

Parkinson Hastalığında Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tedavisi

Bayram DOĞAN¹, Senad KALKAN¹

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Parkinson Hastalığı, Alzheimer'dan sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Yaşla birlikte hem Parkinson Hastalığı'nın hem de Alt üriner sistem semptomlarının prevalansı artmaktadır. Hastalarda en çok dolum semptomları (noktüri, sıkışma, sık işeme) görülmekle birlikte, azalmış detrusor aktivitesine bağlı olarak boşaltım semptomları da sıklıkla eşlik eder. Hastaların değerlendirmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde ürodinamik çalışma yapılması tavsiye edilmektedir. Alt üriner sistem semptomları tedavisinde öncelikli olarak yaşam şekli değişikliği, medikal tedavi ve sonrasında minimal invaziv tedaviler uygulanabilir. Bening prostat hiperplazisine bağlı mesane çıkım tıkanıklığı gösterilen hastalarda prostatın trans üretral rezeksiyonu mutlak kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, Alt Üriner Sistem Semptomları, Nörojen Mesane

GİRİŞ

Parkinsonizm, klinik bir sendrom olarak tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postüral anormallikler ile karakterizedir. Parkinson hastalığı (PH) ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantı olup, substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar. Parkinson hastalarında hareket bozukluğuna ek olarak sıklıkla motor dışı bozukluklar da görülmektedir. Bunlar arasında nöropsikiyatrik bozukluklar, uyku bozuklukları, duyuusal semptomlar ve oto-

nomik bozukluklar yer alır (1). Mesane disfonksiyonu en sık görülen otonomik bozukluklardan biridir.

Parkinson hastalarında AÜSS'nin Epidemiyolojisi

Alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) PH hastalarının yaklaşık % 60'ında meydana geldiği tahmin edilmektedir (2). Ancak, PH'nin AÜSS'ye ne ölçüde katkıda bulunduğunu belirlemek zordur. 60 yaşından büyük

erkeklerde Bening prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle mesane çıkış obstrüksiyonu, kadınlarda stres tipi idrar kaçırma (STİK) olabilmektedir. Çalışmalarda, PH da AÜSS'nin (% 27-64) oranında görüldüğü ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (3-5). PH'da dolun ve boşaltım semptomlarının prevalansı sırasıyla % 35-83 ve % 17-27 oranında görülmektedir (6). AÜSS'nin şiddeti PH'nin evresi ile ilişkili bulunmuştur. Hoehn ve Yahr (HY) evre 1 hastalarda AÜSS'nin % 43.1 oranında gözüküğünü, HY evre 4 hastalarda bu oran % 89.8'e yükseldiğini saptamış. Yine aynı çalışmada ani sıkışma hissi, idrar sıklığı ve noktüri sırasıyla % 35, % 26 ve % 34,6 oranında bulunmuştur (2).

Noktüri, PH'de dolun semptomları arasında en yaygın olarak kabul edilir (>%60) (7). İzole semptom olarak noktüri, Zhang ve ark. göre hastaların neredeyse yarısında ortaya çıkar (8). Noktüri hastalığın seyri ile ilişkili değilken, gece idrara çıkma sayısı depresyon, anksiyete, uyku kalitesi ve PH şiddeti ile pozitif ilişkilidir (8). En son veriler, diğer birçok non-motor semptomlar gibi PH'de sadece noktürinin değil, genel olarak AÜSS'nin anksiyete ve depresyon ile yüksek oranda korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir (8, 9).

Özetle, PH'nin üçte biri rahatsız edici işeme semptomlarına da sahiptir. Sakakibara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Parkinson hastalarının işemeyi başlatmada gecikme (erkeklerin % 44'ü), zayıf işeme (erkeklerin % 70'i) ve ıkınma (kadınların % 28'i) kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek oranda saptanmıştır (10). PH ve işeme semptomları olan erkeklerde işeme sonrası kalan idrarın (İSK) düşük olduğunu bildirmiş olsalar da, diğer araştırmacılar PH'li erkeklerin %41'inde patolojik olarak artmış İSK bulmuşlardır (8, 10).

PH olan hastalarda görülen düşme kazaları ile AÜSS arasında bağlantı gösterilmiş. Yapılan çalışmalarda PH olan hastalardaki düşmeler, ani sıkışma ile ilişkili bulunmuş, ancak idrara çıkma sıklığı ile ilişki saptanmamış (11).

Ürodinamik Gözlemler

Parkinson hastalarında yapılan ürodinami çalışmalarında en sık rastlanan bulgu detrusor aşırı aktivitesidir (DAA) ve hastaların yarısından fazlasında gözlemlenir

(% 51-58). Basınç-akım çalışmalarında ise hipoaktif detrusor (HD) ön plana çıkmaktadır. Uchiyama ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PH hastalarının % 50'sinde en sık ürodinamik bulgu olarak DAA ve HD kombinasyonu vardı (12- 14). Yine bu hastalarda mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) % 16-42 aralığında, detrusor sfinkter uyumsuzluğu (DSU) % 8 oranında bildirilmiştir (13).

PH Hastalarında AÜSS Yönetimi

PH'de üriner semptomları yönetmenin ilk adımı, sorunu doğru bir şekilde tanımlamaktır. Bu sorun PH'ye özgü olabilir veya yaşlılarda sık görülen problemlerle ilgili olabilir ve doğru tanı koymak için ürodinamik testler gerekli olabilir (15).

Benign Prostat Obstrüksiyonu (BPO) Yönetimi

PH ve BPO yaşlı insanlarda nispeten yaygın bozukluklar olduğundan, bunların birliktelikleri de oldukça olasıdır. Bu hastalarda öncelikle yaşam tarzı değişikliği, sıvı alımını düzenlenmesi, tuvalet alışkanlığının düzenlenmesi gerekir. Medikal tedavide ilk planda alfa blokerler ve 5alfa-redüktaz inhibitörleri ve bunların kombinasyonları tercih edilir. Başarısız farmakolojik tedaviden sonra BPO genellikle prostatın transüretal rezeksiyonu (TURP) ile başarılı bir şekilde tedavi edilir. Bununla birlikte, PH'li hastalarda TURP, yüksek postoperatif de novo idrar kaçırma insidansı nedeniyle genellikle kontrendike olarak kabul edilir (16). Bununla birlikte, bu tavsiyenin dayandığı vaka serilerinin multiple sistemik atrofi (MSA) hastaları içermesi muhtemel görünmektedir ve sonucu etkilemiştir (17) Roth ve ark. 2009 da 23 hastalık bir seride hastaların % 70'inde düzelme saptamaları üzerine bu tabu yıkılmış ve TURP kesin kontrendikasyon olmaktan çıkmıştır (18). TURP'den önce MSA'yı dışlamak zorunludur. İnternal sfinkter denervasyonu MSA'lı hastalarda % 87 gözlenirken PH da % 31 oranında gözlenmiştir. MSA'lı hastalarda işeme sonrası kalan idrar belirgin olarak artmış bulunur. Bu hastalarda TURP yapmaktan kaçınılmalıdır (19).

Aşırı aktif mesane (AAM) yönetimi

Ani sıkışmayı (urgency) iyileştirmek için ilk basamak

yaşam tarzı değişikliği yapılmalı; zamanlı işeme, kafein, alkol ve genel sıvı alımının azaltılması ve yatmadan önce işeme bunlardan bazılarıdır (20).

Antimuskarinikler, Parkinson hastalarında AAM tedavisinde ilk sırada yer alır. Bununla birlikte, bu ilaçların terapötik yararları ile potansiyel yan etkileri arasında denge kurmak önemlidir. İlacın dozu arttığında, ağız kuruluğu, kabızlık ve işeme sonrası rezidü idrarda artış görünebilir (21).

Antimuskarinikler, PH'de sadece motor fonksiyonun düzelmesinde değil, aynı zamanda nörojenik olmayan detrüsör aşırı aktivitesinde (NDAA) plasebodan daha etkilidir (22). Randomize kontrollü bir çalışmada, 23 hastaya ortalama 6 mg (5-10mg) solifenasin 12 hafta süreyle verilmiş, hastaların 24 saatte işeme sayısı, ortalama üriner inkontinans ve noktüri sayısını azaltmada plaseboya üstün olduğu bulunmuş (23). Başka bir çalışmada OAB-Q formu ve ürodinamik çalışmalardan elde edilen sonuçları değerlendiren pilot çalışmada antimuskarinik tedaviden sonra DAA semptomlarında düzelme saptanmış (24).

Antikolinerjiklerin bilişsel yan etkileri özellikle yaşlılarda bir endişe kaynağıdır. AAM tedavisinde kullanılan antikolinerjikler mesaneye (periferik) spesifik üretilmelerine rağmen santral sinir sistemine (SSS) geçip bilişsel yan etkilere yol açabilmektedir. Bu ilaçların bilişsel etkilerinin nedeni ilaçların merkezi muskarinik reseptör afinitesinin olması, (yüksek M1-reseptör seçiciliği) ve kan-beyin bariyerinin (KBB) kolay geçiş potansiyelidir (yüksek lipid çözünürlüğü, hidrojen bağlarının sayısı az olması, iyonizasyon derecesi düşük olması ve moleküler boyut küçük olması) (25, 26).

Santral muskarinik reseptör afinitesi ile ilgili olarak, antikolinerjiklerin çoğu seçici olmayan muskarinik blokerlerdir. Bunun istisnası, M3 seçici bir antagonist olan darifenasindir. KBB penetrasyonu ile ilgili olarak, çoğu antikolinerjik 300 Da ile 400 Da arasında bir moleküler boyuta sahiptir. Bununla birlikte, bunlar arasında, oksibutin, yüksek lipofilik ve nötraliteye sahip olduğu için SSS'ye kolayca nüfuz edebilir. Diğer antikolinerjikler daha az belirgin lipofilit ve nötraliteye sahiptir. Bir kuaterner amin olan Trosipium, özellikle yüksek bir polariteye sahip olduğu için SSS'ye penetrasyonu beklenmez.

Son zamanlarda, seçici bir beta-3 adrenerjik reseptör agonisti olan mirabegron, AAM tedavisinde kullanılabilir hale geldi (27). Mirabegron, M2 kolinerjik

reseptörlerle dolaylı olarak ilişkili olan beta-3 adrenerjik reseptörlere etki eder, ancak şu ana kadar bilişsel yan etkiler bildirilmemiştir. Güncel yapılan bir çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışmada iki grupta da tedavi öncesine göre semptomlarda düzelme saptanmıştır. Fakat mirabegron ve plasebo grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (28).

Medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda üçüncü basamak olarak minimal invaziv yöntemlere geçilir.

Yapılan çalışmalar hasta antimuskarinik tedaviye dirençli NDAA olan hastalara 100-200 U onabotulinumtoksin A intravezikal olarak uygulanmış, 6 ayın sonunda etkili (inkontinans epizodları ve ürodinamik değerlerde düzelme) ve üriner retansiyon açısından güvenli bulunmuştur (29-31). 20 hastada (12 erkek, 8 kadın) yapılan bir çalışmada, 100 U onabotulinumtoksinA enjeksiyonunun, herhangi bir üriner retansiyon vakası olmaksızın, hastaların % 59'unda orta veya belirgin semptom rahatlaması ve inkontinans en az % 50 iyileşme ile sonuçlanmıştır (29). PH bulunan 10 hastalık bir çalışmada 200 U onabotulinumtoksinA enjeksiyonu uygulanmış, majör klinik (azalmış işeme sıklığı, ped kullanımı ve ICIQ skorlarında iyileşme) ve ürodinamik değerlerde (maksimum sistometrik kapasitede artış, ilk duyum ve kuvvetli işeme isteği volümlerinde artış, azalmış işeme detrüsör basınçları ve DAA) iyileşme saptanmıştır. Hiçbir hastaya temiz aralıklı kateterizasyon gerektirmemiştir (30). Giannantoni ve arkadaşlarına göre, 200 U ile tedavi edilen tüm PH hastalarında işeme sonrası rezidü idrarda artış kaydedilmiş, ancak yine hiçbiri hastada temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı bildirilmemiştir (31).

Mevcut veriler, intravezikal botulinum toksin enjeksiyonlarının PH hastalarında NDAA semptomları için üçüncü basamak tedavi olarak yardımcı olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu çalışmalarda sınırlı sayıda hasta olması ve uygun bir kontrol grubunun olmaması nedeniyle, sonuçlar yalnızca tavsiye niteliğinde kabul edilebilir (32, 33).

Perkütan tibial sinir stimülasyonunun (PTNS) AAM semptomlarını (sıklık, ani sıkışma ve noktüri) düzelttiği, inkontinans epizodlarının azalttığı, maksimum sistometrik kapasitede ve işeme hacminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (34).

Sonuç

PH'de santral sinir sistemi patolojisi mesane disfonksiyonu ile açıkça ilişkilidir. SSS'ne geçmeyen antikolinergik ajanlar ve muhtemelen beta-3 adrenerjik reseptör agonistleri ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Bu tedaviler ile hastaların yaşam kalitesini artırmak hedeflenmelidir.

REFERANSLAR

- Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J Neurol Sci* 2011; 310: 118-22.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The Priamo study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-9.
- Benli E, Özer FF, Kaya Y, Özcan TŞ, Ayyıldız A. Is there a difference between Parkinson disease patients and a control group in terms of urinary symptoms and quality of life? *Turk J Med Sci* 2016; 46: 1665-71.
- Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000; 56: 250-4.
- Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 359-63.
- Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 415-24.
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001; 92: 76-85.
- Li-Mei Z, Xu-Ping Z. Investigation of urination disorder in Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2906-12.
- Jiang SM, Yuan YS, Tong Q, Zhang L, Xu QR, Ding J, et al. The association between clinically relevant anxiety and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2015; 36: 2105-9.
- Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 565-71.
- Sakushima K, Yamazaki S, Fukuma S, Hayashino Y, Yabe I, Fukuhara S, et al. Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2016; 360: 153-7.
- Krygowska-Wajs A, Weglarz W, Szczudlik ZD. Micturition disturbances in Parkinson's disease. Clinical and urodynamic evaluation. *Neurol Neurochir Pol* 2002; 36: 25-32.
- Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, et al. Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1382-6.
- Liu Z, Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T. Underactive and overactive bladders are related to motor function and quality of life in Parkinson's disease. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 751-7.
- McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 35: 8-16.
- Staskin DS, Vardi Y and Siroky MB. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control. *J Urol* 1988; 140: 117.
- Fowler CJ. Update on the neurology of Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 103.
- Roth B, Studer UE, Fowler CJ, Kessler TM. Benign prostatic obstruction and Parkinson's disease—should transurethral resection of the prostate be avoided? *J Urol* 2009; 181: 2209-13.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 600-6.
- Batla A, Phé V, De Min L, Panicker JN. Nocturia in Parkinson's disease: why does it occur and how to manage? *Mov Disord Clin Pract* 2016; 3: 443-51.
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems and implications for the treatment of overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 565-78.
- Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database System Rev* 2003; 2: CD003735.
- Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C, Ordorica R, et al. Non-motor working group of the Parkinson Study Group (PSG). Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 514-20.
- Palleschi G, Pastore AL, Stocchi F, Bova G, Inghilleri M, Sigala S, et al. Correlation between the Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) and urodynamic data of Parkinson's disease patients affected by neurogenic detrusor overactivity during antimuscarinic treatment. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 220-9.
- Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27: 144-53.

26. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergic use in elderly population. *IntJ Urol* 2008; 15: 778-88.
27. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergic use in elderly population. *IntJ Urol* 2008; 15: 778-88.
28. Cho SY, Jeong SJ, Lee S, Kim J, Lee SH, Choo MS, et al. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study). *Neuro-urology Urodyn* 2021; 40: 286-294.
29. Anderson RU, Orenberg EK, Glowe P. Onabotulinumtoxin A office treatment for neurogenic bladder incontinence in Parkinson's disease. *Urology* 2014; 83: 22-7.
30. Knüpfer SC, Schneider SA, Averhoff MM, Naumann CM, Deuschl G, Jünemann KP, et al. Preserved micturition after intradetrusor OnabotulinumtoxinA injection for treatment of neurogenic bladder dysfunction in Parkinson's disease. *BMC Urol* 2016; 16: 55.
31. Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M, Berardelli A. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 2009; 182: 1453-7.
32. Yuan H, Cui Y, Wu J, Peng P, Sun X, Gao Z. Efficacy and Adverse Events Associated With Use of OnabotulinumtoxinA for Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity. A Meta-Analysis. *Int Neurourol J* 2017; 21: 53.
33. Cheng T, Shuang WB, Jia DD, Zhang M, Tong XN, Yang WD, et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11: e0159307.
34. Kabay S, Canbaz Kabay S, Cetiner M, Mestan E, Sevim M, et al. The clinical and urodynamic results of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Urology* 2016; 87: 76-81.