAG bağlanması bölgesi bulunduran bir proteindir. Etkin olduğu mekanizmalar nedeniyle transizyonel hücreli mesane kanserleri gibi çeşitli patolojik durumlarda ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Markowska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Galektin-3'ün VEGF aracılı anjiyogenezi modüle ettiği ve galektin-3 inhibitörlerinin VEGF aracılı anjiyogenezi azalttığı bildirilmiştir.(96) Markowska ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, galektin-3'ün VEGF-R2 sinyal yolağını aktive ettiği ve bunun sonucunda endotel hücrelerinin VEGF-A uyarısına duyarlı hale gelip, anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir.(97) Güncel literatür incelendiğinde AAM sendromunda galektin-3 belirteci ile ilişki çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda, anjiyogenik ve inflamatuvar süreçlerde rol aldığı gösterilmiş olan galektin-3 proteini, asemptomatik kontrol grubunda ve AAM tanısı alanlarda tedavi öncesi ve sonrası kan serum ve idrar örneklerinde incelenmiştir. AAM tanısı alanlarda, kontrol grubuna kıyaslandığında serum galektin-3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). 4 haftalık medikal tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası serum galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedavi sonrası serum galektin-3 düzeyleri ile kontrol grubuna ait serum galektin-3 düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası düzeyler kontrole kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). İdrar örneklerinde yapılan galektin-3 ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

MIF, kemokin benzeri aktivite gösteren, enfekte ve enflame alanlara lökosit göçünü düzenleyen, immün hücreler, epitelial ve endotelial hücrelerde üretilen bir proteindir. Normal mesane ürotelyumunda tespit edilebilen MIF proteininin, sistit tablosunda inflamasyon ve ağrıya yol açtığı gösterilmiştir.(112) Mesane kanserinde de, MIF blokajının kanser hücrelerinde proinflamatuvar belirteç düzeylerini baskıladığı gösterilmiştir.(111) Güncel literatür incelendiğinde AAM sendromunda MIF belirteci ile ilişki çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda, inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı bilinen MIF proteinini, asemptomatik kontrol grubunda ve AAM tanısı alanlarda tedavi öncesi ve sonrası kan serum ve idrar örneklerinde incelenmiştir. Gruplar arasında, serum ve idrar örneklerinde incelenen MIF belirteç düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda, henüz patofizyolojisi net olarak ortaya konamamış olan AAM sendromunda, anjiyogenik ve inflamatuvar süreçlerde rol oynayan ve bu konuda ilk defa çalışılan endostatin, MIF, galektin-3 belirteçlerinin değerlendirilmesiyle birlikte önemli sonuçlar elde edilmiştir. Anjiyogenik süreçlerde etkin olan, en potent ve spesifik anjiyogenik faktör olarak kabul gören VEGF proteinin kan serum düzeyinin ve anti-anjiyogenik etkili endostatin proteinin kan serum ve idrar düzeylerinin, AAM sendromu olanlarda sağlıklı kişilere kıyasla yüksek olarak bulunması ve 4 haftalık medikal tedavi sonrası bu düzeylerin sağlıklı kişilerle benzer seviyelere ulaştığının saptanması, çalışmamızın en önemli sonuçlarını oluşturmaktadır. Elde edilen sonuçlar, bu sendromun patofizyolojisinde anjiyogenik süreçle beraber denge amacıyla anti-anjiyogenik mekanizmanın da eş zamanlı devam ettiğiyile ilgili bir bulgu olarak tarafımızca değerlendirilmektedir. Serum VEGF, serum ve idrar endostatin düzeylerinin AAM sendromu tanı ve tedavi süreçlerinde belirteç olarak kullanılabileceği de çalışmamızda gösterilmiştir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Aşırı aktif mesane sendromu, yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyen ve toplumda yaygın olarak görülen, çoğunlukla hastalar tarafından önemsenmeyip bazı durumlarda da çekingenlik nedeniyle medikal yardıma başvurulmayan, semptom temelli bir klinik durumdur. Hastalığın tanı konulması ve tedavi başarısının takibi süreçlerinde, hastaların tariflediği subjektif yakınmaların objektif olarak değerlendirilebilmesi amacıyla günümüzde, biyobelirteçlerin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmalar aynı zamanda, AAM sendromunun patofizyolojisinin anlaşılması açısından da önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, potent bir anjiyogenik faktör olan VEGF'in serum düzeylerinin ve anti-anjiyogenik etkili endostatinin serum ve idrar düzeylerinin, AAM hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla yüksek olarak saptandığı ve bu sendromun tanısında belirteç olarak kullanılabilecekleri gösterilmiştir. Her iki belirtecin AAM sendromu olanlarda sağlıklı kişilere göre yüksek düzeylerde saptanıp, 4 haftalık medikal tedavi sonrası anlamlı klinik düzelmeye beraber, bu düzeylerin sağlıklı kişilerle benzer seviyelere ulaşması, hastalığın patofizyolojisinde anjiyogenik süreçle eş zamanlı denge mekanizması olarak anti-anjiyogenik sürecin de gerçekleştiğini göstermektedir.

AAM sendromunun patofizyolojisinin net olarak ortaya konabilmesi ve süreçte etkin olan mekanizmalarda rol alan belirteçlerin tanımlanıp, klinik uygulamada etkin ve yaygın şekilde kullanılabilmesi adına, daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu ve çalışmamızda elde edilen sonuçların yeni yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

VII. ÖZET

Aşırı aktif mesanede anjiyogenik ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, endostatin, galektin-3, makrofaj göç inhibitör faktör (MIF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF), aşırı aktif mesane (AAM) tanısında belirteç olarak kullanımı ve bu belirteçlerin aşırı aktif mesanede anjiyogenik ve inflamatuvar süreçlerdeki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Üroloji kliniğine aşırı aktif mesane şikayetleri ile başvuran 30 kişi hasta grubu olarak, şikayeti ve ek hastalığı olmayan 30 kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ve hasta grubunda, serum ve idrar endostatin, galektin-3, MIF ve VEGF düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hasta grubunda 4 haftalık medikal tedavi sonrası ölçümler tekrarlandı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, aşırı aktif mesane hastalarında serum VEGF, serum endostatin ve idrar endostatin düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuçlar: Çalışmamızdaki bu sonuçlar, AAM patofizyolojisinde anjiyogenik sürecin önemli olabileceğini ve serum VEGF, serum endostatin ve idrar endostatin düzeylerinin AAM sendromu tanı ve tedavi süreçlerinde belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aşırı aktif mesane, endostatin, galektin-3, makrofaj göç inhibitör faktör, vasküler endotelyal büyüme faktörü

VIII. ABSTRACT

Evaluation of angiogenic and inflammatory markers in overactive bladder

Aim: In this study, we aimed to evaluate the use of endostatin, galectin-3, macrophage migration inhibitory factor (MIF), and vascular endothelial growth factor (VEGF) as markers in the diagnosis of overactive bladder (OAB) and the role of these markers in angiogenic and inflammatory processes in OAB.

Materials and Methods: Between February 2020 and November 2020, 30 people who applied to the Urology clinic of Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital with OAB complaints were included in the study as the patient group and 30 people without complaints and additional diseases as the control group. Plasma and urine endostatin, galectin-3, MIF and VEGF levels were measured with ELISA in the control and patient groups. Measurements were repeated after 4 weeks of medical therapy in the patient group. The analysis of the obtained data was made using the SPSS 21.0 program.

Results: Plasma levels of endostatin, VEGF and urine levels of endostatin were significantly higher in the OAB group than in the control group ($p<0,05$).

Conclusion: These results in our study show that angiogenic process may be important in OAB pathophysiology and plasma VEGF, plasma endostatin and urine endostatin levels can be used as markers in diagnosis and treatment processes of OAB syndrome.

Keywords: Overactive bladder, endostatin, galectin-3, macrophage migration inhibitory factor, vascular endothelial growth factor

IX. KAYNAKLAR

1. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(5):5–26.
2. Cardona-Grau D, Spettel S. History of the Term “Overactive Bladder.” *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2014;9(1):48–51.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37–49.
4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff 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;87(9):760–6.
5. 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 J Urol*. 2003;20(6):327–36.
6. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn 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(6):1306–15.
7. Sarici H, Ozgur BC, Telli O, Doluoglu OG, Eroglu M, Bozkurt S. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia*. 2016;83(2):93–8.
8. İrer B, Şen V, Bozkurt O, Demir Ö, Esen A. Prevalence and Possible Risk Factors of Overactive Bladder Symptoms in Women Living in the City of İzmir. *J Urol Surg*. 2018;5(3):180–7.
9. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Jinekolojik Üroloji. In: Temel Üroloji. Dördüncü B. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. p. 533–66.
10. Zhu J, Hu X, Dong X, Li L. Associations between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;25(3):238–46.

11. Lai HH, Helmuth ME, Smith AR, Wiseman JB, Gillespie BW, Kirkali Z. Relationship Between Central Obesity, General Obesity, Overactive Bladder Syndrome and Urinary Incontinence Among Male and Female Patients Seeking Care for Their Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*. 2019;123:34–43.
12. Ahmad SM, Syed Aznal SS, Tham SW. Prevalence of overactive bladder syndrome (OABS) among women with gynaecological problems and its risk factors in a tertiary hospital, Negeri Sembilan, Malaysia: Implication for primary healthcare providers. *Malaysian Fam Physician*. 2015;10(2):2–8.
13. Tähtinen RM, Auvinen A, Cartwright R, Johnson TM, Tammela TLJ, Tikkinen KAO. Smoking and bladder symptoms in women. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):643–8.
14. Kawahara T, Ito H, Yao M, Uemura H. Impact of smoking habit on overactive bladder symptoms and incontinence in women. *Int J Urol*. 2020;1–9.
15. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MMK. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: A longitudinal study in women. *BJU Int*. 2003;92(1):69–77.
16. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004;84(3):935–86.
17. Klingler CH. Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder? *Urologia*. 2016;83(1):11–4.
18. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters C a. Campbell-Walsh Urology 10th Edition. Campbell-Walsh Urology. 2012.
19. Michel MC, Oelke M, Peters SLM. The neuro-urological connection. *Eur Urol Suppl*. 2005;4(1):18–28.
20. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor - Which is the main mechanism of action? *Eur Urol*. 2003;43(1):1–5.
21. Testa R, Guarneri L, Ibba M, Strada G, Poggesi E, Taddei C, et al. Characterization of α 1-adrenoceptor subtypes in prostate and prostatic urethra of rat, rabbit, dog and man. *Eur J Pharmacol*. 1993;249(3):307–15.
22. Palmer CJ, Choi JM. Pathophysiology of Overactive Bladder: Current Understanding. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2017;12(1):74–9.
23. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018;11(3):117–25.
24. Gratzke C, Bachmann A, Descaseaud A, Drake MJ, Madersbacher S,

- Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(6):1099–109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>
25. Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, Yokoyama O, Homma Y, Kakizaki H, et al. Clinical guidelines for overactive bladder: Guidelines. *Int J Urol*. 2009;16(2):126–42.
 26. Locher JL, Goode PS, Roth DL, Worrell RL, Burgio KL. Reliability assessment of the bladder diary for urinary incontinence in older women. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(1):32–5.
 27. Dmochowski RR, Sanders SW, Appell RA, Nitti VW, Davila GW. Bladder-health diaries: An assessment of 3-day vs 7-day entries. *BJU Int*. 2005;96(7):1049–54.
 28. Borrie MJ, Campbell K, Arcese ZA, Bray J, Hart P, Labate T, et al. Urinary retention in patients in a geriatric rehabilitation unit: prevalence, risk factors, and validity of bladder scan evaluation. *Rehabil Nurs*. 2001;26(5):187–91.
 29. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. *Eur Assoc Urol*. 2018;
 30. Afraa T Al, Mahfouz W, Campeau L, Corcos J. Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. *Int Urogynecol J*. 2012;23:681–5.
 31. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol*. 2011;59(3):387–400.
 32. Taithongchai A, Sultan AH, Thakar R. A guide to indications, components and interpretation of urodynamic investigations. *Obstet Gynaecol*. 2019;21(2):193–202.
 33. Rovner ES, Goudelocke CM. Urodynamics in the evaluation of overactive bladder. *Curr Urol Rep*. 2010;11:343–7.
 34. Coyne KS, Matza LS, Thompson C, Jumadilova Z, Bavendam T. The responsiveness of the OAB-q among OAB patient subgroups. *Neurourol Urodyn*. 2007;26:196–203.
 35. Peterson AC, Sehgal A, Crump RT, Baverstock R, Sutherland JM, Carlson K. Evaluating the 8-item overactive bladder questionnaire (OAB-v8) using item

- response theory. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(3):1095–100.
36. Tarcan T, Mangir N, Ozgur MO AC. OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması. *Üroloji Bülteni*. 2012;21:113–6.
 37. Seckiner I, Yesilli C, Mungan NA, Aykanat A, Akduman B. Correlations between the ICIQ-SF score and urodynamic findings. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(4):492–4.
 38. Karmakar D, Mostafa A, Abdel-Fattah M. A new validated score for detecting patient-reported success on postoperative ICIQ-SF: a novel two-stage analysis from two large RCT cohorts. *Int Urogynecol J*. 2017;28(1):95–100.
 39. Çentinel B, Özkan B, Can G. ICIQ-SF Türkçe versiyonu validasyon (geçerlilik) çalışması. *Turk Urol Derg*. 2004;30(3):332–8.
 40. Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract*. 2009;63(8):1177–91.
 41. Godec CJ. “TIMED voiding”-A useful tool in the treatment of urinary incontinence. *Urology*. 1984;23(1):97–100.
 42. Riesenhuber A, Boehm M, Posch M, Aufricht C. Diuretic potential of energy drinks. *Amino Acids*. 2006;31(1):81–3.
 43. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: A case-control study. *Obstet Gynecol*. 2000;96(1):85–9.
 44. Dasgupta J, Elliott RA, Doshani A, Tincello DG. Enhancement of rat bladder contraction by artificial sweeteners via increased extracellular Ca²⁺ influx. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;217(2):216–24.
 45. Beetz R. Mild dehydration: A risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:52–8.
 46. Teleman PM, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Mattiasson A. Overactive bladder: Prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(6):600–4.
 47. Nuotio M, Jylhä M, Koivisto AM, Tammela TLJ. Association of smoking with urgency in older people. *Eur Urol*. 2001;40(2):206–12.
 48. Bump RC, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(5):1213–8.
 49. Wyman JF, Fantl JA. Bladder training in ambulatory care management of

- urinary incontinence. *Urol Nurs Off J Am Urol Assoc Allied*. 1991;11(3):11–7.
50. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol*. 1948;56(2):238–48.
 51. Bø K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *Br Med J*. 1999;318:487–93.
 52. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 1998;280(23):1995–2000.
 53. Shafik A, Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol*. 2003;20:374–7.
 54. Burgio KL. Behavioral Treatment Options for Urinary Incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126(1):82–9.
 55. Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, Birder L, Bliss D, Brubaker L, et al. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(7):2271–2.
 56. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: Systematic review. *Br Med J*. 2003;326:841–4.
 57. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*. 1999;64:419–28.
 58. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*. 2004;3(1):46–53.
 59. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*. 2008;54(3):543–62.
 60. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbuhr M, Schünemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: A network meta-analytic approach. *PLoS One*. 2011;

61. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther.* 2005;27(2):144–53.
62. Yamaguchi O, Chapple CR. β 3-Adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(6):752–6.
63. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Hayakawa K, Akahane M, Ajisawa Y, et al. Functional and molecular biological evidence for a possible β 3-adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol.* 1999;126(3):819–25.
64. Andersson KE. Prospective pharmacologic therapies for the overactive bladder. *Ther Adv Urol.* 2009;1(2):71–83.
65. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *IDrugs.* 2010;13(10):713–22.
66. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: A review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):17–30.
67. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50-mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2014;113(6):951–60.
68. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2013;190(4):1320–7.
69. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296–305.
70. Leong RK, De Wachter SGG, Van Kerrebroeck PEV. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: A review. *Urol Int.* 2010;84(3):245–53.
71. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected Botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006;49(4):644–50.

72. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 2003;62(2):259–64.
73. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology*. 2004;64(5):871–5.
74. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*. 2000;164:692–7.
75. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2004;45(4):510–5.
76. Schurch B, De Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: Results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005;174(1):196–200.
77. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol*. 2005;174(3):984–9.
78. 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. *Eur Urol*. 2013;64(2):249–56.
79. Malde S, Fry C, Schurch B, Marcelissen T, Averbek M, Digesu A, et al. What is the exact working mechanism of botulinum toxin A and sacral nerve stimulation in the treatment of overactive bladder/detrusor overactivity? ICI-RS 2017. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(S4):108–16.
80. Bernstein AJ, Peters KM. Expanding indications for neuromodulation. *Urol Clin North Am*. 2005;32(1):59–63.

81. Leng WW, Morrisroe SN. Sacral Nerve Stimulation for the Overactive Bladder. *Urol Clin North Am.* 2006;33(4):491–501.
82. Cappellano F, Bertapelle P, Spinelli M, Catanzaro F, Carone R, Zanollo A, et al. Quality of life assessment in patients who undergo sacral neuromodulation implantation for urge incontinence: An additional tool for evaluating outcome. *J Urol.* 2001;166(6):2277–80.
83. Foster RT, Anoaia EJ, Webster GD, Amundsen CL. In patients undergoing neuromodulation for intractable urge incontinence a reduction in 24-hr pad weight after the initial test stimulation best predicts long-term patient satisfaction. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(2):213–7.
84. Biers SM, Venn SN, Greenwell TJ. The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int.* 2012;109(9):1280–93.
85. Khoury JM, Webster GD. Augmentation cystoplasty. *World J Urol.* 1990;8:203–7.
86. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU Int.* 2001;88(6):511–25.
87. Lucas MG, Bosch RJJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol.* 2012;62(6):1118–29.
88. Tyagi P, Barclay D, Zamora R, Yoshimura N, Peters K, Vodovotz Y, et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: A pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(3):629–35.
89. Ghoniem G, Faruqi N, Elmissiry M, Mahdy A, Abdelwahab H, Oommen M, et al. Differential profile analysis of urinary cytokines in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2011;22(8):953–61.
90. Christiaansen CE, Sun Y, Hsu YC, Chai TC. Alterations in expression of HIF-1 α , HIF-2 α , and VEGF by idiopathic overactive bladder urothelial cells during stretch suggest role for hypoxia. *Urology.* 2011;77(5):1266.e7-1266.e11.
91. Barondes SH, Cooper DNW, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem.* 1994;269(33):20807–10.
92. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: Structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10(e17).
93. Newlaczyl AU, Yu LG. Galectin-3 - A jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett.*

- 2011;313(2):123–8.
94. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(2):599–614.
 95. Talaga ML, Fan N, Fueri AL, Brown RK, Bandyopadhyay P, Dam TK. Multitasking Human Lectin Galectin-3 Interacts with Sulfated Glycosaminoglycans and Chondroitin Sulfate Proteoglycans. *Biochemistry*. 2016;55(32):4541–51.
 96. Markowska AI, Liu FT, Panjwani N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *J Exp Med*. 2010;207(9):1981–93.
 97. Markowska AI, Jefferies KC, Panjwani N. Galectin-3 protein modulates cell surface expression and activation of vascular endothelial Growth factor receptor 2 in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 2011;286(34):29913–21.
 98. Zeinali M, Adelinik A, Papian S, Khorramdelazad H, Abedinzadeh M. Role of galectin-3 in the pathogenesis of bladder transitional cell carcinoma. *Hum Immunol*. 2015;76(10):770–4.
 99. Dhanabal M, Volk R, Ramchandran R, Simons M, Sukhatme VP. Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;258(2):345–52.
 100. Digtyar A V., Pozdnyakova N V., Feldman NB, Lutsenko S V., Severin SE. Endostatin: Current concepts about its biological role and mechanisms of action. *Biochem*. 2007;72(3):235–46.
 101. Pufe T, Petersen WJ, Miosge N, Goldring MB, Mentlein R, Varoga DJ, et al. Endostatin/collagen XVIII - An inhibitor of angiogenesis - Is expressed in cartilage and fibrocartilage. *Matrix Biol*. 2004;23(5):267–76.
 102. Kim YM, Hwang S, Kim YM, Pyun BJ, Kim TY, Lee ST, et al. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J Biol Chem*. 2002;277(31):27872–9.
 103. Szarvas T, László V, Vom Dorp F, Reis H, Szendrői A, Romics I, et al. Serum endostatin levels correlate with enhanced extracellular matrix degradation and poor patients' prognosis in bladder cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(12):2922–9.
 104. Guan KP, Ye HY, Yan Z, Wang Y, Hou SK. Serum levels of endostatin and matrix metalloproteinase-9 associated with high stage and grade primary

- transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 2003;61(4):719–23.
105. Hormbrey E, Gillespie P, Turner K, Han C, Roberts A, McGrouther D, et al. A critical review of vascular endothelial growth factor (VEGF) analysis in peripheral blood: Is the current literature meaningful? *Clin Exp Metastasis*. 2002;19(8):651–63.
 106. NEUFELD G, COHEN T, GENGRINOVITCH S, POLTORAK Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13(1):9–22.
 107. Wu W, Shu X, Hovsepyan H, Mosteller RD, Broek D. VEGF receptor expression and signaling in human bladder tumors. *Oncogene*. 2003;22(22):3361–70.
 108. Cheng D, Liang B, Li Y. Clinical value of vascular endothelial growth factor and endostatin in urine for diagnosis of bladder cancer. *Tumori J*. 2012;98(6):762–7.
 109. Lue H, Kleemann R, Calandra T, Roger T, Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): Mechanisms of action and role in disease. *Microbes Infect*. 2002;4(4):449–60.
 110. Grieb G, Merk M, Bernhagen J, Bucala R. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF): A promising biomarker. *Drug News Perspect*. 2010;23(4):257–64.
 111. Meyer-Siegler KL, Leifheit EC, Vera PL. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor decreases proliferation and cytokine expression in bladder cancer cells. *BMC Cancer*. 2004;4(1):34.
 112. Vera PL, Preston DM, Moldwin RM, Erickson DR, Mowlazadeh B, Ma F, et al. Elevated Urine Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Inflammatory Bladder Conditions: A Potential Biomarker for a Subgroup of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients. *Urology*. 2018;116:55–62.
 113. Benner JS, Becker R, Fanning K, Jumadilova Z, Bavendam T, Brubaker L. Bother Related to Bladder Control and Health Care Seeking Behavior in Adults in the United States. *J Urol*. 2009;181(6):2591–8.
 114. Link CL, Steers WD, Kusek JW, McKinlay JB. The association of adiposity and overactive bladder appears to differ by gender: Results from the boston area community health survey. *J Urol*. 2011;185(3):955–63.
 115. Noblett KL, Jensen JK, Ostergard DR. The relationship of body mass index to

- intra-abdominal pressure as measured by multichannel cystometry. *Int Urogynecol J*. 1997;8(6):323–6.
116. Shen J, Tanida M, Nijima A, Nagai K. In vivo effects of leptin on autonomic nerve activity and lipolysis in rats. *Neurosci Lett*. 2007;416(2):193–7.
117. R.S.K T, T. L, M. F, D. A, A.J. C. Pelvic lipomatosis associated with proliferative cystitis occurring in two brothers. *Urology*. 2002;59(4):602.
118. Palma T, Raimondi M, Souto S, Fozzatti C, Palma P, Riccetto C. Correlation between body mass index and overactive bladder symptoms in pre-menopausal women. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(2):111–7.
119. Irwin DE, Abrams P, Milsom I, Kopp Z, Reilly K. Understanding the elements of overactive bladder: Questions raised by the EPIC study. *BJU Int*. 2008;101(11):1381–7.
120. Hsiao SM, Shih JC, Lee CN, Lin HH. Comparison of vascularization and overall perfusion of the bladder wall between women with and without overactive bladder syndrome. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):7549. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-64532-0>