

Aşırı Aktif Mesane Patofizyolojisinde Rol Oynayan Üriner Belirteçler

Okan Alkış¹, Cihan Toktaş²

¹Göhlisar Devlet Hastanesi Göhlisar/Burdur

²Özel Sağlık Hastanesi Denizli

Özet

Aşırı aktif mesane (AAM) tanımı, sıkışmanın ana şikayet olduğu ve genellikle artmış işeme sıklığı ve gece idrara kalkmanın eşlik ettiği yakınmalar ile seyreden semptomatolojik bir tanımdır. AAM tedavisinde birçok yöntem uygulanmakla birlikte medikal tedavide ana ilaç grubunu antimuskarinik ajanlar oluşturmaktadır. Fakat bu gruptaki ilaçlar gerek yan etki gerekse düşük etkinlik nedeniyle yüksek bırakılma oranlarına sahiptir. Bu yüzden son zamanlarda AAM tanı ve tedavisini özelleştirebilmek için üriner belirteçler araştırılmaktadır. Bu alanda en çok araştırılan moleküller NGF ve BDNF olmakla birlikte BDNF, sensivite ve spesifitesinin daha yüksek olması nedeniyle daha çok öne çıkan belirteç olmaktadır. İdrardaki biyokimyasal belirteçler, tanısız ve prediktif bir test olabilme adına umut vaat eden moleküller olmakla birlikte, biyokimyasal belirteçlerin AAM' li hastalarda tedavi başarısını öngörebilmesi konusunda henüz yeterli bilimsel kanıt elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, üriner belirteç, idrar

Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM) tanımı, sıkışmanın ana şikayet olduğu ve genellikle artmış işeme sıklığı ve gece idrara kalkmanın eşlik ettiği yakınmalar ile seyreden ve bu semptomları açıklayabilecek herhangi bir lokal patolojik veya metabolik neden bulunmayan semptomatolojik bir tanımdır [1]. AAM %12-17 arasında görülür ve yaşla birlikte insidans artar [2]. Ülkemiz verilerini ortaya koymak için yaptığımız 18 yaş üzeri bireylerdeki çalışmamızda, bu oran erkeklerde %20, kadınlarda %35.7, her iki cins göz önüne alındığında ise %29.3 olarak bulundu. Dünya literatürüne baktığımızda bu oranların erkeklerde %6.5 - %15.8, kadınlarda ise %9.3-32.6 arasında olduğunu görmekteyiz [3]. AAM tanımında yer alan yakınmalardan her biri, özellikle şiddetli vakalarda yaşam kalitesini ciddi derecede olumsuz etkileyebilmektedir.

Bilindiği üzere insanlarda normal mesane kontraksiyonu detrusör kasındaki muskarinik reseptörlerin asetilkolinle uyarılmasıyla olur. AAM patogenezi ise her ne kadar tam olarak açıklanamasa da; afferent sinirlerin sensitize olarak inhibitör mekanizmaların devre dışı kalması ve primitif işeme reflekslerine benzer kasılmaların ortaya çıkması bir neden olarak gösterilmektedir. Bir diğer hipotez de detrusor myositleri arasındaki hücreler arası bağlantıların artarak bu hücrelerin kendiliğinden uyarılmasıdır [4]. Etyopatogenezin net olarak açıklanamamasının yanında ve sistemin otonom sinir sistemi ile yoğun ilişkisi nedeniyle tedavilerde istenmeyen sistemik yan etkiler sık görülmektedir [5]. AAM tedavisinde birçok yöntem uygulanmakla birlikte medikal tedavide ana ilaç grubunu antimuskarinik ajanlar oluşturmaktadır. Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda antimuskarinik ajanların %50-60 oranında şikâyetlerde iyileşme sağladığı gö-

rülmüştür [2]. Bu nedenlerle günümüzde tanıyı spesifiye edecek ve tedavi başarısını öngörececek non-invaziv biyomarker arayışı doğmuştur.

6 PATOFİZYOLOJİDE ROL OYNAYAN ÜRİNER BELİRTEÇLER

Bilindiği gibi ilaçların farmakokinetiğini organ ve reseptör seçicilikleri belirlemektedir Antimuskariniklerin yan etkilerinin çoğu mesane dışı organlardaki muskarinik reseptör inhibisyonuna bağlıdır. Literatürde bu yan etkiler nedeni ile %20'lerde ilaç bırakma oranı bildirilirken, %40 oranında da tedavi etkinliğinin az olması nedeniyle ilaç bırakma bildirilmiştir [6]. Detrusör aşırı aktivitesinde halen kullanılan ajanların yan etkilerinin fazla olması ve istenilen inhibitör etkinin elde edilememesi nedeniyle, alternatif tedavi seçeneği sunmak amacıyla yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır [5].

Hastalığı daha etkin tedavi edebilmenin yolu etyoloji ve patofizyolojisinin net olarak aydınlatılmasından geçtiği için de AAM alanındaki çalışmalar bu alanda yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda; serum ve idrarda nöral trofik proteinler; NGF (Nerve growth factor), BDNF (Brain derived neurotrophic factor), inflammatuar proteinler; GAG (Glikozaminoglikan), MCP-1 (Monosit kemotraktan protein-1), IL-4 (İnlerlökin-4), IL-6 (İnterlökin-6), TNF-ALFA (ümör nekroz faktörü), COX-2 (Siklooksijenaz-2), Serum amiloid-A, CD31, Caspase-3, E-cadherin, makrofaj inhibitör protein 1-beta, G-CSF (Granülosit kstimüle edici faktör, HB-EGF (Heparin binding epidermal growth factor)'nin yüksekliği araştırılmıştır. Bu markerlardan en çok araştırılan ve tanısız marker olabileceği düşünülenler ise NGF ve BDNF'dir. NGF ve BDNF periferik efektör doku ile bunu innerve eden sinirler arasında retrograd messenger olarak rol oynayan trofik proteinlerdir. Mesane üroepiteli ve düz kas hücrelerinden salınan ve merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronal hücrelerin diferansiasyonu ve yaşamasını sağlayan NGF ve BDNF idrar düzeyleri, AAM hastalarında artmaktadır [4-5]. Ayrıca şiddetli yakınmaları olan hastalarda idrar düzeyi ile korelasyon gözlenmiş, tedavi ile birlikte azalan oranların tedavi kesildikten sonra arttığı da bulunmuştur [5]. Bizim çalışmamızda da idrarda BDNF, NGF, GAG, MCP-1 düzeyi AAM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Solifenasin tedavisi sonrası tedaviye yanıt veren hastalarda marker düzeyinde anlamlı gerileme olduğu saptanmıştır [7]. Ancak tedaviye dirençli hastalarda tedaviye yanıt veren hastalara göre marker düzeyinde anlamlı yükseklik saptayamadık. Dolayısı ile hipotezimiz olan tedaviye direnci, marker ölçümü

ile öngörebilmeyi gösteremedik [7]. Literatürde biyokimyasal belirteçlerle ilgili yapılan çalışmalar arttıkça metaanaliz çalışmaları da yapılmaya başlanmıştır. Bunlardan Qu ve ark. tarafından yapılan 8 çalışmayı içeren meta analizde de idrar NGF seviyelerinin AAM hastalarında belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir [8]. Bu metaanalizlerin artması da idrar biyokimyasal belirteçlerinin gelecekte tanısız ve prediktif bir test olabileceği fikrini güçlendirmektedir. Fakat interstisyel sistit gibi mesanenin diğer inflammatuar patolojilerinde de idrar biyokimyasal belirteç seviyelerinin yüksek olması en önemlisi sorunlardan birisidir. Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada idrar biyokimyasal belirteçlerin seviyelerinin interstisyel sistit, bakteriyel sistit, mesane tümörü, mesane çıkım obstrüksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, serobrovasküler hastalık gibi durumlarda da yüksek olabileceği gösterilmiştir [9]. Ancak Ma ve ark. tarafından yapılan çalışmada AAM'yi interstisyel sistit ve üriner enfeksiyondan ayırmada IL-4, TNF-alfa, serum-amiloid-A, ve makrofaj inhibitör protein 1-beta inflammatuar proteinlerinin kullanılabilirliği saptanmıştır [10].

AAM hastalığının inflammatuar bir süreç olduğu dolayısıyla inflammatuar sitokinler üretebileceği hipotezi ile birçok çalışma yapılmış ve AAM'li hastalarda idrar ve serumda farklı sitokinlerin yüksekliği gösterilmiştir. Ma ve ark.'nın yaptığı çalışmada serumda IL-4, TNF-alfa, serum-amiloid-A, ve makrofaj inhibitör protein 1-beta inflammatuar proteinlerinin artmış olduğu bildirilmiştir [10]. Bizim çalışmamızda da inflammatuar proteinlerden GAG ve MCP-1'in AAM'li hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır [7]. Yine Siracusano ve ark. yaptığı çalışmada AAM'li hastalarda GAG düzeylerini yüksek olduğu belirtilmiştir [11]. Yamamichi ve ark. ise AAM'li hastalarda IL-6, COX-2, Caspase-3, CD31, E-cadherin düzeyi ile muskarinik M2 ve beta-3 adrenerjik reseptör üretiminin arttığını rapor etmişlerdir [12].

Biyomarker düzeylerinin AAM hastalarında yükseldiğinin bulunmasının ardından tedavi monitorizasyonunda kullanılabilirliği hipotezi ile farklı çalışmalar yapılmıştır. Liu ve ark. NGF düzeylerinin AAM hastalarında yüksek olduğunu, tedaviye yanıt veren olgularda gerilediğini, tedaviye dirençli olgularda ise NGF düzeylerinin gerilemediğini göstermişlerdir. [13]. Bizim çalışmamızda da tedavi ile BDNF, NGF, GAG ve MCP-1 düzeylerinin tedavi sonrası gerilediği, tedaviye dirençli olgularda belirgin gerileme olmadığı görülmüştür [7]. Çiftçi ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise idrar NGF düzeyinin AAM'li hastalarda solifenasin 5 mg oral tedavisi sonrası yanıt alınan olgularda gerilediği, yanıt alınamayan ve 10 mg solifenasin verilerek şikayet-

leri gerileyen hastalarda da gerilediği gösterilmiştir. Ancak, tedaviye dirençli olgularda marker düzeyinin gerilemediği görülmüştür [14]. Kim ve ark.'nın çalışmasında ise AAM tanılı hastalarda NGF ve HB-EGF düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. 4 mg fesoterodine tedavisi sonrası ise NGF ve HB-EGF düzeylerinin düştüğü görülmüştür [15].

Son dönemlerde ise Wang ve ark., sonrasında Vijaya ve ark. NGF ve BDNF ile yaptığı sensitivite ve spesifite çalışmalarında tanısız marker olma yolunda ilerleme sağlanmıştır. Wang ve ark.'nın 90 AAM'li hasta ve 45 kontrol ile yaptığı çalışmada BDNF'nin sensitivitesi %93.3, spesifitesi %88.8 olarak saptanmıştır [15]. Vijaya ve ark. ise 203 hasta ile yaptıkları çalışmada NGF/Kr oranının cut-off değerini 13 olarak belirleyerek sensitiviteyi %81, spesifiteyi % 39 olarak rapor etmişlerdir [17]. Yani BDNF, sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğunun gösterilmesi nedeniyle daha çok öne çıkan marker olmaktadır.

Biyomarkerların, AAM tanısında tek objektif test olan ürodinami ile karşılaştırıldığı çalışmalar ise sınırlıdır. Krivoborodov ve ark.'nın çalışmasında NGF düzeyi yüksekliğinin ürodinami ile korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmada ürodinamik olarak, idiyopatik detrusör aşırı aktivitesi olan AAM'li hastalarında, detrusör aşırı aktivitesi olmayan hastalara göre idrar NGF düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir [18].

SONUÇ

İdrarda biyokimyasal belirteçler tanısız ve prediktif bir test olabilme adına umut vaat eden moleküller olmakla birlikte daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca AAM tanısında objektif bir test olan ürodinami ile karşılaştırmalı, randomize kontrollü çalışmalar bu duruma destek sağlayacaktır. Biyokimyasal belirteçlerin AAM'li hastalarda tedavi başarısını öngörebilme konusunda ise henüz yeterli bilimsel kanıt elde edilememiştir.

Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract Function: Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn* 2002; 21: 167-178.
2. Walsh PC, Retik AB, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ et al. *Campbell-Walsh Urology*, 10th edition 2012
3. Zumrutbas A, Bozkurt A, Tas E, Acar C, Alkis O, Çoban K, Çetinel B, Aybek Z Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: Results of a population-based survey. *International Journal of Urology* (2014) 21, 1027-1033
4. Gulur DM, Drake MJ. Management of overactive bladder. *Nat Rev Urol.* 2010 Oct;7(10):572-82.
5. Aybek Z, Büyükalpelli R, Sarıkaya Ş, Yılmaz A.F, Yıldız S, Aşçı R. İzole rat mesane kası üzerine düz kas gevşetici ajanların etkileri. *Türk Üroloji Dergisi*, 1993; 19: 16-20
6. Lucas M.G , Bedretdinova D , Bosch J.L.H.R , Burkhard F, Cruz F, Nambiar A.K , et al. Urinary incontinence, EAU guidelines 2014 Persson K, Herrel D, Tuttle JB, et al: Regulation of NGF secretion by urinary tract smooth muscle cells. *J Urol.* 157: 2000-6, 1997.
7. Alkis O, Zumrutbas AE, Toktas C, Aybek H, Aybek Z. The use of biomarkers in the diagnosis and treatment of overactive bladder: Can we predict the patients who will be resistant to treatment? *Neurourol Urodyn.* 2017 Feb;36(2):390-393.
8. Qu HC, Yan S, Zhang XL, Zhu XW, Liu YL, Wang P. Urinary nerve growth factor levels could be a biomarker for overactive bladder symptom: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2014 Apr 14; 13(4):8609-19.
9. Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders. *J Formos Med Assoc.* 2010 Dec; 109(12):862-78.
10. Ma E, Vetter J, Bliss L, Lai HH, Mysorekar IU, Jain S. A multiplexed analysis approach identifies new association of inflammatory proteins in patients with overactive bladder. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 Jul 1;311(1):F28-34.
11. Siracusano S., Cucchi A., Ciciliato S., Lampropoulou N. and Vittur F., Urinary levels of glycosaminoglycans in patients with idiopathic detrusor overactivity, *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 20(12), 1477-80, (2009).
12. Yamamichi F, Shigemura K, Behnsawy HM, Yamashita M, Shirakawa T, Fujisawa M. Beta-3 adrenergic receptors could be significant factors for overactive bladder-related symptoms. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Sep 1;8(9):11863-70.
13. Hsin-Tzu Liu, Heng Lin and Hann-Chorng Kuo. Increased Serum Nerve Growth Factor Levels in Patients With Overactive Bladder Syndrome Refractory to Antimuscarinic Therapy *Neurourology and Urodynamics* 30:1525-1529 (2011)
14. Ciftci S, Ozkurkcuoglu C, Yılmaz H, Ustuner M, Yavuz U, Yuksekka-ya M, Cekmen MB. Urinary nerve growth factor and a variable solifenacin dosage in patients with an overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2016 Feb;27(2):275-80.
15. Kim SR, Moon YJ, Kim SK, Bai SW. NGF and HB-EGF: potential biomarkers that reflect the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome. *Yonsei Med J.* 2015 Jan;56(1):204-11.
16. Wang LW, Han XM, Chen CH, Ma Y, Hai B. Urinary brain-derived neurotrophic factor: a potential biomarker for objective diagnosis of overactive bladder. *Int Urol Nephrol.* 2014 Feb;46(2):341-7.
17. Vijaya G, Cartwright R, Bhide A, Derpapas A, Fernando R, Khullar V. Reliability and validity of urinary nerve growth factor measurement in women with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2016 Nov;35(8):944-948.
18. Krivoborodov GG, Kolesanova EF, Tur EI, Efremov NS. Nerve growth factor in the urine of patients with idiopathic detrusor overactivity and overactive bladder without detrusor overactivity. *Urologia.* 2015 May-Jun;3(3):19-22.