



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMLU OLGULARDA İDRARDA VE SERUMDA PRO-
BNP, ANP, PROKALSİTONİN, NGF, BDNF DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULAR İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur TENGİLİMOĞLU

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cenk YAŞA

İSTANBUL
2024



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMLU OLGULARDA İDRARDA VE SERUMDA PRO-
BNP, ANP, PROKALSİTONİN, NGF, BDNF DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULAR İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur TENGİLİMOĞLU

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cenk YAŞA

İSTANBUL
2024

BEYAN

“Aşırı Aktif Mesane Sendromlu Olgularda İdrarda ve Serumda PRO-BNP, ANP, Prokalsitonin, NGF, BDNF Düzeylerinin Klinik Bulgular ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmam tezin planlanmasından yazıma kadar bütün safhalarda bilimsel ahlak ve değerlere sahip çıkılarak tarafımca yazılmıştır. Tezin fikir ve hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynak listesine aldığımı beyan ederim.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 24.05.2024 tarihinde, 10 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Dr. Onur Tengilimoğlu

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen; bilgi, görgü ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan, bana sonsuz hoşgörü, sevgi ve sabırla yaklaşan, zor günlerimde yanımda hissettiğim başta tez danışmanım Prof. Dr. Cenk Yaşa olmak üzere bölüm başkanımız Prof. Dr. Recep Has'a ve eğitim sürecim boyunca desteklerini hiç esirgemeyen Prof. Dr. Funda Güngör Uğurlucan'a, Prof. Dr. Özlem Dural'a, Doç. Dr. Hamdullah Sözen'e, Doç. Dr. Tuğba Saraç Sivrikoz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum daha sonra hocam olan ve tüm asistanlık sürecinde yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi İnci Sema Güzgün'e ve Dr. Öğr. Üyesi İpek Evrücke'ye bana kattıkları her şey için çok teşekkür ederim.

Kendilerini tanıma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Atıl Yüksel'e, Prof. Dr. Halil Saygılı'ya Prof. Dr. Alkan Yıldırım'a, Prof. Dr. Ahmet Büyükören'e, Prof. Dr. Yavuz Salihoğlu'na, Prof. Dr. Cemil Akgül'e, Prof. Dr. Süleyman Engin Akhan'a, Prof. Dr. Samet Topuz'a, Prof. Dr. İbrahim Kalelioğlu'na, Doç. Dr. Burçin Karamustafaoğlu Balcı'ya, Dr. Öğr. Üyesi Yağmur Minareci 'ye, Prof. Dr. Mukadder Orhan Sungur'a ve bugüne kadar birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm yan dal uzmanlarına teşekkür ederim.

İhtiyaç duyduğum her an yardımını hiç esirgemeyen, tecrübesi ile rehberliği ve teze olan katkıları nedeniyle laboratuvar sorumlu hocalarım Prof. Dr. Canan Küçükgergin ve Doç. Dr. İlknur Bingül başta olmak üzere Arş. Gör. Dr. Enes Yılmaz ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim. Asistanlık süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, her gün kendilerinden bir şeyler öğrendiğim ve gittiklerinde çok özlediğim başta primer kıdemlim Op. Dr. Atacem Mert Aytekin olmak üzere Op. Dr. Savcı Bekir Telek'e, Op. Dr. Nihat Demirkol'a, Dr. Hevra Ekin Ulusoy'a Op. Dr. Mehtap Akın Efe'ye Op. Dr. Müge Ateş Tıkız'a, Op. Dr. Pelin Kundakçı'ya, Op. Dr. Muhterem Melis Cantürk'e, Op. Dr. Leyla Abdizade'ye ve değerli asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Kliniğimizde çalışan tüm ebe, hemşire, sekreter, personel, güvenlik görevlerine her zaman yanımda olup arkadaş, abi kardeş, anne oğul gibi hissettirdikleri için çok teşekkür ederim.

Hayattaki en büyük şansım olan aileme üzerimdeki sonsuz emekleri için teşekkür ederim.

Dr. Onur Tengilimoğlu

İÇİNDEKİLER

BEYAN	vi
ÖNSÖZ	vii
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ABSTRACT	xv
ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Epidemiyoloji	6
2.2. AAM Sendromunun Patofizyolojisi	7
2.3. Hasta Değerlendirmesi	8
2.3.1. Mesane Günlüğü	10
2.3.2. Anketler	11
2.3.3. Ürodinami	12
2.4. Tedavi Seçenekleri	12
2.4.1. Konservatif Yaklaşım	12
2.4.2. İlaç Tedavisi	13
2.4.2.1. Antimuskarinik İlaçlar	13
2.4.2.2. Transdermal Oksibütinin Formülasyonları	14
2.4.2.3. β 3-Adrenerjik Agonist	15
2.4.2.4. Mirabegron	15

2.4.2.5. Vibegron	15
2.4.2.6. Kombinasyon Tedavileri	16
2.4.2.7. Desmopressin	16
2.4.2.8. Östrojen	16
2.4.3. Botulinum Toksini A	16
2.4.4. Nöromodülasyon ve Sinir Uyarımı	17
2.5. Cerrahi Tedaviler	18
2.6. Potansiyel Biyobelirteçler	18
2.6.1. Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor (NGF))	19
2.6.2. Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF))	19
2.6.3. Atrial Natriüretik Peptid (ANP)	19
2.6.4. Pro-Beyin Natriüretik Peptidi (Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP))	20
2.6.5. Prokalsitonin (PCT)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışmanın Popülasyonu	22
3.2. Çalışmada Kullanılan Anketler	23
3.3. Etik Onay	23
3.4. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	24
3.5. Çalışmada Kullanılan Malzeme ve Cihaz Listesi	24
3.6. Örneklerin Çalışılması	25
3.6.1. ELISA Reaktiflerini Hazırlama	26
3.6.2. Elisa Protokolü	26
3.7. İstatistiksel Yöntemler	27
4. BULGULAR	28

4.1. Serum ve İdrar Laboratuvar Analizlerine Ait Bulgular	28
4.2. Anket Sonuçlarının Analizine İlişkin Bulgular	31
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKÇA	49
EKLER	58
Ek 1. Etik kurul raporu	58
Ek 2. II2Q-7 Testinin Gönüllülere Yöneltilen Türkçe Çevirisi	59
Ek 3. UDI-6 Testinin Gönüllülere Yöneltilen Türkçe Çevirisi	60
Ek 4. KİNG Sağlık Anketinin Gönüllülere Yöneltilen Türkçe Çevirisi	61
Ek 5. KİNG Sağlık Anketi Hesaplama Skoru	62
Ek 6. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) Testinin Gönüllülere Yöneltilen Türkçe Çevirisi	63
Ek 7. BECK Depresyon Envanterinin Gönüllülere Yöneltilen Türkçe Çevirisi	65
Ek 8. Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi	66
Ek 9. International Consultation on Incontinence Questionnaire- Female Lower Urinary Tract Symptoms (ICIQ-FLUTS) Anketi Gönüllülere Yöneltilen Türkçe Çevirisi	67
Ek 10. Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Cinsel Fonksiyon Sorgulama Formu (PISQ-12)	71
ÖZGEÇMİŞ	72

KISALTMALAR

AAM	Aşırı Aktif Mesane
ACOG	The American Obstetricians & Gynecologists
AHA	The American Heart Association
AÜSS	Alt Üriner Sistem Semptomları
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
CRP	C Reactive Protein
DO	Detrusor Overactivity
FSFI	Kadın Cinsel Fonksiyon Endeksi
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometri
ICIQ-FLUTS	International Consultation on Incontinence Questionnaire - Female Lower Urinary Tract Symptoms
IIQ-7	Incontinence Impact Questionnaire-7
IUGA	International Urogynecological Association
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KSA	King Sağlık Anketi
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MCP	Multiple Country Publications
MUI	Mikst Üriner İnkontinans
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide+H
NGF	Nerve Growth Factor
PAG	Periacuaductal Grey
PBS	Ağrılı Mesane Sendromu
PISQ-12	Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Cinsel Fonksiyon Sorgulama Formu (PISQ-12)
PMC	Pontin İşeme Merkezi
POP-Q	Pelvic Organ Prolapse Quantification
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PTNS	Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu
PMR	İşeme Sonrası Rezidüel
QoL	Quality of Life

ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Rölatif Risk
SCP	Single Country Publications
SNM	Sakral Nöromodülasyon
SSI	Sandvik Severity Index
SUI	Stres Üriner İnkontinas
UDI-6	The Urogenital Distress Inventory-6
UÜİ	Urge Üriner İnkontinans
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. AAM'nin Kökeninde Yer Alan Mekanizmaların Şematik Açıklaması (MSS, merkezi sinir sistemi).....	7
---	---



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Aşırı Aktif Mesanenin Ayırıcı Tanısı.....	9
Tablo 2. Mesane Fonksiyonunu Etkileyebilecek Yaygın İlaç Listesi.....	10
Tablo 3. AAM'de Kullanımdaki Anketler	11
Tablo 4. Aşırı Aktif Mesanede Kullanılması Önerilen Antimuskarinik Ajanlar.....	14
Tablo 5. Katılımcılar.....	22
Tablo 6. Çalışma Popülasyonu ve Dışlama Kriterleri	23
Tablo 7. Çalışmada Kullanılan Malzemeler	24
Tablo 8. Çalışmada Kullanılan Cihazlar.....	25
Tablo 9. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri (N=80).....	28
Tablo 10. Araştırma Değişkenleri İçin Açıklayıcı İstatistik ve Test Bulguları	29
Tablo 11. KİNG Sağlık Anketi Açıklayıcı İstatistikleri	31
Tablo 12. Urogenital Distress Inventory-UDI-6 Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi.....	32
Tablo 13. PISQ-12 Sağlık Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi	32
Tablo 14. IIQ-7 Sağlık Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi	32
Tablo 15. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi	33
Tablo 16. ICIQ-FLUTS Anket Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi.....	33
Tablo 17. BECK Depresyon Envanteri Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi.....	33
Tablo 18. Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi	34

ABSTRACT

Objective: In cases of overactive bladder (OAB) syndrome, it was aimed to investigate whether the levels of NT-proBNP (N-terminus pro-B-type natriuretic peptide), ANP (Atrial natriuretic peptide), Procalcitonin, NGF (Nerve growth factor), BDNF (Brain derived neurotrophic factor) in urine and serum can be used as biomarkers in the diagnosis of the disease by comparing them with the control group.

Materials and Methods: The volunteers who participated in the study were selected from among the patients who applied to the Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul University Faculty of Medicine, Gynecology Polyclinic due to any gynecological complaint. The volunteers were evaluated in two groups according to their lower urinary tract symptoms. The first group consisted of patients who applied to the gynecology polyclinic and were diagnosed with OAB syndrome as a result of the evaluation, and the second group consisted of patients who applied to the gynecology polyclinic and were not diagnosed with OAB syndrome. All women over the age of 18 were included in the study. Participants who were currently pregnant, had pelvic organ prolapse stage 2 and above, had post-void residual urine volume ≥ 100 ml, had urinary tract infection, were under follow-up or treatment due to urolithiasis, had a history of pelvic radiotherapy, had any neurological disease, diabetes, history of malignancy, liver failure, kidney failure, metabolic disease, cardiac disease and received anticholinergic treatment within the last 3 months were excluded from the study. All volunteers included in the study were informed about their participation in the study and voluntary consent forms were filled. Basic demographic characteristics of all patients were recorded. Routine urogynecological examinations and initial assessment tests were performed on the patients. In this context, detailed histories were taken and three-day urine (bladder) diaries were evaluated. Urine samples were taken from midstream urine and serum samples from venous blood from all volunteers participating in the study and parameter levels were measured by ELISA method.

Conclusion: As a result of the analysis of proBNP, ANP, procalcitonin, NGF, BDNF levels in urine and serum taken from the volunteers who participated in this study, significant differences were found between the patient group and the control group in terms of serum ANP, serum BDNF, urine ANP and urine NT-proBNP variables ($32.7 \text{ pg/ml} \pm 5.19 \text{ pg/ml}$ vs $28.02 \text{ pg/ml} \pm 6.13 \text{ pg/mg}$, $p < 0.05$; $647.7 \text{ pg/ml} \pm 441.45 \text{ pg/ml}$ vs $402.53 \text{ pg/ml} \pm 223.95$

pg/ml, $p<0.05$; $30.2 \text{ pg/ml} \pm 17.97 \text{ pg/ml}$ vs $11.53 \text{ pg/ml} \pm 16.04$, $p<0.05$; $0.52 \text{ ng/ml} \pm 0.63 \text{ ng/ml}$ vs 0.15 ng/ml vs 0.11 ng/ml , $p<0.05$). No statistically significant difference was found between the groups in other serum and urine variables.

In the diagnosis of OAB syndrome, urine ANP and NT-proBNP values can be used in addition to serum ANP and BDNF. However, larger studies are needed for definitive results.

Keywords: Overactive bladder syndrome, Urinary incontinence, Urgency, Nocturia



ÖZET

Amaç: Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu olgularında, idrar ve serumda NT-proBNP (N-terminus pro-B-type natriuretic peptide), ANP (Atrial natriüretik peptid), Prokalsitonin, NGF (Nerve growth factor), BDNF (Brain derived neurotrophic factor), düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanarak hastalığın tanısında biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılan gönüllüler İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne herhangi bir jinekolojik şikâyet sebebiyle başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Gönüllüler alt üriner sistem semptomlarına göre iki grupta değerlendirilmiştir. Birinci grup jinekoloji polikliniğine başvurmuş ve yapılan değerlendirme sonucunda AAM sendromu tanısı konulan hastalardan, ikinci grup ise jinekoloji polikliniğine başvurmuş AAM sendromu tanısı konulmayan hastalardan oluşmuştur. Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan tüm kadınlar dahil edilmiş olup, mevcut gebeliği olan, evre 2 ve üzeri pelvik organ prolapsusu olan, işeme sonrası rezidüel idrar volümü ≥ 100 ml olan, üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen, ürolitiazis nedeni ile takip veya tedavi altında olan, pelvik radyoterapi öyküsü olan, herhangi bir nörolojik hastalığı, diyabet, malignite öyküsü, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, metabolik hastalığı, kardiyak hastalığı olan ve son 3 ay içerisinde antikolinergik tedavi alan katılımcılar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin tümü çalışmaya katılımları ile ilgili bilgilendirilmiş ve gönüllü onam formları doldurulmuştur. Tüm hastaların temel demografik özellikleri kaydedilmiştir. Hastalara rutin ürojinekolojik muayeneleri ve başlangıç değerlendirme testleri yapılmıştır. Bu kapsamda ayrıntılı hikâyeleri alınmış ve üç günlük idrar (mesane) günlükleri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden idrar örnekleri orta akım idrardan, serum örnekleri ise venöz kandan alınmış olup, parametre düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Bu çalışmaya katılan gönüllülerden alınan idrar ve serumda proBNP, ANP, Prokalsitonin, NGF, BDNF düzeylerinin analizleri sonucunda serum ANP, serum BDNF, idrar ANP ve idrar NT-proBNP değişkenlerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuş olup ($32.7 \text{ pg/ml} \pm 5.19 \text{ pg/ml}$ vs $28.02 \text{ pg/ml} \pm 6.13 \text{ pg/mg}$,

$p<0.05$; $647.7 \text{ pg/ml} \pm 441.45 \text{ pg/ml}$ vs $402.53 \text{ pg/ml} \pm 223.95 \text{ pg/ml}$, $p<0.05$; $30.2 \text{ pg/ml} \pm 17.97 \text{ pg/ml}$ vs $11.53 \text{ pg/ml} \pm 16.04$, $p<0.05$; $0.52 \text{ ng/ml} \pm 0.63 \text{ ng/ml}$ vs 0.15 ng/ml vs 0.11 ng/ml , $p<0.05$),diğer serum ve idrar değişkenlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Sonuç:AAM sendromu tanısında serum ANP ile BDNF yanında idrar ANP ve NT-proBNP değerleri kullanılabilir. Ancak kesin sonuç için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane sendromu, Üriner inkontinans, Sıkışma, Nokturi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu hem erkek hem de kadınlarda yaşam kalitesi üzerinde pek çok olumsuz etkisi olan kronik bir tıbbi durumdur. AAM günlük aktivitelerin performansını ve iş, seyahat, fiziksel egzersiz, uyku ve cinsel fonksiyon gibi sosyal fonksiyonları etkilemektedir. Uluslararası Kontinans Derneği tarafından AAM tanımı "İdrar yolu enfeksiyonu veya diğer belirgin patolojilerin yokluğunda, acil idrar kaçırmanın eşlik ettiği veya etmediği, genellikle sıklık ve noktürinin eşlik ettiği, idrar aciliyetinin karakteristik semptomu olan bir durum" olarak güncellenmiştir (1).

Ulusal Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme çalışmasında, katılımcıların yaklaşık %17'sinin AAM kriterlerini karşıladığı ortaya çıkarılmıştır. Her ne kadar bu durumun 33 milyon kadar yetişkin Amerikalıyı etkilediği tahmin edilse de, birçok hasta utanç veya bilgi eksikliği nedeniyle yardım aramaktan kaçındığından, gerçek sayı çok daha yüksek olabilir (2,3).

Aciliyet (urgensi), AAM tanısında anahtar semptom olup, gündüz sık idrara çıkma isteği, noktüri ve idrar kaçırma ile yakından ilişkilidir. Noktüri en rahatsız edici semptom olarak bildirilmektedir. Noktürinin özellikle yaşlı popülasyon grubunda uyku kalitesinin azalması, sürekli yorgunluk hissi, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin azalması, gece kalkıp tualete yetişme sürecinde düşmeler, kırıklar ve depresyon ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (4,5).

AAM çocukları ve genç yetişkinleri etkileyebilse de bu durum en çok 40 yaş üstü hastalarda görülmektedir. AAM, erkeklerde de görülebilmekle birlikte, kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Bilinen risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite, çay ve kahve gibi diüretik içeceklerin tüketiminin fazlalığı, sigara kullanımı ve menopoza yer almaktadır (6).

Yaşlı hastalarda AAM'nin sıklığı ve sonuçları daha belirgin olduğundan, bu popülasyon grubunun şikayetleri daha dikkatli değerlendirilmelidir. Bu durumun zorluğu, bazı risk faktörlerinin henüz tam olarak bilinmemesi nedeniyle uygun tedavi yöntemlerinin daha fazla araştırılmasını gerektirmesinden kaynaklanmaktadır (3).

AAM'nin yaşam kalitesi üzerine etkileri konusunda yapılan birçok çalışmada astım, diyabet, depresyon, kronik hipertansiyon gibi kronik hastalıklara göre AAM grubundaki hastaların yaşam kalitelerinin daha fazla olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür (7).

AAM'nin nedenleri tam olarak anlaşılamamış olup, semptomlar hastalar arasında farklılık gösterebilir ve kafa karıştırıcı olabilir. Tam bir iyileşme genellikle nadirken AAM sendromuna sahip bir hastanın yönetimi, tedavi seçeneklerini hastanın durumuna göre uyarlama gerekliliği nedeniyle hekimler için zorlu bir görevdir. Bununla birlikte, hasta memnuniyeti ve genel semptomların %50 oranında iyileştirilmesi birçok hastada hedeflenen amaçtır (3).

AAM sendromunun görülme sıklığı, yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri ve maliyet yükü açısından önemli bir halk sağlığı konusudur. Bu yüzden tanısının net bir biçimde ortaya koyulması ve hastalığın tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için objektif bir laboratuvar testine duyulan ihtiyaç, günümüzde önemli bir araştırma konusu olarak öne çıkmaktadır.

Günümüzde AAM sendromu tanısında biyobelirteç kullanımını muhtemelen ürokinamik incelemenin yerini alarak tanıya yardımcı olması, hastalığın şiddetini belirleme imkanı ve potansiyel olarak tedaviye yanıtı değerlendirmede katkı sağlayabileceği yönünde görüşler öne çıkmaktadır. Şu ana kadar en umut verici biyobelirteçler arasında üriner NGF (Nerve Growth Factor) ve BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) bulunurken, prostaglandinler, üriner sitokinler ve CRP (C-reactive protein) gibi biyobelirteçler üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir (8). Ancak, henüz tanı koydurma niteliği ile hasta takibi ve medikal tedaviye direncin öngörülmesi konularında uygun bir belirteç belirlenememiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Aşırı aktif mesane (AAM) ertelenmesi kolay olmayan, ani ve zorlayıcı bir idrar yapma isteğinin temel belirti olduğu bir semptom kompleksidir. Bu durum, urge üriner inkontinans (UÜİ) ile birlikte olabileceği gibi sıklıkla noktüride bu semptomla eşlik eder. AAM tanısı bir dışlama tanısı olup semptomlar, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) veya diğer belirgin patolojilerin yokluğunda ortaya çıkmalıdır. AAM, UÜİ varlığına göre genellikle kuru ve ıslak formlar olarak ikiye ayrılmaktadır. AAM sendromu klinik bir tanı olup ürodinamik detrüsör aşırı aktivitesi ile karıştırılmamalıdır. Ürodinamik detrüsör aşırı aktivitesi dolum sistometrisi sırasında istemsiz detrüsör kasılmalarının ürodinamik olarak gösterilmesidir. Bu durum AAM'nin bir alt kümesi olarak değerlendirilmekte olup OAB popülasyonunun büyük bir kısmında bulunmayabilir (9).

Uluslararası Ürojinekoloji Birliği (IUGA) ve Uluslararası Kontinans Cemiyeti (ICS) ortak terminoloji raporu, AAM'yi "İYE veya başka belirgin bir patoloji olmaksızın, genellikle sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği aciliyet" olarak tanımlamaktadır (1).

Aciliyet IUGA/ICS tarafından "ertelenmesi zor, ani, zorlayıcı bir idrar yapma isteği şikayeti" olarak tanımlanmaktadır. Aciliyet, AAM'nin ayırt edici semptomu olarak kabul edilir; ancak öznel doğası göz önüne alındığında, araştırma veya klinik amaçlar için kesin olarak tanımlanması veya ölçülmesinin zor olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, AAM tedavileriyle ilgili birçok çalışma, denemelere dahil edilmek ve tedavi yanıtını ölçmek için diğer ölçümlere (örn. 24 saatlik idrar sıklığı, AÜİ atakları) dayanmaktadır (1).

Gündüz idrar sıklığında artış IUGA/ICS tarafından "uyanık olunan saatlerde normalden daha sık işeme şikayeti" olarak tanımlanmaktadır. Gündüz işeme sayısı işeme günlüğü veya kendi kendine raporlama ile güvenilir bir şekilde ölçülebilir. Geleneksel olarak, uyanık olunan saatlerde yedi miksiyon epizodu normal kabul edilmektedir, ancak bu sayı uyku saatleri, sıvı alımı, komorbid tıbbi durumlar ve diğer faktörlere bağlı olarak oldukça değişkendir (1).

Noktüri, "işeme ihtiyacı nedeniyle uykunun bir veya daha fazla kez bölünmesi" şikayetidir. Her işemeden önce ve sonra uyku gelir. " Gündüz sıklığı gibi noktüri de multifaktöriyel bir semptomdur ve genellikle AAM ile ilgisi olmayan faktörlere bağlıdır (örn. gece aşırı idrar üretimi, yatmadan önce sıvı alımı)(1).

ÜÜİ, "aciliyet (yani, ani ve zorlayıcı bir işeme isteği) ile ilişkili istemsiz idrar kaçağı şikayetidir." İnkontinans epizodları bir günlükle veya öz bildirimle güvenilir bir şekilde ölçülebilir ve idrar kaçağının miktarı ped sayımlarıyla tahmin edilebilir (1).

2.1. Epidemiyoloji

Farklı etnik kökenlere sahip coğrafi bölgelerde yapılan nüfus temelli çalışmalarda AAM'nin yetişkin nüfusun yaklaşık %12-20'sini etkilediği sonucuna varılmıştır. Prevalans yaşla birlikte artmakta olup 70 yaşın üzerinde nüfusun %40'ından fazlasını etkilemektedir (10).

Hem erkeklerde hem de kadınlarda görülme sıklığı çok benzer olmakla birlikte, yaş arttıkça prevalans erkeklerde biraz daha yüksek görülmektedir. Diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon, kardiyak sorunlar, dislipidemi gibi komorbiditeler ve sigara ya da yüksek miktarda alkol kullanımı gibi yaşam tarzı seçimleri AAM prevalansını artırmaktadır. Yıllık insidans %3,7 ile %8,8 arasında tahmin edilmektedir (11).

Birçok bireyde AAM semptomları zamanla değişken olabilmekte, kendiliğinden azalıp artabildiği gibi uzun süre devam edebilir (12).

İsveçliler arasında, kuru AAM'li kadınların %28'i ve erkeklerin %12,6'sı sırasıyla 16 ve 11 yıl içinde ıslak AAM'ye ilerlemiştir. AAM semptomları yaşlı kadınlarda daha kalıcı olma eğilimindedir (6).

İster kuru ister ıslak olsun, AAM yaşam kalitesini, uyku düzenini ile kalitesini, ruh sağlığını ve cinsel aktiviteyi önemli ölçüde etkileyen bir sendromdur (13).

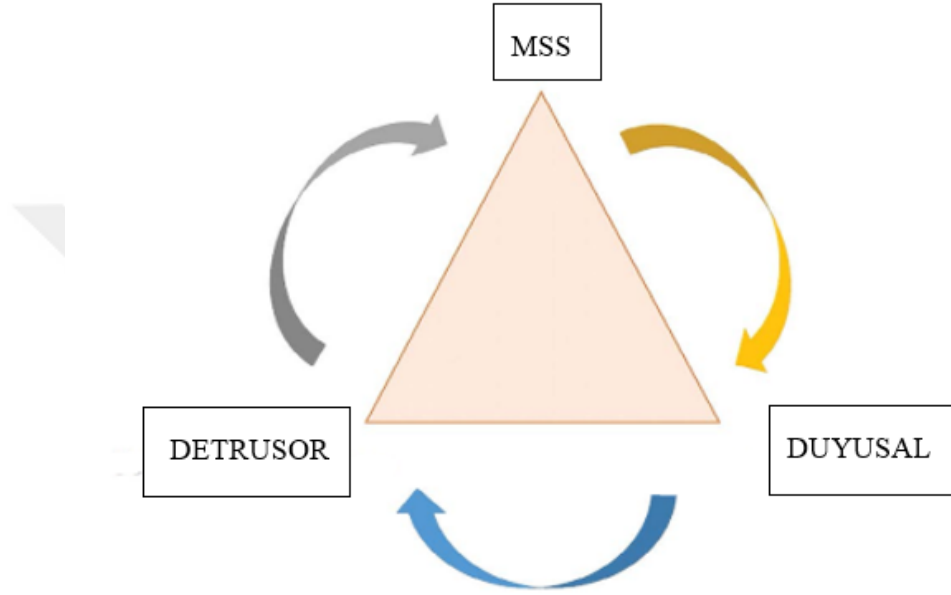
Özellikle 65 yaş üstü olan AAM hastaları, tekrarlayan düşme ve kırıklarla karşılaşma açısından ciddi riski altındadırlar (14).

AAM iş üretkenliğini bozmakla birlikte bireyin işe devamsızlığına da neden olmaktadır. Hastaların nerede çalışacağı ve ne zaman emekli olacağı gibi önemli kararlar da olumsuz yönde etkilenebilir. Ayrıca sağlık harcamalarını da önemli oranda etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde AAM ile ilgili doğrudan ve dolaylı yıllık maliyetlerin günümüzde 80 milyar doları geçtiği tahmin edilmektedir (15).

2.2. AAM Sendromunun Patofizyolojisi

AAM'yi açıklamak için geleneksel olarak miyojenik, nörojenik ve duyuşal mekanizmalar öne sürölmektedir.

Bununla birlikte, üç hipotezin kombinasyonu birçok durumda birbirlerini desteklemektedir. Şekil 1'de AAM'nin kökeninde yer alan mekanizmaların şematik açıklaması yer almaktadır.



Şekil 1. AAM'nin Kökeninde Yer Alan Mekanizmaların Şematik Açıklaması (MSS, merkezi sinir sistemi).

Miyojenik hipotez, mesane çıkışı obstrüksiyonundan sonra görölebildiği gibi kısmi kolinerjik denervasyonun, düz kas hücrelerinin yüzeyindeki muskarinik reseptörlerin ekspresyonunu artırarak asetilkoline karşı aşırı duyarlılığa yol açtığı fikrini kabul edilmektedir. Bu hipotezde kaynağı ne olursa olsun az miktarda nörotransmitter varlığında dahi güçlü detrusor kasılmaları görölmektedir (16).

Hala tam olarak anlaşılamamış diğer miyojenik mekanizmalar arasında, Ca^{++} 'ya karşı miyozin hafif zincir duyarlılığını arttırdığına inanılan Rho-kinazın aşırı ekspresyonu, interstisyel hücreler arasında artan bağlantı ve $\beta 3$ adrenerjik reseptör (AR) geninin polimorfizmi yer almaktadır (17).

Duyusal hipotez, afferent sinirlerdeki değişikliklerin mesane ve üretradan MSS'ne aşırı duyuşal bilgi ileterek aciliyet hissine yol açtığını varsaymaktadır.

Duyusal girdiler sonucunda adenozin trifosfat (ATP) ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımı gerçekleştirilir. Bu süreçte, mesane ve üretra ürotelyumu ile afferent sinir terminalleri arasında etkileşim meydana gelmektedir (18).

AAM hastalarında sinir büyüme faktörü (NGF) ve diğer nörotrofinlerin fazlalığı, doğal uyaranlara karşı gelişmiş bir yanıtla afferent liflerin hassaslaştığına işaret etmektedir. NGF ve nörotrofinler, dolum fazı sırasında meydana gelen ve duyu sinirleri tarafından potansiyel olarak tespit edilebilen düşük yoğunluklu düz kas kasılmalarına neden olmaktadır (19).

Ayrıca üriner mikrobiyota, ATP gibi uyarıcı bileşikler salgılayarak afferent sinirlerin hassaslaşmasına katkıda bulunabilir (20).

MSS hipotezi, pontin işeme merkezinin (PMC) ve periaquaeduktal gri cevherin (PAG) depolama ve işeme işlevini ve depolamadan işeme moduna geçiş için doğru anı kontrol etmedeki önemli rolünün olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, MSS işlev bozuklukları, işeme refleksinin başlangıcında istenmeyen sonuçlar doğurabilir.

Güçlü idrar yapma hissi ile ilişkili yüksek dolum hacimlerinde beyin görüntüleme teknikleri kullanıldığında, AAM'li kadınlarda anterior singulat kortekste abartılı bir aktivasyon paterni göstermiştir. Bu aşırı aktivasyon paterninin güçlü bir duygusal tepki olduğunu düşündürmektedir.

Miksiyon merkezi, periaquaeduktal gri cevherin, talamus, insula, dorsolateral prefrontal korteks ve hipotalamusta anormal aktivasyonlar meydana gelebilmektedir (21).

2.3. Hasta Değerlendirmesi

Bir semptom kompleksi olarak AAM değerlendirilmesi, alt üriner sistem semptomlarının varlığına, şiddetine, tedavi geçmişine, yaşa, cinsiyete ve mesleki aktivite bağlamında rahatsızlık derecesine bakılarak ayrıntılı bir öykü alınarak başlanılmalıdır. Kafeinli içecekler, alkol tüketimi, sıvı alımı ve sigara alışkanlıkları da dahil olmak üzere hastanın yaşam tarzı dikkate alınmalıdır.

Hastanın beklentileri, tedaviye beklenen uyumu ve ilaçların neden olduğu olası yan etkilere yönelik geri bildirimleri de dikkate alınmalıdır. Hastaların yaklaşık yarısı AAM semptomlarının yaşlanmanın doğal ve normal bir parçası olduğuna inanmakla birlikte tıbbi yardım almayı birkaç yıl geciktirmektedir. Bu süre zarfında idrara çıkma sıklığını artırma,

sıvı alımını azaltma, ped kullanma ve giysileri ayarlama gibi adaptif davranışlar sıklıkla geliştirilir (22).

Bilişsel durumun değerlendirilmesinin özellikle yaşlı hastalarda oldukça gerekli olup bu bilişsel bozukluklar, tıbbi tedavinin anlaşılmasını ve hatırlanmasını zorlaştırabileceği gibi belirli bir farmakolojik ajan sınıfının kullanımını kontrendike hale getirebilir (23).

Stress üriner inkontinansı ile ilişkili semptomlar veya mesane çıkış obstrüksiyonunu düşündüren işeme semptomları ile aşıkâr hematüri öyküsü ya da mesane kanseri veya taşını düşündüren diğer semptomlar, vajinal duvar prolapsusunu düşündüren semptomlar, nörolojik hastalık ve cinsel ilişkiye bağlı idrar kaçırma dahil bağırsak ve cinsel işlev bozukluğu araştırılmalıdır. Hastanın komorbiditeleri ve kullanmış olduğu ilaçları kaydedilmelidir (23).

Tablo 1’de AAM’nin ayırıcı tanısı yer almaktadır.

Tablo 1. Aşırı Aktif Mesanenin Ayırıcı Tanısı

1	Poliüri ve nokturnal poliüri
2	Bakteriyel sistit
3	Stress üriner inkontinans
4	Mesane kanseri
5	Mesane taşları
6	Mesane çıkışı tıkanıklığı
7	Kronik idrar retansiyonu
8	Atrofik vajinit
9	Vajinal prolapsus
10	İnterstisyel sistit veya ağrılı mesane sendromu

Tablo 2’de mesane fonksiyonunu etkileyebilecek yaygın ilaç listesi yer almaktadır. Diabetes mellitus, metabolik sendrom, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş pelvik cerrahi ile nörolojik hastalık (örneğin multipl skleroz, Parkinson hastalığı) ve ilgili tedavi, özellikle optimizasyon düşünülüyorsa, not edilmelidir (23).

Tablo 2. Mesane Fonksiyonunu Etkileyebilecek Yaygın İlaç Listesi

1	Antikolinerjikler
2	Antidepresanlar
3	Anksiyolitikler
4	Kolinesteraz inhibitörleri
5	Diüretikler
6	Alfa adrenerjik antagonistler
7	Kalsiyum kanalı antagonistleri
8	Antiparkinson preparatları
9	Antipsikotikler
10	Opioidler

Fizik muayenede mutlaka mesane palpasyonunu, öksürük testini de içeren pelvik muayene, atrofi ve prolapsus açısından vajinal muayene yapılmalıdır. İşeme sonrası rezidüel (PMR) ölçümü özellikle işeme semptomları AAM'ye eşlik ettiğinde veya mesane boşalmasının bozulduğundan şüphelenildiğinde yapılmalıdır. Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda normalde PMR < 100 ml olarak görülmektedir (24).

İdrar tahlilinde infeksiyon, subklinik hematüri ve glikozüri varlığı dışlanmalıdır. AAM hastalarının ilk değerlendirilmesinde üst ve alt üriner sistem görüntülemesi önerilmemektedir. AAM hastalarının araştırılmasına görüntülemede mesane veya detrusor duvar kalınlığını dahil etmek için yeterli kanıt yoktur (25).

2.3.1. Mesane Günlüğü

3-7 günlük mesane günlüklerinin, gündüz idrar yapma sıklığı ve noktüri tahmininin doğruluğunu arttırmakla birlikte hasta danışmanlığında oldukça faydalı olduğu bilinmektedir (25). Hastalar noktüriyi doğru bir şekilde bildirme eğiliminde olsalar da hastaların yarısı gündüz idrar sıklığını olduğundan fazla tahmin etme eğilimindedir. Mesane günlükleri, noktürnal poliüri ve total poliüri tanısı için de gerekmektedir. İnkontinans şiddeti arttıkça bu bilgilerin doğruluğu da azalacaktır. Karmaşık mesane günlüklerine hasta uyumu yeterli olmayabilir (26).

2.3.2. Anketler

Anketler bilgi toplamının sistematik bir yolu olarak görülmektedir. Semptomların, ne kadar şiddetli oldukları ile sebep oldukları rahatsızlığın şiddetinin ölçülmesini sağlarlar. Hatta bazı anketler kadınlarda üriner inkontinans çeşitlerini ayırt etme potansiyeline sahiptir (27). Anketler araştırmalarda temel bir role sahiptir ancak günlük uygulamada kullanımları düşüktür. AAM'de semptomatik kontrol için antimuskarinik ilaçların vazgeçilmez olduğu ve entelektüel bozulma riski taşıyan yaşlı hastalarda antikolinerjik yükün tahmini ile uygun yöntemlerle düzenli bilişsel değerlendirme için anketler yeterli olabileceği belirtilmektedir (27). En çok kullanılan anketlerin bir özeti Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. AAM'de Kullanımdaki Anketler*

Semptom ölçümleri ve sağlıkla ilgili ölçümler
ICIQ-UI Kısa Form, ICIQMLUTS, IIQ, IOQ, I-QOL (ICIQ-Uqol), ISS, KHQ, LIS, N-QoL, OAB-q SF, OAB-q (ICIQOABqol), PFDI ve PFDI-20, PFIQ ve PFIQ-7, PRAFAB, UISS, YIPS ICIQFLUTS, Contilife, EPIQ, IIQ-7, M-ISI, MUDI, MUSIQ, IOQ, UIHI ISQ, UIQ
Hasta memnuniyeti ölçümü (hastanın tedavi memnuniyeti ölçümü)
TBS BSW, OAB-S, EPI, OABSAT-q, PPQ GPI, PSQ Hedefe ulaşma ölçekleri SAGA
Tarama araçları (Üİ olan hastaları belirlemek için kullanılır)
ABSST, B-SAQ, OAB-SS, OABV8, OAB-V3, QUID, USP ISQ, 3IQ, CLSS, MESA
Semptom rahatsızlığı ve genel rahatsızlığın değerlendirilmesi
PPBC, UDI veya UDI-6, LUSQ, PGI-I, ve PGI-S PFBQ, SSI ve SII PMSES, POSQ, UI-4
Aciliyetin etkisinin değerlendirilmesi
USS, U-UDI IUSS, PPIUS, UQ, U-IIQ, UU SUIQ, UPScore, UPScale, URIS-24, USIQ-QOL, USIQ-S
Cinsel fonksiyon ve üriner semptomları değerlendirmek için anketler
FSFI, ICIQ-VS, PISQ, SQoL-F SFQ

*Kaynak: ICUD 2016'dan uyarlanmıştır (28).

2.3.3. Ürodinami

Dolum sistometrisinin AAM tanısındaki rolü sınırlıdır. Özellikle kadınlar arasında AAM semptomları ile ürodinamik detrusor aşırı aktivitesi tanısı arasında zayıf bir korelasyon vardır. AAM semptomları olmayan erkeklerin yaklaşık %40'ı ve kadınların %30'u ürodinamide detrusor aşırı aktivitesi gösterebilmektedir (29) .

Ambulatuvar ürodinami standardizasyonunun zorluğu, AAM'nin değerlendirilmesinde uygulanmasını kısıtlamaktadır. Bu sınırlamalara rağmen başarısız oral veya intravezikal farmakoterapiden sonra AAM semptomları devam eden hastalara sistometri yapmak yararlı olabilir (29).

2.4. Tedavi Seçenekleri

2.4.1. Konservatif Yaklaşım

AAM yönetimi, yaşam tarzı değişiklikleri ve pelvik taban rehabilitasyonu gibi konservatif yaklaşımlarla başlamaktadır. Hafif semptomları olan hastalarda tek başına veya daha şiddetli semptomları olan hastalarda diğer tedavi seçenekleriyle birlikte uygulanabilir. Kilonun normalleştirilmesi, normal sınırlar içerisindeki vücut kitle indeksinin korunması oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda obezlerde kilo kaybı veya ciddi derecede zayıf olanlarda kilo alımı ile UÜİ'yi iyileştirdiği ya da semptomların önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (25).

Alkollü içecekler de dahil olmak üzere sıvı alımının kontrolü ideal olarak 24 saatlik sıvı alımı ve idrar çıkışı ölçümlerine dayanmalıdır. Sıvı alımını %25 oranında azaltan hastalarda sıklık, aciliyet ve noktüride önemli bir azalma görülmüştür (30).

Kahve, çay, kola gibi kafein içeren sıvıların azaltılması aciliyet ve sıklığı azaltarak semptomlarda düzelme sağlayabilir ancak UÜİ üzerinde etkisi oldukça azdır. Yaşlı insanlar arasında oldukça sık görülen kabızlığında düzeltilmesi olumlu olarak etkilemektedir (25).

Özellikle yaşlı hasta grubunu hasta bakıcı gözetimi altında işemeye teşvik edilerek kontinans üzerinde olumlu bir etki elde edilebilir (31).

İşeme aralıklarının kademeli olarak ayarlandığı mesane eğitimi programları sayesinde planlı bir işeme rejimi ile aciliyet ve idrar kaçırma korkusu olmadan işeme aralıklarını uzatmayı sağlayabilir (32).

Pelvik taban kas rehabilitasyonu ile aciliyet ve ÜÜİ ataklarını bastırmada orta düzeyde bir etki sağlanabilir (33).

2.4.2. İlaç Tedavisi

Farmakoterapi, tek başına veya kombinasyon halinde uygulanabilen antimuskarinikler ve β 3-AR agonistleri olmak üzere iki farklı sınıftan ilaçları içermektedir. Hastaların farmakoterapiye, özellikle de antimuskariniklere uyumu oldukça düşüktür. Hastaların ilaç tedavisini bırakma nedenleri arasında antimuskarinik ilaçların ağız kuruluğu gibi yan etkilerinin yanı sıra etkinlik yetersizliği ve tedavi maliyeti de yer almaktadır (25).

Bu nedenle tedavi sonuçlarının erken değerlendirilmesi büyük önem taşımakta olup bakım verenlerin hastalara yakın desteği, farmakoterapinin sürekliliği açısından kritik bir faktör oluşturmaktadır (22).

2.4.2.1. Antimuskarinik İlaçlar

Antimuskarinik ajanların hızlı salınımlı (IR), uzatılmış salınımlı (ER) ve transdermal yama/jel oksibutinin formülasyonları mevcuttur. Trospiyum klorür tek hidrofilik kuaterner amindir ve bu nedenle normal kan-beyin bariyerini geçmeyen tek ilaçtır (34).

Fesoterodin ve tolterodin, aktif metabolit olan 5-hidroksimetil tolterodine metabolize olmayı gerektiren pro-ilaçlardır. AAM tedavisi için tipik ilaç olan oksibutinin IR, reçete dışı isteğe bağlı kullanım da dahil olmak üzere büyük doz esnekliği sağlamaktadır. Solifenasin, fesoterodin, darifenasin ve imidafenasin de etkinliğin artırılması gerekli görüldüğünde doz artırımı yapılabilir (25).

Bazı çalışmalar belirli açılardan bir ajanın diğerine üstünlüğünü gösterse de klinikte kullanılan preparatlar arasından etkinlik bakımından farklılıklar çok az etkiye sahip olduğu görülmektedir. Antimuskariniklerin AAM semptomlarını ve ÜÜİ'yi iyileştirmedeki etkinliği, 75 yaş üstü hastalar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında gösterilmiştir (35). Bir antimuskarinik ilaç etkili değilse, doz artırımı denenebilir. Antimuskariniklerin değiştirilmesi çok az etkinlik gösterdiği bilinse de bir preparatın fayda etmediği hastada diğer preparatlar denenmelidir (36). Tablo 4'te aşırı aktif mesanede kullanılması önerilen antimuskarinik ajanlar yer almaktadır.

Muskarinik reseptörlerin geniş dağılımı, antimuskarinik ajanların neden geniş bir yan etkilerinin olduğunu açıklamaktadır. Hızlı salınımlı formülasyonları, ileri yaş ve yüksek

dozlar büyük olasılıkla yan etkilerin görülme sıklığını artırma olasılığı taşımaktadır. En yaygın yan etki ağız kuruluğu olup, bunu konstipasyon ve bulanık görme izlemektedir. MSS etkileri arasında baş dönmesi, somnolans ve hafıza bozukları yer almaktadır (25).

Trospiyum klorür (MSS'de düşük penetrans), darifenasin (beyin M1 reseptörleri üzerinde sınırlı etki) ve fesoterodin (protein aracılı bir taşıyıcı sistem yoluyla beyinden aktif olarak uzaklaştırılır) daha az MSS yan etkisine yol açabilir (37).

Tablo 4. Aşırı Aktif Mesanede Kullanılması Önerilen Antimuskarinik Ajanlar

	Başlangıç Doz Rejimi	Doz Artışı
Darifenasin	7,5 mg	15 mg
Fesoterodin	4 mg	8 mg
İmidafenasin	0,1 mg (günde 2 kez)	0,2 mg (günde 2kez)
Oxybutynin	10 mg ER veya 2.5–5mgIR (günde 3 veya 4 kez)	15–20 mg ER veya 5 mg (günde 4 kez)
Propiverine	30 mg ER veya 15 mg IR (günde 2 kez)	45 mg ER veya 15 mg IR (günde 3 kez)
Solifenasin	5 mg	10 mg
Tolterodin	4 mg ER veya 2 mg IR (günde 2 kez)	Yok
Trospium	60 mg ER veya 20 mg (günde 2 kez)	Yok

Not: Belirtilmiş bir rejimi olmayan ilaçlar günde bir kez dozlanır.

Kısaltmalar: IR: hızlı salım; ER: uzatılmış salım.

Göz doktorları değerlendirme sırasında daha güçlü antikolinergikleri doğrudan hastaların gözüne uygulamasalar da dar açılı glokomu olan hastalara reçete edilmesi genellikle bir kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Solifenasin ve fesoterodine kısa süreli maruziyet sonrasında demans bildirilmemiştir. Bununla birlikte, mesane antimuskarinik ilaçlarına uzun süreli maruziyetle ilişkili bilişsel işlev bozukluğu riski bildirilmiştir (38). Bu nedenle, demans komplikasyonları olan veya gelişme riski taşıyan hastalarda antimuskarinik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır(39).

2.4.2.2. Transdermal Oksibütinin Formülasyonları

Oksibütininin transdermal uygulaması, ağız kuruluğunun ortaya çıkmasına neden olan M1 reseptörüne bağlanan aktif metabolitlere oral ilk geçiş karaciğer metabolizasyonunu engellemektedir. Transdermal formülasyonlar, bir yama veya jel olarak uygulanır. Kuru,

sağlam deri üzerine yerleştirilmesinin yanı sıra hastalar yerleştirmeden hemen sonra yorucu aktivitelerden veya banyodan kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Transdermal jel doğrudan cilde uygulanabildiği gibi yakın temaslara bulaşmayı önlemek için giysilerle örtülmelidir. Hastaların üçte birinden fazlasında uygulama bölgesinde eritem, döküntü ve kaşıntı gibi deri reaksiyonları görülmüştür (40).

2.4.2.3. β 3-Adrenerjik Agonist

β 3-AR agonistleri düz kas hücreleri içinde siklik adenozinmonofosfatı artırarak detrusor gevşemesine neden olmaktadır. Kolinerjik uçlarda β 3-AR ekspresyonu, gevşemenin asetilkolin salınımının modülasyonundan da kaynaklanabileceğini göstermektedir (41).

Mesane dışında, β 3-AR çoğunlukla yağ dokusu, gastrointestinal sistem ve safra kesesi, uterus ve merkezi sinir sisteminde eksprese edilmektedir (64). Mirabegron ve son zamanlarda vibegron, şu ana kadar AAM tedavisi için onaylanmış β 3-AR agonistleri olarak öne çıkmaktadır (41).

2.4.2.4. Mirabegron

Mirabegron, AAM semptomlarını azaltmada etkilidir. Pivotal klinik çalışmalara katılan AAM sendromuna sahip hastalarının %40'ından fazlasında iyileşme bildirmiştir (42).

Mirabegron, antikolinerjiklere dirençli AAM hastalarını iyileştirebilir. 30.000'den fazla deneği içeren büyük bir sistematik incelemede, mirabegron 50 mg'ın sık idrara gitmeyi ve UÜİ'yi azaltmadaki etkinliği, düşük dozlardaki çoğu antikolinerjik ilaçlara göre anlamlı bir farkı olmamıştır. Solifenasin 10 mg, Fesoterodin 8mg ve Trosipium 60mg UÜİ'yi iyileştirmede daha üstün bir etki sağlamıştır (43).

Mirabegron yüksek bir güvenlik profiline sahiptir. Ağız kuruluğu ve kabızlık, yaşlı hastalar arasında bile görülmemektedir. Mirabegrona maruz kaldıktan sonra hipertansiyon riski düşük olup antimuskariniklere benzerdir. Mirabegrona maruz kaldıktan sonra hipertansiyonun antimuskariniklere göre biraz (%1) daha yaygın olduğu 75 yaş üstü hastalar istisnadır. Mirabegron kullanan hastalarda bilişsel bozulmaya dair yeterli kanıtlar göstermemektedir (44,45).

2.4.2.5. Vibegron

Çalışmalar, vibegronun idrara gitme sıklığını, aciliyet ataklarını azaltmada ve UÜİ'yi iyileştirmedeki etkinliğini göstermektedir. Bunun yanı sıra Japonya'da vibegrona maruz kalan hastaların %40'ından fazlasında noktüri normalleşmiştir (46).

Bildirilen yan etki hafif olup hipertansiyon insidansı plasebo kollarındakine benzer şekilde %1,7'dir(34).

2.4.2.6. Kombinasyon Tedavileri

İlk tedavi seçeneğinden memnun olmayan hastalar, etki mekanizmaları farklı olduğu için bir antimuskarinik ile bir β 3-AR agonistinin kombinasyonundan fayda görebilir. Bu durum, hastaların ilk tedavi olarak bir antimuskarinik ilaç mı yoksa bir β 3-AR agonisti mi aldıklarına bakılmaksızın geçerli olabilir. İlaç kombinasyonunun uzun vadeli etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır (47).

2.4.2.7. Desmopressin

Desmopressin OAB hastalarında noktüri kontrolünü artırabilir ancak düzenli kullanımı hiponatremiye neden olabilir. Uygulamadan 4-6 saat sonra OAB semptomlarında rahatlama elde etmelerini sağlayabilir (48).

2.4.2.8. Östrojen

Vajinal östrojen tedavisi, özellikle postmenopozal kadınlarda vajinal atrofi ile ilişkili AAM semptomlarını iyileştirmek için kullanılmaktadır. Vajinal halkalar, tabletler veya kremler içinde konjuge at östrojeni, östriol veya östradiol olarak kullanılabilir. İdeal tedavi süresi belirsizdir (49).

Sistemik konjuge at östrojenleri, kardiyovasküler ve meme kanseri risklerini artırmanın yanı sıra Üİ geliştirebilir ya da kötüleştirebilir ve AAM semptomlarını tedavi etmek için kullanılmamalıdır (33).

2.4.3. Botulinum Toksini A

Botulinum toksin A, kolinerjik ve duyuşal sinirlerden nörotransmitter salınımını engeller. Yalnızca onabotulinum toksin A markası, trigonun üzerindeki 20 enjeksiyon noktasına (enjeksiyon noktası başına 0,5 ml) dağıtılan 100 ünite (U) dozunda OAB tedavisi için onaylanmıştır. Trigonal enjeksiyonlarla kombinasyonun aciliyet ve UÜİ kontrolünü iyileştirip iyileştirmediği sadece küçük bir pilot çalışmada araştırılmıştır (50).

Onabotulinum toksin A sık idrara gitme ve UÜİ'yi iyileştirir. Hastaların %57,5'inde Üİ ataklarında %50 azalma ve %22,9'unda iyileşme beklenebilir. Hastalar yaşam kalitesinde kayda değer bir iyileşme fark etmektedir (51).

Uzun süreli tedavilerde tutarlı bir etki gözlenmemekte olup, medyan süre 7,5 ay olarak belirlenmiştir, ancak daha uzun veya daha kısa süreler de gözlemlenebilir (52).

Onabotulinum toksin A sonrasında UÜİ'nin iyileşme olasılığı antimuskarinikler veya mirabegrona göre daha yüksektir (53).

Sigara içen, yüksek VKİ'ye sahip olan kadınlar genellikle daha kötü yanıt vermektedir. Toksinin yaşlılarda etkinliği daha düşük olabilir (54) .

Temiz aralıklı kateterizasyon gerektiren İYE ve üriner retansiyon, Onabotulinum A enjeksiyonundan sonra en sık gözlenen yan etkidir. Bu yan etkilerin insidansı tedaviden 12 hafta sonra ortalama olarak sırasıyla %20 ve %6 olarak belirlenmiştir. İYE ve temiz aralıklı kateterizasyon insidansının, hastanın yaşı ile birlikte arttığı görülmüştür (55).

2.4.4. Nöromodülasyon ve Sinir Uyarımı

Sakral Nöromodülasyon iki aşamalı bir prosedürdür. İlk olarak, floroskopik kontrol altında sakral foramene, genellikle S3 olan bir sakral sinirin yanına perkütan olarak bir çatal uçlu elektrot yerleştirilir. Test aşamasında UÜİ dahil olmak üzere AAM semptomlarının %50'den fazla azaldığı hastalar akım jeneratörünün implantasyonu için aday olarak değerlendirilir. Sızıntı ataklarında $\geq$ %50 iyileşme %29 ile %76 arasında değişirken, UÜİ tedavisi %43 ile %56 arasında değişmektedir (56).

En sık bildirilen komplikasyonlar implant bölgesi veya uç bölgesi ağrısı (%25), uç migrasyonu (%16), bağırsak disfonksiyonu (%6) ve eksplantasyon ihtiyacıdır (%9) (56). İki yıllık karşılaştırma, sakral nöromodülasyon ve onabotulinum toksin A arasında Üİ'nin azaltılmasında farklılık göstermemektedir (57).

Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu (PTNS), yeterli iyileşme göstermeyen veya oral farmakoterapiyi tolere edemeyen kadınlarda UÜİ'yi iyileştirmektedir. PTNS'nin kadınlarda UÜİ'yi tedavi ettiğine dair kanıt sınırlıdır. Genel iyileşme oranı %54 ile %59 arasında değişmektedir. Uzun dönem sonuçlar genellikle sakral nöromodülasyondan daha kötü olmaktadır (56).

PTNS alan hastalarda oral farmakoterapinin sürdürülmesi gerekip gerekmediği konusunda sonuçlar hala ikna edici değildir. Subkütan cihazlar, harici iğne stimülasyonunun yerini başarıyla alabilir. Pilot çalışmalarda 3 ve 6. aylarda %20 UÜİ kür oranları bildirilmiştir (58).

2.5. Cerrahi Tedaviler

Distal ileum ile augmentasyon sistoplastisi, gerçek AAM hastalarından ziyade kronik enfeksiyonlar, radyasyon veya interstisyel sistitten kaynaklanan kronik inflamasyonu takip edebilen küçük kapasiteli, düşük uyumlu mesaneleri tedavi etmek için kullanılır. Mesane augmentasyonunun en büyük vaka serisi idiyopatik ve nörojenik AAM'li 51 kadını içermektedir (23).

AAM hastalarının sadece %58'i cerrahiden memnun kaldığı yapılan çalışmada görülmüştür. Birçok hasta yeterli mesane boşalması elde etmek için temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyona ihtiyaç duyabilir. İnfeksiyonlar ve mukus birikiminin neden olduğu tıkanıklıklar sık görülen komplikasyonlardır. Engellenebilir inatçı inkontinanslı olan seçilmiş hastalara, en yaygın olarak ileal konduit yoluyla üriner diversiyon en iyi şekilde sunulabilir (23).

2.6. Potansiyel Biyobelirteçler

Biyobelirteç teriminin tanımı, basit hücrelerden karmaşık dokulara kadar kolaylıkla ölçülebilen ve teşhis prosedürlerinde normal veya patolojik biyolojik koşulların bir göstergesi olarak veya prognostik bir indeks olarak tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilen herhangi bir şeydir (59).

Biyobelirteçler; varlığı (tanısal biyobelirteç), ciddiyeti, ilerlemesi (prognostik biyobelirteç) ve/veya spesifik bir tedaviye yanıtı (tahmin edici biyobelirteç) dahil olmak üzere belirli bir hastalık durumunun göstergesi olarak kullanılabilirler. Biyobelirteçler, kan, idrar veya doku gibi vücudun bazı kısımlarında tespit edilip ölçülebilen spesifik hücreler, enzimler, hormonlar, genler veya gen ürünleri olabilir (8).

Biyobelirteç terimi nispeten yeni olmasına rağmen, biyobelirteçler klinik öncesi araştırmalarda ve klinik tanıda uzun süredir kullanılmaktadır. Devam eden araştırmalar, hastalıkları veya hastalık riskini erken tanıyabilecek, böylece gelişimini önlemek için belirli karşı önlemlerin alınmasına olanak tanıyabilecek yeni ve daha etkili biyobelirteçlerin keşfedilmesiyle geliştirilmesine odaklanmaktadır. Bu nedenle biyobelirteçlerin hem klinik

değerlendirmede hem de hastaların yönetiminde ve araştırma ortamında önemli bir rol oynadığı görülmektedir (8).

2.6.1. Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor (NGF))

NGF, nöronların hayatta kalmasıyla fonksiyonunu düzenleyen ve düz kas hücreleri yanı sıra ürotelyumdan salınan bir nörotrofindir (60).

Hastaların idrar örneklerinde NGF'nin araştırılmasına büyük ilgi olmuş, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AAM hastalarında NGF artmıştır (61).

Ancak NGF'deki artış seviyeleri yalnızca OAB ile ilgili olmayabilir; Chen ve arkadaşları üriner NGF düzeylerinin detrusör aşırı aktivitesiyle yetersiz kontraktilitesi olan hastalarda da önemli ölçüde arttığını bununla birlikte detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda marjinal olarak yükseldiği bulunmuştur (62).

2.6.2. Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF))

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan ve en yaygın şekilde dağıtılan nörotrofindir. Esas olarak küçük ve orta büyüklükteki nöronlarda bulunmakla birlikte sinaptik plastisitede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. BDNF'nin omurilik ile supraspinal seviyedeki nosiseptif yollarda ve ayrıca inflamatuvar süreçte rol oynadığına dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Aslında BDNF'deki artışın çoğunun inflamasyonun olduğu dokuda artan NGF sentezinden kaynaklandığı gösterilmiştir(63,64).

Üriner BDNF, üzerinde çalışılan başka bir biyobelirteç olmakla birlikte düzeylerinin AAM hastalarında daha yüksek olduğu ve semptom şiddeti ile korele olduğu bulunmuştur. Lopes ve diğerleri (2013) tarafından yaptıkları çalışmada BDNF/kreatinin oranı, cinsiyete veya idrar numunesinin alındığı zamana bakılmaksızın sağlıklı gönüllülerde sürekli olarak düşük bulunmuştur. Bunun tersine, idrar BDNF/kreatinin oranı AAM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (65).

2.6.3. Atriyal Natriüretik Peptid (ANP)

Atriyal natriüretik peptid esas olarak kardiyak atriyumdan salınır ve metabolik olarak aktif formuna dönüşmeden önce geniş ölçüde parçalanır (66). Pre-proANP, kromozom 1'in kısa kolunda yer alan, araya giren 2 introna sahip 3 ekzondan oluşur. 152 amino asitlik pre-proANP dizisinin bölünmesi, 126 amino asitlik proANP'yi üretir; bu daha sonra bir

transmembran kardiyak serin proteazlar tarafından bölünerek 28 amino asitlik biyolojik olarak aktif molekül ANP'yi üretir (66,67).

Çeşitli klinik durumlar atriyumlardan ANP salınımını stimüle eder; bunlar aşırı hacim yüklenmesini ve artan tuz alımını içermektedir. Sistemik kan basıncındaki hızlı artışlar, kan basıncını düşüren ve kalp fonksiyonunu koruyan ANP salınımını uyarır. Atriyal natriüretik peptid afferent arteriyolları genişletir ve aynı anda renal tübüllerin efferent arteriyollarını daraltır. Bu mekanizma glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırarak idrar atılımının artmasına neden olur (68).

2.6.4. Pro-Beyin Natriüretik Peptidi (Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP))

B-tipi natriüretik peptid (BNP), 32 amino asitten oluşan bir nörohormondur. BNP büyük oranda kalpte sol ventrikülde sentez edilir, orada depolanır ve oradan salgılanır. İlk olarak tanımlandığı beyinde ve atriyumlarda sentez edildiği bilinmektedir. İlk olarak 132 amino asit içeren prepro-BNP sentez edilir ve ardından prepro-BNP 108 amino asit içeren proBNP'ye dönüşür. ProBNP proteoliz ile aktif BNP'ye ve 76 amino asit içeren inaktif N-terminal proBNP'ye (NT-proBNP) ayrışır. BNP ve NT-proBNP ventriküllerin geriliminde artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla miyositlerden ve bir miktar da direkt olarak perimiyokardiyal bölgedeki fibroblastlardan, koroner sinüsler aracılığıyla pulsatil olarak, dolaşıma salgılanır (69).

2.6.5. Prokalsitonin (PCT)

AAM değerlendirmesinde kullanıldığı bildirilen diğer biyobelirteçler C-reaktif protein, sitokinler, prostaglandinler, adenosin trifosfat (ATP) ve oksidatif stres belirteçleridir (70).

Sitokinler, enfeksiyona, bağışıklık sistemi tepkilerine, inflamasyona ve travmaya karşı konakçı tepkilerinin düzenleyicileri olarak görev yapan proteinlerdir.

Vücut, fonksiyona bağlı olarak farklı türde sitokinler üretir: koloni uyarıcı faktörler (kan hücrelerinin üretimini uyarır), büyüme ve farklılaşma faktörleri (öncelikle gelişimde işlev görür) ve immün düzenleyici ve proinflamatuvar sitokinler (bağışıklık sisteminde işlev gören interferon, interleokinler ve TNF-alfa) (8).

C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanları sınıfının bir üyesidir ve akut veya kronik inflamasyon ve enfeksiyonun bir belirteçidir. IL-6 ve diğer sitokinlerin artan plazma konsantrasyonunun etkisi altında üretilir ve kompleman aktivasyonuna yardımcı olur (71).

Hsiao ve diğerkleri (2010) tarafından AAM semptomları olan kadınlarda serum CRP düzeylerini araştırmış ve bu kişilerde düzeylerin kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya koyulmuştur. Ayrıca serum CRP'nin semptomların şiddeti ile korele olduğunu göstermişlerdir (72).

Chuang ve diğerkleri (2010) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, serum CRP'sinin AAM hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (73).

Prokalsitonin (PCT) hiperkalsemi durumunda tiroid C hücreleri tarafından salgılanır ve kalsitoninin bir prehormonudur. Normal koşullar altında serum PCT düzeyleri oldukça düşüktür (74).

Prokalsitonin; kalp yetmezliği, bakteriyel enfeksiyon gibi durumlarda CRP'den daha erken yükseldiği görölmüştür. Erken tanı amaçlı kullanımı oldukça değerlidir. Çoklu travmalı hastalarda ve septik komplikasyonların erken tanısında CRP den daha iyi bir belirteç olduğunu bildiren birçok çalışmalar mevcuttur (74,75).

Yapılan birçok çalışmada CRP gibi inflamatuvar yanıtta görev yapan proteinlerin AAM'de arttığı görölmüştür. Birçok hastalığın erken tanısında CRP yerine prokalsitonin kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut olup henüz AAM hastalarında prokalsitonin ile ilgili bir çalışma yapılmadığından bu tezde prokalsitoninin olası biyobelirteç olabileceğini öngörmekteyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı, AAM sendromu olgularında serumda ve idrarda NT-proBNP, ANP, prokalsitonin, NGF ve BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak hastalığın tanısında biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağının araştırılmasıdır. Çalışma, AAM sendromunun erken tanısı, ilerleyişi ve tedavi yanıtını takip etmeye yönelik yeni belirleyicilerin bulunmasının yararlı olacağını öne sürmektedir.

3.1. Çalışmanın Popülasyonu

Çalışmaya 25/05/2024 ila 01/07/2024 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne randevu alarak başvurmuş hastalar arasından çalışma için gönüllü olmayı kabul eden katılımcılar dâhil edilmiştir. 18 yaş ile üzerinde olup gebeliği bulunmayan katılımcılar arasından evre 2 ile üzeri pelvik organ prolapsusu olan, işeme sonrası rezidü idrar volümü 100ml'nin üzerinde olan, üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen, ürolitiazis nedeni ile takip ve tedavi altında olan, pelvik radyoterapi öyküsü olan, herhangi bir; nörolojik hastalık, diyabet, malignite öyküsü, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya metabolik hastalığı olan ve son 3 ay içerisinde antikolinergik tedavi alan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

AAM tanısı için öncelikle hastalara “birdenbire gelen idrar yapma hissiniz oluyor mu?” ve “sık idrara çıkma başınıza geliyor mu?” sorusu yöneltilmiş olup bu sorulara evet yanıtını veren gruba tanıyı kesinleştirmek için üriner günlük verilerek 24 saatlik dönemde idrar sıklığı, aciliyet atakları, üriner inkontinans atakları incelenmiştir. Sorulara evet cevabı veren hastalar ile üriner günlük değerlendirmeleri tutarlı olanlara AAM tanısı konulmuştur. Tablo 5'te katılımcı sayıları yer almaktadır.

Tablo 5'te çalışmanın popülasyonu ve Tablo 6'da katılımcıların dışlanma kriterlerine ilişkin bilgiler yer almaktadır.

Tablo 5. Katılımcılar

Toplam gönüllü sayısı	Hasta grubu sayısı	Kontrol grubu sayısı
80	40	40

3.2. Çalışmada Kullanılan Anketler

Çalışmada hastalara yöneltilen anketlerin Türkçe çevirisi ve validasyonu yapılmış olup başlıca Urinary Distress Inventory- 6 (UDI-6) (Ek 3), Incontinence Impact Questionnaire-7 (IIQ-7) (Ek 2) , FSFI (Kadın cinsel fonksiyon endeksi) (Ek 6), KİNG Sağlık Anketi (Ek 4), Beck Depresyon Envanteri (Ek 7), Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi (Ek 8), International Consultation On Incontinence Questionnaire- Female Lower Urinary Tract Symptoms (ICIQ-FLUTS) (Ek 9), Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Cinsel Fonksiyon Sorgulama Formu (PISQ-12) (Ek 10) formları kullanılmıştır.

Çalışmada uygulanan klinik testler ve anketler üriner inkontinans için Amerikan Ürojenekoloji Derneği (AUGS) ve IUGA, tarafından akademik araştırmalarda kullanılmak üzere yayımladığı kılavuzlara uygun şekilde standardize edilerek yapılmıştır (1).

Tablo 6. Çalışma Popülasyonu ve Dışlama Kriterleri

Dışlama Kriterleri
Gebelik
Evre 2 ve üzeri POP
Kardiyak hastalıklar
Diyabet
Pelvik RT öyküsü
Malignite öyküsü
Karaciğer yetmezliği
Böbrek yetmezliği
Son 3 ay içerisinde antikolinergik kullanımı öyküsü
Ürolitiazis varlığı
Aktif üriner sistem enfeksiyon varlığı
Postmiksiyonel rezidü idrarın 100 cc'den fazla olması
Nörolojik hastalık

3.3. Etik Onay

İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu tez çalışmasının gerekçesi, amacı, yaklaşımı ve yöntemleri incelendikten sonra, tıbbi etik açısından uygun olarak onay vermiştir. (Tarih: 24/05/2024 Karar No: 10)

3.4. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve çalışma kriterlerini sağlayan gönüllülerden öncelikle detaylı öyküsü alınarak, fizik muayeneleri yapılmıştır. Gönüllülerin esas başvuru şikâyetlerine yönelik detaylı ürojinekolojik değerlendirmeler yapıldıktan sonra çalışma ile ilgili anketler gönüllülere uygulanmıştır. Yaş, menopozal durum, obstetrik öykü, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, aile hikayesi, ek hastalıklar, geçirilmiş cerrahiler, kullanılan ilaçlar detaylı şekilde not edilmiştir. Gönüllülerden bir adet steril idrar kabında idrar örneği vermesi istenmiştir. İdrar örneği günün herhangi bir saatinde spontan miksiyon yöntemiyle, bol sıvı alımından sakınılarak toplanması sağlanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının periferik kan örnekleri 8 ml'lik jelli biyokimya tüplerine alındı. Tüpler $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve serumlar eppendorflara porsiyonlandı. Hasta ve kontrollerden alınan spot idrar örnekleri de $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek supernatantlar eppendorflara ayrıldı. Örnekler İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışma yapılana kadar -80°C 'de saklandı.

3.5. Çalışmada Kullanılan Malzeme ve Cihaz Listesi

Çalışmada kullanılan malzemeler Tablo 7 ve cihazlar Tablo 8'de belirtilmektedir.

Tablo 7. Çalışmada Kullanılan Malzemeler

Malzeme Adı	Marka- Üretici Firma
Human ANP (Atrial Natriuretic Peptide) ELISA Kit Duyarlılık: 4,69 pg/mL Saptama aralığı: 7,81-500 pg/mL Tekrarlanabilirlik: CV <%10	Elabscience E-EL-H0532 (Houston, Texas, USA)
Human NT-pro BNP (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit Duyarlılık: 0,09 ng/mL Saptama aralığı: 0,16-10 ng/mL Tekrarlanabilirlik: CV <%10	Elabscience E-EL-H6126 (Houston, Texas, USA)
Human NGF (Nerve Growth Factor) ELISA Kit Duyarlılık: 9,38 pg/mL Saptama aralığı: 15,63-1000 pg/mL Tekrarlanabilirlik: CV <%10	Elabscience E-EL-H1205 (Houston, Texas, USA)

Tablo bir sonraki sayfada devam etmektedir.

Tablo 7'nin devamı.

Malzeme Adı	Marka- Üretici Firma
Human BDNF (Brain Derved Neurotrophic Factor) ELISA Kit Duyarlılık: 18,75 pg/mL Saptama aralığı: 31,25-2000 pg/mL Tekrarlanabilirlik: CV <%10	Elabscience E-EL-H0010 (Houston, Texas, USA)
Human PCT (Procalcitonin) ELISA Kit Duyarlılık: 18,75 pg/mL Saptama aralığı: 31,25-2000 pg/mL Tekrarlanabilirlik: CV <%10	Elabscience E-EL-H1492 (Houston, Texas, USA)
Polipropilen tüp	Vacusera Prp (İzmir, TÜRKİYE)
Polipropilen numune kabı	NemHesis (Ankara, TÜRKİYE)
Eppendorf tüp	Fıratmed (İstanbul, TÜRKİYE)
Pipet ucu	Isolab (Eschau, GERMANY)

Tablo 8. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Marka	Model- Üretici Firma
Santrifüj	Heraeus	Megafuge 1.0 R-GERMANY
Mikrosantrifüj	Heraeus	Biofuge Pico-GERMANY
Vorteks	Elektro-mag	M16-TÜRKİYE
Otomatik pipet	Eppendorf	Eppendorf Research-USA
Saf su cihazı	Milli Q-IQ 7000	MilliporeSigma-USA
Derin dondurucu	Panasonic	MDF794-JAPAN
İnkübatör	Hettich	Hettcube 400-GERMANY
ELISA plate karıştırıcı	Yellowline	OS 5 basic-UK
ELISA plate yıkayıcı	Biotek	ELX50-USA
ELISA okuyucu	Biotek	EON-USA

3.6.Örneklerin Çalışılması

Kan ve idrar örnekleri ELISA (enzim işaretli immunosorbent test) yöntemi ile çalışıldı. Örneklerin çalışılmasına ilişkin aşamalar aşağıda kısaca açıklanmıştır.

3.6.1.ELISA Reaktiflerini Hazırlama

1. ELISA kitlerinde bulunan tüm reaktifleri oda sıcaklığına (18~25 °C) getirildi. OD ölçümünden 15 dakika önce cihaz ön ısıtma yapıldı.

2. Yıkama tamponu: 30 mL konsantre yıkama tamponu 720 ml distile su ile seyreltilerek 750 mL yıkama tamponu hazırlandı.

3. Standart çalışma solüsyonu: Referans Standart, 1 dakika boyunca 10.000 x g'de santrifüjlendi ve 1 ml referans standart diluent solüsyonu eklendi. Birkaç kez alt üst edilerek 10 dakika bekletildi ve stok standart çalışma çözeltisi elde edildi. Seyreltme yönteminde 7 eppendorf tüpte seri dilüsyon ile gradyanlar oluşturuldu. Son tüp boş olarak kabul edildi.

4. Biotinlenmiş antikor çalışma solüsyonu: Konsantre biyotinlenmiş antikor tüpü çalışmadan hemen önce 800 x g'de 1 dk santrifüjlendi ve biyotinlenmiş antikor dilüenti ile 100 kat seyreltildi.

5. Konsantre HRP konjugat çalışma solüsyonu: Konsantre HRP konjugat tüpü çalışmadan hemen önce 800 x g'de 1 dk santrifüjlendi ve HRP konjugat dilüenti ile 100 kat seyreltildi.

3.6.2.Elisa Protokolü

NT-proBNP, NGF, BDNF ve PCT testleri için özgün antikorlar ile kaplanmış mikro plaka kuyucuklarına 100 µL standart ve 100 µL serum numuneleri eklendi. Mikro plakanın üzeri kapatılıp 37 °C'de 90 dk inkübasyona bırakıldı. Sıvı her bir kuyucuktan aspire edildi. Her bir kuyucuğa 100 µL biyotinlenmiş antikor eklendi. Mikro plakanın üzeri kapatıldı, 37 °C'de 1 saat inkübasyondan sonra 3 kez yıkama yapıldı. Sonrasında her kuyucuğa 100 µL HRP konjugatı eklendi. 37 °C'de 30 dk inkübasyondan sonra 5 kez yıkama yapıldı. Tüm kuyucuklara 90 µL TMB (tetrametil benzidin) substratı ilave edildi ve ardından üzeri kapatılıp 37 °C'de yaklaşık 15 dk inkübe edildi. Reaksiyon 50 µL durdurma solüsyonu eklenerek sonlandırıldı ve her bir kuyucuğa ait optik yoğunluk, 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu kullanılarak belirlendi. Standart eğri kullanılarak konsantrasyonlar belirlendi. Sonuçlar NT-proBNP için ng/mL, NGF, BDNF ve PCT için ise pg/mL olarak ifade edildi.

ANP testi için özgün antikorlar ile kaplanmış mikro plaka kuyucuklarına 50 µL standart ve 50 µL serum numuneleri eklendi. Ardından tüm kuyucuklara 50 µL antikor ilave edildi.

Mikro plakanın üzeri kapatıldı, 37 °C’de 45 dk inkübasyondan sonra 3 kez yıkama yapıldı. Tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugatı eklendi. 37 °C’de 30 dk inkübasyondan sonra 5 kez yıkama yapıldı. Tüm kuyucuklara 90 µL TMB (tetrametil benzidin) substratı ilave edildi ve ardından üzeri kapatılıp 37 °C’de yaklaşık 15 dk inkübe edildi. Reaksiyon 50 µL durdurma solüsyonu eklenerek sonlandırıldı ve her bir kuyucuğa ait optik yoğunluk, 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu kullanılarak belirlendi. Standart eğri kullanılarak konsantrasyonlar belirlendi. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada, deneysel ve nicel araştırma yöntemlerinin birlikte kullanıldığı karma bir araştırma tasarımı benimsenmiştir. Deneysel araştırma yöntemi, hasta ile kontrol gruplarının oluşturulmasını ve belirli değişkenlerin manipüle edilerek etkilerinin gözlemlenmesini sağlamaktadır. Bu bağlamda, hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması, idrar kaçırma semptomlarının şiddetinin ve yaşam kalitesine olan etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

İstatistiksel analizlerde istatistiksel paket programlardan yararlanılmıştır. Çalışmanın veri setinin normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak amacıyla öncelikle Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri veri setine uygulanmıştır. Tüm parametrelerin normal dağılımdan anlamlı derecede sapma göstermesi nedeniyle istatistiksel analizde non-parametrik testler uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenlerde ortanca (minimum, maksimum) kategorik değişkenler ise yüzdelikler olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman’s Korelasyon Analizi kullanıldı. Parametreler için cut-off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilecek hasta sayısı yapılmış benzer çalışmalar doğrultusunda hesaplanmıştır. Buna göre benzer bir çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda örneklem büyüklüğünün 35 olarak alınması ile alfa katsayısının 0.05 ve çalışma gücünün de %95 olacağı tespit edilmiştir. Planladığımız çalışmada izlem sırasında olabilecek kayıplar dikkate alındığında çalışmaya toplam 40 hastanın verileri dâhil edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada bulgular iki alt grupta verilmiştir. Birinci grupta serum ve idrar sonuçlarının analizi ile ilgili bulgular yer almaktayken, ikinci grupta ankete sonuçlarına bağlı bulgular yer almaktadır.

4.1. Serum ve İdrar Laboratuvar Analizlerine Ait Bulgular

Hasta grubu ve kontrol grubundan alınan serum ve idrarlara ilişkin yapılan analizlere ilişkin bulgular aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 80 gönüllü yapılan değerlendirmeler sonucunda, AAM sendromlu hasta ve kontrol grubu olmak üzere 2'ye ayrılmışlardır.

Tablo 9. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri (N=80)

Değişkenler	Hasta	Kontrol	p
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
Yaş	52,25±10,772	48,53±7,709	0,128
Gravida	2,63±1,612	2,05±1,154	0,105
Parite	2,4±1,411	2,33±1,403	0,785
Vki (kg/m ²)	30,55±6,315	26,26±4,393	0,001
Günlük sıvı alımı (ml)	2290,02±801,523	2753,75±950,667	0,021
Su (ml)	1554,67±670,762	1608,75±633,457	0,712
Kafein içeren (ml)	722,09±438,963	1167,5±620,954	0,001
İdrar yapma zorluğu	5,01±5,264	0,4±1,15	0,001
İdrar yapma sayısı	10,68±3,543	6±2,025	0,001
İdrar kaçırma	1,03±1,566	0,03±0,158	0,001
Gündüz idrar yapma	9,28±3,002	5,88±2,028	0,001
Nokturi	1,38±1,137	0,25±0,494	0,001

Tablo 9'da araştırmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının ortamlar bazında karşılaştırılması yer almaktadır. Bu çalışmaya toplamda 80 kişi katılmıştır. Katılımcılar, deney grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da 40 kişi bulunmaktadır.

Hasta grubu incelendiğinde medyan yaş 52,25±10,772, ortalama VKİ değeri 30,55±6,315 kg/m², ortalama gravida 2,63±1,612, ortalama parite 2,4±1,411, ortalama günlük sıvı alımı 2290,02±801,523 ml, ortalama su alımı 1554,67±670,762 ml, ortalama kafein

içeren sıvı tüketimi $722,09 \pm 438,963$ ml, ortalama idrar yapma sayısı $10,68 \pm 3,543$, ortalama, gündüz idrar yapma sayısı $9,28 \pm 3,002$, ortalama idrar kaçırma $1,03 \pm 1,566$, ortalama idrar yapma zorluğu $5,01 \pm 5,264$, ortalama noktüri sayısı $1,38 \pm 1,137$ olduğu görülmüştür.

Kontrol grubu incelendiğinde medyan yaş $48,53 \pm 7,709$, ortalama VKİ değeri $26,26 \pm 4,393$ ortalama gravida $2,05 \pm 1,154$, ortalama parite $2,33 \pm 1,403$, ortalama günlük sıvı alımı $2753,75 \pm 950,667$ ml, ortalama su alımı $1608,75 \pm 633,457$ ml, ortalama kafein içeren tüketimi $1167,5 \pm 620,954$ ml, ortalama idrar yapma sayısı $6 \pm 2,025$, ortalama gündüz idrar yapma sayısı $5,88 \pm 2,028$, ortalama idrar kaçırma $0,03 \pm 0,158$, ortalama idrar yapma zorluğu $0,4 \pm 1,15$ ve ortalama noktüri sayısı $0,25 \pm 0,494$ olduğu görülmüştür.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmiştir. Hasta grubunun VKİ değeri, günlük sıvı tüketimleri, çay içme miktarları, idrar yapma zorluğu, idrar yapma sayıları, idrar kaçırma, gündüz idrar yapma ve noktüri sayılarının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,021$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$) (Tablo 9).

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, parite, gravida ve su tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,128$, $p=0,785$, $p=0,105$, $p=0,712$) (Tablo 9).

Tablo 10. Araştırma Değişkenleri İçin Açıklayıcı İstatistik ve Test Bulguları

Değişkenler	Hasta	Kontrol	p
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
Serum ANP (pg/ml)	$32,7 \pm 5,188$	$28,02 \pm 6,129$	0,001
Serum PCT (pg/ml)	$30,26 \pm 19,121$	$30,02 \pm 12,113$	0,411
Serum BDNF (pg/ml)	$647,7 \pm 441,454$	$402,53 \pm 223,947$	0,004
Serum NGF (pg/ml)	$7,58 \pm 8,284$	$6,19 \pm 5,311$	0,642
Serum NT proBNP (ng/ml)	$0,15 \pm 0,025$	$0,15 \pm 0,028$	0,543
İdrar ANP (pg/ml)	$30,2 \pm 17,973$	$19,26 \pm 11,53$	0,003
İdrar PCT (pg/ml)	$273,07 \pm 217,268$	$352,83 \pm 332,488$	0,527
İdrar BDNF (pg/ml)	$14,49 \pm 8,783$	$14,89 \pm 10,444$	0,573
İdrar NGF (pg/ml)	$3,26 \pm 3,197$	$3,37 \pm 2,147$	0,355
İdrar NT proBNP (ng/ml)	$0,52 \pm 0,634$	$0,15 \pm 0,155$	0,001

Serum ve idrar tahlil bulgularının gruplar bakımından analizi bulguları Tablo 10 de verilmiştir. Serum ANP, serum BDNF, idrar ANP ve idrar NT proBNP değişkenlerinde

gruplar bakımından anlamlı farklılık bulunmuş, serum PCT, serum NGF, serum NT proBNP, idrar PCT, idrar BDNF ve idrar NGF değişkenlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Hasta grubun serum örnekleri ortalama değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum ANP değerleri hasta grupta $32,7\pm5,188$ pg/ml kontrol grubunda $28,02\pm6,129$ pg/ml olarak izlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$) (Tablo 10).

Serum PCT değerleri kıyaslandığında hasta grubun ortalaması $30,26\pm19,121$ pg/ml kontrol grubunun ortalaması $30,02\pm12,113$ pg/ml olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,411$).

Serum BDNF örneklerinin ortalama değerlerine baktığımızda ise hasta grupta $647,7\pm441,454$ pg/ml kontrol grubunda ise $402,53\pm223,947$ pg/ml olarak izlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$).

Serum NGF değerlerinin ortalama değerlerine bakıldığında ise hasta grubun ortalaması $7,58\pm8,284$ pg/ml kontrol grubun ortalaması $6,19\pm5,311$ pg/ml olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,642$).

Serum NT-pro BNP değerlerinin ortalama değerleri incelendiğinde hasta grupta $0,15\pm0,025$ ng/ml kontrol grubunda ise $0,15\pm0,028$ ng/ml olarak ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,543$).

İdrar ANP örneklerinin ortalama değerlerine bakıldığında hasta grubun ortalaması $30,2\pm17,973$ pg/ml kontrol grubunda $19,26\pm11,53$ pg/ml olduğu görülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$).

İdrar PCT değerlerin ortalama değerlerinde bakıldığında hasta grupta $273,07\pm217,268$ pg/ml kontrol grubunda $352,83\pm332,488$ pg/ml olarak hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,527$).

İdrar BDNF düzeylerinin ortalama değerlerine bakıldığında hasta grupta $14,49\pm8,783$ pg/ml kontrol grubunda ise $14,89\pm10,444$ pg/ml olarak izlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,573$).

İdrar NGF değerlerinin ortalama değerlerine bakıldığında ise hasta grubun ortalaması $3,26\pm3,197$ pg/ml kontrol grubun ortalaması $3,37\pm2,147$ pg/ml olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,355$).

İdrar NT proBNP değerlerinin ortalama değerlerine bakıldığında ise hasta grubun ortalaması $0,52 \pm 0,634$ ng/ml kontrol grubun ortalaması $0,15 \pm 0,155$ ng/ml olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

4.2. Anket Sonuçlarının Analizine İlişkin Bulgular

Anket sorularının analizine ilişkin bulguların normal dağılıma uygun olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Deney Grubu: Çoğu değişken için p-değerleri 0.05'ten büyük olduğundan, genellikle normal dağılım göstermektedir. Deney ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde her ikisinin de normal dağılıma uygun olduğu sadece PISQ-12 anketi sonuçlarında toplam değişken olduğu görülmektedir. Elde edilen bulguya uyumlu olarak PISQ-12 anket sonuçlarının toplam değişkeni için parametrik test yöntemi (bağımsız örneklem t testi) diğer değişkenler için nonparametrik test yöntemi (Mann Whitney U testi) kullanılmıştır.

Tablo 11. KİNG Sağlık Anketi Açıklayıcı İstatistikleri

Değişkenler	Hasta	Kontrol	p
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
Genel sağlığı algılama	40±17,723	28,33±17,172	0,006
İnkontinans etkisi	74,17±30,651	10±22,896	0,001
Rol kısıtlamaları	55±36,437	8,33±22,329	0,001
Fiziksel kısıtlamalar	57,5±42,358	7,92±21,346	0,001
Sosyal kısıtlamalar	42,36±31,317	12,22±23,171	0,001
Kişiler arası ilişkiler	21,25±30,191	14,17±16,256	0,640
Duygular	49,72±31,224	3,99±11,538	0,001
Uyku/enerji	46,67±30,476	6,67±18,413	0,001
Şiddet ölçümü	52,99±29,155	12±32,351	0,001

Tablo 11'deki King Sağlık anketinde açıklanan bulgular, deney ve kontrol gruplarının arasındaki istatistiksel olarak önemli farklılıkları göstermektedir. Deney grubu ile kontrol grubu arasındaki farklar incelendiğinde 9 bölümden oluşan KİNG Sağlık anketi'nin sadece 'kişiler arası ilişkiler' bölümünde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,640$). Genel sağlığı algılama, inkontinans etkisi, rol kısıtlamaları, fiziksel kısıtlamalar, sosyal kısıtlamalar, duygular, uyku/enerji ve şiddet ölçümü açısından hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sağlık kaliteleri etkilenmiştir ($p=0,006$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$)(Tablo 11).

Tablo 12. Urogenital Distress Inventory-UDI-6 Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi

	Hasta	Kontrol	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	p
UDİ toplam puan	7,93±3,222	1,35±2,348	0,001

Tablo 12’de UDİ anketinin sonuçları yer almaktadır. Hasta grubu ile kontrol grubunun UDI-6 anketinin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama değere göre hasta grubunun toplam puanı 7,93±3,222 iken kontrol grubunun 1,35±2,348 olduğu görülmüştür (p=0,001).

Tablo 13. PISQ-12 Sağlık Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi

	Hasta	Kontrol	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	p
PISQ-12 toplam skor	33,45±6,259	39,93±5,151	0,001

Tablo 13’te PISQ-12 anketinin sonuçları yer almaktadır. Toplam puan ortalama açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda 33,45±6,259 kontrol grubunda ise 39,93±5,151 olduğu görülmüştür. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 14. IIQ-7 Sağlık Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi

	Deney	Kontrol	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	p
IIQ-7 toplam skor	11,45±6,263	0,65±2,032	0,001

Tablo 14’te IIQ-7 anketinin sonuçları yer almaktadır. Hasta grubu ile kontrol grubu toplam puan ortalaması açısından değerlendirildiğinde, deney grubunda 11,45±6,263 kontrol grubunda ise 0,65±2,032 olduğu görülmüştür. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 15. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi

	Hasta	Kontrol	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	p
FSFI toplam skor	20,6±7,316	24,19±7,179	0,001

Tablo 15’te FSFI anketinin sonuçları yer almaktadır. Hasta grubu ile kontrol grubu toplam puan ortalama açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda 20,6±7,316 kontrol grubunda ise 24,19±7,179 olduğu görülmüştür. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 1617. ICIQ-FLUTS Anket Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi

	Hasta	Kontrol	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	p
F skor	6,4±4,131	0,63±2,034	0,001
V skor	2,68±3,619	0,33±0,859	0,001
I skor	9,58±16,973	1,1±2,296	0,001

Tablo 16’da ICIQ-FLUTS anketinin sonuçları yer almaktadır. ICIQ-FLUTS anketinde dolum semptomları (F skor), işeme semptomları (V skor), İnkontinans semptomları (I skor) yer almaktadır. Her 3 skorun ortalama skor değerlerini hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızdan hasta grubunda F skoru 6,4±4,131, V skoru 2,68±3,619, I skoru 9,58±16,973 kontrol grubunda ise F skoru 0,63±2,034, V skoru 0,33±0,859 I skoru 1,1±2,296 olduğu görülmüştür. Her iki grup arasındaki 3 parametrenin ortalama skorları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001, p=0,001, p=0,001) (Tablo 16).

Tablo 18. BECK Depresyon Envanteri Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi

	Hasta	Kontrol	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	p
BECK toplam puan	9,75±6,636	5,48±5,835	0,001

Tablo 17’de BECK Depresyon Envanterinin sonuçları yer almaktadır. Ortalama değere göre hasta grubunun toplam puan ortalaması 9,75±6,636 iken kontrol grubunun 5,48±5,835

olduğu görülmektedir. Hasta grubu ile kontrol grubunun toplam puan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Tablo 19. Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi Bulgularının Gruplar Bakımından Analizi

	Hasta	Kontrol	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	p
Toplam puan	39,78±16,188	7,22±10,236	0,001

Tablo 18’de Global Pelvik Taban Rahatsızlık anketinin sonuçları yer almaktadır. Hasta grubu ile kontrol grubu toplam puan ortalaması açısından değerlendirildiğinde, deney grubunda 39,78±16,188 kontrol grubunda ise 7,22±10,236 olduğu görülmüştür. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

5. TARTIŞMA

AAM sendromunun tanımını Uluslararası Kontinans Derneği (ICS); üriner sistem enfeksiyonu veya diğer belirgin patolojilerin yokluğunda, urgency inkontinansın eşlik etmesine göre yaş veya kuru olabilen, gün içi idrara çıkma sıklığında artış ve gece idrar ihtiyacı ile uyanmanın görüldüğü bir patoloji olarak yapmaktadır (76). Günümüzde AAM sendromunun tanısı klinik bulgulara bakılarak veya hasta yorumuna dayalı subjektif anket formları yardımı ile konulmaktadır. Ürodinamik çalışma yapılarak da hastalarda detrusor aşırı aktivitesi tespiti ile AAM sendromu tanısında faydalı bilgiler elde edilebilir; ancak ürodinamik çalışmaların hem invaziv niteliği nedeniyle hasta uyumunu sağlamakta yaşanan güçlükler hem de tüm AAM hastalarında detrusor aşırı aktivitesinin görülmemesi nedeniyle kullanımı yaygın değildir (77).

Yaşam süresini kısaltmamakla birlikte yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle tanının doğru şekilde konulup uygun tedavi modalitelerinin uygulanması önem arz etmektedir (78). Bu bakımdan AAM sendromunun tanısında ve takibinde, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılabilecek objektif bir laboratuvar parametresine yönelik çalışmalar tarafından halen net bir sonuca varılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı AAM sendromu olgularında, idrar ve serumda NT-proBNP (N-terminus pro-B-type natriuretic peptide), ANP (Atrial natriüretik peptid), Prokalsitonin, NGF (Nerve growth factor), BDNF (Brain derived neurotrophic factor), düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanarak hastalığın tanısında biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması hedeflenmiştir.

Bu amaç doğrultusunda, AAM sendromunun erken tanısı, ilerleyişi ve tedavi yanıtını takip etmeye yönelik yeni belirleyicilerin bulunmasının yararlı olacağı öne sürülmüştür. Çalışmada hem deneysel hem de nicel araştırma yöntemlerinin birlikte kullanıldığı karma bir araştırma tasarımı benimsenmiştir. Deneysel yöntemle gruplar arasında belirli değişkenler manipüle edilerek etkileri gözlemlenmiş, nicel yöntemle ise bu değişkenler sayısal olarak ölçülüp istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. Bu yaklaşımlar, AAM sendromu olan hastalarda serum ve idrar biyobelirteçlerin klinik bulgularla olan ilişkisini kapsamlı ve derinlemesine incelemeyi sağlamıştır.

Bu çalışmada hasta grubunun yaş ortalaması ($52,25 \pm 10,772$) kontrol grubuna göre ($48,53 \pm 7,709$) daha yüksek olduğu bulunmuştur fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,128$) (Tablo 9). Hasta grubunun genel olarak daha yaşlı bireylerden oluştuğunu ve yaştan idrar kaçırma riskini artırabileceğini göstermektedir. Literatürde, yaştan idrar kaçırma prevalansı ile pozitif ilişki gösterdiği bilinmektedir (79).

Hasta grubunun VKİ ortalaması ($30,55 \pm 6,315$) kontrol grubuna göre ($26,26 \pm 4,393$) daha yüksektir ($p=0,001$) (Tablo 9). VKİ obezite ile ilişkili olup obezite idrar kaçırma ve alt üriner sistem semptomlarının riskini artıran önemli bir faktördür (80). Yüksek VKİ pelvik bölgeye daha fazla baskı uygulayarak idrar kaçırma semptomlarını kötüleştirebilir. Ayrıca hasta grubunun günlük idrar yapma sayısı ($10,68 \pm 3,543$) kontrol grubuna ($6 \pm 2,025$) göre belirgin şekilde daha yüksektir ($p=0,001$) (Tablo 9). Bu hasta grubunun daha sık idrara çıkma ihtiyacı duyduğunu ve idrar kaçırma sorunlarını daha sık yaşadığını göstermektedir.

KİNG sağlık anket sonuçlarına göre hasta grubunun ilgili alanlarda daha fazla etkilendiğini veya belirli sağlık ve yaşam kalitesi ölçütlerinde daha kötü durumda olduğunu göstermektedir. Bu hasta grubunun sağlık durumu ile ilgili ciddi sorunlar yaşadığını veya daha yüksek bir sıkıntı seviyesine sahip olduğunu gösterirken, kontrol grubunun sağlık durumunun göreceli olarak daha iyi olduğunu ve daha düşük bir sıkıntı seviyesine sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ware Jor ve diğerleri (1996) kronik hastalıkların varlığı veya sağlıkla ilgili diğer faktörlerin bireylerin yaşam kalitesini nasıl etkilediği üzerine yapılan araştırmalar, benzer sonuçlar doğrultusunda bulgular sunmaktadır (81). Ayrıca sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümlerinin klinik uygulamalarda ve sağlık politikalarının oluşturulmasında önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (82).

Hasta grubunun PISQ-12 sağlık anketinin toplam puanı kontrol grubundan daha düşüktür ($p=0,001$) (Tablo 15), bu da kontrol grubunun pelvik organ prolapsusu semptomlarını daha az yaşadığını veya daha iyi bir durumda olduğunu gösterebilir. Bu ortalamalar, hasta grubunun genel olarak daha fazla sağlık sorunu yaşadığını ve yaşam kalitelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Dietz ve Maher (2013), pelvik organ prolapsusu olan kadınların cinsel işlevlerinde belirgin bozulmalar yaşadığını ve bu durumun yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur (83). Benzer şekilde, Haylen ve diğerleri (2016) tarafından pelvik organ prolapsusu semptomlarının fiziksel işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde ele alınmıştır (28).

ICIQ- FLUTS anketinin ortalama puanı hasta grubunda kontrol grubuna göre çok daha yüksektir, bu da hasta grubunun idrar kaçırma semptomlarını daha yoğun yaşadığını göstermektedir ($p=0,001$) (Tablo 16). Bu ortalamalar hasta grubunun genel olarak daha fazla sağlık sorunu yaşadığını ve yaşam kalitelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, hasta grubunun genel sağlık durumunun kontrol grubuna kıyasla daha kötü olduğunu ve dolayısıyla yaşam kalitelerinin de daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. İdrar kaçırma semptomlarının yoğunluğu, bireylerin sosyal yaşamlarına, fiziksel aktivitelerine ve psikolojik durumlarına olumsuz etkilerde bulunmaktadır (28).

Hasta grubunun FSFI toplam puan ortalaması ($20,6\pm7,316$) kontrol grubunun ortalamasından ($24,19\pm7,179$) daha düşüktür ($p=0,001$) (Tablo 15). Bu hasta grubundaki kadınların cinsel işlev açısından daha fazla zorluk yaşadığını veya genel olarak daha düşük bir cinsel işlev seviyesine sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde yapılan çalışmalar, çeşitli faktörlerin kadın cinsel işlevleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Rogers ve diğerleri (2013) tarafından yapılan çalışmada pelvik organ prolapsusu, idrar inkontinansı gibi durumlar kadınların cinsel işlevlerini olumsuz etkileyebileceği ve FSFI puanlarının düşük olmasına neden olabileceği ortaya koyulmuştur (83). Ayrıca, Shifren ve diğerleri (2008) tarafından sağlık durumu, psikososyal faktörler, hormonal değişiklikler gibi etkenlerin de kadın cinsel işlevleri üzerinde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (84). Bu bağlamda hasta grubundaki kadınların daha düşük FSFI puanları, belirli sağlık sorunları veya diğer etkenlerden kaynaklanabilecek cinsel işlev bozukluğu riskini artırabilir. Kontrol grubunun daha yüksek FSFI puanları ise genel sağlık durumlarının ve yaşam kalitelerinin daha iyi olduğunu işaret edebilir.

Hasta grubunun BECK Depresyon Envanteri toplam puan ortalaması ($9,75\pm6,636$) kontrol grubunun ($5,48\pm5,835$) ortalamasından daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 17). Bu durum hasta grubundaki bireylerin genel olarak daha yüksek düzeyde depresif belirtiler gösterdiğini veya psikolojik olarak daha sıkıntılı olduklarını gösterebilir. Üstün ve Sartorius (1995) tarafından kronik sağlık sorunlarına sahip bireylerde depresyon riskinin arttığı ve bu durumun yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ortaya koyulmuştur. Bu bağlamda, hasta grubundaki yüksek BECK Depresyon Envanteri puanları, sağlık durumları veya diğer etkenlerden kaynaklanan psikolojik stresin arttığını ve psikolojik iyilik hallerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu işaret edebilir (85).

Hasta grubunun Global Pelvik Taban Rahatsızlık anketinin toplam puan ortalaması ($39,78 \pm 16,188$) kontrol grubunun ortalamasından ($7,22 \pm 10,236$) çok daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 18). Bu sonuç hasta grubundaki bireylerin genel sağlık algısının kontrol grubuna göre çok daha olumsuz olduğunu göstermektedir. Idler ve Benyamini (1997) düşük sağlık algısı sıklıkla kronik hastalıklarla ilişkilendirerek bu durumun bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. Hasta grubundaki yüksek Global Pelvik Taban Rahatsızlık anketinin puanları bu grup bireylerinin genel sağlık durumlarından memnuniyetsizlik yaşadığını ve sağlık sorunlarının yaşam kalitelerini olumsuz etkilediğini düşündürebilir (86).

Kim ve arkadaşları (2006) AAM semptomları olan 65 kadını ve 20 sağlıklı kadını incelemiştir. İdrar NGF düzeyleri enzim bağlantılı immünosorbant testi kullanılarak ölçülmüştür ve gruplar karşılaştırılmıştır. İdrar NGF'si, AAM sendromuna sahip hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır ($30,92 \text{ ng/ml} \pm 5,23$ 'e karşı $2,45 \text{ ng/ml} \pm 0,58$, $p<0,05$). İdrar NGF düzeyleri ile ürodinamik parametreler arasında bir korelasyon bulunmamıştır (8,87).

Antimuskarinik tedavi ile AAM semptomlarının iyileştirilmesinin, idrar NGF düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları (2011), antimuskariniklerle (tolterodin 4 mg, günde bir kez) tedaviden önce ve sonra AAM'li hastalarda idrar NGF düzeylerini değerlendirmiştir. AAM'li 70 kadın ve 38 sağlıklı kadın incelenmiştir. İdrar NGF konsantrasyonu ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Toplam idrar NGF düzeyleri, idrar kreatinin konsantrasyonu (NGF/Cr düzeyi) ile normalleştirilmiştir. İdrar NGF/Cr düzeyleri, başlangıçta ve antimuskarinik tedaviden 1, 2, 3 ay sonra ve son olarak tedavinin kesilmesinden 1 ay sonra karşılaştırılmıştır. AAM'li kadınların, kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek bazal idrar NGF/Cr düzeyleri olduğu gösterilmiştir. İdrar NGF/Cr düzeyleri 50 yanıt verende 3. ayda önemli ölçüde azalmıştır (öncesinde $1.10 [0.26]$ vs. sonrasında $0.41 [0.09]$, $p=0.008$) ancak yanıt vermeyen 20 kişide bir azalma görülmemiştir (öncesinde $1.38 [0.54]$ vs. sonrasında $1.30 [0.46]$, $p=0.879$) (88).

Dağdeviren ve arkadaşları (2017) aşırı aktif mesane, metabolik sendrom ve NGF arasındaki ilişkiyi belirlemiştir. AAM'li hastalar (grup 1), hem AAM hem metabolik sendrom hastalar (grup 2) ve AAM ve metabolik sendromu olmayan sağlıklı kadınlar (grup 3) olmak üzere her grupta 30 hasta olmak üzere toplam 90 kadın çalışmaya katılmıştır. Gruplar NGF düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, grup 2'nin anlamlı derecede daha

yüksek NGF düzeylerine sahip olduğu bulundu ($p=0,001$). >380 ng/mL'lik bir NGF eşığının, grup 2 ve 3 arasında ayırım yapmak için %81,7'lik bir duyarlılık ve %100'lük bir özgüllük vardı. Bulgular olası sempatik aşırı aktivite, proinflamatuvar durum, oksidatif stres ve metabolik sendrom ile ilişkili ve potansiyel olarak AAM gelişiminde rol oynayan diğer patolojik durumların serum NGF düzeylerinde artışa yol açtığı teorisini desteklemektedir(89).

Yapılan birçok çalışma hem idrar hem de serumda ölçülen NGF değerlerinin aşırı aktif mesane semptomları olan hasta grubunda arttığını ve antikolinergik tedavilerden sonra semptomu azalan grupta NGF değerlerindeki düşüş gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda serum NGF düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubun ortalaması $7,58 \pm 8,284$ pg/ml kontrol grubunun ortalaması $6,19 \pm 5,311$ pg/ml olarak elde edilmiştir. İdrar NGF düzeylerine bakıldığında ise hasta grubun ortalaması $3,26 \pm 3,197$ pg/ml kontrol grubunun ortalaması $3,37 \pm 2,147$ pg/ml olarak elde edilmiştir. Hem idrar NGF hem de serum NGF düzeyleri arasındaki farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,642$, $p=0,355$) (Tablo11).

Liu ve arkadaşları (2009) AAM'li hastaların %30'unun NGF pozitifliği gösteremediğini ve bu durumun AAM'nin heterojen doğasının bir göstergesi olduğunu ifade etmektedir. Bir diğer ilginç nokta, antimuskarinik tedaviye yanıt veren bazı hastaların, semptomlardaki iyileşmeye rağmen, 3 aylık tedaviden sonra idrar NGF/Cr düzeylerinin kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek olabilmesidir. Bu sonuç, AAM 'nin heterojen doğasını da açıklayabilir. Aslında, muskarinik reseptör aşırı ekspresyonu AAM 'nin tek nedeni değildir. Bu nedenle, muskarinik reseptör yollarını içermeyen AAM'den sorumlu bazı mesane etyolojileri antimuskarinik tedaviden etkilenmeyebilir (90). Bu nedenle tek başına idrar NGF ve ya serum NGF düzeyi AAM tanısını ve tedavi izleminde klinisyenleri yanıltabildiği bildirilmiştir. Etkin kullanılması için geniş hasta popülasyonu ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tsiapakidou ve diğerleri (2021) tarafından sistematik bir inceleme ve meta-analiz yayınlanmıştır. Çalışmalar, Ekim 2020'ye kadar Medline, Scopus, ScienceDirect, Embase ve Cochrane Register'ın elektronik aramasıyla belirlenmiştir. Dahil edilen çalışmalar, semptomatik kadınlarda ve kontrollerinde AAM'nin NGF, BDNF ve diğer potansiyel biyobelirteçlerle korelasyonunu araştırılmıştır. On iki çalışma (581 kadın OAB hastası ve 394 kadın kontrol) incelenmiştir. İdrar NGF, NGF/Cr, BDNF/Cr, ATP/Cr ve PGE2/Cr oranları kadın AAM hastalarında potansiyel biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır. Meta-analiz sonuçları, uNGF'nin [standart ortalama fark (SMD) 1.45, %95 CI 0.53-2.36], NGF/Cr

oranının (SMD 1.23, %95 CI 0.67-1.78), BDNF/Cr oranının (SMD 0.78, %95 CI 0.006-1.50) ve BDNF/Cr oranının (RR 0.78, %95 CI 0.006-1.50) AAM hastalarında sağlıklı kontrollere göre arttığı görülmüş, PGE2/Cr ve ATP/Cr oranları için ise bir fark bulunmadığını göstermiştir. Mevcut veriler, kadın hastalarda AAM yönetiminde idrar MDA (malondialdehit), ATP (adenozin trifosfat) ve sitokinler gibi diğer potansiyel biyobelirteçleri değerlendirmek için yetersiz olduğu görülmüştür (70).

Analiz sonucunda uNGF, NGF/Cr oranı ve BDNF/Cr oranı düzeylerinin kadınlarda AAM'yi değerlendirmek için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini öne sürmüştür. Ancak, yayınlanmış çalışmaların çoğunda randomizasyon eksikliği, mevcut kitlerle ilgili tartışmalar ve bu biyobelirteçlerin duyarlılığı ve özgüllüğü hakkında yetersiz veri gibi hala sınırlamalar bulunmaktadır. Bu idrar biyobelirteçlerinin AAM hastalarında çeşitli yönetim seçenekleriyle ilişkisi hakkında daha sağlam veriler sağlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

NGF, nöronların hayatta kalmasını ve işlevini düzenleyen ve düz kas hücreleri ile ürotelyumdan salgılanan bir nörotrofindir. Hastaların idrar örneklerinde NGF, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AAM hastalarında artmış olduğu görülmüştür. Ancak, NGF'deki artmış seviyeler yalnızca AAM ile ilişkili olmayabilir.

Chen ve diğerleri (2017), uNGF seviyelerinin detrusor az aktivitesi veya detrusor aşırı aktivitesi ve yetersiz kontraktilesi olan hastalarda önemli ölçüde arttığını, detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda marjinal olarak yükseldiğini bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada kronik idrar retansiyonu ve ürodinamik olarak kanıtlanmış detrusor az aktivitesi toplam 37 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tedaviden sonra 1 yıllık takip sonucunda 24 detrusor az aktivitesi hastasının mesane fonksiyonu düzelirken, 13'ünün düzelmediği görülmüştür. Başlangıçta alınan idrar örneklerinde sinir büyüme faktörü (NGF), beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ve prostaglandin E2 (PGE2) ELISA ile ölçülmüştür. 20 kişi ürodinamik olarak normal, 34 kişi detrusor aşırı aktivitesi ve 15 kişi detrusor yetersiz kontraktilesi hastalar karşılaştırılmıştır (62). Detrusor az aktivitesi hastalarında idrar NGF düzeyleri normalden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($9,2 \pm 20,3$ 'e karşı $1,85 \pm 2,9$ pg/ml, $p=0,037$). İdrar BDNF düzeyi yalnızca detrusor az aktivitesi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (153 ± 199 'a karşı $77,4 \pm 47,7$ pg/ml, $p=0,033$) ancak detrusor yetersiz kontraktilesi veya detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda yükselmediği saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, idrar BDNF düzeyi mesane fonksiyonu düzelen detrusor az aktivitesi hastalarında anlamlı derecede yüksek olarak

izlenmiş (190 ± 239 pg/ml, $p=0,033$) ve düzelmeyen hastalarda halen düşük izlenmiştir ($85,8 \pm 43,7$ pg/ml, $p=0,612$) (62).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi sinir sistemindeki en bol ve en yaygın görülen nörotrofindir. Esas olarak küçük ila orta büyüklükteki nöronlarda bulunur ve sinaptik plastisitede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. BDNF'nin omurilik ile supraspinal seviyedeki nosiseptif yollarda ve inflamatuvar süreçte rol oynadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. BDNF'deki artışın çoğunun iltihaplı dokuda NGF sentezinin artmasından kaynaklandığı gösterilmiştir (64). BDNF'nin hem ağrı hem de inflamasyonda rol oynadığı düşünüldüğünden, mesane inflamasyonu ve potansiyel olarak AAM 'deki rolünü değerlendirmek için çalışmalar yürütülmüştür.

Qiao ve diğerleri (2002) tarafından yapılan çalışmada kimyasal olarak indüklenen mesane iltihabı, dorsal kök ganglionları ve omurilikteki mesane afferent nöronlarının özelliklerinde değişikliklere neden olduğu ortaya koyulmuştur. Bu adaptasyonların veya nöronal plastisitenin BDNF tarafından aracılık edildiği düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları, akut (8 saat) veya kronik (10 gün) siklofosfamid kaynaklı sistitten sonra Tirozin kinaz reseptör ekspresyonunu incelemiştir. Akut inflamasyondan sonra TrKB reseptör ekspresyonu (BDNF'nin çalıştığı) L1, L2, L6 ve S1 dorsal kök ganglionunda önemli ölçüde artmıştır, ancak kronik inflamasyondan sonra artmamıştır (91).

Pinto ve diğerlerinin (2010) yaptığı hayvan çalışmalarında, BDNF'nin sistitte mesane aşırı aktivitesi ve ağrı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Dişi sıçanlara inflamasyonu indüklemek için intraperitoneal siklofosfamid verildi. Siklofosfamid verilen hayvanlarda BDNF ekspresyonu, verilmeyenlere kıyasla daha yüksekti. Bu hayvan çalışması, BDNF'nin inflamasyondan kaynaklanan mesane aşırı aktivitesi için önemli olduğuna dair kanıt sağladı. Pinto ve arkadaşlarının (2010) bir diğer hayvan çalışmasında, mesane aktivitesinin spinal kontrolünde intratekal BDNF uygulamasının rolü değerlendirilmiştir. Akut intratekal BDNF enjeksiyonu, mesane kasılmalarının sıklığında önemli bir artışa neden olduğu, ancak kronik BDNF uygulamasında böyle bir etki görülmediği ortaya çıkmıştır (92).

Pinto ve diğerlerinin (2010) yaptıkları diğer bir çalışmada ise ağrılı mesane sendromu ve interstisyel sistit hastalarında botulinum toksin A'nın trigonal enjeksiyonuyla tedaviden sonra BDNF düzeylerini araştırdı. Botulinum toksin A'nın analjezik etkisinin nörojenik inflamasyonu önlemekten ve omurilikte nosiseptif iletimi inhibe etmekten kaynaklandığı ve bunun BDNF düzeylerinde bir azalmaya neden olması gerektiği varsaymaktadır. Çalışmaya

refrakter interstisiyel sistit/ağrılı mesane sendromu toplam 26 kadın dahil edilmiş ve sedasyon altında 10 trigonal bölgeye 100 U botulinum toksin A enjekte edilmiş. 3 ay sonra tekrar 100 U botulinum toksin A tedavisi uygulanmış. Semptom değerlendirmelerine ek olarak, idrar NGF ve BDNF düzeyleri tedaviden 1 ve 3 ay sonra ölçülmüştür. Bu çalışma, botulinum toksin A tedavisinden 1 ay sonra BDNF seviyelerinde $39,9 \pm 35,3$ 'ten $13 \pm 9,5$ 'e ($p < 0,05$) anlamlı bir düşüş gösterdiği görülmüştür. Ancak tedaviden 3 ve 6 ay sonra anlamlı bir düşüş görülmemiştir (93).

Antunes-Lopes ve diğerlerinin (2011) yaptığı çalışmada BDNF'nin AAM sendromlu hastalardaki rolünü araştırıldı. 40 sağlıklı gönüllüde (20 erkek ve 20 kadın) ve 17 tedavi görmemiş kadın AAM hastasında idrar BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde idrar BDNF düzeyleri, toplama zamanından bağımsız olarak sürekli olarak düşük olduğu saptanmıştır ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. BDNF değerleri AAM hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($980,3 \pm 1.774,8$ 'e karşı $110,4 \pm 159,5$). Ayrıca, AAM grubunda 3 aylık farmakolojik olmayan tedaviden sonra örnekler alındığında BDNF seviyelerinde bir azalma ($980,3 \pm 1.774,8$ 'e karşı $399,5 \pm 487$) ve semptomlarda bir azalma (Indevus Aciliyet Şiddet Ölçeği skoru $3,29 \pm 0,59$ 'a karşı $3,18 \pm 0,39$) kaydedilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen büyük standart sapma, dahil edilen denek sayısının az olmasıyla açıklanabilir (65).

Pinto ve diğerleri ile Antunes-Lopes ve diğerlerinin yaptığı iki insan çalışması, BDNF düzeylerinin AAM'li kişilerde daha yüksek olduğunu ve tedavi edilen AAM sendromlu hastalarda BDNF düzeylerinde bir azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir. İnflamasyon muhtemelen etiyolojisinde bir rol oynar ve BDNF, AAM'de tedavi yanıtının akut bir biyobelirteci olarak düşünülebilir. Ancak, BDNF ile ilgili yayınlanmış kanıtlar, esas olarak mesane ağrısına odaklanan hayvan veya insan çalışmalarını içermektedir. Bu nedenle, ağrılı mesane ağrısı sendromu klinik olarak aşırı aktif mesaneden farklı bir hastalık olarak görüldüğünden, AAM için biyobelirteç olarak BDNF ile ilgili bildirilen veriler dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.

Beta ve diğerlerinin (2024) yakın tarihte yaptığı araştırmada, $\beta 3$ -adrenerjik agonist olan mirabegron tedavisi gören AAM'li hastalarda nörotrofinlerin, sinir büyüme faktörünün (NGF) ve beyinden türetilen nörotrofik faktörün (BDNF) idrar biyobelirteçleri olarak potansiyeli araştırılmıştır. İdrar NGF ve BDNF düzeyleri 15 sağlıklı kontrol ve 30 AAM hastasında ölçülmüştür. Hastalar günde bir kez 50 mg mirabegron ile tedavi edilmiştir. İdrar

NGF ve BDNF düzeyleri enzim bağılı immünosorbent testi yöntemi ile ölçülmüş ve idrar kreatinin düzeyleri (NGF/Cre ve BDNF/Cre) ile normalize edilmiştir. İdrar NGF/Cre ve BDNF/Cre düzeyleri kontroller ve AAM hastaları arasında ve daha sonra başlangıçta ve mirabegron tedavisinden 3 ay sonra karşılaştırılmıştır. Tedavi etkinliği Indevus Aciliyet Şiddet Ölçeği (IUSS) anketi ile değerlendirilmiştir. İdrar NGF/Cre ve BDNF/Cre düzeyleri AAM'li hastalarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,03$). NGF/Cre ve BDNF/Cre düzeyleri mirabegron tedavisinden sonra anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,005$). Tedaviden sonra AAM semptomlarında iyileşme olan hastalar, iyileşme olmayanlara göre 3 aylık değerlendirmede daha düşük NGF/Cre düzeyleri gösterdiği görülmüştür. ($p = 0,05$) (94).

Bizim çalışmamızda serum BDNF düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Hasta grubun ortalaması $647,7 \pm 441,454$ pg/ml kontrol grubun ortalaması $402,53 \pm 223,947$ pg/ml olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlar neticesinde göre serum BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0,004$) (Tablo 10). Bu sonuç diğer yapılmış çalışmaları desteklemektedir.

Fakat idrar BDNF düzeylerinde önceki çalışmaların aksine iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p = 0,573$) (Tablo 10).

İdrar BDNF düzeylerine bakıldığında hasta grubun ortalaması $14,49 \pm 8,783$ pg/ml kontrol grubunun ortalaması $14,89 \pm 10,444$ pg/ml olarak elde edilmiştir. İdrar BDNF'nin AAM sendromunda biyobelirteç olarak kullanımı konusunda potansiyel rolünü doğrulamak için daha fazla, daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sitokinler, enfeksiyona, bağışıklık tepkilerine, inflamasyona ve travmaya karşı konak tepkilerinin düzenleyicileri olarak görev yapan proteinlerdir. Vücut, işlevine bağlı olarak farklı sitokin türleri üretir: koloni uyarıcı faktörler (kan hücrelerinin üretimini uyarır), büyüme ve farklılaşma faktörleri (esas olarak gelişimde işlev görür) ve immün düzenleyici ve proinflamatuvar sitokinler (bağışıklık sisteminde işlev gören interferon, interleokinler ve TNF-alfa). Birçok araştırmacı tarafından inflamasyonun AAM'de etiyolojik bir rol oynadığı varsayımına dayanarak, AAM'li hastalarda idrar sitokinlerinin rolünü ve bunların hastalık için bir biyobelirteç olarak kabul edilip edilemeyeceği araştırılmıştır.

Tyagi ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, sitokinlerin değişen idrar seviyeleri yoluyla AAM ile ilişkili mesane inflamasyonunu tespit etmek için 8 kontrol ve 17

AAM hastasından idrar örnekleri toplamıştır. İnflamatuvar sitokin seviyeleri lüminometri tabanlı analiz kullanılarak ölçülmüş ve idrar kreatinin seviyesine göre normalleştirilmiştir. İnflamatuvar sitokin seviyeleri asemptomatik kontrollerde AAM deneklerine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kemokinler monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve CD40 ligandı on kat, makrofaj inflamatuvar proteini (MIP-1 β) ve interlökinler beş kat ve IL-10 üç kat arttığı izlenmiştir (95).

C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanları sınıfının bir üyesi olup akut veya kronik inflamasyon ve enfeksiyonun bir belirtecidir. IL-6 ve diğer sitokinlerin artan plazma konsantrasyonunun etkisi altında üretilir. Hsiao ve arkadaşları (2012), AAM semptomları olan kadınlarda serum CRP seviyelerini araştırmışlardır. 197 AAM'li kadın ve 18 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Daha önce mesane veya üretra cerrahisi geçiren, aktif idrar yolu enfeksiyonu veya olası nörojenik lezyonları olan hastalar hariç tutulmuştur. Herhangi bir tedavi verilmeden önce serum CRP düzeyleri ölçülmüştür. Hastalar 3 günlük mesane günlüğü, üroflovetri ve seçici videoürodinamik çalışmalara dayanarak alt gruplarına ayrılmıştır. Aşırı aktif mesane sendromu olan kadınlarda medyan CRP düzeyleri (0.075 mg/dl, p=0.008), kontrol grubuna (0,055 mg/dl, p=0,032) kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (72).

Chuang ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, Serum CRP ve idrar sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyleri AAM 'li (n= 22), interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromlu (n = 48) 70 hastada incelenmiştir ve 33 normal kontrolle karşılaştırılmıştır. Serum CRP ve idrar NGF düzeylerine ait veriler kontroller, interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromlu ve AAM arasında karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz için Spearmen korelasyon analizi testi ve ANOVA (Kruskal-Wallis) testi kullanılmış ve p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Serum CRP düzeyleri AAM'li (1,83 $\pm$ 2,30 mg/L-0,59 $\pm$ 0,40 mg/L, p=0,012) veya interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromlu (1,76 $\pm$ 3,56 mg/L- 0,59 $\pm$ 0,40 mg/L, p=0,049) hastalarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksekti. AAM ve interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromlu hastalar arasında CRP düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (p= 0,43).

Kontrol grubunda veya AAM veya interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromlu hastalarda serum CRP ve idrar NGF düzeyleri arasında, anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (96).

Kupelian ve arkadaşları (2008) erkek ve kadınlardan oluşan bir popülasyona dayalı örnekleme AAM ile CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 30-79 yaş

aralığındaki 3752 katılımcıdan kan örnekleri alınmıştır. CRP düzeyleri hakkında tam verisi olan 1898 erkek ve 1854 kadın üzerinde gerçekleştirilmiş. AAM prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda CRP düzeyleriyle birlikte arttığı izlenmiştir. Bu artış erkeklerde CRP düzeyleri >3 mg/l olduğunda gözlemlenirken, kadınlarda daha düşük CRP konsantrasyonlarında (1–3 mg/l) artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, AAM gelişiminde inflamasyonun varsayılan rolünü desteklemiştir (97).

Prokalsitonin (PCT) kalp yetmezliği olan hastalarda enfeksiyonun erken tanısında kullanılabileceği, alt solunum yolları bakteriyel enfeksiyonlarının tanısında kullanılması ile antibiyotik kullanımının azaldığı bilinmektedir. Septik şoklu hastalarda klinik süreç ve tanı için kullanıldığı, çoklu travmalı hastalarda septik komplikasyonların erken tanısında CRP den daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Serum PCT düzeyleri enfeksiyon durumunda CRP düzeylerinden daha hızlı artış gösterdiği bilinmektedir (98).

Birçok çalışmada AAM ile CRP ve benzeri birçok inflamatuvar belirteçlere bakılmıştır. PCT çoğu hastalıkta CRP'den daha değerli olması, erken tanıda serumda CRP'den daha erken tespit edilmesi ve yarı ömrünün daha uzun olmasına karşın AAM ile ilişkisi daha önce hiç çalışılmamış olması bizlere olası bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum PCT düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubun ortalaması $30,26 \pm 19,121$ pg/ml sağlıklı grubun ortalaması $30,02 \pm 12,113$ pg/ml olarak elde edilmiştir.

İdrar PCT düzeylerine bakıldığında ise hasta grubun ortalaması $273,07 \pm 217,268$ pg/ml sağlıklı grubun ortalaması $352,83 \pm 332,488$ pg/ml olarak elde edilmiştir.

Çalışmamız neticesinde hem idrar PCT hem de serum PCT düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,527$, $p=0,411$) (Tablo10). Bu çalışmamız Chuang ve diğerleri (2010) tarafından yaptığı çalışmayı idrar CRP ölçümünün olası bir biyobelirteç olmadığı görüşü desteklenmektedir.

Chuang ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, Alt üriner sistem semptomları olan 97 hastada serum CRP düzeyleri ölçülmüş ve ayrıca 20 hastada idrar CRP'si ölçülmüştür. Mesane CRP ekspresyonu, 15 organ donöründen elde edilen insan mesane t sayısında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile kantifike edilmiştir. Serum CRP'nin AAM hastalarında kontrollerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat idrar CRP düzeylerinin ve mesane biyopsilerinde CRP'nin mRNA ekspresyonunun ise neredeyse tespit

edilemediği ve alt üriner sistem semptomları için bir biyobelirteç olarak çok az değere sahip olduğu bulunmuştur. Serum CRP, alt üriner sistem semptomları olan hastalarda farklı hastalık varlıklarıyla yükselmiştir. CRP'nin mesanede sentezlenmesi olası değildir ve normal bir idrar bileşeni değildir. Bu pilot çalışma, idrar CRP'sinin AAM'nin bir biyobelirteci olarak hizmet etmesinin olası olmadığı sonucuna varmamıza yol açmıştır. Serum CRP düzeyinin hassas ancak spesifik olmayan yükselmesi, AAM'nin bir inflamatuvar mekanizmayı düşündürmektedir (99).

Çalışmamız daha önce AAM hastalarında biyobelirteç olarak çalışılmamış olan ANP ve NT pro BNP düzeylerini ELISA yöntemi ile hem serum hem de idrarda incelemiş ve sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmıştır.

Çalışmamızda serum ANP düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Hasta grubun ortalaması $32,7 \pm 5,188$ pg/ml kontrol grubunun ortalaması $28,02 \pm 6,129$ pg/ml olarak elde edilmiştir.

İdrar ANP düzeylerine bakıldığında ise hasta grubun ortalaması $30,2 \pm 17,973$ pg/ml kontrol grubunun ortalaması $19,26 \pm 11,53$ pg/ml olarak elde edilmiştir.

Çalışmamız neticesinde iki grup arasında hem idrar hem de serum ANP düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,003$) (Tablo 10).

Çalışmamızda serum NT proBNP düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Hasta grubun ortalaması $0,15 \pm 0,025$ ng/ml sağlıklı grubun ortalaması $0,15 \pm 0,028$ ng/ml olarak elde edilmiştir.

İdrar NT proBNP düzeylerine bakıldığında ise hasta grubun ortalaması $0,52 \pm 0,634$ ng/ml sağlıklı grubun ortalaması $0,15 \pm 0,155$ ng/ml olarak elde edilmiştir.

Sonuçlara göre idrar İdrar NT proBNP düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,001$) fakat serum NT proBNP arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,543$) (Tablo 10).

Bu sonuç AAM sendromunun patofizyolojisinde kas hastalıkları ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Goldberg ve arkadaşları (2022) yaptıkları meta analiz sonucunda fibromiyalji ile AAM şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koyulmuştur. Ortalama etki büyüklüğü 1,96 (95% güven aralığı 0,85-3,06) hesaplandığı görülmüştür (100).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyobelirteçlerin AAM'deki amacı, tanıya yardımcı olmak, ürodinamik inceleme gibi ileri tanı yöntemlerinin yerini almak, hastalığın ilerlemesini takip etmek ve potansiyel olarak tedavi yanıtını değerlendirmektir.

Yaptığımız çalışmada daha önce hiç çalışılmamış olan ANP, NT pro BNP, Prokalsitonin ve şimdiye kadar en umut verici görülen idrar NGF ve BDNF formundaki nörotrofik faktörleri hem serumda hem de idrarda karşılaştırarak yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi hedeflenmiştir.

Serum ANP, serum BDNF, idrar ANP ve idrar NT proBNP değişkenlerinde gruplar bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,004$, $p=0,003$, $p=0,001$). Özellikle ANP'nin hem serum hem de idrarda anlamlı olması umut vadeci görülmektedir.

Çalışmamızda kullanılan UDI-6, IIQ-7, FSFI, KİNG Sağlık Anketi, Beck Depresyon Envanteri, Global Pelvik Taban Rahatsızlık Anketi, ICIQ-FLUTS, PISQ-12 anketler sonucunda, AAM sendromunun bireylerin sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini net bir şekilde ortaya çıkmaktadır ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Bu nedenle AAM sendromlu hastalarda erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

Çalışmamızdaki bulgular, klinik uygulamalarda AAM sendromu olan bireylere yönelik hızlı ve erken tanının yanı sıra tedavi stratejilerinin takibinde klinisyene yol gösterici olma imkânı sağlayabilir. Ancak kesin sonuç için daha geniş popülasyonda yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, vd. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, vd. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. Mayıs 2003;20(6):327-36.
3. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. Mart 2018;11(3):117-25.
4. Middelkoop HA, Smilde-van den Doel DA, Neven AK, Kamphuisen HA, Springer CP. Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Mayıs 1996;51(3):M108-115.
5. van der Vaart CH, Roovers JPWR, de Leeuw JRJ, Heintz APM. Association between urogenital symptoms and depression in community-dwelling women aged 20 to 70 years. *Urology*. Nisan 2007;69(4):691-6.
6. 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*. Haziran 2001;87(9):760-6.
7. Ö. F. ÖZ Ve Ark. , “Aşırı Aktif Mesane Bulguları Olan Kadınlarda Üriner Süksinat Düzeylerinin Klinik Bulgularla İlişkisi,” 10. Ulusal Ürojinekoloji Kongresi , İstanbul, Türkiye, 2022.
8. Bhide AA, Cartwright R, Khullar V, Digesu GA. Biomarkers in overactive bladder. *Int Urogynecology J*. Temmuz 2013;24(7):1065-72.
9. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol*. Ocak 2006;175(1):191-4; discussion 194-195.
10. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, vd. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. Ocak 2003;61(1):37-49.
11. Irwin DE, Milsom I, Chancellor MB, Kopp Z, Guan Z. Dynamic progression of overactive bladder and urinary incontinence symptoms: a systematic review. *Eur Urol*. Ekim 2010;58(4):532-43.
12. Townsend MK, Danforth KN, Lifford KL, Rosner B, Curhan GC, Resnick NM, vd. Incidence and remission of urinary incontinence in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. Ağustos 2007;197(2):167.e1-5.

13. Vaughan CP, Johnson TM, Ala-Lipasti MA, Cartwright R, Tammela TLJ, Taari K, vd. The prevalence of clinically meaningful overactive bladder: bother and quality of life results from the population-based FINNO study. *Eur Urol*. Nisan 2011;59(4):629-36.
14. Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, Stone KL, Nevitt MC, Ensrud KE, vd. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. Temmuz 2000;48(7):721-5.
15. Sura S, Shiozawa A, Ng D, Aparasu RR. Higher Resource Utilization and Costs in Long-Term Nursing Home Residents With Overactive Bladder: A Retrospective Study of Medicare Beneficiaries. *J Am Med Dir Assoc*. Haziran 2021;22(6):1300-6.
16. Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction--a cause of denervation supersensitivity. *J Urol*. Aralık 1987;138(6):1461-6.
17. Honda K, Yamaguchi O, Nomiya M, Shishido K, Ishibashi K, Takahashi N, vd. Association between polymorphism of beta3-adrenoceptor gene and overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. Nisan 2014;33(4):400-2.
18. Coelho A, Oliveira R, Cavaleiro H, Cruz CD, Cruz F. Evidence for an urethro-vesical crosstalk mediated by serotonin. *Neurourol Urodyn*. Kasım 2018;37(8):2389-97.
19. Avelino A, Cruz C, Nagy I, Cruz F. Vanilloid receptor 1 expression in the rat urinary tract. *Neuroscience*. 2002;109(4):787-98.
20. Abbasian B, Shair A, O’Gorman DB, Pena-Diaz AM, Brennan L, Engelbrecht K, vd. Potential Role of Extracellular ATP Released by Bacteria in Bladder Infection and Contractility. *mSphere*. 04 Eylül 2019;4(5):e00439-19.
21. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):49-55.
22. Blasco P, Valdivia MI, Oña MR, Roset M, Mora AM, Hernández M. Clinical characteristics, beliefs, and coping strategies among older patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. Mart 2017;36(3):774-9.
23. Textbook of Female Urology and Urogynecology: Two-Volume Set - 5th Edi [İnternet]. [a.yer 04 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.routledge.com/Textbook-of-Female-Urology-and-Urogynecology-Two-Volume-Set/Cardozo-Staskin/p/book/9780367700201>
24. Gehrich A, Stany MP, Fischer JR, Buller J, Zahn CM. Establishing a mean postvoid residual volume in asymptomatic perimenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. Ekim 2007;110(4):827-32.
25. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, vd. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*. Nisan 2018;73(4):596-609.

26. Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A. Women overestimate daytime urinary frequency: the importance of the bladder diary. *J Urol.* Mayıs 2009;181(5):2176-80.
27. Farrell SA, Bent A, Amir-Khalkhali B, Rittenberg D, Zilbert A, Farrell KD, vd. Women's ability to assess their urinary incontinence type using the QUID as an educational tool. *Int Urogynecology J.* Mayıs 2013;24(5):759-62.
28. Abrams, P., Andersson, K. E., Apostolidis, A., Birdler, L., Bliss, D., Brubaker, L., Cardozo, L., Castro-Diaz, D., O'Connell, P. R., Cottenden, A., Cotterill, N., de Ridder, D., Dmochowski, R., Dumoulin, C., Fader, M., Fry, C., Goldman, H., Hanno, P., Homma, Y., Khullar, V., ... members of the committees (2018). 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. *Neurourology and urodynamics*, 37(7), 2271–2272. <https://doi.org/10.1002/nau.23551>
29. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol.* Ocak 2006;175(1):191-4; discussion 194-195.
30. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int.* Temmuz 2008;102(1):62-6.
31. Flanagan L, Roe B, Jack B, Barrett J, Chung A, Shaw C, vd. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010). *Geriatr Gerontol Int.* Ekim 2012;12(4):600-11.
32. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 04 Ekim 2018;10(10):CD005654.
33. Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf MG, Roth DL, Richter HE, vd. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 13 Kasım 2002;288(18):2293-9.
34. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, vd. Trosipium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract.* Ağustos 2010;64(9):1294-300.
35. Dubeau CE, Kraus SR, Griebeling TL, Newman DK, Wyman JF, Johnson TM, vd. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* Şubat 2014;191(2):395-404.
36. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehre M, Schünemann HJ, vd. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PloS One.* 23 Şubat 2011;6(2):e16718.

37. Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG, Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging*. 01 Nisan 2012;29(4):259-73.
38. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morris R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 01 Ağustos 2019;179(8):1084-93.
39. Liu YP, Chien WC, Chung CH, Chang HA, Kao YC, Tzeng NS. Are Anticholinergic Medications Associated With Increased Risk of Dementia and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia? A Nationwide 15-Year Follow-Up Cohort Study in Taiwan. *Front Pharmacol*. 2020;11:30.
40. Vozmediano-Chicharro R, Blasco Hernández P, Madurga-Patuel B. Insights into the Management of Overactive Bladder with Transdermal Oxybutynin: A Practical Review. *Res Rep Urol*. 14 Ağustos 2020;12:321-30.
41. Coelho A, Antunes-Lopes T, Gillespie J, Cruz F. Beta-3 adrenergic receptor is expressed in acetylcholine-containing nerve fibers of the human urinary bladder: An immunohistochemical study. *Neurourol Urodyn*. Kasım 2017;36(8):1972-80.
42. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, vd. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. Şubat 2013;63(2):283-95.
43. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, vd. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. Eylül 2018;74(3):324-33.
44. Chapple CR, Cruz F, Cardozo L, Staskin D, Herschorn S, Choudhury N, vd. Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo. *Eur Urol*. Ocak 2020;77(1):119-28.
45. Griebeling TL, Campbell NL, Mangel J, Staskin D, Herschorn S, Elsouda D, vd. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatr*. 18 Mart 2020;20:109.
46. Efficacy of novel $\beta(3)$ -adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: A post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study - Yoshida - 2019 - International Journal of Urology - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 04 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13877>
47. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, vd. Long-term safety and efficacy of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: A multicenter,

- randomized study in Japan (MILAI II study). *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* Mart 2019;26(3):342-52.
48. Weiss JP, Zinner NR, Klein BM, Nørgaard JP. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurourol Urodyn.* Nisan 2012;31(4):441-7.
 49. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn.* Haziran 2011;30(5):754-7.
 50. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill G, Flynn R, McDermott TED, vd. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol.* Mayıs 2012;61(5):928-35.
 51. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, vd. 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.* Ağustos 2013;64(2):249-56.
 52. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, vd. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* Haziran 2013;189(6):2186-93.
 53. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxina for urgency urinary incontinence - PubMed [İnternet]. [a.yer 04 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036134/>
 54. Owen RK, Abrams KR, Mayne C, Slack M, Tincello DG. Patient factors associated with onabotulinum toxin A treatment outcome in women with detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* Şubat 2017;36(2):426-31.
 55. Mateu Arrom L, Mayordomo Ferrer O, Sabiote Rubio L, Gutierrez Ruiz C, Martínez Barea V, Palou Redorta J, vd. Treatment Response and Complications after Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injection in Male Patients with Idiopathic Overactive Bladder Syndrome. *J Urol.* Şubat 2020;203(2):392-7.
 56. Tutolo M, Ammirati E, Heesakkers J, Kessler TM, Peters KM, Rashid T, vd. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Non-neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* Mart 2018;73(3):406-18.
 57. Amundsen CL, Komesu YM, Chermansky C, Gregory WT, Myers DL, Honeycutt EF, vd. Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial. *Eur Urol.* Temmuz 2018;74(1):66-73.

58. MacDiarmid S, Staskin DR, Lucente V, Kaaki B, English S, Gilling P, vd. Feasibility of a Fully Implanted, Nickel Sized and Shaped Tibial Nerve Stimulator for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome with Urgency Urinary Incontinence. *J Urol*. Mayıs 2019;201(5):967-72.
59. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. Kasım 2010;5(6):463-6.
60. Ochodnický P, Cruz CD, Yoshimura N, Michel MC. Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target. *Neurourol Urodyn*. Eylül 2011;30(7):1227-41.
61. Seth JH, Sahai A, Khan MS, van der Aa F, de Ridder D, Panicker JN, vd. Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? *BJU Int*. Mart 2013;111(3):372-80.
62. Chen SF, Jiang YH, Kuo HC. Urinary biomarkers in patients with detrusor underactivity with and without bladder function recovery. *Int Urol Nephrol*. Ekim 2017;49(10):1763-70.
63. Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, Betelli C, vd. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol*. Temmuz 2008;85(3):297-317.
64. Michael GJ, Averill S, Nitkunan A, Rattray M, Bennett DL, Yan Q, vd. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 01 Kasım 1997;17(21):8476-90.
65. Antunes-Lopes T, Pinto R, Barros SC, Botelho F, Silva CM, Cruz CD, vd. Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder. *J Urol*. Ocak 2013;189(1):359-65.
66. Rao S, Pena C, Shurmer S, Nugent K. Atrial Natriuretic Peptide: Structure, Function, and Physiological Effects: A Narrative Review. *Curr Cardiol Rev*. 28 Aralık 2021;17(6):e051121191003.
67. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 Temmuz 2000;97(15):8525-9.
68. Costanzo Physiology 6th Edition [Internet]. [a.yer 04 Haziran 2024]. Erişim adresi: <http://archive.org/details/CostanzoPhysiology6thEditionC2018Txtbk>
69. KY Bülteni - Kalp Yetersizliği Tanısında BNP (Prof. Dr. Barış İlerigelen) [İnternet]. [a.yer 10 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://tkd.org.tr/KYBulteni/?makale=6>
70. Tsiapakidou S, Apostolidis A, Pantazis K, Grimbizis GF, Mikos T. The use of urinary biomarkers in the diagnosis of overactive bladder in female patients. A systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecology J*. Aralık 2021;32(12):3143-55.

71. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* Haziran 2003;111(12):1805-12.
72. Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. The role of serum C-reactive protein in women with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecology J.* Temmuz 2012;23(7):935-40.
73. Kordass U, Carlson R, Stein VM, Tipold A. Measurements of C-reactive protein (CRP) and nerve-growth-factor (NGF) concentrations in serum and urine samples of dogs with neurologic disorders. *BMC Vet Res.* 08 Ocak 2016;12:7.
74. Aslan Ö, Demir M, Atay A. Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.
75. Balci C, Sivaci R, Akbulut G, Karabekir HS. Procalcitonin levels as an early marker in patients with multiple trauma under intensive care. *J Int Med Res.* 2009;37(6):1709-17.
76. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, vd. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* Aralık 2006;50(6):1306-14; discussion 1314-1315.
77. Kuo HC. Potential Biomarkers Utilized to Define and Manage Overactive Bladder Syndrome. *Low Urin Tract Symptoms.* Mart 2012;4 Suppl 1:32-41.
78. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, McClish D, Fantl JA. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Continence Program in Women (CPW) Research Group. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* Ekim 1994;3(5):291-306.
79. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *N Engl J Med.* 26 Eylül 1985;313(13):800-5.
80. Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(5):301-19.
81. Ware J, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide. *Linc RI Qual Inc.* 01 Ocak 1993;
82. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA.* 24 Ağustos 1994;272(8):619-26.
83. Dietz V, Maher C. Pelvic organ prolapse and sexual function. *Int Urogynecology J.* Kasım 2013;24(11):1853-7.
84. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* Kasım 2008;112(5):970-8.

85. de Almeida JMC, T.B. Üstün, N. Sartorius, editors. Mental illness in general health care: an international study. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 1995. 410 pp. ISBN 0 471 95491 8. Eur J Public Health. 01 Mart 1996;6(1):73.
86. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. J Health Soc Behav. Mart 1997;38(1):21-37.
87. Kim, J. C., Park, E. Y., Seo, S. I., Park, Y. H., & Hwang, T. K. (2006). Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *The Journal of urology*, 175(5), 1773–1776. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00992-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00992-4)
88. Liu HT, Lin H, Kuo HC. Increased serum nerve growth factor levels in patients with overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy. Neurourol Urodyn. Kasım 2011;30(8):1525-9.
89. Dagdeviren H, Cengiz H. Association between Metabolic Syndrome and Serum Nerve Growth Factor Levels in Women with Overactive Bladder. Gynecol Obstet Invest. 2018;83(2):140-4.
90. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. BJU Int. Haziran 2009;103(12):1668-72.
91. Qiao LY, Vizzard MA. Cystitis-induced upregulation of tyrosine kinase (TrkA, TrkB) receptor expression and phosphorylation in rat micturition pathways. J Comp Neurol. 09 Aralık 2002;454(2):200-11.
92. Pinto R, Frias B, Allen S, Dawbarn D, McMahon SB, Cruz F, vd. Sequestration of brain derived nerve factor by intravenous delivery of TrkB-Ig2 reduces bladder overactivity and noxious input in animals with chronic cystitis. Neuroscience. 31 Mart 2010;166(3):907-16.
93. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, vd. Trigonal Injection of Botulinum Toxin A in Patients with Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. Eur Urol. 01 Eylül 2010;58(3):360-5.
94. Beta A, Giannouli A, Rizos D, Mantzou A, Deligeoroglou E, Bakas P. Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor as Potential Biomarkers of Mirabegron Efficacy in Patients with Overactive Bladder Syndrome. Int Urogynecology J. 01 Haziran 2024;35(6):1317-22.
95. Tyagi P, Barclay D, Zamora R, Yoshimura N, Peters K, Vodovotz Y, vd. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. Int Urol Nephrol. Eylül 2010;42(3):629-35.
96. Chung SD, Liu HT, Lin H, Kuo HC. Elevation of serum c-reactive protein in patients with OAB and IC/BPS implies chronic inflammation in the urinary bladder. Neurourol Urodyn. Mart 2011;30(3):417-20.

97. Kupelian V, McVary KT, Barry MJ, Link CL, Rosen RC, Aiyer LP, vd. Association of C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in men and women: results from Boston Area Community Health survey. *Urology*. Mayıs 2009;73(5):950-7.
98. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, vd. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet Lond Engl*. 21 Şubat 2004;363(9409):600-7.
99. Chuang YC, Tyagi V, Liu RT, Chancellor MB, Tyagi P. Urine and Serum C-Reactive Protein Levels as Potential Biomarkers of Lower Urinary Tract Symptoms. *Urol Sci*. 01 Eylül 2010;21(3):132-6.
100. Goldberg N, Tamam S, Weintraub AY. The association between overactive bladder and fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Aralık 2022;159(3):630-41.