

# Yaşlanmaya Bağlı Gelişen Alt Üriner Sistem Disfonksiyonları

Senad Kalkan, Cevper Ersöz

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

## Özet

Beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak, yaşlı nüfusun hızla artmaya devam edeceği öngörülmektedir. Alt üriner sistem disfonksiyonları giderek artan yaşlı nüfustaki en yaygın sorunlardan biridir ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu derlemenin amacı, yaşlanmaya bağlı gelişen alt üriner sistem disfonksiyonunun patofizyolojisine genel bir bakış sağlamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** yaşlanma, Alt üriner sistem disfonksiyonları, patofizyolojisi

## Giriş

Yaşlanma, tüm canlı organizmaları etkileyen evrensel bir süreçtir. Yaşlanma süreciyle ilişkili anatomi ve fizyolojideki değişiklikler, genitoüriner sistemi de içeren, insan sağlığının her alanında işlevsel değişikliklere neden olur. Geriatri terimi, bilimsel bir makalede ilk kez Dr. Ignatz Leo Nacher tarafından 1909 yılında kullanıldı [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaş üzerindeki insanlar "yaşlı" olarak sınıflandırılırken, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gelişmekte olan ülkelerde yaşam beklentisi daha kısa olduğundan, 60 yaşın üzerindeki insanları "yaşlı" olarak sınıflandırmaktadır. ABD'de önümüzdeki birkaç dekad boyunca yaşlı nüfusun hızla artmaya devam edeceği beklenmektedir. Şu anda, ABD nüfusunun % 12-13'ü 65 ve üstü yaştadır. 2050 yılına kadar bu oranın % 20'den fazla olması ve 85 yaş üzerindeki Amerikalılar'ın sayısı üç kat artarak 15 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu veriler geriatri biliminin önümüzdeki yıllarda öneminin giderek artacağını göstermektedir [2].

Alt üriner sistem (AÜS), diğer organ sistemlerinde olduğu gibi, yaş arttıkça var olan çok sayıda patolojik durumun birikiminden büyük ölçüde etkilenir. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlanmayla birlikte

daha sık ve daha rahatsız edici ölçüde görülmeye başlar. Yapılan kesitsel, nüfusa dayalı bir çalışmada, AÜSS prevalansı 40 yaş üstü erkeklerde % 62.5, kadınlarda % 66.6'dır. Aynı çalışmada aşırı aktif mesane (AAM), erkeklerin % 10.8'inde, kadınların % 12.8'inde mevcuttur [3]. Ikeda ve ark, 70 yaşın üzerinde % 18.4'lük bir yaygınlık oranı bulmuşken [4], Wehrberger ve ark, 85 yaşın üzerindeki kadınlarda %55, erkeklerde %50 oranında AÜSS bildirmiştir [5].

Bu derlemede, yaşlı popülasyonda AÜS fonksiyon bozukluğunun temelini oluşturan benign prostat hiperplazisi (BPH), AAM, mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) ve idrar kaçırmanın (İK) yaşlanmaya bağlı değişiklikleri kısaca gözden geçirilecektir.

## BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

BPH, prostatın kanser dışı büyümesi olup erkeklerde yaşlanmayla ilişkili yaygın bir durumdur. BPH'nın 60 yaşlarındaki erkeklerin en az % 50'sini etkilediği ve ABD'de yaşayan erkeklerin 80 yaşına kadar yaklaşık % 90'ında histolojik bulguların gelişeceği tahmin edilmektedir [6]. BPH'nın patofizyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır.

Normal prostat gelişimi, testosterondan 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi ile dönüştürülen dihidrotestosterone (DHT) bağımlıdır. DHT, yetişkin prostat dokusunun başlıca büyüme faktörüdür [7]. BPH, prostat hacminde yıllar içerisinde gerçekleşen kademeli bir artış sonucu ortaya çıkar. Çalışmalar, BPH'nin düşük hacimden başladığını, hücresel proliferasyonun postpartum prostat hacmini yılda sadece 0.2-0.4 mL'ye eşdeğer olarak yaklaşık % 0.8-1.6 oranında arttırdığını tahmin etmektedir [8]. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda normal prostata kıyasla BPH'lı dokuda, epitel hücrelerinde yüksek proliferasyon ve düşük apoptotik oranları olduğu ve glandüler epitel hücreleri ile komşu fibroblastik stromal hücreler arasındaki parakrin etkileşimlerinin BPH gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterildi [9-17]. Bu çalışmalar, epitelyal stromal etkileşimlerin epitel hücre büyümesinin düzenlenmesi için çok önemli olduğunu ve yaşlanmaya bağlı bu tür etkileşimlerde meydana gelen değişikliklerin muhtemelen BPH ve PCa etyolojilerine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Hem total hem de serbest testosteron seviyeleri yaşla birlikte azalmaktadır [18-19]. Diğer bir çalışma, erkeklerde intraprostatik ve serum östrojen düzeylerinin değişmediğini veya yaşlanmaya bağlı olarak yükselmediğini göstermektedir. Son yapılan çalışmalarda, östrojenin yaşlı erkeklerde prostat bezinin farklı hücresel bölümlerinde eksprese edilen iki primer hücresel reseptörü ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'nin ekspresyon seviyeleri ile BPH'nin büyük oranda ilişkili olabileceği gösterilmiştir [20]. Ek olarak, aromataz enzimi yağ dokusunda, adrenal bezlerde, testislerde, prostatik stromada aktif olarak bulunur ve androjenleri östrojene dönüştürerek, prostat içinde östrojen sinyalizasyonunu düzenleyebilir [21-22]. Aromataz ekspresyonu, obezite ile ilişkili yağ dokusu birikimi ile birlikte artar, bu da testosteron konsantrasyonlarında azalmaya ve aynı anda artmış östradiol üretimine neden olur [23]. Yaşlanma, obezite, aromataz aktivitesinde artma ve artmış östradiol/testosteron oranları, AÜSS'nin gelişiminde karmaşık ve iç içe geçmiş roller oynayabileceğini düşündürmektedir [24].

Androjenik ve östrojenik hormonlara ek olarak, yaşlanmaya bağlı prostatik büyümeyi destekleyen non-steroidal büyüme faktörleri tanımlanmıştır. Bunların çoğu fibroblast büyüme faktörü (bFGF, FGF-2) [25], insülin büyüme faktörleri (IGF'ler) [26] ve inflamatuvar moleküller içerir [27-28]. Büyüme faktörlerinin normal prostat dokusuna göre BPH'lı dokularda ekspresyonunun arttığı ve ayrıca obesiteye bağlı olarak artmış yağlı dokuda da ekspresyonlarının arttığı ve bu yolla BPH

patofizyolojisinde rol aldıkları gösterilmiştir [29]. Yaşlanmaya bağlı olarak artmış, inflamatuvar moleküllerin de (interlökinler ve kemokinler) prostat büyümesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Prostatik stroma ve inflamatuvar hücrelerinden salgılanan düşük seviyeli kemokinler, stromal, fibroblastik ve epitel hücrelerin çoğalmasını tetikleyerek yaşlılarda artmış prostat hacmine neden olurlar [30-31]. Yakın zamanda, insan prostatında myofibroblast birikimi ve doku fibrozisinin AÜSS ile ilişkili olduğu gösterildi. Düşük semptom skoruna sahip erkeklerle, orta/yüksek semptom skoruna sahip erkeklerin kıyaslandığı bir çalışmada, orta/yüksek semptom skoruna sahip erkeklerin, periüretal prostat dokusunun mekanik olarak daha katı olduğu ve kollajen içeriğinin anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur [32]. Yaşlanmaya bağlı artmış periüretal doku sertliği, üretal uyumluluğu düşürebilir ve obstrüktif semptomlara katkıda bulunabilir.

Prostat dokularındaki yaşlanmayla ilişkili değişiklikler, kompleks biyolojik süreçler tarafından düzenlenmektedir. Yaşlanma sürecinde steroid hormonal ve nonsteroidal büyüme faktörlerinin ekspresyon düzeyleri ve aktivitelerindeki geçişler, prostat içindeki doku homeostazını bozarak, hücresel çoğalmayı ve prostatın büyümesini kolaylaştırır. Yaşlanan insanların prostat dokuları içindeki inflamatuvar proteinlerin düşük seviyede salgılanması, prostatın hem stromal fibroblastik hem de epitel hücre tiplerinde kademeli olarak artan çoğalmayı teşvik eder. Bu durum yaşlanan erkeklerdeki artmış prostat hacmi ile ilişkilidir ve hormona bağlı olarak prostat tümörlerinin büyümesini destekler. Prostat dokusunda miyofibroblast birikimi ve doku fibrozisi gibi diğer hücresel süreçlere neden olur. Bu ayrıca yaşlanan erkeklerde AÜSS gelişmesine etki edebilir. Yapılan çalışmalarda tamamlanmamış olmakla birlikte, yaşlanmanın biyolojisinin, AÜSS'ye ve prostat kanserine katkıda bulunan prostat dokusunda değişiklikleri nasıl düzenlediğine ilişkin bir resim ortaya çıkmaya başlıyor. Bu bulgular, erkek AÜSS saptanması ve tedavisinde yararlı olacak önleyici ve terapötik yaklaşımların yanı sıra tanı ve prognostik araçların gelişimine de yardımcı olacaktır.

## MESANE DİSFONKSİYONU

Yaşla birlikte AAM ve AÜSS prevelansının arttığı bilinmektedir, bu durum yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye neden olur. Uluslararası Kontinans Derneği'nin (ICS: International Continence Society) tanımına göre AAM altta yatan herhangi bir organik patoloji veya üriner enfeksiyon olmadan sıkışma inkontinansı ile bir-

likte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici semptomlar kompleksidir [33]. 80 yaş ve üzeri bireylerin oranı şu anda dünya nüfusunun en hızlı büyüyen yaş grubunu oluşturmaktadır [34]. 2000 yılında, İtalya, Almanya, İsveç, İspanya ve Birleşik Krallık'da, AAM ile ilişkili ekonomik maliyetin toplamı 4.2 milyar €'dur. Bu rakamın 2020'de 5.2 milyar €'ya yükselmesi beklenmektedir (% 26 artış) [35]. Bu durum mesane disfonksiyonuna katkıda bulunan, yaşa bağlı faktörlerin neler olduğunu bulmayı ve bunlara yönelik stratejiler geliştirmenin önemini artırmaktadır.

Fizyolojik yaşlanma mesanenin, üretranın, detrü-sörün ve ürotelyumun, santral (SSS) ve periferik (PSS) sinir sisteminin yapısında biyokimyasal ve hücresele değişiklikler yaparak AÜS'i etkiler. Bu değişiklikler ve bunların işlevsel sonuçları aşağıda ele alınmaktadır.

Normal yaşlanma, SSS'deki nöronları hücresele ve sinaptik düzeyde etkileyebilir. Kognitif bozukluklar nörodejeneratif hastalıklar dışında normal yaşlı popülasyonda görülmektedir. Yaşa bağlı nöronal kayıp idrar tutma üzerindeki inhibitör etkinin kaybına neden olabilir. Mesanenin dolum ve boşaltım aşamaları SSS'nin çeşitli bölgeleri tarafından kontrol edilir [36]. Griffiths ve ark, mesane dolumu sırasında bölgesel beyin yanıtla-rını araştırmak için 30-79 yaş aralığındaki 10 kontinan kadında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) yaparak yaşa bağlı olarak bilateral insulada ve dorsal anterior singulat bölgesinde aktivite azalması saptadılar[37]. Yazarlar ayrıca, yaş artıka pontin işeme merkezi (PİM) üzerine inhibisyon etkisi bulunan medial prefrontal kortekste sinyal azalmaları tespit ettiler ve bunun urge ve urge inkontinans'tan sorumlu olabileceğini düşündüler. Tadic ve ark, fMRI ile mesane dolumu sırasında İK'lı 25 kadındaki beyin aktivitelerine baktılar[38]. PİM üzerinde beyaz madde WMH (White matter hyperintensities) ile İK'nın pozitif korelasyona sahip olduğunu buldular. Bulgular, yaşlı kadınlarda urge inkontinansın oluşumunda beyaz madde hasarının muhtemel rolüne bazı ipuçları sağlamaktadır. Gilpin ve ark, ürodinamik çalışma sonuçları normal olan, yaşları 20-79 arasında değişen 54 hastadan oluşan bir grupta, mesanenin otonom innervasyonuna yaşın etkisine baktılar ve ilerleyen yaşla birlikte sinir sayısında azalma olduğunu bildirdiler [39]. Yaşlı ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda lumbosakral ganglionlarda nitrik oksit ekspresyonunda ve vaniloid reseptör tip 1'de azalma olduğu gösterilmiş ve bu azalmanın idrar yapma refleksi üzerine olumsuz etkileri olabileceği düşünülmüştür [40-41].

İki farklı yaş grubunda yapılan bir çalışmada, mesane örneklerinin morfolojik incelemesinde, düz kasların

bağ dokusuna oranının, hem kadınlarda hem erkeklerde yaşla birlikte azaldığını ortaya koymuştur [42]. Levy ve Wight [43], lamina propriada ve insan mesane nörovasküler demetleri etrafında kollajen liflerinin belirgin artışını gözlemişlerdir. Ewalt ve ark, ise elastinin kas liflerinin kollajen ile yer değiştirdiğini ve bazal membranda artmış kollajenin eşlik ettiğini farketmiştir [44]. Bu bulgular yaşlanmış detrü-sörün azalmış elastikiyetini ve potansiyel olarak mesane kapasitesinin azaldığını göstermiştir. Strasser ve ark, rabdosfinkterin çizgili kas hücrelerindeki apoptozun yaşa bağlı artışı, çizgili kas hücrelerinin sayısının dramatik bir şekilde azalmasına neden olmuştur, bu durum stres inkontinansın yaşlı popülasyonda yüksek insidansının morfolojik temelini açıklamıştır [45].

Yaşlanmanın muskarinik reseptör yoğunluğu ve duyarlılığı üzerindeki etkisinin araştırıldığı hayvan çalışmalarındaki bulgular kısmen çelişkilidir. Fischer tipi 344 adet rat üzerinde yapılan çalışmalarda muskarinik reseptöre bağlı kontraksiyonların arttığı [46], değişmediği [47] ve azaldığı [48] gösterilmiştir.

Her iki cinsiyette yaşlanma süreci, mesane fonksiyonlarında ve klinik semptomlarda önemli değişiklikler ile birliktedir. Bunların normal fizyolojik yaşlanmanın bir sonucu mu olduğu yoksa başka bir patolojiye bağlı olarak mı geliştiğini ayırt etmek çoğu zaman güçtür. AÜSS ne yazık ki hastalığa özgü değildir, ürodinamik çalışma ile de çoğu zaman korelasyonu yoktur.

Yaşlanma ve oksidatif stres arasındaki ilişki son yıllarda geniş bir şekilde incelenmiştir. Mesane yaşlanmasının altında yatan kesin mekanizmaların çoğu belirsiz olsa da, çalışmaların kapsamlı ve multidisipliner yapılması amaçlanmalıdır. Yaşlanma süreciyle ortaya çıkan, reaktif oksijen türlerinin (ROS) önemli bir rol oynadığı proinflamatuvar durumun, mesanede moleküler ve yapısal hasara neden olduğuna inanılıyor [49-50]. Masuda ve ark. normal ratlarda intravezikal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> verilmesinin, DAA'ne neden olduğunu ve detrü-sör kontraksiyonları kasılma aralığında bir azalma olduğunu gösterdi [51]. AAM hastalarında yaşlanma ile inflamasyon arasındaki ilişki idrar örneklerinde çeşitli sitokin, kemokinler ve büyüme faktörlerinin düzeylerini ölçmek suretiyle araştırıldı ve yaşa bağlı olarak, Nerve Büyüme Faktörü (NGF), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve kemokin reseptör CXCL-1 değerleri yüksek bulundu [52].

Kardiyovasküler risk faktörleri ile AAM arasındaki ilişki yakın zamanda ortaya konulmuştur. Büyük bir hasta grubunda yapılan çalışmada (1,724 erkek ve 812 kadın), vasküler risk faktörleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, nikotin kullanımı ve hiperlipidemi gibi)

ile Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) arasında potansiyel bir ilişki olduğu saptanmıştır. İki veya daha fazla vasküler risk faktörünün varlığı erkeklerde % 39, kadınlarda % 56 orta ve şiddetli AÜSS bulgularıyla ilişkili bulunmuştur [53]. Mesane iskemisinin AÜSS gelişimi için rolü, Pinggera ve ark. tarafından araştırılmıştır [54]. Transrektal renkli Doppler ultrasonografide AÜSS'li 32 yaşlı hastanın mesane boynu perfüzyonunu değerlendirmek için, çalışmaya sırasıyla ortalama yaşı 82.3 ve 79.4 yıl olan 12 kadın ve 20 erkek, 10 sağlıklı genç kadın (ort yaş 42.3) kadın ve 10 sağlıklı genç erkek (ort yaş 41.5) dahil edildi. Cinsiyete bakılmaksızın, AÜSS ile yaşlı grubunda, mesane boynu perfüzyonunun genç gruptan daha düşük olduğu bulundu. Gündüz ve gece işeme sıklığının mesane boynu perfüzyonuyla kuvvetli negatif korelasyon gösterdiği ispatlandı. Bu nedenle bu çalışma, yaşlı bireylerde AÜSS'nin patofizyolojisinde, idrar kesesinin azalmış perfüzyonunun rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

## İDRAR KAÇIRMA

İdrar kaçırma yaşlı popülasyonda yaygındır, çünkü yaşlanma süreci AÜS'de birçok değişikliğe yol açar [55]. Mesane duyumu, kontraktilite ve işemeyi erteleme gücü genellikle azalır. Mesane kapasitesi yaşla birlikte azalmaz, ancak DAA'li hastalarda kapasite daha küçüktür [56]. Böbreklerin gece idrarını konsantre etme yeteneği azalır. Yaşa bağlı uyku bozukluğu ile birleşen bu durum, yaşlı kişilerde 1-2 nokturi ile sonuçlanır [56]. Postmiksiyonel rezidüel idrar (PMRI) hacmi yaşla birlikte artar ancak 50-100 mL'den fazla olması beklenmez [55,56]. Üretral uzunluk ve maksimum kapanma basıncı muhtemelen yaşla birlikte azalır ve kadınlarda östrojenin azalması nedeniyle uretral mukoza da atrofi gelişir [57]. Yaşlı kişilerde İK'ya yol açan patofizyoloji karmaşık olabilir. Bu nedenle geriatik İK'nın tanısı ve tedavisi yaşlı popülasyonun sağlığı bakımından önemli bir konudur [55].

ICS miktarı ne olursa olsun her türlü istemsiz idrar kaçırma durumunu üriner inkontinans olarak tanımlamıştır. AÜS'deki yaşla ilgili anatomik ve fizyolojik değişiklikler İK'ya neden olmasa da, İK'nın daha kolay gerçekleşmesine neden olur [58]. İK'nın süresine göre iki ana kategorisi vardır: geçici ve kronik idrar kaçırma. Yaşlı hastalarda geçici İK'nın kronik İK göre ayırt edilmesi önemlidir. Geçici İK genellikle alt üriner sistemin dışındaki koşullarla ortaya çıkmaktadır ve topluluk yaşayan yaşlı nüfusta İK nedenlerin yaklaşık üçte birini ve acil hastaneye kaldırılmış yaşlı hastaların yarısı kadarını oluşturmaktadır [55,56]. Geçici idrar kaçırma nedenle-

rinin kolay hatırlanabilmesi için İngilizce'de çocuk bezi anlamına gelen "diaper" kelimesini çağrıştıran DIAPER-PERS ipucu olarak kullanılır.[55] Açılımı baş harflerinin oluşturduğu Deliryum, İnfeksiyon, Atrofik üretrit / vajinit, Psikolojik bozukluklar, ilaçlar (Pharmaceuticals), artmış (Excess) idrar çıkışı, kısıtlı mobilite (Restricted mobility) ve taşlaşmış gaita (Stool impaction) kısaltmasıdır. Geri döndürülebilir bu sekiz neden her yaşlı kişide değerlendirmeli ve bulunursa tedavi edilmelidir. Altta yatan nedenlerin düzeltilmesi çoğu zaman İK'nın tedavisini sağlar [59].

Kronik inkontinans genel olarak dört tipte görülür; stres tip İK (STİK), urge İK(UİK), taşma İK (TİK) ve fonksiyonel İK. DAA, yaşlı kişilerde urge İK'nın %40-70'ini oluşturur [58]. Yaşlı insanlarda UİK'ya yol açan sık karşılaşılan nedenler, inme, parkinson hastalığı, multipl skleroz ve çeşitli omurilik hastalıklarıdır [60]. Demans, alzheimer hastalığı veya vasküler demans, aynı zamanda UİK ile ilişkilendirilebilir [61]. Geriatrik popülasyona özgü olan bir mesane disfonksiyon şekli, bozulmuş kontraktileteye sahip detrusor hiperaktivitesidir (DHIC-detrusor hyperactivity with impaired contractile function). Bu durum yaşlılarda DAA'nın en sık görülen formudur. DHIC'e DAA ile mesane zayıf kasılmasının eş zamanlı olarak bulunduğu bir durumdur. Bu durumdaki hastalarda urge, pollaküri ve urge inkontinans yanında mesane kontraktilesindeki yetersizliğe bağlı, zayıf idrar akımı hatta üriner retansiyon gelişebilir. Bu hastalara antimuskaridik verildiğinde üriner retansiyonun kolaylıkla geliştiği görülür [62].

STİK, öksürük, hapşırma, ağır kaldırma veya gülmek gibi karın içi basıncını artıran durumlarda görülen kaçırma tipidir [60]. Stres İK, toplam mesane basıncı üretral kapanma basıncını aştığında ortaya çıkar. Üretral hiper mobilite veya intrinsik sfinkter yetersizliği olmak üzere iki nedeni vardır [20]. STİK, İK'in yaşlı kadınlarda ikinci en sık görülen nedenidir. Erkeklerde genellikle radikal prostatektomi veya prostatın transüretral rezeksiyonundan kaynaklanan sfinkter hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkar.

Taşma İK, mesanenin tam boşaltılmaması durumunda oluşur. İK'lı yaşlı insanların yaklaşık %7 -%11'inde görülür [58]. Taşma İK'sı olan hastalar genellikle zayıf idrar akıntısı, kesik kesik işeme, tam boşaltamama ve sürekli damlatma semptomlarına sahiptir. MÇT ve azalmış mesane aktivitesi en yaygın iki nedenidir [63]. Her iki durumda da, büyük mesane hacimleri intravesikal basınca yol açarak intraüretral direnç sınırını aşar ve nihayetinde idrarın sızdırılmasına veya damlamasına yol açar [58]. Erkeklerde BPH, MÇT ve taşma İK'ya neden olabilir. Kadınlarda obstrüksiyon nadirdir. Kadınlarda



taşma tipi idrar kaçırma genellikle azalmış detrüsör aktivitesine bağlıdır [64].

Fonksiyonel İK, kişinin zamanında tuvalete ulaşamamasına veya tuvalete gitmeyi istememesine bağlıdır. Bu, geriatrik İK'nin farklı bir türüdür ve bilişsel ve hareket yetersizliğinden kaynaklanmaktadır [65]. Bilişsel değişiklikler hem deliryum hem de bunama içerebilir ve sıklıkla mesane dolmuş hissi hakkındaki zihinsel farkındalık kaybıyla ilişkilidir. Hastalar aynı zamanda, tuvaleti tanıma veya giyim eşyalarını değiştirme sürecini anlama yeteneklerini kaybedebilirler [60]. Bazı hastalar tuvalete gitmek için kişisel isteksizlik geliştirirler [64]. Çoğu durumda, işlevsel İK tanımı bozulmamış alt üriner sistem işlevini ima eder. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda bu her zaman geçerli değildir. Tuvalete giderken yardıma ihtiyacı olan yaşlılar fonksiyonel İK riski altındadır [60].

## SONUÇ

Üroloji uzmanlarının alt üriner sistem fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarla önümüzdeki yıllarda daha çok karşılaşmaları beklenmektedir. Alt üriner sistem disfonksiyonları (BPH, AAM, MÇT, İK.vb) yaşlı nüfustaki en yaygın sorunlardan biridir. Her ne kadar hastaların çoğunda tanı yaklaşımlarından ve tedavi yönetimden yararlanılabilsede dahi, çoğuna tıbbi değerlendirme yapılamamaktadır. Alt üriner sistem disfonksiyonları genelde her yaşta tedavi edilebilir ve genellikle çoğunlukla iyileştirilebilir, ancak yaşlı nüfusta en iyi yaklaşım, genç hastalardakinden oldukça farklıdır. Davranışsal, farmakolojik ve cerrahi tedavilerin bir kombinasyonunu kullanarak, çoğu hasta önemli iyileşme veya muhtemelen bir tedavi görür. Geriatrik alt üriner sistem disfonksiyonları patofizyolojisini tam olarak anlamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Nacher IL. Geriatrics. N Y Med J 1909;90:358-9.
2. JG Ouslander Aging and the Lower Urinary Tract, The American journal of the medical sciences, Oct 1997 Vol 314/ 4
3. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al: Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol 2006;50:1306-1314.
4. Ikeda Y, Nakagawa H, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Masamune Y, Nishino Y, et al: Risk factors for overactive bladder in the elderly population: a community-based study with face-to-face interview. Int J Urol 2011; 18:212-218.
5. Wehrberger C, Madersbacher S, Jungwirth S, Fischer P, Tragl KH: Lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in a geriatric cohort a population-based analysis. 18 BJU Int 2012;110:1516-1521.
6. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984;132:474-479.
7. Hannema SE, Hughes IA. Regulation of Wolffian duct development. Horm Res. 2007;67(3):142-51.
8. Jacobsen SJ. Natural history of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2001;58(6 Suppl 1):5-16.
9. Arenas M, Romo E, Royuela M, et al. Morphometric evaluation of the human prostate. Int J Androl. 2001;24:37-47.
10. Berges RR, Vukanovic J, Epstein JI, et al. Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. Clin Cancer Res. 1995;1:473-80.
11. Colombel M, Vacherot F, Gil Diez S, et al. Zonal variation of apoptosis and proliferation in the normal prostate and in benign prostatic hyperplasia. Br J Urol. 1998;82:380-5
12. Thompson TC, Southgate J, Kitchener G, Land H. Multistage carcinogenesis induced by ras and myc oncogenes in a reconstituted organ. Cell. 1989;56:917-30.
13. Merz VW, Miller GJ, Krebs T, et al. Elevated transforming growth factor-beta 1 and beta 3 mRNA levels are associated with ras + myc induced carcinomas in reconstituted mouse prostate: evidence for a paracrine role during progression. Mol Endocrinol. 1991;5:503-13.
14. Foster BA, Kaplan PJ, Greenberg NM. Peptide growth factors and prostate cancer: new models, new opportunities. Cancer Metastasis Rev. 1999;17:317-24.
15. Cunha GR, Hayward SW, Dahiya R, Foster BA. Smooth muscle-epithelial interactions in normal and neoplastic prostatic development. Acta Anat. 1996;155:63-72.
16. Hayward SW, Haughney PC, Rosen MA, et al. Interactions between adult human prostatic epithelium and rat urogenital sinus mesenchyme in a tissue recombination model. Differentiation. 1998;63:131-40.
17. Song Z, Wu X, Powell WC, et al. Fibroblast growth factor 8 isoform B overexpression in prostate epithelium: a new mouse model for prostatic intraepithelial neoplasia. Cancer Res. 2002;62:5096-105.
18. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):589-98.
19. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore longitudinal study of aging. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):724-31.
20. Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1155:174-86.
21. Bonkhoff H, Berges R. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. Eur Urol. 2009;55(3): 533-42.
22. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. Differentiation. 2011;82(4-5):184-99.
23. Cohen PG. Obesity in men: the hypogonadal-estrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis. Med Hypotheses. 2008;70(2):358-60.
24. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA. 2010;303(3):235-41.
25. Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. Prostate. 1993;22(3):183-97.
26. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. Differentiation. 2011;82(4-5):261-71.
27. Macoska JA. Chemokines and BPH/LUTS. Differentiation. 2011;82(4-5):253-60.

28. McLaren ID, Jerde TJ, Bushman W. Role of inter-leukins, IGF and stem cells in BPH. Differentiation. 2011;82(4-5):237-43.
29. Mydlo JH, Kral JG, Macchia RJ. Differences in prostate and adipose tissue basic fibroblast growth factor: analysis of preliminary results. Urology. 1997;50(3):472-8.
30. Begley L, Monteleon C, Shah RB, Macdonald JW, Macoska JA. CXCL12 overexpression and secretion by aging fibroblasts enhance human prostate epithelial proliferation in vitro. Aging Cell. 2005;4(6):291-8.
31. Begley LA, Kasina S, MacDonald J, Macoska JA. The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy. Cytokine. 2008;43(2):194-9.
32. Ma J, Gharaee-Kermani M, Kunju L, Hollingsworth J, Adler J, Arruda E, et al. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. J Urol. 2012;188(4):1375-81.
33. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003;61:37-49.
34. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. UN, 2002 World population ageing: 1950-2050.
35. Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, et al: The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. Eur Urol 2006;50: 1050-1057
36. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(6):453-66.
37. Griffiths DJ, Tadic SD, Schaefer W, Resnick NM. Cerebral control of the lower urinary tract: how age related changes might predispose to urge incontinence. Neuroimage. 2009;47(3):981-6.
38. Tadic SD, Griffiths D, Murrin A, Schaefer W, Aizenstein HJ, Resnick NM. Brain activity during bladder filling is related to white matter structural changes in older women with urinary incontinence. Neuroimage. 2010;51(4):1294-302.
39. Gilpin SA, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA, Kirby RS. The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. Br J Urol. 1986;58(4):378-81.
40. Mohammed H, Santer RM. Distribution and changes with age of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves of the rat urinary bladder, ureter and in lumbosacral sensory neurons. Eur J Morphol. 2001; 39(3):137-44.
41. Saleh HA. Vanilloid receptor type 1-immunoreactive nerves in the rat urinary bladder and primary afferent neurones: the effects of age. Folia Morphol (Warsz). 2006;65(3):213-20.
42. Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, Shapiro E. Quantitative morphometry of the adult human bladder. J Urol. 1992;148(2 Pt 1):414-7.
43. Levy BJ, Wight TN. Structural changes in the aging submucosa: new morphologic criteria for the evaluation of the unstable human bladder. J Urol. 1990;144(4):1044-55.
44. Ewalt DH, Howard PS, Blyth B, Snyder 3rd HM, Duckett JW, Levin RM, Macarak EJ. Is lamina propria matrix responsible for normal bladder compliance? J Urol. 1992;148(2 Pt 2):544-9.
45. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Eder I, Bartsch G, Konwalinka G. Age dependent apoptosis and loss of rhabdosphincter cells. J Urol. 2000;164(5):1781-5.
46. Kolta MG, Wallace LJ, Gerald MC. Age-related changes in sensitivity of rat urinary bladder to autonomic agents. Mech Ageing Dev. 1984;27:183-8.
47. Ordway GA, Esbenshade TA, Kolta MG, Gerald MC, Wallace LJ. Effect of age on cholinergic muscarinic responsiveness and receptors in the rat urinary bladder. J Urol.1986;136:492-6.
48. Chun AL, Wallace LJ, Gerald MC, Wein AJ, Levin RM. Effects of age on urinary bladder function in the male rat. J Urol. 1989;141:170-3.
49. Kregel K, Zhang HJ: An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;292:R18-R36.
50. Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP: The molecular inflammatory process in aging. Antioxid Redox Signal 2006;8:572-581.
51. Masuda H, Kihara K, Saito K, Matsuoka Y, Yoshida S, Chancellor MB, et al: Reactive oxygen species mediate detrusor overactivity via sensitization of afferent pathway in the bladder of anesthetized rats. BJU Int 2008;101:775-780.
52. Tyagi P, Tyagi V, Qu X, Lin HT, Kuo HC, Chou YC, et al: Association of inflammaging (inflammation + aging) with higher prevalence of OAB in elderly population. Int Urol Nephrol 2014;46:871-877.
53. Pohnholzer A, Temml C, Wehrberger C, Marszalek M, Madersbacher S: The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes. Eur Urol 2006;50:581-586.
54. Pinggera GM, Mitterberger M, Steiner E, Pallwein L, Frauscher F, Aigner F, et al: Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography. BJU Int 2008;102:470-474.
55. Tong YC. Diagnosis and treatment of geriatric urinary incontinence. Incont Pelvic Floor Dysfunct 2009;3:69-72.
56. Resnick NM, Tadic SD, Yalla SV. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 2201-22.
57. Trowbridge ER, Wei JT, Fenner DE, Ashton-Miller JA, Delancey JO. Effects of aging on lower urinary tract and pelvic floor function in nulliparous women. Obstet Gynecol 2007;109:715-20
58. Chutkan DS, Fleming KC, Evans MP, Evans JM, Andrews KL. Urinary incontinence in the elderly population. Mayo Clin Proc 1996;71:93-101.
59. Greer JA, Arya LA, Smith AL. Urinary incontinence: diagnosis and treatment in the elderly. Curr Transl Geriatr and Exp Gerontol Rep 2013;2:66-75.
60. Griebling TL. Urinary incontinence in the elderly. Clin Geriatr Med 2009;25:445-57.
61. Lee SH, Cho ST, Na HR, Ko SB, Park MH. Urinary incontinence in patients with Alzheimer's disease: relationship between symptom status and urodynamic diagnoses. Int J Urol 2014;21:683-7.
62. Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. JAMA 1987;257:3076-81.
63. Taylor JA 3rd, Kuchel GA. Detrusor underactivity: clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition. J Am Geriatr Soc 2006;54:1920-32.
64. Diokno AC, Lajiness MJ, Griebling TL. Urinary incontinence: evaluation and diagnosis. In: Griebling TL, editor. Geriatric urology. New York: Springer; 2013. p. 127-39.
65. Resnick NM, Marcantonio ER. How should clinical care of the aged differ? Lancet 1997;350:1157-8.