

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL METABOLİK SENDROM OLUŞTURULAN RATLARDA ALFA
LİPOİK ASİT KULLANIMININ MESANE KONTRAKTİLİTESİ,
HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER VE OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEM
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan SULHAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A. Rahmi ONUR

ELAZIĞ

2012

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. A. Rahmi ONUR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. A.Rahmi ONUR

Yrd. Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması süresince yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. A. Rahmi ONUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum çok değerli hocalarım; Prof. Dr. İrfan ORHAN, Prof. Dr. A. Rahmi ONUR, Prof. Dr. Enver ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Tunç OZAN'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber uyum içerisinde çalıştığım başta Dr.Osman BARUT olmak üzere tüm üroloji kliniği asistanları, hemşireleri, personelleri ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Ferit GÜRSU ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÖLCÜ'ye çok teşekkür ediyorum.

Başta FÜBAP şefi Çetin ALBAYRAK olmak üzere tüm FÜBAP ve FÜDAM çalışanlarına yardımlarından dolayı teşekkür ediyorum.

Son olarak hiç çekilmeyecek anlarımda bile bana büyük sabır ve tahammül gösteren değerli eşim Sema hanıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca anneme ve tüm aileme yaşamım boyunca vermiş oldukları koşulsuz desteklerinden dolayı minnettarım.

Değerli eşimin bana büyük armağanları, varlıklarıyla bana büyük mutluluklar veren dünyalar tatlısı oğlum A. Arda ve kızım E. Duru'ya sevgilerimle...

ÖZET

Aşırı aktif mesane (AAM), toplumda oldukça sık görülen ve hayat kalitesini önemli oranda etkileyen bir patolojidir. Son yıllarda beslenme tarzındaki değişiklikler metabolik sendrom (MetS) gibi bazı hastalıkların da mesane disfonksiyonu ve AAM'ye yol açtığını göstermiştir. Bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan MetS modelinde mesane fonksiyonlarındaki değişimler ve bir antioksidan olan alfa lipoik asit (α -LA) kullanımının mesane disfonksiyonlarını önlemede ya da azaltmadaki rolü incelendi.

Bu çalışmada 180- 200 gram ağırlığında toplam 40 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar dört eşit gruba ayrıldı (n=10). Grup I kontrol grubu olarak değerlendirilip diğer üç gruba toplam 6 hafta boyunca %60'lık fruktozla zenginleştirilmiş diyet verilerek MetS oluşturuldu. MetS oluşturulduktan sonra grup II'ye 6 hafta süreyle intraperitoneal (i.p) serum fizyolojik (SF), grup III'e yine 6 hafta süre ile i.p α -LA verildi. Grup IV'e ise toplam 12 haftalık çalışma süresince i.p α -LA verildi. Çalışmanın sonunda tüm ratlar dekapite edilip serum ve doku örnekleri alındı. Alınan serum örneklerinde; trigliserit (TG), LDL, HDL, total kolesterol, glukoz ve insülin düzeyleri çalışıldı. İnsülin rezistansının tespiti için HOMA-IR, oksidatif stres indeksi için serum Total Oksidan Seviye/Total Antioksidan Seviye (TOS/TAS) değerlerine bakıldı. Alınan doku örneklerinden ise in-vitro izole organ banyosunda kontraksiyon yüzdeleri hesaplandı ve histopatolojik olarak ortalama damar sayısı ile enflamasyon oranları belirlendi.

Kontrol grubuna göre, grup II'de serum glukoz ($165,62\pm 23,63$), TG ($153,12\pm 49,49$), LDL ($39,75\pm 5,42$) ve HOMA-IR ($11,18\pm 3,28$) değerlerinin arttığı, HDL ($29,60\pm 6,63$) düzeyinin ise azaldığı tespit edildi. Grup II'nin serum TAS ($0,23\pm 0,09$) değerinde anlamlı artış olmazken TOS ($30,06\pm 9,68$) ve OSI ($15,86\pm 9,26$) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı görüldü ($p<0.05$). Ayrıca histopatolojik değerlendirmede grup II'nin ortalama damar sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0.05$). Grup II'nin Ach ve KCl indüksiyonuna verdiği kontraksiyon ve amplitüd yanıtının maksimum yüzdesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı, frekansının ise istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı saptandı ($p<0.05$). Grup II ile kıyaslandığında α -LA uygulanan gruplardaki (grup III ve IV) serum

gkukoz, TG, LDL ve HOMA-IR değerlerinin azaldığı, HDL değerlerinin ise arttığı istatistiksel olarak belirlendi (sırayla, $p<0.05$, $p<0.01$). Grup II'ye göre grup IV'ün serum TOS ($25,25\pm3,67$) ve OSI ($9,87\pm5,76$) değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$), TAS ($0,31\pm0,13$) değerindeki artışın ise anlamlı olmadığı tespit edildi ($p<0.06$). Grup IV'ün kontraksiyon ve amplitüd yanıtının maksimum yüzdesinin grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı, frekansının ise anlamlı oranda azaldığı tespit edildi ($p<0.05$).

Metabolik sendromun neden olduğu mesane disfonksiyonu ve tedavileri günümüzde güncel araştırma konularıdır. Çalışmamızda, deneysel olarak oluşturulan MetS modelinde ekzojen α -LA kullanımının, mesane disfonksiyonunu azalttığı ve kontraksiyon, frekans ve oksidan antioksidan sistem üzerinde anlamlı iyileşmeye yol açtığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Mesane, Alfa Lipoik Asit, Kontraktilite

ABSTRACT

THE EFFECTS OF ALPHA-LIPOIC ACID ON BLADDER CONTRACTILITY, HISTOPATHOLOGICAL CHANGES AND OXIDANT / ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED METABOLIC SYNDROME

Overactive bladder is a very common pathology in the society which has an important effect on quality of life. In the recent years it is shown that changes in the nutritional habits, metabolic syndrome and some other diseases could be the cause for bladder dysfunction and overactive bladder. In this study changes in the bladder functions and the preventive or decreasing effect of the antioxidant alpha lipoic acid (α -LA) on bladder dysfunction is evaluated in an experimental MetS model.

In this study 40 Wistar Albino type rats of 180- 200 gr. weight are used. They are divided into four equal groups (n=10). Group I is considered as the control and the other 3 groups were feeded with 60% fructose enriched diet for 6 weeks to achieve MetS. After achieving MetS saline (SF) and α -LA was injected intraperitoneally for 6 weeks to the rats in the group II and III respectively. Group IV received α -LA i.p for a duration of 12 weeks. At the end of the study all the rats were decapitated and their blood and tissue samples were collected. Their plasma triglyceride (TG), LDL, HDL, total cholesterol, glucose and insulin levels were measured. HOMA-IR and the ratio of total oxidant to total antioxidant level (TOS/TAS) were measured in order to detect insulin resistance and oxidative stress index respectively. Contraction percentages of the tissue samples were measured in the isolated in-vitro organ bath and the inflammation rate was detected with the mean number of the vessels histopathologically.

It was detected that compared to the control, plasma glucose (165,62 \pm 23,63), TG (153,12 \pm 49,49), LDL (39,75 \pm 5,42) and HOMA-IR (11,18 \pm 3,28) levels were increased and HDL (29,60 \pm 6,63) level was decreased in the group II. There was no significant increase in TAS (0,23 \pm 0,09) level but TOS (30,06 \pm 9,68) and OSI (15,86 \pm 9,26) levels revealed a statistically significant increase compared to the control in the group II (p<0.05). According to histopathological evaluation the mean number of the vessels in Group II was significantly higher than in the control (p<0.05). The maximum percentage of the contractional and amplitudal response to

Ach and KCL induction was decreased and the frequency was increased statistically significantly in Group II compared to control ($p < 0.05$). Plasma glucose, TG, LDL and HOMA-IR levels were decreased and HDL level was increased in the groups with α -LA admission (group III and IV) compared to Group II statistically significantly (respectively, $p < 0.05$, $p < 0.01$). By comparing group IV with group II it was detected that the decrease in plasma TOS ($25,25 \pm 3,67$) and OSI ($9,87 \pm 5,76$) levels revealed as statistically significant ($p < 0.05$) but the increase in TAS ($0,31 \pm 0,13$) level was not of statistical significance ($p < 0.06$). It was also detected that the maximum percentage of contractional and amplitudal response of Group IV has increased and the frequency has decreased statistically significantly compared with Group II ($p < 0.05$).

Bladder dysfunction due to metabolic syndrome and its therapy are recent study topics. In our study we have shown that exogenous α -LA therapy decreases the bladder dysfunction due to metabolic syndrome and results in improvement of the contractions, frequency and oxidant antioxidant system in the experimental MetS model.

Key Words: Metabolic Syndrome, Bladder, Alpha Lipoic Acid, Contractility

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
RESİM LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Mesane düz kas yapısı	3
1.1.2. Detrüözürün kasılması	4
1.1.3. Mesane Kontraksiyonunda Nöral ve Hormonal Mekanizmalar	6
1.1.4. Alt Üriner Sistem Semptomları Prevalansı	11
1.1.5. Etiyoloji	12
1.1.6. AÜSS ile Aşırı Aktif Mesane/Detrüözür Aşırı Aktivitesi Arasındaki İlişki	12
1.1.7. Aşırı Aktif Mesane	13
1.1.7.1. Tanım	13
1.1.7.2. Epidemiyoloji	13
1.1.7.3 Etiyoloji	14
1.1.7.4. Patofizyoloji	14
1.1.7.5. Risk Faktörleri	17
1.1.7.6. Hayvan Deneplerinde Aşırı Aktif Mesane	18
1.1.7.7. Detrüözür Aşırı Aktivitesi ve Metabolik Sendrom	20
1.1.8. METABOLİK SENDROM	22
1.1.8.1. Tanım	22
1.1.8.2. Patofizyoloji	25
1.1.8.3. Prevalans	25

1.1.8.4. Metabolik Sendrom ve Mesane	26
1.1.8.5. Metabolik Sendromlu Deney Hayvanlarında Mesanenin Yapısal ve Fonksiyonel Değişiklikleri	28
1.1.8.6. Metabolik Sendromun Oksidan-Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi	29
1.1.9. ANTİOKSİDANLAR	30
1.1.9.1. Tanım	30
1.1.9.2. Alfa Lipoik Asit	32
2. GEREÇ ve YÖNTEM	35
2.1. Alfa Lipoik Asit'in Hazırlanması	36
2.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	36
2.3. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü	36
2.4. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü	36
2.5. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	37
2.6. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	37
2.7. Cerrahi Yöntem ve Histopatoloji	37
2.8. Kontraktilite Çalışması	37
2.9. İstatistiksel Analizler	38
3. BULGULAR	39
3.1. Gruplara Ait Vücut Ağırlıkları	39
3.2. Serum Glukoz, İnsülin Düzeyleri ve HOMA-IR değerleri	39
3.3. Serum Lipid, TAS, TOS ve OSI Değerleri	39
3.4. Histopatolojik Değişimler	40
3.5 Kontraksiyondaki Değişimler	43
3.5.1. Alan (kontraksiyon)	43
3.5.3. Amplitüd	44
4.TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	56
6. ÖZGEÇMİŞ	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO metabolik sendrom tanı kriterleri	22
Tablo 2. NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri	23
Tablo 3. Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri	24
Tablo 4. Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri	24
Tablo 5. Antioksidanlar	31
Tablo 6. Standart rat yemi	35
Tablo 7. Gruplar ve Uygulanan Metodlar	36
Tablo 8. Gruplara Ait Bazı Parametreler	40
Tablo 9. Histopatolojik Değişim	40
Tablo 10. Alan (kontraksiyon)	43
Tablo 11. Amplitüd	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Düz kasın yapısı	3
Şekil 2. Mesane kasılma ve gevşemesinde rol oynayan mekanizmalar	5
Şekil 3. M3 reseptörleri ile detrüözör kontraksiyonuna katılan sinyal yolaklar	6
Şekil 4. Parasempatik (PS) ve Sempatik (S) reseptörler	7
Şekil 5. Parasempatik (PS) ve Sempatik (S) reseptörler	7
Şekil 6. Mesane reseptör dağılımı	9
Şekil 7. Lipoik asit ve dihidrolipoik asitin yapısı	32
Şekil 8. Frekansın maksimum yüzdesi	44
Şekil 9. Kontrol grubunun Ach'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt.	45
Şekil 10. Metabolik sendrom grubunun Ach'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt	46
Şekil 11. Alfa lipoik asit 6 hafta uygulanan grubun Ach'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt.	46
Şekil 12. Alfa lipoik asit 12 hafta uygulanan grubun Ach'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt.	47

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** Yüzey epiteli altında lamina propriada dar çaplı az sayıda damar ve muskularis propria görünmektedir 41
- Resim 2.** Yüzey epiteli altında değişik çaplarda çok sayıda eozinofil infiltrasyonu görünmektedir 41
- Resim 3.** Lamina propriada lenfoid agregat oluşturan sistit görünmektedir 42
- Resim 4.** Lamina propriada değişik çap ve büyüklükte az sayıda damar ve inflamasyon görünmektedir 42
- Resim 5.** Lamina propriada az sayıda damar ve hafif derecede ödem görünmektedir. 43

KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AAM	: Aşırı Aktif Mesane
Ach	: Asetil Kolin
ATP	: Adenozin Trifosfat
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BACH	: Boston Area Community Health
BPH	: Bening Prostat Hiperplazisi
CGRP	: Kalsitonin Geniyle İlişkili polipeptid
DAA	: Detrüzör Aşırı Aktivitesi
DAG	: Diaçilgliserol
DM	: Diyabetes Mellitus
DSD	: Detrüzör Sfinkter Dissinerjisi
EMG	: Elektromiyografi
FFR	: Fruktozla Zenginleştirilmiş Diyetle Beslenen Fare
ICS	: Uluslararası İnkontinans Derneği
IDF	: Boston Area Community Health
IP3	: İnositol Trifosfat
MÇT	: Mesane Çıkım Tıkanıklığı
MetS	: Metabolik Sendrom
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NANK	: Nonadrenerjik ve Non-Kolinerjik
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NHANES III	: National Health and Nutrition Examination Survey
NO	: Nitrik Oksit
NOBLE	: National Overactive Bladder Evaluation
P2X	: İyon-Kanal Ailesi
P2Y	: G Protein Bağlayıcı Reseptör Ailesi
PG	: Prostaglandin
PLC	: Fosfolipaz C
PS	: Parasempatik Sistem

RTX	: Resinifenotoksin
S	: Sempatik Sistem
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TOS	: Total Oksidan Seviye
TX	: Tromboksan
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid
VR1	: Vaniloid Reseptör Alt Tipi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
α-LA	: Alfa Lipoik Asit

1. GİRİŞ

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), mesane dolum ve boşaltım bozukluklarını ifade eden semptomlar topluluğudur (1). Uluslararası kontinans derneği (ICS), 2002 yılında yapmış olduğu yeni tanımlamada AÜSS'ni depolama ve boşaltma semptomları olarak 2 ayrı grupta sınıflandırmıştır (2, 3). Anormal depolama ya da depolama semptomları; acil işeme hissi, noktüri, idrar sıklığının artması, inkontinans, stres üriner inkontinans, sıkışma inkontinansı, mikst inkontinans, sürekli inkontinans, gün içi sıklık, ekstraüretral inkontinans, aşırı-aktif mesane sendromu ve sıkışma sendromu olarak adlandırılmaktadır. Boşaltım semptomları ise; işemeyi başlatmada zorlanma, aralıklı, zayıf akımlı işeme, işeme sonunda damla damla idrar akışının devam etmesi, mesaneyi tam boşaltamama ve akut üriner retansiyon olarak sayılabilir (3).

Alt üriner sistem semptomları, yaşlanan popülasyonla birlikte her iki cinsten sıklığı giderek artan önemli bir ürolojik sorundur. Yaşlanmayla beraber birçok hastalık alt üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak mesanenin depolama ve/veya boşaltma fonksiyonlarını bozar ve AÜSS neden olabilir (4). AÜSS'nin başlıca nedenleri; çıkım obstrüksiyonu, bozulmuş detrüöz fonksiyonu, infeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, ilaçlar, mesane divertikülü, taş ve interstisyel sistittir (5). Son zamanlarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla metabolik sendromun (MetS) da AÜSS için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (1).

Patofizyolojik olarak MetS ve AÜSS gelişimi arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bununla beraber patofizyolojik olarak MetS'un mesane detrüöz kasına giden kan akımında azalmaya neden olarak kronik mesane iskemisi yarattığı ve oluşan bu iskemi ile mesanenin yapı ve fonksiyonunda bozulmalar olduğu bildirilmiştir (6). Ayrıca MetS'da artmış oksidatif stres sonucu endotel disfonksiyonu, damar inflamasyonu ve nitrik oksit (NO) düzeyinde de azalmanın ortaya çıktığı saptanmıştır (7). Azalmış NO düzeyi, prostat stroması ve kapsülü ile mesane dokusunda bulunan düz kaslarda kontraktil etkiler ortaya çıkararak depolama ve boşaltım semptomlarının artışına neden olmaktadır (8, 9). Non-enzimatik bir antioksidan olan alfa lipoik asit (α -LA), serbest radikalleri yok etmeye yarayan güçlü bir antioksidan olma özelliği yanında bazı önemli enzimler için de kofaktördür (10, 11). Alfa lipoik asitin reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi, C, E vitaminleri,

glutasyon gibi ekzojen ve endojen antioksidanların rejenerasyonu, metal iyonları şelasyonu, membran lipid peroksidasyonun önlenmesi ve okside proteinlerin onarımı gibi bazı önemli fonksiyonları vardır (10). Lee ve ark.'ları yapmış oldukları bir çalışmada, vitamin E, koenzim Q10, bcl- 2 gen transferi gibi çeşitli tedavilerin, antioksidan koruma sağlayarak metabolik sendromun mesanede yarattığı olumsuz etkileri önleyebileceği gösterilmiştir (12). Jiang ve ark.'ları ise antioksidan özelliğe sahip α -LA'in endotel, nöron ve kas fonksiyon bozukluğu üzerinde çeşitli etkiler ile diyabetik sistopatiyi önlemede ve gelişen disfonksiyonu tersine çevirmede etkili olduğunu kanıtlamışlardır (13). Ancak α -LA'in, metabolik sendromun yarattığı mesane disfonksiyonunu önlemek ve/veya azaltmadaki etkinliği bilinmemektedir.

Bu çalışmayla, metabolik sendrom oluşturulan ratlarda kontraktilite, oksidatif stres ve histopatolojik değişiklikler üzerine kullanılan alfa lipoik asitin koruyucu etki edip etmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

Mesane; idrar depolama, dolum fazında mesane içi basınç artışı olmadan genişleyebilme, ürotelyum tarafından düz kası ve intrinsik sinirleri idrardan koruma ve son olarak da düz kasların senkronize olarak kasılabilmesi ile idrarı tamamen boşaltmakla görevli bir organdır (4). İstirahat anında mesane hacmindeki büyük artışlara rağmen intravezikal basınçta artış sıfır veya minimal düzeydedir. Mesane kompliyansı (akomodasyon) denilen bu durum, mesane duvarının pasif viskoelastik özelliğiyle ilişkilidir.

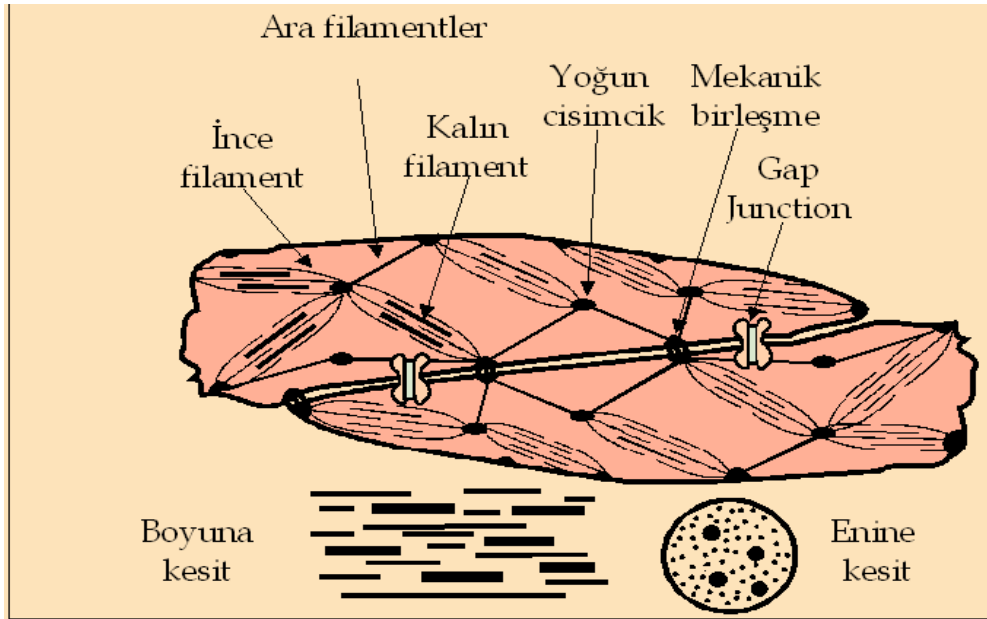
Bu özelliğe bağlı olarak dolum sırasında mesane duvarındaki düz kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına kadar çıkabilir. Dolum fazının devam etmesiyle birlikte, mesane duvarında belli bir gerginlik oluşur. Oluşan bu gerginlik mesane duvarındaki gerim reseptörlerini aktive eder ve işeme isteği oluşur. Gerim reseptörlerinden başlayan uyarılar duysal parasempatik sinirlerle S2-4 spinal korda ulaşır. Mesane hacmindeki artışa bağlı olarak intravezikal basınç kritik değere ulaştığında kolinerjik stimülasyona bağlı olarak meydana gelen detrüzör kas kontraktilitesi, spinal sempatik refleks aktivasyonu ile durdurulur. Dolum esnasında üretra basıncı da, hipogastrik ve pudendal sinirlerdeki aktivite artışına bağlı olarak giderek artar. Diğer taraftan sempatik refleks, üretra düz kaslarındaki α -reseptörleri uyularak üretral basınç artışına katkıda bulunur (14).

Boşaltma fazında, mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür (15). Üretral sfinkterin elektromiyografi (EMG) aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar ve sempatik aktivite inhibe olurken parasempatik yollar aktive olur ve sonuçta detrüözör kasılır. Böylece miksiyon gerçekleşmiş olur (16).

1.1.1. Mesane düz kas yapısı

Mesane düz kası, özel noktalarda birleşen birçok küçük, iğsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Aktin ve miyozin proteinlerini içeren düz kas hücreleri, düzenli sarkomer şeklinde bir araya gelmezler. Bunun yerine, her düz kas hücresi kontraktıl proteinlerin oluşturduğu değişik dağılımlardaki matrikslerden meydana gelir ve bunlar komşu hücreler arasındaki birleşme komplekslerinde plazma membranlarına bağlanırlar (17, 18).

Şekil 1’de görüldüğü gibi kendine özgü fizyolojik özellikleri olan düz kas lifleri ince ve kalın filamentleri ile miyofibriller olarak düzenlenir ve lifleri kafes benzeri düzende oblik olarak geçerler (4).



Şekil 1. Düz kasın yapısı (19).

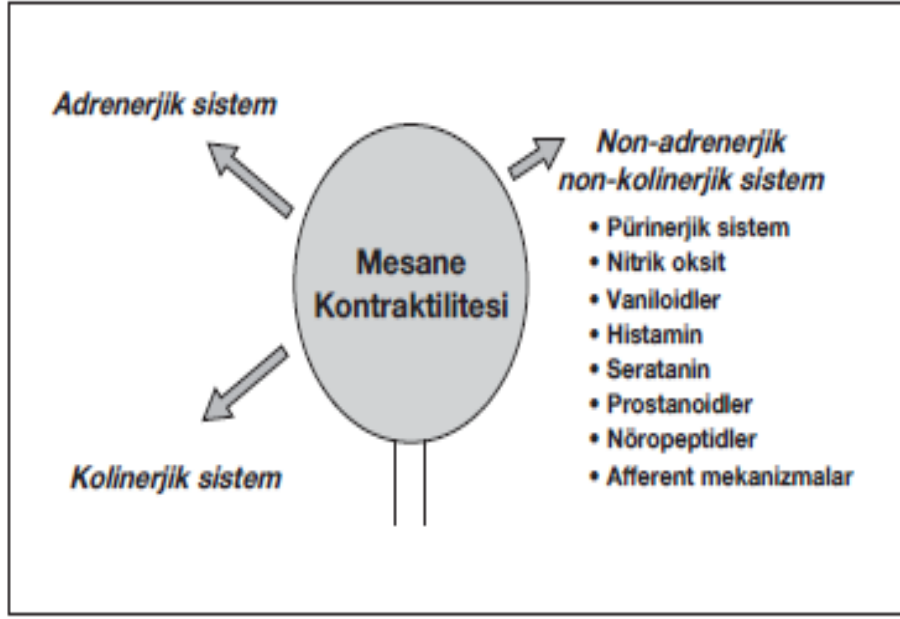
Detrüözör düz kası ince ve kalın filamentlerin iletişimi ile kasılır ve kısalır. İnce aktin filamentleri membranlardaki yoğun bantlara ya da sitoplazmadaki yoğun cisimlere tutunurlar ve miyozin moleküllerinin baş kısımlarından oluşan crossbridge (çapraz köprü)’lerde kalın filamentler ile etkileşirler. Her iki durumda da kasılma

mekanizması aktin ve miyozin sistemidir. Miyozin baş kısmındaki adenozin trifosfat (ATP)'az aktivitesi oluştuğunda çapraz köprü döngüsü başlar. Bu işlem, çapraz köprülerdeki iki hafif zincirin, intraselüler kalsiyum yükselmesiyle aktive edilen spesifik bir enzim olan miyozin hafif zincir kinaz tarafından fosforilasyonu ile elde edilir (20). Kasılabilen proteinlerdeki değişiklikler hem gelişen mesanelerde hem de mesane hipertrofilerinde görülür (21, 22). Mesane kasının, geniş bir kas dinlenme uzunluğu aralığında gerilim oluşmasına izin veren geniş bir uzunluk-gerilim ilişkisi vardır (23). Doku, kas gerilimini de etkileyen viskoelastisite özelliği gösterir ve bu da total mesane duvar gerilimi olarak bilinir (24).

1.1.2. Detruzrun kasılması

Mesane dolduğunda, miyositler gerilerek sodyum ve bir miktar kalsiyumun huce içine girmesine izin veren seçici olmayan katyonik kanalların açılmasına yol açarlar (25). Katyonların içeri girmesiyle, düz kas membran potansiyeli depolarize olur. Eğer gerilim duşukse, aktivasyon duşuk olur ve membran potansiyeli, daha duşuk seviyelerdeki muskarinik agonistlerin huceyi aktive etmesine zemin hazırlayacak şekilde, daha da depolarize olarak kalır. Eğer gerilim daha belirgin ise, katyonik kanalların aktivasyonu, aksiyon potansiyelini başlatacak kadar huceyi depolarize edebilir. Huceler tek başlarına kasılabilirler bile, tüm mesanenin senkronize olarak kasılması için parasempatik sinirlerin uyarılması gereklidir (26). Membran yeterince depolarize olduğunda, huceyi kalsiyuma doyuracak şekilde sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanalları açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur (27).

Mesane düz kası, kasılmasını ve tonusunu sabit bir seviyede muhafaza edebilir. Mesanenin kapasitesini koruyabilmesi için tonus önemlidir. şekil 2' de gorlduğu gibi düz kas tonusu, intrinsek ve ekstrinsek birçok faktörden etkilenebilir. Ekstrinsek faktorer, otonomik sinirler ve dolaşımdaki hormonları içerirken, intrinsek faktorer; gerilime cevap, lokal metabolitler, nitrik oksit gibi lokal salınan ajanlardan ve sıcaklıktan oluşur. Bu sebepten dolayı düz kas tonusu sadece otonomik sinir sistemine ve dolaşımdaki hormonlara bağımlı değildir (4).



Şekil 2. Mesane kasılma ve gevşemesinde rol oynayan mekanizmalar (28)

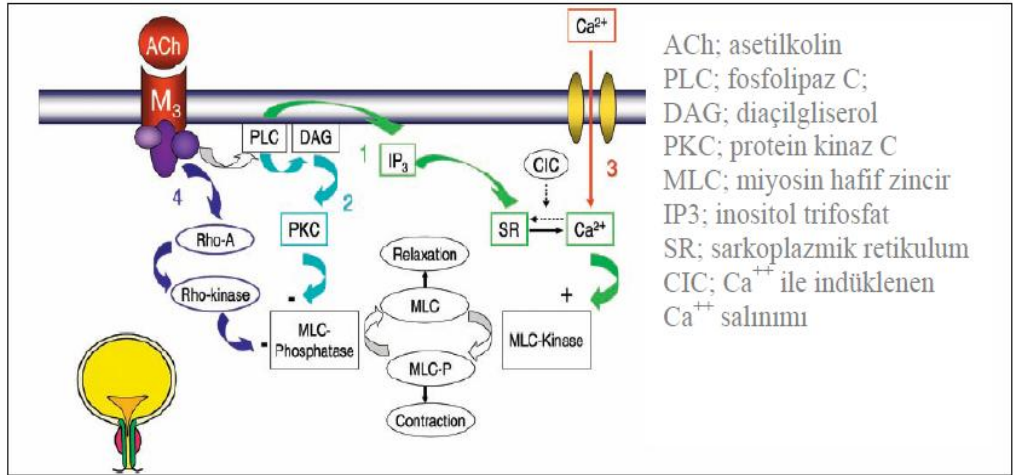
Detrüzör adı verilen mesane düz kası; adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilir. Mesane boşaltımında esas sorumlu sistem parasempatik sistem, ana nörotransmitter ise asetilkolindir. Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır, purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler (29).

Günümüze dek mesanede çok sayıda nörotransmitter varlığı saptanmıştır. Bunlar arasında asetilkolin, noradrenalin, nitrik oksit (NO), vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), endojen opioid peptidler ve nöropeptid Y sayılabilir (15, 30). Bazılarının işlevi çok iyi araştırılarak ortaya konmuş olsa da bazılarının işlevi bugün hala bilinmemektedir.

Şekil 3'te gösterildiği gibi asetilkolin (Ach), M3-muskarinik reseptörlere bağlanarak G protein üzerinden fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eder. Uyarılan fosfolipaz C, inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) üretilmesini sağlar. İnositol trifosfat (IP3), IP3 reseptörleri üzerinden sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasına sebep olur, diaçilgliserol DAG ise plazma membranında bulunan voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını düzenler.

İyon-kanalı ailesi (P2X) purinerjik reseptörler üzerine etki yapan ATP, membrandaki nonselektif katyonik kanalları açar, bu da voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını açarak depolarizasyona neden olur. Her ikisi de sonuçta hücre içi serbest

kalsiyum konsantrasyonunun artmasına sebep olarak detrüözürün kasılmasını tetikler (4).



Şekil 3. M3 reseptörleri ile detrüözör kontraksiyonuna katılan sinyal yolları

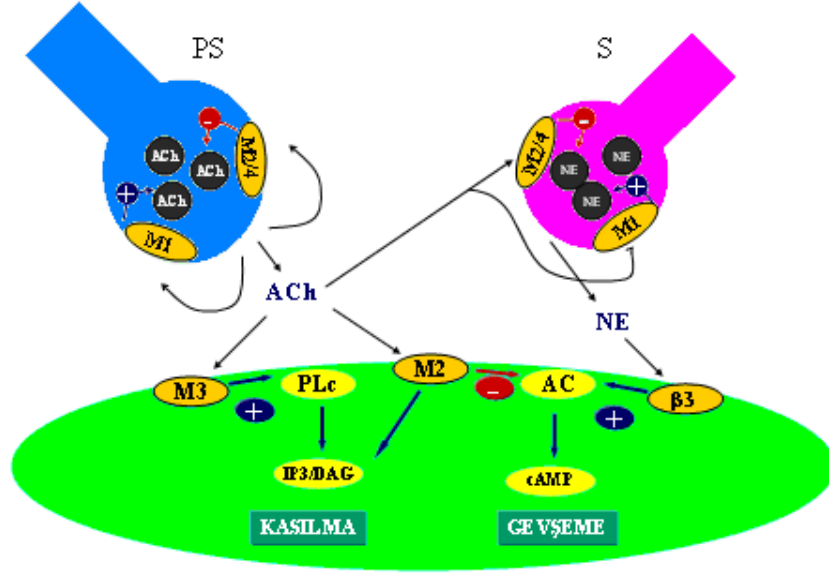
(31)

1.1.3. Mesane Kontraksiyonunda Nöral ve Hormonal Mekanizmalar

I) Kolinerjik Yol

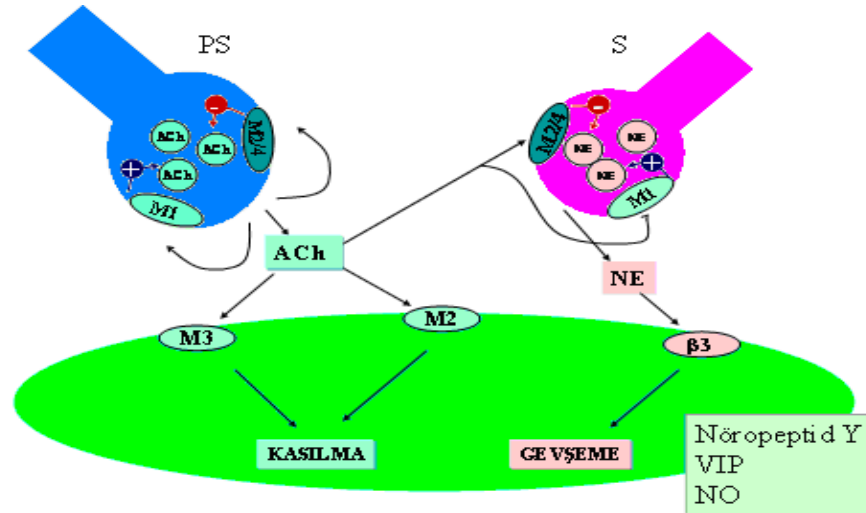
Vücutta yaygın olarak bulunan muskarinik reseptörlerin alt tipleri M1'den M5'e kadar gösterilmiştir. Mesane detrüözör kasında muskarinik reseptörlerden M2 (2/3 oranında) ve M3 (1/3 oranında) alt tipleri bulunur. Miksiyon sırasındaki kontraksiyonlardan sorumlu olan temel reseptör tipi M3 reseptörleridir (32). Postganglionik kolinerjik sinirlerden salgılanan asetil kolin (ACh), M3 reseptör ile karşılıklı olarak etkileşime girerek direk fosfolipaz C (PLC) yoluyla mesanede kontraksiyonu sağlamaktadır (33, 34, 35).

Sempatik sinirlerden salgılanmakta olan norepinefrin ise, beta adreno reseptörler ile etkileşime girerek adenilat siklaz yoluyla mesanede komplians artışına sebebiyet vermektedir. Boşaltım fonksiyonu sırasında salgılanan ACh direkt olarak M3 reseptör yoluyla kontraksiyonu artırır ve M2 reseptör yoluyla da beta adreno reseptör inhibisyonu yaparak adrenerjik aktiviteyi azaltır (33, 35). Şekil 4



Şekil 4. Parasempatik (PS) ve Sempatik (S) reseptörler

Muskarinik reseptörler mesanedeki kolinerjik sinir uçlarında presinaptik olarak da yerleşmiştir (36-38). Şekil 5’te Presinaptik M1 reseptörlerinin aktivasyonu asetilkolin salınımını kolaylaştırırken (36, 37) M2 ve M4 reseptörlerinin aktivasyonu, asetilkolin salınımını inhibe eder (38, 39). İnhibitör M2 ve M4 reseptörleri idrar depolaması süresinde kolinerjik iletiyi baskılar (36). Buna karşın M1 reseptörleri, boşaltım esnasında ortaya çıkan uzun süreli, yüksek frekanslı sinir uyarıları süresince aktive olurlar ve bu nedenle mesanenin tamamen boşalmasını sağlayan genişletme mekanizmasına katılırlar (40).



Şekil 5. Parasempatik (PS) ve Sempatik (S) reseptörler

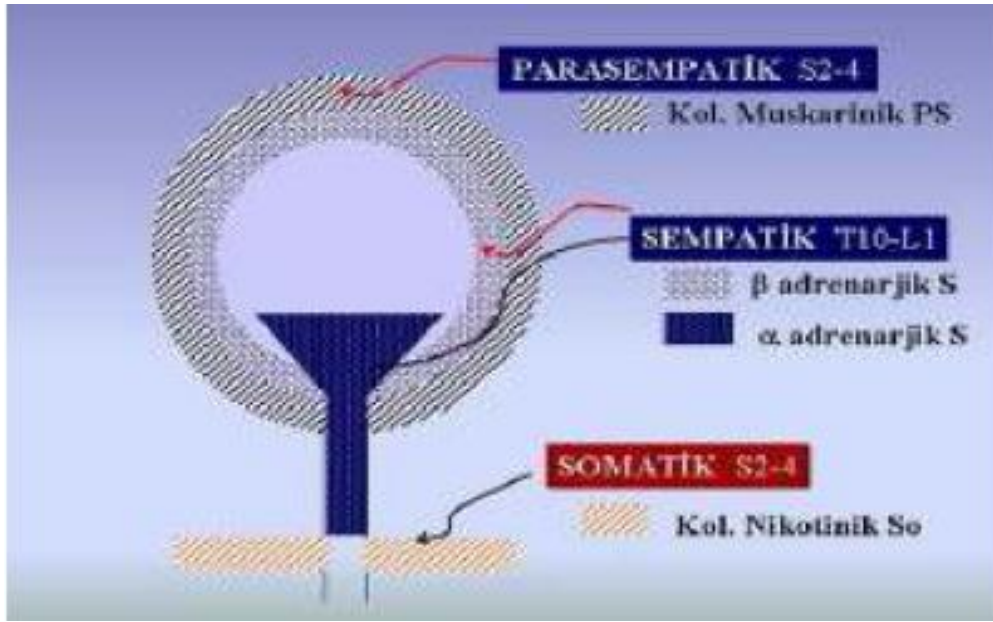
İnsanlarda ve pek çok hayvan türünde yapılan çeşitli çalışmalarla mesane kontraksiyonlarının hem kolinerjik hem de nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (41). İzole kobay ve tavşan detrüör kasında yapılan çalışmalarda Ach hafif bir depolarizasyon meydana getirmiş, sivri bir dalga başlatmış, aksiyon potansiyellerinin frekansını arttırmış ve kasta kasılma meydana getirmiştir (42). Benzer şekilde, izole insan detrüör kasında yapılan çalışmalarda da detrüör kası Ach tarafından kasılmıştır. Bu kontraksiyonların asetilkolinesteraz inhibitörleri ile artırılması ve atropin ile de ortadan kaldırılması muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile düzenlendiklerini göstermektedir. Normal insan mesanesinde in vivo boşaltma kontraksiyonu ve sinirlerin in vitro olarak elektriksel olarak uyarılması, temel olarak muskarinik reseptörler yolu ile meydana gelmektedir (43).

II) Adrenerjik Yol

Alt üriner sistemde değişik tiplerde alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin olduğu gösterilmiştir (44, 45). Mesane boynu ve üretranın uyarılması postganglionik sempatik sinirler aracılığı ile olmaktadır ve adrenerjik özellik göstermektedir (46). Yapılan klinik çalışmalar selektif $\alpha 1A$ -adrenoreseptörlerin antagonistlerinin prostatta relaksasyona, mesane çıkış obstrüksiyonunda iyileşmeye ve idrar akımında artmaya yol açtıkları saptanmıştır. Ancak bu antagonistlerin mesane çıkım obstrüksiyonu nedeniyle oluşmuş detrüör instabilitesine bağlı depolama semptomları üzerinde etkili bulunmamışlardır (47, 48). Ancak bazı araştırmacılar $\alpha 1$ -adrenoreseptörlerin ($\alpha 1A$ ve $\alpha 1D$) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar olduğunu (26, 29) ve detrüör aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde α -adrenoreseptör yoğunluğunda artış olduğunu tespit etmişlerdir (29, 49).

Bir diğer reseptör tipi olan beta adrenoreseptörler, detrüörün refleks aktivitesini engelleyerek mesane dolumu sırasında idrarın depolanmasına katkıda bulunur. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında beta adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederler ve cAMP artar. Artan cAMP protein kinaz A'yı aktive ederek detrüör kasında gevşemeye yol açarlar (26, 50). Direkt mesane relaksasyonu beta-adrenerjik reseptör aktivasyonu ile sağlanmaktadır. İnsan detrüör kasında 3 tip beta adrenoreseptör gösterilmiştir; $\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ (29, 51).

Yapılan çalışmalarda mesanede bulunan ana beta reseptör subtipi β_3 adreno reseptördür (52). Şekil 6'da mesanede reseptör dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 6. Mesane reseptör dağılımı (33, 53)

III) Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik (NANK) Yollar

Bazı organların, sempatik ve/veya parasempatik sinirlerin elektriksel stimülasyonuna verdikleri cevabın bu sistemlerin farmakolojik blokajından sonra ortadan kalkmaması ve rezidüel cevap kalması, söz konusu sinirler içinde adrenerjik ve kolinerjik olmayan sinir liflerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu tür sinir lifleri ve onların nöronları, otonom sinir sisteminin nörokimyasal sınıflandırmadaki üçüncü sistemini oluşturur. Bu sistem, aminojerjik (dopaminojerjik), pürinjojerjik, peptidjojerjik ve nitrejojerjik sinir liflerini içine alır. Ancak NANK türü nöromediyatörlerin bir kısmının kendilerine özgü sinir liflerinin bulunduğu gösterilememiştir. Bunlar bazı kolinerjik veya adrenerjik sinir uçlarında ko-transmitter olarak sentez edilip salıverilirler (54).

Detrüözör aşırı aktivitesi olan hastalarda artan oranda atropin direnci görülmesi ile birlikte NANK yolların aşırı aktif mesane patofizyolojisindeki rolü halen tartışmalıdır. Atropin elektriksel kasılmaların %95'ten fazlasını inhibe eder, bu da %5 civarında başka mekanizmaların katkısı olduğunu göstermektedir (29, 50).

a) ATP

İnsan mesane kontraksiyonları birincil olarak kolinerjik sinir terminallerinden Ach salınımı neticesinde gerçekleşir. NANK mesane kontraksiyonlarının mesane içinde ATP üretiminin artmasını indüklenmesi neticesinde patolojik durumlarda da

oluştukları bilinmektedir. Bu patolojik durumlar; denervasyon, mesane çıkım obstrüksiyonu ve idiopatik urge inkontinansdır. ATP iki tip pürinerjik reseptör üzerinde aktivite göstermektedir. İyon-kanal ailesi (P2X) ve G protein bağlayıcı reseptör ailesi (P2Y) tipleridir (55).

ATP pürinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinde etki eden, NANK yolların en önemlisidir (26, 29, 56). ATP salınımı mekanik gerilme ve elektriksel uyarıyla olur ve detrüzör kasılmasının ve işemenin başlatılmasında önemli rol oynar. Kolinergic sistem ise kasılmanın ve işemenin sürdürülmesini sağlar. İdiopatik aşırı aktif mesanesi olanlarda anormal pürinerjik iletinin olduğu bildirilmiştir (28, 29).

b) Nitrik Oksit (NO)

Nitrik Oksit (NO), idrar boşaltımı sırasında üretral düz kasların gevşemesini sağlayan ana inhibitör ajan olarak tanımlanmıştır (26, 57-59). Dişi sıçanlar üzerinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, lumbosakral spinal köklerin elektriksel uyarımının eş zamanlı olarak mesane kasılmasına ve üretral gevşemeye sebep olduğunu göstermiştir (60).

c) Vanilloidler

Kapsaisin ve onun ultrapotent analogu olan Resiniferatoksin (RTX), duysal sinirlerin spesifik türlerini (miyelinsiz C fiberleri) ağrı üretmesi ve nöropeptid salınımı için hassassızlaştıran ve uyarıcı vanilloidlerdir (61). Vanilloid reseptör alt tipi-1 (VR1) olarak bilinen bir iyon kanalı boyunca nosiseptif sensorial sinir liflerini aktive ederler (62). Bu maddelerin intravezikal kullanımları özellikle antimuskariniklere dirençli detrüzör aşırı aktivitesi tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir (63).

d) Prostanoidler

Çekirdek yapı olarak siklik yapıda prostanoik asit içerirler. Bunlar;

Prostaglandinler (PG)

Prostaglandin I₂ (Prostasiklin)

Tromboksanlar (TX)'dir.

Prostaglandinler alt üriner sistem boyunca üretilirler ve mesane kasılması, enflamatuar cevaplar ve sinirsel iletide rol alırlar. İnsan mesane mukozasının biyopsi örneği prostaglandin (PG) I₂, PGE₂, PGE₂alfa, Tromboksan A (TXA)'yı içerir.

Azalan kuvvet sırasına göre, PGF2 alfa, PGE, ve PGE2, insan detrüörünü kasarlar (26).

e) Afferent Nöropeptitler

İmmunohistokimyasal çalışmalar mesane afferent nöronlarının, substant P, nörokinin A, kalsitonin geniyle ilgili peptit (CGRP), Vasoaktif İntestinal Polipeptid (VIP), pituitary adenilat siklaz aktiviteli peptit (PACAP), ve enkefalinler de dahil olmak üzere birçok nöropeptidi içerdiğini göstermektedir (64, 65). Kapsaisine duyarlılarda C lifli mesane afferentlerinde, mevcut olan peptidlerin çoğu rahatsızlık verici uyarılarla mesanede salınırlar ve plazma ekstrasvazyonunu, damar genişlemesini ve mesane düz kas aktivitesindeki değışmeleri tetikleyerek oluşan inflamatuvar cevaplara katılırlar (66, 67, 68).

Afferent nöropeptidler, periferal organlar ya da alt üriner sistemi kontrol eden merkezi refleks yollar üzerine etkilidirler. C lifleri afferentlerinde ve postgangliyonik nöronlarda bulunan vasoaktif intestinal polipeptid (VIP) (69) insanların da dahil olduğu farklı türlerin izole edilmiş mesane kasındaki spontan kasılma aktivitesini inhibe eder. Primer afferentlerde salınan kalsitonin geniyle ilgili peptit (CGRP), düz kasları gevşetir ve damar genişlemesine neden olur. CGRP'nin mesane üzerindeki etkileri kobay ve köpeklerde önemlidir, ancak insan mesanesi ve farede gözlemlenememiştir (26).

f) Taşikininler

Taşikininler ana üyeleri substans P, nörokinin A ve nörokinin B olan küçük peptidler ailesidir. Taşikininler hem merkezi, hem de periferal sinir sisteminde bulunurlar. Taşikininler çeşitli biyolojik etkilerini NK1, NK2 ve NK3 reseptörleri aracılığıyla gösterirler (70). Mesane de salınan taşikininler;

Kan damarlarındaki NK1 üzerinden plazma ekstrasvazyonunu ve damar genişlemesini sağlar.

NK2 reseptörleriyle mesane kasılmasının uyarır.

Mesane enflamasyonu ya da mesane dolumu sırasında NK2 reseptörleri üzerinden birincil afferent uçlarda rol oynayarak uyarılmayı artırır (26, 67, 68).

1.1.4. Alt Üriner Sistem Semptomları Prevalansı

Çok merkezli bir çalışmada altmış beş yaş üstündeki erkek popülasyonunda %30 oranında AÜSS semptomları bulunduğu, ayrıca 50 ve 80 yaş arasındaki

erkeklerin %90'ında çeşitli derecelerde AÜSS bulunduğu bildirilmiştir (71). 1271 erkeğin sorgulandığı diğer bir çalışmada da boşaltım tipi AÜSS daha sık görüldüğü saptanmıştır (72).

AÜSS, erkeklerde genellikle bening prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkilidir. 50 yaş üzeri erkeklerde semptom skorlarıyla yapılan çalışmalarda AÜSS prevalansı %20-50 arasında bulunmuştur. Yirmi yaşından itibaren AÜSS'ndaki ortalama artış kadınlarda %3.9 /dekat, erkeklerde %7.3 /dekattır (73).

1.1.5. Etiyoloji

Alt üriner sistem semptomlarına yol açan başlıca nedenler şunlardır;

a) Çıkım obstrüksiyonları: BPH, Meatal stenoz, Üretral darlık, periüretral fibrozis, bozulmuş detrüözör fonksiyonu, nöromusküler disfonksiyon, detrüözör instabilitesi, bozulmuş detrüözör kontraktilitesi, psikojenik işeme fonksiyon bozukluğu

b) İnfeksiyon: Sistit, prostatit, prostat absesi, üretral divertikül, üretrit

c) Neoplastik: Prostat kanseri, mesane kanseri

d) İlaçlar: Diüretikler, alkol, lityum, antikolinergikler

e) Diğer: Mesane divertikülü, taş ve interstisyel sistittir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; BPH ile AÜSS gelişimindeki ilişki gibi, AÜSS gelişiminde diyabet, kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkların, metabolik sendrom komponentlerinin, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerinin de etkisi olduğu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (74-77). Yaşlı erkeklerdeki tüm mesane semptomları sadece prostatla ilgili olmayıp, detrüözör hiper ya da hipoaktivitesi, noktürnal poliüri ile de ilişkili olabileceği düşünülmelidir (78).

1.1.6. AÜSS ile Aşırı Aktif Mesane/Detrüözör Aşırı Aktivitesi Arasındaki İlişki

Erkeklerde AÜSS sıklıkla prostat patolojisine bağlanmasına rağmen, detrüözör aşırı aktivitesi gibi mesane disfonksiyonları da AÜSS'na yol açmaktadır (79). Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansı ile birlikte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici bir semptomlar kompleksidir. Uluslararası Kontinans Derneği, detrüözör aşırı aktivitesini, dolun fazı boyunca spontan veya provoke edilmiş istemsiz detrüözör kontraksiyonlarıyla

karakterize ürodinamik bir gözlem olarak tanımlamıştır (80). Uluslararası Kontinans Derneği, detrüör aşırı aktif için iki patern tanımlamıştır: terminal ve fazik. Terminal DAA (T-DAA) sistometrik kapasitede oluşan, baskılanamayan ve genellikle mesanenin boşalmasına yol açan tek bir istemsiz detrüör kasılmasına karşılık gelir. Fazik DAA (F-DAA) bir dalga formu ile tanımlanır ve idrar inkontinansına neden olabilir ya da olmayabilir. İstemsiz detrüör kasılmalarına her zaman algı eşlik etmez. Bazı hastalarda hiçbir semptom yoktur farkında olmadan kontrolsüz işerler. Uluslararası Kontinans Derneği, DAA'ni idiopatik DAA ve nörojenik DAA şeklinde sınıflar. DAA her zaman olmasa da genellikle işeme isteğiyle birlikte ve sıkışma veya inkontinansla ilişkilidir (81). Aşırı aktif mesane (AAM) semptomları sıklıkla DAA gibi mesane disfonksiyonları yanında mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) ile birlikte de görülebilir (82). AAM semptomları olan hastalarda sıklıkla ürodinamik olarak DAA (mesane dolum fazında istemsiz detrüör kasılmaları) saptanmaktadır (2). AÜSS olan 162 erkeğin incelendiği bir çalışmada hastaların %45'inde ve diğer bir çalışmada da hastaların %50'sinde MÇT ile birlikte DAA saptanmıştır (83, 84).

1.1.7. Aşırı Aktif Mesane

1.1.7.1. Tanım

Uluslararası Kontinans Derneği, AAM'yi sıkışma inkontinansı eşlik etsin veya etmesin, sıkışma ve sıklık semptomların olduğu ve bunları açıklayacak metabolik (diyabet, polidipsi, proteinüri vs.) veya lokal (enfeksiyon, mesane taşı, mesane tümörü, intertisyel sistit vs) bir patolojinin olmadığı bir durum olarak tanımlamıştır (80, 85- 89). Günümüzde açıklanamayan (idiopatik) mesane dolum fazı semptomlarına verilen yeni isim AAM'dir. Noktüri, sık idrara çıkma, sıkışma ve sıkışma tipi idrar kaçıma bu semptomlardan bazılarıdır (80).

1.1.7.2. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation) çalışmasında, AAM prevalansı kadınlarda %16.9 olarak bulunmuş ve bunun %7.6'sına inkontinansın eşlik ettiği, %9.3'ünde ise inkontinansın eşlik etmediği belirlenmiştir. Yaş dağılımına bakıldığında 25 yaşında AAM prevalansı %5 iken, 45- 54 yaş aralığında bu oran %25'e, 65 yaş üzerinde ise %35'e yükselmektedir (90). Avrupa'da yapılan bir çalışmada ise AAM'nin genel prevalansı %16 (kadınlarda %17,4, erkeklerde %15,6) olarak bulunmuştur. Her iki çalışma

sonuçları itibariyle benzerlik göstermiş ve yaş arttıkça her iki cinstede AAM sıklığının arttığı gözlenmiştir (91).

Uluslararası Kontinans Derneği tanımı kullanılarak Kanada, Almanya, İtalya, İsveç ve İngiltere’de yaşayan yaşları 18 ve üzerinde olan 19165 yetişkin hastanın incelendiği EPIC çalışmasında AAM prevalansı %11,8 (erkekler için %10,8, kadınlar için %12,8) olarak bulunmuş ve AAM prevalansının yaşla artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda 60 yaşından önce AAM daha sık iken, erkeklerde 60 yaşından sonra AAM prevalansının arttığı saptanmıştır (92).

1.1.7.3 Etiyoloji

AAM etiyojisi, alt üriner sistem fiziyojisi doğrultusunda şekillenmekte olup etyojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (87). Patogeneziine ilişkin teoriler, merkezi sinir sisteminde (MSS), periferik sinir sisteminde ve mesane düz kasında inhibisyon kaybı veya anormal eksitabilite üzerinde odaklanmıştır (93, 94). Başlıca nedenler arasında; nörolojik hastalıklar veya nörolojik yaralanmalar, mesane çıkım obstrüksiyonları, üretral yetmezlik, detrüöz hiperaktivitesi ve yaşlı hastalardaki azalmış kontraktilite ve idiyopatik nedenler sayılabilir (95).

Mesane düz kasındaki anomalilerin de aşırı aktiviteyle ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. Uzamış obstrüksiyona bağlı mesane düz kasında meydana gelen yapısal değişikliklerden sinir büyüme faktörlerinin (NGF) salınmasındaki artışın etkili olduğu düşünülmektedir. AAM’si olan kadınlarda üretral rezistans, normal kontrollere göre daha fazladır. Obstrüksiyon ile denervasyon hipersensitivitesine yol açan parsiyel denervasyon; serbest radikaller ve lipid peroksidazın da metabolik etkileri önemli olabilir. İdrardaki potasyumun A-delta ve C fibrilleri üzerinden yaptığı etki de benzer patogeneze sahiptir (32, 96).

1.1.7.4. Patofiziyojisi

Çoğunlukla AAM semptomlarının temelinde engellenemeyen detrüöz kasılmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Detrüöz aşırı aktivitesi patofiziyojisini açıklamaya yönelik genel anlamda 2 teori vardır (95).

I. Detrüöz Aşırı Aktivitesinde Nörojenik Teori

İdrarın normal olarak depolanması:

a) Detrüzörü inhibe eden sempatik mekanizmalara (lumbal kord aracılığıyla) ve üretral açıklığı kontrol eden (pudental sinir aracılığıyla) spinal refleks mekanizmalara,

b) Mesaneye parasempatik eksitatorik akışı baskılayan beyindeki tonik inhibitör sistemlere bağlıdır.

İşeme sempatik ve somatik yolların inhibisyonu ve rostral ponsta işeme merkezine giden spinobulbospinal parasempatik refleksin aktivasyonu ile gerçekleşir. Fizyolojik ve anatomik deneyler işeme refleks yolunda pontin işeme merkezinin anahtar olarak fonksiyon gördüğünü belirtmektedir. Bu anahtar mesane kapasitesini regüle ediyor gibi görünmektedir. Anahtar mesane duvarındaki gerilim reseptörlerinden gelen afferent aktivitenin kritik seviyesinde açılmakta ve mesane ve eksternal üretral sfinkter aktivitesini koordine etmektedir (97, 98). Pontin işeme merkezi daha üst beyin merkezlerinin etkisi altındadır. Anterior ve lateral hipotalamik alanların elektriksel stimülasyonu mesane kontraksiyonu ve işemeye neden olurken, posterior ve medial hipotalamik alanların stimülasyonu mesane aktivitesini inhibe etmektedir (97, 99). Periferik ve santral nöral yollardaki çeşitli değişimler detrüzör aşırı aktivitesine yol açmaktadır. Geriatrik inkontinans hastaları sıklıkla bazı kognitif bozukluklara sahiptir. Kognitif disfonksiyonun önemli bir yanı olan bozulmuş temporal oryantasyon sıklıkla urge inkontinans ile ilişkilidir.

Bu teoriye göre mesanenin santral, periferik ya da lokal innervasyonundaki değişiklikler detrüzör aşırı aktivitesine yol açmaktadır. Multiple skleroz, serebrovasküler olaylar, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi supraspinal nörojenik hastalıklar özellikle yaşlılarda nörojenik detrüzör aşırı aktivitesine neden olmaktadır. Bunun dışında son yıllarda C-afferent miyelinsiz liflerin uyarılması en çok üzerinde durulan nörojenik teorilerden biri haline gelmiştir (100). Mesanenin afferent duyusunu taşıyan 2 tip sinir lifi vardır; miyelinli A-delta sinir lifleri ve miyelinsiz C-afferent lifler. Miyelinli A-delta sinir lifleri mekanoreseptörler tarafından algılanan mesanenin doluluk veya duvar gerilimi duyusunu taşıırken, miyelinsiz C-afferent lifler çeşitli nedenlere bağlı (örn. aşırı ısı ya da bakteriyel irritasyon) mesane irritasyonu sonucu ortaya çıkan ağrı duyusunu iletmekte ve işeme refleksini uyarmaktadır. Bu teoriye göre, miyelinsiz C-afferent liflerin bir nedenle aktivasyonu ya da uyanışı detrüzör aşırı aktivitesine yol açmaktadır (100, 101).

II. Detrüzör Aşırı Aktivitesinde Myojenik Teori

Literatürde detrüzör aşırı aktivitesi etiyolojisinin düz kas yapısının özelliklerindeki değişime bağlı olduğu yönündeki görüş yaygındır. Normal mesanede düz kas hücreleri spontan olarak aktiftir. Bununla birlikte dolum sırasında senkronize bir aktivite yoktur çünkü her bir düz kas hücresi sadece komşu bir kaç hücre ile birleşir ve kümeler arası geniş birleşme açığı çıkmaz. Oysa ki boşaltım sırasında görülen senkronize aktivite yoğun innervasyon gerektirir ve çok sayıda düz kas hücresi doğrudan sinirler tarafından aktive edilir (96). Elbadawi ve arkadaşları ürodinamik olarak boşaltım disfonksiyonu belirlenen geriatrik hastalardan alınan detrüzör biopsilerini elektron mikroskobu ile incelemişlerdir. Detrüzör instabilitesi olan hastalarda bozulmuş bağlantı (disjunction) paterni tanımlamışlardır. Patern; orta derecede genişlemiş intrasellüler boşluk, hücrelerarası kavşak oluşumu, protrüzyon kavşakları ve kapalı hücre ayakları açısından bolluk göstermiştir. Protrüzyon kavşakları ve ayaklar kas hücreleri arasında birleşime aracılık etmekte ve detrüzör instabilitesi olanlarda myojenik kontraksiyonların oluşmasına neden olmaktadır (102).

Bu teoriye göre detrüzör kasının uyarılabilme yeteneği artmıştır. Normal mesanede “*gap junction*” türü hücreler arası bağlantılar bulunmamakta, bir düz kas hücresinde lokal uyarılma ile oluşabilen aksiyon potansiyeli diğer hücrelere aktarılamamaktadır. Detrüzör aşırı aktivitesi bulunan hastaların mesane biyopsilerinin elektron mikroskopisi altında incelenmeleri sonucunda normal mesaneden farklı olarak hücrelerarası “*gap junction*” benzeri bazı bağlantılar saptanmıştır (103, 104). Bu hücresel uzantıların hücrelerarası elektron transferine izin vererek lokal bir uyarılmanın diğer kas liflerine de yayılarak tam bir detrüzör kontraksiyonuna neden olabileceği öne sürülmüştür. Mesane düz kasının uyarılma eşiği reseptör duyarlılığının artması ya da NANK yeni reseptör sistemlerinin aktive olması ile de oluşabilir. Bunlara ek olarak ürotelyal geçirgenliğin artması sonucu hücreler arası boşluğa potasyum geçişinin olması ve buna bağlı düz kas uyarımının olabileceği de öne sürülmüştür (103, 104).

III. Detrüzör Aşırı Aktivitesinde Otonom Mesane Teorisi

Detrüzörün modüler bir yapıya sahip olması prensibine dayanan yeni bir teoridir. Bu teori, mesanenin detrüzör düz kas tabakasının kısım kısım olduğunu

öngörür. Her modül ya da kısım kendi intramural mesane gangliyası veya interstisyel hücre düğümünden oluşan miyovezikal pleksus ile innerve edilir (105). Kas hücreleri veya intramural sinirler/interstisyel hücreler arasındaki ilişki sayesinde modüller arasında kontraksiyon ve relaksasyon senkronizasyonu olur. Bu teoriye göre normal mesane dolumunda mesanedeki duyuşal iletiler ile işeme amaçlı olmayan kontraksiyonlar arasında bir otonom ilişki vardır. Herhangi bir nedenden dolayı ya uyarıcı iletiler artar ya da inhibe edici duyular azalır ve otonom aktivite detrüözörün aşırı kasılması lehine bozulur. Ayrıca bu modüller arasındaki ilişkinin de bileşke bazında bozulması da yine detrüözör düz kasının patolojik olarak kasılmasına yol açar. Bu teoride myojenik teorideki düz kas farklılaşmasının nedeninin mesane içerisindeki duyuşal bozulmadan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (105).

1.1.7.5. Risk Faktörleri

AAM'nin ilerleyen bir hastalık olmasının yanında diyabet, obezite, beslenme ve yaşam tarzı gibi faktörlerin de AAM gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

AAM'nin başlıca risk faktörleri şunlardır:

a) Yaşlanma

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) genel olarak yaşla beraber artmakta ve AAM'nin görülme sıklığının da yaşla arttığı bilinmektedir. AAM gelişiminde, yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artan sistemik bazı hastalıkların rolü olduğu düşünölmektedir. Yaş ve AÜSS arasındaki patofizyolojik ilişkide; Pelvik iskemi (ateroskleroza bağılı), hiperlipidemi, sublinik serebrovasküler ya da diğer nörolojik hastalıkların rolü vardır (106).

b) Psikosomatik Bozukluklar

Yapılan çalışmalar, psikosomatik hastalıkların AAM için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşöndürmektedir. Mesane semptomlarından bağımsız olarak hastaların distres ve anksiyete dereceleri AAM'de yüksek bulunmuş ve depresyonla AAM arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (107). AAM sendromu, anksiyete, panik atak gibi belirli psikiyatrik bozukluklar için genetik polimorfizm olanlarda daha sık görölmektedir (108).

c) Diyet

Kafein, detrüözör basıncını önemli derecede arttırarak AÜSS'ni etkilediği düşünölen bir maddedir. Alkolün de sahip olduğu diüretik etki ile sık idrar yapmaya neden olduğu öne sürölmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalarda, diyette yer alan yapay tatlandırıcılar (aspartam) ve bazı yiyeceklerinde (aşırı baharatlı gıdalar, turunçgiller ve domates içerikli ürünler gibi), AÜSS gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (86, 108, 109).

d) Obezite

Obezitenin mesane kan akımını azaltarak innervasyonuna zarar verebileceği bildirilmiştir (110-112). Rohrmann ve ark., NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) kohort çalışmasında 25 yaş üzerinde beden kitle indeksinde artış ile AÜSS arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmiş ve ayrıca 102cm'den geniş bel çevresi varlığında AÜSS görölme sıklığının arttığını belirtmişlerdir (113)

e) Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diyabet Mellitus

Metabolik sendrom (77) ve tip 2 diyabetes mellitus (114, 115), AAM'nin bilinen diğer risk faktörlerindedir. Streptozosin indöklü diyabetik farelerle yapılan çalışmalarda, akut hiperglisemik nöropati, diürez indöklü mesane hipertrofisi ve metabolik değişimlerin, tip 1 diyabette mesane disfonksiyonunun nedeni olduğu öne sürölmektedir (116, 117). Metabolik sendrom, hiperlipideminin (118), ateroskleroz ile eş zamanlı hiperkolestrolemine (119) ve hiperlipidemi ile birlikte hipertansiyonun (120) insan ve hayvan modellerinde AAM oluşumunda payı olduğu bildirilmiştir (121).

1.1.7.6. Hayvan Deneylerinde Aşırı Aktif Mesane

Multiple skleroz, inme, diyabet, Alzheimer, spinal stenosis, spinal kord hasarı ve myelodisplazi gibi nörolojik hastalıklar ve hasarlar işeme disfonksiyonuna ve AAM'ye neden olan nörolojik hastalıklardır. İnme ve Parkinsonda yapılan hayvan modelleriyle miksiyon aktivitesini regüle eden glutaminerjik ve dopaminerjik yollar bulunmuştur (122, 123). Klinikte AAM semptomları oluşturabilen mesane çıkım obstrüksiyonlarında (BPH, mesane boynu disfonksiyonu, posterior üretral valv, koordinasyonu bozulmuş sfinkter aktivitesi (spinal hasar, myelodisplazi ve Hinman sendromu) ve iyatrojenik olarak oluşın obstrüksiyonlar (inkontinans cerrahisi

sonrası)) (124), mesane ağırlığında artma, histolojik olarak miyozit hipertrofisi ve hiperplazisi, kollajen depozisyonunda artma, parasempatik sinir terminallerinde kayıp olmaktadır (125). Deneysel hayvan çalışmalarında mesane çıkım obstrüksiyonu olan olgularda genel olarak kolinerjik stimülasyonun azalmasına zıt olarak, kolinerjik stimülasyona artmış yanıt olarak tanımlanan “*denervasyon süpersensitivitesi*” ile karşılaşılmaktadır (126). Yine hayvan modellerinden elde edilen bir başka bulgu ise, mesane kası kontraksiyonu esnasında arteriyel kan akımı ve doku oksijen seviyesinin düşük olmasıdır ve bu da denervasyon nedeni olarak iskemik hasarın olabileceğini düşündürmektedir (127, 128).

Elektrofizyolojik çalışmalarda, hipertrofiye uğramış kas hücrelerinin normal hücrelere göre elektriksel olarak daha az stabil oldukları saptanmıştır (129). Mesane çıkım obstrüksiyonunda işeme refleksinin hem sensoryal hem de motor komponenti etkilenmektedir. Deneysel mesane çıkım obstrüksiyonu olan ratlarda mesane afferent ve efferent uyarılarında artış ve buna bağlı olarak sistometride mesane hiperaktivitesi görülür (130).

Son on yılda metabolik sendrom yaygınlığındaki artış, artan oranda fruktoz içeren beslenme tüketimiyle ilişkilidir. Bu nedenle fruktozla zenginleştirilmiş diyetle beslenen fareler (FFR), çevresel indüklü metabolik sendromun stimülasyonu için uyarılan uygun deneysel modellerdir (131). Lee ve ark’larının 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada uzun süreli fruktozla beslenmeden sonra farelerde klinik metabolik sendrom gelişimine bağlı mesane disfonksiyonu olduğu gösterilmiş ve 6 ay fruktozla beslenen ratlarda detrüözör aşırı aktivitesi ile beraber artan işeme sıklığı saptanmıştır (121). Fruktozla zenginleştirilmiş diyetle beslenen fare (FFR)’lerde detrüözör aşırı aktivitesi, metabolik sendromun erken fazlarında muskarinik reseptörlerin aşırı artışı (132) ve detrüözördeki mitokondrinin disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (121).

Hayvan modellerinde ve insanlarda, hücrel stres yollarının aktivasyonunda fruktozun metabolik etkisi önemli rol oynamaktadır (131). Hipergliseminin ve metabolik bozuklukların indüklediği oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyonu ve artmış apoptozisin diyabetik nöropatiye (133) ve miyopatiye (134, 135) katkısı vardır.

Lee ve ark.'ları 2011 yılında, MetS'a sekonder gelişen mesane disfonksiyonunun patofizyolojisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, fareler 6 ay fruktozla beslendikten sonra mesane motor fonksiyonları incelenmiş ve mesane fonksiyonları 3 seviyede kategorize edilmiştir. Detrüzör aşırı aktivitesi (DAA) grubu, sistometride AAM'nin boşaltım davranışı ile karakterize artan işeme sıklığı sergilemişlerdir. Bu durum, DAA grubunda kolinerjik yolak ve kompensatuar detrüzör hipertrofidan kaynaklanan azalan fonksiyonel mesane kapasitesiyle ilişkilendirilmiştir (12).

Mesane innervasyonu ve detrüzör kas fonksiyonu üzerinde ilerleyen MetS'un şiddetli etkileri olduğu gösterilmiştir. DAA grubunda detrüzör hipertrofisi ile beraber aşırı postsinaptik reseptörlerin artışı ve azalan karbakol indüklü kontraktilite izlenmiştir. FFR'ler de bozuk kontraktilite ile beraber DAA gelişiminde, M3 muskarinik asetilkolin reseptör (M3-mAChR) aracılı kontraksiyonun hücre içi sinyal yolağının, rolü olduğu düşünülmektedir (12).

Detrüzör aşırı aktivitesi olan FFR'lerin detrüzöründe artan apoptozis ve artan doku reaktif nitrojen türlerinin formasyonu, kompanse metabolik mesane disfonksiyonundan dekompanse metabolik mesane disfonksiyonuna geçişte rolü olduğu düşünülmektedir. Zayıf kompliyans ve DAA, yüksek intravezikal basınca ve anlamlı derecede mesanede kan akışının azalmasına yol açar (136). Siklik iskemi/reperfüzyon hasarı ilerlemiş mesane disfonksiyonuna neden olur. Mesane çıkım tıkanıklığı (137) ve hayvan modellerinde pelvik iskemi (138) gibi birçok hastalık durumunda artan nitrotirozin, DAA ile ilişkili bulunmuştur. DAA'nın neden olduğu uzun süreli yüksek enerji tüketimi mitokondriyal solunum zincirini tüketmekte ve mitokondria içerisinde kendi kendine zarar veren bir işlem başlatmaktadır.

1.1.7.7. Detrüzör Aşırı Aktivitesi ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun en önemli bileşeni olan insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinemi, ve hipertansiyon ile karakterize olan insülin yeteneğinin bir kusuru olarak tanımlanır (139). Gerekli diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri olmadan insülin direnci sendromu, genellikle tip 2 diyabete ilerler. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabet AÜSS için bilinen risk faktörleridir (77, 114). Son zamanlarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla, diyabet, kalp

hastalıkları gibi kronik hastalıkların, MetS komponentlerinin, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerinin AÜSS'ı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74- 77). Ayrıca, obezite, bozulmuş insülin direnci ve hipertansiyona bağlı otonomik hiperaktivasyon ve artmış sempatik tonusun da AÜSS'na neden olabileceği bildirilmiştir (140).

Rohrmann ve ark.'ı, NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) kohort çalışmasında 25 yaş üzerinde beden kitle indeksinde artış ile AÜSS arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmiş ve ayrıca 102cm'den geniş bel çevresi varlığında AÜSS görülme sıklığının arttığını belirtmişlerdir. 2372 erkek olguyu kapsayan araştırmada metabolik sendromun en az üç komponenti tanımlanan olguların %80'inde, metabolik sendrom tanısı konulmayan olgulara göre artmış AÜSS riski saptanmıştır. Diyabeti olanlarda 1.67 ve hipertansiyonu olanlarda da 1.76 kat artmış AÜSS riski belirlenmiştir. Üç veya daha fazla metabolik sendrom komponentine sahip olgularda ise AÜSS riski 1.8 kat artmıştır (113).

Kupelian ve ark.'ları 2009 yılında, BACH (Boston Area Community Health) çalışmasında 1899 erkek hasta üzerinde AÜSS ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Metabolik sendrom tanısında ATP III kılavuzu ve AÜSS araştırmasında da Amerikan Üroloji Derneği semptom indeksi kullanılmıştır. Sonuç olarak, metabolik sendromun en çok boşalma fazı semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (141).

2010 yılında, Tai ve arkadaşları da, Tip2 diyabetli 850 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin AÜSS üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Amerikan Üroloji Derneği semptom skorlama sistemi (AUA-SI) ile yapılan bu çalışmada, Tip 2 diyabet tanısıyla takip edilen kadın hastaların, %36.7'sinde orta şiddetli derecede (AUA-SI>7) AÜSS varlığını saptamışlardır. Metabolik sendromlu kadın hastalarda, sendromu olmayanlara göre total ve dolun fazı semptom skorlarındaki artışın, boşaltma fazı semptom skorlarındaki artıştan daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (6). MetS komponentlerinin 4'ünü veya 5'ini taşıyan hastaların semptom skorlarındaki artışın anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tüm semptomların ayrı ayrı incelenmesi sonunda, acil işeme hissi, noktüri ve kesik kesik idrar yapma (intermittancy) gibi semptomların metabolik sendromu olan hastalarda diğerlerine

göre anlamlı derecede fazla olduğunu belirtmişlerdir. Muhtemel patofizyolojik yolak olarak da mikrovasküler orijinli, ateroskleroz ilişkili kronik mesane iskemisi ve bu iskeminin mesanenin yapı ve fonksiyonunda yol açtığı bozuklukları suçlamışlardır (6).

1.1.8. METABOLİK SENDROM

1.1.8.1.Tanım

Metabolik sendromun fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi oluşturmaktadır. Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen (142) bu sendromun; kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkisinin giderek daha çok farkına varılması sonucunda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Egitimi Programı (NCEP) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) dahil olmak üzere çeşitli örgütler resmi metabolik sendrom tanımları önermişlerdir (143, 144).

WHO kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için insülin direncini gösteren en az bir kriter ile eşlik eden kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir. WHO kriterlerine göre, ATP III'ten daha yüksek kan basıncı değerleri gerekli görülmüş, bel çevresi yerine vücut kitle indeksi (VKİ) veya artmış bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ayrıca mikro albuminüri ayrı bir kriter olarak yer almıştır (145) (Tablo 1).

Tablo 1. WHO metabolik sendrom tanı kriterleri (145)

Aşağıdaki kriterlerden bir tanesinin varlığı ile insülin direnci tanısı	Aşağıdakilerden en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi
Tip 2 Diyabet	Kan basıncı: sistolik ≥ 140 mm Hg diastolik ≥ 90 mm Hg veya antihipertansif tedavi
Bozulmuş açlık glukozu	Trigliserid ≥ 150 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	HDL: Erkeklerde < 35 mg/dl, Kadında < 39 mg/dl
Glukoz uptake'nin incelenen popülasyondaki en düşük yüzdesinin altında olması	Vücut kitle indeksi > 30 kg/m ² veya Bel-kalça oranı: Erkeklerde > 0.9 Kadında > 0.85 İdrarda albumin atılım oranı > 20 μ g/dk veya albumin/kreatinin oranının > 30 mg/g olması

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli III, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu hazırlamıştır. Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tablo 2’de belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (146).

Tablo 2. NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri (146)

Risk faktörü	Değerler
Abdominal obezite	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl (≥ 1,69 mmol/l)
Düşük HDL-K düzeyleri	
Erkek	< 40 mg/dl (1.04 mmol/l)
Kadın	< 50 mg/dl (1.29 mmol/l)
Artmış kan basıncı	Sistolik ≥ 130 mm Hg veya Diastolik ≥ 85 mm Hg
Artmış açlık kan glukozu	≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/l)

NCEP-ATP III tanımı üzerine Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) insülin direnci sendromu tanımlamasını geliştirmiştir. AACE, metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını belirlememiş olup klinisyenin yorumuna bırakmıştır (145) (Tablo 3).

Tablo 3. Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri (145)

Risk faktörü	Değerler
Fazla Kilo / Obezite	VKİ ≥ 25 kg/m ²
Trigliserid	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL - K düzeyi	Erkek: < 40 mg/dl Kadın: < 50 mg/dl
Kan Basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
2 Saatlik OGTT	140 – 200 mg/dl
Diğer Risk faktörleri :	
Ailede tip 2 DM, HT	
Tip 2 diyabet ve KVH için yüksek riskli etnik gruba dahil KVH öyküsü.	
Sedanter hayat tarzı	
İleri yaş	
Polikistik over sendromu	

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından, metabolik sendrom için yapılan tanımlamada ise 5 ölçüt mevcut olup bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiştir. Bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'den fazla bulunmasına ek olarak diğer 4 faktörden ikisinin varlığı tanı koymak için yeterli kabul edilmiştir (147) (Tablo 4)

Tablo 4. Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri (147)

Santral obezite: Bel çevresinin erkekte ≥ 94 cm kadında ≥ 80 cm olması
Diğer kriterler (ek olarak aşağıdaki en az iki kriterin varlığı)
Artmış trigliserid düzeyi: ≥ 150 mg/dl
HDL-kolesterol: Erkekte < 40 mg/dl Kadında < 50 mg/dl
Artmış kan basıncı: Sistolik kan basıncı ≥ 13 mm Hg Diastolik kan basıncı ≥ 85 mm Hg olması
Açlık kan glukozu: ≥ 100 mg/dl olması

1.1.8.2. Patofizyoloji

Metabolik sendromun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber obezite ve insülin direnci yanında yaşlanma, proinflamatuvar durum, hormonal değişiklikler gibi diğer faktörler de metabolik sendromun sebebi olarak ileri sürülmüştür. Bazı hipotezlere göre insülin direnci birincil etken iken, bir başka hipoteze göre de asıl etken hormonal değişikliklerin neden olduğu abdominal obezitedir. Diğer taraftan genetik nedenler de sendromu tetikleyici olarak göz önüne alınmaktadır (148).

Obezite; hiperglisemi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeylerine neden olur. Bu nedenle obezite, metabolik sendromun iyi bilinen bir risk faktörüdür. Ayrıca yağ dokusu; glukoz ve yağ metabolizması üzerine etkili olan, insülin sentezini etkileyen ve insülin direncine neden olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- alfa), interlökin- 6 (IL- 6) ve plazminojen aktivatör inhibitörü- 1 (PAI- 1) gibi adipokinleri salgılar (149).

İnsülin direnci veya hiperinsülinemi, metabolik sendroma yol açan önde gelen bir diğer faktörlerdendir. İnsülin direnci obeziteyle ilişkili olmasına rağmen obez olmayan insanlarda da görülebilir. İnsülin lipolizin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığından insülin direnci adipoz dokuda serbest yağ asitlerinin üretimini artmasına yol açar (150). Bunun dışında; insülin direnci veya hiperinsülinizmin ventromedial çekirdeği etkileyerek, kan ve doku katekolaminlerini arttırdığı ve periferik sempatik sinir sistemini uyararak sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırdığı ve bu yolla AÜSS'larını oluşturduğu bilinmektedir (151). Gerekli diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri olmazsa insülin direnci, genellikle tip 2 diyabete ilerler tip 2 DM'lü hastalarda AÜSS'un nedeni vezikal nöropati ile sonuçlanan diyabetik mesane disfonksiyonudur (115). Diyabetik mesane disfonksiyonu multifaktöriyel olup mesane düz kası, üretra, otonom sinir sistemi ve ürotelyumdaki bozuklukları içerir (152).

1.1.8.3. Prevalans

Metabolik sendrom prevalansı obezite ve diyabete paralel olarak son yıllarda yüksek oranda artmıştır. Farklı tanımların kullanımı nedeniyle, her toplumda farklı çalışmaları karşılaştırmak zordur. 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerde MetS prevalansı %23.1 bulunmuş ve kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır. Metabolik sendrom prevalansı ile ilgili ülkemizde

yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasında metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda ise %45 olarak tespit edilmiştir. 2004 yılında yapılan diğer bir çalışma olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırmasına (METSAR) göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %28.8, kadınlarda %41.1 olarak saptanmıştır (153- 155).

Son 20 yıl içerisinde, A.B.D.'de obezite insidansında dramatik bir artış saptanmıştır. 1991 yılında hiçbir eyalette obezite prevalansı %20'nin üzerinde değilken, 2007 yılında Colorado dışında tüm eyaletlerde bu oran %20'nin üzerine çıkmış ve hatta eyaletlerin %64'ünde de %25'i geçmiştir (156). Hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL ve insülin rezistansına neden olan obezite, metabolik sendrom için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, obezite ve dolayısıyla metabolik sendromunda son yıllarda artış içinde olduğu söylenebilir. Dünyada sıklığı giderek artan metabolik sendromun Türkiye'de 30 yaş üstü erkeklerin %28 ve kadınların %45'inde görüldüğü saptanmıştır (157).

1.1.8.4. Metabolik Sendrom ve Mesane

Obezite, hipertansiyon, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, HDL düzeyindeki düşüklük gibi metabolik sendrom komponentlerinin, mikrovasküler orijinli patofizyolojik yollar sonucunda hem erkek hem de kadın hastalarda mesanenin dolmuş ve işeme fazı semptomlarına neden olduğu, var olan semptomların şiddetinde artışlara neden olduğu gösterilmiştir (158). Metabolik sendrom varlığında AÜSS gelişimi ya da metabolik sendrom komponentleri ile AÜSS arasındaki ilişki dört farklı patofizyolojik teori ile açıklanmaktadır (159).

a) Nitrik Oksit Sentaz/Nitrik Oksit (NOS/ NO) Teorisi

Metabolik sendromu oluşturan kriterlerden; obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi artmış oksidatif stres ile karakterizedir (160, 161). Oksidatif stres endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar. Bu durum vazodilatatör etkili NO düzeyini düşürerek oksidatif stresi daha da artırır.

Artan oksidatif stres, diğer biyolojik mediatörleri aktifleştirir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patofizyolojik olaylar başlatılmış olur (7). Ayrıca, artmış serbest radikal üretiminin, membran fosfolipid üzerinde sitotoksik etki göstererek yaygın intrasellüler ve mitokondriyal enzimlerde hasara ve DNA

kırıklarına neden olduğu bildirilmiştir (162, 163). Nitrik oksitin düz kaslar üzerinde relaksan etki gösterdiği ve bu mediatörün eksikliği durumunda relaksan etkinin yerini kontraktıl etkiye bıraktığı bilinmektedir (164, 165). Nitrik oksit azalması ile prostat stroması ve kapsülünde bulunan düz kaslar ile mesane dokusunda bulunan kaslarda kontraktıl etkiler ortaya çıkacağı ve sonrasında dinamik obstrüksiyon nedeniyle depolama ve boşaltım semptomlarının artabileceği öne sürülmüştür (8, 9).

b) Otonomik Hiperaktivasyon

Metabolik sendrom ile AÜSS ilişkisinde altta yatan patofizyolojik neden hakkında birçok hipotez geliştirilmiştir. Uzun süreli hiperglisemi sonucunda, pelvik gangliyonlardaki parasempatik nöronlarda hasar ve viabilitelerinde azalma muhtemel mekanizmalardandır (141). Hiperglisemi ve metabolik bozuklukla indüklenmiş, oksidatif stresin, mitokondriyal disfonksiyonun ve artan apoptozisin diyabetik nöropati ve miyopati üzerinde etkisi gösterilmiştir (12). Hayvan çalışmaları da bu hipotezi desteklemekte, yükselmiş serum glukoz düzeyinin parasempatik nöronlarda arttırdığı nöronal apoptozisin, sempatik nöronlardan daha fazla olduğunu göstermiştir (166). Otonomik nöronlardaki bu dengesiz kayıp, sempatik etkinin parasempatik etkiyi baskılamasına ve mesane boynu obstrüksiyonu gelişimi ve mesane kontraktılitesinin azalmasına, dolayısıyla obstrüktif semptomların gelişimine neden olabilmektedir.

Rat modellerinde metabolik sendrom nedeniyle gözlenen otonomik hiperaktivite, parasempatik ve sempatik disregülasyon nedeniyle prostat bezinin büyümesi, farklılaşması ve BPH gelişimi gösterilmiştir (167, 168). Yağdan zengin diyet ile beslenen ratlarda da hiperlipidemi gelişmiş ve bu prostat dokusunun büyümesine ve aşırı aktif mesane gelişimine neden olmuştur (169).

c) Rho kinaz/Endotelin Yolu

Rho/Rrho kinaz ve protein kinaz C yolakları üzerinden M3-muskarinik reseptör aracılı detrüözör kontraksiyonu mesanenin temel kontraktılitesinden sorumludur. Araştırmacılar metabolik sendromun genetik modelindeki aynı anda hipertansif ve hiperlipidemik farelerin azalan rho kinase ve protein kinase C aktivitesi gösterdiklerini bunun da, detrüözörün azalan karbakol indüklü kontraktılitesine yol açtığını rapor etmişlerdir (170).

d) Pelvik Ateroskleroz

Aterosklerozun korpus kavernozum ve prostat dokusunda endotel ve düz kas hasarı yaparak hipoksiye neden olması sonrası, TGF- β gibi fibrotik süreci hızlandıran faktörleri arttıracığı ve bunların da düz kasların relaksasyon etkisini azaltarak AÜSS semptomlarını arttıracığı bildirilmektedir. Ayrıca ateroskleroza bağlı kronik iskeminin prostatta stromal fibrozis, glandüler kistik atrofi ve düz kas kontraktilesinde artışa, korpus kavernozumda ise fibroze neden olduğu gösterilmiştir (171). Kolesterol yüksekliği ve AÜSS ilişkisi klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (172, 173). Tavşan modellerinde geliştirilen arteriyel yetmezlik sonucunda mesane aşırı aktivasyonu, fibrozis, nöropati ve mesane kompliansında azalma belirlenmiştir (174).

1.1.8.5. Metabolik Sendromlu Deney Hayvanlarında Mesanenin Yapısal ve Fonksiyonel Değişiklikleri

Uzun süreli FFR'lerde mesane fonksiyonundaki değişimler, temel olarak bozuk kontraktile ve detrüöz aşırı aktivitesidir (118). Wei-Chia Lee ve ark.'nın 3 aylık yüksek fruktoz diyeti ile beslenen farelerde beslenmenin sonunda mesanede belirgin morfolojik değişimler ve sistogramda detrüöz aşırı aktivitesi gözlenmiştir. Beslenme süresi arttırıldığında fruktozun mesane üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu izlenmiştir. Elektrofizyolojik stimülasyon (EFS)'nin, 6 aylık FFR'lerde KCI ve karbakol ile indüklenen dokularda, kontraktilitenin önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir. FFR'lerdeki mesane disfonksiyonun nedeni, mitokondriyal dejenerasyon, proinflamasyon ve miyopati ile sonuçlanan metabolik bozuklukların indüklediği nötrofillerin detrüöz kasının içine infiltrasyonu olabileceği öne sürülmüştür. Mesane düz kaslarının, kolinerjik nörotransmitterlere yönelik hassasiyeti ve affinitesi gibi birçok değişim uzun süreli FFR'lerde nörojenik kaynaklı kontraksiyon oluşumuna yol açar (121).

Yaygın mitokondriyal değişimlerin, metabolik rahatsızlığın bir göstergesi olduğu bilinmektedir (175). Bu patolojik değişimler alt üriner sistem disfonksiyonları ile korelasyon içindedir. Elektron mikroskopisinde, Hematoksilin-Eozin boyama ile FFR'lerdeki detrüöz kasların aşamalı bir patolojik değişim geçirdiği tespit edilmiştir. FFR'lerdeki miyopati bulgusu detrüöz kasının kontraksiyonunu azaltabilir ve detrüöz aşırı aktivitesi ile ilişkili olabilir.

Artan subklinik kronik inflamasyon ve oksidatif stresin, farelerin yüksek fruktoz diyetiyle beslenmeleri ile ilişkili olduğu daha önceden de ortaya konulmuştur (115). Yapılan bu çalışma ile metabolik sendromun proinflamasyon etkisinin mesanede de ortaya çıktığı gösterilmiştir. Metabolik sendromda damarların endoteli etrafında bulunan polimorfonükleer lökositlerin interstisyel mesane dokusuna infiltrasyonu olması mesane stromasında yaygın olan inflamasyon durumuna işaret etmektedir. Detrüözör anormallikleri ve inflamasyon detrüözör aşırı aktivitesini hızlandırabilir (121). Yat-Ching ve ark.'nın, metabolik sendrom oluşturulan ratlarda yaptıkları çalışmada mesane düz kas ve ürotelyumunda M2 ve M3 musküler reseptörlerin arttığı gösterilmiştir (176). Fruktozla beslenen ratlarda detrüözör kasına infiltrasyon olan nötrofiller bulunduğu, mitokondriyal dejenerasyon, proinflamasyon ve myopati gibi metabolik bozuklukların geliştiği ve böylelikle mesane disfonksiyonu ortaya çıktığı belirlenmiştir. Altı hafta fruktozla beslenen ratlarda gelişen metabolik sendromun M2-3 reseptör mRNA üzerinde yarattığı değişiklikler sonucu detrüözör aşırı aktivitesi oluşturduğu da yine bu çalışmada ispatlanmıştır (121).

1.1.8.6. Metabolik Sendromun Oksidan-Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi

Biyolojik sistemlerde çeşitli metabolik reaksiyonlar esnasında çok sayıda serbest radikaller sürekli oluşmaktadır. Oldukça reaktif özelliğe sahip olan serbest radikaller, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla etkisiz hale getirilirler (177, 178, 179). Organizmada oluşan serbest radikaller, endojen ve ekzojen kaynaklı olabilirler. Oluşan serbest radikaller doğal antioksidan sistemlerle ortadan kaldırılamazlarsa hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat gibi önemli bileşiklerine etki ederek hücreler için toksik etki gösterirler (180). Oksidatif stres artmış serbest oksijen radikalleri ve antioksidan sistemdeki yetersizlik sonucu oluşmaktadır (177, 178, 179).

Aşırı fruktoz alımının oksidatif stresi artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ratlarda yüksek fruktozlu diyetin insülin direnci ve serbest radikal savunma sisteminde bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (181). Yüksek fruktozlu diyet ile beslenen ratlarda antioksidan enzimlerin aktiviteleri ve mRNA sentezinin azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Cavarepe ve ark.'nın yaptıkları çalışmada yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda karaciğerde ve kalpte katalaz mRNA

ve Cu-ZnSOD mRNA ekspresyonunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (182). Aşırı fruktoz alımına bağlı insülin direnci ve artmış serbest radikaller, endotel hücreler üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir (183). Metabolik sendromda hiperglisemiye bağlı oksidatif stres oluşabilmektedir. Hipergliseminin oksidatif stresi artırma mekanizmaları poliol yolu aktivasyonu, fonksiyonel proteinlerin glikolizasyonu, glukoz otooksidasyonu, oksidatif fosforilasyon ve eNOS ayrışmalarıdır. Glukoz oksidasyonu; süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi bir dizi reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşturur. Artmış hücrel glukoz alımı diaçilgliserolün (DAG) de novo sentezini artırır ve protein kinaz C aktive olur, pro-inflamatuvar sitokinler (NF-kB aktivasyonu ile) ve ROT (NAD(P)H oksidaz tarafından) üretimi indüklenir. Uzun süreli hiperglisemi endotel reseptörlerine bağlanabilen AGE oluşumunu artırır ve bu da reseptör aracılı (ROT) üretimini artırır ve pro-inflamatuvar yolları (NF-kB ile) aktive eder (184).

Metabolik sendromda glukotoksisite yanında lipotoksisite de oksidatif hasara neden olmaktadır. Obezitenin hiperglisemiden bağımsız olarak oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu predispoze ettiği konusunda kanıtlar vardır. Obezlerde NADPH oksidaz ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve yükselmiş serbest yağ asidi düzeylerinin NADPH oksidazı aktive ederek serbest radikal üretimini artırdığı gösterilmiştir (185). Aterosklerozun önemli bir nedeni olan sistemik oksidatif stresin metabolik sendromda arttığı gösterilmiştir. Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) ve lipid peroksitler gibi oksidatif stres belirteçlerinin metabolik sendromlu ratlarda artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca serum 3-klorotirozin ve 3-nitrotirozin düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (186). Metabolik sendromda antioksidan enzim aktivitelerinin azalması ile E ve C vitamini düzeylerinde azalma sonucu total antioksidan kapasitesinde düşme görülebilir. MetS komponentleriyle orantılı olarak total antioksidan düzeyleri azalırken, peroksitler ve oksidatif stresin diğer belirteçleri ise artar (187).

1.1.9. ANTIOKSİDANLAR

1.1.9.1. Tanım

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere antioksidan savunma sistemleri veya kısaca ‘antioksidanlar’ olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları bulunmaktadır (184). Antioksidanların ilk belirlenen etkileri, zar

yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Bunun sonucu olarak, başlangıçta antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde ise antioksidanların tanımı lipidlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler ve karbohidratlar gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkilerini de içerecek şekilde genişletilmiştir (188).

Başlıca antioksidan etki çeşitleri şunlardır:

a) Reaktif oksijen türlerinin enzim reaksiyonları aracılığıyla veya doğrudan temizlenmesi,

b) Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun baskılama yoluyla engellenmesi,

c) Metal iyonların bağlanması ve böylece radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesi,

d) Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi,

Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı olup enzim veya enzim olmayan yapıda olabilirler (188) Tablo 5

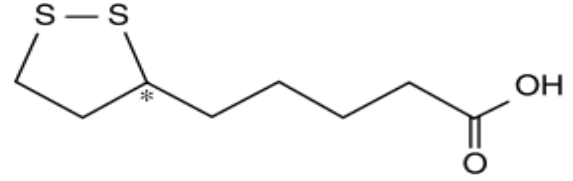
Tablo 5. Antioksidanlar (188)

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Mitokondrial Sitokrom Oksidaz Sistemi	Vitamin C (Askorbik asit)
	Vitamin E (α - tokoferol)
	β -karoten
Süperoksit Dismutaz	Bilirubin
Glutatyon Peroksidaz	Melatonin
Katalaz	Koenzim Q10
Glutatyon S Transferaz	Alfa lipoik asit
Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz	Ürik asit
	Glutatyon
	Ferritin
	Transferrin
	Seruloplazmin
	Albümin
	Haptoglobin

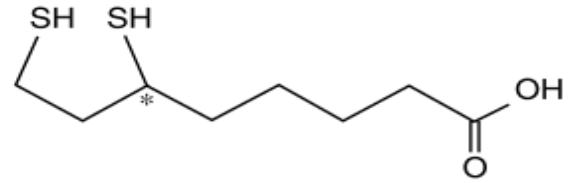
1.1.9.2. Alfa Lipoik Asit

Alfa lipoik asit (1,2 dithiolan-3 pentanoik asit; 6,8 dithio-oktanoik asit) yükseltgenmiş formunda intramoleküler disülfid bağı oluşturan, oktanoik asitin bir disülfid türevidir. Serbest α -LA hücreler tarafından hızla alınır ve intraselüler olarak dihidrolipoik asite (DHHLA) indirgenir. α -LA okside veya redükte olabilen iki sülfür molekülü içerir (Şekil 7). Bu özelliği α -LA'ya güçlü bir antioksidan özellik yanında bazı önemli enzimler için kofaktör olma özelliği sağlar. Pirüvat dehidrogenaz ve α -ketoglutarat dehidrogenaz gibi mitokondriyal anahtar enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar ve piruvatın asetil-CoA'ya oksidatif dekarboksilasyonunda gereklidir. α -LA ve indirgenmiş formu DHHLA, güçlü antioksidanlardır. α -LA'nın önemli bazı fonksiyonları; reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi, C, E vitaminleri, glutasyon gibi ekzojen ve endojen antioksidanların rejenerasyonu, metal iyonları şelasyonu, membran lipid peroksidasyonun önlenmesi ve okside proteinlerin onarımıdır. Antioksidan özellikleri nedeniyle, α -LA'nın oksidatif stresin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (10).

Lipoik asit



Dihidrolipoik asit



Şekil 7. Lipoik asit ve dihidrolipoik asitin yapısı (10)

Metabolizmada yer alan çeşitli yapıları metabolik sendromun yarattığı etkilerden korumak için çeşitli tedavi yöntemleri in-vivo ve in-vitro olarak denenmektedir. Bu ajanlardan biri de alfa lipoik asit (α -LA)'tir. İnsülin direncinin oksidatif stres ve endotel disfonksiyon ile ilişkili olması nedeniyle alfa-lipoik asitin insülin direnci görülen durumlarda faydalı olduğu ileri sürülmüştür. Metabolik sendromda alfa lipoik asit tedavisinin kan basıncını azalttığı, insülin direnci ve dislipidemiye düzelttiği gösterilmiştir (189). Lipoik asitin obez ratlarda AMP-Aktive

Protein Kinazın aktivasyonu yoluyla endotel disfonksiyonu engellediği gösterilmiştir (190). α -LA, mitokondride fizyolojik olarak bulunur ve piruvat dehidrojenazın ve alfa ketoglutarat dehidrojenazın koenzimi olarak görev yapmaktadır. İnsülin dirençli zucker tipi ratlarda lipoik asit tedavisi sonucunda insülin direncinin azaldığı ve dokulara glukoz alınımının arttığı bildirilmiştir. Lipoik asit aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinde hipergliseminin oluşturduğu hasarı ve hipertansiyon gelişimini önlediği de gözlemlenmiştir (191).

Diyabetik komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesinde oksidatif stresin önemli rolü olduğu yönünde artan kanıtlar mevcuttur (192, 193). Çeşitli çalışmalar, diyabetes mellitus (DM)'a dengeli olmayan oksidan ve antioksidan sistemlerinin neden olduğu bildirilmiştir. Artan oksidatif stres, protein, lipid, nükleik asit gibi hücre bileşenlerinde oksidatif zarara yol açtığı gösterilmiştir (194). Diyabetik etki altında olan mesanedeki lipid peroksidasyon seviyesi kontrol grubuna göre çok yüksektir, ancak α -LA'lı tedavi MDA seviyelerini anlamlı derecede düşürmektedir. Bu durum, kısmen α -LA'nın serbest radikal yakalama yeteneği sayesinde olabilir. Diyabetik komplikasyonların tedavisinde, alfa lipoik asitin faydalı etkileri, birçok çalışmada kanıtlanmıştır (195-198). Ancak ilk kez Jiang ve ark.'larının 2008'de yaptıkları çalışmayla, antioksidan aktivitesi ile ilişkili olarak α -LA tedavisinin mesane disfonksiyonunu düzelttiğini göstermişlerdir (13).

Antioksidan tedavilerin diyabetik komplikasyonların tersine çevrilmesinde ve önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (199). Jiang ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada diyabetik mesanedeki azalan NGF seviyesi dolaylı olarak eksojen antioksidan α -LA tarafından tersine çevrilmiştir (13). Deneysel diyabet oluşturulan hayvan modellerinde ve tip 2 diyabetik hastalarda α -LA tedavisi sinir kan akışını, endonöral glukoz alımı, metabolizma ve sinir iletimini düzeltmektedir (200). α -LA'in, nöron, eritrosit ve mitokondri gibi çeşitli hücre zarlarını oksidatif hasardan koruduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada α -LA'in, etanol ile oluşturulan mesane kontraktilite bozukluğunda iyileştirici bir etkisi olduğu gösterilmiştir (201). α -LA'in, spermatik kord torsiyon öncesinde uygulandığında, lipid peroksidasyonu azaltarak, total antioksidan seviyesini ve indirgenmiş testiküler glutatyon seviyesini düzenleyerek testisi, iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına karşı önemli bir koruyucu etki göstermiştir (202). Başka bir çalışmada, yaşlı ratlarda α -LA tedavisi ile dopamin,

serotonin ve norepinefrin seviyelerinde bir artış olduğu gösterilmiş ve bu çalışmanın sonucuna göre, α -LA tedavisi ile yaşlanma sırasında nörotransmitter seviyesinin arttırılabildiği kanıtlanmıştır (203). Dolayısı ile α -LA'in kasılma gücünün belirgin artışında adrenerjik depolarda katekolamin salınımına katkı sağlayarak güçlü bir nöromodülatör olduğu gösterilmiştir (204).

Alfa lipoik asit serbest radikalleri yok etmeye yarayan güçlü bir antioksidandır (11). Klinik olarak DM hastalarında mesane fonksiyonunu geri çevirmenin zor olduğu bilinmektedir (199). Ancak serbest radikalleri yok etmeye yarayan güçlü bir antioksidan olan α -LA'in, eksojen kullanımının endotel, nöron ve kas fonksiyon bozukluğu üzerinde çeşitli etkiler ile diyabetin komplikasyonunu önlemede ve gelişimini tersine çevirmede etkili olduğu bildirilmiştir (13). Fakat α -LA'in, metabolik sendromun mesane üzerinde yarattığı hasarı önlemede ve tedavi etmedeki rolü hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, deneysel olarak metabolik sendrom oluşturulan ratlarda ortaya çıkabilecek mesane kontraktıl, oksidatif stres ve histopatolojik değişimlerin incelenmesi ve bu değişiklikleri önlemede ya da azaltmada α -LA kullanımının etkisi incelendi.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nde (FÜDAM) ve Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada 180- 200 gram ağırlığında 40 adet Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar deney öncesi ve deney sırasında standart şartlarda (22- 24 C° sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi. Ratlar deney öncesi 24 saat standart rat yemi ve sınırsız su olan ortamda bulundurulmuş eşit stres ve ortamda olmaları sağlandı. Deneysel olarak ratlarda metabolik sendrom oluşturulması için daha önce tanımlanan bir yöntemle 3 grup rat, 12 hafta süre ile %60'lık fruktozlu diyet ile beslendi (205, 206). Metabolik sendrom (MetS) oluşturulacak ratların beslenmesinde, Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart rat pellet yemine %60 oranında fruktoz (D-fruktoz, BIOSHOP, FRC160.5, Canada) eklenmesi ile elde edilen yem ve çeşme suyu kullanıldı. Kontrol grubu ratların beslenmesinde ise Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart rat pellet yemi ve çeşme suyu kullanıldı. Ratların beslenmesinde kullanılan yemin bileşimi Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6. Standart rat yemi

Yem Bileşimi	Yüzde
Su (en çok)	% 12
Ham protein (en az)	% 24
Ham selüloz (en çok)	% 7
Ham kül (en çok)	% 8
HCl'de çözünmeyen kül (en çok)	% 2
NaCl (en çok)	% 1
Mineral karması*	% 1.25
Vitamin karması **	% 1.25
Metabolik enerji	2650 kcal/kg

* Mineral Karması: Kalsiyum (% 1.0-2.8), Fosfor (% 0.9), Sodyum (%0.5-0.7), Mangan (10 mg/kg), Çinko (4 mg/kg).

** Vitamin Karması: Vitamin A (300 IU/kg), Vit. D₃ (1000 IU/kg), Vit. E (60 mg/kg), Vit. B₂ (4 mg/kg).

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (2011/5- 78) onayı alınarak standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Çalışma süresi 12 ay olarak

belirlendi. Ratlar 4 gruba ayrıldı. Çalışmada gruplar ve uygulanan metodlar Tablo 7’de gösterildiği gibi belirlendi.

Tablo 7. Gruplar ve Uygulanan Metodlar

Grup 1: (n=10) (Kontrol)	12 hafta süre ile standart rat yemi ile beslenip son 6 hafta, 1ml/kg/gün intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup.
Grup2: (n=10) (MetS)	12 hafta süre ile %60’lık fruktozlu diyetle beslenerek MetS oluşturulan ve son 6 hafta, 1ml/kg/gün intraperitoneal serum fizyolojik uygulanan grup.
Grup 3: (n=10) (α -LA 6 Hafta)	12 hafta süre ile %60’lık fruktozlu diyetle beslenen ve 6 hafta, 100mg/kg/gün intraperitoneal alfa lipoik asit uygulanan grup.
Grup4: (n=10) (α -LA 12 hafta)	12 hafta süre ile %60’lık fruktozlu diyetle beslenen ve eş zamanlı 12 hafta, 100mg/kg/gün intraperitoneal alfa lipoik asit uygulanan grup.

2.1. Alfa Lipoik Asit’in Hazırlanması

Alfa lipoik asit (Applichem %99.9 katalog no:) %0.5 NaOH içeren serum fizyolojikte çözdürülüp HCl ile pH:7.4’e ayarlandı (207, 208).

2.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Tüm bu uygulamalar sonunda ratlar dekapite edilerek, plazma ve serum örnekleri analizler için uygun olacak şekilde EDTA’ lı ve düz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode- Germany) serum ve plazmaları ayrıldı. Elde edilen serum ve plazmalar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu ve analiz yapılana kadar -20°C’de saklandı.

2.3. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

Serum insülin düzeyleri, Cayman marka (katalog no:A05105) rat insülin ELISA kiti kullanılarak ve kit kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi.

2.4. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü

HbA1c düzeyleri EDTA’lı tüplere alınan tam kan örnekleri kullanılarak Olympus AU 2700 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo- Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

2.5. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Diğer biyokimyasal analizler olan serumda glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K Olympus AU 2700 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

Açlık kan şekeri ve insülin değerleri, HOMA testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı. İnsülin rezistansının tespitinde kullanılan HOMA-IR için açlık serum insülin düzeyleri 24,15 sabiti ile açlık serum glukoz düzeyleri 0.055 sabiti ile çarpıldı.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22.5$$

2.6. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

Serum total oksidan seviye ve total antioksidan kapasite düzeyleri ticari olarak bulunan Randox-TAS kiti (Randox, Ireland) kullanılarak otomatik analizörde (Aeorset, Abbott, USA) ölçüldü. Test sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak belirtildi. (207, 208).

2.7. Cerrahi Yöntem ve Histopatoloji

Dekapite edilen hayvanlarda orta hat insizyonla mesaneye ulaşıldı ve mesane dışarı çıkarıldı. İçinde Krebs Henseleit solüsyonu bulunan petri kaplarına kondu. Mesaneler etraflarındaki yağ ve bağ dokudan temizlendikten sonra kesilerek mesane gövdesi (detrüsör) ayrıldı. 3x10 mm boyutlarında longitudinal stripler hazırlandı. Mesaneden 2x10mm kalınlığında doku örnekleri histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi ve ksilol ve parafinden oluşan doku takip işleminden geçirildikten sonra parafin bloklara gömülerek 5 mikron kalınlıkta kesilip deparafinize edildi. Bu kesitler Hemotoksilen - eozin boyasıyla boyandı. Histopatolojik inceleme 40'luk objektifte amina propiadaki damarlardan zengin 3 alan sayılarak ortalaması alındı. Enflamasyon, semikantitatif olarak lenfositik infiltrasyona göre; 0: yok, 1: minimal, 2: hafif, 3: orta, 4: şiddetli olarak 4 gruba ayrıldı.

2.8. Kontraktilite Çalışması

3x10mm boyutlarında hazırlanan longitudinal stripler, 20ml kapasiteli, içerisinde Krebs solüsyonu (124,9 nM NaCl, 2,5 mM NaHCO₃, 0,5 mM MgCl₂-6H₂O, 0,4 mM glukoz) bulunan ve %5 CO₂ + %95 O₂ ile havalandırılan çift

eperli cam izole organ banyosuna asılıp, 1 gramlık istirahat gerilimi uygulandı. Striplerin yerleştirildikleri banyoların besleyici solüsyonları 15 dakikada bir değiştirilerek ortam tazelendi. 45 dakikalık dengelenme periyodundan sonra asetilkolin (Ach) 100 µmol, Ach 200 µmol ve Ach 300 µmol dozlarında in vitro uygulamayla kontraksiyon indüklendi. Yıkama sonrası KCl 30 mmol doz ile kontraksiyon indüklendi. Oluşan kontraksiyon cevapları BİOPAC (model MP36 Poligrat) üzerinden, bilgisayara bağlı PowerLab veri kayıt analiz sistemi aracılığıyla kaydedildi. Kas striplerinin beş dakikalık Ach ve KCl indüksiyonuna vermiş oldukları kontraksiyonların altında kalan alan kasılma gücü olarak alındı. Amplitüdler 5 dakikalık P-P mesafeleri alınarak hesaplandı ve frekans ise kontraksiyon sayısı/5dk olarak ölçüldü.

2.9. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplar arası yaş karşılaştırmasında ikiden fazla grup olduğu için tek yönlü varyans analizi, hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek için ise post hoc Tukey test tekniği kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Gruplara Ait Vücut Ağırlıkları

Çalışmaya toplam 40 adet wistar-albino cinsi rat alındı. On iki haftanın sonunda grup II de 2 adet, grup III'de 1 adet, grup IV'te 2 adet rat yaşayamadı. Kontrol grubunda 2 adet rat doku deformasyonundan dolayı çalışma dışında tutuldu. On iki haftanın sonunda çalışmaya dahil edilen toplam 33 ratın ortalama vücut ağırlıkları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 8).

3.2. Serum Glukoz, İnsülin Düzeyleri ve HOMA-IR değerleri

On iki haftanın sonunda çalışmaya dahil edilen toplam 33 ratın serum glukoz düzeylerindeki artışın, kontrol grubuna göre grup II, III'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptandı (sırasıyla $p<0.0001$ ve $p<0.05$). Serum insülin düzeylerindeki artışın, kontrol grubuna göre sadece grup II'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($p<0.0001$). HOMA-IR değerlerinin ise, kontrol grubuna göre; grup II ve III'te anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p<0.0001$, $p<0.05$) (Tablo 8).

3.3. Serum Lipid, TAS, TOS ve OSI Değerleri

On iki haftanın sonunda serum LDL-K, TG, total kolesterol düzeylerinin, kontrol grubuna göre sadece grup II'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.0001$). Grup I ve grup IV'ün serum total kolesterol düzeyleri benzerdi. Serum HDL-K düzeylerinin ise kontrol grubuna göre grup II'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 8).

Serum total antioksidan seviyesinin (TAS), kontrol grubuna göre grup II'de azaldığı tespit edildi ($p<0.074$). Grup IV'ün serum TAS düzeyinin, grup I'e göre arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p<0.06$) Grup IV'ün serum TOS düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü. Grup II'nin serum TOS ve OSI değerlerinin ise kontrol grubuna anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara Ait Bazı Parametreler

	Grup 1	Grup2	Grup3	Grup4
	kontrol	MetS	ALA6	ALA12
Genel özellikleri				
VA (gr)	131.6±8.28	128±3.52	134.22±5.21	131±7.27
Biyok. Değ.				
Trigliserit(mg/dl)	95.62±23.51	153.12±49.4 ^d	109.44±50.77 ^b	95.62±23.51 ^c
HDL (mg/dl)	33.50±3.85	29.60±6.63 ^a	36.55±3.46 ^b	48.62±6.13 ^b
LDL (mg/dl)	34.40±7.18	39.75±5.42 ^e	35.33±4.50 ^b	30.75±5.14 ^f
T. Kolest. (mg/dl)	76.00±12.49	109.25±11.5 ^g	93.77±10,99 ^b	86.62±13.33 ^c
Glukoz (mM)	108.60±10.25	165.62±23.6 ^g	137.33±19.9 ^b	131.37±16.4 ^f
İnsülin (mU/I)	0.55±0.22	1.16±0.38 ^e	1.04±0.39	0.78±0.30 ^b
HOMA-IR	3.62±0.98	11.18±3.28 ^g	8.41±3.54 ^b	6.20±2.78 ^b
TAS	0.26±0.09	0.23±0.09	0.25±0.13	0.31±0.13
TOS	22.40±3.22	30.06±9.68 ^a	23.24±3.98	25.25±3.67 ^b
OSI	11.80±8.33	15.86±9.26 ^a	15.27±15.07	9.87±5.76 ^b

^ap<0.05,Kontrol ile karşılaştırıldığında^bp<0.05,MetS ile karşılaştırıldığında^dp<0.01,Kontrol ile karşılaştırıldığında^cp<0.01,MetS ile karşılaştırıldığında^ep<0.001,Kontrol ile karşılaştırıldığında^fp<0.001, MetS ile karşılaştırıldığında^gp<0.0001,Kontrol ile karşılaştırıldığında

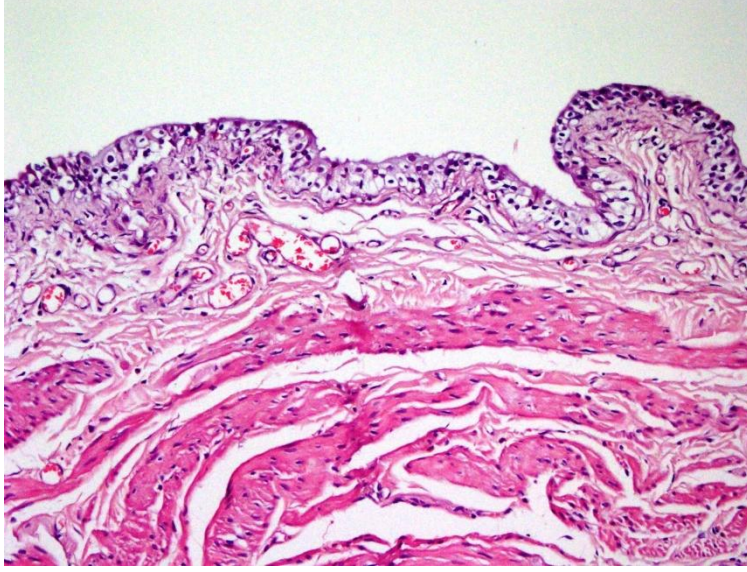
3.4. Histopatolojik Değişimler

On iki haftanın sonunda çalışmaya dahil edilen 32 adet rattan alınan mesane dokularında yapılan histopatolojik incelemelerde grup II'nin ortalama damar sayısının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı (p<0.05) (resim 1, resim 2 ve resim 3). Kontrol grubu ile grup IV'ün ortalama damar sayısı benzer bulundu (Tablo 9) (Resim 1, Resim 5).

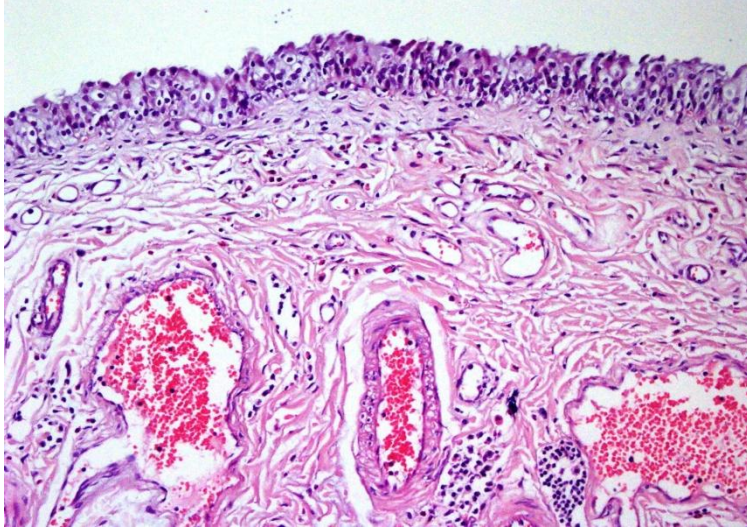
Tablo 9. Histopatolojik Değişim

	Grup 1	GrupII	Grup III	Grup4
Histopatolojik değişim	kontrol	MetS	ALA 6 Hf	ALA 12 Hf
Damar sayısı	13.00±2.00	17.00±2.28 ^a	15.66±1.36	13.66±3.12

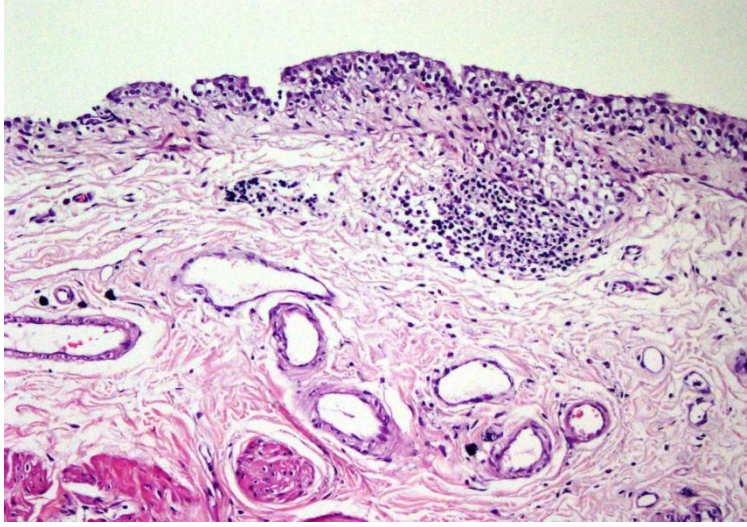
^ap<0.05,Kontrol ile karşılaştırıldığında



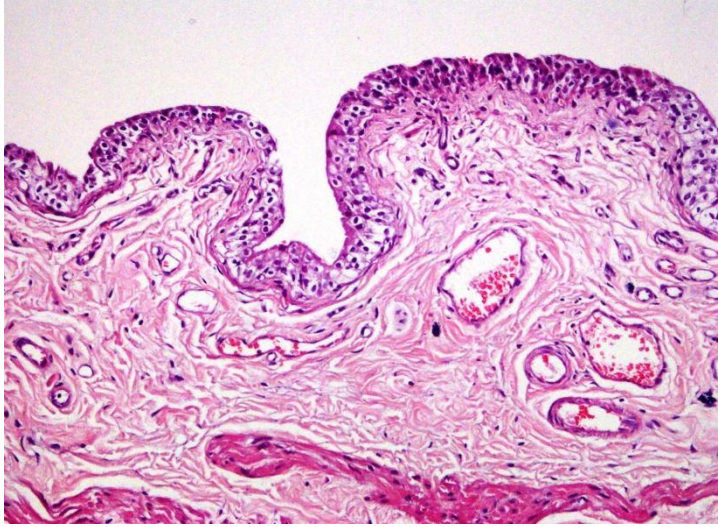
Resim 1. Yüzey epiteli altında lamina propriada dar çaplı az sayıda damar ve muskularis propria görünmektedir. (HE, x200) grup I



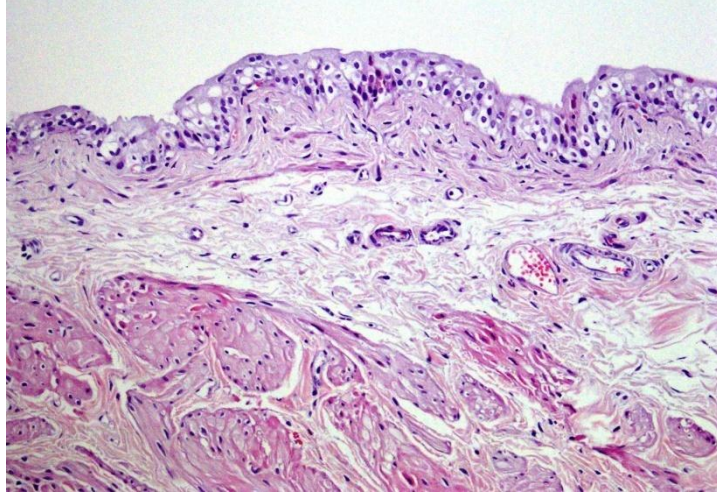
Resim 2. Yüzey epiteli altında değişik çaplarda çok sayıda eozinofil infiltrasyonu görünmektedir. (HE, x200) grup II



Resim 3. Lamina propriada lenfoid agregat oluşturan sistit görünmektedir.
(HE, x200) grup II



Resim 4. Lamina propriada değişik çap ve büyüklükte az sayıda damar ve inflamasyon görünmektedir. (HE, x200) grup III



Resim 5. Lamina propriada az sayıda damar ve hafif derecede ödem görünmektedir. (HE, x200) grup IV

3.5 Kontraksiyondaki Değişimler

3.5.1. Alan (kontraksiyon)

Tüm gruplarda 45 dakikalık istirahat gerimi sonrası aktiviteler kaydedildi. Grup II'nin spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan maksimum kontraksiyonların yüzdeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$) (Tablo 10, şekil 9, şekil 10). Grup III ve grup IV'ün spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan maksimum kontraksiyonların yüzdelerinin ise MetS grubuna göre arttığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı artış grup IV'ün maksimum kontraksiyonların yüzdelerinde tespit edildi ($p<0.05$, $p<0.001$) (Tablo 10, Şekil 11, 12).

Tablo 10. Alan (kontraksiyon)

	Grup I (Kontrol %)	Grup II (MetS %)	Grup III (ALA 6 %)	Grup IV (ALA 12 %)
Spontan	100	67.23 ^a	75.75	79.56
Ach 100 µmol	100	63.02 ^d	76.08	92.44 ^f
Ach 200 µmol	100	68.9 ^a	77.28	85.89 ^b
Ach 300 µmol	100	67.67 ^a	78.37	94.21 ^f
KCl 30 mmol	100	61.47 ^d	85.87	90.35 ^f

^a $p<0.05$, Kontrol ile karşılaştırıldığında

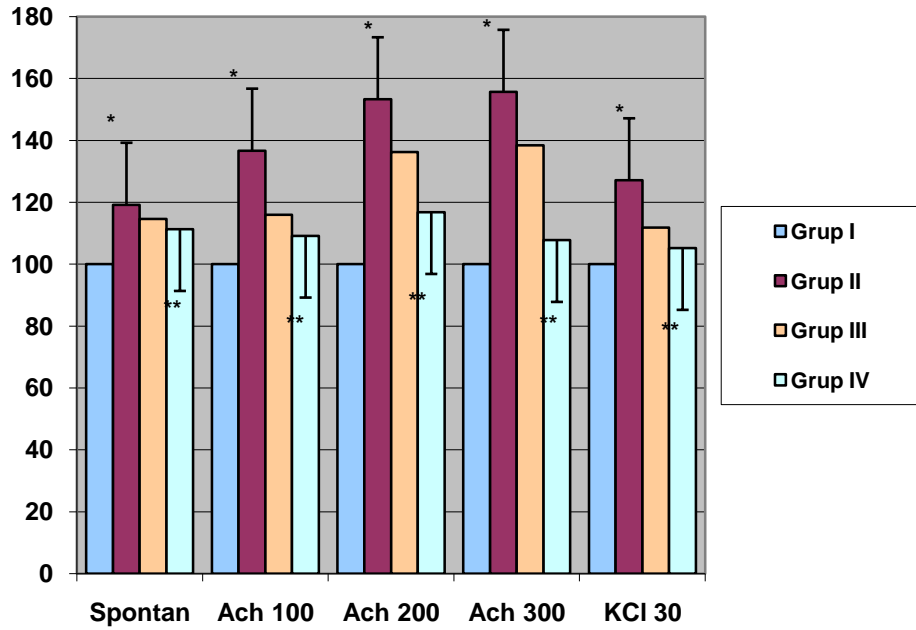
^d $p<0.001$, Kontrol ile karşılaştırıldığında

^b $p<0.05$, MetS ile karşılaştırıldığında

^f $p<0.001$ MetS ile karşılaştırıldığında

3.5.2. Frekans

Tüm gruplarda 45 dakikalık istirahat gerilimi sonrası aktiviteler kaydedildi. Grup II'de oluşan spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan frekansların maksimum yüzdeleri grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi (Şekil 8, 9, 10). Grup III ve grup IV'ün spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan maksimum frekansının yüzdelerinin ise grup II'ye göre azaldığı görüldü. Ancak bu azalma sadece grup IV'ün frekanslarının maksimum yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Şekil 8, 11, 12).



Şekil 8. Frekansın maksimum yüzdesi %

*p<0.05, Kontrol ile karşılaştırıldığında

**p<0.05, MetS ile karşılaştırıldığında

3.5.3. Amplitüd

Tüm gruplarda 45 dakikalık istirahat gerilimi sonrası aktiviteler kaydedildi. Grup II'de oluşan spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan amplitüdlerin maksimum yüzdelerinin grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (Tablo 11, Şekil 9, 10). Grup III ve grup IV'ün spontan, Ach ve KCl indüksiyonu sonrası oluşan amplitüd maksimum yüzdelerinin grup II'ye göre arttığı görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı artış grup IV'ün amplitüdlerin maksimum yüzdelerinde tespit edildi (Tablo 11, Şekil 11,12).

Tablo 11. Amplitüd

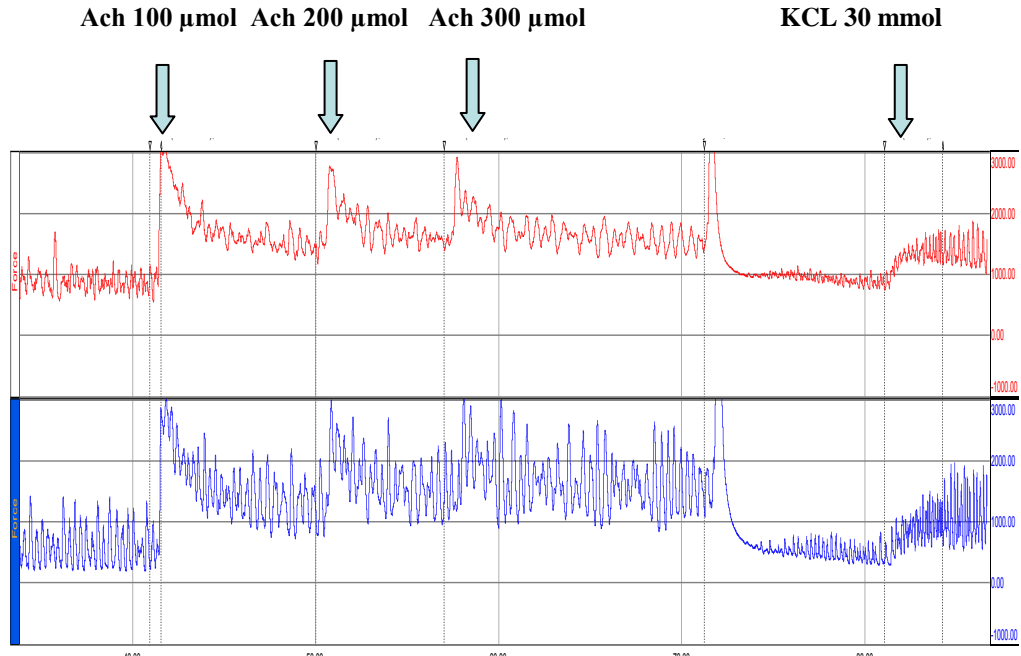
	Grup I (Kontrol %)	Grup II (MetS %)	Grup III (ALA 6 Hf %)	Grup IV (ALA 12 Hf%)
Spontan	100	67.23 ^a	81.32	93.48 ^f
Ach 100 µmol	100	74.1 ^a	87.16	92.44 ^b
Ach 200 µmol	100	68.9 ^a	77.22	95.4 ^f
Ach 300 µmol	100	68.71 ^a	78.37	94.21 ^f
KCl 30 mmol	100	61.47 ^d	85.87	90.35 ^f

^ap<0.05,Kontrol ile karşılaştırıldığında

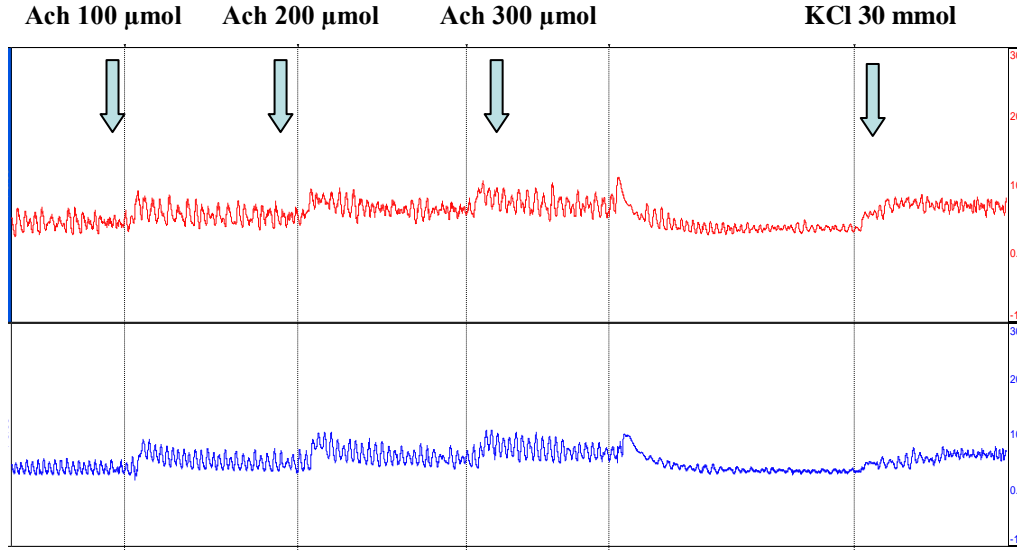
^bp<0.05,MetS ile karşılaştırıldığında

^dp<0.001,Kontrol ile karşılaştırıldığında

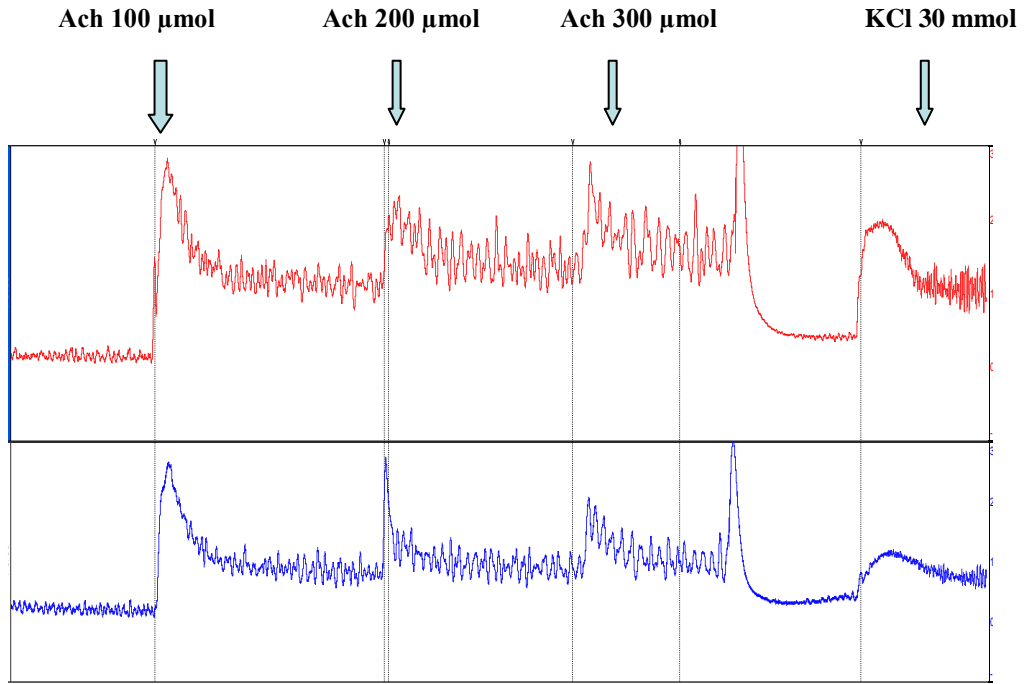
^fp<0.001 MetS ile karşılaştırıldığında



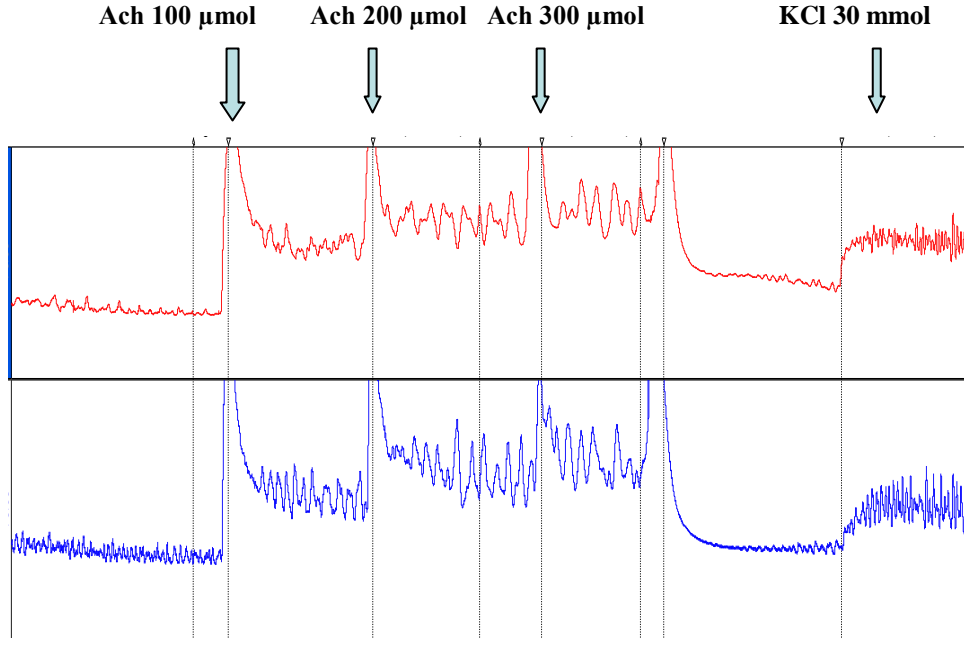
Şekil 9. Kontrol grubunun Ach'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt.



Şekil 10. Metabolik sendrom grubunun ACh'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt. Kasılma ve amplitüdü azalmış frekansı artmış.



Şekil 11. Alfa lipoik asit 6 hafta uygulanan grubun ACh'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt.



Şekil 12. Alfa lipoik asit 12 hafta uygulanan grubun Ach'nin değişik dozlarına ve KCl'e verdiği yanıt.

4.TARTIŞMA

Alt üriner sistem semptomları etiyojisine ait son yıllarda yapılan çalışmalarda, BPH dışında, diyabet ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar, MetS komponentleri, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerinin de etkileri olduğu bildirilmiştir (74-77). Erkeklerde sıklıkla prostat patolojileriyle ilişkilendirilen AÜSS'na, detrüör aşırı aktivitesi gibi mesane disfonksiyonlarının da yol açtığı bilinmektedir (79). Aynı şekilde, AAM'nin ilerleyen bir hastalık olmasının yanında diyabet, obezite, beslenme ve yaşam tarzı gibi faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

Son on yılda MetS yaygınlığındaki artış, artan oranda fruktoz içeren beslenme tüketimiyle ilişkilidir. Bu nedenle fruktozla zenginleştirilmiş diyetle beslenen fareler (FFR), çevresel indüklü metabolik sendromun stimülasyonu için uyarlanan uygun deneysel modellerdir (131). Bu çalışmada, ratlarda deneysel metabolik sendrom oluşturulması için kalori olarak %60 fruktoz içeren beslenme düzeni uygulandı. Bu yolla MetS oluşturduğumuz grup II'deki ratlarda; insülin rezistansının, hipergliseminin, hiperlipideminin ve hiperinsülineminin geliştiği saptandı. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla fruktozla beslenen ratların HDL değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı görüldü. Altı hafta fruktozla beslenme sonrası ratlarda; insülin rezistanslı tip 2 diyabet ortaya çıktığı gözlemlendi. Ancak kontrol grubuna oranla, fruktozla zenginleştirilmiş diyetin, dişi ratların vücut ağırlıklarında anlamlı bir artışa neden olmadığı saptandı. Lee ve ark.'ları fruktozla zenginleştirilmiş diyetle maruz bırakılan dişi ratlarda; insülin rezistansının, hipergliseminin ve hipertrigliserideminin varlığını saptamışlardır. Ancak LDL ve insülin değerleri bakımından, fruktozla zenginleştirilmiş diyetle beslenen ratlar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Ayrıca 3 aylık ve 6 aylık fruktozla zenginleştirilmiş diyetle maruz bırakılan dişi ratlarda; ortalama vücut ve mesane ağırlıkları, su alımı ve idrar çıkışı açısından kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir (121). Çalışmamızda 6 hafta α -LA tedavisine kıyasla, 12 hafta α -LA tedavisinin fruktozla zenginleştirilmiş diyetle beslenen dişi ratlarda; insülin rezistansını, hiperglisemiyi, hiperlipidemi ve hiperinsülinemi anlamlı olarak düzelttiği tespit edildi. Tong ve ark.'ları tarafından fruktozla zenginleştirilmiş diyetle beslenen erkek ratlarda; insülin rezistansının, hipergliseminin, hipertrigliserideminin,

hiperinsülineminin ve hipertansiyonun geliştiği gösterilmiştir. Ancak ortalama vücut ve mesane ağırlıklarının ise, kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir (132). Dişi ve obez olmayan FFR modelimiz insülin rezistansının metabolik sendromlarda merkezi rol oynadığı yönündeki görüşü destekleyen uygun bir hayvan modelidir.

Metabolik sendromda ortaya çıkan pek çok disfonksiyonda endotel disfonksiyonunun rolü olduğu bildirilmiştir. Endotel disfonksiyon gelişiminde ise; hipergliseminin, dislipideminin, hipertansiyonun, inflamasyonun ve insülin direncinin katkısı olduğu bildirilmiştir (209). İnsülin direncinin oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olması nedeniyle α -LA'in, insülin direnci görülen durumlarda faydalı olduğu ileri sürülmüştür. Metabolik sendromda, α -LA tedavisinin kan basıncını azalttığı, insülin direnci ve dislipidemi düzelttiği gösterilmiştir (189). Ayrıca insülin dirençli zucker tipi ratlarda α -LA tedavisinin, insülin direncini azalttığı ve dokulara glukoz alımını arttırdığı bildirilmiş ve α -LA'in, vasküler endotel hücrelerinde hipergliseminin oluşturduğu hasarı ve hipertansiyon gelişimini önlediği gözlenmiştir (191). Lee ve ark.'ları ise α -LA'in, obez ratlarda oluşan endotel disfonksiyonunu AMP-Aktive Protein Kinaz yoluyla engellediğini göstermişlerdir (190). Bizim çalışmamızda, α -LA'in benzer mekanizmalarla hiperglisemi düzelttiği gözlemlendi. Ayrıca α -LA, HOMA-IR değerini düşürerek insülin duyarlılığını da arttırmıştır. Ayrıca α -LA, HOMA-IR değerini düşürerek insülin duyarlılığını da arttırmıştır.

İnsülin direncinin veya diyabeti olmayan MetS'un, mesane üzerindeki etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. İzole edilmiş detrüözör örneklerinde alan stimülasyonunu, afferent motor sinir uçları aktive etmektedir. Bu nedenle kasılmaya frekans temelli kontraktilitenin neden olduğu çok iyi bilinmektedir (210) Mesane düz kaslarının kolinerjik ve pürinerjik nörotransmitterlere yönelik hassasiyeti ve affinitesi gibi birçok değişim uzun süreli FFR'lerde nörojenik indüklü kontraksiyon oluşumuna katkı sunmaktadır. Ancak yapılan uzun süreli çalışmalarda, FFR'li ratların mesane fonksiyonundaki değişimlerin temelinde, bozulmuş elektriksel alan stimülasyonunun (EFS) neden olduğu bozulmuş kontraktilite ile detrüözör aşırı aktivitesidir. 6 aylık FFR'lerin mesane kesitlerindeki EFS indüklü tepkiler kontrol grubundaki hayvanlarınkinden daha küçüktür. 6 aylık FFR grubundaki karbakole

verilen kontraktil tepkiler belirgin derecede azdır ancak yüksek ATP konsantrasyonlarına yönelik tepkiler oldukça yüksektir. Tüm bu sonuçlar, 6 aylık FFR'lerde oluşan kontraktil tepkilerinde kontrol grubundakilere kıyasla kolinerjik bileşenlerin önemli ölçüde azaldığını, purinerjik bileşenlerin ise belirgin olarak arttığını göstermektedir (121). Bu durumun, FFR'lerde oluşan mesane pürinerjik reseptörlerinin upregülasyonu ile oluştuğu sanılmaktadır. Lee ve ark.'ları 3 aylık FFR'lerde KCl (10 mmol ile 300 mmol)'ye verilen kontraktil tepkilerde belirgin bir azalmanın olduğunu göstermişlerdir. Ancak karbakol (0,1 µmol ile 10 µmol) ve ATP (10 µmol ile 3 mmol µmol)'ye verilen kontraktil tepkilerde 3 aylık FFR ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. 6 aylık FFR grubunda ise KCl ve karbakola verilen kontraktil tepkilerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (121). Lee ve ark.'ları yaptıkları başka bir çalışmada ise uzun süreli fruktozla beslenmeden sonra farelerde klinik MetS gelişimine bağlı mesane disfonksiyonu oluştuğu gösterilmiş ve 6 ay fruktozla beslenen ratlarda detrüözör aşırı aktivitesi ile beraber artan işeme sıklığı saptanmıştır. Ayrıca detrüözör aşırı aktivitesi gelişenlerde artan işeme sıklığına, detrüözör hipertrojisinden kaynaklanan azalan fonksiyonel mesane kapasitesi ve bozulmuş kolinerjik yolağın neden olduğu bildirilmiştir (12). Rohrmann ve ark.'ları ise muskarinik reseptörler ve KCl yoluyla azalmış kontraksiyonun, mesanenin boşaltım fonksiyonunu azaltabileceğini göstermişlerdir (77). Tong ve ark.'larının yaptıkları araştırmada, ürotelyum ve kas tabakasındaki M2,3-mAChR mRNA ve protein ifadelerinin fruktozla beslenen farelerde belirgin derecede arttığı gösterilmiştir. Artan M2,3 mAChR ifadesi mesane aşırı aktivitesi semptomlarına neden olan yükselen mesane afferent girdilerine yol açmaktadır (132). Yono ve ark.'ları ise fare mesanelerinde karbakol ve ATP ye karşı artmış kontraksiyonu rapor etmişlerdir (120). Araştırmacılar, metabolik sendromun genetik düzeyde hipertansif ve hiperlipidemik farelerin azalan rho kinaz ve protein kinaz C aktivitesi gösterdiklerini bunun da detrüözörün azalan karbakol indüklü kontraktilesine yol açtığını rapor etmişlerdir (170). Çalışmamızda, fruktozun detrüözör düz kası üzerinde yaptığı myopati sonucu detrüözör düz kasın kasılma gücünü ortalama %48, amplitüdünü %38 oranında azaltırken frekansını ise %38 oranında arttırmıştır (p<0.05). Lee'nin yaptığı çalışmada (121) ise; 6 aylık FFR'lerin KCl indüksiyonuna verdiği maksimum kontraksiyon yanıtının, 3 aylık FFR'lerin

maksimum kontraksiyon yanıtına göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde, 6 aylık FFR grubunun karbokol indüksiyonuna vermiş olduğu maksimum kontraksiyon yanıtının, 3 aylık FFR'lerin verdiği maksimum kontraksiyon yanıtına göre anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir. Çalışmamızın, KCl ve Ach indüksiyonuna vermiş oldukları maksimum kontraksiyon yanıtındaki azalma Lee'nin yaptığı çalışma ile benzer olduğu görüldü.

Metabolik sendromun mesanede yarattığı zararlı etkilere karşı; vitamin E, koenzim Q10, bcl- 2 gen transferi gibi çeşitli tedavi yöntemlerin antioksidan koruma sağlayarak önleyebileceği bildirilmiştir (12). Jiang ve ark.'ları tarafından antioksidan özelliğe sahip α -LA'in endotel, nöron ve kas fonksiyon bozukluğu üzerinde çeşitli etkiler ile diyabetik sistopatiyi önlemede ve gelişen disfonksiyonu tersine çevirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır (13). Ayrıca α -LA'in; nöron, eritrosit ve mitokondri gibi çeşitli hücre zarlarını oksidatif hasardan koruduğu kanıtlanmıştır (201). Arivazhagana ve ark.'ları, yaşlı ratlarda α -LA tedavisi ile dopamin, serotonin ve norepinefrin seviyelerinde bir artışın olduğunu göstermiş ve bu çalışmanın sonucuna göre, α -LA tedavisi ile yaşlanma sırasında nörotransmitter seviyesinin arttırılabildiğini kanıtlamışlardır (203). Wei-Yu Lin ise α -LA'in, kasılma gücünün belirgin artışında adrenerjik depolarda katekolamin salınımına katkı sağlayarak güçlü bir nöromodülatör olduğunu göstermişlerdir (204). Çalışmamızda 12 haftalık tedavi verilen grupta α -LA kasılma gücünü ve amplitüdünü ortalama %25 oranında arttırırken frekansı ise %26 oranında azaltmıştır ($p<0.05$). 6 haftalık α -LA tedavisine kıyasla, 12 haftalık α -LA tedavisinin, detrüözörün kasılma gücünde ve amplitüdünde daha belirgin bir düzelme sağlamıştır. Aynı zamanda, frekansında azalmaya neden olarak frekans temelli kontraksiyonu düşürmüştür. Sonuçta α -LA, süreyle doğru orantılı mesane düz kası üzerinde iyileştirici etkide bulunmuştur. Öte yandan, Lee ve ark.'larının yaptıkları çalışma (121) ile uyumlu olarak, çalışmamızda da 3 aylık fruktozla beslenen ratlarda Ach ve KCl'ye verdikleri kontraktıl tepkilerde azalma tespit edildi. Bu duruma, azalmış fonksiyonel mesane kapasitesinin ve bozulmuş kolinerjik yolağın yol açabileceği, ayrıca Rho/rho kinaz ve protein kinaz C yolakları üzerinden M3-mAChR aracılı detrüözör kontraksiyonun azalmasının da etkili olabileceği düşünülmüştür. α -LA tedavisinin muhtemelen bozulmuş kolinerjik yolaklarda iyileşme sağladığı, ayrıca, ürotelyum ve kas tabakasındaki M2,3-mAChR

mRNA ve protein ifadelerinde ise azalmaya neden olarak yarar sağladığı sanılmaktadır.

Metabolik sendromun uzun dönem komplikasyonlarından olan mesane disfonksiyonu oluşumunda oksidatif stres, önemli rol oynamaktadır. MetS komponentleriyle orantılı olarak total antioksidan seviyesi azalırken, peroksitler ve oksidatif stresin diğer belirteçleri ise artmaktadır (211). Çalışmamızda, Erel tarafından geliştirilen ve günümüzde en popüler metotlar olarak kabul edilen yöntemlerle total antioksidan ve total oksidan kapasite çalışılarak oksijen radikallerine bağlı mesane disfonksiyonu ve antioksidan uygulanarak bu bozulmanın önlenmesi ya da azaltılıp azaltılamayacağı araştırıldı (207, 208). Oksidatif durumun dengede olup olmadığını saptamak için ise TOS/TAS değerlerinin oranlaması ile oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı (212, 213). Çalışmamızda, mesane dokusunun yeterli olmaması nedeniyle mesane dokusunda oluşan oksidatif stres ölçülemedi. Yüzde 60 fruktozdan zengin diyet vererek MetS oluşturduğumuz grup II'de serum TAS düzeylerinin düştüğü, TOS ile OSI değerlerinin ise arttığı görüldü. 6 hafta α -LA tedavisi verilen grup III'e kıyasla, 12 haftalık α -LA tedavisi verilen grup IV'ün TOS ve OSI değerlerinin daha fazla azaldığı saptandı. Ancak her iki tedavi grubunda da TAS değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış görülmedi. Maritim ve ark.'ları tarafından diyabetes mellitus (DM) a dengeli olmayan oksidan ve antioksidan sistemlerinin neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca artan oksidatif stresin, protein, lipid, nükleik asit gibi hücre bileşenlerinde oksidatif zarara yol açtığı gösterilmiştir (194). Diyabetik etki altında olan mesanedeki lipid peroksidasyon seviyesi kontrol grubuna göre çok yüksek bulunmuş, ancak α -LA'lı tedavinin MDA seviyelerini anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir. Bu durumun, kısmen α -LA'nın serbest radikal yakalama yeteneği sayesinde olabileceği bildirilmiştir. Diyabetik komplikasyonların tedavisinde, alfa lipoik asitin faydalı etkileri, birçok çalışmada kanıtlamıştır (195-198). Ancak α -LA'in antioksidan aktivitesi ile ilişkili olarak endotel, nöron ve kas fonksiyon bozukluğu üzerinde çeşitli etkiler ile bozulmuş mesane disfonksiyonun üzerindeki etkisi ilk kez Jiang ve ark.'ları tarafından gösterilmiştir. Mesane disfonksiyonunu düzelttiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda α -LA, antioksidan özelliği sayesinde azalan TAS düzeylerini arttırmış, serbest radikalleri yakalama yeteneği sayesinde ise artan TOS

düzeylerini azaltmıştır. Alfa- lipoik asit, oksidan sistem üzerinde yarattığı olumlu etkiler sonucu detrüözör düz kasında meydana gelen enflamasyonu azaltarak kontraksiyonlarda anlamlı düzelme sağlamıştır. Benzer şekilde Levin ve ark.'ları tarafından, α -LA'in etanol ile oluşturulan mesane kontraktilite bozukluğunda, iyileştirici bir etkisi olduğu gösterilmiştir (201). Son dönemde yapılan çalışmalarda, DAA'de anahtar rol aldığı gösterilen ATP aracılı pürinerjik nörotransmitterler, detrüözörün erken fazik kontraksiyonundan sorumlu tutulmaktadır (214-215). Omurilik yaralanması (216), yaşlanma (215) ya da diürez (217) etkisi gibi bazı patofizyolojik mesane durumlarının neden olduğu DAA'de, pürinerjik yollar baskın olabilmektedir. Azalan M2,3 reseptör sayısına karşılık detrüözörün pürinerjik kontraksiyonundaki artış sistometrogram üzerinde artan fazik kontraksiyon bulgusu ile tutarlılık içindedir. Muskarinik reseptörler yoluyla hafifletilmiş nörojenik kontraksiyon ve KCI'ye verilen azalan kontraktıl tepkiler mesanenin boşaltım fonksiyonuna etki edebilir. Bu sonuçlar metabolik bozuklukların anormal mesane fonksiyonlarına neden olduğunu ve MetS'lu insanlarda; noktüri, zayıf akım semptomlarına, ve tamamlanmayan mesane boşaltımı gibi semptomlarında payı olduğunu göstermektedir (215)

Yüksek fruktozlu diyet ile beslenen ratların bu beslenme ile artan subklinik kronik inflamasyon ve oksidatif strese maruz kaldıkları ve bunun da detrüözörde inflamasyon ve detrüözör aşırı aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (116, 218). Zeng ve ark.'ları, adipositlerin leptin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve diğer sitokinleri indükleyerek endotel hücreler üzerindeki adezyon molekülünü artırdığını göstermişlerdir (219). Lee ve ark.'ları ise MetS modelinde, polimorfonükleer lökositlerin (PNL), damar endoteli etrafında bulunan interstisyel mesane dokusuna infiltrasyonunu sonucu proinflamasyon etkisini mesanede de ortaya çıkardığını göstermişlerdir. Fruktozla beslenen farelerde detrüözör kaslarının hematoksilin-eozin boyama ile aşamalı bir patolojik değişim geçirdiği tespit edilmiştir (121). Çalışmamızda, histopatolojik olarak yaptığımız doku incelemesinde MetS grubunda ortalama damar sayısının ve lamina propiyada lenfosit infiltrasyonun arttığı görüldü. Ayrıca %60 fruktozla beslenen ratların mesane doku preparatlarında eozinofil infiltrasyonun da arttığı saptandı. 6 hafta α -LA tedavisi verilen grup III'e kıyasla 12 hafta α -LA tedavisi verilen grup IV'de ortalama damar sayısı ve

enflamasyonundaki azalmanın daha belirgin olduğu tespit edildi. Çalışmamızda, MetS grubundan bazı ratların fruktozun mesanede yarattığı olumsuz etkiye karşı dirençli olduğu ve etkilenmediği görüldü. Yüksek fruktozlu diyet ile beslenen ratların, bu beslenme ile artan subklinik kronik inflamasyona ve oksidatif strese maruz kaldıkları ve bunun da detrüözörde inflamasyon ve detrüözör aşırı aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (116, 218). Fruktozla beslenen ratlarda artan oksidatif stres, dokuda hipoksiye neden olarak damar endotelinde hasar oluşturup lamina propriaya lenfosit ve eozinofil infiltrasyonunun artışına sebep olmaktadır. Bu durum anjiyogenezi arttıran TNF- α , VEGF, hipoksiye bağımlı faktör (HIF), FGF ve IL- 8 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açar (220, 221). Başlıca makrofajlardan salgılanan anjiyogenik faktörlerden biri olan TNF- α 'yı, eozinofil lökositler de içermektedir. Çalışmamızda α -LA, oksidatif stresi azaltarak fruktozla beslenen ratların damar endotelini hipoksiye karşı koruyarak olumlu yönde etkide bulunmuştur. Ayrıca α -LA, damar endotelinde oluşan hasarı azaltarak lamina propyada lenfosit infiltrasyonunu da azaltmıştır. Azalan lenfosit infiltrasyonu, TNF- α , VEGF, hipoksiye bağımlı faktör (HIF), FGF ve IL- 8 gibi anjiyogenezi arttıran sitokinlerin salınmasını azaltarak damar sayısında azalmaya neden olmuştur. Sonuçta fruktozla beslenme sonrası oluşan histopatolojik sistit tablosunda olumlu etkisi olmuştur. Bu nedenle artan lenfosit ve eozinofil artışının DAA ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmayla, güçlü bir anti oksidan olan α -LA'in, MetS'un neden olduğu mesane disfonksiyonunda mesanenin kontraktilesi, oksidan/antioksidan sistem ve histopatolojik parametreler üzerinde rolünün olup olmadığının anlaşılması amaçlanmıştır. MetS'lu ratlarda oluşan mesane disfonksiyonunda α -LA; oksidatif stresi, enflamasyonu ve detrüözör kontraktilesini kullanım süresiyle doğru orantılı olarak iyileştirmiştir. Bu nedenle 6 hafta süreyle 100 mg/kg intraperitoneal α -LA kullanımına kıyasla, 12 hafta süreyle 100 mg/kg intraperitoneal α -LA kullanımının daha etkin olduğu sonucuna varıldı. Fruktozla beslenmeye başlayan ratlarda, eş zamanlı olarak kullanılan α -LA'in, mesanede oluşan hasarı engellediği gözlenmiştir. Buna dayanarak deneysel hayvan modelimizde güçlü bir antioksidan olan α -LA'ın, metabolik sendrom ile ilişkili mesane disfonksiyonun tedavisinde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak, metabolik sendrom, mesane disfonksiyonu ve AAM

arasındaki ilişki, üzerinde daha fazla araştırma yapılması gereken güncel bir konudur. Çalışmamızda α -LA'in kullanılması ile TOS ve OSI değerleri azaltarak miyopatinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca detrüör düz kasının azalmış kontraktilesini ve amplitüdünü arttırarak frekansını ise azaltarak frekans temelli kontraksiyonlar üzerinde faydalı etkileri olmuştur. Bu nedenle, deneysel olarak α -LA'in, MetS'un neden olduğu DAA'nin tedavisinde faydalı olabileceği öngörülmüştür. Ancak, α -LA'in tedavideki etkinliğine dair etkileri için daha çok deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 7- 12.
2. Sand PK, Dmochowski R. Analysis of the standardisation of terminology of lower urinary tract dysfunction: report from the standardization subcommittee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167- 178.
3. Abrams P, Blavias JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988; 114: 5- 19.
4. Walsh PC, Retik AB, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ, et al. Mesane ve üretranın fizyoloji ve farmakolojisi. *Campbell Üroloji*, 8.bask s: 831- 887. 2002
5. Kreder K, Dmochowski R. Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme ve Tedavi Güneş tıp kitap evleri, 2010 s: 6-9, çeviri ed.; Ergen A.
6. Tai HC, Chung SD, Ho CH, Tai TY, Yang WS, Tseng CH, et al. Metabolic syndrome components worsen lower urinary tract symptoms in women with type 2 diabetes. *J Clin Metab* 2010; 95(3): 1143- 1150.
7. Oğuz A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiyotensin Sistemi. *Mas Matbaacılık İstanbul* 2002.
8. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase- 5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2006; 98: 1259- 63.
9. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol.* 2010; 183: 1092- 7
10. Lee WJ, Park JY, Lee KU. α -Lipoic Acid Prevents Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction in Diabetes-Prone Obese Rats. Packer L, Sies H (editörs). *Oxidative Stress and Inflammatory Mechanisms in Obesity, Diabetes and the Metabolic Syndrome.* Newyork, CRC Press, 2008: 261- 289.

11. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001; 17: 888- 95
12. Lee WC, Chuang YC, Chiang PH, Chien CT, Yu HJ, Wu CC. Pathophysiological studies of overactive bladder and bladder motor dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *J Urol*. 2011 Jul; 186(1):318- 25. Epub 2011 May 20.
13. Yuan-jun Jiang, Da-xin Gong, Hai-bo Liu, Chun-ming Yang, Zhi-xi Sun, Chui-ze Kong: Ability of alpha-lipoic acid to reverse the diabetic cystopathy in a rat model; *Acta Pharmacol Sin* 2008 Jun; 29 (6): 713- 719.
14. Ecz. Duygu Belkıs BAŞ, İzole Sıçan Mesanesi Detrüzör Striplerinde Non-steroidal Anti- inflamatuvar İlaçların (NSAİİ) Etki Mekanizmalarının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi. Samsun Ağustos- 2007 sayfa: 9- 14
15. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. 3th. ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001: 191- 208.
16. Konçuy Sivrioğlu. Mesane; Anatomi & Fizyolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51 (Özel Ek A): A16- A18.
17. Gabella G: The structural relations between nerve fibres and muscle cells in the urinary bladder of the rat. *J Neurocytol* 1995; 24: 159.
18. Brading AF: Cellular biology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): *In continence*. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 57- 107.
19. <http://www.belgeler.com/blg/1ksn/duz-kas-fizyolojisi>
20. Hai CM, Murphy RA: Ca²⁺, crossbridge phosphorylation, and contraction. *Annu Rev Physiol* 1989; 72: 1334.
21. Wang ZE, Gopalakurup SK, Levin RM, Chacko S: *Lab Invest* 1995b; 73: 244.
22. Wu C, Kentish JG, Fry CH: *J Urol* 1995; 154: 1921, Sjuve R, Haase H, Morano I, et al: *J Cell Biochem* 1996; 63: 86.
23. Uvelius B, Gabella G: Relation between cell length and force production in urinary bladder smooth muscle *Acta Physiol Scand* 1980; 110: 357- 65.

24. Venegas JG: Relation between cell length and force production in urinary bladder smooth muscle. *Am J Physiol* 1991;261:C355
25. Wellner MC, Isenberg G: Properties of stretch-activated channels in myocytes from the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol (Lond)* 1993;466: 213- 27
26. Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45(3): 253- 308.
27. Mostwin JL: The action potential of guinea pig bladder smooth muscle. *J Urol* 1986;135(6):1299- 303
28. D. Alparslan Demirci, Abdullah Erdem Canda. Aşırı aktif mesanenin patofizyolojisi. *Turk Urol Sem* 2010; 1: 23- 6.
29. Canda AE, Cross CR, Chapple CR. Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish- German Gynecol Assoc* 2006; 7: 146- 157.
30. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). *Spinal cord medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 181- 206.
31. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004 Jul;84(3):935-86. Review.
32. Wyndaele JJ. The overactive bladder. *BJU Int*. 2001; 88: 135- 140.
33. Sezgin YAĞCI: GATA Üroloji Kliniği Uzmanlık tezi. Ankara 2002.
34. Barocelli E, Ballabeni V, Bertoni S, Dallanoce C, De Amici M, De Micheli C, Impicciatore M. *Life Sci*. 2000 Jun 30;67(6): 717- 23.
35. Igawa Y. *Urology*. 2000 May; 55(5A Suppl): 47- 9
36. Somogyi GT, de Groat WC: Evidence for inhibitory nicotinic and facilitatory muscarinic receptors in cholinergic nerve terminals of the rat urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 1992; 37(2): 89- 97.
37. Somogyi GT, Tanowitz M, Zernova G, de Groat WC. M1 muscarinic receptor facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat urinary bladder is mediated by protein kinase C. *J Physiol*. 1996 Oct 1;496 (Pt 1): 245- 54.

38. Braverman AS, Kohn IJ, Luthin GR, Ruggieri MR: Prejunctional M-I facilitory and M-2 inhibitory muscarinic receptors mediate rat bladder contractility. *Am J Physiol Reg Int Comp Physiol* 1998; 43: R517- 23.
39. D'Agostino G, Barbieri A, Chiossa E, Tonini M: M4 muscarinic autoreceptor-mediated inhibition of ^3H -acetylcholine release in the rat isolated urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 750- 6.
40. Dr. Seyfettin ÖRGEN: Üroloji Anabilim Dalı, D. BAKIR 2007.
41. Andersson K, Arner P. Systemic nicotine stimulates human adipose tissue lipolysis through local cholinergic and catecholaminergic receptors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Aug; 25(8):1225- 32.
42. Creed KE, Callahan SM. Prostaglandins and neurotransmission at the guinea pig and rabbit urinary bladder. *Pflugers Arch.* 1989 Jan;413(3): 299- 302
43. O'Reilly PT, McPherson AA, Kenchington E, Taggart C, Jones MW, Bentzen P. Isolation and characterization of tetranucleotide microsatellites from Atlantic haddock (*Melanogrammus aeglefinus*). *Mar Biotechnol (NY).* 2002 Sep;4(4): 418- 22.
44. Goepel M, Wittmann A, Rubben H. and Michel, M. C: Comparison of adrenoceptor subtype expression in porcine and human bladder and prostate. *Urol Res*, 25: 199, 1997.
45. Nasu K, Moriyama N, Fukasawa R, Tsujimoto G, Tanaka T, Yano J. et al: Quantification and distribution of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in human proximal urethra *Br J Pharmacol*, 123: 1289, 1998.
46. Serap GÜR, Mesanenin Non- Adrenerjik Non- Kolinerjik Kontrolü, Ankara Ecz. Fak. Derg. 27 (1) 51- 60, 1998.
47. Michel M, Bressel H. U, Mehlburger L, Goepel M: Tamsulosin: real life clinical experience in 19, 365 patients. *Eur Urol, suppl.* 34: 37, 1998.
48. Schwinn D A: Novel role for α_1 -adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int, suppl*, 86: 11, 2000.
49. Restorick JM, Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. *Br J Urol* 1989; 63: 32- 35.

50. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581- 631.
51. Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of β_3 - adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res* 2000; 36: 21- 32.
52. Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Igawa, Y, Nishizawa O, Ajisawa, Y. Species differences in the distribution of beta-adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 124: 593, 1998
53. Andersson KE: Treatment of overactive bladder. Other drug mechanisms *Urology*. 55, 51- 7, 2000.
54. Otonom Sinir Sistemi, Nörotransmitterleri ve ilaçları hakkında temel bilgiler tipedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/.../Farmakoloji/.../ossgriris.doc
55. Ralevic V and Burnstock G: Receptors for purines and pyrimidines –*Pharmacol Rev*, 50: 413, 1998.
56. Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective adio- ligand binding. *J Urol* 1998: 139; 844- 8.
57. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension*. 1992 Jun;19(6 Pt 2): 621- 7
58. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1995;175: 43- 53. Review.
59. Cascio M, Pygon B, Bennett C, Ramanathan S. Labour analgesia with intrathecal fentanyl decreases maternal stress. *Can J Anaesth*. 1997 Jun;44(6): 605- 9.
60. Bennett BC, Kruse MN, Roppolo JR, Flood HD, Fraser M, de Groat WC. Neural control of urethral outlet activity in vivo: role of nitric oxide. *J Urol*. 1995 Jun;153(6):2004-9

61. Hall NC, Carney JM, Cheng M, Butterfield DA. Prevention of ischemia/reperfusion-induced alterations in synaptosomal membrane-associated proteins and lipids by N-tert-butyl-alpha-phenylnitron and difluoromethylornithine. *Neuroscience*. 1995 Nov; 69(2): 591- 600.
62. Catherine MR, Yoerger DM, Spencer KT, Miller SG, Kerber RE Effect of electrode position and gel-application technique on predicted transcardiac current during transthoracic defibrillation. *Ann Emerg Med*. 1997 May;29(5): 588- 95.
63. Mahawong P, Chaiyaprasithi B, Soontrapa S, Tappayuthapijarn P. A role of intravesical capsaicin instillation in benign prostatic hyperplasia with overactive bladder symptoms: the first reported study in the literature. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 2301- 2309
64. De Groat WC, Kawatani M. Enkephalinergic inhibition in parasympathetic ganglia of the urinary bladder of the cat. *J Physiol*. 1989 Jun;413:13- 29.
65. Cheng CL, Ma CP, de Groat WC. Effects of capsaicin on micturition and associated reflexes in rats. *Am J Physiol*. 1993 Jul;265(1 Pt 2): R132- 8
66. Maggi CA. Tachykinin receptors and airway pathophysiology. *Eur Respir J*. 1993 May; 6(5): 735- 42.
67. Ishizuka O, Igawa Y, Lecci A, Maggi CA, Mattiasson A, Andersson KE. Role of intrathecal tachykinins for micturition in unanaesthetized rats with and without bladder outlet obstruction. *Br J Pharmacol*. 1994 Sep; 113(1): 111- 6.
68. Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of neurokinin receptor antagonists on L-dopa induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J Urol*. 1995 Oct;154(4): 1548- 51.
69. Cheng CL, Ma CP, de Groat WC. Effects of capsaicin on micturition and associated reflexes in rats. *Am J Physiol*. 1993 Jul;265(1 Pt 2): R132- 8
70. Khawaja AM, Rogers DF. Tachykinins: receptor to effector. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996 Jul;28(7): 721- 38.
71. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM- 7). *Eur Urol* 2003; 44: 637- 49.

72. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJ, Porru D, et al. The International Continence Society “Benign Prostatic Hyperplasia” Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157: 885- 9.
73. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol*. 2004 Aug; 46(2): 229- 34
74. Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ, Travison TG, McKinlay JB. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol*. 2007 Aug;52(2): 407- 15. Epub 2007 Mar 19.
75. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT Sarma AV, Dunn RL, Taylor JM. et al Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol* 2003; 157:906.
76. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia.. *J Urol* 2000; 163: 1725
77. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 310
78. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006; 49(4): 651- 658.
79. Irwin DE, Milsom I, Reilly K, Hunskaar S, Kopp Z, Herschorn S, et al. Overactive bladder is associated with erectile dysfunction and reduced sexual quality of life in men. *J Sex Med* 2008; 5: 2904- 10.
80. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21; 167- 78.
81. Kreder K, Dmochowski R. Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme ve Tedavi Güneş tıp kitap evleri, 2010 s: 6, çeviri ed. Ergen A.
82. Wein AJ. Bladder outlet obstruction- an overview. *Adv Exp Med Biol* 1995;3 85: 3- 5.

83. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. *J Urol* 2001; 166: 910- 3.
84. Lee JY, Kim HW, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodin in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817- 20.
85. Patric K, Stickles JD, Turpin RS, Simmons JB, Jackson J, Bridges E, Shah M. Diabetes disease management in Medicaid managed care: a program evaluation. *Dis Manag.* 2006 Jun;9(3): 144- 56.
86. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM. Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stres incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int* 2003; 92: 69- 77.
87. Kirby M, Artibani W, Cardozo L, Chapple C, Diaz DC, De Ridder D, Espuna-Pons M, Haab F, Kelleher C, Milsom I, Van Kerrebroeck P, Vierhout M, Wagg A. Overactive bladder: The importance of new guidance. *Int J Clin Pract.* 2006 Oct;60(10): 1263- 71
88. Zeybek U, Yaylim I, Yilmaz H, Ağaçhan B, Ergen A, Arikan S, Bayrak S, Isbir T. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer. *Cell Biochem Funct.* 2007 Jul-Aug;25(4): 419- 22.
89. Coyne KS, Margolis MK, Jumadilova Z, Bavendam T, Mueller E, Rogers R. Overactive bladder and women's sexual health: what is the impact? *J Sex Med.* 2007 May;4(3): 656- 66.
90. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327- 337.
91. Milsom I, Abrams P, Cardozo L. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760- 766.

92. Irwin DE, Milsom I, Hunskar S. Populationbased survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306- 1314.
93. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1): 7- 12
94. Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology*. 2003 Nov;62(5 Suppl 2): 20- 7. Review.
95. Mostwin JL. Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity. *Urology* 2002; 60: 22- 26
96. Levin RM. Potential future pharmacological approaches. *Urology*. 1997; 50 (Suppl. 6A): 87- 88.
97. Bulmer, P. ve Abrams, P. (2004). The unstable detrusor. *Urologia Internationalis*, 72, 1- 12.
98. Mallory BS, Roppolo JR, De Groat WC. (1991). Pharmacological modulation of the pontine micturition centre. *Brain Research*. 546, 310- 320.
99. De Groat, WC. (1975). Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res*. 87: 201- 211.
100. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin Terapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162: 3- 11.
101. De Groat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 36- 52.
102. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick, NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. 7. prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. *Journal of Urology* 1997; 157: 1814- 1822.
103. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150: 1668- 80.
104. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 57- 67.
105. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JJ. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *The Lancet* 2001; 358: 401- 403.

106. Tarcan T, Azadzoï KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: The role of arterial insufficiency. *Br J Urol* 1998; 82: 26- 33.
107. Moore KH, Sutherst JR. Response to treatment of detrusor instability in relation to psychoneurotic status. *Br J Urol* 1990; 66: 486- 490.
108. Creighton SM, Stanton SL. Caffeine: does it affect your bladder? *Br J Urol* 1990; 66: 613- 614.
109. Lee JG, Wein AJ, Levin RM. The effect of caffeine on the contractile response of the rabbit urinary bladder to field stimulation. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1007- 1011.
110. Elia G, Dye TD, Scariati PD. Body mass index and urinary symptoms in women. *Int Urogynecol J* 2001; 12: 366- 369.
111. Mommsen S, Foldspang A. Body mass index and adult female urinary incontinence. *World J Urol* 1994; 19: 319- 322
112. Dwyer PL, Lee ETC, Hay DM. Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 95: 91- 96.
113. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association of obesity with lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in The Third National Health and Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 390- 397.
114. Yu HJ, Lee WC, Liu SP, Tai TY, Wu HP, Chen J. Unrecognized voiding difficulty in female type 2 diabetic patients in the diabetes clinic: a prospective case-control study. *Diabetes Care* 2004; 27: 988.
115. Lee WC, Wu CC, Wu HP and Tai TY: Lower urinary tract symptoms and uroflowmetry in women with type 2 diabetes mellitus with and without bladder dysfunction. *Urology* 2007; 69: 685.
116. Le KA and Tappy L: Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 469.
117. Wallace TM, Levy JC and Matthews DR: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487.
118. Longhurst PA and Uvelius B: Pharmacological techniques for the in vitro study of the urinary bladder. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2001; 45: 91.

119. Liu G and Daneshgari F: Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F1220.
120. Yono M, Latifpour J, Yoshida M and Ueda S: Age-related alterations in the biochemical and functional properties of the bladder in type 2 diabetic GK rats. *J Recept Signal Transduct Res* 2005; 25: 147
121. Lee WC, Chien CT, Yu HJ, Lee SW: Bladder dysfunction in rats with metabolic syndrome induced by long-term fructose feeding. *J Urol* 2008; 179: 2470- 2476.
122. Yoshimura N, Masashi S, Yoshida O. Dopamine D- 1 receptor mediated inhibition of micturition by central dopamine from the substantia nigra. *Neurourol Urodyn* 1992; 11: 535- 547.
123. Kontani H, Inoue T, Sasaki T. Effects of apomorphine on urinary bladder motility in anesthetized rats. *Jpn J Pharmacol* 1990; 52: 59–67.
124. Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Arnold EP. A urodynamic view of prostatic obstruction and the results of prostatectomy. *Br J Urol* 1973; 5: 631–64
125. Dixon JS, Gilpin CJ, Gilpin SA. Sequential morphological changes in the pig detrusor in response to chronic partial urethral obstruction. *Br J Urol* 1989; 64: 385- 390.
126. Harrison S, Hunnam GR, Farman P. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 1987; 60: 519–522.
127. Greenland J, Brading A. The effect of bladder out-flow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol* 2001; 165: 245- 248.
128. Saito M, Yokoi K, Ohmura M. Effects of partial outflow obstruction on bladder contractility and blood flow to the detrusor: comparison between mild and severe obstruction. *Urol Int* 1997; 59: 226- 230.
129. Seki N, Karim O, Mostwin J. Changes in electrical properties of guinea pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *Am J Physiol* 1992; 262: 885- 891.
130. Steers WD, de Groat WC. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. *J Urol* 1988; 140: 864- 871.

131. Miller A and Adeli K: Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 204.
132. Tong YC and Cheng JT: Alterations of M2,3- muscarinic receptor protein and mRNA expression in the bladder of the fructose fed obese rat. *J Urol* 2007; 178: 1537.
133. Schmeichel AM, Schmelzer JD and Low PA: Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2003; 52: 165.
134. Changolkar AK, Hypolite JA, Disanto M Oates PJ, Wein AJ, Chacko S. Diabetes induced decrease in detrusor smooth muscle force is associated with oxidative stress and overactivity of aldose reductase. *J Urol* 2005; 173: 309.
135. Ustuner MC, Kabay S, Ozden H. Guven G, Yucel M, Olgun EG, et al: The protective effects of vitamin E on urinary bladder apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Urology* 2010; 75: 902.
136. Kershen RT, Azadzi KM and Siroky MB: Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. *J Urol* 2002; 168: 121.
137. Juan YS, Levin RM, Chuang SM Hyder T, Li S, Kogan B, et al: The beneficial effect of coenzyme Q10 and lipoic acid on obstructive bladder dysfunction in the rabbit. *J Urol* 2008; 180: 2234.
138. Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010; 183: 362.
139. Kahn R, Buse J, Ferrannini E and Stern M: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289.
140. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol.* 1994 Dec; 140(11): 989- 1002.
141. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA Hall SA, Link CL, Aiyer LP, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; 182: 616- 624.

142. Kendall DM, Harmel AP (2002), The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care.* 8, 635- 653.
143. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683- 689.
144. Yip P, Facchini FS, Reaven GM), Resistance to insulin mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2773- 2776.
145. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433- 438.
146. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486- 2497.
147. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 18- 20.
148. Grundy SM, Hansen B. Clinic Management of the Metabolic Syndrome, Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004; 109: 551- 556.
149. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347- 355.
150. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 142- 148.
151. Berne C, Pollare T, Fagius J Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia.* 1992 Sep;35(9):873-9.

152. Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, Christ GJ. : Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 2005; 95: 733.
153. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356- 359.
154. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 8- 15.
155. Metabolik Sendrom Araştırması METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
156. Behavioral risk factor surveillance system (database on the internet) www.cdc.gov/brfs.2009
157. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165: 285- 292.
158. Dr. Emre Huri, Dr. Murat Bağcıoğlu, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara, Metabolik Sendrom ve alt üriner sistem semptomları. *Üroonkoloji dergisi*. Derleme. Aralık 2010, s: 42- 5
159. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl 2): 23- 28.
160. Festa, A, D'Agostino, R Jr. , Howard, G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102: 42- 47.
161. Das, UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001; 17: 953- 966.
162. Slatter DA, Bolton CH, and Bailey AJ: The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia* 43: 550- 557.
163. Kristal BS, Koopmans SJ, Jackson CT, Ikeno Y, Park BJ, Yu BP. Oxidant-mediated repression of the mitochondrial transcription in diabetic rats. *Free Rad Biol Med* 22: 813- 822, 1997.

- 164.** Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 2008; 26: 603- 9.
- 165.** Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate.* 1997; 33: 1- 8.
- 166.** Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, Fernández P, Serrano J, Moncada S.. Selective nitroergic neurodegeneration in diabetes mellitus: a nitric-oxide dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1804- 1812.
- 167.** McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994; 51: 99- 107.
- 168.** Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl* 2000; 21: 58- 64.
- 169.** Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D, Carrion RE, Nunes L, Lue TF. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidemic rat. *BJU Int* 2007; 100: 658- 663.
- 170.** Nobe K, Yamazaki T, Kumai T, Okazaki M, Iwai S, Hashimoto T, et al: Alterations of glucose-dependent and -independent bladder smooth muscle contraction in spontaneously hypertensive and hyperlipidemic rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 631.
- 171.** Burnett AL. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction and erectile dysfunction: association and management. *Curr Urol Rep.* 2005;6:470- 5.
- 172.** Paick JS, Yang JH, Kim SW, Ku JH. Are age, anthropometry and components of metabolic syndrome-risk factors interrelated with lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction? A prospective study. *Asian J Androl.* 2007; 9: 213- 20.
- 173.** Kozłowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzi KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J Urol.* 2001;165: 1019- 26.

- 174.** Azadzoï KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2007; 178: 710- 715.
- 175.** Rizk DE, Padmanabhan RK, Tariq S, ShafiullahMand Ahmed I: Ultra-structural morphological abnormalities of the urinary bladder in streptozotocin-induced diabetic female rats. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 143.
- 176.** Yat-Ching Tong and Juei-Tang Cheng: Alterations of M2,3-Muscarinic Receptor Protein and RNA Expression in the Bladder of the Fructose Fed Obese Rat. *J Urol.* Vol178, S1537- 1542, Oktober 2007.
- 177.** Evans P and Halliwell B. Micronutrients: Oxidant/Antioxidant Status. *Br J Nutr* 2001; 85: 67- 74.
- 178.** Memişoğulları R. The Role of Free Radicals and the effect of Antioxidant in Diabetes. *Düzce Tıp Fakültesi Tıp Dergisi* 2005; 3: 30- 39.
- 179.** Scandalios JG. Oxidative stress responses-what have genome-scale studies taught us? *Genome Biol* 2002; 3: 1019- 1025.
- 180.** Bagchi K, Puri S. Free radicals and antioxidants in health and disease. *East Mediterr Health J* 1998; 4: 350- 60
- 181.** Delbosc S, Paizanis E, Magous R, Araiz C, Dimo T, Cristol JP, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis* 2005; 179: 43- 49.
- 182.** Cavarape A, Feletto F, Mercuri F, Quagliaro L, Daman G, Ceriello A. High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 838- 845.
- 183.** Altaş M, Var A, Köse C, Özbilgin K, Arı Z. Endothelial dysfunction in high fructose containing diet fed rats: Increased nitric oxide and decreased endothelin- 1 levels in liver tissue. *Dicle Medical Journal* 2010; 37: 193- 198.
- 184.** Watts GF. Coenzyme Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the 'recoupling hypothesis'. *QJM* 2004; 97: 537- 548.
- 185.** Mittal S. Components of Metabolic Syndrome. *The Metabolic Syndrome in Clinical Practice*, 1st Edition. New York, Springer-Verlag, 2007: 21- 83.

186. Yamaguchi Y, Yoshikawa N, Kagota S, Nakamura K, Haginaka J, Kunitomo M. Elevated circulating levels of markers of oxidative-nitrative stress and inflammation in a genetic rat model of metabolic syndrome. *Nitric Oxide* 2006; 15: 380- 386.
187. Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 72- 77
188. Yapar SB. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Edirne. 2006
189. Pershadsingh HA, Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 291- 302.
190. Lee WJ, Lee IK, Kim HS, Kim YM, Koh EH, Won JC. Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2488- 2494.
191. EL Midauoi A, Elimadi A, Wu L, Haddad PS, de Champlain J. Lipoic Acid Prevents Hypertension, Hyperglycemia, and The Increase in Heart Mitochondrial Superoxide Production. *American Journal of Hypertension* 2003; 16: 173- 179.
192. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615- 25.
193. Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43: 289- 330.
194. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB III. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24- 38.
195. Bhatti F, Mankhey RW, Asico L, Quinn MT, Welch WJ, Maric C. Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney. *Kidney Int* 2005; 67: 1371- 80.
196. Shotton HR, Broadbent S, Lincoln J. Prevention and partial reversal of diabetes-induced changes in enteric nerves of the rat ileum by combined treatment with alpha-lipoic acid and evening primrose oil. *Auton Neurosci* 2004; 111: 57- 65.
197. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365- 70.

- 198.** Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770- 6.
- 199.** Sasaki K, Chancellor MB, Phelan MW, Yokoyama T, Fraser MO, Seki S. Diabetic cystopathy correlates with long-term decrease in nerve growth factor (NGF) levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia.
- 200.** Kakkar R, Kalra J, Mantha SV, Prasad K. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 1995; 151: 113- 9.
- 201.** Levin RM, Danek M, Whitbeck C, Haugaard N: Effect of ethanol on the response of the rat urinary bladder to in vitro ischemia: protective effect of α -lipoic acid. *Mol Cell Biochem* 271: 133- 138, 2005.
- 202.** Guimarães SB, Santos JM, Aragão AA, de Sandes Kimura O, Barbosa PH, de Vasconcelos PR. Protective effect of alpha-lipoic acid in experimental spermatic cord torsion. *Nutrition* 23: 76- 80, 2007.
- 203.** Arivazhagan P, and Panneerselvam C: Neurochemical changes related to ageing in the rat brain and the effect of DL - lipoic acid. *Exp Gerontol* 37: 1487- 1492, 2002.
- 204.** Wei-Yu Lin, Alexandra Rehfuss, Catherine Schuler, and Robert M. Levin Effect of Coenzyme Q10 and Alpha-Lipoic Acid on Response of Rabbit Urinary bladder to Repetitive Stimulation and In Vitro Ischemia.
- 205.** Arivazhagan P, Panneerselvam SR, Panneerselvam C. Effect of DL-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and lipids in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 788- 791.
- 206.** Cakatay U, Kayali R. Plasma protein oxidation in aging rats after alpha-lipoic acid administration. *Biogerontology* 2005; 6: 87- 93.
- 207.** Erel O A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions *Clin Biochem.* 2004 Feb; 37(2): 112- 9.
- 208.** Erel O A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005 Dec; 38(12): 1103- 11.
- 209.** Chew GT, Watts GF. Coenzyme Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the 'recoupling hypothesis'. *QJM* 2004; 97: 537- 548.

- 210.** Liu G and Daneshgari F: Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F1220
- 211.** Halliwell B. Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, ed 2. Oxford, Clarendon Press 1989
- 212.** Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 23:118- 126
- 213.** Rikans LE, Hornbrook LR. Lipid peroxidation, antioxidant and aging. *Biochim. Biophys Acta* 1997;362:116- 127
- 214.** Modi KP, Vishwakarma SL, Goyal RK, Bhatt PA: Effects Of Coenzyme Q10 On Lipid Levels And Antioxidant Defenses In Rats With Fructose Induced Hyperlipidemia And Hyperinsulinaemia. *The Internet Journal of Pharmacology* 2007: 5 (<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijpharm/vol5n1/q10.xml>)
- 215.** Bowen, R.S. Moodley J. Dutton M.F., et al. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:8,719- 725.
- 216.** Harma, M. and Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:2, 656- 7.
- 217.** Zeng M, Zhang H, Lowell C and He P: Tumor necrosis factor α - induced leukocyte adhesion and microvessel permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2420
- 218.** Barbera-Guilem E, Nyhus JK, Wolford CC, Friece CR, Sampsel JW. Vascular endothelial growth factor secretion by tumor infiltrating macrophages essentially supports tumor angiogenesis, and IgG immune complexes. *Cancer Res* 2002; 62: 7042-7049.
- 219.** Takanami I, Takeuchi K, Kodaira S. Tumor associated macrophage infiltration in pulmonary adenocarcinoma: Association with angiogenesis and poor prognosis. *Oncology* 1999; 57: 138- 142.

6. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Adıyaman ili Kahta ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adıyaman/Kahta ilçe'sinde tamamladım. 1999 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım ve 2006 yılında bu fakülteden mezun oldum. Daha sonra Van'ın Çatak ilçesine bağlı Çatak Devlet Hastanesi'nde 1,5 yıl pratisyen hekimlik yaptım. 2007 yılı Temmuz ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.