

## PARKINSON HASTALIĞI VE ALT ÜRİNER SİSTEM İŞLEV BOZUKLUĞU

Dr. Mustafa Kadihasanoğlu, Dr. Özcan Atahan  
Medical Park Bursa Hastanesi Üroloji Kliniği, Osmangazi, Bursa

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), mesane dolum, boşaltım ve işeme sonrası bozukluklarını ifade eden semptomlar topluluğudur. Günümüze kadar sadece yaşlanan erkeklerde prostatın büyümesi sonucu ortaya çıkan mesane çıkım tıkanıklığına bağlı olarak geliştiğine inanılan AÜSS'nin artık sadece benign prostat hiperplazisinin (BPH) meydana getirdiği benign prostatik obstruksiyonla (BPO) görülmediği, bununla birlikte son yıllardaki gelişmeler ve bilgiler ışığında aşırı aktif mesane sendromu{Abdel-Aziz, 2002 #8} ve artan yaşla birlikte gelişen hiper ya da hipoaktivite biçiminde görülen detrusör işlev bozukluğuna bağlı olabileceği de bilinmektedir.{Chapple, 2006 #10}

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), mesane dolum, boşaltım ve işeme sonrası bozukluklarını ifade eden semptomlar topluluğudur. Günümüze kadar sadece yaşlanan erkeklerde prostatın büyümesi sonucu ortaya çıkan mesane çıkım tıkanıklığına bağlı olarak geliştiğine inanılan AÜSS'nin artık sadece benign prostat hiperplazisinin (BPH) meydana getirdiği benign prostatik obstruksiyonla (BPO) görülmediği, bununla birlikte son yıllardaki gelişmeler ve bilgiler ışığında aşırı aktif mesane sendromu<sup>1</sup> ve artan yaşla birlikte gelişen hiper ya da hipoaktivite biçiminde görülen detrusör işlev bozukluğuna bağlı olabileceği de bilinmektedir.<sup>2</sup>

Alt üriner sistem (AÜS), mesane ve üretradan meydana gelmekte ve bunun büyük kısmını oluşturan mesane muskarinik  $M_2$  ve  $M_3$  reseptörleriyle kolinerjik sistem üzerinden pelvik sinir ile kasılmakta ve  $\beta_3$  reseptörleriyle nöradrenerjik sistem üzerinden de hipogastrik sinir aracılığıyla gevşemektedir.<sup>3</sup> Üretra ise adrenerjik  $\alpha_{1D}$  ve nikotinik reseptörlere sahip olup, noradrenerjik lifler içeren hipogastrik sinirle kasılırken kolinerjik lifler barındıran pudendal sinir vasıtasıyla da gevşemektedir. AÜS bu iki birleşen sayesinde hem depolama hem de boşaltım fonksiyonlarını yerine getirmektedir.

Normal depolama fonksiyonu hipotalamus, bazal ganglia, frontal korteks, serebellum ve özellikle de pontin depolama merkezi (PDM) tarafından düzenlenen sakral spinal kord segmentlerinin otonomik refleks arkının işleyişi sayesinde olur. İşeme ise orta beyin periakvaduktal gri cevher ve pontin işeme merkezini (PİM) içeren beyin sapı ve spinal kord arasındaki otonomik refleks arkı tarafından düzenlenir.

Uluslararası Kontinans Derneği'nin (International Continence Society) 2002 yılında yayınladığı standardizasyon raporuna göre AÜSS aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:<sup>4,5</sup>

- Dolum fazı semptomları: Gündüz işleme sıklığında artış, gece idrara kalkma, ani idrar hissi, ani idrar hissi ile idrar kaçırma
- Boşaltım fazı semptomları: İdrar akımında zayıflama, çatallı – dağınık idrar akımı, kesintili idrar akımı, gecikmeli idrar başlatma, zorlanarak idrar boşaltma, işeme sonrası damlama
- İşeme sonrası semptomları: İdrar boşaltımının tam olmaması duyumu, işeme sonrası damlama

Her iki cinste de görülebilen bu şikâyetlerin prevalansı yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak erkeklerde % 19,2 ve kadınlarda % 13,7 oranındadır.<sup>5</sup> AÜSS'nin sadece BPH ile ilişkili olmadığı diabetes mellitus, kalp hastalıkları, metabolik sendrom ve Parkinson hastalığı (PH) gibi kronik hastalıklar; fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı kriterleri ile de ilişkili olduğu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu derlemede; ikinci sıklıkta görülen nörodejenaratif hastalık olan PH'de meydana gelen AÜS bozukluğunun epidemiyolojisi, patolojisi ve tedavisi güncel literatür eşliğinde değerlendirilecektir.

### II. Epidemiyoloji:

İlk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan PH, ikinci sıklıkta görülen ilerleyici bir nörodejenaratif hareket bozukluğu olup substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri adı verilen özel eozinofilik sitoplazmik protein topaklarının depolanması sonucu gelişmektedir.<sup>6</sup> 60 yaş üstündeki bireylerin % 1'ini etkilediği gösterilen PH'nin tüm parkinsonizm olgularının % 80'ni oluşturduğu bilinmektedir.<sup>7</sup> Hastalık prevalans değerleri değişkenlik göstermekle beraber % 0,1 ile 0,3 arasındadır.<sup>8</sup>

Her ne kadar PH'ye neden olan substantia nigradaki pars kompaktada yer alan dopaminerjik nöronların bozulmasından farklı mekanizmalar sorumlu olsa da etiyolojik neden kesin olarak bilinmemektedir. PH'nin otozomal dominant ve resesif olarak kalıtım gösteren ailevi ve sporadik alt tipleri vardır.<sup>9</sup> Sporadik vakaların çoğundan çevresel toksinler, enfeksiyöz ajanlar, travma, yaşlanma ve genetik yatkınlık sorumlu tutulmaktadır.<sup>9</sup> Striatal dopamin seviyesinin % 80'den fazla oranda düşmesi sonucu gelişen dinlenme halinde titreme, bradikinezi, rijidite, denge bozukluğu, kambur postür ve hareketlerde yavaşlama gibi motor belirtilerle karakterize olan PH'de zihinsel ve davranışsal semptomlar; uyku, otonomik fonksiyon ve duyu bozuklukları ile yorgunluk gibi motor olmayan bulgular da görülmektedir.<sup>10</sup> Otonomik fonksiyon bozuklukları; mesane, bağırsak ve genital organların fonksiyonlarında bozulmalar ile kendini gösteren pelvik organ işlev bozukluğu, tükürük miktarında artış, disfaji, postüral hipotansiyon,

terlemede azalma ve sebare olup pelvik organ işlev bozukluğu bunlar arasında en sık görüleni ve yaşam kalitesini en çok bozanıdır.<sup>11, 12</sup> Motor belirtiler tedaviye iyi yanıt verirken daha karmaşık patoloji nedeniyle oluşan pelvik organ işlev bozukluğu yanıt vermez. Parkinson hastalarında yaşam kalitesini ciddi biçimde etkileyen AÜSS prevalansı, % 38 ile % 71 arasında bildirilmiştir.<sup>13</sup> Fakat bunun ne kadarının gerçekten PH tarafından meydana getirildiği kesin olarak bilinmese de hastalığın şiddeti arttıkça AÜSS'de o derecede artış göstermektedir. PH'nin sık görüldüğü yaş grubunda AÜSS'nin en sık sebeplerinden BPO da sıkça görülmektedir. Günümüze kadar yapılmış tüm çalışmaları göz önüne aldığımızda parkinson hastalarında AÜSS prevalansı % 27 ile % 70 arasında bulunmuştur.<sup>13-15</sup> Güncel çalışmalarda modern tanı ölçütlerine göre değerlendirme yapıldığında ve diğer nörodejeneratif hastalıklar ekarte edildiğinde ise prevalans % 27 ile % 39 arasındadır.<sup>10</sup> Her ne kadar geçerliliği kanıtlanmamış sorgulama formları kullanılarak yapılmış olsa da cinsiyete göre ayırım yapıldığında prevalansın PH olmayan bireylere göre yüksek oranda olmak üzere erkeklerde % 53 ve kadınlarda % 63 oranında olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> PH'de üriner sisteme ait en çok depolama bozuklukları görülmektedir. Buna bağlı olarak da hastaların büyük kısmında bir veya birden çok depolama semptomu ile yarısından çoğunda bir veya birden çok işeme semptomu görülmektedir.<sup>16</sup> Uchiyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların % 63,9'unda nokturi, % 36,1'inde gündüz sık tualete gitme ve % 32,8'inde sıkışma şikâyetleri tespit edilmiştir.<sup>16</sup> Parkinsonlu hastaların büyük kısmında mesane fonksiyonlarının bozulması motor bozuklukların görülmesinden daha sonra olmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkileyen üriner inkontinansın çoğunlukla fekal inkontinansa eşlik ettiği gösterilmişken seksüel fonksiyon bozukluğu ile böyle bir ilişki saptanmamıştır.<sup>17</sup> Ayrıca PH'de mesane fonksiyon bozukluğunun nörolojik yetersizlikle doğrudan ilişkili olduğu da gösterilmiştir.<sup>18</sup> Dopaminerjik dejenerasyonla AÜSS arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak PH ilerledikçe mesane fonksiyon bozukluğunun daha da arttığını iddia edenler bulunurken böyle bir ilişkinin olmadığını gösterenler de vardır.<sup>17,19</sup> Tıpkı PH olmayanlarda olduğu gibi AÜSS, yaşlı PH olanlarda gençlere göre daha sık görülmektedir.<sup>17</sup> En sık görülen AÜSS depolama semptomlarıdır ve prevalansı % 60'ın üstündedir.<sup>20</sup> Hastaların % 33-54'ünde aniden idrara sıkışma, % 16-36'sında gündüz sık tualete gitme ve % 26-28'inde idrar kaçırma bulunmaktadır.<sup>20</sup> Sakakibara ve arkadaşlarının işeme bozukluklarını değerlendirdikleri çalışmalarında erkeklerin % 44'ünde işemeye başlamada gecikme ve % 70'inde işeme süresinde uzama veya idrar tazyikinde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Depolama fonksiyonları ile PH arasında çelişkili bir durum varken işeme fonksiyonları ile PH'nin evresi arasında sadece etkileşim olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Girişimsel yöntemlerle mesane fonksiyonları değerlendirildiğindeyse PH'li bireylerin % 45-93'ünde

istemsiz fazık detrusor kasılmalarıyla kendini gösteren detrusor aktivitesinde artış ile birlikte kapasitede azalma olduğu saptanmıştır.<sup>20</sup> Ayrıca hastaların % 33'ünde detrusor aktivitesindeki artışa eşlik eden baskılanamayan dış sfinkter gevşemesi de görülmektedir.<sup>19</sup> Parkinson hastalarında görülen aşırı aktif mesanenin en önemli sebebi suprasakral seviyedeki parasempatik ve somatik fonksiyon bozukluğu neticesi ortaya çıkan ve hastalığın evresiyle ilgileşim gösteren detrusor aktivitesindeki artıştır.<sup>20,22</sup> Basınç akım çalışmalarında zayıf detrusor aktivitesi de dikkat çeken bir başka bulgudur.<sup>23</sup> Depolama fazında detrusor aktivitesinde artış görülürken işeme fazında zayıf detrusor aktivitesi görülüyor olması birden çok nedenin rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>20</sup> Mesaneyi hem baskılayan hem de uyaran bölgelerin PH'de etkilendiği görülmektedir.

### III. İşeme Fizyolojisi:

Mesane, somatik ve otonomik sinir sistemlerinin koordineli biçimde çalıştığı karmaşık bir sistem tarafından kontrol edilmektedir. Depolamada lomber spinal korddan gelen hipogastrik sinirle efferent sempatik sistem kontrolü sağlar. Bu sayede iç üretral sfinkter kapatılır, mesanenin idrar dolumu için uyumu sağlanır. İşemede ise spinal kordun S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> bölümünden köken alan pelvik splanknik sinirler detrusorun kasılmasını ve iç sfinkterin gevşemesini sağlayarak idrarın boşaltımı gerçekleştirilir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) prefrontal korteks ve ön singulat kıvrımdan gelen bilgilerle uygun yer ve zaman olana kadar işeme istemli olarak kontrol altında tutulur. MSS'nin pons bölgesinde işemeyle alakalı iki merkez bulunmaktadır. Bunlardan birincisi üriner refleksi sağlayan PİM ve işlevi tam olarak anlaşılmamış olsa da somatik sinirlerle bağlantısı olup dış sfinkterin kapanmasını sağlayan PDM'dir. Bunların dışında mesaneden gelen dolum derecesiyle ilgili verileri alan ve aktarım merkezi olarak çalışıp PİM'le yaptığı bağlantılarla işemeyi kolaylaştıran periakvaduktal gri cevherdir.<sup>24</sup> Somatik ve otonomik sisteme ek olarak normal depolama ve işeme fonksiyonu için dopaminerjik sistem görev almaktadır. Ventral tegmental alandan çıkan dopaminerjik sinirler PİM'le bağlantı kurarlar. D<sub>1</sub> reseptörlerinin uyarılmasıyla bu merkez baskılanırken D<sub>2</sub> reseptörlerinin uyarılması ile hareket geçer.<sup>25</sup>

### IV. PH'da AÜSS Patofizyolojisi:

PH'da AÜSS'yi meydana getiren üriner fonksiyon bozukluğuna, hastalığın direk kendisinin ve tedavisi için kullanılan ilaçların neden olduğu iddia edilmektedir.<sup>10</sup> Bazal ganglionun işemeyi baskılayıcı etki gösterdiği düşünülmektedir.<sup>13</sup> PH'nin mesane üzerine olan etkisi detrusor aktivitesini arttırmasıdır.<sup>26</sup> Ürodinamik çalışmayla saptanan bu bulgu mesanenin dolumu sırasında detrusor basıncının istemsiz olarak artışıını ifade etmektedir. Aynı zamanda -her ne kadar patofizyolojideki etkisi düşük olsa da- dış üretral sfinkterin gevşemesinde azalma veya bradikinezi olduğu da gösterilmiştir.<sup>27</sup> Buna bağlı olarak da tıpkı BPO'da olduğu gibi idrar yapmada güçlük gelişmektedir. İşeme refleksi, hem dopamin hem de γ-amino-butirik

asitin (GABA) etkisi altındadır.<sup>13</sup> Hem substantia nigra pars kompaktadaki sinirsel ateşleme hem de striatal dopamin salınımı dopamin D<sub>1</sub>-GABAerjik direk yolağı aktive etmektedir (Şekil-1). Dopamin D<sub>1</sub>-GABAerjik direk yolak, sadece bazal ganglion çekirdeğini baskılamakla kalmaz aynı zamanda işeme döngüsünün GABAerjik kollateralleri aracılığıyla işeme refleksini baskılar.<sup>13</sup> İşemede hem D<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden baskılayıcı hem de D<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla uyarıcı rol oynayan dopaminerjik sistemin bozukluğunda tualete gitme sıklığında artış ve aniden idrara sıkışma şeklinde klinik belirtilerle görülen detrusor aşırı aktivitesi meydana gelir. Elektriksel uyarılmasıyla işeme refleksinin baskılandığı görülen substantia nigra pars kompakta hücrelerindeki azalmanın D<sub>1</sub> reseptörlerinin baskılama yönünden uyarılmasını ortadan kaldırması bunun en önemli nedenidir.<sup>28</sup> Striatal dopamin seviyelerinin değerlendirildiği kedilerde yapılmış bir araştırmada; in vivo mikrodializ yöntemiyle ölçülen dopamin seviyesinin depolama fazında işeme fazından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>29</sup> İşeme refleksinde periakvaduktal gri cevherde dopamin, glutamat ve GABA değişiminin incelendiği bir başka araştırmada dopamin ve glutamat seviyeleri artarken GABA miktarının azaldığı gösterilmiştir.<sup>30</sup> Winge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AÜSS'li parkinson hastalarının tek foton emisyon bilgisayarlı tomografilerinden elde edilen veriler nigrostriatal dopaminerjik nöronların kaybı ile AÜSS arasındaki pozitif yönlü ilişkiyi ortaya koymaktadır.<sup>31</sup> Semptom skoru yüksek olan hastalarda striatumda daha düşük işaretli dopamin taşıyıcısı alımı gösterilmiştir. Ventral tegmental alanın hem uyarıcı hem de baskılayıcı fonksiyonu olması; substantia nigra pars kompaktanın da baskılayıcı etkisinin toplamıyla ortaya işemenin baskılandığı sonucunu çıkarmaktadır.<sup>10</sup> Mesanenin dolmasıyla beyinde meydana gelen değişimler Parkinson hastalarında farklıdır. Bu konuyu araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Kitta ve arkadaşlarının pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanarak yaptıkları araştırmada sağlıklı gönüllülerde mesanede biriken idrar hacminin artmasıyla pons ve ön singulat kortekste aktivite gözlenirken Parkinson hastalarında böyle bir şey saptanmamıştır.<sup>32</sup> Bir başka fonksiyonel sinir görüntüleme çalışmasında mesane dolumu sırasında PH olmayan gönüllülerde globus pallidusta aktivite artarken PH olanlarda putamen de artış görülmüştür.<sup>33</sup> Ayrıca PH'de serebellumun büyük bir bölümünde detrusor aşırı aktivitesi esnasında daha yoğun aktivite ve suplamenter motor alanda daha düşük aktivite saptanmıştır. Fakat ürodinamik testle PET'in beraber kullanıldığı bir başka araştırmada sublamik derin beyin uyarıcısı yerleştirilmiş Parkinson hastalarında uyarıcı çalıştırılmadığında mesane doluyken lateral frontal ve ön singulat kortekslerde yüksek aktivite görülürken uyarıcı çalıştırıldığı zaman bu aktivitenin düştüğü saptanmıştır.<sup>34</sup>

PH'de görülen AÜSS'nin medikal tedavi başlangıcından sonra görülmesi tipiktir. Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçların en önemlilerinden olan

levodopanın mesanedeki fonksiyon bozukluğunu hem düzelttiği hem de daha da kötüleştirdiği yönünde bulgular vardır.<sup>10</sup> Hastaların kullandığı levodopa miktarıyla, semptomları arasında bir ilişki olduğu gösterilememiştir.<sup>18,19</sup> Fakat ürodinamik çalışmalar gibi objektif verilerin elde edildiği çalışmalarda levodopanın mesane üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.<sup>10</sup> Hastalığın erken dönemlerinde merkezi etkiyle detrusor aşırı aktivitesini daha da arttırmaktadır.<sup>35</sup> Levodopa, hastalığın ilerleyen dönemlerinde mesane dolumu sırasında detrusor aşırı aktivitesini şiddetlendirirken dış sfinkter kapanmasına nazaran detrusor kasılmasına daha çok etki ederek işemeyi kolaylaştırmaktadır.<sup>36</sup> Mesane kapasitesi PH tedavisinden etkilenen başka bir faktördür. Levodopa alan hastalarda % 30 ve D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptör agonisti olan apomorfın alanlarda % 87 artış olduğu görülmüştür.<sup>37</sup> Apomorfın idrar akım hızını arttırarak işemeyi kolaylaştırmakta ve işeme sonrası arta kalan idrar miktarını da azaltmaktadır.<sup>38</sup> Detrusoru hem kasıcı hem de gevşetici etki gösterebilmektedir.<sup>38</sup>

## V. Tedavi:

AÜSS'nin tedavisi nedene bağlı olarak  $\alpha$ -blokerler, 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri ve muskarinik reseptör blokerleri ile başarılı şekilde yapılmaktadır. PH'da depolama semptomlarının ön planda olduğu detrusor aşırı aktivitesi daha sık görülmektedir. Detrusor aşırı aktivitesinde ise muskarinik reseptör antagonistleri ilk tercih edilen yöntemdir. Fakat literatürde bu konuda Parkinson hastalarıyla yapılmış çalışma yok denecek kadar azdır. Buna rağmen PH'daki AÜSS tedavisinde antikolinergiklerin yaygın biçimde kullanıldığı bilinmektedir.<sup>10</sup> Mesane çıkım darlığının geliştiği Parkinson hastalarında arta kalan idrar miktarı da çoksa geçici veya devamlı kateterizasyonla tedavi edilebilirler.<sup>10</sup> Bu hastalara uygulanacak prostatektominin sonuçları pek başarılı olamayacağı gibi üriner inkontinans oranları da yüksek olacaktır.<sup>39</sup>

## a. Medikal Tedavi:

### i. Dopaminerjik İlaçlar:

Parkinson hastalarının kullandığı levodopa ve diğer ilaçların mesane fonksiyonları üzerine ettiğinden daha önce bahsedilmişti. De novo PH olan iki hastaya depolama fazında apomorfın enjeksiyonu yapılan bir çalışmada mesane kapasitesinin arttığı gözlenmiştir.<sup>37</sup> Bir başka çalışmada 3 ay süreyle levodopa verilen hastaların depolama fonksiyonuna ait ürodinamik bulgularında düzelme olduğu tespit edilmiştir.<sup>13</sup> Danimarka'da yapılan bir başka araştırmada dopaminerjik tedavi esnasında ve bir haftalık tedavisiz dönem sonrasında 32 Parkinson hastası semptom skorları ve sistometri ile değerlendirilmiştir.<sup>40</sup> Semptom skorları yüksek olan hastaların tedavi aldıkları dönemde almadıkları döneme göre mesane kapasiteleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca dopaminerjik tedaviyle mesane kapasiteleri artan hastaların ilk idrar hissettikleri mesane hacmi de daha yüksektir. Tüm dopaminerjik ilaçların aynı etkide bulunmadığını gösteren araştırmalarda vardır.

Bromokriptin kullanan hastaların tedavileri pergolide değiştirildiğinde noktürde azalma meydana geldiği<sup>41</sup> ve detrusor aşırı aktivitesinde de düzelme olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Benson ve arkadaşları tarafından 2 g levodopa verilen 2 Parkinson hastasından birinde ilacın kesilmesinden sonra artmış olan mesane hacminin azaldığı görülmüştür.<sup>42</sup>

Her ne kadar levodopanin AÜSS'ye olumlu etki ettiğine dair yayınlar olsa da bunun tam tersini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır. Fitzmaurice ve arkadaşlarının çalışmasında ilerlemiş PH olan hastaların bir kısmında levodopa tedavisiyle detrusor aşırı aktivitesinin düzeldiği görülürken bazılarında daha da kötüleştiği görülmüştür.<sup>43</sup> Bunun çeşitli sebepleri olduğu iddia edilmektedir. Postsinaptik uyarıcı D<sub>1</sub> ve baskılayıcı D<sub>2</sub> reseptörlerinin dopamine milimolar seviyesinde afinitesi bulunurken dentritik baskılayıcı D<sub>2</sub> otoresptörlerin pikomolar aktivitesi bulunmaktadır.<sup>13</sup> Bu nedenle dopamin önce dentritik dopamin reseptörlerini uyardığından dopaminerjik hücrelerin baskılanmasına ve işeme refleksinin uyarılmasına neden olmaktadır. Uzun dönem levodopa tedavisi alan hastalarda dopamin reseptörlerinde azalma ve potansiyel olarak daha sensitif hale gelmiş olması da bir başka neden olabilir.<sup>44</sup>

## ii. Muskarinik Reseptör Antagonistleri:

Antikolinerjik ilaçlar, AÜSS'nin ilk basamak tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Fakat Parkinson hastalarında görülen AÜSS'de antikolinerjik tedavinin kullanıldığı çalışma sayısı literatürde oldukça kısıtlıdır. Daha çok diğer nedenlerle meydana gelen AÜSS tedavisinde kullanılan antikolinerjik ilaçlarla yapılmış çalışmalardan elde edilmiş verilerden istifade edilmektedir. Belki de antikolinerjiklerin PH'da mental fonksiyonları olumsuz yönde etkilediğinin gösterilmiş olması bu konuda araştırma yapılmasını engelliyor olabilir. Nitekim Cooper ve arkadaşlarının 82 yeni tanı konulmuş Parkinson hastasında levodopa, bromokriptin ve benzheksolü karşılaştırdıkları çalışmalarında benzheksolün kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğunu gösterirken levodopanin tam tersi biçimde düzelme sağladığının gösterilmiş olması bu endişeyi haklı çıkarmaktadır. Fakat günümüzde AÜSS için kullanılan muskarinik reseptör blokerlerinin benzheksol gibi santral değil de daha çok periferik etki gösterdiğini de unutmamak gerekir. Buna örnek olarak nörojenik nedenden meydana gelen detrusor aşırı aktivitesinde uzun etkili oksibutinin 39 hastada kullanıldığı çalışmada 7 adet de Parkinson hastası değerlendirilmiştir.<sup>45</sup> Bir haftalık tedavi sonrasında hastalarda işeme sıklığında, noktürde ve idrar kaçırma azalma olduğu saptanmış ve ciddi bir yan etki ile de karşılaşılmamıştır.

Bu konuda yapılmış olan tek karşılaştırılmalı çalışma olan Rusya'dan bir çalışmada PH olan 64 hasta 4 gruba ayrılarak tolterodin, oksibutinin, trospiyum ve PH tedavisi uygulanmış ve antikolinerjik tedavinin hastaların sistometrik mesane kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırdığı ve istem dışı mesane kasılmalarını azaltarak AÜSS'de başarılı olduğu tespit edilmiştir.<sup>46</sup>

## iii. Diğer Medikal Tedavi Seçenekleri:

İlk basamak tedavileri başarısız ve kullanımları sakıncalı olduğu durumda ikinci basamak tedavi olarak serotonerjik ilaçlar kullanılabilir.<sup>13</sup> Merkezi sinir sistemindeki 5-hidroksitriptaminerjik sinirlerin alt üriner sistemde idrar depolanmasını arttırıcı etkileri bulunmaktadır.<sup>47</sup> Bu nedenle duloksetin ve milnasipran gibi serotonerjik ilaçların PH'deki AÜSS'de kullanımı mümkündür.<sup>13</sup> AÜSS'den uyku kalitesini direkt etkileyen önemli bir semptom olan noktür tedavisinde kullanılabilecek bir seçenek olan desmopressin, hiponatremi yan etkisi göz önünde bulundurularak parkinson hastalarında kullanılabilir.

## b. Girişimsel Tedaviler:

Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasındaki indirek yolda anahtar rol üstlenen subtalamik çekirdekte dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması PH gelişimindeki nedenlerden biridir.<sup>48</sup> İleri dönem PH'da subtalamik çekirdeğe derin beyin uyarımı motor fonksiyonlarda ciddi düzelme sağlamaktadır. Subtalamik çekirdeğe yapılacak olan derin beyin uyarımı, çekirdekdeki birçok hücreyi depolarizasyon bloğu veya baskılayıcı affrent terminallerin aktivasyonu sonucu GABA salınmasıyla baskılamakta ve işeme refleksini durdurmaktadır.<sup>49</sup> Ayrıca mesane kapasitesini de arttırmakta ve hastaların beynindeki mesane afferent yollarını da desteklemektedir.<sup>13</sup>

Winge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, levodopaya yanıt veren subtalamik çekirdeğe elektrot yerleştirilmek suretiyle derin beyin uyarımı yapılan 16 Parkinson hastasını tedavi öncesi ve sonrası Uluslararası Prostat Semptom Skoru ve ürodinami sonuçlarına göre değerlendirmişlerdir.<sup>50</sup> Hastalarda uyarım sonrası depolama semptomlarında düzelme olduğu bildirilirken boşaltım semptomlarında ciddi bir düzelme olmadığı ve sistometrik bulguların da değişmediği saptanmıştır.

Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda çeşitli elektriksel uyarım yöntemleri kullanılmıştır. Akut perineal sinir, kronik perineal cilt/dermatom, sakral nöromodülasyon ve kronik posterior tibial sinir uyarımı kullanılan başlıca yöntemlerdir. Perkütanöz posterior tibial sinir uyarımı yönteminin uygulandığı 32 Parkinson hastası ürodinamik çalışmayla değerlendirilmiştir.<sup>51</sup> Hastaların ilk istemsiz detrusor kasılmasının meydana geldiği hacim ve maksimum sistometrik hacimleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hastaların ürodinamik ölçütlerinde objektif iyileşme olduğu tespit edilmiştir.

Botulinum toksin özellikle tedaviye dirençli aşırı aktif mesaneli bireylerde mukoza altına sıkça uygulanmaya başlanmış ve gerek nörojenik gerek de nörojenik nedenli olmayan olgularda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Parkinson hastalarında görülen AÜSS'de mesane içine enjeksiyon biçiminde botulinum toksin uygulandığında olguların gündüz ve gece tuvalete gitme sıklığında azalma ve hayat kalitesinde ciddi bir düzelme tespit edilmiştir.<sup>52-54</sup> Botulinum toksin enjeksiyonu sonucu işeme sonrasında kalan idrar miktarının arttığını bildiren çalışmalar<sup>53,54</sup> olsa da tam tersini de bildirir yayınlar da bulunmaktadır.<sup>52</sup>

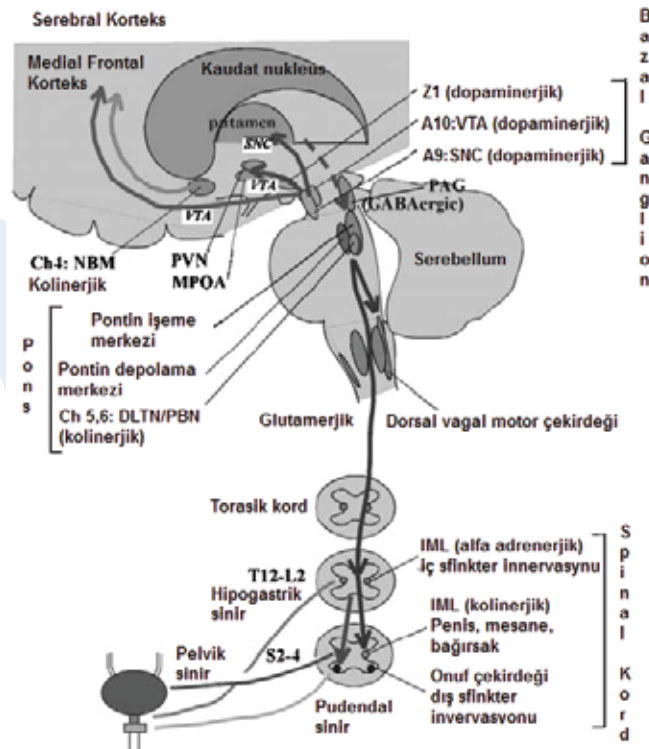
### c. Temel Bilimsel Çalışmalar:

Günümüzde PH'nin neden olduğu AÜSS için uygulanan tedaviler semptomatik olup hastalığını kesin tedavisi için henüz başarılı olmuş bir yöntem bulunmamaktadır. Bu amaçla diğer birçok hastalıkta denenmiş kök hücreler yeni bir umut olarak araştırılmaktadır. Deneysel olarak PH oluşturulmuş sıçanlara amniyotik sıvı kök hücre ve kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre enjeksiyonu yapılan gruplarda kontrol grubuna göre mesane kapasitesi, işeme hacmi, işeme sıklığı ve mesane kompliyansında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.<sup>55</sup>

Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda adenosin A2A reseptör antagonistinin dopaminerjik olmayan PH tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>56,57</sup> Aynı başarının AÜSS'de ne kadar etkili olabileceğinin değerlendirildiği bir çalışmada PH meydana getirilmiş sıçanlara adenosin A2A reseptör antagonisti verildiğinde işeme refleksinin baskılandığı saptanmıştır.<sup>58</sup>

### VI. Sonuç:

PH'da hem hastalığın kendisinden kaynaklanan nedenler hem de tedavisinde kullanılan ilaçların meydana getirdiği etkiler detrusor aşırı aktivitesini ortaya çıkarmakta ve bu da hastaların hayat kalitesini ciddi biçimde etkilemektedir. Parkinson hastalarında işeme semptomlarıyla kendini gösteren mesane fonksiyon bozukluğunun, işemenin D<sub>1</sub> aracılıklı normal baskılanma mekanizmasının substantia nigradaki dopaminerjik hücre kaybına bağlı olarak bozulması sonucu olduğu en çok kabul edilmektedir. Hastaların yaşamlarını ciddi derecede etkileyen AÜSS'nin tedavisinde dopaminerjik, antikolinerjik ve serotonerjik ilaçlar gibi medikal tedavi yöntemlerinden mesane içine uygulanan lokal tedavilere ve girişimsel seçeneklere kadar bir çok yöntem olsa da henüz tam istenilen başarı elde edilememiştir.



Şekil-1: İşemenin nöral kontrolünün şematik gösterimi

PAG: Periaquaduktal gri cevher

NBM: Nukleus bazalis Meynert

LC: Lokus koreleus

PVN: Paraventriküler nükleus

MPOA: Medial preoptik alan

Z1: Zona inkerta

VTA: Ventral tegmental alan

SNC: Substantia nigra pars kompakta

DLTN: Dorsolateral tegmental nükleus

PBN: Parabrakial nükleus

IML: IML hücre sütunu

GABA: γ-amino-bütirik asit

T: Torasik

L: Lomber

S: Sakral

## REFERANSLAR

1. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet, or both? *Curr Urol Rep* 3: 445, 2002
2. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*, 49: 651, 2006
3. de Groat, WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *BJP* 147: S25, 2006
4. Arıkan N, Cetinel B, İlker Y, et al. Alt üriner sistem işlevi terminoloji standardizasyonunun Türkçe'ye çevirisi. *Türk Üroloji Derneği, Nöroüroloji ve Kadın Ürolojisi Çalışma Grubu*, 2003
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 167, 2002
6. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45: 19, 1987
7. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5: 525, 2006
8. Alves G FE, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*, 255: 18, 2008
9. Jankovic J, Shannon KM. Movement disorders. In: *Neurology in Clinical Practice*, 5th ed. Edited by WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel et al. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, pp 2081-2122, 2008
10. Blackett H, Walker R, Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*, 15: 81, 2009
11. Jost, WH. Autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*, 250: 128, 2003
12. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*, 15: 76, 2005
13. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011
14. Andersen, JT. Disturbances of bladder and urethral function in Parkinson's disease. *Int Urol Nephrol*, 17: 35, 1985
15. Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, et al. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol*, 138: 836, 1987
16. Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, et al.: Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 1382, 2011
17. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 92: 76, 2001
18. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 429, 2000
19. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, et al. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 61: 359, 2003
20. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25: 2, 2011
21. Araki I, Kitahara M, Oida T, et al. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 164: 1640, 2000
22. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, et al. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 507, 1997
23. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 600, 2011
24. Kavia RB, Dasgupta R, Fowler CJ. Functional imaging and the central control of the bladder. *J Comp Neurol* 493: 27, 2005
25. Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, et al. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reflex mediated via the dopamine D1 and D2 receptors in rats. *J Pharmacol Sci* 92: 143, 2003
26. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 167, 2002
27. Galloway NT. Urethral sphincter abnormalities in Parkinsonism. *Br J Urol*, 55: 691, 1983
28. Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, et al. Micturition-related electrophysiological properties in the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area in cats. *Auton Neurosci* 102: 30, 2002
29. Yamamoto T, Sakakibara R, Hashimoto K, et al. Striatal dopamine level increases in the urinary storage phase in cats: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 135: 299, 2005
30. Kitta T, Matsumoto M, Tanaka H et al. GABAergic mechanism mediated via D receptors in the rat periaqueductal gray participates in the micturition reflex: an in vivo microdialysis study. *Eur J Neurosci* 27: 3216, 2008
31. Winge K, Friberg L, Werdelin L, et al. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 12: 842, 2005
32. Kitta T, Kakizaki H, Furuno T et al. Brain activation during detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *J Urol* 175: 994, 2006
33. Nour S, Svarer C, Kristensen JK, et al. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain* 123: 781, 2000
34. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain* 129: 3366, 2006
35. Brusa L, Petta F, Pisani A, et al. Central acute D2 stimulation worsens bladder function in patients with mild Parkinson's disease. *J Urol* 175: 206, 2006
36. Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, et al. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord* 18: 573, 2003
37. Aranda B, Cramer P. Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurourol Urodyn* 12: 203, 1993

38. Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 2: 1451, 1988
39. Staskin D, Vardi Y, Siroky M. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control. *J Urol* 140: 117, 1988
40. Winge K, Werdelin LM, Nielsen KK, et al. Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease. *Neur Urol* 23: 689, 2004
41. Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S, et al. Effects of pergolide on nocturia in Parkinson's disease: three female cases selected from over 400 patients. *Parkinsonism Relat Disord* 10: 181, 2004
42. Benson G, Raezer DM, Anderson JR, et al. Effect of levodopa on urinary bladder. *Urology* 7: 24, 1976
43. Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, et al. Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Br J Urol* 57: 652, 1985
44. Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 23: S2, 2000
45. Bennett N, O'Leary M, Patel A, et al. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol* 171: 749, 2004
46. Loran OB, Fedorova NV, Mazurenko DA, et al. Comparative assessment of combined therapy of neurogenic hyperactivity of detrusor in patients with Parkinson's disease. *Urologiia* Mar-Apr: 37, 2006
47. Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K, et al. Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats. *Neuroscience* 142: 1273, 2006
48. Smith Y, Bevan MD, Shink E, et al. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86: 353, 1998
49. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17: S63, 2002
50. Winge K, Nielsen KK, Stimpel H, et al. Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 22: 220, 2007
51. Kabay Canbaz S, Kabay S, Yucel M, et al. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neur Urol* 28: 62, 2009
52. Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 16: 531, 2010
53. Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, et al. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 182: 1453, 2009
54. Giannantoni A, Conte A, Proietti S, et al. Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory overactive bladder. *J Urol* 186: 960, 2011
55. Soler R, Füllhase C, Hanson A, et al. Stem cell therapy ameliorates bladder dysfunction in an animal model of Parkinson disease. *J Urol* 187: 1491, 2012
56. Pinna A, Wardas J, Simola N, et al. New therapies for the treatment of Parkinson's disease: adenosine A2A receptor antagonists. *Life Sci* 77: 3259, 2005
57. Schwarzschild MA, Agnati L, Fuxe K, et al. Targeting adenosine A2A receptors in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 29: 647, 2006
58. Kitta T, Chancellor MB, de Groat WC, et al. Suppression of bladder overactivity by adenosine A2A receptor antagonist in a rat model of Parkinson disease. *J Urol* 187: 1890, 2012