TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMLU OLGULARDA İDRARDAKİ SÜKSİNAT DÜZEYİNİN KLİNİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer Faruk ÖZ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Murat SEVAL

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMLU OLGULARDA İDRARDAKİ SÜKSİNAT DÜZEYİNİN KLİNİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer Faruk ÖZ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Murat SEVAL

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Aşırı Aktif Mesane Sendromlu Olgularda İdrardaki Süksinat Düzeyinin Klinik Bulgular ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 11.03.2021 tarihinde, İ3-208-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Dr. Ömer Faruk Öz

17.03.2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 2022년 03월 16일 10:10 +03

NUMARA: 1785475105

Kelime Sayısı: 18591

Gönderildi: 1

Tez Ömer Faruk Öz tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%10	Internet Sources:	%9
	Yayınlar:	%4
	Öğrenci Ödevleri:	%3

KABUL VE ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Ömer Faruk ÖZ	**Sınav tarihi:** 28 /03 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı	: Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.M.Murat SEVAL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Aşırı Aktif Mesane Sendromlu Olgularda İdrardaki Süksinat Düzeyinin Klinik Bulgular ile İlişkisinin Değerlendirilmesi.			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

- ☒ Kabulüne
- ☐ Reddine
- ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Doç.Dr.M.Murat SEVAL
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

Prof.Dr.Melike DOĞANAY
Jüri Üyesi
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi

Doç.Dr.Salih TAŞKIN
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen; bilgi, görgü ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan başta tez danışmanım Doç. Dr. M. Murat Seval olmak üzere tüm hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tezin fikir aşamasından son haline kadar; ihtiyaç duyduğum her an yardımını hiç esirgemeyen, tecrübesi ile rehberliği ve teze olan katkıları nedeniyle Cebeci Merkez Laboratuvar sorumlusu Doç. Dr. Özlem Doğan ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Deneyimleri ile hem klinik hem sosyal anlamda yol gösterici ve öğretici tutumlarını mesleki yaşantım boyunca hep bir rehber olarak yanımda taşıyacağım uzmanlarıma teşekkür ederim.

Zorlu uzmanlık eğitimini, dostlukları ile kolaylaştıran değerli meslektaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Eşim Diba ve kızım Mavi'ye…

Dr. Faruk Öz

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i
Özgünlük Raporu ii
Kabul ve Onay Sayfası iii
Önsöz iv
İçindekiler v
Simgeler ve Kısaltmalar vii
Şekiller Dizini ix
Tablolar Dizini x

1. TÜRKÇE ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 7
4.1. Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) 7
4.1.1. Depolama Semptomları 7
4.1.2. İşeme Semptomları 8
4.1.3. Postmiksiyon Semptomları 8
4.2. Aşırı Aktif Mesane (AAM) Sendromu 8
4.2.1. Tanım 9
4.2.1.1. Gündüz Sık İdrara Çıkma (Frekans, Sıklık) 9
4.2.1.2. Nokturi 9
4.2.1.3. Urgency (Sıkışma) 9
4.2.2. Epidemiyoloji 11
4.2.3. Aşırı Aktif Mesane Sendromunun Patofizyolojisi 11
4.2.4. Hastanın Değerlendirilmesi 13
4.2.5. Tedavi 15
4.2.5.1. Konservatif Yaklaşım 15
4.2.5.2. İlaç Tedavisi 15
4.2.5.2.1. Antimuskarinik İlaçlar 15
4.2.5.2.2. Beta-3 Adrenerjik Agonistler 17
4.2.5.2.3. Desmopressin 17
4.2.5.2.4. Estrojen 17

4.2.5.2.5. Botilinum Toksin A **17**
4.2.5.3. Nöromodülasyon ve Sakral Sinir Stimülasyonu **18**
4.2.5.4. Cerrahi Tedavi **18**
4.3. Metabolik Sendrom (İnsülin Rezistans Sendromu veya Sendrom X) **19**
4.3.1. Tanımı **19**
4.3.2. Potansiyel Biyobelirteçler **21**
4.3.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri **22**
4.3.4. Klinik Önemi **23**
4.3.5. Tedavi **25**
4.3.6. Metabolik Sendrom ve Aşırı Aktif Mesane Sendromu İlişkisi **26**
4.4. Krebs Siklusu (Sitrik Asit Döngüsü, TCA Siklusu) **26**
4.4.1. Krebs Siklusu ve Solunum Zinciri İlişkisi **27**
4.4.2. Krebs Siklusu ve Metabolizma İlişkisi **32**
4.5. Çalışmada Kullanılan Anketler **38**
5. GEREÇ VE YÖNTEM **41**
5.1. Çalışmanın Popülasyonu **41**
5.2. Etik Onay **42**
5.3. Verilerin Toplanması **42**
5.4. İstatistiksel Yöntemler **45**
4. BULGULAR **46**
7. TARTIŞMA **57**
8. SONUÇ VE ÖNERİLER **68**
9. KAYNAKLAR **69**

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAM **:** Aşırı aktif mesane

AAM-V8 **:** Aşırı aktif mesanenin valide edilmiş 8 soruluk formu

ABSH **:** Ani beklenmedik sıkışma hissi

ACE : Angiotensin converting enzyme

ACOG **:** The American Obstetricians & Gynecologists

ADA : American diabetes association

ADH : Antidiüretik hormon

ADP : Adenozin difosfat

AHA : The American Heart Association

AKŞ : Açlık kan şekeri

ARB : Angiotensin receptor blocker

ATP III : The Adult Treatment Panel 3

ATP : Adenozin trifosfat

AUC : Area under curve

AUK **:** Anormal uterin kanama

AÜSS : Alt üriner sistem semptomları

BDNF : Brain derived neurotrophic factor

BMI : Body mass index

CoA : Coenzyme A

CRP : C reactive protein

DAA : Detrusor aşırı aktivitesi

DO : Detrusor overactivity

FAD : Flavin adenine dinucleotide

GC-MS : Gaz kromatografi-kütle spektrometri

GPR91 : G protein-coupled receptor-91

GTP : Guanozin trifosfat

HDL : High-density lipoprotein

IDF : The International Diabetes Federation

IIQ-7 **:** Incontinence Impact Questionnaire

IUGA : International Urogynecological Association

KKH : Koroner kalp hastalığı

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LDL : Low-density lipoprotein

MetS : Metabolik sendrom

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MUİ : Mikst üriner inkontinans

NADH : Nicotinamide adenine dinucleotide+H

NGF : Nerve growth factor

NHLBI : The National Heart, Lung, and Blood Institute

NO : Nitrik oksit

NPD **:** Negatif Prediktif Değer

OAB **:** Overactive bladder

PAG : Periacuaductal grey

PAI : Plazminojen aktivatör inhibitörü

PDH **:** Piruvat dehidrojenaz

PMC **:** Pontin micturition center

POP-Q : Pelvic Organ Prolapse Quantification

PPD **:** Pozitif Prediktif Değer

QoL : Quality of Life

ROC : Receiver Operating Characteristic

RR : Rölatif risk

SSI **:** Sandvik Severity Index

SUI : Stres üriner inkontinas

TCA **:** Tricarboxylic ccid

TD : Tanısal Doğruluk

UDI-6 : The Urogenital Distress Inventory-6

UÜİ : Urge üriner inkontinans

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. AAM ve üriner inkontinans ilişkisi 10
Şekil 4.2. Oksaloasetatın katalitik rolünü gösteren sitrik asit döngüsü 27
Şekil 4.3. Sitrik asit siklusu: asetil-CoA için ana katabolik yol..... 28
Şekil 4.4. Krebs siklusunda süksinatın yeri 29
Şekil 4.5. Solunum zinciri boyunca elektron akışına genel bakış..... 31
Şekil 4.6. Krebs siklusunun transaminasyon ve glukoneogenezdeki rolü. Kalın oklar glukoneogenezin ana yolunu gösterir 32
Şekil 4.7. Karaciğerde glukoneogenez ve glikolizin ana yolları ve düzenlenmesi..... 34
Şekil 4.8. Propriyonat metabolizması 35
Şekil 4.9. Glikozdan yağ asidi sentezi için sitozolik asetil-CoA sağlanmasında Krebs Siklusunun katılımı 36
Şekil 4.10. Piruvat dehidrojenazın (PDH) regülasyonu. 38
Şekil 5.1. Çalışma popülasyonunun belirlenmesi 42
Şekil 5.2. Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi blok diyagramı 44
Şekil 6.1. Süksinata ait ROC analizi 56

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. AAM sendromunun ayırıcı tanıları 13
Tablo 4.2. AAM sendromunda kullanımı önerilen antimuskarinik ajanlar 16
Tablo 4.3. Metabolik sendromun tanımları 23
Tablo 4.4. UDI-6 testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi 39
Tablo 4.5. IIQ-7 testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi 39
Tablo 4.6. AAM-V8 testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi 40
Tablo 4.7. SSI testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi 40
Tablo 6.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri 46
Tablo 6.2. AAM ve kontrol gruplarının karşılaştırılması 47
Tablo 6.3. Egzersiz yapma ve sigara içme durumunun gruplardaki dağılımı 48
Tablo 6.4. Hasta ve kontrol gruplarının gebelik durumlarına göre karşılaştırılması 49
Tablo 6.5. Hasta ve kontrol gruplarının doğum durumlarına göre karşılaştırılması 49
Tablo 6.6. Gebelik gruplarında süksinat ortanca değerleri 49
Tablo 6.7. Doğum gruplarında süksinat ortanca değerleri 50
Tablo 6.8. Gruplar arasında süksinat düzeyinin karşılaştırılması 50
Tablo 6.9. Kontrol grubundaki değişkenlerin Spearman Korelasyon analizi 51
Tablo 6.10. AAM (hasta) grubundaki değişkenlerin Spearman Korelasyon analizi 53
Tablo 6.11. Gönüllülerin tamamı üzerinde yapılan Spearman Korelasyon analizi sonuçlarına göre değişkenlerin üriner süksinat düzeyi ile ilişkisi 55
Tablo 6.12. Süksinata ait ROC analizi tablosu 56

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu olgularında, idrardaki süksinat düzeyi ile klinik bulgular arasındaki ilişki ve korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede idrardaki süksinat düzeyinin aşırı aktif mesane sendromunun tanı, takip ve prognozunda klinik bir marker olarak kullanılabilirliği araştırılacaktır. Ayrıca AAM sendromunun semptomlarının şiddeti ile üriner süksinat düzeyinin ilişkisi incelenecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılan gönüllüler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne herhangi bir jinekolojik şikâyet sebebiyle başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Gönüllüler alt üriner sistem semptomlarına göre iki grupta değerlendirildi. Birinci grup jinekoloji polikliniğine başvurmuş ve yapılan AAM-V8 anketi ile AAM sendromu tanısı konulan hastalardan, ikinci grup ise jinekoloji polikliniğine başvurmuş ancak anket sonucuna göre AAM sendromu tanısı konulamayan hastalardan oluşmuştur. Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan tüm kadınlar dahil edilmiştir. Halihazırda gebeliği olan, evre 2 ve üzeri pelvik organ prolapsusu olan, işeme sonrası artık idrar volümü ≥100ml olan, üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen, ürolitiazis nedeni ile takip veya tedavi altında olan, pelvik radyoterapi öyküsü olan, herhangi bir nörolojik hastalığı, diyabet, malignite öyküsü, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, insülin direnci, hiprelipidemi, veya metabolik hastalığı olan ve son 3 ay içerisinde antikolinerjik tedavi alan katılımcılar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin tümü çalışmaya katılımları ile ilgili bilgilendirilmiş ve gönüllü onam formları doldurulmuştur. Tüm hastaların temel demografik özellikleri kaydedilmiştir. Hastalara rutin ürojinekolojik muayeneleri ve testleri yapılmıştır. Bu kapsamda ayrıntılı anemnezleri alınmış ve üç günlük idrar (mesane) günlükleri ve POP-Q muayeneleri değerlendirilmiştir. Urinary Distress Inventory (UDI-6), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), Overactive Bladder Questionnaire (AAM-V8), Sandvik Severity Index (SSI) ölçekleri hastalar tarafından doldurulmuş ve kaydedilmiştir(1-3). Çalışmada uygulanan anket ve klinik testler üriner inkontinans için uluslararası ürojinekoloji derneğinin (IUGA) araştırmalarda ve klinik pratikte uygulanmak üzere yayımladığı kılavuza uygun şekilde standardize edilerek yapılmıştır(4).

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden üriner sistem enfeksiyonu tespiti ve süksinat düzeyi belirlemek üzere iki ayrı steril kaba, orta akım idrar örneği vermeleri istenilmiştir. Hastaların günün herhangi bir saatinde, mesanede 3-4 saat beklemiş olan idrar örneklerini spontan

miksiyon yöntemiyle ve bol sıvı alımından sakınılarak toplaması istenilmiştir. Toplananan idrar örnekleri Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometri yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Bulgular: AAM grubu ile kontrol grubu üriner süksinat düzeyleri bakımından kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hasta grubunda üriner süksinat düzeyinin ortanca değeri 3.25 µmol/mmol kreatinin iken kontrol grubunda bu değer 2.17 µmol/mmol kreatinin olarak ölçülmüştür. Üriner süksinat düzeyinin, egzersiz ile arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuşken sigara kullanımı ve menopoz durumu ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Anket skorları ve mesane günlüklerinden elde edilen veriler üriner süksinat düzeyi ile hem kontrol grubu hem AAM grubu hem de tüm kohortta Spearman korelasyon analizi ile karşılaştırılmıştır. Buna göre kontrol grubunda VKİ ile üriner süksinat düzeyi arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.233$, $p=0.017$). AAM ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak anket ve mesane günlüklerinden elde edilen verilere ait değişkenler karşılaştırılmıştır. Buna göre günlük alınan sıvı hacmi dışında kalan tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. AAM sendromunu ön görme açısından üriner süksinat düzeyine ait ROC analizi yapılmış ve cut-off değeri 2.19 olarak tespit edilmiştir (AUC %67.8 (%95 CI, 0.605-0.744); sensitivite %79.01 ve spesifite %51.43).

Sonuç: AAM sendromunun tespitinde günümüzde hasta yakınmalarına dayalı AAM-V8 aşırı aktif mesane sorgulama formu kullanılmaktadır. AAM sendromunun tespitinde üriner süksinat düzeyi faydalı olabilir. Ancak hasta ve kontrol grupları arasında; üriner semptomların idrardaki süksinat düzeyi ile ilişkine baktığımızda, kontrol grubunda semptomların süksinat düzeyi ile daha fazla oranda korelasyon göstermesi üriner süksinat düzeyinin AAM sendromunun semptomlarının şiddetini göstermede etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte ROC analizinden elde edilen veriler ışığında, üriner süksinat düzeyinin AAM sendromunun yönetiminde bir tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane sendromu, AAM-V8, üriner süksinat, üriner inkontinans, sıkışma, nokturi

2. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the relationship and correlation between urinary succinate level and clinical findings in cases of overactive bladder (OAB) syndrome. In this way, it will be investigated whether the level of succinate in the urine can be used as a clinical marker in the diagnosis, follow-up and prognosis of overactive bladder syndrome. In addition, the relationship between the severity of the symptoms of OAB syndrome and the urinary succinate level will be examined.

Materials and methods: Volunteers participating in the study were selected among patients who applied to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecology Polyclinic. Volunteers were divided into two groups. The first group consisted of patients who applied to the gynecology outpatient clinic and were diagnosed with OAB syndrome by the OAB-V8 questionnaire, while the second group consisted of patients who applied to the gynecology outpatient clinic but could not be diagnosed with OAB syndrome according to the results of the questionnaire. All women over the age of 18 were included in the study. Participants who have current pregnancy, stage 2 and above pelvic organ prolapse, post-void residual urine volume ≥100 ml, urinary system infection, urolithiasis (or under follow-up or treatment for), history of pelvic radiotherapy, any neurological disease, diabetes, malignancy and participants with a history of liver failure, renal failure, insulin resistance, hyperlipidemia, or metabolic disease and who received anticholinergic therapy in the last 3 months were excluded from the study.

All of the volunteers included in the study were informed about their participation in the study and informed consent forms were filled. The basic demographic characteristics of all patients (age, gravida, parity, body mass index, menopausal status, smoking, tea and coffee consumption, medical diseases and previous surgeries) were recorded. Routine urogynecological examinations and tests were performed on the patients. In this context, detailed anamnesis was taken and three-day urine (bladder) diaries and POP-Q examinations were evaluated. Urinary Distress Inventory (UDI-6), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), Overactive Bladder Questionnaire (AAM-V8), Sandvik Severity Index (SSI) scales were filled in and recorded by the patients (1-3). The questionnaire and clinical tests applied in the study were standardized in accordance with the guideline published by the International Urogynecological Association (IUGA) for urinary incontinence in research and clinical practice (4).

All volunteers participating in the study were asked to give midstream urine samples in two separate sterile containers in order to detect urinary tract infection and determine the succinate level. The patients were asked to collect urine samples that had been kept in the bladder for 3-4 hours at any time of the day by spontaneous micturition method and avoiding abundant fluid intake. Collected urine samples were studied using the Mass Spectrophotometer method.

Results: When the OAB (patient) group and the control group were compared in terms of urinary succinate levels, the difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). While the median value of urinary succinate level was 3.25 μmol/mmol creatinine in the patient group, this value was measured as 2.17 μmol/mmol creatinine in the control group. While the relationship between urinary succinate level and exercise was found to be significant, it was found that urinary succinate level was not statistically affected by smoking and menopausal status. Data from questionnaires and bladder diaries were compared with urinary succinate level by Spearman's correlation analysis in both the control, patient and entire cohort. Accordingly, the variables in the control group were more correlated with urinary succinate. A negative correlation was found between BMI and urinary succinate level in the control group ($r=-0.233$, $p=0.017$). The variables of the data obtained from the questionnaire and bladder diaries were compared between the patient and control groups using the Mann-Whitney U test. Accordingly, a statistically significant difference was observed between all parameters except the daily volume of fluid consumed. ROC analysis of urinary succinate level was performed to detect OAB syndrome and the cut-off value was 2.19; AUC was 67.8% ((95% CI, 0.605-0.744); sensitivity was 79.01% and specificity was 51.43%.

Conclusion: In the diagnosis of OAB syndrome, the OAB-V8 overactive bladder inquiry form based on patient complaints is currently used. Urinary succinate level may be useful in the diagnosis of OAB syndrome. However, when we look at the relationship between urinary symptoms and succinate level in the urine between the patient and control groups, the higher correlation of symptoms with succinate level in the control group indicates that urinary succinate level cannot gain a practical use in demonstrating the severity of OAB syndrome symptoms. However, in the light of the data obtained from the ROC analysis, it suggests that the urinary succinate level can be used as a screening test in the management of OAB syndrome.

Key Words: Overactive bladder syndrome, OAB-V8, Urinary Succinate, urinary incontinence, urgency, nocturia

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı aktif mesane sendromu üriner enfeksiyon veya diğer belirgin patolojilerin yokluğunda, sıkışma tipi idrar kaçırma ile birlikte veya ayrı; sık idrara gitme ve gece idrara gitmenin sıklıkla eşik ettiği, acil idrar yapma hissi (urgency/sıkışma) ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır(5). Bu nedenle AAM, idrara sıkışma merkezli bir semptom kompleksinden türetilen klinik bir tanıdır ve doğrulayıcı ürodinamik değerlendirme gerektirmez. "Sıklık" basit olarak ifade etmek gerekirse bir kişinin belirli bir zaman diliminde idrar yapma sayısıdır. Gün içinde çok sık idrara çıkma ile ilgili AAM semptomu ise gündüz sıklığında artış (GSA) olarak ifade edilmektedir(6). AAM sendromu için önerilen bir diğer isim Urgency sendromudur(5).

AAM sendromu hayat kalitesini ciddi şekilde bozan, önemli bir sağlık problemidir. Yaşam kalitesi üzerine negatif bir etkiye sahiptir. Sürekli tuvalete gitme ihtiyacı doğurması nedeni ile günlük aktiviteleri ciddi bir şekilde kısıtlar. Ayrıca gece idrara gitme sıklığında da artış olması nedeni ile uyku kalitesinde bozulma, kronik yorgunluk ve özellikle yaşlı hastalarda gece kalkıp tuvalete yetişme sürecinde düşmeler, kırıklar görülebilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu sık idrar yakınmasını azaltmak için sıvı alımlarını kısıtlarlar ki bu durumda bir takım nefrolojik patolojilelere yol açabilir.

Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülen AAM, yaş ilerledikçe daha sık gözlenmekte ve tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda genel olarak prevalansı %10-%40 arasında olduğu rapor edilmektedir(7-9). İleri yaş, kadın cinsiyet, obezite, çay-kahve tüketimi, sigara, menopoz, pelvik organ prolapsusu ve geçirilmiş bir takım pelvik cerrahi girişimler AAM sendromu için tanımlanmış bazı risk faktörleridir(10).

AAM'nin bireysel ve toplumsal sosyoekonomik yükü oldukça fazladır. AAM oldukça yaygın görülen bir durum olup, yaşamı tehdit etmese de yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve duygusal refah üzerinde önemli olumsuz etkileri vardır(11, 12). AAM'nin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde; diyabet, kronik hipertansiyon, astım veya depresyon gibi diğer bazı kronik durumlardan daha fazla olumsuz etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür(7, 13). Amerika Birleşik Devletleri'nde AAM'nin nedeni olduğu tahmin edilen ekonomik maliyetin 2003 yılında yıllık 12 milyar dolar olduğu tahmin ediliyordu(14) ve bu miktar muhtemelen yaşlanan nüfus demografisiyle birlikte artacaktır. Dolaylı veya maddi olmayan kayıpları da (maddi kazanç kaybı, azalan üretkenlik) hesaba kattığımızda gerçek maliyetin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Daha yüksek AAM semptom şiddeti, özellikle yaşlılarda, daha yüksek düşme

riski ile ilişkilidir(15). Bu nedenle meydana gelebilecek yan etkiler (örn; kırıklar), AAM'nin sağlık yükünün bir parçasıdır. Son zamanlarda AAM'nin negatif etkilerine ilişkin farkındalık artmıştır. Bu sayede, sendromun patofizyolojisi ve yönetimi konusundaki anlayışta ilerlemeler sağlanmıştır.

AAM sendromu sık görülen bir durum olması ve yaşam kalitesine olan etkileri nedeni ile uygun tanı yöntemleri ile araştırılması ve tedavisi toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Klinik semptomlara yönelik bir tanı olması nedeni ayrıntılı bir anamnez, detaylı fizik muayene ve uygun ek incelemeler tanı aşamasında tercih edilen yaklaşımlardır. Ancak sendromun klinik bulgularının spesifik bulgulardan oluşmaması ve subjektif klinik bulguların ölçeklendirilmesi tanı aşamasında karşılaşılan önemli bir problem olarak görülmektedir. Ayrıca hastaların başvuru anındaki şikâyetlerinin sorgulandığı bir çalışmada, başvuru sırasında semptomlarda da çok fazla çeşitlilik olabildiğini gösterilmiştir(7). Tanı aşamasında karşılaşılan bu ve benzeri bir takım sıkıntılar aslında prevalansı daha yüksek olduğu düşünülen bu sendromun daha az tanı almasına neden olmaktadır.

AAM sendromu tanısının net bir biçimde ortaya çıkarılması, hastalığın seyrinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için objektif bir laboratuvar testi ihtiyacı günümüzde halen araştırılan konuların başında gelmektedir. Yapılmış çalışmalarda; idrarda veya kanda bakılan bazı metabolik ürünlerin tanıda yararlı olabileceğine dair bulgular görülmüş ancak henüz klinik pratikte yaygın kullanıma geçmiş bir yöntem ortaya çıkartamamıştır. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon ile ilişkili üriner metabolitler ve bazı büyüme faktörleri (NGF, BDNF) AAM sendromu ile ilişkilendirilmiş, gerek hayvan deneyleri gerekse de sınırlı klinik çalışmalarda araştırılmıştır(16, 17). Ancak tanı kriteri niteliği kazanabilmiş bir marker henüz belirlenememiştir.

Süksinat; sitrik asit siklusunun (TCA) bir ara ürünü olup, hiperglisemi, insülin direnci, hipoksi ve inflamasyon gibi metabolik stres durumlarında düzeyi artmaktadır. Süksinatın G-protein-coupled reseptör 91 (GPR91) reseptörüne bağlanması sonucunda hücre için sinyal mekanizmalarını tetikleyerek intraselüler kalsiyum düzeyini değiştirdiği, bu mekanizmanın mesane epitelinde ortaya çıkması ile AAM sendromu gelişiminde etkili olabileceği moleküler çalışmalarda gösterilmiştir (18). Hayvan çalışmaları ile ortaya konan bu mekanizma henüz klinik çalışmalar ile net bir şekilde ilişkilendirilememiştir. Potansiyel bir klinik belirteç olarak değerlendirilebilmesi adına, aşırı aktif mesane sendromu tanılı olgularda klinik bulgular ile idrardaki süksinat seviyelerini ilişkilendiren ve aralarında klinik korelasyon araştırılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS)

AAM sendromu, sıkışma tipi inkontinansın şart olmamakla birlikte eşlik edebildiği genellikle gündüz idrara çıkma sıklığında artma ve nokturi ile birlikte ani sıkışma hissinin olduğu alt üriner sistem depolama semptomlarının (AÜSS) bir alt kümesidir (19).

Alt üriner sistem semptomları genellikle hasta bireyin bakış açısıyla tanımlanan subjektif ifadelerdir. AÜSS; depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlar olmak üzere üç gruba ayrılır (20).

4.1.1. Depolama Semptomları

Depolama semptomları mesanenin depolama fazında yaşanır(20).

- Gündüz sık idrara çıkma (frekans); hastanın gündüz saatlerinde normal olarak kabul ettiği değerden daha fazla sayıda idrara çıkması olarak ifade edilir. Bazı ülkelerde pollaküri olarak da tanımlanabilir.
- Nokturi; hastanın gece saatlerinde işemek için uyanmasını ifade eder.
- Sıkışma (urgency); ertelenmesi zor olan ani ve zorlayıcı bir idrar yapma isteğidir.
- Üriner inkontinans; istemsiz idrar kaçırma şikâyetidir.

Üriner inkontinansın olduğu her durumda inkontinansın tipi, sıklığı, şiddeti, hijyen ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi; inkontinansı tetikleyici faktörler, sosyal etki, kaçağı kontrol altına almak için kullanılan önlemler gibi ilgili faktörler belirtilmelidir(20).

Üriner sızıntı şikâyet olan durumlarda terleme veya vajinal akıntı ekarte edilmelidir(20).

- Stres üriner inkontinans (SUİ); efor veya intraabdominal basıncın arttığı hapşırma veya öksürme sırasında istem dışı idrar kaçırma şikayetidir.
- Urge üriner inkontinans (UUİ); ani ortaya çıkan işeme isteği sonrası tuvalete giderken oluşan idrar kaçırmadır. Sıkışma tip idrar kaçırma olarak da adlandırılır.
- Mikst üriner inkontinans (MÜİ); stres tip ve sıkışma tip üriner inkontinansın birlikte görüldüğü durumdur.
- Enürezis; istemsiz idrar kaçırmadır.

- Nokturnal enürezis; gece idrar kaçırma şikâyetidir.
- Devamlı idrar kaçırma şikâyeti sürekli bir sızıntı durumunu ifade eder.
- Bazı durumlarda da üriner inkontinans yaşanabilir. Örneğin cinsel ilişki sırasında inkontinans görülebilir.

4.1.2. İşeme Semptomları

Bu semptomlar işeme fazında yaşanır(20).

- Yavaş akım; hasta tarafından genellikle önceki durumuna kıyasla yavaşlamış idrar akımı olarak ifade edilir.
- Şiddetli veya püskürtülerek idrar yapılması, işeme fazında görülebilen şikâyetlerdendir.
- Aralıklı işeme; hastanın işeme sırasında bir veya daha fazla defa kesik kesik işeme şeklini ifade eder.
- Duraksama; hastanın işemeye başlamada zorlanmasını ifade eden terimdir.
- Gerilerek işemek; işlemeyi başlatmak ve devam ettirmek için aktif efor harcanmasını ifade eder (suprapubik basınç).
- Terminal dribbling; işeme fazının son kısmında akımın yavaşlaması, damla damla gelmesi durumunu ifade eder.

4.1.3. Postmiksiyon Semptomları

İşeme bitiminde başlayan semptomlardır(20).

- Yetersiz işeme hissi; hastanın işeme sonrası rahatlayamaması olarak ifade edilen subjektif bir durumdur.
- İşeme sonrası damlama; hastanın işemeyi tamamladıktan hemen sonra, genellikle tuvaletten çıktıktan sonra istemsiz idrar sızıntısı durumudur.

4.2. Aşırı Aktif Mesane (AAM) Sendromu

Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu, üriner sistem enfeksiyonu veya diğer belirgin patolojilerin yokluğunda, genellikle gündüz idrar sıklığında artış (frekans veya sıklık) ve noktürinin eşlik ettiği urgency üriner inkontinans (UÜİ) olup olmamasına göre yaş veya kuru

AAM olarak ikiye ayrılan, üriner urgency olarak tanımlanır (5). Bu nedenle AAM, üriner urgency merkezli bir semptom kompleksinden türetilen klinik bir tanıdır ve doğrulayıcı ürodinamik değerlendirme gerektirmez(20). Kesin olarak söylemek gerekirse, "sıklık" basitçe bir kişinin belirli bir zaman diliminde idrar yapma sayısıdır. Gündüz çok sık idrara çıkma ile ilgili AAM semptomu gündüz sıklığında artış (frekans) olarak tanımlanır (6). AAM için alternatif bir isim urgency sendromudur (5).

4.2.1. Tanım

AAM'yi ve semptomlarını tanımlamak için standardize edilmiş terimler, 2010 yılında Uluslararası Ürojinekoloji Derneği ve Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından yeniden ele alındı (5). AAM, işeme döngüsünün depolama fazı sırasında alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) varlığını belirtir.

4.2.1.1. Gündüz Sık İdrara Çıkma (Frekans, Sıklık)

Asemptomatik kadınlarda yapılan çalışmalarda gündüz idrara çıkma sayısının ortalama 8 olduğu görülmüştür(21). Ancak sık idrara çıkma şikâyeti, hastanın daha önce normal kabul ettiği değere göre uyanık saatlerde daha sık idrara çıkması olarak da tanımlanabilir.

4.2.1.2. Nokturi

Gece, idrara gitme ihtiyacı nedeniyle bir veya birkaç kez uykunun bölünmesidir. Nokturi olarak değerlendirilebilmesi için her işemenin öncesinde ve sonrasında uyuyor olmak gerekir (20).

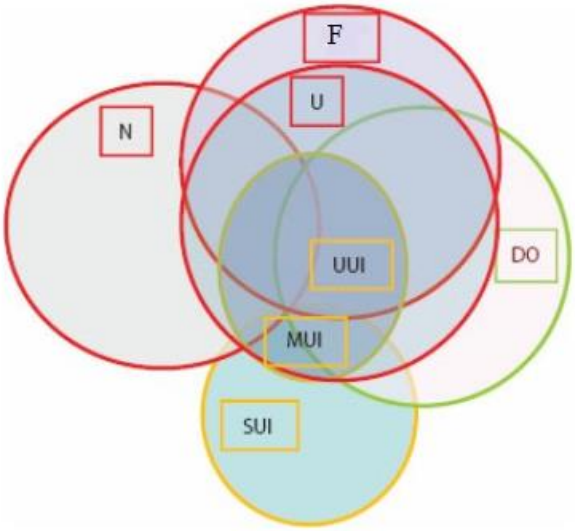
4.2.1.3. Urgency (Sıkışma)

Acil tuvalete gitme isteği ile karakterize; ertelenmesi zor olan ani, zorlayıcı bir idrar yapma isteği olarak tanımlanır.

AAM, bir sendrom olup etiyolojide, özellikle işeme disfonksiyonu ile giden bir dizi başka patoloji olabilir.

Detrusor aşırı aktivitesi (DO veya DAA), dolum sistometrisi sırasında istemsiz detrusor kasılmalarının meydana geldiğini gösteren ürodinamik bir tanıdır(5). Spontan veya provoke olabilen bu kasılmalar, sistometrogramda değişken süre ve genlikte bir dalga formu üretir. Kasılmalar fazik olabilir veya sönebilir. Semptom olarak; örneğin, sıkışma ve/veya acil idrar kaçırma meydana gelebilir. Nörojenik DAA, ilgili bir nörolojik durumun varlığında DO'ni

tanımlamak için kullanılan terimdir. Bazen DAA ve DAA'ne inkontinans, öksürük gibi fiziksel bir stres tarafından tetiklenebilir(22). Bu durum DAA olarak nitelenmeli; stres üriner inkontinans (SUI) olarak değerlendirilmemelidir.



Şekil 4.1. AAM ve üriner inkontinans ilişkisi

AAM semptomları (kırmızı ile gösterilmiştir) urgency (U), frekans (F) ve noktüridir (N). Aşırı noktüri, AAM ile ilgisi olmayan noktürnal poliüriye bağlıdır, bu nedenle noktüri halkasının urgency halkasıyla örtüşmeyen önemli bir alana sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde, Frekans halkası urgency ile tam olarak örtüşmez. Turuncu ile özetlenen üç ana inkontinans kategorisi vardır. UUI tamamen urgency halkası içindedir. SUI izole bir semptom olarak ortaya çıkabilir veya urgency ile ilişkili olabilir; ancak, yalnızca UUI ile SUI oluşursa, MUI olarak adlandırılmalıdır. DO (yeşil) ürodinamik bir gözlemdir; genellikle acil olarak ortaya çıkar, ancak asemptomatik olabilir ve SUI ile birlikte görülebilir(20).

İdrar kaçırma, kaçırmaya neden olduğu bildirilen duruma veya durumlara göre sınıflandırılır. Mikst tip üriner inkontinans (MUI), sıkışma ve ayrıca fiziksel eforla veya hapşırma, öksürme ile birlikte istemsiz idrar kaçırma şikâyetidir. Yani MUI, hem sıkışma hem de stres tip üriner inkontinansın aynı anda olduğu durumları ifade eder. İnkontinans semptomu olmayan bir AAM, kuru AAM olarak ifade edilir. Bu kişide aynı zamanda stres tip üriner inkontinansın olması MUI tanısı koydurmaz. AAM'yi oluşturan semptomlar ile daha önce bahsedilen üç tip inkontinans arasındaki ilişki Şekil 4.1'de gösterilmektedir(20).

Daha önce farklı terimlerle ifade edilen klinik bir spektrum olarak sistometride mesane dolumu sırasında istemsiz detrusor kasılmaları olan, urgency ve depolama AÜSS ile başvuran ve sıklıkla ürodinamik değerlendirme yapılmadan tedavi edilen hastaları tanımlayabilmek için ve ortak terminoloji kullanımının faydaları adına aşırı aktivite tanımı daha uygun görünmektedir(20).

4.2.2. Epidemiyoloji

Toplum temelli çalışmalarda, Avrupa'da 40 yaş üstü kadınların %17,4'ünde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş üstü kadınların %16,9'unda depo üriner semptomlar bildirilmiştir(7, 12). Bu, AAM'li Avrupa'da yaklaşık 49 milyon kişiye ve ABD'de 33 milyon kişiye eşittir. Prevalans yaşla birlikte artar ve 75 yaşın üzerindeki kadınların %31'ine yükselir(7). Yaşlanmanın doğal seyri göz önünde bulundurulduğunda gelecekte, AAM'nin bugünkünden daha büyük bir şekilde sağlık sistemini ve ekonomileri etkileyeceğini tahmin etmek zor değildir.

Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan bir çalışmada 18 yaş ve üzeri 58.139 yetişkin değerlendirilmiştir. Buna göre AAM, nüfusun %11.8'inde (kadınların %12,8'i ve erkeklerin %10.8'i) tespit edilmiş; 60 yaş altında kadınlarda 60 yaş üzerinde ise erkeklerde daha sık olarak görülmüş; AAM'li kadınlarda %49.2 oranında üriner inkontinansı eşlik ettiği (AAM ıslak), erkeklerde ise bu oranın %28.7 olduğu tespit edilmiştir(9).

Genel olarak, nüfus düzeyindeki en büyük yük urgency'den kaynaklanırken, UÜİ'ın bireyler için daha rahatsız edici olduğu bulunmuştur(23). Son yıllarda yapılan sistematik bir derlemede UÜİ prevalansı, Avrupa popülasyonları için %1.8 ila 30.5, ABD popülasyonları için %1.7 ila 36.4 ve Asya popülasyonları için %1.5 ila 15.2 arasında olduğu tespit edilmiştir(24). UÜİ; depresyon, üriner sistem enfeksiyonu, artan VKİ ve diyabet ile ilişkili olduğu, ayrıca yaşlı bireylerde düşme ve hatta ölüm riskinde artışa neden olduğuna yönelik bulgular mevcuttur(25).

AAM semptomları yaygın ve rahatız edici olmasına rağmen, etkilenen kişiler bunları tartışmak konusunda isteksiz olabilir. Depolama AÜSS'na sahip olan bireylerin %60'ının sağlık hizmeti aradığı ve sadece %27'sinin tedavi gördüğü tahmin edilmektedir(7). Tıbbi yardım aramayı geciktirmenin nedenleri arasında, özellikle yaşlı hastalarda semptomların yaşlanmanın doğal bir parçası olarak kabul edilmesi ve cerrahi tedavi olasılığından doğan endişe yer alır. Utanç ve sorunu hekim ile tartışmak konusunda isteksizlik çok yaygındır ve hekim erkek ise kadınlarda daha sık olabilir(20). Kadınların beşte biri, semptomların rahatsız edici hale geldiği bir yıl içinde doktora başvurur, üçte biri 5 yıla kadar geciktirir ve dörtte biri 5 yıldan fazla bekler(26). Sonuç olarak, tedavi edilmemiş AAM'li önemli bir hasta popülasyonu olabilir.

4.2.3. Aşırı Aktif Mesane Sendromunun Patofizyolojisi

Urgency inkontinans semptomlarının temelinin açıklanmasındaki bilimsel odak, daha önce ürodinamik olarak değerlendirilebilen ve hem klinik ortamda hem de hayvan modelleriyle ilgili objektif ve gösterilebilir bir anormallik sunan detrusor aşırı aktivitesi (DAA) üzerinde

olmuştur(20). İki ana hipotez, DAA'nin motor yönlerinin anlaşılmasını desteklemiştir. Birinci hipotez, pontin işeme merkezinin (PMC) ve periakuaduktal grinin (PAG) mesanenin depolama fonksiyonunu kontrol etmedeki ve alt üriner sistemin depolamadan işemeye geçişindeki kritik rolünün uzun süredir kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır. Kapsamlı düzenleyici kontrol, sezgisel olarak, alt üriner sistem problemlerinin nöral düzenleyici devrelerdeki değişikliklerden kaynaklanabileceğini varsayar ki bu nörojenik hipotez olarak kabul görmektedir(27). Bu nörojenik işlev bozukluğu, uyarma ve inhibisyon dengesindeki değişikliklerden veya reflekslerin yeniden düzenlenmesinden kaynaklanabilir(20). Bu tür değişiklikler birçok klinik durumda üriner inkontinans için kritik görünmektedir. Bununla birlikte, detrusor kasının kendisinin DAA'ndeki özelliklerinde önemli değişiklikler gösterdiği açıktır ki bu da miyojenik hipotez olarak kabul görmektedir(28). Düz kas yüzeyindeki reseptörler, örneğin kısmi denervasyon gibi çeşitli fizyolojik zorluklara yanıt olarak değiştirilir. Sonuç olarak kas, mesane çıkışı obstrüksiyonunun neden olduğu DAA'nin hayvan modellerinde belirlenmiş bir bulgu olan anormal şekilde uyarılabilir hale gelebilir(20). Ek olarak, anormal uyarım aşırı bir mesafeye yayılabilir, bu nedenle mesane duvarının önemli bir kısmı aynı anda kasılabilir ve bu nedenle DAA'ne neden olabilir. Belki de kısmi denervasyonun bir sonucu olarak artan uyarılabilirlik ve uyarımın anormal yayılımı, DAA'nin miyojenik hipotezinin temelini oluşturur(28).

DAA'nin aksine, AAM sendromundaki vurgu, motor taraftan hastaların en rahatsız edici bulduğu durumlara yöneliktir(20). Afferent sinirlerdeki değişiklikler teorik olarak alt üriner sistemden gelen aşırı duyusal bilgiye neden olabilir(29). Mesane duvarındaki afferent sinirler kompleks bir dizilime sahip olup bir dizi verici ve alıcıyı ifade eder(20). Ürotelyal epitel ve yakınındaki interstisyel hücrelerin her ikisi de duyusal sinir fonksiyonunun duyarlılığını modüle etmede görevli olabilir(30). Afferent sinirlerin çevresinde salınan diğer kimyasal aracıların, duyusal aktivitenin iletimini değiştirebileceğine dair görüşler mevcuttur. Mesaneden üst kontrol merkezlerine giden, belirli bir mesane hacmi için beklenenden daha fazla duyusal bilgi ve bunu temsil eden duyusal sinir duyarlılığındaki değişiklik, AAM'nin afferent hipotezini destekler(29).

Motor ve afferent yollar, mesane duvarındaki farklı hücre tipleri arasındaki etkileşimlere odaklanan bütünleştirici periferik otonomi hipotezinde birleşir(31). İnsanlarda ve AAM modellerinde mesanede lokalize kasılmaların ve aşırı lokalize aktivitenin varlığını tanımlar ve bu değişikliğin sadece kasta değil, aynı zamanda diğer ilgili hücre tiplerinde (interstisyel hücreler ve gangliyonlar) artan uyarılabilirliğin bir sonucu olduğunu iddia eder. Ayrıca uyarım, kas-kas iletişimi (miyojenik hipotezde olduğu gibi), interstisyel hücre ağları, intramural sinir gövdeleri veya ürotelyum yoluyla uyarma dalgaları dâhil olmak üzere çeşitli hücresel kanallar

aracılığıyla da yayılabilir(20). Anormal uyarımın yayılması DAA'ne yol açarken, artan lokalize distorsiyon duyusal sinirleri uyaracak ve urgency'ye neden olacaktır. Lokalize uyarılabilirlik ve daha geniş yayılım arasındaki denge, bazı kişilerin neden önemli urgency bildirdiğini, ancak ürodinamik testlerde DAA'ne sahip olmadığını açıklarken; diğer kişilerde önemli ürodinamik DAA görülmesine rağmen bununla ilişkili semptomların nispeten az görülmesini açıklayabilir(20).

Günümüzün görüntüleme teknolojisi, alt üriner sistemden taşınan uyaranlara verilen sinirsel ve psikolojik tepkilerin bazılarını gösterebilir(32). Fonksiyonel MRG gibi beyin görüntüleme teknikleri ile beyin aktivasyon paternlerine bakılabilir. Çalışmalarda AÜSS'lu kişilerin beyin aktivitelerinde net değişiklikler bulunmuştur(33).

4.2.4. Hastanın Değerlendirilmesi

Üriner şikâyet ile başvuran hastaya detaylı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Ayrıca enfeksiyon, hematüri ve glukozüriyi dışlamak için idrar tahlili yapılmalı ve mesane günlüğü tutulmalıdır. Özellikle işeme semptomları mevcut olduğunda veya mesane boşalmasının bozulduğundan şüphelenildiğinde işeme sonrası rezidü volüm ölçümü yapılması gerekir(20).

Alt üriner sistem semptomlarının şeklini ve şiddetini karakterize etmeye ek olarak, anamnez ilişkili görünür hematüri veya organik mesane patolojisini düşündüren diğer semptomlara dikkat edilmelidir. AAM'nin ayırıcı tanısı kapsamlıdır. Günlük oral sıvı alımının değiştirilmesi semptomlar üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. AAM'nin ayırıcı tanıları(20):

Tablo 4.1. AAM sendromunun ayırıcı tanıları(20)

Aşırı aktif mesane sendromunun ayırıcı tanıları
Polidipsiye bağlı poliüri
Bakteriyel sistit
Mesane kanseri
Mesane taşı
Atrofik vajinit
Vajinal prolapsus
Kronik üriner retansiyon
İnterstisyel sistit veya ağrılı mesane sendromu
Nokturnal poliüri
İlaçlar (diüretikler)

Koitusa bağlı üriner inkontinans dahil olmak üzere pelvik organ prolapsusu, nörolojik hastalık, bağırsak alışkanlıkları ve cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlar sorgulanmalı; eşlik eden durumlar, özellikle tip 2 diyabet öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş pelvik cerrahi ve nörolojik hastalıklar ve özellikle çoklu ilaç kullanımının yaygın olduğu yaşlı hastalarda kullanılan ilaçlar kaydedilmelidir(20).

AAM'nin olumsuz etkileri esas olarak yaşam kalitesi ile ilgili olduğundan, günlük faaliyetler üzerindeki rahatsızlığın değerlendirilmesi, tedavi kararlarında önemlidir. Güçlü olmasa da semptom şiddeti ile rahatsızlık derecesi algısı arasında bir ilişki vardır: Hafif inkontinansı olan kadınların %14'ünün depolama semptomlarından endişeli olduğu bulunmuş olup bu oran orta inkontinansı olanlarda %24 ve şiddetli inkontinansı olanlarda ise %29'dur(34). Noktüriye bağlı uyku kesintisi ve urgency'nin öngörülemeyen durumu, bu semptomların yaşam kalitesini güçlü bir şekilde etkilediğini düşündürür(13, 35).

AAM sorgusu yapılırken anketlerin kullanılması, hangi semptomların mevcut olduğunun, ne kadar şiddetli olduklarının, ne kadar rahatsız edici olduğunun ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin ölçülmesini sağlar(20).

İdrar günlüğü hasta anamnezine yardımcı bir bilgi kaynağı olarak değerlidir. Gündüz idrara çıkma sıklığı ve noktüriyi tespit etmede, fonksiyonel mesane kapasitesi ve genel idrar çıkışına dair faydalı bilgiler sağlar. Hastanın her işemeye ait hacmi, süreyi ve uyku saatlerini kaydettiği çizelgeler en basit örneklerdir(20). Rutin değerlendirme için minimum 3 gün uygundur ve tipik olarak AAM'li hastalarda gündüz ve gece boyunca sık sık küçük hacimli işemeler görülmesi beklenir(36). Daha ayrıntılı çizelgeler veya daha uzun sürenin hasta uyumunu azalttığı bilinmektedir. Gece poliürinin dışlanması idrar günlükleri kullanılarak mümkündür, bu nedenle noktürinin değerlendirilmesi tedavide önemli bir bileşendir(20).

AAM klinik ve semptomlara yönelik bir tanı olduğu için ürodinamik çalışmaların tanıdaki rolü sınırlıdır. Komplike olmayan hastaların çoğunda, tedaviye yalnızca klinik değerlendirme temelinde başlanabilir. Sistometri, etkili konservatif tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalar için ayrılmış olup patolojinin temelinde yatan sorunlara yönelik risk faktörlerini araştırmak için bir araç sağlar(20). Ürodinamik değerlendirme, semptomları yeniden üretmeyi ve gözlemlemeyi amaç edinen; hasta yönetimine katkı sağlamayı amaçlayan interaktif bir testtir. Kompleks vakalarda veya invaziv tedavinin düşünüldüğü durumlarda ürodinamik değerlendirme yapılması düşünülmelidir(20). Hastanın anamnezine veya test sırasında semptomların tekrarına bakmadan ürodinamik traselere aşırı güvenmek, testin tanısal duyarlılığını azaltır ve hatalı tanı riskini ortaya çıkartır(20).

4.2.5. Tedavi

Tedavide, hekim ile hasta arasında iyi bir etkileşim olması gereklidir. Uyum ve motivasyon için hastaya tedavi planına dair açıklama yapmak önemlidir. Tedavinin primer basamağında konservatif yaklaşım bulunmakta olup, hastalara yaşam tarzı değişikliği ve davranışsal tedavi önerilmelidir(37).

4.2.5.1. Konservatif Yaklaşım

AAM sendromlu tüm kadınlar ilk etapta konservatif olarak yönetilmelidir ve bu anlamda multidisipliner bir yaklaşım önemlidir(38). Hastaların birçoğunda sıvı dengesi sağlanarak; çay, kahve ve alkol alımını en aza indirmek suretiyle tedavide başarı sağlanabilir. İdrar günlüklerinden sıvı alımı tahmin edilebilir; su içeren gıdaların kısıtlanması da dahil olmak üzere sıvı kısıtlamasının önemli semptomatik faydaları olabilir(39). Kafein alımının yüksek olduğu durumlarda, alımda kademeli bir azalma daha iyi tolere edilebilir. Obez hastalarda minimal bir kilo kaybı ile dahi önemli kontinans yararları elde edilebilir(40).

Mesane eğitimi, hastalarda inkontinans bir semptom olsun ya da olmasın, AAM'de birinci basamak tedavi olarak kabul edilir(20). Mesane eğitimi, merkezi kontrolü yeniden sağlamayı amaçlayan tutarlı artan işeme rejimlerini içermekte olup istemli işeme, zamanlı işeme, alışkanlık eğitimi gibi kavramları içerir. Mesane eğitimi genellikle antimuskarinik farmakoterapi ile birlikte kullanılır(41). Pelvik taban kas eğitimi; urgency ve UÜİ epizodlarını baskılamak için AAM'li hastalar tarafından başarıyla kullanılabilir(42).

4.2.5.2. İlaç Tedavisi

4.2.5.2.1. Antimuskarinik İlaçlar

AAM sendromundan yakınan çoğu kadın ilaç tedavisini düşünecektir ve konservatif tedaviden fayda görülmemesi durumunda antimuskarinik tedavi birinci basamak farmakolojik ajan olmaya devam etmektedir. Şu anda piyasada mevcut olan tüm antikolinerjik ajanlar; ağız kuruluğu, konstipasyon, bulanık görme ve negatif bilişsel etkiler gibi uzun vadeli hasta uyumunu sınırlayan yan etkilerle ilişkilidir(43). Bununla birlikte hastaların azımsanmayacak bir bölümü bu ajanlardan fayda gömememektedir. Antikolinerjik ajanların yan etki profilleri farklılık gösterebildiğinden, farmakoterapik etkinlik, tolere edilebilirlik, komorbidite ve hastanın yaşam tarzına göre her hastaya özel olarak ayarlanması önerilmektedir(20). Tablo 4.2'de AAM sendromunda kullanılan antimusakarinik ajanlar gösterilmiştir.

Uzatılmış salınımlı etkilere sahip ve alternatif uygulama yolları bulunan, arttırılmış mesane veya M3 reseptör seçiciliği özelliği gösteren antimuskarinik ajanlar mevcuttur. Günde tek doz kullanımının hasta uyumunu arttırdığı düşünülmektedir. Uzatılmış salınımlı ajanların daha net bir farmakokinetik profile sahip olduğu, etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından akut salınımlı ajanlara kıyasla daha faydalı olduğu düşünülmektedir(43). Antimuskarinik ajanlarla yapılan çalışmalar sistometrik kapasiteyi artırmakla birlikte, tutarlı ürodinamik etkiler göstermede başarısız olmuştur. Ancak sıklık, urgency ve inkontinans epizodları açısından net fayda gösterilmiştir(43). Çalışmalarda, valide edilmiş ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine yararları kanıtlanmış antimuskarinik ajanlar mevcut olduğu gösterilmiştir(44).

Tablo 4.2. AAM sendromunda kullanımı önerilen antimuskarinik ajanlar(36)

İlaç adı	Doz şeması	Yorum
Darifenacin	7.5-15 mg	En yüksek M_3 reseptör seçiciliği (in vitro), doz yükseltim olanağı, günde tek doz
Fesoterodine	4-8 mg	Aktif metabolit 5-hidroksimetiltolterodin, doz yükseltim olanağı, günde tek doz
Oxybutynin	Akut salınımlı: 2.5 mg (2x1)-5mg (4x1) Uzamış salınımlı: 5-20 mg (1x1) Transdermal 36 mg haftada 2 defa	En yaygın kullanılan ajan, akut salınımlı olan ucuz fakat yan etki profili kısıtlıyor, uzun salınmılı olan günde tek doz, doz yükseltim olanağı, transdermal yol yan etki profilini azaltır ama prurit yapar (%15)
Propiverine	Akut salınımlı: 15 mg (1x1-4x1) Uzun salınımlı: 30 mg günde tek doz	Nonselektif antimusakarinik etki ve kalsiyum antagonisti
Solifenacin	5-10 mg günde tek doz	M_3 reseptör seçiciliği (in vitro), doz yükseltim olanağı, günde tek doz
Tolterodine	Akut salınımlı: 1-2 mg (2x1) Uzun salınımlı: 4 mg günde tek doz	Mesane üzerine seçici
Trospium	20 mg (2x1)	Düşük lipofilikliğe sahip kuarterner amin, sınırlı CNS yan etkileri, Düşük ilaç etkileşimi riski, Muskarinik reseptör seçiciliği yok

Doz seçimi ve takiplerde dozun gözden geçirilmesi dâhil tedaviyi optimize etmek için hastayla birlikte çalışmak gerekir. Doz artışı, tedavinin başlangıcındaki urgency'nin ne ölçüde değiştiğine bağlı olabilir(45). Yan etkilere bakıldığında ağız kuruluğu, konstipasyon ve çeşitli organlarda muskarinik reseptörlerin varlığından kaynaklanan diğer etkileri içerir. Bu yan etkilerin birçok hastanın tedaviyi bırakmasına neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Antimuskarinik ajanlar reçete edilirken dikkatli olunması gereken bir diğer durum da kontrol altında olmayan dar açılı glokomdur(20).

4.2.5.2.2. Beta-3 Adrenerjik Agonistler

Mirabegronun etki mekanizması, diğer organlarda yaygın olarak bulunmayan beta-3 adrenerjik reseptörlere bağlanarak detrusor kasını gevşetmesi yoluyladır. Mirabegron; UÜİ epizodlarında, işeme sıklığında önemli oranda azalma sağlar ve antimuskarinik ilaçlara dirençli semptomları olan hastalarda faydalı olduğu bildirilmiştir(46-48). Mirabegron genellikle iyi tolere edilir ve antimuskarinik ilaçlarda görülen yaygın yan etkiler görülmez. Yaşlı popülasyonda semptomatik iyileşme sağlanabilir ve antimuskariniklerin potansiyel bilişsel etkisi ile ilgili endişeler geçerli değildir(49).

4.2.5.2.3. Desmopressin

Bir vazopressin (antidiüretik hormon veya ADH) analoğu olan desmopressin, pediatrik noktürnal enürezis tedavisinde yerleşik bir role sahiptir. Multipl skleroz ve noktürnal poliüride noktüri için onaylanmıştır(50). AAM'li hastalarda da noktüriyi tedavi etmek için lisans dışı kullanılabilir. Talep üzerine verilen desmopressin, hastaların inkontinans dahil olmak üzere gün içi AAM semptomlarını kontrol etmesine de yardım edebilir(51, 52). Genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, doz ayarlaması veya doz ayarlamasından birkaç gün sonra sodyum seviyelerinin kontrol edilmesiyle doz titrasyonu gerekebilir(20).

4.2.5.2.4. Estrojen

Östrojenin alt üriner sistemde önemli bir fizyolojik etkisi vardır ve östrojen eksikliği, AAM dâhil olmak üzere çeşitli durumların patogenezinde rol oynar(53). Günümüzde üriner inkontinans tedavisinde östrojen replasmanının kullanımını destekleyen hiçbir kanıt olmamasına rağmen, AAM semptomlarının hafifletilmesi için bazı yararlar iddia edilmiştir(46).

4.2.5.2.5. Botilinum Toksin A

Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksin olan Botulinum toksin A (BT-A), presinaptik membranda asetilkolin (ACh) salınımını önleyerek sinir terminallerindeki proteinleri parçalayabilir. ACh salınımını önleyerek nöral aracılı kas kasılmasını etkili bir şekilde engeller. Bununla birlikte, AÜSS tedavisi için klinik etkinlik, sıklıkla mesane kasılmasını sağlayan dozlarda görülür(20).

Uygulanımı sistoskopik görüntüleme altında, genellikle trigondan kaçınarak, mesane boyunca detrusor kasına çoklu enjeksiyonlar yapılır. BT-A, günlük idrar kaçırma epizodlarının sayısını, günlük işeme sayısını, maksimum sistometrik kapasiteyi ve idrar hacmini önemli ölçüde azaltır(54, 55). Yan etki profiline baktığımız zaman üriner sistem enfeksiyonu riski ve artmış postvoidal rezidü hacim riski olduğunu görürüz(20). İdrar retansiyonu BT-A'nın en yaygın komplikasyonudur ve akut retansiyon nadir olmakla birlikte, idiyopatik DAA'li hastaların üçte birine kadar kendi kendine kateterizasyon gerekebilir(56, 57). Çoğu hastada tedavinin tekrarlanması gereklidir ve etkinliğin birkaç ay boyunca korunduğuna dair çalışmalar mevcuttur(58).

4.2.5.3. Nöromodülasyon ve Sakral Sinir Stimülasyonu

İmplante edilmiş bir elektrikli akım üreteci tarafından S3 sinir kökünün stimülasyonu ile (sakral sinir stimülasyonu veya SNS), DAA'den yakınan hastalarda etkili bir rahatlama sağlanabileceğine dair görüşler mevcuttur(59). Kalıcı bir stimülatörün yerleştirilmesinden önce, klinik yanıtı değerlendirmek için bir perkütan sinir kökü stimülasyonu seansı gerçekleştirmesi önerilmektedir. Pozitif test stimülasyonu olan hastaların yaklaşık %80'inin, 6 ayda inkontinansta %50'nin üzerinde bir azalma tariflediği, ancak bu etkinliğin uzun vadede sürdürülebilir olmaktan uzak olduğuna dair görüşler mevcuttur(60, 61). Rutin tedavi için uygun olmamakla birlikte, dirençli DAA'li iyi seçilmiş bir hasta grubu için etkili ve güvenli görünmekte olduğu düşünülmektedir.

AAM'nin tedavisi için medial malleol üzerinde aralıklı perkütan tibial sinir stimülasyonu tanımlanmıştır(62). Bu tekniğin refrakter DAA'li hastalarda yapılan küçük, kontrolsüz çalışmalarda başarılı olabileceği ve AAM için birincil tedavi olarak kabul edilebileceğine dair yayınlar mevcuttur(62-64).

4.2.5.4. Cerrahi Tedavi

Augmentasyon sistoplasti veya enterosistoplasti, mesane kapasitesini artırarak ve dolum basıncını azaltarak düşük basınçlı bir rezervuar oluşturmayı amaçlayan bir yöntem olarak tanımlanmıştır(65). En sık kullanılan teknik, mesanenin koronal veya sagital düzlemde ayrıldığı ve defektin içine bir detübülerize ileum yamasının dikildiği istiridye ileosistoplastidir(66). Düşük fonksiyonel mesane kapasitesine sahip şiddetli refrakter DAA'li hastalarda veya üst yolları tehlikeye atan yüksek mesane dolum basınçları olan hastalarda (genellikle nörolojik hastalık varlığında) endike olup günümüzde özellikle botulinum toksininin yaygın olarak kullanılmasından bu yana nadir olarak gerçekleştirilen bir prosedürdür(20).

Otoaugmentasyon, detrusor miyektomi, augmentasyon sistoplastiyle ilişkili riskleri azaltmak amacıyla geliştirilmiş bir teknik olup, mesane kubbesi üzerindeki detrusor kasının çıkarılmasını, mesane epitelinin sağlam bırakılmasını, böylece bir psödodivertikulum oluşturulmasını ve mesane kapasitesinin arttırılmasını içerir(67).

Üriner Diversiyon, inatçı inkontinansı olan seçilmiş hastalarda en iyi yöntem üriner diversiyon olup çoğunlukla ileal konduit yolu ile yapılır. Şiddetli ve uzun süreli DAA nedeniyle mesanenin ciddi şekilde kasıldığı durumlarda endikedir(20).

4.3. Metabolik Sendrom (İnsülin Rezistans Sendromu veya Sendrom X)

Obezitenin, özellikle de abdominal obezitenin, insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımı üzerindeki etkilerine karşı dirençle ilişkili olduğu ve sıklıkla tip 2 diyabete bir zemin hazırladığı gösterilmiştir(68). İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperglisemi; (adipokinler) ayrıca vasküler endotelyal disfonksiyona, anormal lipid profiline, hipertansiyona ve vasküler inflamasyona yol açabilir ve bunların tümü aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimini destekler(69, 70). Benzer bir profil, aşırı kilolu olmayan ama abdominal obezitesi olan bireylerde de görülebilir(71).

Yapılan çalışmalarda hem tip 2 diyabet hem de abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon için metabolik risk faktörlerinin birlikte ortaya çıkması, bir "metabolik sendromun" varlığını düşündürmüştür(72-75). Grundy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu bulgular kümesine atfedilen diğer isimler arasında sendrom X, insülin direnci sendromu, ölümcül dörtlü veya obezite dislipidemi sendromu yer almaktadır(76). Despres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan bireysel genetik yatkınlık, egzersiz yapmama veya sedanter yaşam, vücut yağ dağılımı ve obezitesi olan bir kişide diyabet veya KVH gelişme olasılığı artmış olarak bulunmuştur(77).

Metabolik sendromun (MetS) bir "sendrom" olarak adlandırılan herhangi bir benzersiz patofizyolojiyi tanımlayıp tanımlayamadığı ve bireysel özelliklerin ötesinde risk oluşturup oluşturmadığı konusunda sorular halen devam etmekte olup, hastalarda metabolik sendrom tanısı koymak zor olabilmektedir(78).

4.3.1. Tanımı

Metabolik sendrom için farklı kriterler kullanan farklı çalışmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılmasında bazı zorluklara yol açan çeşitli tanımlar bulunmaktadır. Metabolik sendromun günümüzde klinikte en yaygın kullanılan tanım formları, Ulusal Kolesterol Eğitim

Programı (NCEP) ve Yetişkin Tedavi Paneli III'te (ATP III) kabul edilen maddelere dayanmaktadır(79).

ATP III kriterleri metabolik sendromu aşağıdaki beş özellikten herhangi üçünün varlığı olarak tanımlamıştır:

- Bel çevresi erkeklerde ≥102 cm ve kadınlarda ≥88 cm olarak tanımlanan abdominal obezite
- Serum trigliseritleri ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) veya yüksek trigliserit seviyesi için ilaç tedavisi alıyor olmak
- Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü erkeklerde <40 mg/dL (1 mmol/L) ve kadınlarda <50 mg/dL (1.3 mmol/L) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi alıyor olmak
- Kan basıncı ≥130/85 mmHg veya yüksek tansiyon için ilaç tedavisi
- Açlık kan şekeri (AKŞ) ≥100 mg/dL (5,6 mmol/L) veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi alıyor olmak

Abdominal obezite tanı için bir ön koşul değildir. Listelenen beş kriterden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısını koydurur.

Meigs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromun özellikleri birlikte ortaya çıkabildiği gibi, bir veya birden çok özellikle tanımlanan hastaların insülin direncinin yanı sıra başka patolojilere de sahip olabileceği gösterilmiştir(80). Sendromun daha kolay ölçülen maddelerine ek olarak insülin direncini değerlendirmenin değerli olup olmadığı halen belirsizliğini korumakla birlikte; ayrıca, metabolik sendromun hiçbir tanımı glikolize hemoglobini (HbA1C) içermese de, anormal HbA1C (% 5,7-6,4) giderek daha fazla kabul görmekte ve metabolik sendromlu hastalarda bozulmuş glisemiyi tanımlamak için kullanılmaktadır(81).

ATP III metabolik sendrom kriterleri 2005 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nün (NHLBI) yaptığı bir açıklamada güncellenmiştir. Güncellemeler şunları içerir:

- Amerikan Diyabet Derneği (ADA) bozulmuş açlık glikozu kriterlerine karşılık gelen anormal açlık glikozu eşiğinin 100 mg/dL'ye düşürülmesi
- Hiperglisemi özellik tanımına diyabetin açıkça dâhil edilmesi
- Sırasıyla dislipidemi ve hipertansiyon özellik tanımlarında lipid kontrolü veya kan basıncı kontrolü için ilaç kullanımını açıkça içerir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 yılında metabolik sendrom kriterlerini güncellemiş olup, santral obezite, farklı ırk veya etnik köken grupları için belirlenen farklı bel çevresi eşik değerleri ile bu tanımda temel unsur olarak ele alınmaktaydı(82). 2009 yılında ise metabolik sendromu tanımlamak için kullanılan kriterleri uyumlu hale getirmek amacıyla, IDF ve çeşitli kuruluşlar (AHA, NHLBI, Dünya Kalp Federasyonu, Uluslararası Obezite Araştırmaları Birliği ve Uluslararası Ateroskleroz Derneği) bir tanı gereksinimi olarak artmış bel çevresini bir tanı kriteri olmaktan çıkarmıştır. IDF 2009 kriterlerine göre, metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki beş kriterin kullanılması önerilmektedir. Beş kriter içerisinden herhangi üç tanesinin varlığı metabolik sendrom tanısı için yeterli görülmektedir.

- Artmış bel çevresi (beyaz ırk için erkeklerde ≥102 cm ve kadınlarda ≥88 cm)
- Trigliserit düzeyi ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) veya yüksek trigliserit tedavisi alıyor olmak
- HDL kolesterol erkeklerde <40 mg/dL (1.03 mmol/L) veya kadınlarda <50 mg/dL (1.29 mmol/L) veya düşük HDL tedavisi alıyor olmak
- Sistolik kan basıncı ≥130, diyastolik kan basıncı ≥85 veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak
- AKŞ ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) veya önceden teşhis edilmiş tip 2 diyabet; AKŞ'i yüksek hastalarda oral glukoz tolerans testi önerilir, ancak gerekli değildir.

4.3.2. Potansiyel Biyobelirteçler

Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom, yüksek C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 ile ilişkili proinflamatuar, protrombotik bir durum olarak kabul edilmiştir(70, 83). Adipokinler ve inflamatuar belirteçlerin metabolik sendrom ile koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesi arasındaki ilişkinin sadece küçük bir kısmını açıklasa da inflamatuar ve protrombotik belirteçlerin, sonraki kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 diyabet oluşumu için artan risk ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir(84-86). Timpson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendrom ve CRP seviyeleri ile ilişkili fenotip paternlerinin incelenmiş ve yüksek CRP ile metabolik sendrom arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir(87).

Metabolik sendrom spektrumunda ilişkili olabilecek inflamatuar veya vasküler fonksiyon belirteçlerinin ölçümünün veya tedavisinin değeri halen net olarak bilinmemekle birlikte bu belirteçlerin kullanımı, yalnızca KVH risk değerlendirmesi ve azaltılması bağlamında klinik amaçlar için göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir(88). CRP düzeyinin rutin

olarak ölçümü önerilmemekle birlikte klinik değerlendirmeye bağlı ve ölçülmesi zorunlu olmayan bir parametre niteliğinde olduğu düşünülmektedir(89).

4.3.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Metabolik sendrom için yapılan prevalans tahminleri, MetS tanımında kullanılan kriterlere göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, 2007'de İran'da yapılan ulusal bir anket, MetS prevalansının ATP III kriterlerine göre yaklaşık %34.7, IDF tanımına göre %37.4 ve ATP III/AHA/NHLBI kriterlerine göre %41.6 olduğunu göstermiştir(90). Tunus'ta, prevalans IDF kriterlerine göre %45.5, ATP III kriterlerine göre ise %24,3 olduğu görülmüştür(91). Ancak tüm Orta Doğu ülkelerinde kadınlar arasında prevalans erkeklerden çok daha yüksek olarak bulunmuştur(92).

2010 yılında Türkiye'de Mollaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kentsel yerleşimlerde metabolik sendrom prevalansı ATP III kriterlerine göre % 33,82 olarak bulunmuş olup, aynı çalışmadan alınan sonuçlar incelendiğinde Türkiye'de 20 yaş üstü nüfusun 1/3' üne yakını metabolik sendromlu olduğu dikkati çekmektedir(93). Bu durum Avrupa ve ABD verileriyle kıyaslandığında benzer olduğu görülür. Aynı çalışmada, kadın ve erkek cinsiyet arasındaki farka bakıldığında ise bu çalışmada metabolik sendroma yakalanma sıklığı oranı genel ortalaması erkekler için % 28,8 iken, kadınlarda bu oranın % 41,1 olduğu saptanmıştır.

Artan vücut ağırlığı MetS için önemli bir risk faktörü olup, ABD'de yapılan bir çalışmada normal kilolu olanların %5'inde, fazla kilolu olanların %22'sinde ve obezitesi olanların yüzde 60'ında MetS mevcut olduğu bildirilmiştir(94). Başka bir çalışmada ise 16 yılda 2,25 kg veya daha fazla ağırlık artışı, MetS geliştirme riskinde %21 ila 45'lik bir artışla ilişkili bulunmuştur(95).

Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazı normal kilolu bireylerin artmış hipertansiyon, KVH ve diyabet riski altında olduğu gösterilmiştir(96). Bu bireylerin metabolik sendromun farklı bir alt fenotipi olup olmadıkları henüz bilinmemektedir. İnsülin direnci ile ilişkili 19 yaygın genetik varyantı değerlendiren genom çapında bir ilişki çalışmasında, genel popülasyonda genetik olarak yaygın, ince bir lipodistrofi formu ile tutarlı bir metabolik profil tanımlanmış olup, bunlardan 11 genetik varyantta; artmış metabolik risk değerleri, karaciğer belirteçleri, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur(96). Aynı çalışmada bu varyantaların daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve artan viseral/deri altı yağ dokusu oranı ile de ilişkili olduğu görülmüştür. Bu veriler incelendiğinde metabolik sendromun bileşenlerini birbirine bağlayan bir mekanizma olarak cilt altı adipoz dokunun inceldiğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda yaş, ırk ve VKİ dışında MetS ile ilişkili olabilecek diğer durumlar olarak postmenopozal durum, sigara kullanımı, düşük gelir, yüksek karbonhidratlı diyet, alkol tüketilmemesi ve sedanter yaşam örnek gösterilebilir(96, 97). Alkolsüz içecek ve şekerle tatlandırılmış meşrubat tüketiminin metabolik sendrom geliştirme riskinin artmasıyla da ilişkili olduğu görülmüştür(95). Atipik antipsikotik ilaçlar, özellikle klozapin kullanımı MetS riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir(98).

4.3.4. Klinik Önemi

Eckel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada metabolik sendromun, tip 2 diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu ve bu nedenle, MetS tanısının temel klinik öneminin kilo vermeye ve fiziksel aktiviteyi artırmaya odaklanması, bununla birlikte agresif yaşam tarzı değişikliğine ihtiyaç duyan hastanın belirlenmesi olduğu gösterilmiştir(99).

Metabolik sendrom riski yüksek hastaların belirlenmesi adına sağlık hizmet sunucularının rutin klinik kontrollerde bireyleri metabolik risk açısından değerlendirmeleri önerilmektedir. Kılavuzlar, bir veya daha fazla risk faktörü olan bireylerde üç yıllık aralıklarla değerlendirme yapılmasını tavsiye etmekte ve bu değerlendirmede; kan basıncı, bel çevresi, açlık lipid profili ve açlık glikozunun ölçümünü önermektedir(100).

Tablo 4.3. Metabolik sendromun tanımları

Parametreler	**ATP III (2005)**	**IDF (2009)**
Anomali sayısı	≥3	≥3
Glukoz	AKŞ ≥ 100 mg/dL veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi almak	AKŞ ≥ 100 mg/dL veya tanı konulmuş diyabet
HDL Kolesterol	Erkekte < 40 mg/dL Kadında < 50 mg/dL Veya düşük HDL kolesterol için tedavi alıyor olmak	Erkekte < 40 mg/dL Kadında < 50 mg/dL Veya düşük HDL kolesterol için tedavi alıyor olmak
Trigliseritler	≥150 mg/dL veya yüksek trigliseritler için ilaç tedavisi almak	≥150 mg/dL veya yüksek trigliseritler için ilaç tedavisi almak
Bel Çevresi	≥102 cm (erkek) ve ≥88 cm (kadın)	≥94 cm (erkek) ve≥80 cm (kadın)
Hipertansiyon	≥130/85 mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	≥130/85 mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi

Günümüz klinik pratiğinde MetS olduğu belirlenen hastalarda (bkz. Tablo 4.3), tip 2 diyabet ve KVH risklerini azaltmak için agresif yaşam tarzı değişikliği (kilo verme, fiziksel aktivite) önerilir. Framingham Risk Skoru veya Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) gibi bir risk değerlendirme algoritması kullanılıp KVH için 10 yıllık risk değerlendirilerek muhtemel hastalar tespit edilip kan basıncı ve kolesterolü düşürme adına tıbbı müdahaleye olanak sağlanması önerilmektedir(95, 101).

Çalışmalar, MetS ile tip 2 diyabet gelişim riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir(102). 16 çok ırklı kohort çalışmasına ait bir metaanalizde, diyabet gelişimine dair rölatif riski (RR), metabolik sendromun tanımına ve çalışılan popülasyona bağlı olarak 3.53 ile 5.17 arasında değişmektedir(103). MetS, diyabet için RR'i ATP III tanımıyla 2.1 kat, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımıyla 3.6 kat artırdı. Bu fark, tip 2 diyabetin patogenezinde insülin direncinin (WHO tanımının ait bir özellik) önemini vurgulamaktadır. MetS tanımını sağlayabilecek bileşenlerin sayısı ne kadar çoksa diyabet riskinin o ölçüde arttığı düşünülmektedir(104).

Yapılan çalışmalarda metabolik sendromun KVH için RR'i 1.53 ila 2.18 arasında ve tüm nedenlere bağlı mortalite için RR'i 1.27 ila 1.60 arasında artırdığı bulmuştur(105, 106).

Artan riskin nedeni obeziteden ziyade metabolik sendromla ilişkili risk faktörü kümelenmesi veya insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup; yapılan bir çalışmada, obezitesi olan ancak metabolik sendromu olmayan kişilerde diyabet veya KVH riskinde anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür(107). Aynı çalışmada obezite ve metabolik sendromu olan bireylerde, metabolik sendromu olmayan normal kilolu kişilere göre diyabet riski 10 kat ve KVH riski iki kat; MetS için revize edilmiş 2005 ATP III kriterlerini karşılayan normal kilolu kişilerde diyabet riski dört kat, KVH riski üç kat artmış olarak bulunmuştur.

Orta derecede obezitesi (VKİ 30 ila 35 arasında) olan tüm bireylerin, KVH veya diyabet gelişimi için aynı riske sahip olmadığı; riskin, insülin duyarlılığına bağlı olarak farklılık gösterdiği ve insüline dirençli bireylerin en yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir(108). Ingelsson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada riskin, metabolik sendromlu bireylerde altta yatan subklinik KVH ile de ilişkili olabileceği ifade edilmiştir(109).

Yapılan çalışmalarda, MetS'un ayrıca steatoz, fibroz, yağlı karaciğer hastalığı, siroz, hepatosellüler karsinom ve intrahepatik kolanjiokarsinom, kronik böbrek hastalığı ve mikroalbüminüri, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apnesi dahil uykuda solunum bozukluğu, hiperürisemi ve gut gibi çeşitli obezite ile ilişkili patolojilerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir(110-114).

4.3.5. Tedavi

Kilo verme ve fiziksel aktiviteye odaklanan agresif yaşam tarzı değişikliklerinin, metabolik sendromun yönetiminde için primer tedavi modalitesi olduğu bildirilmiştir(114, 115). MetS bileşenlerinin ilerlemesini önlemede kilo yönetiminin önemi, 5115 genç erişkin üzerinde yapılan bir gözlemsel çalışmada, 15 yıl boyunca artan VKİ'ne sahip bireyler, başlangıç VKİ'nden bağımsız olarak çalışma süresi boyunca sabit VKİ'ni sürdüren genç yetişkinlere kıyasla metabolik sendrom bileşenlerinin negatif progresyonu ile ilişkilendirilmiştir(116). Aynı çalışmada kilo verme; diyet, egzersiz ve orlistat gibi olası farmakolojik tedaviyi içeren multimodel bir yaklaşımla optimal olarak sağlanacağı belirtilmiştir.

Despres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, egzersizin; özellikle kadınlarda karın yağını daha seçici bir şekilde eriterek kilo verme üzerindeki etkisinin ötesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir(117). Fiziksel aktivite kılavuzları, egzersiz için pratik, düzenli ve orta düzeyli rejimler önerir. Standart egzersiz önerisi, günlük minimum 30 dakika orta yoğunlukta (hızlı yürüyüş gibi) fiziksel aktivitedir. Liposuction ile abdominal adipoz dokunun çıkarılmasının, insülin duyarlılığında veya koroner kalp hastalığı (KKH) için risk faktörlerinde bir iyileşme sağlamadığı; bunun da diyet ve egzersizin sağladığı negatif enerji dengesinin kilo kaybının metabolik yararlarını elde etmek için gerekli olduğunu düşündürür(118).

Metabolik sendromun tedavi edilmesi, kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcut olup; 3.5 yıl boyunca takip edilen dokuz milyondan fazla Koreli yetişkini içeren retrospektif bir kohort çalışmasında, metabolik sendromun tedavi edilmesi majör bir kardiyovasküler olay geliştirme riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur(119). Aynı çalışmada, metabolik sendrom kriterleri arasında, hipertansiyon tedavisi, kardiyovasküler riskte en güçlü şekilde azalma ile ilişkili bulunmuştur.

ATP III, tip 2 diyabetli hastalarda hedef serum LDL kolesterol düzeyinin sekonder korunma sağlamak için 100 mg/dL'den düşük olmasını önermiştir(120). Çalışmalarda lipit yönetimi açısından kanıtların MetS'un bir koroner risk eşdeğeri olmadığını göstermektedir(121). İskandinav toplumunda yapılan bir araştırmaya göre yüksek serum LDL kolesterolü ve bilinen koroner hastalığı olan hastalar arasında, metabolik sendrom özelliklerine sahip olanlar hem en yüksek majör koroner olay riskine sahip, hem de statin tedavisinden en büyük fayda oranına sahip bulunmuştur(122).

4.3.6. Metabolik Sendrom ve Aşırı Aktif Mesane Sendromu İlişkisi

Kadınlarda, metabolik sendrom ile aşırı aktif mesane veya alt üriner sistem semptomlarıyla (AÜSS) ilgili çalışmalar sınırlı olup; bununla birlikte, obezite ile ilgili mevcut kanıtlar, metabolik sendromlu kadınlarda MetS'un AÜSS'na bir etkisi olabileceğini desteklemektedir(123). Uzun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlarda metabolik sendrom ile aşırı aktif mesane sendromu arasında yüksek bir ilişki bulunmuş; metabolik sendromun AAM sendromunun etiyolojisinde yer alabileceği ifade edilmiştir(124). AÜSS'na sahip kadınların büyük bir oranının fazla kilolu olduğu ve metabolik sendrom kriterlerinin bir veya daha fazlasını taşıdıkları düşünülmektedir. Bu veriler ışığında aşırı aktif mesane için tedavi verilirken hastalara eş zamanlı olarak bir kilo verme programı da önerilmelidir. Ayrıca AAM sendromu görülen hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini ele almak ve olası kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi önlemek için bir fırsat sağlar.

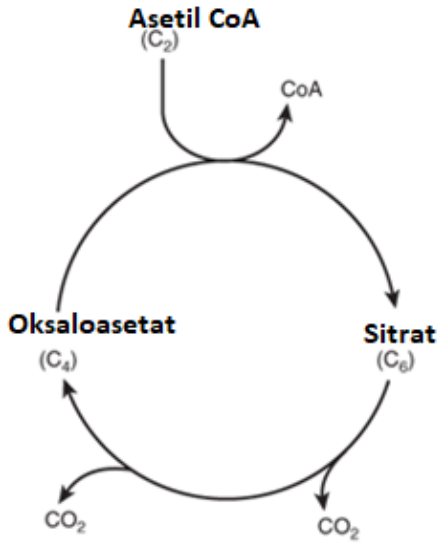
4.4. Krebs Siklusu (Sitrik Asit Döngüsü, TCA Siklusu)

Sitrik asit döngüsü (Krebs Siklusu veya trikarboksilik asit döngüsü), mitokondride asetil-CoA'nın asetil parçasını CO_2'e oksitleyen ve elektron taşıma zinciri yoluyla yeniden oksitlenen koenzimleri azaltan bir dizi reaksiyon olup ATP (enerji) oluşumu ile bağlantılıdır(125). Sitrik asit döngüsü; karbonhidrat, lipid ve proteinlerin oksidasyonu için son ortak yol olup glikoz, yağ asitleri ve birçok aminoasit, asetil-CoA'ya veya döngünün ara ürünlerine metabolize edilir(126). Ayrıca TCA döngüsü; glukoneogenez, lipogenez ve aminoasitlerin birbirine dönüşümünde merkezi bir role sahiptir(126). Bu süreçlerin tümünün önemli ölçüde meydana geldiği tek organ karaciğer olduğu bilinmekle birlikte, akut hepatit gibi karaciğer hasarının söz konusu olduğu ve çok sayıda hepatik hücrenin hasar gördüğü veya hepatik dokunun bağ dokusu ile yer değiştirdiği (sirozda olduğu gibi) durumlarda, metabolik etkiler derindir(127). Sitrik asit döngüsünde çalışan enzimlerin bugüne kadar tespit edilebilmiş bir takım genetik kusurları, merkezi sinir sisteminde önemli ölçüde bozulmuş ATP üretiminin bir sonucu olarak ciddi nörolojik hasar ile ilişkilidir(128).

İlerlemiş karaciğer hastalığında meydana gelen hiperamonyemi, sitrik asit döngüsünün bozulmuş aktivitesi sonucu bilinç kaybı, koma ve konvülsiyonlara yol açarak ATP üretiminin azalmasına neden olur(129). Amonyak, hem sitrik asit döngüsü ara maddelerini tüketir hem de α-ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonunu engeller(127).

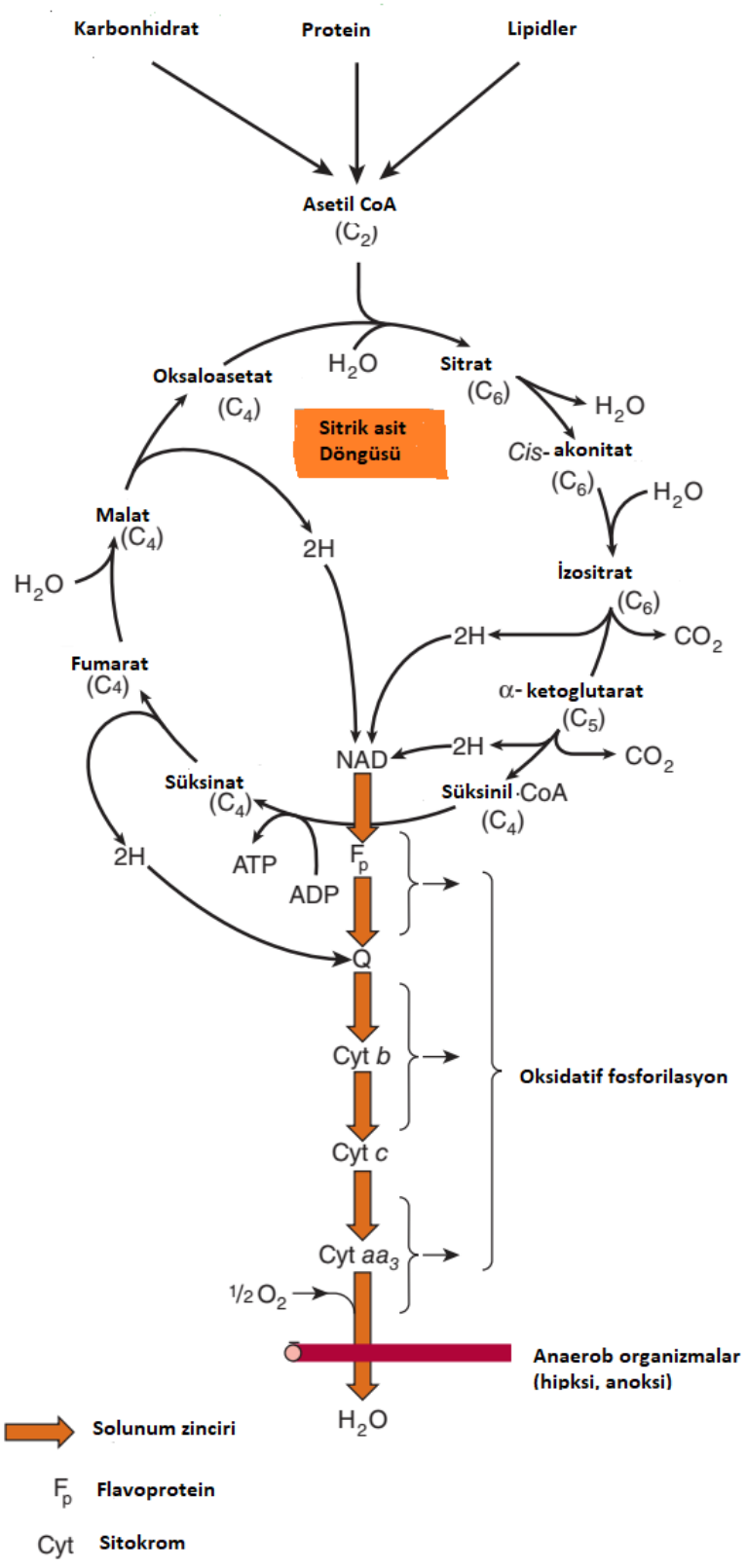
4.4.1. Krebs Siklusu ve Solunum Zinciri İlişkisi

Siklus, asetil-CoA'nın asetil kısmı ile dört karbonlu dikarboksilik asit olan oksaloasetat arasındaki reaksiyonla başlar ve altı karbonlu bir trikarboksilik asit olan sitrat oluşumu ile devam eder(127). Sonraki reaksiyonlarda, iki molekül CO_2 salınır ve oksaloasetat yeniden üretilir(127). Bkz. Şekil 4.2. Çok miktarda asetil-CoA'nın oksidasyonu için sadece az miktarda oksaloasetat yeterli olup siklusun sonunda yenilendiği için oksaloasetatın reaksiyonlarda katalitik bir rol oynadığı düşünülmektedir(127).



Şekil 4.2. Oksaloasetatın katalitik rolünü gösteren sitrik asit döngüsü(127).

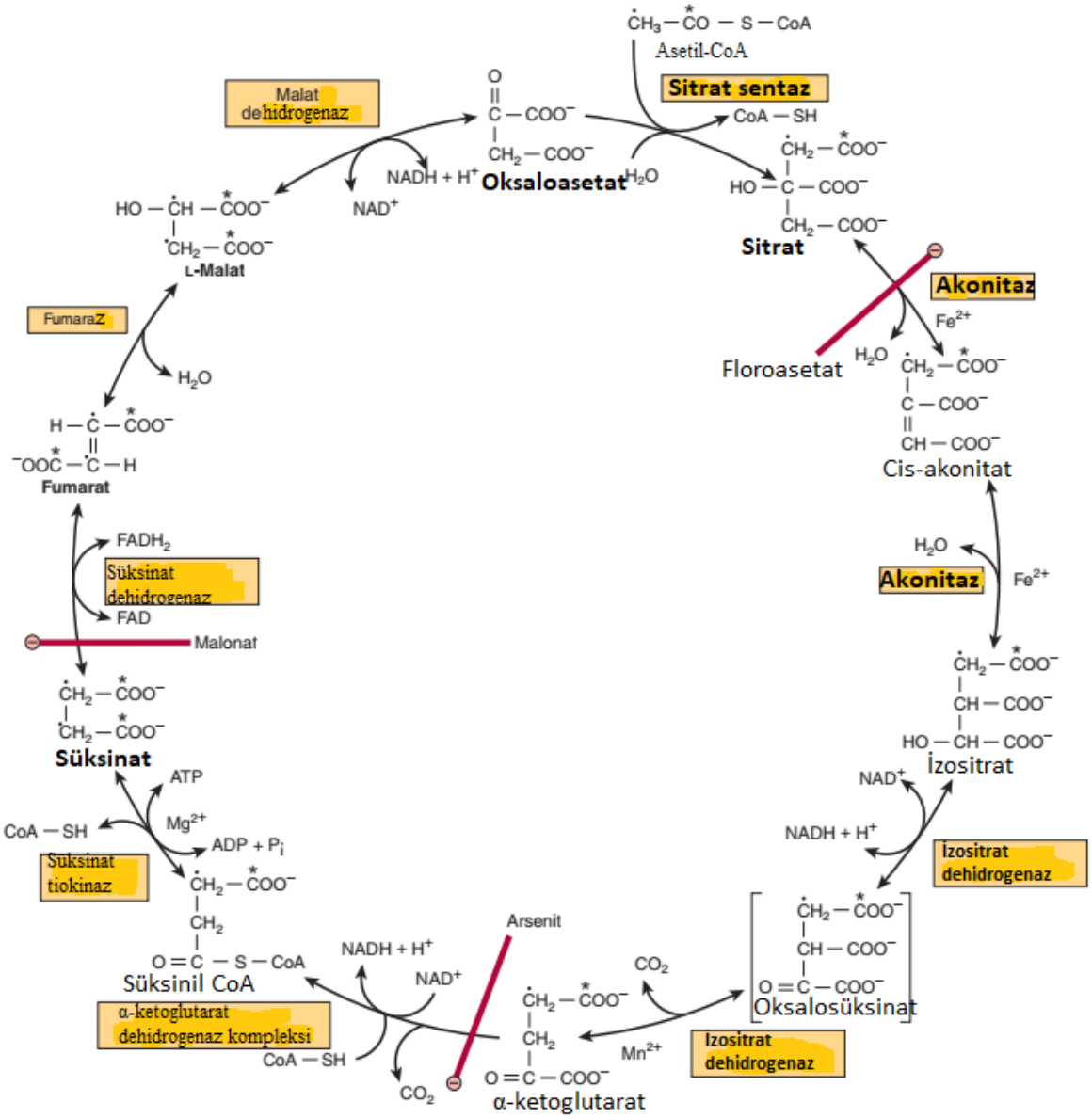
Sitrik asit siklusu, metabolik yakıtların oksidasyonu ile ilişkili ATP oluşumu için ana yolak görevini üstlenmekte ve bu esnada asetil-CoA'nın oksidasyonu sırasında, koenzimlerin azaldığı ve ardından solunum zincirinde ATP oluşumuna bağlı olarak yeniden oksitlendiği bilinmektedir (oksidatif fosforilasyon)(130). Bkz. Şekil 4.3.



Şekil 4.3. Sitrik asit siklusu: asetil-CoA için ana katabolik yol.

Karbonhidrat, protein ve lipid katabolizmasının ürünü olan Asetil-CoA, sitrat oluşturarak döngüye girer ve koenzimlerin indirgenmesi ile CO_2'ye oksitlenir. Solunum zincirindeki koenzimlerin yeniden oksidasyonu, ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunu sağlar. Süklusun bir dönüşü için, oksidatif fosforilasyon yoluyla dokuz ATP üretilir ve bir ATP (veya GTP), süksinil-CoA'nın **süksinata** dönüştürülmesinden substrat seviyesinde ortaya çıkar(127).

Bu sürecin aerobik olduğu ve indirgenmiş koenzimlerin son oksidan olarak oksijen gerektirdiği bilinmektedir(127). Sitrik asit siklusunun enzimleri, solunum zincirinin enzim ve koenzimlerinin de bulunduğu; mitokondriyal matrikste, ya serbest olarak ya da iç mitokondriyal membrana veya krista membranına bağlı olarak bulunur(131).



Şekil 4.4.(127) Krebs siklusunda süksinatın yeri

Solunum zincirinde NADH ve $FADH_2$'nin oksidasyonu, oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP oluşumunu sağlamakta, siklusun bir dönüşünde iki karbon atomu CO_2 olarak kaybolmasına rağmen, bu atomlar döngüye hemen giren asetil-CoA'nın değil, sitrat molekülünün oksaloasetattan türetilen kısmından oluşturduğu bilinmektedir(127). Bununla birlikte, siklusun tek bir dönüşünün tamamlanmasından sonra, yeniden üretilen oksaloasetatın işaretlendiği ve bu, siklusun ikinci dönüşü sırasında işaretli CO_2'nin oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir(127). **Süksinat** simetrik bir bileşik olduğundan, bu adımda işaretin rastgeleleştirilmesinin meydana geldiği, böylece oksaloasetatın dört karbon atomunun tümünün siklusun bir dönüşünden sonra işaretlenmiş gibi göründüğü ve glukoneogenez sırasında oksaloasetattaki işaretin bir kısmının glikoz ve glikojene dâhil edildiği kanıtlanmıştır(127).

Asetil-CoA ve oksaloasetat arasındaki sitrat oluşturmak için ilk reaksiyonun, asetil-CoA'nın metil karbonu ile oksaloasetatın karbonil karbonu arasında bir karbon-karbon bağı oluşturan sitrat sentaz tarafından katalize edildiği (bkz. Şekil 4.4) ve elde edilen sitril-CoA'nın tiyoester bağı hidrolize edilerek sitratı ve CoASH'ı serbest bıraktığı gösterilmiştir(127).

Sitrat, akonitaz enzimi tarafından izositrata izomerleştirildiği, daha sonra ise, yağ asidi sentezi için mitokondriden sitozole taşınacak serbest çözeltide bulunabilmesi için yalnızca, akonitaz ürününün (izositrat), ortamda birikmesi ve akonitazı inhibe etmesi gerektiği gösterilmiştir(132).

Floroasetat bazı bitkilerde bulunmakta ve tüketimi otçul hayvanlar için ölümcül olabilmektedir. Antineoplastik ajanlar ve endüstriyel kimyasallar olarak kullanılan bazı florlu bileşikler floroasetata metabolize edilip zehirli bir bileşik oluşturarak, floroasetil-CoA oksaloasetat ile akonitazı inhibe edip florositrat oluşturmak üzere reaksiyona girer ve sitratın birikmesine neden olur(127, 133).

Takip eden reaksiyonlarda önce izositrattan izositrat dehidrojenaz enzimi ile oksalosüksinat daha sonra ise α-ketoglutarat oluşturulur(127). α-ketoglutaratın, piruvatın oksidatif dekarboksilasyonuna benzer bir multienzim kompleksi tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile oksidatif dekarboksilasyona uğradığı gösterilmiştir(134). Bu reaksiyon süksinil-CoA oluşumuyla sonuçlandığı ve reaksiyonun dengesinin, fizyolojik olarak tek yönlü olduğu gösterilmiştir(127). Piruvat oksidasyonunda olduğu gibi, arsenitin reaksiyonu inhibe ederek substratın, yani α-ketoglutaratın birikmesine neden olduğu ve yüksek amonyak konsantrasyonlarının da α-ketoglutarat dehidrojenazı inhibe ettiği bilinmektedir(127).

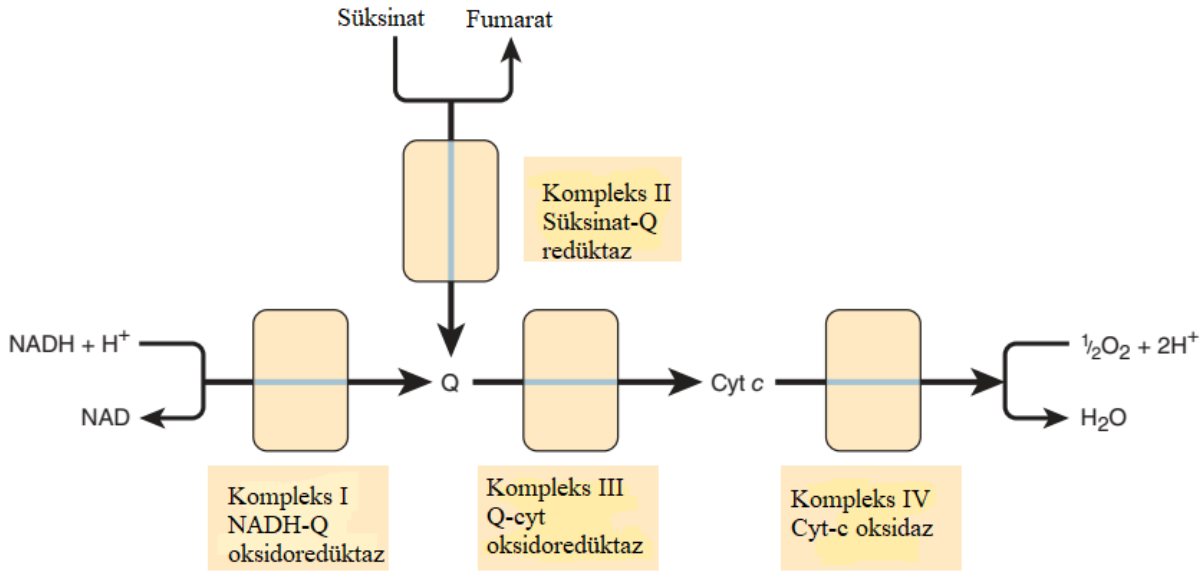
Süksinil-CoA, süksinat tiyokinaz enzimi tarafından süksinata dönüştürürken, sitrik asit siklusundaki substrat düzeyinde fosforilasyonun tek örneği meydana gelir(127). Oluşan GTP'nin, glukoneogenezde oksaloasetatın fosfoenolpiruvata dekarboksilasyonu için kullanıldığı ve sitrik asit siklusu aktivitesi ile glukoneogenez için oksaloasetatın geri çekilmesi arasında düzenleyici bir bağlantı sağladığı kanıtlanmıştır(127).

Oksaloasetatın rejenerasyonunu sağlayan süksinatın ileri metabolizması, yağ asitlerinin β-oksidasyonunda meydana gelenle aynı kimyasal reaksiyon dizisi olup bu reaksiyonların; bir karbon-karbon çift bağı oluşturmak için dehidrojenasyon, bir hidroksil grubu oluşturmak için su ilavesi ve ayrıca oksaloasetat okso grubu elde etmek için dehidrojenasyon adımlarından oluştuğu gösterilmiştir(127).

Fumarat oluşturan ilk dehidrojenasyon reaksiyonunun, iç mitokondriyal zarın iç yüzeyine bağlanan süksinat dehidrojenaz tarafından katalize edildiği ve enzimin, FAD ve demir sülfür

(FeS) proteini içerdiği, elektron taşıma zincirindeki ubikinonu doğrudan azalttığı gösterilmiştir(127). Fumarazın, fumarat çift bağı boyunca su eklenmesini katalize ederek malat oluşumunu sağladığı ve ardından malatın, NAD^+'ın indirgenmesiyle bağlantılı olarak malat dehidrojenaz tarafından oksaloasetata oksitlendiği gösterilmiştir(127). Bu reaksiyonun dengesinin, oksaloasetatın sürekli olarak kullanılması ve ayrıca NADH'ın sürekli reoksidasyonu nedeniyle net akışın oksaloasetat yönüne doğru olduğu kanıtlanmıştır(127).

Sitrik asit siklusunun dehidrojenazları tarafından katalizlenen oksidasyonların bir sonucu olarak, siklusun bir dönüşünde katabolize edilen her asetil-CoA molekülü için üç NADH ve bir $FADH_2$ molekülünün üretildiği, ve bu indirgen elektronlar sayesinde her NADH'nin reoksidasyonu için yaklaşık 2.5 ATP ve her $FADH_2$'nin reoksidasyonu için ise yaklaşık 1.5 ATP oluşumuyla sonuçlanan bir sistem olan elektron transport zincirine aktarıldığı gösterilmiştir(135). Bkz. Şekil 4.4. Ayrıca süksinat tiyokinaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla (substrat düzeyinde fosforilasyon) 1 ATP (veya GTP) oluşturulduğu bilinmektedir(127).



Şekil 4.5. Solunum zinciri boyunca elektron akışına genel bakış(127). (cyt, sitokrom; Q, koenzim Q veya ubikinon)

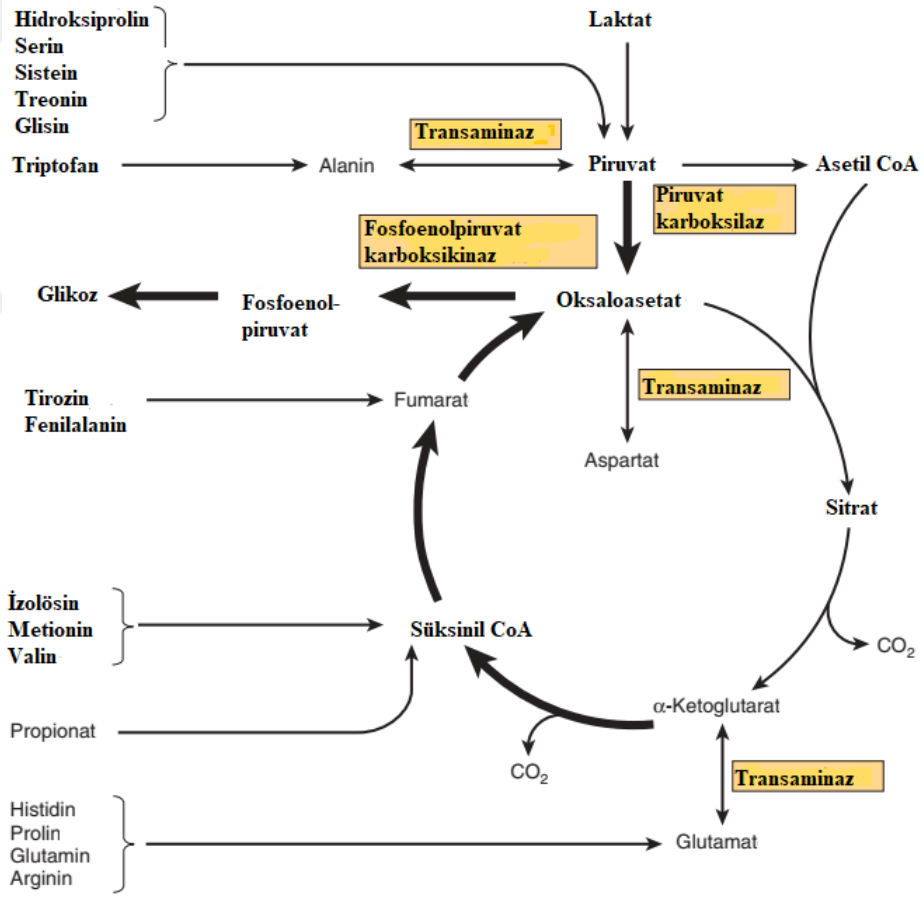
B vitaminlerinden dördü sitrik asit döngüsünde ve dolayısıyla enerji oluşum metabolizmasında gereklidir(136).

- **Riboflavin** (B2 vitamini): Süksinat dehidrojenazın kofaktörü olarak görev yapan flavin adenin dinükleotit (FAD) yapısında bulunur.
- **Niasin** (B3 vitamini): Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD+) yapısında bulunur.

- **Tiamin** (B1 vitamini): İzositrat dehidrojenaz, α-ketoglutarat dehidrojenaz ve malat dehidrojenaz için elektron alıcısı; α-ketoglutarat dehidrojenaz reaksiyonunda dekarboksilasyon için koenzim olan tiamin difosfat olarak görev alır.
- **Pantotenik asit** (B5 vitamini): Koenzim-A'nın bir parçası olarak asetil-CoA ve süksinil-CoA yapısında bulunur.

4.4.2. Krebs Siklusu ve Metabolizma İlişkisi

Krebs Siklusu, sadece iki karbon ünitesinin oksidasyonu için bir yol olmayıp, aynı zamanda aminoasitlerin transaminasyonu ve deaminasyonundan kaynaklanan metabolitlerin birbirine dönüşümü için de ana bir yoldur(137). Transaminasyon yoluyla amino asit sentezi, glukoneogenez ve yağ asidi sentezi için substratlar sağlamakta; hem oksidatif hem de sentez süreçlerinde işlev gördüğü için amfibolik kabul edilmektedir(127). Bkz. Şekil 4.6.



Şekil 4.6. Krebs siklusunun transaminasyon ve glukoneogenezdeki rolü. Kalın oklar glukoneogenezin ana yolunu gösterir(127).

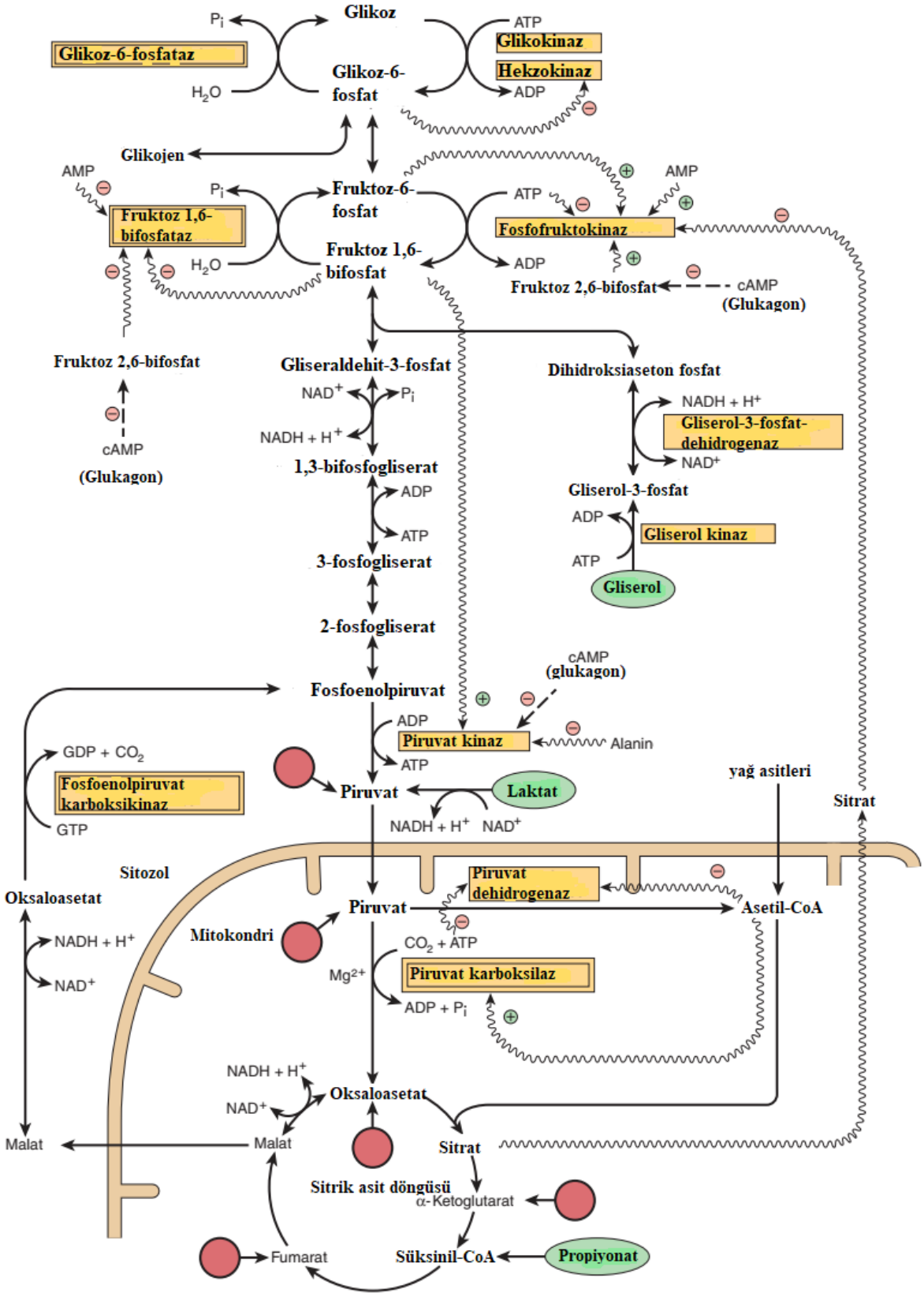
Döngünün tüm ara maddeleri potansiyel olarak glukojenik olup bu ara maddeler oksaloasetata ve dolayısıyla net glikoz üretimine, glukoneogenez gerçekleştiren organlarda katkı sağlayabilir(127). Döngüden glukoneogeneze net aktarımı katalize eden anahtar enzimin,

fosfat donörü olarak görev yapıp GTP ile oksaloasetatın fosfoenolpiruvata dekarboksilasyonunu katalize eden fosfoenolpiruvat karboksikinaz olduğu gösterilmiştir(138). Bkz. Şekil 4.7. Bu reaksiyon için gereken GTP'nin, süksinat tiyokinazın GDP'ye bağlı izoenzimi tarafından sağlandığı bilinmekte ve bu durum ise sitrik asit siklusu ara ürünlerinin tükenmesine ve dolayısıyla ATP üretiminin azalmasına yol açma riskine karşılık, oksaloasetatın glukoneogenez döngüsünden çekilmemesini sağlamaya yöneliktir(127).

Siklusa net transferin, çeşitli reaksiyonların bir sonucu olarak meydana geldiği ve bu tür anaplerotik reaksiyonların en önemlileri arasında, piruvat karboksilaz tarafından katalizlenen piruvatın karboksilasyonu ile oksaloasetat oluşumunun yer aldığı gösterilmiştir(139). Bkz. Şekil 4.6. Bu reaksiyonun, asetil-CoA ile kondensasyon reaksiyonu için yeterli bir oksaloasetat konsantrasyonunun korunmasında önemli olduğu ve yeterli asetil-CoA birikiminin, hem piruvat karboksilazın allosterik aktivatörü hem de piruvat dehidrojenaz inhibitörü olarak görev yaptığı için bir oksaloasetat tedarikine katkı sağladığı bilinmektedir(140).

Glukoneogenez için önemli bir substrat olan laktatın, siklusa oksidasyon yoluyla piruvata ve ardından karboksilasyon yoluyla oksaloasetata dönüşerek girdiği; glutamat ve glutaminin glutaminaz ve glutamat dehidrojenaz tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucunda α-ketoglutaratı oluşturdukları için önemli anaplerotik substratlar olduğu gösterilmiştir(141). Aspartatın transaminasyonunun doğrudan oksaloasetat oluşumuna neden olduğu kanıtlanmıştır(127).

Aminotransferaz (transaminaz) reaksiyonlarının alaninden piruvat, aspartattan oksaloasetat ve glutamattan α-ketoglutarat oluşturduğu, ve bu reaksiyonların tersine çevrilebilir olmaları nedeniyle, döngünün aynı zamanda bu aminoasitlerin sentezi için bir karbon iskeleti kaynağı görevi üstlendiği gösterilmiştir(127). Diğer aminoasitlerin, karbon iskeletlerinin sitrik asit siklusunun ara maddelerini oluşturduğu için glukoneogeneze katkıda bulunduğu ve alanin, sistein, glisin, hidroksiprolin, serin, treonin ve triptofanın piruvatı; arginin, histidin, glutamin ve prolinin α-ketoglutaratı; izolösin, metionin ve valinin süksinil-CoA'yı; tirozin ve fenilalaninin ise fumaratı oluşturduğu gösterilmiştir(127). Bkz. Şekil 4.6.

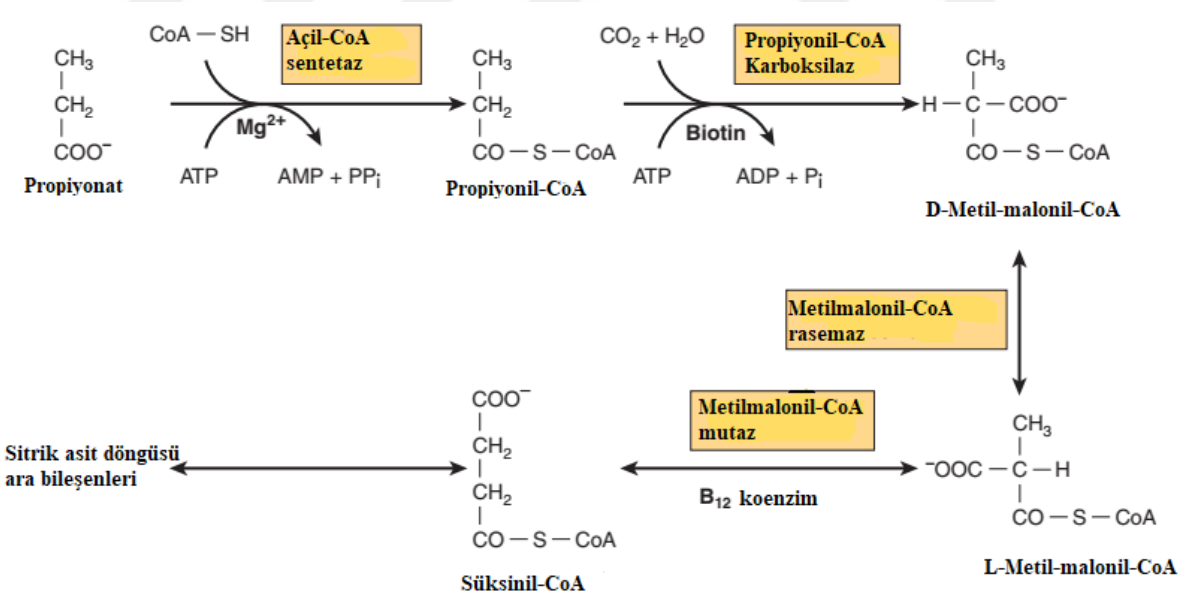


Şekil 4.7. Karaciğerde glukoneogenez ve glikolizin ana yolları ve düzenlenmesi(127).

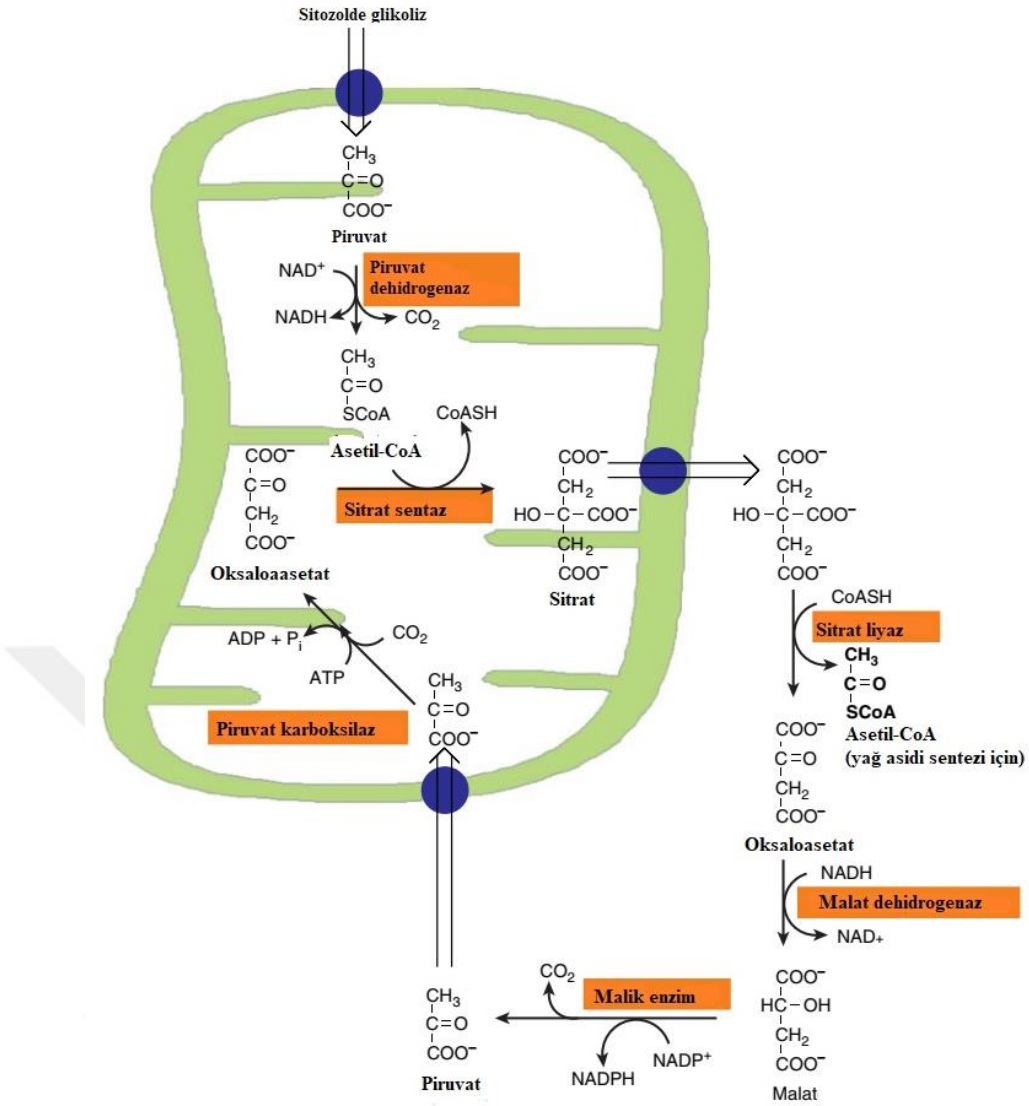
Krebs Siklusu'nun; oksaloasetat miktarında bir artışa neden olacağı için α-ketoglutarat, süksinil-CoA, fumarat ve oksaloasetat gibi ara maddeleri oluşturan aminoasitlerin karbon iskeletlerinin tam oksidasyonu için bir yol sağlamadığı bilinmektedir(127). Tam oksidasyonun gerçekleşmesi için, oksaloasetatın fosforilasyon ve karboksilasyondan fosfoenolpiruvata, daha sonra defosforilasyondan piruvata ve oksidatif dekarboksilasyondan asetil-CoA'ya dönüşmesi gerekir(142).

Geviş getiren hayvanlarda ana metabolik yakıtın bakteriyel fermentasyonla oluşturulan kısa zincirli yağ asitleri olduğu, bu nedenle işkembe lümeninde meydana gelen fermentasyonunun başlıca glukojenik ürünü olan propiyonatın, metilmalonil-CoA üzerinden süksinil-CoA'ya dönüştürüldüğü gösterilmiştir(127). Bkz. Şekil 4.8.

Piruvat dehidrojenazın etkisiyle piruvattan oluşturulan asetil-CoA, geviş getirmeyen hayvanlarda uzun zincirli yağ asidi sentezi için ana substrattır. Bkz. Şekil 4.9. (Geviş getiren hayvanlarda, asetil-CoA doğrudan asetattan türetilir.) Piruvat dehidrojenaz bir mitokondriyal enzimdir ve yağ asidi sentezi sitozolik bir yoldur; mitokondriyal membran asetil-CoA'ya karşı geçirimsizdir. Asetil-CoA'nın sitozolde bulunabilmesi için sitrat, mitokondriden sitozole taşınır, ardından sitrat liyaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonda parçalanır. Bkz. Şekil 4.9.



Şekil 4.8. Propriyonat metabolizması(127)**.**



Şekil 4.9. Glikozdan yağ asidi sentezi için sitozolik asetil-CoA sağlanmasında Krebs Siklusunun katılımı(127).

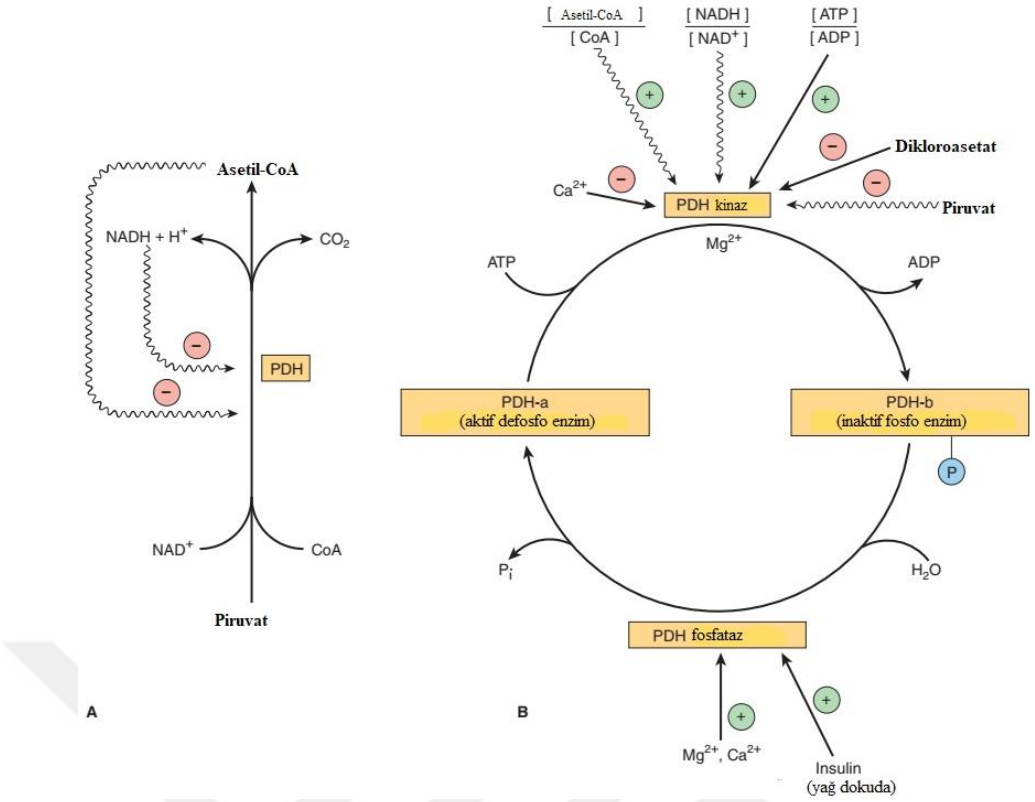
Sitrat, yalnızca akonitaz enzimi, ürünü tarafından inhibe edildiğinde ve bu nedenle substratı ile doyurulduğunda, sitratın sitrat sentazdan akonitaza doğrudan kanalize edilememesi durumunda mitokondrinin dışına taşınabilir. Bu sayede sitrat ortamda yalnızca siklusun sürekli aktivitesini sağlamak için yeterli miktarda mevcut olduğu durumlarda yağ asidi sentezi için kullanılır.

Sitrat liyaz tarafından salınan oksaloasetat, mitokondriye tekrar giremez. Ancak NADH tüketilerek malata indirgenir ve malat oksidatif dekarboksilasyona uğrayarak ve $NADP^+$'yı NADPH'ye indirgeyerek piruvata dönüşür. Malik enzim tarafından katalizlenen bu reaksiyon, yağ asidi sentezi için gerekli NADPH'nın yarısının kaynağıdır (geri kalanı pentoz fosfat yolu ile sağlanır). Piruvat mitokondriye girer ve koenzimin biyotin (B7 vitamini) olduğu ATP'ye bağlı bir reaksiyon ile piruvat karboksilaz tarafından oksaloasetata karboksillenir(143).

Sitrik asit siklusunun birincil rolünün enerji oluşum metabolizması olduğu çoğu dokuda, solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyon yoluyla solunumun kontrolünün sitrik asit siklusunun aktivitesini düzenlediği ve bu nedenle, aktivite doğrudan NAD^+ arzına bağlı olduğu gösterilmiştir(127). Bu da, oksidasyon ve fosforilasyon arasındaki sıkı bağlantı nedeniyle, ADP'nin mevcudiyetine ve dolayısıyla nihai olarak kimyasal ve fiziksel çalışmada ATP'nin kullanım oranına bağlıdır. Ek olarak, döngünün bireysel enzimleri regüle edilir. Regülasyon için ana noktaların; piruvat dehidrojenaz, sitrat sentaz, izositrat dehidrojenaz ve α-ketoglutarat dehidrojenaz tarafından katalize edilen dengesiz reaksiyonlar olduğu bilinmektedir(127). Dehidrojenazların, artan enerji talebi olduğunda kasın kasılması ve diğer dokular tarafından salgılanması sırasında konsantrasyonu artan Ca^{+2} tarafından aktive edildiği gösterilmiştir(127). Asetil-CoA oluşturmak için büyük ölçüde karbonhidrata bağımlı olan beyin gibi bir dokuda, sitrik asit siklusunun kontrolünün piruvat dehidrojenazda meydana gelebileceği gösterilmiştir(144). [ATP]/[ADP] ve [NADH]/[NAD^+] oranlarında gösterildiği gibi birkaç enzim enerji durumuna yanıt verir. Bu sayede, sitrat sentazın ATP ve uzun zincirli açil-CoA tarafından allosterik inhibisyonunun meydana geldiği gösterilmiştir(127).

Mitokondriyal NAD bağımlı izositrat dehidrojenazın ADP tarafından allosterik aktivasyonu, ATP ve NADH tarafından inhibisyona uğradığı bilinmekte olup; α-ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi ve piruvat dehidrojenaz enziminin aynı şekilde regüle edildiği gösterilmiştir(127). Bkz. Şekil 4.10. Süksinat dehidrojenazın, oksaloasetat tarafından inhibe edildiği ve oksaloasetatın mevcudiyetinin [NADH]/[NAD^+] oranına bağlı olduğu gösterilmiştir(127).

Hiperamonyemi durumunun, ilerlemiş karaciğer hastalığında ve amino asit metabolizmasının bazı genetik hastalıklarında meydana geldiği gibi, bilinç kaybı, koma ve konvülsiyonlara yol açtığı ve bu durumun ölümcül olabileceği bildirilmektedir(145). Bunun, büyük ölçüde α-ketoglutaratın glutamat ve ardından glutamin oluşturulmak üzere ortamdan çekilmesinden kaynaklandığı gösterilmiştir(127). Bunun ise tüm sitrik asit döngüsü ara maddelerinin konsantrasyonlarının azalmasına ve dolayısıyla ATP üretiminin azalmasına yol açacağı gösterilmiştir(127). Glutamat dehidrojenazın dengesinin hassas bir şekilde ayarlandığı ve reaksiyonun yönünün NAD^+/NADH oranına ve amonyum iyonlarının konsantrasyonuna bağlı olduğu kanıtlanmıştır(127). Yapılan çalışmalarda amonyağın α-ketoglutarat dehidrojenazı piruvat dehidrojenazı da inhibe edeceği gösterilmiştir(146).



Şekil 4.10. Piruvat dehidrojenazın (PDH) regülasyonu.

Dalgalı şaftlı oklar allosterik etkileri gösterir. (A) Nihai ürün inhibisyonu ile düzenleme. (B) Etkin ve etkin olmayan biçimlerin birbirine dönüştürülmesiyle düzenleme(127).

Çalışmamızın odağında yer alan süksinat, açık şekilde trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün bir ara maddesi olup mitokondride adenozin trifosfat (ATP) oluşumunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda süksinat metabolizmasına dair yeni düşünce ve mekanizmalar ortaya atılmıştır. Selak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada süksinatın, spesifik tümörlerde transkripsiyon faktörü hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α'yı (HIF-la) stabilize ettiği gösterilmiştir (147). Ayrıca, bir başka çalışmada Zhang ve arkadaşları süksinatın proteinleri translasyon sonrası modifiye ettiğini göstermiştir(148). Süksinat için bu genişleyen fonksiyon havuzu, hücresel patofizyolojide de daha geniş bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

4.5. Çalışmada Kullanılan Anketler

Çalışmamızda hastalara yöneltilen anketlerin Türkçe çevirisi ve validasyonu yapılmış olup başlıca Urinary Distress Inventory- 6 (UDI-6), Incontinence Impact Questionairre-7 (IIQ-7), Overactive Bladder–Validated-8 (OAB-V8=AAM-V8), Sandvik Severity Index (SSI) formları kullanılmıştır. UDI-6, bir ürogenital semptom ölçeği olup UDI-19'un kısa formudur (bkz. Tablo 4.4). Yapılan çalışmalarda UDI-19'un uzun olması nedeniyle kullanımının pratik

olmadığı ve UDI-6'nın semptomları ortaya koymada UDI-19 kadar efektif olduğu görülmüştür(149, 150). IIQ-7 ise IIQ-30'un kısa formu olup üriner inkontinansın yaşam kalitesi üzerine olan etkisini sorgular. UDI-6'nin incelendiği aynı çalışmalarda IIQ-7'nin uzun formu kadar etkin olduğu gösterilmiştir (bkz. Tablo 4.5).

Tablo 4.4. UDI-6 testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi(2)

	Aşağıdakiler başınıza geliyor mu, geliyorsa sizi ne ölçüde rahatsız ediyor?	Hiç	Hafif	Orta	Şiddetli
1.	Sık sık idrara çıkmayı sıklıkla yaşıyor musunuz?	0	1	2	3
2.	Sıkıştığınızda sıklıkla idrar kaçırıyor musunuz? Acil tuvalete gitme ihtiyacınız oluyor mu?	0	1	2	3
3.	Öksürme, hapşırma veya gülme ile birlikte sıklıkla idrar kaçırmanız oluyor mu?	0	1	2	3
4.	Az miktarda (damlama tarzında) idrar kaçırmanız sıklıkla oluyor mu?	0	1	2	3
5.	İdrar torbanızı boşaltmada zorluk sıklıkla oluyor mu?	0	1	2	3
6.	Alt karın veya cinsel bölgenizde ağrı veya rahatsızlık sıklıkla oluyor mu?	0	1	2	3

Tablo 4.5. IIQ-7 testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi(2)

İdrar kaçırma veya prolapsus aşağıdakileri nasıl etkiledi?		Hiç	Hafif	Orta	Şiddetli
1.	Ev işlerini yapabilme (temizlik, yemek, çamaşır)	0	1	2	3
2.	Fiziksel aktiviteler (yürüme, egzersiz, namaz, çarşı)	0	1	2	3
3.	Eğlence (sinema, tiyatro, konser, düğün)	0	1	2	3
4.	Otobüs ya da araba ile 30 dakikanın üzerinde gezi	0	1	2	3
5.	Evin dışında sosyal aktiviteler (arkadaş toplantısı, alışveriş)	0	1	2	3
6.	Duygusal durum (sinirlilik, depresyon ve benzeri)	0	1	2	3
7.	Hayal kırıklığına neden oldu mu?	0	1	2	3

Aşırı aktif mesane sorgulama anketi (OAB-q) ilk olarak 2002 yılında AAM'li hastaların semptomlarını ve yaşam kalitesini değerlendirmek için Coyne ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir(151). Sonraki çalışmalarda, kullanım pratikliği adına OAB-q'nun daha kısa formları geliştirilmiştir. Aşırı aktif mesanenin valide edilmiş-8 (AAM-V8) formu OAB-q'nun kısa formlardan biridir (bkz. Tablo 4.6) ve 2006 yılında Acquadro ve arkadaşları tarafından Türkçe dahil 14 dile çevrilmiştir(3). SSI (bkz. Tablo 4.7) ise Sandvik ve arkadaşları tarafından üriner inkontinansın şiddetini tespit edebilmek için geliştirilmiş bir sorgulama anketidir(152).

Tablo 4.6. AAM-V8 testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi(153)

	Lütfen aşağıda sıralanan tüm soruları cevaplayınız. Bu anket sizin aşırı aktif mesane yakınmalarınızı ve eğer bu yakınmalarınız varsa, bunların derecesini sorgulamaktadır. Cevap için uygun gördüğünüz kutucuğu işaretleyin. (0-hiç, 1-çok az, 2-biraz, 3-epey, 4-çok, 5-çok fazla)	0	1	2	3	4	5
1.	Gündüz sık idrara çıkma						
2.	Rahatsız edici idrar sıkışması						
3.	Ani beklenmedik sıkışma hissi						
4.	Kazara idrar kaçırma						
5.	Gece idrara gitme						
6.	Gece idrar ihtiyacı ile uyanma						
7.	Kontrol edilemez idrar sıkışması						
8.	Sıkışma hissi ile idrar kaçırma						
	Toplam puan						

Tablo 4.7. SSI testinin gönüllülere yöneltilen Türkçe çevirisi(154)

Lütfen aşağıda sıralanan tüm soruları cevaplayınız. Bu anket sizin üriner inkontinans yakınmalarınızın ciddiyetini sorgulamaktadır.					
	Hangi sıklıkla idrar kaçırıyorsunuz?		Her defasında ne kadar miktarda idrar kaçırıyorsunuz?		
1.	Ayda bir kezden az		1.	Birkaç damla	
2.	Ayda birkaç kez		2.	Küçük lekeler	
3.	Haftada birkaç kez		3.	Daha fazla	
4.	Her gün veya her gece				
Skor (birinci sorudaki puan ile ikinci sorudan alınan puanın çarpılmasıyla elde edilir) Şiddet indeksi skoru: 1-2 puan: hafif, 3-6 puan: orta, 8-9 puan: Şiddetli, 12 paun: çok şiddetli					

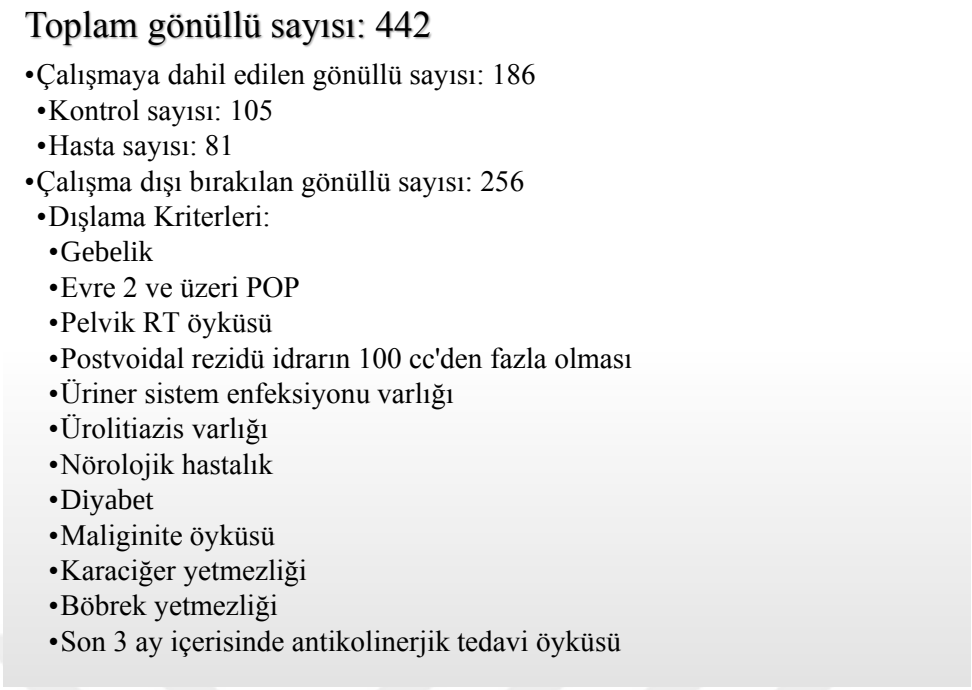
5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Popülasyonu

Çalışmaya 03/2021 ila 08/2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne randevu alarak başvurmuş hastalar arasından çalışma için gönüllü olmayı kabul eden katılımcılar dâhil edilmiştir. 18 yaş ve üzerinde olup gebeliği bulunmayan katılımcılar arasından evre 2 ve üzeri pelvik organ prolapsusu olan, işeme sonrası rezidü idrar volümü 100ml'nin üzerinde olan, üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen, ürolitiazis nedeni ile takip ve tedavi altında olan, pelvik radyoterapi öyküsü olan, herhangi bir; nörolojik hastalık, diyabet, malignite öyküsü, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya metabolik hastalığı olan ve son 3 ay içerisinde antikolinerjik tedavi alan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

Toplamda 442 gönüllüye anketler yöneltilmiş olup yapılan detaylı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda ve gönüllülere çalışmanın dışlama kriterleri uygulandığında 256 gönüllü çalışmadan çıkarılmıştır (Şekil 5.1).

Gönüllülere yöneltilen sorulardan biri olan ve gönüllülerin egzersiz yapma durumlarını sorgulayan soru, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılında güncellediği ve "Sağlıklı Fiziksel Aktivite için Küresel Öneriler" adını taşıyan rehberden alınmıştır(155). Buna göre haftalık toplamda en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite veya en az 75 dakika yüksek performansta aerobik fiziksel aktivite yapanlar egzersiz yapıyor olarak kabul edilmiştir. Çalışmada ayrıca sigara içme durumu da sorgulanmıştır. Yaşam boyu 100 ve daha fazla sigara içtiğini ifade eden katılımcılar sigara içen grupta değerlendirilmiştir.



Şekil 5.1. Çalışma popülasyonunun belirlenmesi

5.2. Etik Onay

Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu tez çalışması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş olup tıbbi etik acıdan uygun bulunarak onay verilmiştir (Karar No: İ3-208-21).

5.3. Verilerin Toplanması

AUTF Jinekoloji Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve çalışma kriterlerini sağlayan gönüllülerden öncelikle detaylı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Bu gönüllülerin esas başvuru şikâyetlerine yönelik değerlendirmeler yapıldıktan ve medikal prosedürler uygulandıktan sonra çalışma ile ilgili anketler olan UDI-6, IIQ-7, AAM-V8, SSI gönüllülere uygulandı. Yaş, menopozal durum, obstetrik öykü, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, aile hikayesi, ek hastalıklar, geçirilmiş cerrahiler, kullanılan ilaçlar, sigara kullanımı ve egzersiz yapma durumuna dair bilgiler elde edildi. İdrarda kreatinin düzeyi, tam idrar tahlili ve idrar kültürü örneği çalışılarak, gönüllülerin idrar analizleri detaylı şekilde yapıldı.

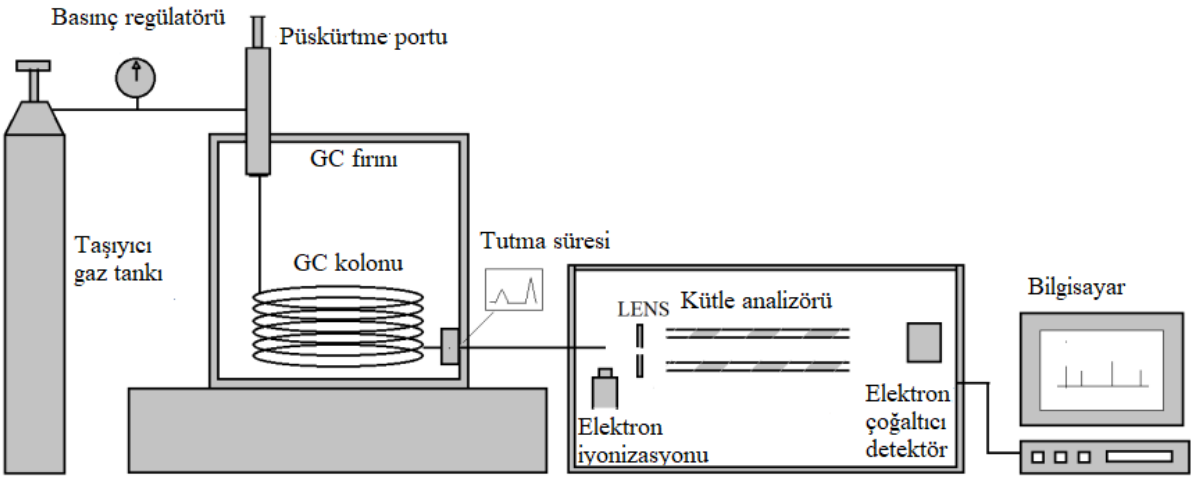
Gönüllülerden ayrı bir idrar kabında olmak üzere üriner süksinat çalışılması amacıyla örnek alındı. Alınan idrar örneklerinin günün herhangi bir saatinde, mesanede yaklaşık 3-4 saat beklemiş olması ve spontan miksiyon yöntemiyle, bol sıvı alımından sakınılarak toplanması sağlandı. Üriner süksinat çalışılmak için alınan idrar örnekleri bekletilmeden örneklerin

çalışılacağı laboratuvara ulaştırılıp santrifüj edildikten sonra analiz öncesine kadar -80℃'de saklandı.

Üriner süksinat analizi, gaz kromatografisi-kütle spektrometri (GC-MS) tekniği kullanılarak yapıldı. GC-MS, bir test numunesindeki farklı maddeleri tanımlamak için gaz kromatografisi ve kütle spektrometrisinin özelliklerini birleştiren analitik bir yöntem olup gaz fazında bulunabilen veya GC ile gazlaştırılabilen numunelerin içeriklerini, numunelerin kütlesine göre ayrılabilmekte ve ileri moleküler tayin ile aydınlatılabilmektedir(156, 157). GC-MS, biyokimyasal çalışmalarda çok bileşenli karışımlardaki element tayininde; gaz fazında bulunan veya gaz haline döndürülebilen örneklerin kütle kromatografisi yöntemi kullanılarak ayrıştırılması ve spektrumlarının belirlenmesi soncunda üst basamak bir moleküler analiz yöntemidir(158). Gaz kromatografisi ile ayrılan numuneler kütle spektrometresine iletilir. Burada kromatogramları alınan numuneler daha sonra spektrumlarına göre ayrıştırılarak daha kesin bir analiz elde edilir(158). GC-MS cihazına ait görsel Şekil 5.2'de gösterilmiştir. GC-MS uygulamaları yaygın olarak (örn. organik asit tayini, kalitatif ve kantitatif bilimsel çalışmalar, uyuşturucu tespiti gibi adli süreçlerde, çevresel analiz veya eser element tayininde) kullanılmaktadır(159). Kütle spektrometresi ayrıca, kromatografik ayırmadan sonra numune içeriğinin nicel olarak aydınlatılması için yöntemi bir üst seviyeye taşır(157). Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS) gibi, bir maddenin küçük miktarlarında bile analiz ve tespit sağlar(157). GC-MS cihazında metot validasyonu yapıldıktan sonra idrar örneklerinden analitik kolon vasıtası ile süksinatın kromatografik ayrımı gerçekleştirildi. Elde edilen üriner süksinat değerleri kreatinin değerine oranlanarak istatistiksel analizde kullanılacak süksinat düzeyleri belirlendi.

Süksinat tayini idrar örneklerinden organik asit tayin metodu modifiye edilerek gerçekleştirildi. İdrar kreatinin tayini Jaffe metodu ile orijinal marka Roche kitleri ile Roche Cobas c 501 analizöründe (Roche Diagnostics, Indianapolis IN) yapıldı. İdrar kreatinin konsantrasyonları belirlenmiş idrarlara 4-fenil butirik asit (Sigma) internal standardı eklenerek örnekler hazırlandı. Örneklerin ön hazırlığında çözünürlüğü sağlamak için NaCI, HCL ve etilasetat ile ekstraksiyon ve kolonda tutulumu sağlamak için *N,O*-Bis (trimethylsilyl) trifluoroacetamide (BSTFA) + TMCS ve piridin ilavesi ile türevlendirildi. Hazırlanan örnekler 30 dakika 80°C'de inkübasyona bırakıldı. Hazırlanan örneklerden 1µL alınarak Thermo Scientific GC-MS (San Jose, CA, USA) cihazında analizleri gerçekleştirildi. Gaz kromatografisi helyum gazı ve 0,25µ organik asit analizine uygun kolon kullanılarak uygulandı. 80°C'de başlayan ayrıştırma 250°C'de 10 dakika tutularak tamamlandı. Sonuçlarda kütle

spektrumları esas alınarak µmol/mol olarak hesaplanarak kreatinine oranlandı. İdrar Süksinat (µmol/L)/ İdrar Kreatinin (mmol/L) = µmol/mmol kreatinin olarak hesaplandı.



Şekil 5.2. Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi blok diyagramı(160)

Çalışma popülasyonunun tümüne 3 günlük idrar günlüğü verildi. Bu formun nasıl doldurulması gerektiği detaylı şekilde anlatıldı. Günlük alınan sıvı miktarı, ortalama idrar hacmi, miksiyon sayısı ve eğer varsa günlük inkontinans sayısı ve inkontinans türüne dair bilgiler kaydedildi. Bu sayede günün hangi saatlerinde inkontinans gerçekleştiği veya öncesinde öksürme, gülme veya ani bir idrar yapma isteği ve yetişememe durumu olup olmadığı sorgulanmış oldu.

Gönüllüler AAM-V8 anketinden aldıkları puana bakılarak hasta ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Buna göre AAM-V8 anketinden 8 ve üzeri alanlar hasta; 7 ve altında bir puan alanlar ise kontrol grubuna dâhil edildi.

Sigara kullanımına dair veri, aktif içici ve sigara içmeyen olmak üzere iki grupta incelendi. Benzer şekilde egzersiz yapma durumu da egzersiz yapanlar ve yapmayanlar olmak üzere iki grupta incelendi.

Obstetrik öykü verilerine bakılıp gravida dikkate alındığında gönüllüler; hiç gebe kalmamış, bir defa gebe kalmış ve birden çok sayıda gebe kalmış olarak sınıflandırıldı. Parite dikkate alındığında ise hiç doğum yapmamış hastalar nullipar, bir kez doğum yapmış hastalar primipar ve birden fazla doğum yapmış hastalar multipar olarak sınıflandırıldı.

Çalışma popülasyonu kapsayan tüm gönüllü grubu menopoz durumuna göre premenopozal ve postmenopozal olmak üzere ikiye ayrıldı. 12 aylık normal adet dönemi boyunca menstrüel periyotları tamamen kesilmiş olan gönüllüler postmenopozal diğerleri ise premenopozal olarak değerlendirildi.

5.4. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizlerde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 for Windows (Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Çalışmanın veri setinin normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak amacıyla öncelikle Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri veri setine uygulanmıştır. Tüm parametrelerin normal dağılımdan anlamlı derecede sapma göstermesi nedeniyle istatistiksel analizde non-parametrik testler uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenlerde ortanca (minimum, maksimum) kategorik değişkenler ise yüzdelikler olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Ki-kare veya Fischer's Exact testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Parametreler için cut-off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilecek hasta sayısı yapılmış benzer çalışmalar doğrultusunda hesaplanmıştır. Buna göre idrar günlüğünde miksiyon sıklığı ile idrarda süksinat düzeylerinin korelasyonunun değerlendirildiği benzer bir çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda örneklem büyüklüğünün 27 olarak alınması ile alfa katsayısının 0.05 ve çalışma gücünün de %95 olacağı tespit edilmiştir (17). Planladığımız çalışmada izlem sırasında olabilecek kayıplar dikkate alındığında çalışmaya toplam 50 hastanın dâhil edilmesi planlanmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 186 gönüllüye AAM-V8 anketi yöneltilerek, gönüllüler AAM (hasta) ve kontrol grubu olmak üzere 2'ye ayrılmışlardır.

Tablo 6.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri (n=186)

Demografik özellikler	**AAM (hasta) grubu (n=81)**	**Kontrol grubu (n=105)**	**p**
Yaş, median (min-maks)	43 (21-73)	33 (21-66)	<0.001
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²), median (min-maks)	26.4 (21.1-32.8)	25.5 (18.9-32.2)	0.017
Parite, median (min-maks)	2 (0-5)	0 (0-4)	<0.001
Gravida, median (min-maks)	2 (0-6)	0 (0-5)	<0.001
Sigara Kullanımı, n (%)	20 (24.7)	40 (38.1)	0.052
Egzersiz Yapma Durumu, n (%)	12 (14.8)	49 (46.7)	<0.001
Premenopozal Gönüllüler, n (%)	60 (74.1)	94 (89.5)	0.005
Postmenopozal Gönüllüler, n (%)	21 (25.9)	11 (10.5)	0.005

AAM (hasta) grubunda median yaş 43 (min: 21, maks: 73) ve median vücut kitle indeksi 26.4 kg/m² iken kontrol grubunda ise median yaş 33 (min: 21, maks: 66), median vücut kitle indeksi 25.5 olarak gözlenmiştir. Burada dikkat çeken nokta hasta ve kontrol grubu arasında VKİ değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmiştir (p=0.017). Kontrol grubunda bulunan 105 gönüllünün 94'ü (%89.5) premenopozal, 11'i (%10.5) ise postmenopozal durumdaydı. AAM grubunda ise bu oranlar sırasıyla 60 (%74.1) premenopozal, 21 (%25.9) ise postmenopozal dönemdeydi. Kontrol grubunda sigara içen kişi sayısı 40 (%38.1) iken, hasta grubunda sigara içen kişi sayısı 20 (%24.7) olarak izlenmiştir. Sigara içme durumlarına göre AAM ve kontrol grubu kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir (p=0.052). Egzersiz yapma durumlarına göre karşılaştırma yapıldığında ise kontrol grubunda 49 (%46.7) kişi, hasta grubunda 12 (%14.8) kişinin egzersiz yaptığı izlendi. İki grup arasında egzersiz yapma oranları bakımından istatistiksel fark görüldü (p<0.001). Bkz. Tablo 6.1.

Tablo 6.2'de AAM ve kontrol grupları arasında UDI-6 envanteri ve bu envanterin altı sorusunun (bkz. Tablo 4.4) her birine karşılık alınan puan, AAM-V8 anketi (bkz. Tablo 4.6) ve

bu anketin her bir sorusuna karşılık gelen puan, IIQ-7 (bkz. Tablo 4.5) ve SSI (bkz. Tablo 4.7) anketlerinden alınan toplam puan karşılaştırılmıştır.

Tabloda görüldüğü üzere günlük alınan sıvı miktarının, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark göstermediği (p=0.393), buna rağmen diğer tüm anketler ve anket sorularına karşılık alınan puanların; günlük miksiyon sayısı, günlük inkontinans sayısı ve günlük idrar hacminin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği gözlenmiştir.

Tablo 6.2. AAM ve kontrol gruplarının karşılaştırılması, ortanca (min-maks)*

	AAM grubu (n=81)	**Kontrol grubu (n=105)**	**p değeri**
UDI-6: Birinci soru**	3 (1-4)	1 (0-3)	<0.001
UDI-6: İkinci soru**	3 (0-4)	0 (0-3)	<0.001
UDI-6: Üçüncü soru**	3 (0-5)	0 (0-4)	<0.001
UDI-6: Dördüncü soru**	3 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
UDI-6: Beşinci soru**	2 (0-4)	0 (0-3)	<0.001
UDI-6: Altıncı soru**	2 (0-4)	0 (0-3)	<0.001
UDI-6**	16 (8-23)	4 (0-10)	<0.001
IIQ-7***	14 (6-21)	2 (0-6)	<0.001
SSI****	9 (4-12)	2 (1-6)	<0.001
AAM-V8: Gündüz sık idrara çıkma	3 (1-5)	1 (0-2)	<0.001
AAM-V8: Rahatsız edici idrar sıkışması	2 (1-5)	0 (0-1)	<0.001
AAM-V8: Ani beklenmedik sıkışma hissi	3 (1-5)	1 (0-1)	<0.001
AAM-V8: Kazara idrar kaçırma	2 (0-5)	1 (0-2)	<0.001
AAM-V8: Gece idrara gitme	2 (0-5)	1 (0-2)	<0.001
AAM-V8: Gece idrar ihtiyacı ile uyanma	2 (0-5)	1 (0-2)	<0.001
AAM-V8: Kontrol edilemez idrar sıkışması	2 (1-5)	1 (0-3)	<0.001
AAM-V8: Sıkışma hissi ile idrar kaçırma	1 (0-5)	0 (0-1)	0.0012
AAM-V8*****	20 (8-35)	6 (1-7)	<0.001
Günlük Miksiyon sayısı	9 (7-15)	7 (3-11)	<0.001
Günlük İnkontinans Sayısı	1 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
Alınan Günlük Sıvı (cc)	3200 (1900-4500)	3000 (1900-4400)	0.393
Günlük İdrar hacmi	3000 (2000-4200)	3200 (2300-4200)	<0.001

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır
** Bkz. Tablo 4.4
*** Bkz. Tablo 4.5
**** Bkz. Tablo 4.7
***** Bkz. Tablo 4.6

AAM (hasta) grubunda UDI-6 total skoruna ait ortanca değer 16 (8-23) olarak gözlenmişken bu değer kontrol grubunda 4 (0-10)'tür. UDI-6 envanterine ait 6 sorunun tamamında hasta grubunda ortanca değerler daha yüksek izlenmiştir. Benzer şekilde AAM-V8 anketinden alınan total skor ve bu ankete ait 8 soruya karşılık alınan her bir puan yine hasta grubunda ortanca değer bakımından daha yüksek görülmüştür.

IIQ-7 ve SSI'ne karşılık alınan total skorlara ait ortanca değerler hasta grubunda sırasıyla 14 (16-21) ve 9 (4-12) iken bu değerler kontrol grubunda 4 (0-10) ve 2 (0-6) olarak izlenmiştir.

İdrar günlüklerinden elde edilen veriler olan günlük miksiyon sayısı, inkontinans sayısı, alınan sıvı miktarı ve idrar hacmi bakımından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında Tablo 6.2'de görüldüğü üzere günlük alınan sıvı miktarı dışında diğer 3 parametre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık göstermiştir (p=0.001).

Tablo 6.3. Egzersiz yapma ve sigara içme durumunun gruplardaki dağılımı

	AAM grubu (n=81) n (%)	Kontrol grubu (n=105) n (%)	Toplam (n=186) n (%)
Egzersiz Yapanlar	12 (14.8)	49 (46.7)	61 (32.8)
Egzersiz Yapmayanlar	69 (85.2)	56 (53.3)	125 (67.2)
Sigara İçenler	20 (24.7)	40 (38.1)	60 (32.2)
Sigara İçmeyenler	61 (75.3)	65 (61.9)	126 (67.7)

Tablo 6.3'te hasta ve kontrol grupları arasında egzersiz yapma durumları gösterilmiştir. 186 gönüllüden egzersiz yapan kişi sayısı 61 (%32.8) olarak tespit edilmiştir. Egzersiz yapanların oranı kontrol grubunda %46.7 iken hasta grubunda bu oran %14.8'dir.

Sigara içme durumlarına göre gruplara bakıldığında kontrol grubunda sigara içme oranı %38.1 iken hata grubunda %24.7 olarak tespit edilmiştir. Bkz. Tablo 6.3.

AAM ve kontrol grupları arasında yapılan ki kare istatistiksel analizinde, AAM grubunda gebelik sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür, χ^2(sd=2, n=105)=32.0, p<0.05. Kontrol grubunda hiç gebe kalmayan kişi sayısı 44 (%41.9), bir defa gebe kalan kişi sayısı 20 (%19), birden daha fazla sayıda gebe kalan kişi sayısı ise 41 (%39)'dir. AAM grubunda hiç gebelik yaşamayan kişi sayısı 6 (%7.4), bir defa gebelik yaşayan kişi sayısı 13 (%16), birden çok gebelik yaşayan kişi sayısı ise 62 (%76.5) olarak görülmüştür. Bkz. Tablo 6.4.

Tablo 6.4. AAM (hasta) ve kontrol gruplarının gebelik durumlarına göre karşılaştırılması*

	AAM grubu (n=81) n (%)	Kontrol grubu (n=105) n (%)	Total (n=186) n (%)
Gravida 0	6 (7.4)	44 (41.9)	59 (31.7)
Gravida 1	13 (16)	20 (19)	24 (12.9)
Gravida (2+3+4+5+6)	62 (76.6)	41 (%39)	103 (55.4

*Pearson Ki-kare analizi kullanılmıştır.

Doğum sayılarını karşılaştırmak için yapılan ki kare analizinde gruplar arasında gebelik sayılarında olduğu gibi anlamlı fark izlenmiştir χ^2 (sd=2, n=105)=39.1, p<0.05. Bkz. Tablo 6.5.

Tablo 6.5. AAM (hasta) ve kontrol gruplarının doğum durumlarına göre karşılaştırılması*

	AAM grubu (n=81) n (%)	Kontrol grubu (n=105) n (%)	Total (n=186) n (%)
Nullipar	6 (7.4)	53 (50.5)	59 (31.7)
Primipar	22 (27.2)	16 (15.2)	38 (20.4)
Multipar	53 (65.4)	36 (34.3)	89 (47.8)

*Pearson Ki-kare analizi kullanılmıştır.

Spearman korelasyon analizi yapılan gebelik gruplarında süksinat değerleri bakımından istatistiksel ölçüde anlamlı fark izlenmemesine rağmen (p=0.70); süksinat ortanca değeri hiç gebe kalmayan gönüllülerde 2.52 (0.49-10.50), bir defa gebelik yaşayanlarda 2.46 (0.69-23.58) ve birden çok gebelik yaşayanlarda ise 2.8 (0.52-16.13) olarak izlenmiştir. Bkz. Tablo 6.6.

Tablo 6.6. Gebelik gruplarında süksinat ortanca değerleri (Süksinat µmol/mmol kreatinin)

Gravida	N	Median	Minimum	Maximum
G_0	50	2.5200	.49	10.50
G_1	33	2.4600	.69	23.58
$G_{2,3,4,5,6}$	103	2.8000	.52	16.13
Total	186	2.7050	.49	23.58

Gebelik durumları ile süksinat düzeyi arasındaki ilişkiye benzer şekilde gönüllülerin tümüne yapılan Spearman korelasyon analizine göre doğum sayıları ile süksinat düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmemiştir (p=0.275). Bununla beraber nullipar gönüllülerde süksinat ortanca değeri 2.52 (0.49-10.50), primipar gönüllülerde 2.53 (0.85-23.58) ve multipar gönüllülerde ise 2.89 (0.52-16.13) olarak izlenmiştir. Bkz. Tablo 6.7.

Tablo 6.7. Doğum gruplarında süksinat ortanca değerleri (Süksinat µmol/mmol kre)

Parite	N	Ortanca	Minimum	Maximum
Nullipar	59	2.5200	.49	10.50
Primipar	38	2.5300	.85	23.58
Multipar	89	2.8900	.52	16.13
Total	186	2.7050	.49	23.58

Süksinat değerleri bakımından AAM ve kontrol grupları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu (p<0.001). Bkz. Tablo 6.8. AAM grubunun üriner süksinat düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü. Egzersiz yapma durumuna göre tüm katılımcılar egzersiz yapanlar ve egzersiz yapmayanalar olarak ikiye ayrılıp gruplar karşılaştırıldığında ise gruplar arasında süksinat düzeyi bakımından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p<0.001). Egzersiz yapanlarda süksinat düzeyi daha yüksek bulundu. Bkz. Tablo 6.8.

Sigara içme durumuna göre katılımcılar, sigara içenler ve sigara içemeyenler olarak ikiye ayrılıp bu gruplar karşılaştırıldığında üriner süksinat düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemesine rağmen, sigara kullanan grupta ortanca değerin daha yüksek olduğu görüldü (p=0.275). Bkz. Tablo 6.8.

Tüm gönüllüler arasında menopoz durumuna göre yapılan gruplandırmada ise premenopozal dönemde olanlar ile postmenopozal dönemde olanlara arasında süksinat seviyesi bakımından istatistiksel açıdan fark izlenmedi (p=0.540). Bununla birlikte premenopozal gönüllülerde süksinat ortanca değeri daha yüksek izlendi. Bkz. Tablo 6.8.

Tablo 6.8. Gruplar arasında süksinat düzeyinin karşılaştırılması, ortanca (min-maks)

	Süksinat, Ortanca (min-maks) (µmol/mmol kreatinin)	**p**
Klinik Tablo		
AAM grubu (n=81)	3.25 (0.96-22.5)	<0.001
Kontrol grubu (n=105)	2.17 (0.49-23.58)	
Egzersiz durumu		
Egzersiz yapan (n=61)	3.29 (1.06-23.58)	<0.001
Egzersiz yapmayan (n=125)	2.25 (0.49-22.05)	
Sigara kullanımı		
Sigara İçen (n=60)	2.90 (0.52-23.58)	0.275
Sigara İçmeyen (n=126)	2.62 (0.49-22.05)	
Menopozal durum		
Premenopoz (n=154)	2.73 (0.49-23.58)	0.540
Postmenopoz (n=32)	2.48 (0.52-14.14)	

Tablo 6.9. Kontrol grubundaki değişkenlerin Spearman Korelasyon analizi (n=105)

	Süksinat (µmol/mmol kreatinin)	
	r (Korelasyon katsayısı)	**p değeri**
Yaş	-0.223	0.022
VKİ (kg/m²)	-0.233	0.017
Gravida	-0.177	0.071
Parite	-0.160	0.105
UDI-6	0.439**	0.001
UDI-6: Birinci Soru***	0.391**	0.001
UDI-6: İkinci Soru***	0.098	0.319
UDI-6: Üçüncü Soru***	0.040	0.683
UDI-6: Dördüncü Soru ***	-0.018	0.852
UDI-6: Beşinci Soru***	0.196*	0.045
UDI-6: Altıncı Soru ***	0.124	0.209
IIQ-7	0.136	0.166
SSI	0.315**	<0.001
AAM-V8	0.354**	<0.001
AAM-V8: Rahatsız edici idrar sıkışması	0.284**	0.003
AAM-V8: Ani beklenmedik sıkışma hissi	0.173	0.078
AAM-V8: Kazara idrar kaçırma	0.023	0.817
AAM-V8: Gece idrara gitme	-0.115	0.242
AAM-V8: Gündüz sık idrara çıkma	0.380**	0.001
AAM-V8: Gece idrar ihtiyacı ile uyanma	-0.020	0.843
AAM-V8: Kontrol edilemez idrar sıkışması	0.070	0.475
AAM-V8: Sıkışma hissi ile idrar kaçırma	0.084	0.395
Günlük Miksiyon Sayısı	0.243*	0.013
Alınan Günlük Sıvı (cc)	0.379**	<0.001
Günlük İnkontinas Sayısı	0.293**	0.002
Günlük İdrar hacmi (cc)	0.151	0.125

*: Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (2-yönlü).
**: Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (2-yönlü).
***: Bkz. Tablo 4.4.

AAM ve kontrol gruplarına ait üriner süksinat (µmol/mmol kreatinin) düzeyleri ile VKİ, gravida, parite gibi demografik veriler ve UDI-6, IIQ-7, SSI, AAM-V8, 3 günlük idrar günlüklerinden alınan veriler Spearman korelasyon analizi ile karşılaştırılmıştır. Bkz. Tablo 6.9 ve Tablo 6.10.

Öncelikle kontrol grubuna ait Spearman korelasyon analizlerinin gösterildiği Tablo 6.9 incelendiğinde üriner süksinat düzeyi ile VKİ arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu görülmektedir (p=0.017). Ancak parite ve gravida ile üriner süksinat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Yaş ile süksinat arasındaki korelasyon katsayısı -0.223 olup p değeri 0.022'dir.

Kontrol grubunda UDI-6'dan alınan total skor ile üriner süksinat düzeyi arasındaki ilişki pozitif yönlü, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001). UDI-6 envanterine ait sorulara karşılık alınan puanlar, Spearman korelasyon analizi ile üriner süksinat düzeyi ile karşılaştırıldığında yalnızca birinci soru olan ve sık idrara çıkma durumunu sorgulayan soru (Sık sık idrara çıkmayı sıklıkla yaşıyor musunuz?) ile beşinci soru olan mesaneyi boşaltmada zorluk çekme durumunu sorgulayan sorunun (İdrar torbanızı boşaltmada zorluk sıklıkla oluyor mu?) süksinat düzeyi ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu görülür. Bu ilişki birinci soru için pozitif yönlü ve orta kuvvette bir ilişki (p<0.001) iken beşinci soru için yine pozitif yönlü ancak zayıf kuvvette bir ilişkidir (p=0.045). UDI-6'ya ait diğer 4 soru (bkz. Tablo 4.4) ile süksinat düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadığı gözlenmiştir.

Kontrol grubunda IIQ-7 anketinden alınan toplam skor ile üriner süksinat düzeyleri arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon analizi ile bakılmış ancak istatistiksel ölçüde anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p=0.166). Bkz. Tablo 6.9. Ancak üriner inkontinansın ciddiyetini değerlendiren bir anket olan SSI ve bu anketten alınan toplam skor ile üriner inkontinans düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta derecede kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (p=0.001).

Kontrol grubunda, üriner süksinat düzeyi ile AAM-V8 anketinden alınan toplam skor arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (p=0.001). Bu ankete ait sekiz soru ile üriner süksinat düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile araştırılmıştır. Üriner süksinat düzeyinin, ankete ait "Rahatsız edici idrar sıkışması" maddesi ve "Gündüz sık idrara çıkma" maddesi ile arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.003 ve p= 0.001). Bkz. Tablo 6.9. Ankete ait diğer altı sorunun üriner süksinat ile istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir ilişkisi tespit edilmemiştir.

Kontrol grubunda son olarak üriner süksinat ile 3 günlük idrar günlüklerinden alınan veriler Spearman korelasyon analizi ile karşılaştırılmıştır. Burada günlük idrar hacmi dışındaki parametreler süksinat düzeyi ile ilişkili tespit edilmiştir. Süksinat düzeyi ile günlük miksiyon sayısı arasında zayıf kuvvetli pozitif yönlü (p=0.013), günlük alınan sıvı miktarı arasında orta kuvvetli pozitif yönlü (p=0.001), günlük inkontinans sayısı arasında zayıf kuvvetli pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (p=0.002).

Kontrol grubunda olduğu gibi AAM (hasta) grubunda da ayrı ayrı üriner süksinat düzeyi ile VKİ, gravida, parite, anketler ve idrar günlüklerine ait veriler Spearman korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. Bkz. Tablo 6.10.

AAM grubunda üriner süksinat düzeyi ile yaş, VKİ, gravida ve parite arasından yapılan analize göre bu üç parametrenin hiçbiri ile süksinat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşan bir ilişki saptanmadı (p=0.715, p=0.069, p=0.961, p= 0.660).

AAM grubunda UDI-6 toplam skoru ile süksinat düzeyi arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde, ilişkinin korelasyon katsayısının pozitif yönlü, orta kuvvette ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p=0.001). Bkz. Tablo 6.10. UDI-6 envanterine ait sorulardan alınan puanlar ile üriner süksinat düzeyi arasındaki ilişkilere bakıldığında AAM grubunda, yalnızca beşinci soru olan ve mesaneyi boşaltmada zorluk durumunu sorgulayan sorunun (İdrar torbanızı boşaltmada zorluk sıklıkla oluyor mu?) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, korelasyon katsayısının ise zayıf kuvvette, pozitif yönlü olduğu görülmüştür (p=0.038). Diğer beş sorunun teker teker süksinat ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı istatistiksel ilişkinin olmadığı görülmüştür. Bkz. Tablo 6.10.

Tablo 6.10. AAM (hasta) grubundaki değişkenlerin Spearman Korelasyon analizi (n=81)

	Süksinat (µmol/mmol kreatinin)	
	r (korelasyon katsayısı)	**p değeri**
Yaş	-0.041	0.715
VKİ (kg/m²)	0.203	0.069
Gravida	0.005	0.961
Parite	0.050	0.660
UDI-6	0.358**	0.001
UDI-6: Birinci Soru***	0.201	0.072
UDI-6: İkinci Soru***	0.191	0.087
UDI-6: Üçüncü Soru***	0.101	0.371
UDI-6: Dördüncü Soru***	0.187	0.094
UDI-6: Beşinci Soru***	0.231*	0.038
UDI-6: Altıncı Soru***	0.174	0.121
IIQ-7	0.421**	0.001
SSI	0.58	0.607
AAM-V8	0.051	0.650
AAM-V8: Rahatsız edici idrar sıkışması	-0.051	0.654
AAM-V8: Ani beklenmedik Sıkışma hissi	-0.083	0.464
AAM-V8: Kazara idrar kaçırma	0.080	0.478
AAM-V8: Gece idrara gitme	0.058	0.609
AAM-V8: Gündüz sık idrara çıkma	0.129	0.252
AAM-V8: Gece idrar ihtiyacı ile uyanma	-0.089	0.428
AAM-V8: Kontrol edilemez idrar sıkışması	0.137	0.222
AAM-V8: Sıkışma hissi ile idrar kaçırma	0.110	0.328
Günlük Miksiyon Sayısı	0.164	0.145
Alınan Günlük Sıvı (cc)	0.254*	0.022
Günlük İnkontinans Sayısı	0.177	0.114
Günlük İdrar hacmi (cc)	0.210	0.060

*: Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (2-yönlü).
**: Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (2-yönlü).
***: Bkz. Tablo 4.4.

AAM grubunda; üriner inkontinansın yaşam kalitesi üzerine olan etkisini sorgulayan ve değerlendiren anketler olan IIQ-7 ve SSI ile üriner süksinat düzeyi arasından ilişkiye bakıldığında; IIQ-7'den alınan toplam skor ile süksinat düzeyi arasında orta kuvvette, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir (p=0.001). Buna benzer bir istatistiksel anlamlı ilişki SSI toplam skoru ile süksinat arasında tespit edilememiştir (p=0.607). Bkz. Tablo 6.10.

AAM grubunda, AAM-V8 anketinden alınan toplam puan ve bu ankete ait sekiz sorunun her birinden alınan puanlar ile üriner süksinat düzeyi arasından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bkz. Tablo 6.10.

AAM grubunda, üç günlük idrar günlüklerinden elde edilen verilere bakıldığında; üriner süksinat düzeyi ile günlük alınan sıvı miktarının zayıf kuvvette, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamı olduğu görülmüştür (p=0.022). Diğer parametreler olan günlük miksiyon sayısı, inkontinans sayısı ve idrar hacminin süksinat düzeyi ile anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Bkz. Tablo 6.10.

Tablo 6.11'de çalışma grubundaki tüm gönüllüler üzerinde yapılan üriner süksinat düzeyi ile çalışmada araştırılan başlıca parametrelerin Spearman Korelasyon analizinin sonuçları gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde süksinat düzeyi ile yaş, VKİ, gravida veya parite arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilebilecek bir ilişki olmadığı görülür.

UDI-6 envanterinden alınan toplam puan ile süksinat düzeyi arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile araştırıldığında, ilişkinin pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülür (p=0.001). UDI-6 envanterine ait her bir sorudan alınan puanın yine üriner süksinat düzeyi ile ilişkisine bakıldığında altı sorunun tümünün istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon ile süksinat düzeyine etki ettiği görülmektedir. Bu sorulardan idrara çıkma sıklığını sorgulayan birinci soru; acil tuvalete gitme ihtiyacını sorgulayan ikinci soru ve mesaneyi boşaltmada zorluk olup olmadığını sorgulayan beşinci soru orta düzeyde bir korelasyon ile süksinat düzeyi ile ilişki göstermiştir. Ancak stres üriner inkontinansı sorgulayan üçüncü soru; damlama tarzında idrar kaçırmayı sorgulayan dördüncü soru ve pelvik ağrı/kasık ağrısını sorgulayan altıncı sorular ile üriner süksinat düzeyi arasında zayıf kuvvette istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Bkz. Tablo 6.11.

Tüm gönüllülere ait IIQ-7 ve SSI'nden elde edilen toplam skorların üriner süksinat düzeyi ile ilişkisi orta düzeyde korelasyon gösteren, pozitif yönlü ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkidir (p=0.001, p=0.001). Bkz. Tablo 6.11.

AAM-V8 anketinden alınan total puan ve bu ankete ait sekiz sorunun her birinden alınan puanlar ile üriner süksinat düzeyi tüm gönüllü popülasyonunda Spearman Korelasyon analizi

ile karşılaştırıldığında tüm parametrelerin istatistiksel açıdan anlamlı derecede süksinat düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu parametrelerden AAM-V8'e ait total puan ve "Rahatsız edici idrar sıkışması" maddesi ile "Gündüz sık idrara çıkma" maddesine ait puanların süksinat düzeyi ile ilişkisi orta kuvvette korelasyon gösterirken; diğer altı parametrenin zayıf kuvvette korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bkz. Tablo 6.11.

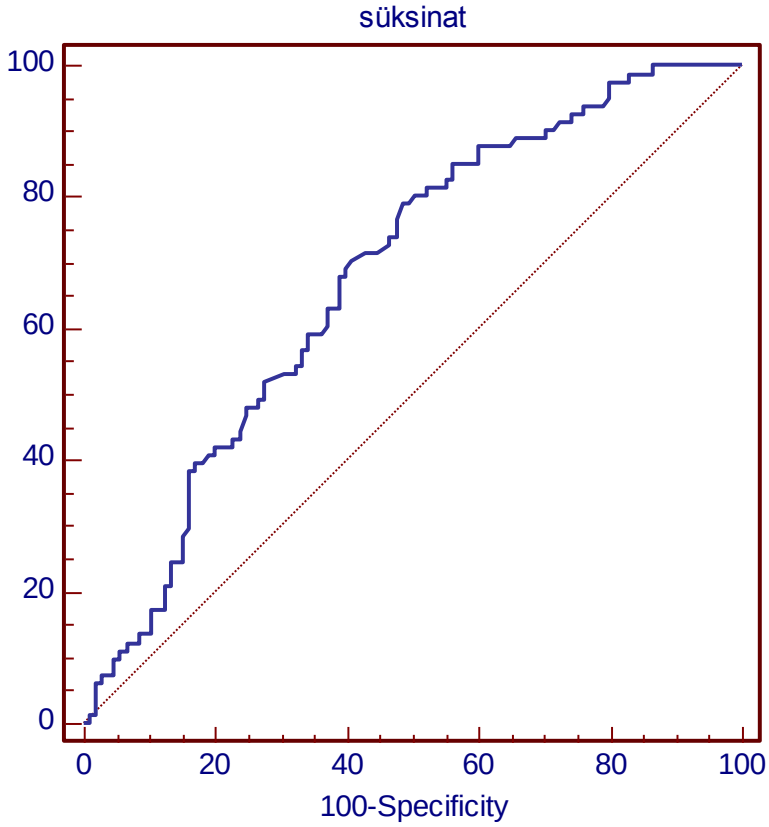
İdrar günlüklerinden elde edilen verilerin, tüm gönüllü gurubunda süksinat düzeyi ile ilişkisine Spearman Korelasyon analizi ile bakıldığında bu dört parametreden günlük idrar hacmi dışında tümünün süksinat düzeyi ile orta kuvvette pozitif yönlü ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Bkz. Tablo 6.11.

Tablo 6.11. Gönüllülerin tamamı üzerinde yapılan Spearman Korelasyon analizi sonuçlarına göre değişkenlerin üriner süksinat düzeyi ile ilişkisi (n=186)

	Süksinat (µmol/mmol kreatinin)	
	r (korelasyon katsayısı)	**p değeri**
Yaş	-0.0.25	0.740
VKİ (kg/m²)	0.003	0.973
Gravida	0.040	0.584
Parite	0.051	0.493
UDI-6	0.452**	0.001
UDI-6: Birinci Soru***	0.423**	0.001
UDI-6: İkinci Soru***	0.320**	0.001
UDI-6: Üçüncü Soru***	0.278*	0.001
UDI-6: Dördüncü Soru***	0.273*	0.001
UDI-6: Beşinci Soru***	0.345**	0.001
UDI-6: Altıncı Soru***	0.276*	0.001
IIQ-7	0.373**	0.001
SSI	0.375**	0.001
AAM-V8	0.380**	0.001
AAM-V8: Rahatsız edici idrar sıkışması	0.336**	0.001
AAM-V8: Ani beklenmedik sıkışma hissi	0.292*	0.001
AAM-V8: Kazara idrar kaçırma	0.251*	0.001
AAM-V8: Gece idrara gitme	0.163*	0.026
AAM-V8: Gündüz sık idrara çıkma	0.403**	0.001
AAM-V8: Gece idrar ihtiyacı ile uyanma	0.173*	0.018
AAM-V8: Kontrol edilemez idrar sıkışması	0.298*	0.001
AAM-V8: Sıkışma hissi ile idrar kaçırma	0.273*	0.001
Günlük Miksiyon Sayısı	0.343**	0.001
Alınan Günlük Sıvı (cc)	0.325**	0.001
Günlük İnkontinans Sayısı	0.375**	0.001
Günlük İdrar hacmi (cc)	0.078	0.290

*: Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (2-yönlü).
**: Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (2-yönlü).
***: Bkz. Tablo 4.4.

Gruplar arasında, AAM sendromu tanısı koymaya yönelik üriner süksinat değerinin cut-off noktasını belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. Bkz. Şekil 6.1. Bu analize göre AAM sendromu tanısı koymaya yeterli üriner süksinat cut-off değeri 2.19 olarak ölçülmüştür (Eğri altındaki alan %67.8 ve p<0.001).



Şekil 6.1. Süksinata ait ROC analizi

Tablo 6.12. Süksinata ait ROC analizi tablosu

Risk Faktörü	AUC (95% CI)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesfite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Süksinat	0.678 (0.605-0.744)	2.19	0,0001	79.01	51.43	55.7	76.1

Kısaltmalar: PPD, pozitif prediktif değer; NPD, negatif prediktif değer; AUC, eğri altındaki alan

Tablo 6.12'de üriner süksinat düzeyinin ROC analizine ait veriler sunulmaktadır. ROC analizi, AAM sendromu için üriner süksinatın AUC'sinin %67.8 (%95 CI, 0.605-0.744) olduğunu; sensitivitesinin %79.01; spesifitesinin ise %51.43; cut-off değerinin 2.19 olduğunu göstermiştir.

7. TARTIŞMA

Aşırı aktif mesane sendromunun tanımını Uluslararası Kontinans Derneği (ICS); üriner sistem enfeksiyonu veya diğer belirgin patolojilerin yokluğunda, urgency inkontinansın eşlik etmesine göre yaş veya kuru olabilen, gün içi idrara çıkma sıklığında artış ve gece idrar ihtiyacı ile uyanmanın (nokturi) görüldüğü bir patoloji olarak yapmaktadır(9). Günümüzde aşırı aktif mesane sendromunun tanısı klinik bulgulara bakılarak veya hasta yorumuna dayalı subjektif anket formları yardımı ile konulmaktadır. Ürodinamik çalışma yapılarak da hastalarda detrusor aşırı aktivitesi (DAA) tespiti ile AAM sendromu tanısında faydalı bilgiler elde edilebilir; ancak ürodinamik çalışmaların hem invaziv niteliği nedeniyle hasta uyumunu sağlamakta yaşanan güçlükler hem de tüm AAM hastalarında DAA'nin görülmemesi nedeniyle kullanımı yaygın değildir(161).

Yaşam süresini kısaltmamakla birlikte yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle tanının doğru şekilde konulup uygun tedavi modalitelerinin uygulanması önem arz etmektedir(162). Bu bakımdan aşırı aktif mesane sendromunun tanısında ve takibinde, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılabilecek objektif bir laboratuvar parametresine yönelik çalışmalar halen net bir sonuca varmamıştır(163). Şimdiye kadar bu amaçla yapılan çalışmalarda, AAM'nin ilişkili olduğu düşünülen diğer patolojiler de göz önünde bulundurularak vücutta kronik inflamasyon ile ilişkili olabilecek serum biobelirteçleri, veya üriner metabolitler üzerinde yoğunlaşılmış ancak klinik önem kazanabilmiş bir parametre üzerinde konsensüs sağlanamamıştır(17). Örneğin MetS tanılı hastalarda görülen metabolik dengesizlik ve Krebs Siklusu'na ait metabolitlerin patolojik hücre yanıtına neden olarak AAM'nin patofizyolojisinde rol aldığına dair çalışmalar vardır(17). AAM patofizyolojisi göz önüne alınarak yapılan diğer çalışmalarda detrusor kası ve ürotelyum tarafından da üretilen; sinir liflerinin gelişimi ve devamlılığında görevli olan nöral büyüme faktörünün (NGF) AAM sendromu etiyolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir(163). Benzer mekanizmalar ile ürotelyal epitelden salınan adenozin trifosfat (ATP) ve nitrik oksit (NO) moleküllerinden ATP'nin mesane kontraksiyonu üzerinde pozitif, NO'in ise negatif etkisi olduğu bulunmuş; buna göre üriner ATP/NO oranının mesane disfonksiyonu üzerinde rol oynayabileceği düşünülmüştür(164). Bu noktadan hareket ederek Sugaya ve arkadaşları, AAM sendromlu hastalarda alt üriner yol semptomları ile üriner ATP düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemiş; hastalara alfa-1 reseptör antagonisti veya antimuskarinik ajanlar ile tedavi verildikten sonra bakılan idrar analizlerinde üriner ATP/kreatinin düzeyinin azaldığını görmüştür(165).

Hastalıkların erken tanı ve prognozunu belirlemede; erken tespit ve altta yatan etiyolojiyi değerlendirmede üriner metabolit analizi yaparak, elde edilen sonuçlara göre bu metabolitlerin biyobelirteç olarak kullanılması uzun bir süredir kullanılmaktadır(17). Tanısının subjektif yakınmalara bağlı olması ve net olarak ortaya konulmasındaki güçlükler nedeniyle, AAM sendromunun serum veya üriner kökenli bir biyobelirteç ile ortaya konulmasındaki ihtiyaç artmaktadır. Mossa ve arkadaşlarının 50-80 yaş arası bir kadın grubunda yaptıkları çalışmada sitrik asit döngüsü, oksidatif stres ve ketozis ile ilişkili bazı üriner metabolitlerin aşırı aktif mesanenin ciddiyetini öngörmede faydalı olabileceğini ortaya koymuştur(17). Aynı çalışmada, üriner süksinat düzeyinin AAM grubunda hafif miktarda artmış olduğu fakat semptomlarla ilişki göstermediği; ancak kontrol grubunda süksinat düzeyinin semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üriner sitrat ve α-ketoglutarat seviyelerinin şizofreninin semptomatolojisi ile ilişkili olabileceğini dolayısıyla şizofreninin tedavi etkinliğini öngörmede ve takipte faydalı biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini belirtmiştir(166). Majör depresif bozukluk tanılı hastalarda üriner malonik asit düzeyinin artmış olduğu tespit edilmiştir(167). Benzer şekilde, daha önce yapılan çalışmalarda bir sitrik asit döngüsü (TCA) ara molekülü olan süksinatın metabolik sendrom, hipertansiyon ve karaciğer fibroz patofizyolojisinde rol oynadığı; ürotelyal epitelde bulunan GPR91 reseptörü ile mesane fizyolojisinde etkin şekilde görev yaptığı bilinmektedir(17). AAM sendromu tanısındaki ihtiyaca yönelik olarak, çalışmamızda kapsamlı bir literatür taraması ve kaynak incelemesi sonrası üriner süksinat düzeyinin aşırı aktif mesane yakınmaları olan hastalarda artmış ve yakınmaların şiddeti ile üriner süksinat düzeyinin ilişkili olabileceğini araştırdık.

Daha önceden yalnızca pasif bariyer görevi olduğu düşünülen mesane ürotelyumunun güncel çalışmalarda duyusal fonksiyonları olduğu da tespit edilmiş; ürotelyal epitele ait hücrelerin, fiziksel ve kimyasal uyaranlara yanıt olarak çeşitli hücresel sinyal moleküllerini salgılayan reseptörleri eksprese ettiği bulunmuştur(168, 169). Bu sinyal moleküllerinin mesane fizyolojisini ve fonksiyonlarını düzenlemede görevli olduğu Chai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulunmuştur(170). Ürotelyal epitelde eksiklik, hasar veya işlev bozukluğu, mesanenin uyaranlara normalin üzerinde bir cevap üretmesine neden olduğu; bu durumun ise ürotelyumun mesane kontraktilitesi üzerinde önemli bir inhibitör etkisi olduğu sonucuna varılmıştır(171, 172). Yine ürotelyum ve detrusor kas kontraktilitesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Hawthorn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ürotelyumun detrusor kasından önemli ölçüde daha fazla metabolik aktivite gösterdiği tespit edilmiş; buradan hareketle ürotelyumun metabolik stres ve iskemiye karşı daha hassas olduğu sonucuna varılmıştır(172).

1990 yılında başlayan insan genom haritasının çıkarılması, birçok yeni G proteinine bağlı reseptörün klonlanmasını, endojen ligandlarının tanımlanmasını (deorfanizasyon) ve karakterizasyonunun yapılmasını sağladı(173). 2001 yılında, kromozom 3q24-3q25 üzerinde dördü GPR86, GPR87, H963 ve GPR91 olan altı adet yetim reseptör (endojen ligandı henüz tespit edilmemiş reseptör) tanımlanmıştır(174). Bu reseptörlerden GPR91, P2Y purinoreseptör ailesi ile yüksek sekans homolojisi göstermiş olup; GPR91'in purinerjik moleküller tarafından aktive edilmesi bekleniyordu(173). Ancak sonuç beklendiği gibi olmadı ve He ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GPR91 reseptörünün spesifik olarak süksinat tarafından aktive edildiği bulundu(175). GPR91'in süksinat için spesifik bir reseptör olarak keşfi ve ardından yapılan çalışmalar, süksinat-GPR91 kompleksinin inflamasyon, iskemi, hipoksi, hiperglisemi gibi lokal stres durumlarında rolü olduğunu ortaya koymuş; bununla beraber GPR91'in normal fizyolojik koşullardan daha yüksek seviyelerde süksinata yanıt veren ve kan hücreleri, adipoz doku, karaciğer, retina, böbrek, mesane epiteli ve muhtemelen birçok diğer başka dokuda bulundan G proteinine bağlı bir reseptör olduğu tespit edilmiştir(173). Mossa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GPR91'in ligandı olan süksinat ile bağlanıp aktive olması durumunda vücuttaki lokalizasyona göre; böbrek üstü bezinde hipertansiyon, retinada diyabetik neovaskülarizasyon, karaciğerde iskemi kaynaklı fibroz, kalpte iskemik apopitoz, adipositlerde lipoliz inhibisyonu gibi birçok patofizyolojik sonuç ile ilişkili olduğu ortaya çıkartılmıştır(18). Aynı çalışmada GPR91'in aktivasyonunu indüklemek için süksinatın tahmini yarı-maksimum yanıt konsantrasyonlarının, insanda 56 ± 8 μM, farede ise 28 ± 5 μM olması gerektiği ortaya konulmuştur.

Süksinat, ilk olarak 1546 yılında Georgius Agricola tarafından amber otundan elde edilmiş; süksinat dehidrojenaz enziminin metabolik önemi ve bu enzim vasıtası ile süksinatın fumarata dönüşümü 20. yüzyılın ilk yarısında Albert Szent-Györgyi tarafından tariflenmiş; son olarak Hans Krebs tarafından sitrik asit döngüsüne (TCA) sitrat, izositrat ve α-ketoglutarat eklenerek süksinat-fumarat-malat-oksaloasetat yolu tamamlanmıştır(176). Bu şekilde süksinat, metabolizmadaki en önemli döngüsel yollardan biri olan Krebs Siklusu'na ve birçok anabolik sürecin başlangıç noktasına yerleştirilmiş oldu(177). Bununla birlikte, süksinat, metabolik yolların ortak noktasında lokalize olduğundan, solunum zincirine sadece iki hidrojenin temininden sorumlu, süksinat dehidrojenaz için basit bir substrat değildir(176).

Süksinatın; metabolizmada süksinat dehidrojenaz enzimi yapısında yer alarak hem sitrik asit siklusunda hem de elektron transport zincirinde; substrat düzeyinde ATP sentezinde; keton cisimciklerinin kullanımında; hem metabolizmasında; gama amino butirik asit (GABA) döngüsünde; GPR91 reseptörü üzerinden sinyal iletiminde; immun hücre metabolizmasında rol

alarak inflamasyonda; mitokondride reaktif oksijen radikallerinin homeostazında ve tümör oluşum mekanizmalarında aktif olarak yer aldığı tespit edilmiştir(176).

Daha önce yapılan çalışmalarda süksinatın, reseptörü GPR91 üzerinden birçok hastalığın fizyopatolojisinde yer aldığının gösterilmiş olması, ürotelyal epitelde GPR91 reseptörlerinin varlığı ve AAM yakınmaları olan hastalarda süksinatın bir biyobelirteç olma ihtimali bizi bu çalışmayı yapma konusunda teşvik etti. Mossa ve arkadaşlarının AAM sendromunda sitrik asit döngüsü, ketozis ve oksidatif strese ait metabolitlerin üriner düzeyinin hastalığın şiddetini belirlemede faydalı olabiceğini öngören çalışmasında gruplar hasta ve kontrol olarak ikiye ayrılmıştı; ancak çalışmada metabolik sendrom bir dışlama kriteri olarak belirlenmemişti. Daha önce belirtildiği üzere MetS'un patofizyolojisinde süksinatın rolüne dair net bilgiler bulunmaktadır. Buradan hareketle biz çalışmamızda daha önce metabolik sendrom veya hipertansiyon tanısı alan ve tedavi uygulanan gönüllüleri çalışma dışında bıraktık. Süksinatın patofizyolojisi ile ilişkili olduğu net olarak ortaya konulan durumları çalışma dışında bırakarak sadece süksinat ve AAM ilişkisine odaklandık. Bu yönüyle çalışmamız; süksinatın üriner düzeyinin, AAM sendromunun tanı, takip ve prognozunu belirlemede faydalı ve kullanılabilir bir parametre olma durumunu ve gücünü ortaya çıkarmaya odaklanmıştır.

Çalışmaya başlarken ilk aşamada gönüllülere UDI-6 ve IIQ-7 anketleri yöneltilerek çalışma popülasyonunda üriner inkontinans sorgulaması ve bu durumun gönüllülerin hayat kalitesi üzerine etkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Ardından gönüllülere inkontinans şiddet indeksi (SSI) anket formu yöneltilmiş ve bu anket sonuçlarına bakılarak gönüllülerdeki olası inkontinans şiddeti belirlenmiştir. Son olarak günümüzde aşırı aktif mesane tanısı koymada yaygın olarak kullanılan AAM-V8 anket formu yöneltilerek gönüllüler hasta ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılmışlardır.

Çalışmada aşırı aktif mesane tanılı hastalarda bir sitrik asit siklusu metaboliti olan süksinatın üriner düzeyinin klinik bulgular ile ilişkisini araştırdık. Ayrıca aşırı aktif mesane tanısı koymada üriner süksinat düzeyinin belirleyici rolü olup olmadığını analiz etmeye çalıştık.

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortanca değerlerine bakıldığında hasta grubunda 43 (min: 21, maks: 66) iken kontrol grubunda bu değer 33 (min: 21, maks: 73) olduğu görülmüştür. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarda da AAM sendromunun görülme sıklığının yaşla birlikte arttığına dair veriler ile uyum göstermektedir. Milsom ve arkadaşlarının AAM'nin yaygınlığını araştırmak için yaptıkları popülasyon bazlı çalışmada AAM sendromunun tüm parametrelerinde (idrara çıkma sıklığında artış, urgency, nokturi) yaşla beraber artma görülmüştür(7).

Üriner süksinat düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Hasta grubundaki üriner süksinat düzeyi kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Ortanca değer, hasta grubunda 3.25 μmol/mmol kre (min: 0.96, maks: 22.5), kontrol grubunda ise 2.17 μmol/mmol kre (min: 0.49, maks: 23.58) olarak bulundu. Elde ettiğimiz bu sonuçlar Mossa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada elde ettikleri sonuçlar ile paralel olmakla beraber; o çalışmada üriner süksinat düzeyi AAM grubunda hafifçe yükselmiş bulunmuş ancak bu düzeyin aşırı aktif mesane semptomları ile ilişkisinde anlamlı korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştı. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grubundaki üriner süksinat düzeyleri karşılaştırılırken bakılan hasta/kontrol oranı 1.33 olarak bulunmuşken, biz çalışmamızda bu oranı 1.49 olarak tespit ettik.

Üriner süksinat düzeyinin AAM klinik bulguları ile ilişkisine baktığımızda; kontrol ve hasta grubunda farklılıklar ve bazı benzerlikler olduğunu gözlemledik. Üriner inkontinansı ve semptomatolojisini sorgulayan UDI-6 anketinden alınan sonuçlar ile üriner süksinat düzeyleri karşılaştırıldığında hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı istatistiksel korelasyon olduğunu gördük. Kontrol gurubunda korelasyon katsayısı 0.439 ($p< 0.001$) iken hasta grubunda bu 0.358 ($p< 0.001$) olarak ölçüldü. UDI-6 anketinin gönüllülere yöneltilen 6 sorusu ile üriner süksinat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına hasta ve kontrol baktık. Kontrol grubunda birinci soru olan "sık olarak idrara çıkıyor musunuz?" ($r=0.391$, $p<0.001$) ve beşinci soru olan "mesaneyi boşaltmada zorluk yaşıyor musunuz?" ($r=0.196$, $p<0.001$) soruları ile süksinat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görüldü. Hasta grubunda yalnızca birinci soru ile anlamlı ilişki tespit edildi ($r=0.231$, $p=0.038$).

Üriner inkontinansın yaşam kalitesi üzerine etkisini sorgulayan IIQ-7 anketinden alınan skorların üriner süksinat düzeyi ile ilişkisine baktığımızda, kontrol grubunda anlamlı ilişki tespit edilememiş ($r=0.136$, $p=0.166$); hasta grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki görülmüştür ($r= 0.421$, $p<0.001$). Üriner inkontinansın şiddetini sorgulayan Sandvik testi (Sandvik Severity Index=SSI) sonuçlarına bakıldığında üriner süksinat düzeyi ile SSI'ten alınan skorlar arasında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş iken ($r=0.315$, $p<0.001$) hasta grubunda korelasyon anlamlı bulunmamıştır ($r=0.58$, $p=0.607$).

Günümüzde AAM tanısını koymak için kullanılan, bizim de gönüllüleri hasta ve kontrol olmak üzere ikiye ayırmak için yararlandığımız anket olan AAM-V8 (aşırı aktif mesane sorgulama formu) total puanları ve bu ankete dahil olan sekiz tane soruya karşılık alına puan değerleri ile üriner süksinat düzeyleri hem hasta hem de kontrol grubunda; süksinatın klinik bulgular ile ilişkisini değerlendirmek için karşılaştırıldı. Kontrol grubunda AAM-V8'den alınan

total puan, rahatsız edici idrar sıkışması (urgency) ve gündüz sık idrara çıkma (frequency = sıklık) durumunu sorgulayan sorulardan alınan puanlar ile üriner süksinat düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup korelasyon katsayıları ve p değerleri sırasıyla AAM-V8 için r=0.354, p<0.001; rahatsız edici idrar sıkışması (urgency) için r=0.284, p=0.003; ve sıklık için r=0.380, p<0.001'dir. Kontrol grubunda, AAM-V8 anketinin urge inkontinansı ve noktüriyi sorgulayan soruları ile üriner süksinat düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Hasta grubundan elde ettiğimiz istatistiksel analize baktığımızda ise AAM-V8 anketinin ne total puanı ne de sekiz sorusuna karşılık alınan puanların üriner süksinat düzeyi ile anlamlı seviyede ilişkisi bulunamamıştır.

Mossa ve arkadaşlarının çalışmasında, AAM grubunda üriner süksinat seviyesinin klinik semptomlarla ilişkisi bulunamamıştı(17). Bizim çalışmamızda ise buraya kadar ele alınan klinik bulguların, üriner süksinat düzeyi ile ilişkisinden elde edilen analize göre varılan sonuç şudur: Kontrol grubunda UDI-6 total skor, UDI-6'nın birinci ve beşinci sorusu, SSI, AAM-V8 total skor ve urgency ve frequency soruları olmak üzere 7 klinik bulgu kontrol grubunda üriner süksinat düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon göstermişken; hasta grubunda UDI-6 total skor, UDI-6'nın beşinci sorusu ve IIQ-7 total skor olmak üzere toplam 3 klinik bulgu, üriner süksinat düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurabilmiştir. Kontrol grubunda üriner süksinat düzeyi klinik bulgularla daha yüksek oranda anlamlı korelasyon göstermiştir. Bunlardan UDI-6'nın idrara çıkma sıklığını sorgulayan sorusu (birinci soru) ile AAM-V8'in gündüz sık idrara çıkma durumunu sorgulayan soruları aşırı aktif mesane sendromun bir bileşeni olan idrara çıkma sıklığında artışı ifade eden "frequency" maddesine karşılık gelmektedir. İki ayrı anketin iki ayrı sorusu olmakla birlikte aynı klinik durumu (frequency) sorgulamaları nedeniyle birlikte ele alındığında; ve her iki halde de kontrol grubunun üriner süksinat düzeyleri ile kontrol grubunda anlamlı korelasyon gösterip hasta grubunda istatistiksel ilişki göstermemeleri, AAM sendromundan etkilenmemiş bireylerin işeme fizyolojisinde süksinatın rolüne ilişkin yeni mekanizmaların varlığını akla getirmektedir.

Üç günlük mesane günlüklerinden elde edilen veriler kullanılarak üriner süksinat düzeyi ile günlük miksiyon sayısı, günlük alınan sıvı miktarı, günlük inkontinansa sayısı ve günlük idrar hacmi hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Anketlerden elde edilen verilerin süksinat ile ilişkisini gösteren istatistiksel analizde olduğu gibi burada da kontrol grubunda üriner süksinat ile klinik bulgular daha fazla korelasyon göstermektedir. Günlük; miksiyon sayısı (r=0.243, p=0.013), alınan sıvı (r=0.379, p<0.001) ve inkontinans sayısı (r=0.293, p=0.002) kontrol grubunda üriner süksinat düzeyi ile anlamlı istatistiksel korelasyon göstermektedir. Hasta grubunda ise yalnızca günlük alınan sıvı miktarı ile anlamlı korelasyon

bulunmuştur (r= 0.254, p=0.022). Burada elde ettiğimiz veriler Mossa ve arkadaşlarının, AAM grubunda süksinat düzeyinin klinik bulgularla korele bulunmayıp kontrol grubunda korele bulunması ile paralel olmakla birlikte, Mossa'nın çalışmasından farklı veriler sunması bakımından değerlidir.

Anketlerden ve mesane günlüklerinden elde edilen veriler ile tüm kohortta üriner süksinat düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Buna göre üriner süksinat düzeyi ile günlük idrar hacmi haricinde tüm parametreler istatistiksel ölçüde anlamlı seviyede korelasyon göstermiş olup; en güçlü şekilde korelasyon gösteren değişkenler UDI-6 total skor (r=0.452, p<0.001), UDI-6'nın birinci sorusu (r=0.423, p<0.001), AAM-V8'in gündüz sık idrara çıkma (frekans) durumunu sorgulayan maddesidir (r=0.403, p<0.001). Ayrıca bkz. Tablo 6.11. Yukarıda daha önce belirtildiği gibi UDI-6'nın birinci sorusu ve AAM-V8'in gündüz sık idrara çıkma (frekans) durumunu sorgulayan maddesi temelde aynı soruydu ve AAM sendromunun frekans bileşenini oluşturmaktaydı. Bu değişkenin (frequency) tüm kohortta üriner süksinat düzeyi ile diğer değişkenlere göre yüksek korelasyon göstermesi Mossa ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

UDI-6, IIQ-7, AAM-V8 ve SSI formlarından ve mesane günlüklerinden yola çıkılarak, hasta ve kontrol grubu arasında AAM sendromunun klinik yansımasına ışık tutabilmek adına Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Bkz. Tablo 6.2. Buna göre UDI-6'dan alınan total skora ait ortanca değer hasta grubunda 16 (min: 8, maks:23) iken kontrol grubunda bu değer 4 (min: 0, maks:10) bulunmuştur (p<0.001). Benzer şekilde IIQ-7 formundan alınan total skorlar arasında da hasta ve kontrol grubu arasından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmiş olup; hasta grubunda IIQ-7'den alının total skora ait ortanca değer 14 (min: 6, maks:21) iken kontrol grubunda bu değer 2 (min:0, maks: 6) olarak bulunmuştur. İnkontinans şiddetini değerlendiren ölçek olan SSI için de benzer şekilde karşılaştırma yapılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.001). SSI'da hasta grubu için ortanca değer 9 (min:4, maks:12) iken kontrol grubunda 2 (min: 1, maks: 6) bulunmuştur. AAM-V8 formundan alınan total skorlar karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında diğer anket formlarında olduğu gibi anlamlı farklılık gözlenmiş olup (p<0.001); hasta grubunda anketten alınan total skorun ortanca değeri 20 (min: 8, maks: 35) iken kontrol grubunda bu değer 6 (min:1, maks:7) olarak bulunmuştur.

Mesane günlüklerinden gelen veriler incelendiğinde günlük miksiyon sayısı, inkontinans sayısı ve idrar hacmi; hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermiştir (üç değişken için de p<0.001). Bu değişkenler için ortanca değerler hasta grubunda sırasıyla 9 (min: 7, maks:15), 1 (min0, maks), 3000cc (min:2000cc, maks: 4200cc) iken; kontrol

grubunda sırasıyla 7 (min:3, maks:11), 0 (min: 0, maks: 2), 3200cc (min: 2300cc, maks: 4200cc) olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar ele alındığında, subjektif hasta yakınmalarından elde edilmiş olan veriler; gönüllüleri gruplandırmak, aşırı aktif mesane sendromunun varlığını araştırmak, üriner inkontinansın şiddetini ve yaşam kalitesi üzerine etkisini belirlemek için kullanılmıştır. Bunun bir doğal sonucu olarak hasta ve kontrol grupları arasında anketlerden alınan total skor ve tek tek anket sorularından alınan skor bazında farklılık olması doğaldır. Çalışmamızda bu farkın tüm paramaterleri kapsayacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Buradan çıkarılacak sonuç; AAM-V8 aşırı aktif mesane sorgulama formunun AAM sendromu tanısını koymada faydalı bir anket olduğudur.

Mesane günlüklerinden elde edilen veriler incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılan dört değişkenin üçünde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık izlenmiş olup; "günlük alınan sıvı hacmi" maddesinde, hasta grubunda ortanca değer daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel ölçekte farklılık bulunamamıştır. Buna, mesane günlüklerinde gönüllülerin alınan günlük sıvı miktarını ölçerken yeterince hassas ölçüm yapamamaları yol açmış olabilir. Anket ve mesane günlüklerine ait diğer parametrelerin hasta ve kontrol gruplarında hangi düzeyde farklılık gösterdiğini incelemek için bkz. Tablo 6.2.

VKİ'ne göre gruplar arasındaki farklılığa bakıldığında; hasta grubunda VKİ ortanca değeri 26.4 (min: 21.2, maks: 32.8) olarak, kontrol grubunda ise 25.5 (min: 18.9, maks: 32.2) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında görülen bu farklılık Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.017). Bu sonuçlar, kilo artışı ile birlikte AAM semptomlarının da artacağını öngören çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Premenopozal hastalarda aşırı aktif mesane semptomlarının VKİ ile ilişkisini araştıran Palma ve arkadaşları obez kadınların obez olmayanlara kıyasla daha fazla sayıda semptom yönünden şikayetleri olduğunu ortaya koymuştur(178).

VKİ'nin gruplar arasında süksinat ile olan korelasyonuna baktığımızda kontrol grubunda şaşırtıcı biçimde VKİ ile üriner süksinat düzeyinin negatif yönlü, zayıf bir ilgileşim gösterdiğini fark ettik (r=-0.233, p=0.017). Bu veriden çıkartılacak sonuç kontrol grubunda vücut kitle endeksi arttıkça üriner süksinat düzeyi azalma (veya tam tersi de geçerlidir) eğilimi göstermektedir. Hasta grubunda ise üriner süksinat düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki kurulamamıştır (r=0.203, p=0.069).

Gönüllüler, egzersiz yapma durumlarına göre karşılaştırıldıklarında, hasta grubunda egzersiz yapma oranı %14.8 (n=12), kontrol grubunda ise bu oran %46.7 (n=49) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda yaş ortanca değerinin hasta grubunda göre daha küçük olması ve bu grup katılımcılarının fiziksel anlamda daha aktif olması, elde edilen bu sonucun arka

plandaki doğal yansıması olup beklenen bir durumdur. 2012 yılında Seguin ve arkadaşlarının yaptığı, yaşlanan bir kadın popülasyonunda (postmenopozal) sedanter yaşam ve fiziksel fonksiyonları inceleyen ve yaklaşık 13 yıllık bir takip sonucu ortaya çıkan bir çalışmada yaşla birlikte hareketsiz bir yaşam tarzının benimsendiği bunun da azalan fiziksel fonksiyonlarla ilişkisi olduğu vurgulanmıştır(179).

Tüm kohort, egzersiz yapanlar ve yapmayanlar olarak gruplandırılırmış ve gruplar üriner süksinat düzeylerine göre karşılaştırılmıştır. Egzersiz yapanlarda üriner süksinat ortanca değeri 3.29 µmol/mmol kreatinin (min:1.06, maks:23.58) iken egzersiz yapmayanlarda 2.25 µmol/mmol kreatinin (min: 0.49, maks:22.05) olarak ölçülmüştür. Bu farklılık istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Egzersiz yapan gönüllülerde üriner süksinat düzeyinin daha yüksek bulunması, egzersiz ile artan bazal metabolik hızın sitrik asit döngüsünde bir hızlanma meydana getirmesi ile ilişkisi olabilir. Boor ve arkadaşlarının orta düzey egzersizin diyabetik nefropati üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla obez Zucker sıçanlarıyla yaptıkları çalışmada egzersiz yapan sıçanlarda idrarda üriner metabolitler ve özellikle süksinatın anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir(180).

Sigara içme durumlarına göre karşılaştırma yapıldığında hasta grubunda sigara içme oranı %24.7 (n=20), kontrol grubunda %38.1 (n=40) olduğu görülmüştür. Gönüllüler sigara kullanım durumları baz alınarak sigara içenler ve içmeyenler olarak ikiye ayrılmış, gruplar arasında üriner süksinat düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sigara içen grupta üriner süksinat ortanca değeri 2.9 µmol/mmol kre (min:0.52, maks:23.58) iken, içmeyen grupta 2.62 µmol/mmol kre (min: 0.49, maks: 22.05) olarak izlenmiş olmasına rağmen bu farklılık anlamlı istatistiksel bir ölçekte değildir ($p=0.275$).

Kontrol grubunda VKİ'nin üriner süksinat düzeyi ile negatif korelasyona göstermesi ve egzersiz yapma oranının hasta grubundan daha fazla olması; egzersiz yapan tüm gönüllüler arasında üriner süksinat düzeyinin egzersiz yapmayanlara göre daha yüksek bulunması ve sigara içen tüm katılımcılardaki üriner süksinat düzeyinin sigara içmeyenlere kıyasla (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha fazla olması; zayıf fenotipli, sigara içen ve üriner şikayeti olmayan bir katılımcı profilinde üriner süksinat düzeyinin daha yüksek bulunması sonucunu ortaya koymaktadır. Başka bir deyişle; VKİ'nin yüksek olmadığı, sedanter bir yaşam sürmeyen ve sigara kullanan katılımcılarda üriner süksinat daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç süksinatın fizyolojik mekanizmalardaki rolü ve çeşitli hastalıkların patofizyolojisindeki etkisi dikkate alındığında daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bir sonuçtur. Tretter ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada süksinatın metaboizmada, sinyal yolaklarında, reaktif oksijen moleküllerini üretimi ve eliminasyonunda, hipoksi ve tümorogenezde aktif rol aldığını

göstermiştir(176). Bu bilgiler ışığında süksinatın üriner düzeyinin sigara içen ve fiziksel olarak aktif bir yaşam benimseyen bireylerde daha yüksek olması beklenir.

Katılımcılar, menopoz durumlarına göre kıyaslandıklarında AAM (hasta) grubunda premenopozal katılımcı oranı % 74.1 (n=60) iken, kontrol grubundan bu oran %89.5 (n=94) olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların tümü üzerinde menopoz durumuna göre yapılan bir gruplandırmada, premenopozal dönemde olanlar ile postmenopozal dönemde olanlar kıyaslandığında üriner süksinat seviyesi bakımından premenopozal ile postmenopozal dönemde olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.540). Bununla birlikte premenopozal dönemde olan gönüllü grubunda üriner süksinat ortanca değeri daha yüksek izlendi.

Daha önce yapılan çalışmalarda yaş arttıkça mevcut aşırı aktif mesane sendromuna ait semptomlarda progresyon olduğuna dair veriler bulunmaktaydı. Bizim çalışmamızda da AAM hasta grubunda yaş ortanca değerlerinin daha yüksek olduğunu gördük. Ancak yaş arttıkça ve postmenopozal dönemde AAM semptomlarının niteliği dikkate alındığında üriner süksinat düzeylerinde artış beklerken, tam tersine premenopozal katılımcılarda üriner süksinat düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu durum, süksinatın AAM sendromu patofizyolojisindeki yerine dair yapılacak sonraki çalışmalarla araştırılmaya açıktır.

Katılımcılar obstetrik hikayeleri dikkate alınarak parite ve gravida bakımından karşılaştırılmışlardır. Ne hasta ne kontrol grubu ne de tüm kohortta üriner süksinat düzeyi ile gravida ve parite arasında istatistiksel düzeyde bir anlamlı korelasyon kurulabilmiştir. Hasta grubunda parite ortanca değeri 2 (min:0, maks: 5) iken, kontrol grubunda ortanca değer 0 (min: 0, maks: 4) olduğu gözlenmiştir. Doğum sayılarını karşılaştırmak için yapılan ki-kare analizinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark izlenmiştir. Kontrol grubunda nullipar katılımcı oranı %50.5 (n=53), primipar katılımcı oranı %15.2 (n=16), multipar katılımcı oranı %34.3 (n=36) iken; hasta grubunda bu oranlar sırasıyla %7.4 (n=6), %27.2 (n=22) ve %65.4 (n=53) olarak gözlenmiştir. Gebe kalma durumlarına göre incelendiğinde hasta grubunda gravida ortanca değeri 2 (min: 0, maks: 6) iken kontrol grubunda 0 (min: 0, maks: 5) olarak gözlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan ki-kare istatistiksel analizinde hasta grubunda gebelik sayısının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda hiç gebe kalmayan kişi oranı %41.9 (n=44), bir defa gebe kalan kişi oranı %19 (n=20), birden daha fazla sayıda gebe kalan kişi oranı ise %39 (n=41)'dir. Hasta grubunda ise hiç gebelik yaşamayan kişi oranı %7.4 (n=6), bir defa gebelik yaşayan kişi oranı %16 (n=13), birden çok gebelik yaşayan kişi oranı ise %76.5 (n=62) olarak görülmüştür. Gravida ve parite bakımında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık

olması şaşırtıcı değildir. AAM sendromunun yaşla birlikte semptomlarında artma eğilimi göstermesi, hasta gruplarında daha yüksek oranda parite ve gravida değerlerini görmemize neden olmuştur.

Hastalara gravida özelliklerine göre hiç gebe kalmayanlar, bir defa gebe kalanlar ve birden çok sayıda gebe kalanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve bu gruplarda üriner süksinat dağılımı analiz edilmiştir. Süksinat ortanca değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir (p=0.70). Bkz. Tablo 6.6. Benzer şekilde gönüllülerin parite özellikleri dikkate alınarak yapılan gruplamada hiç doğum yapmayanlar nullipar; bir defa doğum yapanlar primipar ve birden çok sayıda doğum yapanlar multipar olarak 3 grup oluşturulmuş ve üriner süksinat düzeyinin bu gruplarda dağılımı incelenmiştir. Buna göre elde edilen veriler analiz edildiğinde parite gruplarında üriner süksinatın dağılımı arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenememiştir (p=0.275). Ancak nullipar gruptan, multipara gittikçe üriner süksinat ortanca değerlerinde artış dikkati çekmektedir. Bkz. Tablo 6.7.

ROC analizi sonuçları incelendiğinde, AAM sendromunu tanımlamak için üriner süksinat düzeyinin AUC'sinin %67.8 (%95 CI, 0.605-0.744); sensitivitesinin %79.01; spesifitesinin %51.43; cut-off değerinin 2.19 olduğu dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar, analizden elde edilen negatif prediktif değer (%76.1) ve pozitif prediktif değer (%51.47) ile birlikte ele alındığında 2.19 olan cut-off değerinin AAM sendromunun belirlenmesinde bir tarama testi olarak kullanılmasının daha uygun olacağını; tanı testi olarak kullanılmasının yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamız bir bütün olarak incelendiğinde bir takım güçlü ve kısıtlı yanları olduğu dikkati çekmektedir. Öncelikle prospektif bir çalışma olması bakımından değerli olup; AAM sendromunun direkt olarak bir üriner metabolit ile ilişkisinin irdelenmesi açısından bakıldığında ürojinekolojik literatürde daha önce çok çalışılmamış bir alanda yer alması çalışmanın pozitif yönlerindendir. Çalışmaya katılan gönüllü sayısının yüksek oluşu ve çalışmanın niteliği göz önünde bulundurulduğunda komorbidite şüphesi bulunan gönüllülerin ilgili bölüm kliniklerine kolayca yönlendirilmesi ve takiben çalışma kriterleri sağlanıyorsa çalışmaya dahil edilmesi adına, üçüncü basamak bir referans hastanede yapılıyor oluşu çalışmanın diğer pozitif yönleridir. Kısıtlı yönlerine bakıldığında ise tek merkezde ve benzer sosyal çevreden gönüllülerin katılımı sonuç verilerinde merkezden kayan bir eğilim yaratmış olabilir. Bununla birlikte, literatüre bakıldığında süksinatın metabolik sendrom ile ilişkisi yadsınamaz bir gerçek olup çalışmaya katılan gönüllülerin benzer VKİ'ne sahip kişilerden oluşmaması da çalışmanın kısıtlı bir yönüdür.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda temel olarak AAM sendromlu olgularda üriner süksinat düzeyinin klinik bulgularla olan ilişkisini araştırdık. Bu amaçla 81 hasta ve 105 kontrol olmak üzere toplam 186 katılımcıdan alındıan idrar örneklerinde süksinat çalıştık. Bununla beraber, katılımcılarda validasyonu yapılmış 4 ölçek ve mesane günlükleri kullanarak üriner semptomların düzeyini belirledik. Katılımcıların VKİ, menopoz durumu, gravida ve parite durumları, sigara kullanımı ve egzersiz yapma durumlarına göre üriner süksinat düzeylerine baktık. Buna göre AAM-V8 ölçeğine bakılarak hasta ve kontrol olarak ayrılan gruplarda üriner süksinat değerleri bakımından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmiş olup hastalarda ortanca değer 3.25 iken kontrol grubunda 2.17 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Hasta grup ile karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki katılımcıların klinik parametrelerinin üriner süksinat ile daha yüksek oranda korele olduğu sonucuna ulaştık. Sonuç olarak üriner süksinat düzeyinin klinik bulgular ile korele olduğu söylense bile AAM sendromlu olgularda bu korelasyonun daha zayıf olduğu sonucuna vardık.

Gönüllüler, egzersiz yapma durumlarına göre kıyaslandığında egzersiz yapanlarda üriner süksinat düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu gördük. Bunun altında egzersizle artan metabolik aktivitenin süksinat metabolizmasını da artırması yatıyor olabilir.

Hasta ve kontrol gruplarının tümünde AAM sendromu tanısı koymaya yardımcı bir cut-off (kesme) noktası bulmak için yaptığımız istatistiksel analizde bu değeri 2.19 olarak tespit ettik. Bu değerin sahip olduğu sensitivite %79.01 ve spesifite %51.43 olarak izlenmiş olup mevcut veriler ışığında bu cut-off değerinin sensitivitesinin daha yüksek olması nedeniyle AAM sendromu tarama testi olarak değerlendirilebileceği sonucuna varıldı.

AAM sendromunun tanısında üriner süksinat düzeyinin ölçümü faydalı olabilir. Üriner semptomlarla giden bu klinik patolojinin yönetiminde elimizde klinik bir biyobelirtecin olması hastalığın sosyal ve medikal yükünü optimize etmede büyük kolaylık sağlayacaktır. Süksinatın, AAM sendromunun etiopatogenzinde ne şekilde rol aldığına dair yapılacak çalışmalar klinik pratiğe ışık tutacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Kaplan PB, Sut N, Sut HK. Validation, cultural adaptation and responsiveness of two pelvic-floor-specific quality-of-life questionnaires, PFDI-20 and PFIQ-7, in a Turkish population. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2012;162(2):229-33.
2. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society. 2007;26(1):129-33.
3. Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo M-S. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. Urology. 2006;67(3):536-40.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman R, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. Standardisation and terminology committees IUGA and ICS, joint IUGA/ICS working group on female terminology. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):4-20.
5. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society. 2010;29(1):4-20.
6. Drake MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. Neurourology and urodynamics. 2014;33(5):622-4.
7. Milsom I. Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed.760-6.
8. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. BJU international. 2011;108(7):1132-8.
9. 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. European urology. 2006;50(6):1306-15.

10. Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan M, Nelson R, Sillén U, et al. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal incontinence (AI). Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012: ICUD-EAU; 2013. p. 15-107.

11. Chiaffarino F, Parazzini F, Lavezzari M, Giambanco V. Impact of urinary incontinence and overactive bladder on quality of life. European urology. 2003;43(5):535-8.

12. Stewart W, Van Rooyen J, Cundiff G, Abrams P, Herzog A, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World journal of urology. 2003;20(6):327-36.

13. Kobelt G, Kirchberger I, Malone-Lee J. Quality-of-life aspects of the overactive bladder and the eVect of treatment with tolterodine. BJU Int. 1999;83:583-90.

14. Hu T-W, Wagner TH, Bentkover JD, LeBlanc K, Piancentini A, Stewart WF, et al. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. Urology. 2003;61(6):1123-8.

15. Kurita N, Yamazaki S, Fukumori N, Otoshi K, Otani K, Sekiguchi M, et al. Overactive bladder symptom severity is associated with falls in community-dwelling adults: LOHAS study. BMJ open. 2013;3(5):e002413.

16. Suh YS, Ko KJ, Kim TH, Lee HS, Sung HH, Cho WJ, et al. Urinary nerve growth factor as a potential biomarker of treatment outcomes in overactive bladder patients. International neurourology journal. 2017;21(4):270.

17. Mossa AH, Shamout S, Cammisotto P, Campeau L. Urinary metabolomics predict the severity of overactive bladder syndrome in an aging female population. Int Urogynecol J. 2020;31(5):1023-31.

18. Mossa AH, Flores MV, Cammisotto PG, Campeau L. Succinate, increased in metabolic syndrome, activates GPR91 receptor signaling in urothelial cells. Cellular signalling. 2017;37:31-9.

19. Lee Y-S, Lee K-S, Jung JH, Han DH, Oh S-J, Seo JT, et al. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study. World Journal of Urology. 2011;29(2):185-90.

20. Cardozo L, Staskin D. Textbook of Female Urology and Urogynecology-Two-Volume Set: CRC Press; 2017.

21. Fitzgerald M, Stablein U, Brubaker L. Urinary habits among asymptomatic women. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;187(5):1384-8.

22. Kulseng-Hanssen S, Moe K, Schiøtz HA. How often does detrusor overactivity cause urinary leakage during a stress test in women with mixed urinary incontinence? International urogynecology journal. 2013;24(9):1537-41.

23. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TL, Guyatt GH, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual-and population-level perspectives for both men and women. European urology. 2014;65(6):1211-7.

24. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen C-I, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. European urology. 2014;65(1):79-95.

25. Coyne K, Wein A, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Milsom I. Comorbidities and personal burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. International journal of clinical practice. 2013;67(10):1015-33.

26. Norton P, MacDonald L, Sedgwick P, Stanton S. Distress and delay associated with urinary incontinence, frequency, and urgency in women. BMJ: British Medical Journal. 1988;297(6657):1187.

27. De Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. British journal of pharmacology. 2006;147(S2):S25-S40.

28. Brading A, Turner W. The unstable bladder: towards a common mechanism. British journal of urology. 1994;73(1):3-8.

29. Andersson K-E. Mechanisms of disease: central nervous system involvement in overactive bladder syndrome. Nature Clinical Practice Urology. 2004;1(2):103-8.

30. Wiseman O, Fowler C, Landon D. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast. BJU international. 2003;91(1):89-93.

31. Drake M, Mills I, Gillespie J. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. The Lancet. 2001;358(9279):401-3.

32. Mayer EA, Naliboff BD, Craig AB. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. Gastroenterology. 2006;131(6):1925-42.

33. Griffiths D, Tadic SD, Schaefer W, Resnick NM. Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women. Neuroimage. 2007;37(1):1-7.

34. Lagro-Janssen T, Smits A, Van Weel C. Women with urinary incontinence: self-perceived worries and general practitioners' knowledge of problem. British Journal of General Practice. 1990;40(337):331-4.

35. Coyne KS, Zhou Z, Bhattacharyya SK, Thompson CL, Dhawan R, Versi E. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. BJU International. 2003;92(9):948-54.

36. Bright E, Cotterill N, Drake M, Abrams P. Developing and validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire bladder diary. European urology. 2014;66(2):294-300.

37. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment. Journal of Urology. 2015;193(5):1572-80.

38. Smith A, Bevan D, Douglas HR, James D. Management of urinary incontinence in women: summary of updated NICE guidance. Bmj. 2013;347.

39. Swithinbank L, Hashim H, Abrams P. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. The Journal of urology. 2005;174(1):187-9.

40. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. New England Journal of Medicine. 2009;360(5):481-90.

41. Frewen W. A reassessment of bladder training in detrusor dysfunction in the female. British Journal of Urology. 1982;54(4):372-3.

42. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006(4).

43. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. European urology. 2008;54(4):740-64.

44. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. European urology. 2008;54(3):543-62.

45. Wagg A, Darekar A, Arumi D, Khullar V, Oelke M. Factors associated with dose escalation of fesoterodine for treatment of overactive bladder in people> 65 years of age:

a post hoc analysis of data from the SOFIA study. Neurourology and Urodynamics. 2015;34(5):438-43.

46. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European–Australian phase 3 trial. European urology. 2013;63(2):283-95.

47. Cui Y, Zong H, Yang C, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. International urology and nephrology. 2014;46(1):275-84.

48. Khullar V, Cambronero J, Angulo JC, Wooning M, Blauwet MB, Dorrepaal C, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. BMC urology. 2013;13(1):1-9.

49. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, Castro-Diaz D, Auerbach S, Blauwet MB, et al. The efficacy and tolerability of the β3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. Age and ageing. 2014;43(5):666-75.

50. Cvetković RS, Plosker GL. Desmopressin. Drugs. 2005;65(1):99-107.

51. Hashim H, Malmberg L, Graugaard-Jensen C, Abrams P. Desmopressin, as a "designer-drug," in the treatment of overactive bladder syndrome. Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society. 2009;28(1):40-6.

52. Robinson D, Cardozo L, Akeson M, Hvistendahl G, Riis A, Norgaard J. Antidiuresis: a new concept in managing female daytime urinary incontinence. BJU international. 2004;93(7):996-1000.

53. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. Urology. 2003;62(4):45-51.

54. Cui Y, Zhou X, Zong H, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating idiopathic OAB: a systematic review and meta-analysis. Neurourology and urodynamics. 2015;34(5):413-9.

55. Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence:

a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. European urology. 2013;64(2):249-56.

56. Osborn DJ, Kaufman MR, Mock S, Guan MJ, Dmochowski RR, Reynolds WS. Urinary retention rates after intravesical onabotulinumtoxinA injection for idiopathic overactive bladder in clinical practice and predictors of this outcome. Neurourology and urodynamics. 2015;34(7):675-8.

57. Shaban AM, Drake MJ. Botulinum toxin treatment for overactive bladder: risk of urinary retention. Current urology reports. 2008;9(6):445-51.

58. Schmid D, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. The Journal of urology. 2006;176(1):177-85.

59. Schmidt RA, Jonas U, OLESON KA, JANKNEGT RA, HASSOUNA MM, SIEGEL SW, et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. The Journal of urology. 1999;162(2):352-7.

60. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. The Journal of urology. 2006;175(3):835-41.

61. Elhilali MM, Khaled SM, Kashiwabara T, Elzayat E, Corcos J. Sacral neuromodulation: long-term experience of one center. Urology. 2005;65(6):1114-7.

62. Govier FE, Litwiller S, Nitti V, KREDER KJ, ROSENBLATT P. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. The Journal of urology. 2001;165(4):1193-8.

63. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, et al. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. The Journal of urology. 2003;169(6):2210-5.

64. VAN DER PAL F, VAN BALKEN MR, HEESAKKERS JPFA, DEBRUYNE FMJ, KIEMENEY LALM, BEMELMANS BLH. Correlation between quality of life and voiding variables in patients treated with percutaneous tibial nerve stimulation. BJU International. 2006;97(1):113-6.

65. Bramble F. The treatment of adult enuresis and urge incontinence by enterocystoplasty. British journal of urology. 1982;54(6):693-6.

66. Mundy A, Stephenson T. “Clam” ileocystoplasty for the treatment of refractory urge incontinence. British journal of urology. 1985;57(6):641-6.

67. Cartwright PC, Snow BW. Bladder autoaugmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. The Journal of urology. 1989;142(4):1050-3.

68. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. The journal of clinical endocrinology & metabolism. 2004;89(6):2601-7.

69. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: Banting Lecture 1988. Diabetes. 1988;37:1595-607.

70. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(11):1978-85.

71. Richelsen B, Pedersen S. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 1995;19(3):169-74.

72. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes. 1992;41(6):715-22.

73. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. The lancet. 2005;365(9468):1415-28.

74. Ferrannini E, Haffner S, Mitchell B, Stern M. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia. 1991;34(6):416-22.

75. Gm R. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.

76. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. 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(3):433-8.

77. Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. Circulation. 2012;126(10):1301-13.

78. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, 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(9):2289-304.

79. Alberti KG. International diabetes federation task force on epidemiology and prevention; hational heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; international association for the study of obesity: harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. Circulation. 2009;120:1640-5.

80. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. American Journal of Epidemiology. 2000;152(10):908-11.

81. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes care. 2014;37(Supplement_1):S14-S80.

82. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. Diabetic medicine. 2006;23(5):469-80.

83. Group IETFC. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www idf org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_def pdf. 2005.

84. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003;107(3):363-9.

85. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes. 2004;53(3):693-700.

86. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. Diabetes care. 2006;29(6):1363-9.

87. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day IN, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. The Lancet. 2005;366(9501):1954-9.

88. Festa A, D'Agostino Jr R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes. 2002;51(4):1131-7.

89. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. The Journal of clinical investigation. 2003;111(12):1805-12.

90. Fakhrzadeh H, Ebrahimpour P, Pourebrahim R, Heshmat R, Larijani B. Metabolic Syndrome and its Associated Risk Factors in Healthy Adults: APopulation-Based Study in Iran. Metabolic syndrome and related disorders. 2006;4(1):28-34.

91. Harzallah F, Alberti H, Ben Khalifa F. The metabolic syndrome in an Arab population: a first look at the new International Diabetes Federation criteria. Diabetic medicine. 2006;23(4):441-4.

92. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. Current hypertension reports. 2018;20(2):1-8.

93. MOLLAOĞLU M, FERTELLİ TK, TUNCAY FÖ. Bir Sağlık Ocağına Başvuran Erişkinlerde Metabolik Sendrom Risk Düzeyleri ve İlişkili Faktörler. Florence Nightingale Journal of Nursing. 2010;18(2):72-9.

94. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. Diabetes care. 2011;34(1):216-9.

95. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. The lancet. 2014;383(9921):999-1008.

96. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Archives of internal medicine. 2003;163(4):427-36.

97. Gennuso KP, Gangnon RE, Thraen-Borowski KM, Colbert LH. Dose–response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components. Diabetologia. 2015;58(3):485-92.

98. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. American Journal of Psychiatry. 2006;163(7):1273-6.

99. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. The lancet. 2010;375(9710):181-3.

100. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(10):3671-89.

101. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald Ae, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European heart journal. 2003;24(11):987-1003.

102. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. The Lancet. 2008;371(9628):1927-35.

103. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. Diabetes care. 2008;31(9):1898-904.

104. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2005;112(20):3066-72.

105. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes care. 2005;28(7):1769-78.

106. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(4):403-14.

107. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(8):2906-12.

108. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals:

effect of differences in insulin sensitivity. Archives of internal medicine. 2007;167(7):642-8.

109. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. Clinical Diabetology. 2007;8(8-9):315-29.

110. Marceau P, Biron S, Hould F-S, Marceau S, Simard S, Thung S, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84(5):1513-7.

111. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. Annals of internal medicine. 2004;140(3):167-74.

112. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen–progestagen treatment. Clinical endocrinology. 1999;50(4):517-27.

113. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin H-M, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(3):1151-8.

114. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. The American journal of medicine. 2007;120(5):442-7.

115. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. Annual review of nutrition. 2009;29:223-56.

116. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, Loria CM, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Circulation. 2007;115(8):1004-11.

117. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien P, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 1991;261(2):E159-E67.

118. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. New England Journal of Medicine. 2004;350(25):2549-57.

119. Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Han K, et al. Altered risk for cardiovascular events with changes in the metabolic syndrome status: a nationwide population-based study of approximately 10 million persons. Annals of internal medicine. 2019;171(12):875-84.

120. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): The Program; 2002.

121. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Circulation. 2004;109(6):714-21.

122. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. Circulation. 2001;104(25):3046-51.

123. Bunn F, Kirby M, Pinkney E, Cardozo L, Chapple C, Chester K, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. International journal of clinical practice. 2015;69(2):199-217.

124. Uzun H, Zorba OÜ. Metabolic syndrome in female patients with overactive bladder. Urology. 2012;79(1):72-5.

125. Baldwin JE, Krebs H. The evolution of metabolic cycles. Nature. 1981;291(5814):381-2.

126. Fernie AR, Carrari F, Sweetlove LJ. Respiratory metabolism: glycolysis, the TCA cycle and mitochondrial electron transport. Current opinion in plant biology. 2004;7(3):254-61.

127. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's illustrated biochemistry: McGraw-Hill Education New York, NY, USA:; 2018.

128. Rao KVR, Norenberg MD. Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy. Neurochemistry international. 2012;60(7):697-706.

129. Ott P, Clemmesen O, Larsen FS. Cerebral metabolic disturbances in the brain during acute liver failure: from hyperammonemia to energy failure and proteolysis. Neurochemistry international. 2005;47(1-2):13-8.

130. Akram M. Citric acid cycle and role of its intermediates in metabolism. Cell biochemistry and biophysics. 2014;68(3):475-8.

131. Abdel-aleem S, Nada MA, Sayed-Ahmed M, Hendrickson SC, St Louis J, Walthall HP, et al. Regulation of fatty acid oxidation by acetyl-CoA generated from glucose utilization in isolated myocytes. Journal of molecular and cellular cardiology. 1996;28(5):825-33.

132. Sumegi B, Sherry AD, Malloy CR, Evans C, Srere PA. Is there tight channelling in the tricarboxylic acid cycle metabolon? Biochemical Society Transactions. 1991;19(4):1002-5.

133. Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Sodium fluoroacetate poisoning. Toxicological reviews. 2006;25(4):213-9.

134. Biryukov A, Bunik V, Zhukov YN, Khurs E, Khomutov R. Succinyl phosphonate inhibits α-ketoglutarate oxidative decarboxylation, catalyzed by α-ketoglutarate dehydrogenase complexes from E. coli and pigeon breast muscle. FEBS letters. 1996;382(1-2):167-70.

135. Bender DA. The metabolism of "surplus" amino acids. British Journal of Nutrition. 2012;108(S2):S113-S21.

136. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. Chemico-biological interactions. 2006;163(1-2):94-112.

137. Pithukpakorn M. Disorders of pyruvate metabolism and the tricarboxylic acid cycle. Molecular genetics and metabolism. 2005;85(4):243-6.

138. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(34):30409-12.

139. Gibala MJ, Young ME, Taegtmeyer H. Anaplerosis of the citric acid cycle: role in energy metabolism of heart and skeletal muscle. Acta Physiologica Scandinavica. 2000;168(4):657-65.

140. Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace JC, Attwood PV. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. Biochemical journal. 2008;413(3):369-87.

141. Bowtell JL, Bruce M. Glutamine: an anaplerotic precursor. Nutrition. 2002;18(3):222-4.

142. Briere J-J, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P, Rustin P. Tricarboxylic acid cycle dysfunction as a cause of human diseases and tumor formation. American Journal of Physiology-cell physiology. 2006;291(6):C1114-C20.

143. Jitrapakdee S, Vidal-Puig A, Wallace J. Anaplerotic roles of pyruvate carboxylase in mammalian tissues. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2006;63(7):843-54.

144. Brunengraber H, Roe CR. Anaplerotic molecules: current and future. Journal of inherited metabolic disease. 2006;29(2):327-31.

145. De Meirleir L. Defects of pyruvate metabolism and the Krebs cycle. Journal of child neurology. 2002;17(3_suppl):26-34.

146. Hertz L, Kala G. Energy metabolism in brain cells: effects of elevated ammonia concentrations. Metabolic brain disease. 2007;22(3):199-218.

147. Tannahill G, Curtis A, Adamik J, Palsson-McDermott E, McGettrick A, Goel G, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1β through HIF-1α. Nature. 2013;496(7444):238-42.

148. Zhang Z, Tan M, Xie Z, Dai L, Chen Y, Zhao Y. Identification of lysine succinylation as a new post-translational modification. Nature chemical biology. 2011;7(1):58-63.

149. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax J, McClish D, Fantl JA. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Quality of life Research. 1994;3(5):291-306.

150. Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, McClish DK. Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Neurourology and urodynamics. 1995;14(2):131-9.

151. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. Quality of life research. 2002;11(6):563-74.

152. Sandvik H, Seim A, Vanvik A, Hunskaar S. A severity index for epidemiological surveys of female urinary incontinence: comparison with 48-hour pad-weighing tests. Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society. 2000;19(2):137-45.

153. Tarcan T, Mangır N, Özgür MÖ, Akbal C. OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması. Üroloji Bülteni. 2012;21(21):113-6.

154. HAZAR UH, Şirin A. İnkontinans şiddet indeksinin geçerlik ve güvenirliği çalışması. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;9(3):5-8.

155. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. British journal of sports medicine. 2020;54(24):1451-62.

156. Gohlke RS, McLafferty FW. Early gas chromatography/mass spectrometry. Journal of the American Society for Mass Spectrometry. 1993;4(5):367-71.

157. Karasek FW, Clement RE. Basic gas chromatography-mass spectrometry: principles and techniques: Elsevier; 2012.

158. Seven Ü. Gıda örneklerinde aromatik aminlerin gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) ile tayinlerinde katı faz ekstraksiyonu uygulamaları: Uludağ Üniversitesi; 2006.

159. Sparkman OD, Penton Z, Kitson FG. Gas chromatography and mass spectrometry: a practical guide: Academic press; 2011.

160. Kolapkar SS. Pyrolysis of Fiber-Plastic Waste Blends: Michigan Technological University; 2018.

161. KUO HC. Potential biomarkers utilized to define and manage overactive bladder syndrome. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms. 2012;4:32-41.

162. Bartoli S, Aguzzi G, Tarricone R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. Urology. 2010;75(3):491-500.

163. Seth JH, Sahai A, Khan MS, Van der Aa F, De Ridder D, Panicker JN, et al. Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? BJU international. 2013;111(3):372-80.

164. Munoz A, Smith CP, Boone TB, Somogyi GT. Overactive and underactive bladder dysfunction is reflected by alterations in urothelial ATP and NO release. Neurochemistry international. 2011;58(3):295-300.

165. Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Miyazato M, Mukouyama H. Relationship between lower urinary tract symptoms and urinary ATP in patients with benign prostatic hyperplasia or overactive bladder. Biomedical Research. 2009;30(5):287-94.

166. Cai H-L, Li H-D, Yan X-Z, Sun B, Zhang Q, Yan M, et al. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naive schizophrenia patients after treatment with risperidone. Journal of proteome research. 2012;11(8):4338-50.

167. An M, Gao Y. Urinary biomarkers of brain diseases. Genomics, proteomics & bioinformatics. 2015;13(6):345-54.

168. Birder LA, De Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. Nature clinical practice Urology. 2007;4(1):46-54.

169. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2009;297(6):F1477-F501.

170. Chai TC, Russo A, Yu S, Lu M. Mucosal signaling in the bladder. Autonomic Neuroscience. 2016;200:49-56.

171. Birder LA, Andersson KE, Kanai AJ, Hanna-Mitchell AT, Fry CH. Urothelial mucosal signaling and the overactive bladder-ICI-RS 2013. Neurourology and urodynamics. 2014;33(5):597-601.

172. Hawthorn M, Chapple C, Cock M, Chess-Williams R. Urothelium-derived inhibitory factor (s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. British journal of pharmacology. 2000;129(3):416-9.

173. Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. Frontiers in endocrinology. 2012;3:22.

174. Wittenberger T, Schaller HC, Hellebrand S. An expressed sequence tag (EST) data mining strategy succeeding in the discovery of new G-protein coupled receptors. Journal of molecular biology. 2001;307(3):799-813.

175. He W, Miao FJ-P, Lin DC-H, Schwandner RT, Wang Z, Gao J, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. Nature. 2004;429(6988):188-93.

176. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 2016;1857(8):1086-101.

177. Chinopoulos C. Which way does the citric acid cycle turn during hypoxia? The critical role of α-ketoglutarate dehydrogenase complex. Journal of neuroscience research. 2013;91(8):1030-43.

178. Palma T, Marina R, Sophia S, Celina F, Paulo P, Cassio R. Correlation between body mass index and overactive bladder symptoms in pre-menopausal women. Revista da Associação Médica Brasileira. 2014;60:111-7.

179. Seguin R, LaMonte M, Tinker L, Liu J, Woods N, Michael YL, et al. Sedentary behavior and physical function decline in older women: findings from the Women's Health Initiative. Journal of aging research. 2012;2012.

180. Boor P, Celec P, Behuliak M, Grančič P, Kebis A, Kukan M, et al. Regular moderate exercise reduces advanced glycation and ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats. Metabolism. 2009;58(11):1669-77.