

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AŞIRI AKTİF MESANE ETYOPATOGENEZİNDE SEMPATİK
DİSFONKSİYON**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Erhan ATEŞ

Antalya,2013

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AŞIRI AKTİF MESANE ETYOPATOGENEZİNDE SEMPATİK
DİSFONKSİYON**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Erhan ATEŞ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Şeyhmus Erol GÜNTEKİN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya,2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım sayın Prof.Dr. Erol GÜNTEKİN ve Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet DANIŞMAN olmak üzere, diğer öğretim üyeleri sayın Prof.Dr.Metin SEVÜK, Prof.Dr.Mehmet BAYKARA, Prof.Dr.Erdal KUKUL, Prof.Dr.Mustafa Faruk USTA, Prof.Dr.Türker KÖKSAL, Prof.Dr.Selçuk YÜCEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Yine ihtisas sürem boyunca beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma,yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen servis,endoskopi,poliklinik ve ameliyathane hemşire,sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında büyük yardımları olan Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof.Dr. Hilmi UYSAL ve sayın Yard.Doç.Dr.Ferah KIZILAY'a, Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof.Dr.Mehmet Eryılmaz'a ve Üroloji poliklinik sekreterleri sayın Esra Oğul TOKA ve sayın Nihal Alp KAŞ'a teşekkür ederim.

Hayatı paylaştığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr.Arzu ATEŞ ve biricik kızım İpek ATEŞ'e; sevgili kardeşime ve doğduğum günden bu yana benden maddi ve manevi desteklerini asla eksik etmeyen, onların oğlu olmaktan her zaman onur duyduğum annem ve babama,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Erhan ATEŞ

2013

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

- 2.1.Alt Üriner Sistem Embriyolojisi
- 2.2.Alt Üriner Sistem Anatomisi
 - 2.2.1.Mesane
 - 2.2.2.Trigon
 - 2.2.3.Mesane boynu
 - 2.2.4.Üretra
- 2.3.Alt Üriner Sistem Nöroanatomisi
- 2.4.Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi
 - 2.4.1 Merkezi Sinir Sistemi,
 - 2.4.1.2. Beyin Sapı
 - 2.4.1.3..Serebellum:
 - 2.4.1.4. Bazal ganglionlar
 - 2.4.1.5.Talamus, hipotalamus, limbik sistem:
 - 2.4.1.6.Serebral korteks
 - 2.4.2 Periferik sinir sistemi
 - 2.4.2.1.Otonom sinir sistemi
 - 2.4.2.1.1. Sempatik Sinir Sistemi
 - 2.4.2.1.2. Parasempatik Sinir Sistemi
 - 2.4.2.2.Somatik Sinir Sistemi
- 2.5.İşeme Fizyolojisi
- 2.6.Alt Üriner Sistem Disfonksiyon Sınıflaması
- 2.7.Aşırı Aktif Mesane
 - 2.7.1. Giriş
 - 2.7.2.Tanım
 - 2.7.3.Epidemiyoloji
 - 2.7.4.Aşırı aktif mesanenin mekanizması
 - 2.7.4.1.Etyoloji
 - 2.7.4.2.Patofizyoloji
 - 2.7.5.Aşırı Aktif Mesane Risk Faktörleri
 - 2.7.6.Aşırı Aktif Mesane Tanısı
 - 2.7.7.Aşırı Aktif Mesane Tedavisi

3.MATERYAL VE METOD

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

5.BULGULAR

- 5.1.Sempatik deri yanıtları
- 5.2.Anksiyete Değerlendirmesi

6.TARTIŞMA

7.ÖZET

8.ABSTRACT

9.KAYNAKLAR

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAM	Aşırı aktif mesane
AAM-SF	Aşırı aktif mesane sorgulama formu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Ach	Asetilkolin
Ad	A delta
ADH	Antidiüretik hormon
AMP	Amplitüd
ATP	Adenozin trifosfat
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
BoNT	Botulinum toksini
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
DAA	Detrusor aşırı aktivitesi
DMSO	Dimetil sülfoksit
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
EMG	Elektromyografi
ER	Uzamış salınımlı ilaç formu
FDA	Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Kurumu
GABA	Gama aminobutirik asit
GAG	Glikozaminoglikan
5-HT-R	Serotonin Reseptörü

ICC	İnterstisyel hücreler
ICIQ	The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire
ICS	Uluslararası Kontinans Derneği
IR	Hızlı salınımlı ilaç formu
KS	Kondroitin sülfat
mRNA	Messenger Ribonükleik asit
NANK	Nonadrenerjik ve non-kolinerjik
SDY	Sempatik deri yanıtı
SÜİ	Stres üriner inkontinans
NGF	Sinir büyüme faktörünü
NGF-R	Sinir büyüme faktörü reseptörü
NK1,2	Nörokinin 1,2
NO	Nitrik oksit
OSS	Otonom sinir sistemi
P2X3	Purinerjik reseptör
PDE	Fosfodiesteraz
PGE2	Prostaglandin
PMR	Postmiksiyonel rezidü
PPS	Pentosan Polisülfat
SNAP-25	Sinaptozoma eşlik eden protein
SP	Substans P

SV2	Sinaptik vezikül proteini
TRPV	Vanilloid reseptörü
UFM	Üroflowmetri
USG	Ultrasonografi
VIP	Vazoaktif intestinal polipeptid
VKİ	Vücut kitle indeksi



TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO

SAYFA

- 2.1. Mesane Reseptörlerinin yerleşimi
- 2.2. Mesanede gevşemeye ve kasılmaya yol açan reseptörler
- 3.1. AAM sorgulama formu ve Ani sıkışma hissi şiddet derecelendirme formu
- 3.2. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği şiddet derecelendirme Skalası
- 3.3. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği formu
- 5.1. Gruplara göre yaş dağılımı
- 5.2. Gruplara göre AAM-SF puanları
- 5.3. Gruplara göre Urge şiddet puanları
- 5.4. Gruplara göre sistosel,rektosel,stres testi pozitif hasta sayıları ve yüzdeleri
- 5.5. Hastaların önceki antikolinergik tedavide kullandıkları ilaçların gruplara göre dağılımı
- 5.6. Genital SDY'nın gruplara göre dağılımı
- 5.7. Gruplara göre latans ortalamaları.
- 5.8. Gruplara göre amlitüd ortalamaları
- 5.9. Genital SDY'larına göre anksiyete skor ortalamaları
- 5.10. Hasta gruplarına göre anksiyete skor ortalamaları

ŞEKİLLER DİZİNİ

SEKİL

SAYFA

- 2.1.A. 17. gün transvers sefalik bölüm embriyo kesiti
- 2.1.B. 4. hafta, ürektal septumun allantois ile son barsak arasına invajinasyonu
- 2.2.A. 5. hafta allantois ve barsak segmentleri
- 2.2.B 6. hafta mezonefrik kanal, vezikoüretral kanal, ürogenital sinüs ve anorektal kanalı beraberliği
- 2.3. Levator ani, Arcus tendineus fascia pelvis ve anterior vaginal duvar
- 2.4. Kadın üretrasının kesitsel yapısı.
- 2.5. Kadın üretrasının aksiyel kesiti
- 2.6. İnternal ve eksternal sfinkter mekanizmaları
- 2.7. Alt üriner sistemin nöroanatomisi.
- 2.8. Alt üriner sistemin innervasyonu.
- 2.9. Otonom sinir sistemi ve üriner sistem.
- 2.10. Sempatik Sinir Sistem Fonksiyonu.
- 2.11. Parasempatik Sinir Sistem Fonksiyonu.
- 2.12. Adrenerjik ve kolinerjik reseptörlerin dağılımı.
- 2.13. Mesane fonksiyonunda etkin olan nörolojik yollar
- 2.14. Değişik idrar kaçırma tipleri ile AAM arasındaki ilişki

GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK

SAYFA

- 5.1. AAM semptomlarının antikolinerjik tedaviden fayda gören ve görmeyen gruplara göre dağılımı grafiği.
- 5.2. Genital SDY alınan ve alınmayanların hasta ve kontrol grubuna göre sayıları
- 5.3. Gruplara göre latans ortalamaları grafiği.
- 5.4 Gruplara göre amplitüd ortalamaları grafiği.
- 5.5. Hasta gruplarına göre anksiyete skor ortalaması grafiği.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı aktif mesane (AAM),dünya genelinde milyonlarca insanın günlük yaşantısını olumsuz etkileyen, yaşam kalitesi,uyku kalitesi ve mental sağlık üzerine olumsuz etkileri olan prevalansı yüksek bir sağlık sorunudur.

Aşırı aktif mesane teriminin kesin olarak kökeni bilinmemektedir;bununla beraber medikal lugatta 1990'ların ikinci yarısında yaygın olarak kullanılmaya başlamış ve popülerleşmiştir.

AAM,Uluslararası Kontinans Derneği'nin (ICS) 2002 yılındaki terminoloji standardizasyon raporunda " Ani şiddetli işeme isteği ve/veya sıkışma tipi idrar kaçırma ile karakterize olan,genellikle gündüz ve gece işeme sıklığının artışıyla ilişkili şikayetler ile bu şikayetlere neden olabilecek lokal patolojik veya metabolik neden bulunamayan semptomlar kompleksi" olarak tanımlanmıştır (1).

Alt üriner sistem otonom ve somatik sinir sistemi tarafından innerve edilir.Hipogastrik sinir (Sempatik) stimülasyonu mesane boynunda internal sfinkter kontraksiyonu yaparken detrüsör relaksasyonunu indükler.Pelvik sinir (parasempatik) stimülasyonu detrüsör kontraksiyonunu sağlar.Mesane depolama fazı beyindeki tonik inhibitör sistemlerin aktivasyonu ve parasempatik baskılanma ile AAM'nin,mesanenin dolumu veya boşaltılması sırasında detrüsör kasında inhibisyon kaybı veya eksitasyon mekanizmalarındaki artıştan kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir.AAM patofizyolojisi hala net değildir.Bu konuda çeşitli teoriler ileri sürülmektedir.Bunlardan esas olan ikisi myojenik ve nörojenik olan hipotezlerdir (2).Mesane ve sfinkter aktivitesinin esas olarak otonom sinir sistemi kontrolünde olması otonom disfonksiyonun AAM etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (3,4).

AAM tedavisinde antikolinerjik ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.Ancak bu tedaviden hastaların %60'ı fayda görmektedir.Geri kalan grupta sempatik sinir sistemi ,nonadrenerjik-nonkolinerjik aktivasyon ve/veya mesane epitelinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Sempatik deri yanıtı (SDY);derinin spontan ya da uyarılmış,elektrik aktivitesinin ölçümü,sudomotor işlevlerinin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir bir tanı yöntemidir.Sempatik deri yanıtı,derinin elektrik potansiyelinde internal ya da eksternal olarak verilen bir uyarana karşı uyandırılan anlık ve kalıcı olmayan değişikliktir.Bu uyarılar derin soluma,öksürme,irkilme,ağrılı uyaran verme gibi internal ya da periferik sinirlerden elektriksel uyaran gibi eksternal olabilir.Derinin elektriksel aktivitesi ter bezleri ile komşu epidermal ve dermal yapılardan kaynaklanır.Efferent yolları torakolomber başlangıçlıdır ve postganglionik myelinsiz sempatik liflerde sonlanır.Bu refleks merkezi sinir sistemi yolları ile çok sinapslıdır.SDY kolay uygulanabilirliği ile değişik nöropatilerde erken otonom tutulumun taranmasında yararlı bir testtir ve disotonominin erken tanınmasında önemlidir (5).

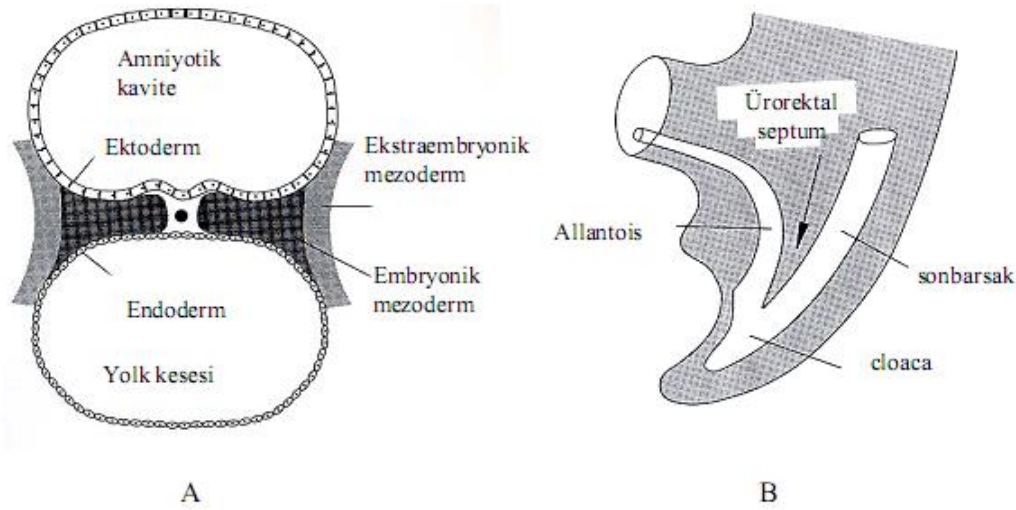
Otonom sinir sistemi disfonksiyonu erişkinlerde depresif bozukluklar ile ilişkilidir.Depresif bozukluklarda sempatik tonusta artış,parasempatik tonusta azalma tespit edilmiştir.

Bu çalışmada sempatik deri yanıtları kullanılarak AAM etyopatogenezinde ve hastaların antikolinerjik tedaviye cevabında sempatik disfonksiyonun rolünün ortaya konulması amaçlanmıştır.Ayrıca Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği yoluyla depresif bozuklukların otonom disfonksiyon ile ilişkisi kullanılıp çalışmanın desteklenmesi amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Alt Üriner Sistem Embriyolojisi

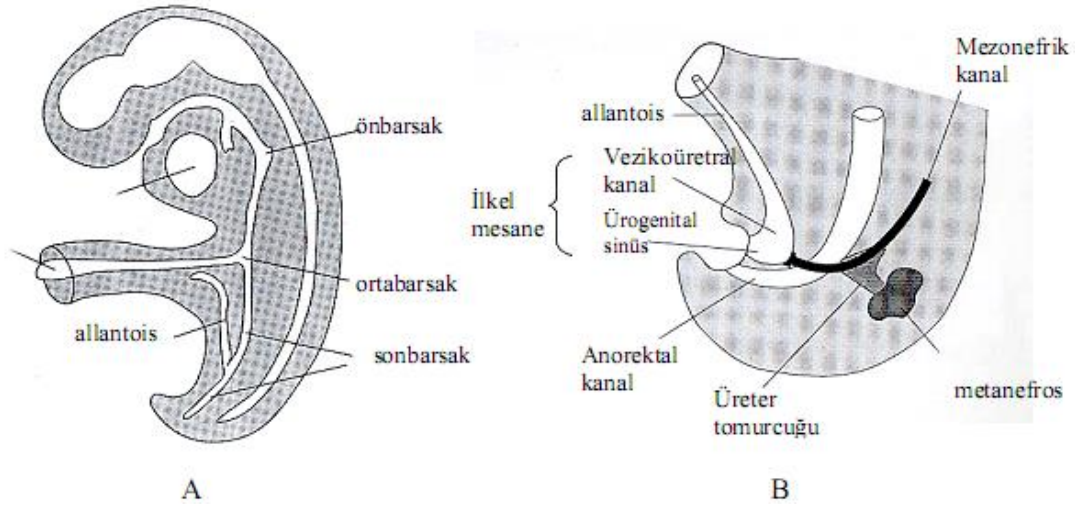
Fertilizasyon sonrası 12. günde embriyo, bir hücre topu şeklinden, bilaminar bir yapıya (ektoderm ve endoderm) dönüşür. Bu yapılar 17. günde mezoderm tarafından ayrılır (Şekil 2.1A). Endoderm başlangıçta yolk kesesini döşer. Bunun bir kısmı invajine olarak 4. haftada ön barsak, ortabarsak ve sonbarsağı oluşturur. Sonbarsaktan gelişen bir divertikül allantois adını alır. Sonbarsağın allantoise bağlı kısmına cloaca denir. (Şekil 2.1B, Şekil 2.2.A).



Şekil 2.1.A, 17. gün transvers sefalik bölüm embriyo kesiti; B, 4. hafta, ürorektal septumun allantois ile son barsak arasına invajinasyonu

Cloacanın mezenkimal doku ile bölünmesiyle ilkel mesane (ön kısım) ve anorektal kanal (arka kısım) oluşur. Mezonefrik kanallar ilkel mesaneyi iki kısma böler. Üstte vezikoüretral kanal ve altta ürogenital sinüs (Şekil 2.2.B). Vezikoüretral kanalın üst kısmı genişleyerek mesaneyi oluştururken, kaudal kısmı dar kalarak üretra üst kısmını oluşturur. Distal üretra ise ürogenital sinüsten gelişir.

Mezonefrik kanalın kaudal kısmı absorbe olur. Mesanenin, mezonefrik kanallar tarafından oluşturulan kısmına trigon adı verilir. Yani mesanenin üst kısmı yolk kesesinden geliştiği için endoderm ile döşeli iken, trigon ise mezonefrik kanaldan geliştiği için mezodermal kökenlidir (6).



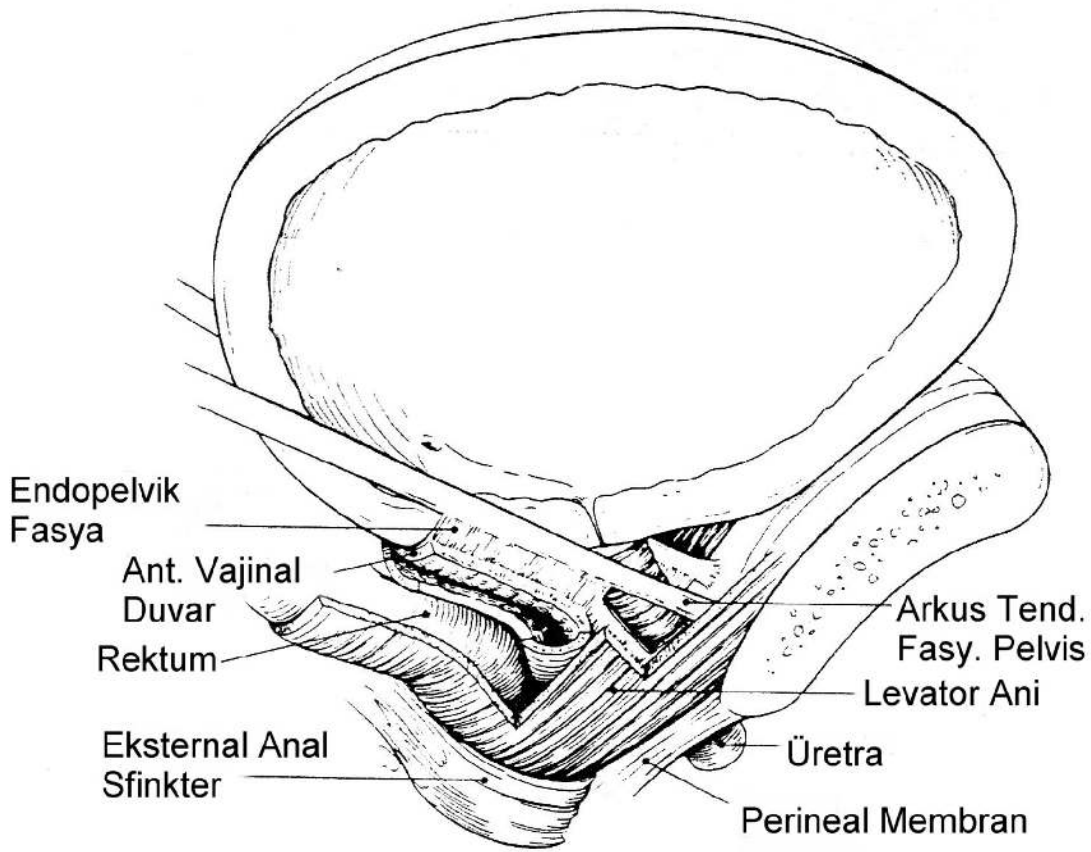
Şekil 2.2.A, 5. hafta allantois ve barsak segmentleri; B, 6. hafta mezonefrik kanal, vezikoüretal kanal, ürogenital sinüs ve anorektal kanalı beraberliği

2.2.Alt Üriner Sistem Anatomisi

Üriner kontinans, alt üriner sistemin nörofizyolojisi ve yapısal desteği arasındaki karmaşık ilişki sayesinde sağlanır. Alt üriner sistem, mesane boynunda birleşen mesane ve üretra olmak üzere iki kısma ayrılabilir.

2.2.1.MESANE

Normal erişkin kadında kapasitesi 300-500 ml, kontrakte olabilen, endopelvik fasya tarafından örtülü, düz kas ile çevrilmiş bir epitel tabakadan oluşan, içi boş, ekstrapéritoneal bir organdır. Üst yüzü ve arka yüzünün üst 1-2 cm'lik kısmı peritonla örtülüdür. Pubik kemik ile sıkı komşuluğu vardır. Pubik kemik ile mesane duvarı arasında adipöz doku, pubovezikal ligament, pubovezikal kas ve venöz pleksus bulunur. Mesanenin alt kısmı, alt uterin segment ve anterior vaginaya sıkıca bağlıdır (7-9).



Şekil 2.3. Levator ani, Arcus tendineus fascia pelvis ve anterior vaginal duvar

Boş mesanenin tepesi (apex vezika),üst,arka-alt (fundus vezika) ve yan-alt yüzleri vardır.Üst yüzü boş mesanede tepesi önde,tabanı arkada üçgen şeklindedir.Periton ile örtülü olan bu yüz her iki cinstede kolon sigmoideum ve ince bağırsak kıvrımları ile komşudur. Mesane boşalınca,uterus üst yüze oturur.Arka-alt yüz (fundus vezika) tabanıdır.Arkaya, aşağıya bakar.Fundus vezika'nın alt kısmına serviks vezika (kollum vezika) adı verilir.Burası erkekte glandula prostatika üzerine,kadında ise fascia pelvis ile sarılı,pelvis döşemesine oturur (10).Yan-alt yüzlerinin ön kısmı simfisis pubika'nın arka yüzüne bakar.İkisi arasında spatium prevezikale (retzius aralığı) ile bu aralıkta yağ,bağ dokusu içinde damarlar,sinirler,santorini ven plexusu,erkekte lig. puboprostatikum ve içerisinde m. puboprostatikus denilen düz kas lifleri ile kadında lig. pubovezikalis ve içerisinde m. pubovezikalis denilen düz kas lifleri vardır.Bu ligamentler ve içerisinde yer alan düz kas lifleri ostium üretra internum'un açılmasına yardım eder (10,11).Fundus vezika ile apex arasında kalan kısım korpus vezikadır. Mesaneyi korpus ve trigon olarak iki kısımda incelemek gerekir.Mesanenin korpusu idrarın depolanması ve işeme sırasında etkili detrusor kas kontraksiyonundan sorumludur.Trigon ise mesane tabanında üçgen şekline benzer bir bölgedir.

Mesane duvarı içten dışa doğru mukoza,submukoza,musküler tabaka ve seröz tabakadan oluşur.İç yüzü çok katlı değişici epitel ile örtülüdür.Musküler tabaka detrusor, trigon ve sfinkter kaslarından meydana gelir.Detrusor endodermal kaynaklı iç içe geçmiş düz kas demetlerinden oluşur.Bu demetlerin oluşturduğu örgünün kasılması,mesanenin,bütün boyutlarının aynı anda küçülmesine neden olur.Detrusör kası dışta longitudinal,içte sirküler ve spiral yapıda,en içte tekrar longitudinal düz kas liflerinden oluşur.İnternal üretral orifis

yakınında mesane boynunda gerçek bir sfinkter yoktur.Detrüsör'ün spiral ve sirküler lifleri mesane boynuna yapışarak sonlanır ve burada ön tarafta daha belirgin olan bir kabartı meydana getirir.Bu yapı işeme anında detrusör'ün kasılmasıyla mesane boyunun açılmasına yardımcı olur.Miksiyon esnasında trigonun kasılması ile proksimal üretra ve mesane boynu açılıp huni şekline sokulurken aynı zamanda üreter orifisleri aşağı doğru çekilerek intramural üreter kısmının boyu uzatılır ve vezikoüreteral reflü engellenmiş olur.

2.2.2.TRİGON

Üst arka köşelerinde üreterlerin açıldığı kısım,ön alt köşesinde üretranın açıldığı ostium üretra internum bulunan üçgen şekline benzer bir bölgedir.Trigonumun düz kasları üreter düz kaslarının uzantısıdır.Önde üretranın düz kaslarıyla devam etmektedir.Yapı ve fonksiyon olarak mesaneyi oluşturan detrusor kasından farklılık göstermektedir (12).

Trigonun başlıca fonksiyonları;

1. İdrar depolama fazında idrar çıkışını engellemek,
2. İşeme esnasında huni şeklini alarak mesanenin boşaltımını kolaylaştırmak,
3. İşeme esnasında vezikoüreteral reflüye engel olmaktır.

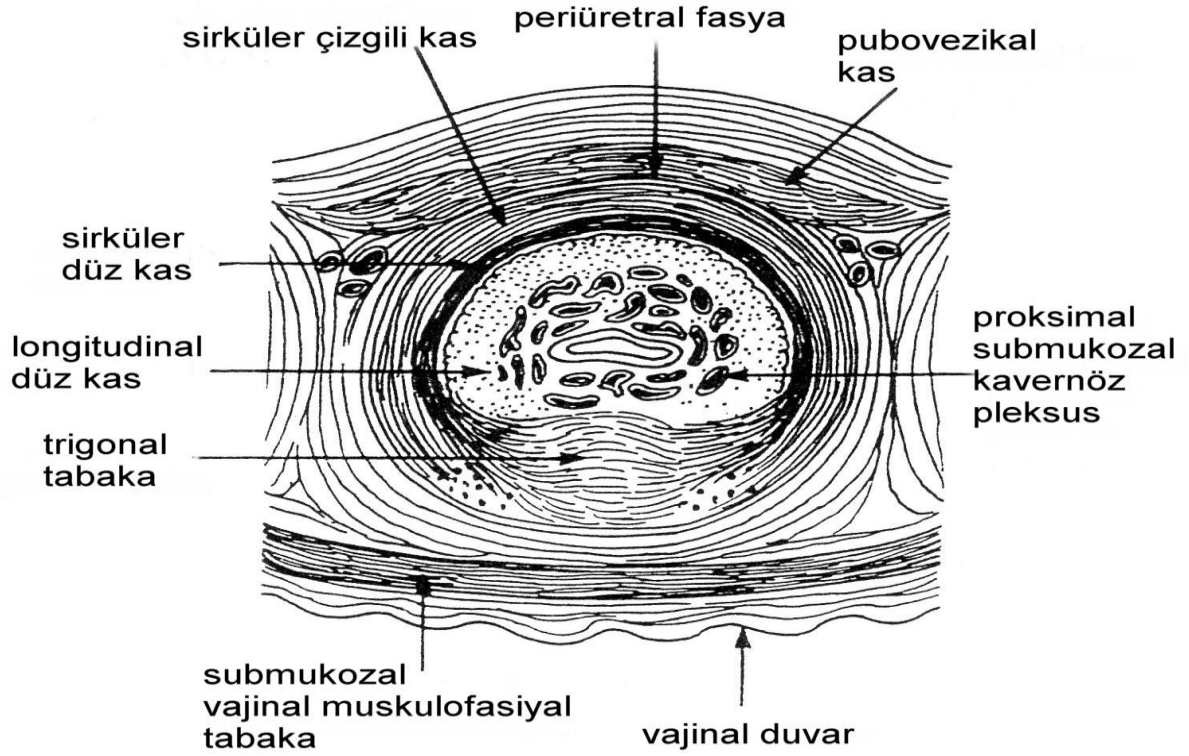
2.2.3.MESANE BOYNU

Mesane boynu tanımı hem anatomik hem de fonksiyonel olarak önemlidir.Mesane tabanında üretral lümenin trigon ve üretral meatusu çevreleyen kalınlaşmış detrusor kasının içinden geçtiği bölgeyi tanımlar.

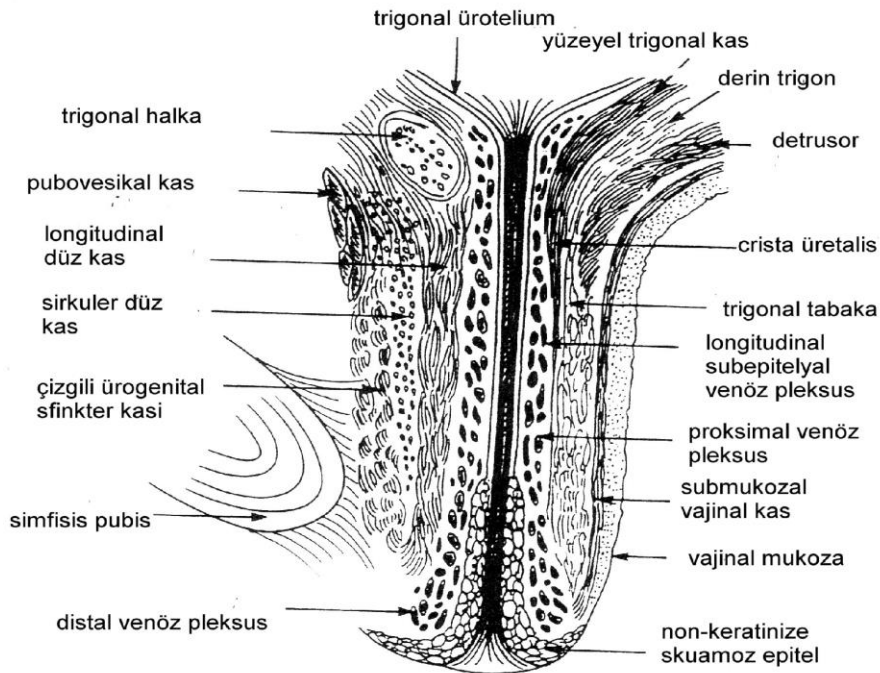
2.2.4.ÜRETRA

Kadın üretrası ortalama 4 cm uzunluğunda ve 8-9 mm çapındadır.2/3'lük kısmı çok katlı değişici epitel,1/3'lük kısmı ise çok katlı yassı epitel ile örtülmüştür.Yassı epitel ile örtülü olan kısmı östrojenin etkisi altındadır.Üretra epiteli,zengin vasküler süngerimsi bir doku ile kuşatılmış olup etrafı düz kas ve fibroelastik doku tabakasıyla sarılmıştır.Düz kas yığınları boyunca dağılmış ve gevşek örülmüş olan bağ dokusundan oluşan submukoza kontinans mekanizmasında gerekli olan kompresif etkiyi sağlar (13).

Düz kas tabakasının bütünlüğü bu mekanizmayı içe doğru submukozal genişleyici basınçları yöneterek sürdürür.Sağlıklı bir kadında normal düz kas kılıfı ve venöz spongioz doku birlikte üretranın kapalı olmasında ve pasif üriner kontinanstaki önemli bir rol oynar.



Şekil 2.4 .Kadın üretrasının kesitsel yapısı.



Şekil 2.5.Kadın üretrasının aksiyel kesiti

Mesane boynunda anatomik sfinkter bulunmaz.Üretral sfinkter De Lancey tarafından ikiye ayrılmıştır.Mesane boynundan ve posterior üretranın bir bölümünden oluşan fizyolojik iç sfinkter bulunur.Buraya fizyolojik sfinkter denmesinin sebebi mesane dolumu sırasında bu bölge tonusunun giderek artmasıdır.Böylelikle üretral basınç intravezikal basınçtan daha

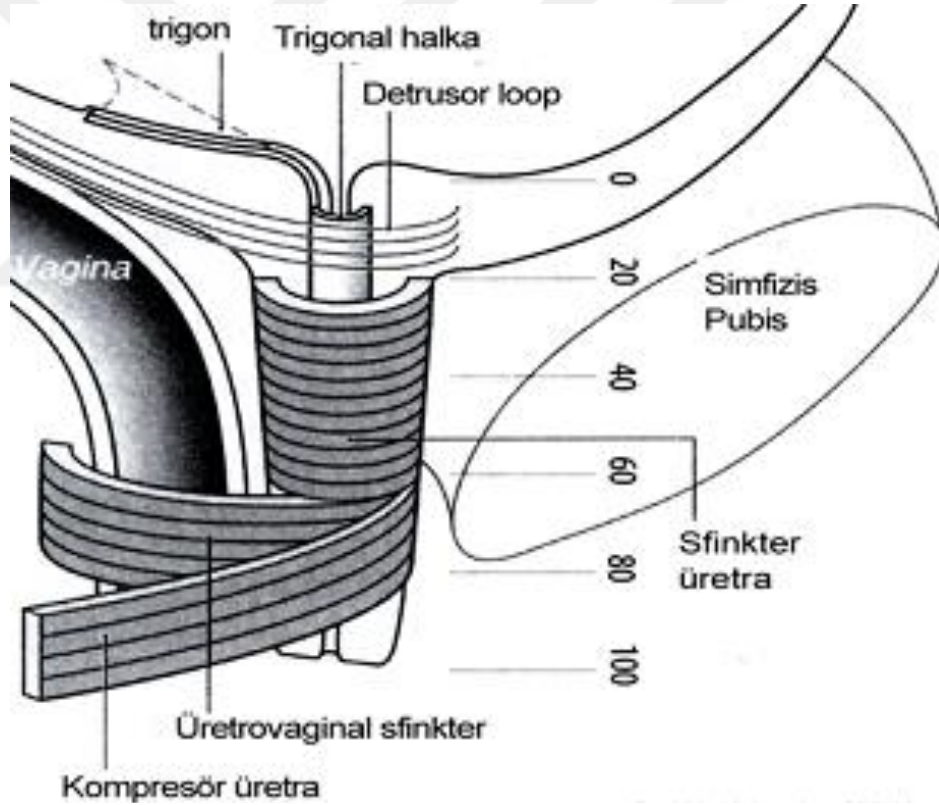
yükseğe çıkararak idrar kontinansını sağlamaktadır. İnternal sfinkter üretrovezikal bileşkede bulunur.Burada kapanma detrusor tarafından sağlanır (14).

Eksternal üretral sfinkter çizgili kas liflerinden oluşur,üretrayı orta kısmında çevreler. Eksternal üretral sfinkter kontinansın sağlanmasında ve istemli işemede fonksiyon gösterir. Distal kısmında, pubik kemiğin arkusunun altında lifleri vagina ve perineal membran ile kaynaşır (kompresör üretra ve vaginal sfinkter kasları).Bu kaslar gerektiğinde üretral basıncı arttırmakla görevlidirler ve üretranın istirahat tonusunun üçte birinden sorumludurlar. Çoğunlukla yavaş tetikli olan lifleri sürekli aktif ve yorgunluğa dirençlidirler (14).

Eksternal sfinkter üç farklı elementin birleşmesiyle oluşmuştur:

- 1-) Sirküler bant- proksimal bölümdür.
- 2-) Üretrovajinal sfinkter- üretranın distalindedir.
- 3-) Kompresör üretra- üretranın distalinde perineal membrandan kaynaklanır.

Kadın üretrasında kontinansı sağlayan kas mekanizmalarına ek olarak üretrovesikal açı da önemlidir.Üretranın,mesane posterioruyla oluşturduğu açı üretrovesikal açı olarak adlandırılır.Normalde 90° - 120° 'dir.Bu açının azalması veya tersine dönmesi ile stres üriner inkontinans (SÜİ) gelişebilir.Ayrıca vücudun vertikal ekseniiyle oluşturduğu 30° 'lık inklinasyon açısının artması sonucunda anatomik destekte zayıflık veya kayıp görülmektedir



Şekil 2.6. İnternal ve eksternal sfinkter mekanizmaları

2.3.Alt Üriner Sistem Nöroanatomi

Alt üriner sistemin nöroanatomi periferik innervasyon ve bunu kontrol eden merkezi sinir sistemini kapsar (Şekil 7).Periferik innervasyon parasempatik,sempatik ve somatik bileşenlerin eşgüdümü ile sağlanır.Mesanein parasempatik innervasyonu sakral 2-4

segmentlerinin,intermediolateral gri maddesinde yerleşik detrüsör çekirdeğinden başlar. Preganglionik lifler pelvik sinirler içinde uzanır ve detrüsör kas liflerinin hemen yakınında ya da içinde yer alan ganglionlarda sinaps yapar.Kısa postganglionik lifler düz kas kolinerjik reseptörlerine ulaşır ve detrüsörü kasar.Sempatik lifler ise torakal 10 ile lomber 2 segmentleri arasında,intermediolateral gri maddede yerleşik otonom çekirdekten başlar.Kısa preganglionik lifler lomber paravertebral ganglionlarda sonlanır.Uzun postganglionik lifler hipogastrik plexus içinde uzanarak mesane ve üretradaki α ve β adrenerjik reseptörlere ulaşır.Sonuç olarak detrüsörü gevşetir, mesane boynu ve iç sfinkteri kasarak idrarın depolanmasını sağlar.

Mesane içinde reseptörlerin yerleşimi Tablo 2.1’de özetlenmiştir.Bazı araştırmalar omurilik yaralanması sonrası bu reseptörlerin yerleşiminde değişiklikler olduğunu göstermiştir.Burnstock ve ark.nörojenik mesanede düşük doz farmakolojik ajanlara daha abartılı yanıtlar oluştuğunu,diğer bir deyişle denervasyon süpersensitivitesi geliştiğini göstermiştir (15).Ayrıca normalde mesanede β reseptör baskınlığı varken,tam denervasyon sonrası α reseptör baskınlığına dönüştüğü saptanmıştır (16).Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda mesane ve üretraya yakın adrenerjik ve kolinerjik nöronlar yanında bunların interganglionik modülasyonundan sorumlu olduğu düşünülen küçük yoğun floresan hücreler içeren ganglionlar olduğu da saptanmıştır (17).

Mesanenin somatik innervasyonu sakral 1-3 ön boynuz ventrolateral bölge lamina IX’da yerleşik Onufrowicz çekirdeği ve sakral 2-4 lamina VII’de yerleşik pudendal çekirdekten başlar.Somatik efferent lifler pudendal sinir içinde uzanarak pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar.

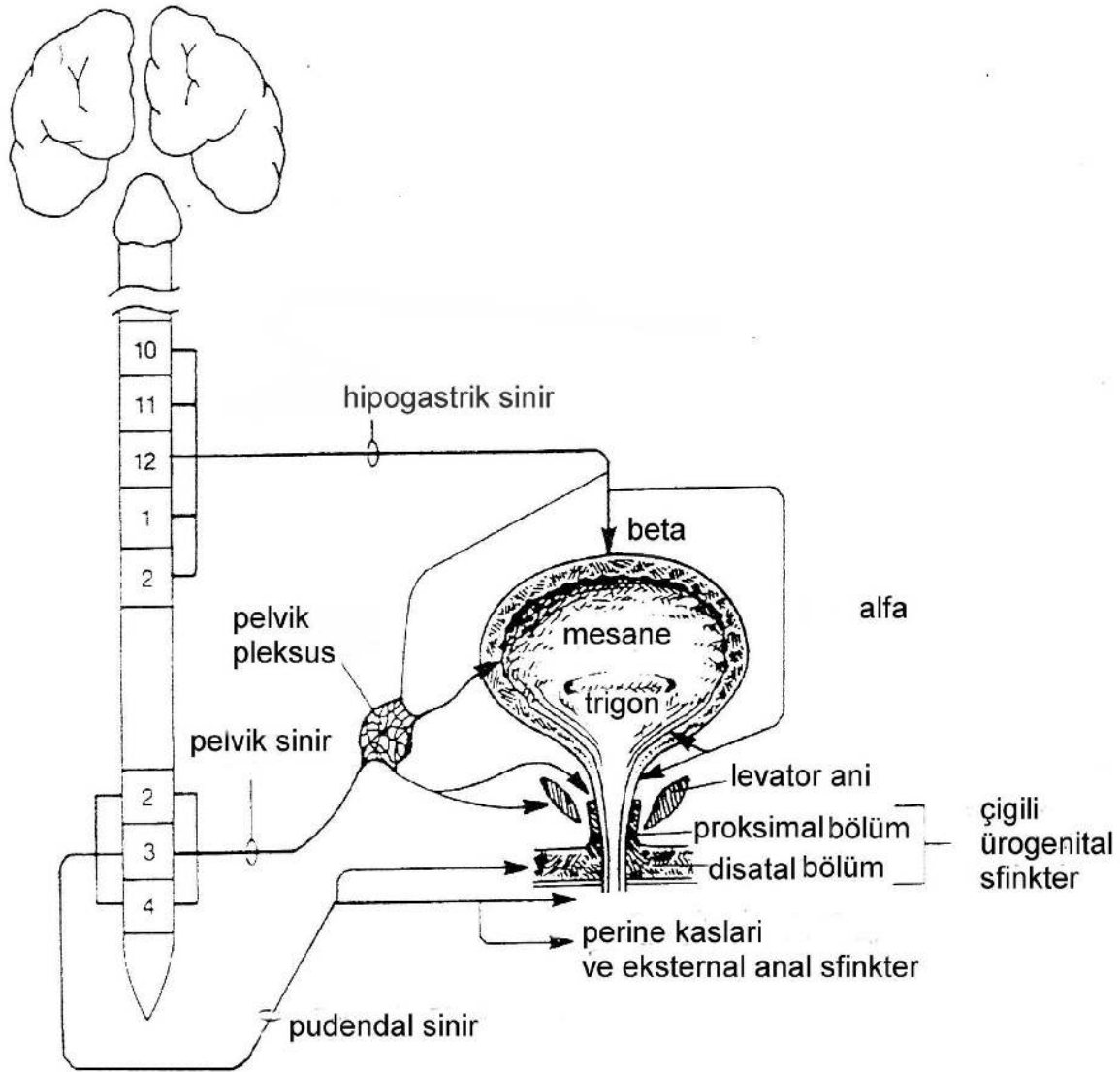
Reseptör	Yerleşim	Düz kastaki etki	Sonuç
α adrenerjik	Mesane tabanı, Mesane boynu, İç sfinkter	Kasılır	Depolama
β adrenerjik	Mesane superior bölümü	Gevşer	Depolama
Kolinerjik	Mesanenin tümü	Kasılır	Boşaltma

Tablo 2.1.Mesane Reseptörlerinin yerleşimi

Mesane ve proksimal üretradan gelen afferent yollar,başlıca pelvik visseral sinirler,az miktarda da sempatik lifler içeren hipogastrik sinirler tarafından merkezi sinir sistemine taşınır.Distal üretra ve perineden kalkan afferent uyarılar ise pudendal sinirler yoluyla iletilir.Pelvik sinirler içinde seyreden afferent lifler gerilmeye duyarlı olan ince miyelinli A-delta (Ad) lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşur.Ad liflerinin aktive olması için gerekli mesane içi eşik basınç yaklaşık 5-15 mmHg’dır (18).Bu eşik sistometri sırasında hissedilen ilk doluluk hissini oluşturur.C lifleri normalde sessiz olup ancak kimyasal ya da soğuk irritasyonu ile uyarılır.Bu liflerin suprasakral lezyonlardan sonra “uyanarak” gerilmeye duyarlı hale geldiği ve mesane kasılmasını uyardığı saptanmıştır (19).Kapsaisin afferent C liflerinin işlevini bozan bir nörotoksindir.Omurilik yaralanması olmayan hayvanlarda, mesane gerilmesi ile ortaya çıkan kasılmalar kapsaisin ile inhibe olmazken,omurilik yaralanmalı hayvanlarda kapsaisin verildikten sonra bu ritmik kasılmaların tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir.Chancellor ve ark.bu bulgulardan yola çıkarak intravezikal kapsaisin ve ondan 1000 kez daha güçlü diğer bir C lifi nörotoksini olan resiniferatoksin verilmesinden sonra inhibe edilmeyen kasılmaları engellemede başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (20).

Günümüze dek mesanede çok sayıda nörotransmitter varlığı saptanmıştır. Bunlar arasında asetilkolin, noradrenalin, nitrik oksit (NO), vazomotor intestinal polipeptid (VIP), endojen opioid peptidler ve nöropeptid Y sayılabilir (18,19). Bazılarının işlevi çok iyi araştırılarak ortaya konmuş olsa da bazılarının işlevi bugün hala bilinmemektedir.

Dış sfinkter innervasyonu sakral 1-4 segmentlerinde yer alan Onufrowicz çekirdeği ve pudendal çekirdekten başlar. Somatik efferentler pudendal sinir yolu ile sfinkter çizgili kasına taşınır ve parasempatik yolağın intermediolateral motor nöronları ile yakın ilişki gösterir. İç sfinkter düz kas lifleri sempatik α adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile kasılır.



Şekil 2.7. Alt üriner sistemin nöroanatomi.

Otonom sinir sisteminin işlevleri merkezi sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sakral işeme merkezi inen yollar tarafından modüle edilir. Mezensefalon ve ponsun anteriorunda yerleşik olan pontin işeme merkezi, diğer adı ile "Barrington merkezi" detrüör ve sfinkter aktivitesinin koordinasyonunda görev alır. Barrington merkezinin uyarılması sonucunda sfinkter EMG aktivitesinde belirgin azalma ve mesanede kasılma görülür. Suprapontin lezyonlarda detrüör hiperrefleksi görülürken infrapontin lezyonlarda bu merkezin koordinasyonu ortadan kalktığından detrüör sfinkter dissinerjisi (detrüör kasılırken

sfinkterin de aralıklı olarak kasılması) görülür. Serebral korteksin işeme üzerinde net etkisi inhibisyon biçimindedir. Singulat ve frontal korteksten inen yollar işeme eşiğini yükseltir (18,21). Sfinkter tonusu giderek arttırılarak istemli kontrol sağlanır. Bazal ganglion işlev bozukluklarında (örn, Parkinson hastalığı) üst merkezlerin inhibisyon görevi etkilendiğinden, detrusör hiperrefleksi görülür. Serebellumun pelvik taban kas tonusunun korunması, periüretal çizgili kas gevşemesi ile mesanenin boşaltılmasının koordinasyonuna etkili olduğu bilinmektedir (19).

2.4. Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi

İnsanlar, idrar kontrolünü bilmeden doğar ve topluma uyum sağlayabilmek için idrar yollarını kontrol etmeyi öğrenir (22). Alt üriner sistemin iki fonksiyonu vardır; birincisi mesanede idrarın biriktirilmesi, ikincisi ise idrarın üretradan zamanında atılmasıdır. İdrarın biriktirilmesi ve miksiyon yapılması periferik, somatik ve otonom sinir sistemini de içine alan lokal innervasyon ile meydana gelir. Bu sistem, otonom sinir sistemi tarafından innerve edilmesine karşın, merkezi sinir sisteminin kontrolü altında çalışan nadir sistemlerden biridir (23).

Pelvik sinir S2-4 ten çıkarak mesane ve üretranın parasempatik innervasyonunu yapar. Sakral ventral köklerden kaynaklanır. İnsanda 3 veya 4 kökten müteşekkildir.

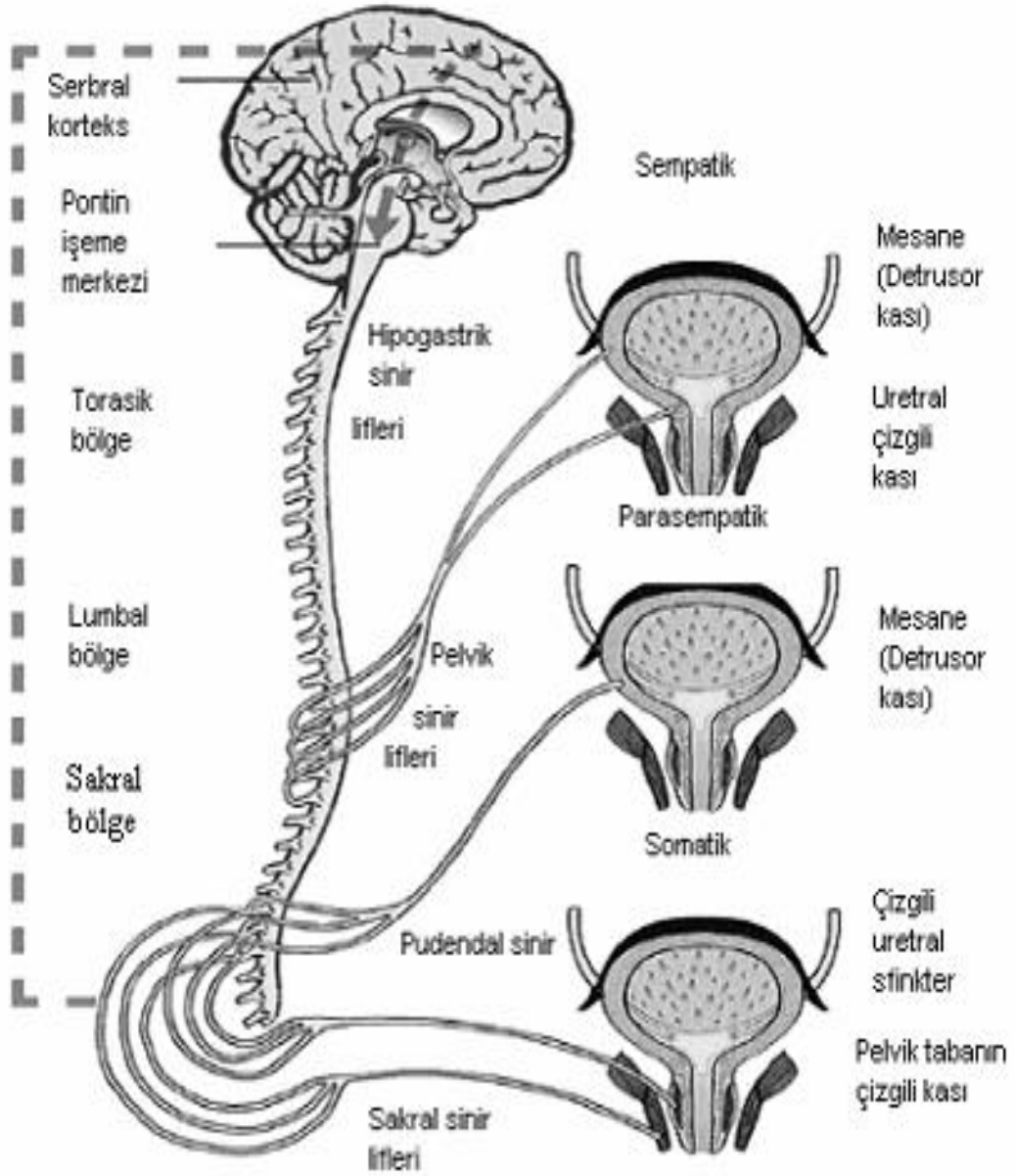
Hipogastrik sinir mesane ve üretranın sempatik innervasyonunu sağlar. T10-L2'den kaynaklanır (24). Sempatik sinirden geçerek preaortik pleksusa kavuşur. Hipogastrik sinir hipogastik pleksusun kaudal dalıdır.

Mesanede kolinerjik innervasyon dağınık formasyon sergiler. Dolayısıyla sempatik sinirler detrusörü direkt olarak etkilemez, daha çok pelvik fleksus düzeyinde kolinerjik aktiviteyi modüle ederler. Mesane ve üretranın innervasyonu hedef organın yakınında veya içinde bulunan periferik ganglionlar yoluyla olur. Bu ganglionlarda üç tipte hücre bulunmaktadır.

- Kolinerjik nöronlar
- Adrenerjik nöronlar
- Küçük yoğun fluorosan hücreler (Ganglionik transmisyonu ve vazomotor fonksiyonları modüle eder.) (25).

Afferent sinir lifleri pelvik, pudental ve hipogastrik sinirlerde yer almaktadır. Mesane duvarındaki basınç reseptörleri ile mesanenin gerilmesi algılanır ve pelvik sinir ile taşınır. Diğer basınç reseptörleri afferentleri hipogastrik sinirde bulunmaktadır. Hem pelvik hem de hipogastrik sinirde duysal afferentler bulunur. Üretra ve periüretal çizgili kaslardan kaynaklanan afferentler ısı, ağrı, üretral duvar gerginliği ve idrar akışı hislerini alarak pudental sinir yoluyla taşınır. İnsanda periüretal çizgili kasların innervasyon şekli halen tam olarak aydınlanmamıştır. Birçok otöre göre eksternal ve internal sfinkter kasları pudental sinirle ve somatik yolla innerve olmaktadır. İnsan mesanesinde yaygın olarak kolinerjik (muskarinik) reseptörler vardır. Mesane kasılması temel olarak asetilkolinin induklediği postganglionik parasempatik muskarinik kolinerjik reseptörler üzerinden olmaktadır. Muskarinik reseptörler M1-M5 olmak üzere 5 tiptir. M1, M2 ve M3 mesanede bulunur. M2 ve M3 reseptörler, detrusörle beraber tüm mesane yapılarında bulunurlar. M2/M3 oranı yaklaşık 3-4/1 olmasına rağmen mesane kasılmasında en önemli reseptör M3'tür. M2 reseptör fonksiyonu net olmamakla beraber, M3 etkisini düzenlediği ileri sürülmektedir. Ayrıca M2 reseptörün uyarılmasının, sempatik aracılı düz kas gevşemesini önlediği gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, mesanenin bazı hastalıklarında M2 reseptörlerin mesane kasılmasına doğrudan katkı sağladığı da gösterilmiştir.

Mesane gövdesi ve tabanı düz kaslarında ayrıca proksimal üretrada beta-adrenerjik reseptörleri bulunur. Alfa adrenerjik reseptörler mesane tabanı ve üretrada yaygındır. Postsinaptik alfa reseptörlerinin insanda üretral düz kaslarda kontraksiyon yaptığına inanılmaktadır.



Şekil 2.8: Alt üriner sistemin innervasyonu

2.4.1 Merkezi Sinir Sistemi

2.4.1.1. Medulla Spinalis

Spinal kord, normal mesane fonksiyonlarında temel oluşturur. Mesane ile beyin arasında iletişimi sağlar. Spinal sinirler, periferik sinir sistemindeki afferent ve efferent liflerle temas eden parçalara sahiptir. Spinal işeme merkezi, S2-4 segmentinde bulunur. Mesanenin motor innervasyonu bu bölgeden yapılır. Pelvis, periüretal ve anal sfinkter çizgili kasların motor innervasyonu da bu bölgedeki Onuf's çekirdeğinden olmaktadır.

Detrusor ve ürogenital sfinkterden çıkan proprioseptif uyarılar arka kordonla taşınıp sakral segmente ve oradan da ponsdaki işeme merkezine (tegmentolateralis nükleosuna) ulaşır. Pudental refleks organizasyonu spinal düzeyde gerçekleşir. Pelvik tabandan kalkan proprioseptif uyarılar, sakral bölgeden spinal korda girerken ikiye ayrılır. Bir bölümü pudental sinir nöronları ile sinaps yaparken diğer bölümü pons aracılığı ile serebelluma çıkar (23).

2.4.1.2. Beyin Sapı

Ponsun ön bölgesinde bulunan ve Barrington merkezi olarak anılan bölge "nucleus lateralis dorsalis" mesaneye impulslar gönderir. Buranın hasarı işeme zorluğuna yol açar. Üst seviyeden transseksiyon detrüör hiperrefleksiye neden olur. Bu bölge serebellum, bazal ganglion, talamus ve hipotalamustan uyarı alır.

2.4.1.3. Serebellum:

Merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinden aldığı uyarılarla modülatör etki yapar. Mesane ve pelvis tabanından uyarı alır. Efferent impulsları pelvis tabanı tonusunun sürdürülmesinde, detrüör ve rabdosfinkterin koordine çalışmasında önemlidir.

2.4.1.4. Bazal ganglionlar:

Bu subkortikal çekirdeklerin spontan detrüör kontraksiyonuna inhibitör etkisinin olduğuna inanılmaktadır. Parkinson hastalığında olduğu gibi bazal ganglion disfonksiyonları detrüör hiperrefleksiye neden olur.

2.4.1.5. Talamus, hipotalamus, limbik sistem:

Alt üriner sistem fonksiyonlarına olan etkisi tam bilinmemektedir.

2.4.1.6. Serebral korteks:

Frontal lobun süperomedial bölümü ve korpus kollosumun kuyruk kısmı mesane fonksiyonlarında görev alır. Bu bölgeler detrüör üzerine inhibitör etki gösterir. GABA ve glisin santral inhibitör transmitterlerdir. İşeme refleksinin organize edildiği seviye konusunda halen tartışmalı noktalar vardır. Genel olarak kabul edilen merkez sakrumdadır ve yüksek merkezler tarafından modüle edilmektedir.

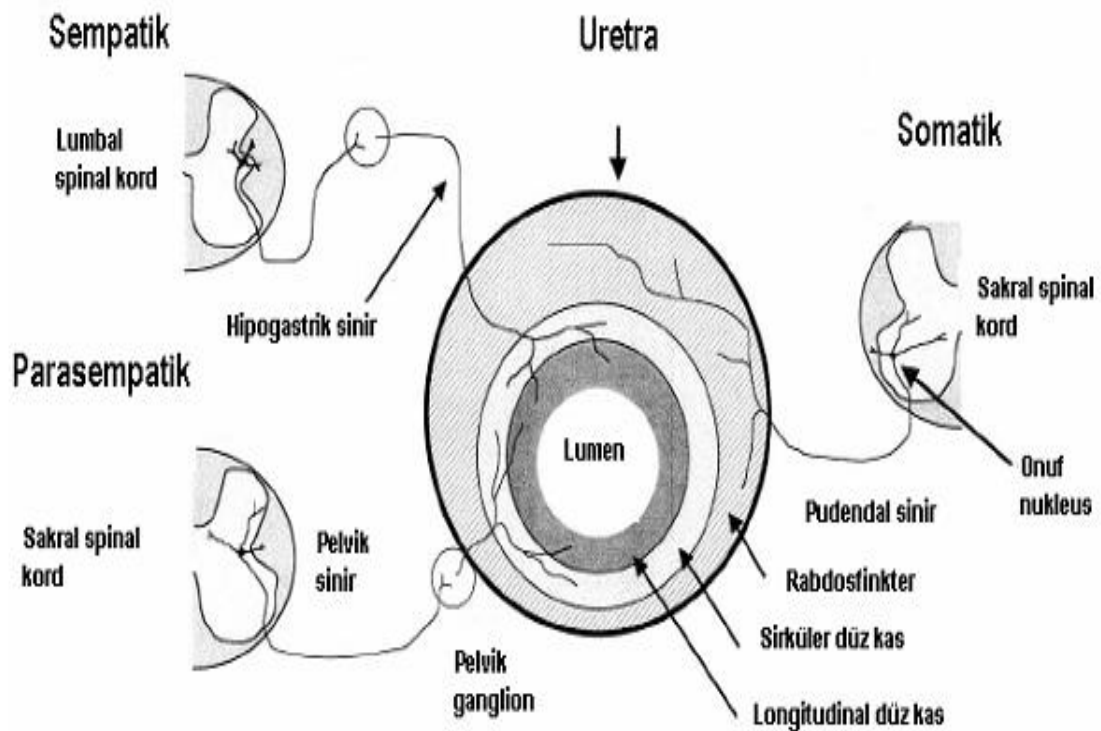
2.4.2 Periferik sinir sistemi

Bu sistem alt üriner sistem açısından değerlendirildiğinde;

- ◆ Otonom Sinir Sistemi (O.S.S)
- ◆ Somatik sistemden oluştuğu görülür.

2.4.2.1 Otonom sinir sistemi

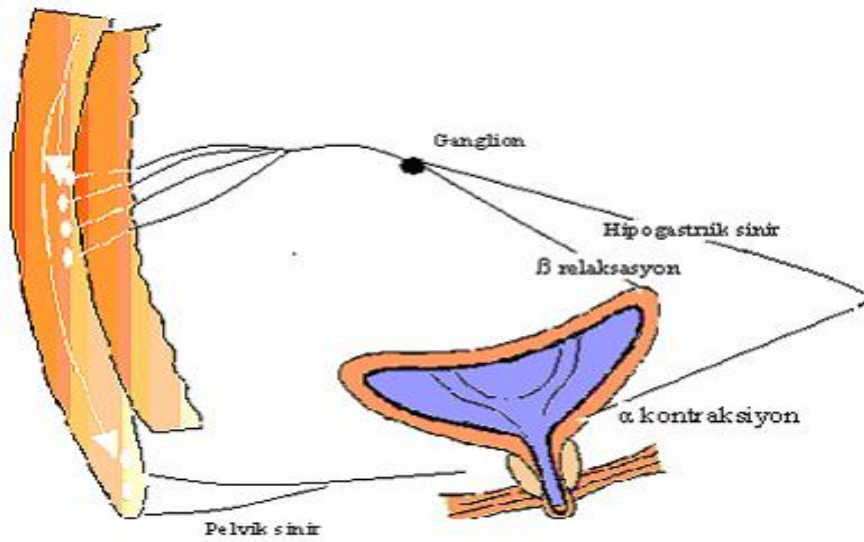
Birbirine karşıt fonksiyon gösteren sempatik ve parasempatik bölümlerden oluşur (23). (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Otonom sinir sistemi ve üriner sistem

2.4.2.1.1 Sempatik Sinir Sistemi (Şekil 2.10)

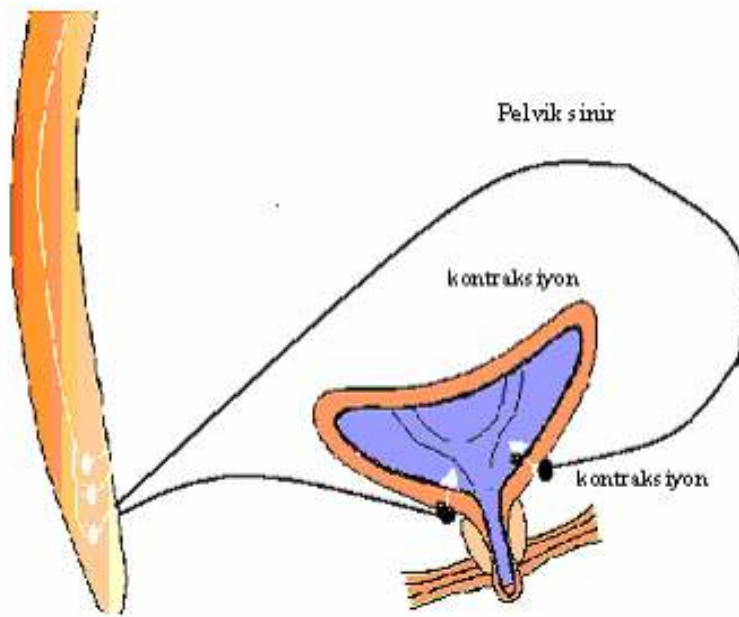
Sempatik sinir lifleri Th10-L2 segmentlerindeki gri cevherin intermediolateral kolonundaki hücrelerinden orijin alır. Spinal korda yakın olarak yerleşmiş lomber paravertebral sempatik ganglionda sinaps yaptıktan sonra hipogastrik sinir yoluyla mesane ve üretradaki reseptörlerle sinaps yapar. Sempatik sinir sisteme ait nörotransmitter (noradrenalin), alfa ve beta olmak üzere iki tip reseptör üzerine etki eder. Alfa adrenerejik reseptörleri, üretra ve mesane tabanı düz kaslarında kontraksiyon yapar. Mesanenin dolumu sağlanır. Beta adrenerejik reseptörler ise mesanenin dolumu sırasında detrusor kasında relaksasyona neden olur. Mesane beta adrenerejik, üretra ise alfa adrenerejik organdır (23,27).



Şekil 2.10. Sempatik Sinir Sistem Fonksiyonu

2.4.2.1.2. Parasempatik Sinir Sistemi (Şekil 2.11)

Mesaneye gelen parasempatik sinir lifleri S2-3-4 segmentlerindeki kolumna intermediomedialisten çıkar ve pelvik sinir ile mesaneye gelir, mesane duvarında sinaps yapar. Buradan çıkan postganglionik lifler detrüör kasına ulaşır. Parasempatik sistem mesanenin motor kontrolünü (kontraksiyon ve boşalma) sağlar. Parasempatik sinirlerin stimülasyonu ile sinir uçlarından asetil kolin salgılanır ve mesanedeki kolinerjik reseptörler uyarılır. Bu uyarılma ile detrüör kas kasılır, internal sfinkter gevşer ve mesanenin boşaltım fonksiyonu gerçekleşir. İnternal sfinkterin gevşemesi parasempatik stimülasyonun norepinefrin salınımını inhibe etmesiyle oluşur (23,27).



Şekil 2.11: Parasempatik Sinir Sistem Fonksiyonu

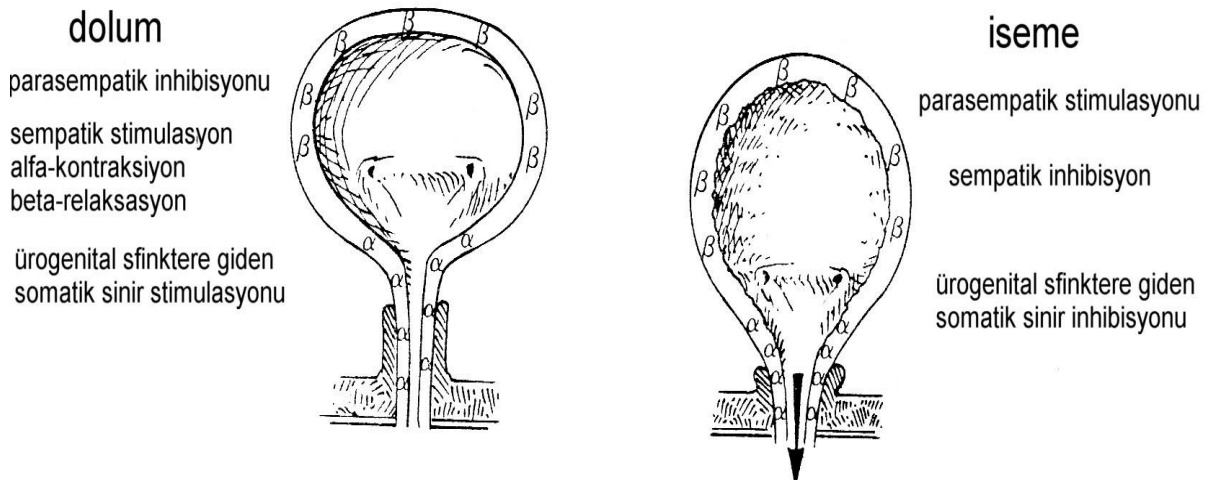
2.4.2.2 Somatik Sinir Sistemi

Eksternal sfinkter ve pelvik taban kaslarının bir kısmı sakral spinal segmentlerden çoğu N. Pudendalis yoluyla gelen somatik sinir lifleriyle innerve olur. Somatik uyarı, üretra çevresindeki çizgili kaslar dahil pelvik taban kaslarında tonusu korumaya çalışır.

2.5.İşeme Fizyolojisi

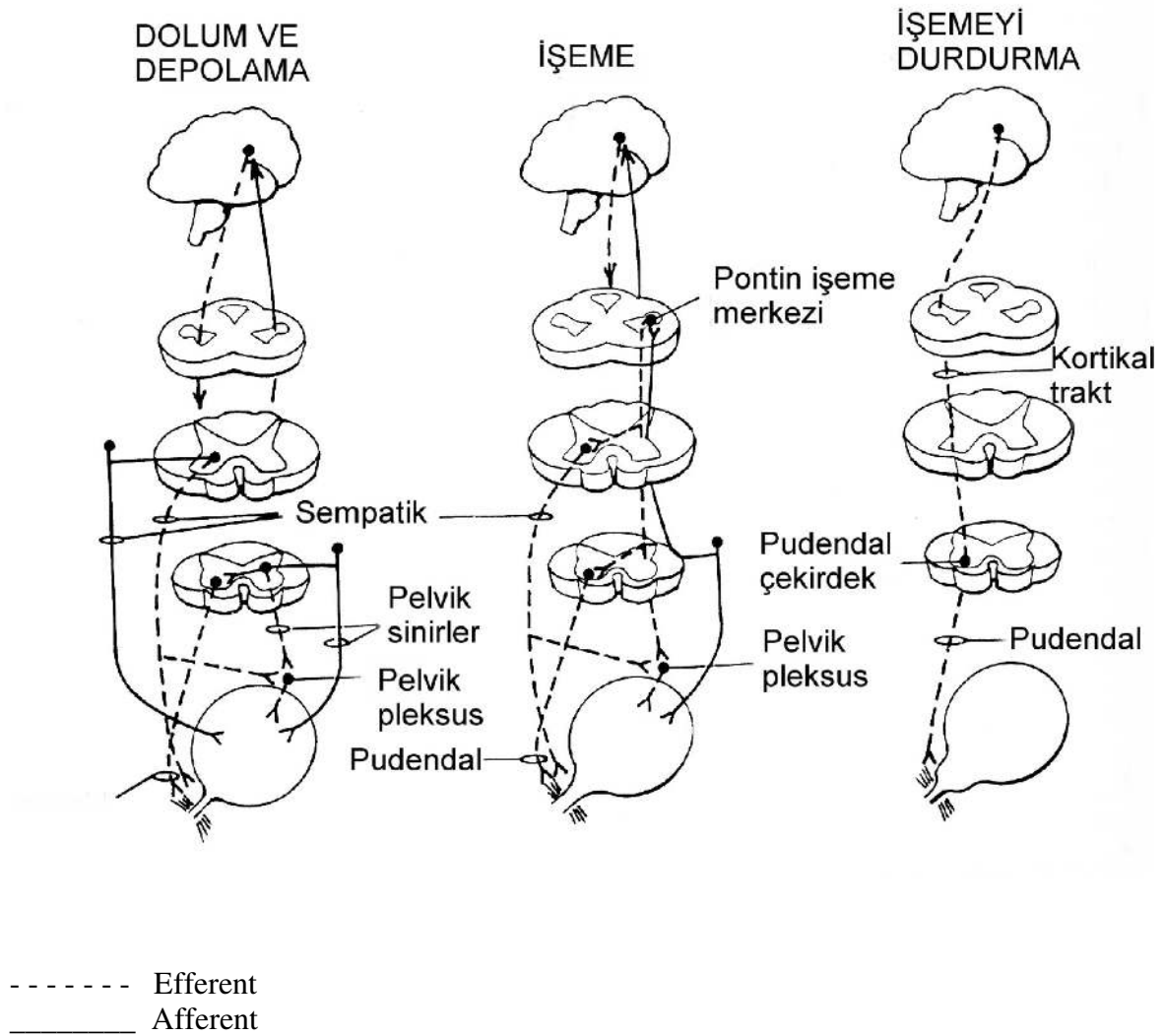
Normal miksiyon, duyuusal bilgi mesanenin dolduğunu ilettiğinde, fiziksel ve sosyal olarak uygun bir zamanda, mesanenin kasılması ile beraber üretranın gevşediği kompleks refleksler ile düzenlenen istemli bir olaydır. İşeme depolama evresi ve boşaltma evresi olmak üzere iki evrede incelenebilir.

Mesanenin fizyolojik doluşu sırasında giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük tutulur. Dolum sırasında mesane düz kaslarının boyu dört kat kadar uzayabilmektedir. Sempatik sinir sistemi mesane dolumuna üç mekanizma ile katkıda bulunur. İlk olarak β reseptör aktivasyonu ile detrüör kasının gevşemesi sağlanmakta, ikinci olarak α reseptör aktivasyonu ile mesane boynundaki düz kas aktivitesi ve üretra basıncı artmaktadır. Son olarak da vezikal gangliyonun mesaneye gelen parasempatik ileti inhibe edilerek mesane dolumuna katkıda bulunmaktadır (Şekil 11). Mesane gevşerken üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cmH₂O olup, 15 cmH₂O'yu aşmamalıdır (18,19). Mesane duvarının kompliyansı 10 cmH₂O'ya dek yeterli olur. Sıkışma hissi ile birlikte (300 ml) detrüörü gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen "urgency" ise 400-500 ml'de hissedilir (19). Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudendal (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudendal sinirler aracılığı ile detrüörün refleks inhibisyonu sağlanır (28). Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite aranöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatik duyuusal lifler ile ince mesane afferentleri (Ad ve C) arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur.



Şekil 2.12. Adrenerjik ve kolinerjik reseptörlerin dağılımı

Sağlıklı insanlarda miksiyon sakral segment refleksi ve pontin miksiyon merkezi tarafından modüle edilir. Miksiyonun istemli kontrolü frontal serebral korteks, pons ve sakral spinal kord (S2-4) tarafından sağlanmaktadır. Mesanenin dolmasıyla afferent uyarılar, mesaneden pelvik sinir ile omuriliğe oradan da supraspinal miksiyon merkezine ulaşır. Miksiyon ya istemli olarak başlar veya mesanenin aşırı dolarak miksiyonun artık engellenememesi durumunda başlamaktadır. Miksiyonun başlangıcında somatik motor nöronlar yolu ile eksternal üretral sfinkter istemli olarak gevşemekte, pontin miksiyon merkezinden gelen uyarılar ve S2-4'den gelen parasempatik uyarılar ile detrüsr kasılmaktadır. Miksiyon esnasında sempatik efferent uyarılar inhibe edilmekte, böylece vezikal gangliondan çıkan parasempatik uyarılar ile mesane boynu açılmaktadır. Miksiyonun istemli olarak kesilmesi sırasında üretradaki çizgili kaslar ve pelvik taban kasılmakta, mesane boynu yükselmekte, detrusor refleksi olarak inhibe edilmekte ve mesane basıncı normale dönmektedir (23).



Şekil 2.13. Mesane fonksiyonunda etkin olan nörolojik yollar

2.6.Alt ÜrinerSistem Disfonksiyon Sınıflaması

I- ICS Sınıflaması

Depolama Fazı

- a. Depolama sırasında mesane disfonksiyonu
 - (1) Detrusor aktivitesi
 - i. Normal
 - ii. Artmış
 - (2) Mesane duyarlılığı
 - i. Normal
 - ii. Artmış (hipersensivite)
 - iii. Azalmış (hiposensivite)
 - iv. Yok
- b. Depolama sırasında üretra fonksiyonu
 - (1) Normal
 - (2) Yetersiz

İşeme Fazı

- a. İşeme sırasında detrusor fonksiyonu
 - (1) Normal
 - (2) Azalmış
 - (3) Akontraktil
- b. İşeme sırasında üretra fonksiyonu
 - (1) Normal
 - (2) Obstruktif
 - i. Artmış aktivite
 - ii. Mekanik

a. Dolum-Depolama Fazı

Dolum ve depolama fazında sistometri yapılmaktadır. Artmış detrusor fonksiyonu mesanenin dolum fazında istemsiz detrusor kontraksiyonlarının gösterilmesiyle saptanır. Eğer bu duruma nörolojik bir bozukluk eşlik ediyorsa detrusor hiperrefleksisinden, nörolojik bir bozukluk saptanmamışsa detrusor instabilitesinden söz edilir. Her iki durum da üriner urge (zorlanma hissi ile birlikte idrar kaçırma) semptomları ile birlikte dir. Bu semptomlar artmış detrusor fonksiyonu ile birlikteyse motor urge, mesane hipersensitivitesi ile ilgiliyse ve detrusor fonksiyonu artmamışsa duyuusal urge'den söz edilir (29).

Depolama sırasında üretral fonksiyon klinik olarak, ürodinamik olarak veya radyografik olarak gösterilebilir. Üretral kapanma mekanizması normal ya da yetersiz olabilir. Yetersiz bir üretral kapanma mekanizması (intrinsik sfinkter yetmezliği) detrusor kontraksiyonu olmadan idrarın kaçışına olanak verir. İdrar kaçışı intravezikal basıncın intraüretral basıncı geçtiği her durumda (gerçek stres inkontinans) veya üretral basınçta istemsiz bir düşüş olduğunda (üretral instabilite) ortaya çıkar (30).

ICS üriner inkontinans ile ilgili üç klinik durum tanımlamaktadır:

- a) Gerçek stres inkontinans, detrusor kontraksiyonu yokluğunda intravezikal basınç maksimum üretral basıncı geçtiğinde oluşan istemsiz idrar kaçırmasıdır.
- b) Refleks inkontinans, detrusor hiperrefleksisine, istemsiz üretral relaksasyona veya her ikisine birden bağlı olan ve idrar yapma isteğine eşlik eden hissin olmadığı idrar kaçırmasıdır.
- c) Taşma (overflow) inkontinansı mesanenin aşırı distansiyonu ile ilişkili olan istemsiz idrar kaçırmasıdır (31).

b. İşeme Fazı

İşeme sırasında azalmış detrusor aktivitesi, detrusor kontraksiyonlarının mesanenin zamanında boşaltılması için yeterli güçte ya da sürede olmadığını düşündürür. İşeme sırasında üretra fonksiyonu normal veya obstrükte olabilir. Obstrüksiyon artmış üretral aktiviteye veya mekanik nedenlere bağlı olabilir.

Genelde azalmış idrar akımıyla beraber artmış detrusor basınçları obstrüksiyonu, azalmış idrar akımıyla birlikte azalmış detrusor basıncı ise azalmış ya da kaybolmuş detrusor aktivitesini gösterir.

Obstrüktif işemenin artmış üretra aktivitesine mi yoksa mekanik obstrüksiyona mı bağlı olduğunu anlamak için eksternal üretral sfinkter elektromyografisi yapmak gerekir (32).

2.7. Aşırı Aktif Mesane

2.7.1. GİRİŞ

Aşırı Aktif Mesane (AAM); yaygın olarak görülen, günlük aktiviteleri kısıtlayıcı etkisi olan üriner urgency varlığı ile karakterize semptomatik bir tanımdır. AAM'nin, mesanenin dolumu veya boşaltılması sırasında detrusor kasında inhibisyon kaybı veya eksitasyon mekanizmalarındaki artıştan kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir.

Direkt ve indirekt masraflar yoluyla ekonomik yükü fazla olan bir sağlık sorunudur. Mobilizasyonu azalmış yaşlı hastalarda düşmeler ve kırıklar gibi ciddi sonuçlara neden olabilecek riskler taşımaktadır (33).

2.7.2. TANIM

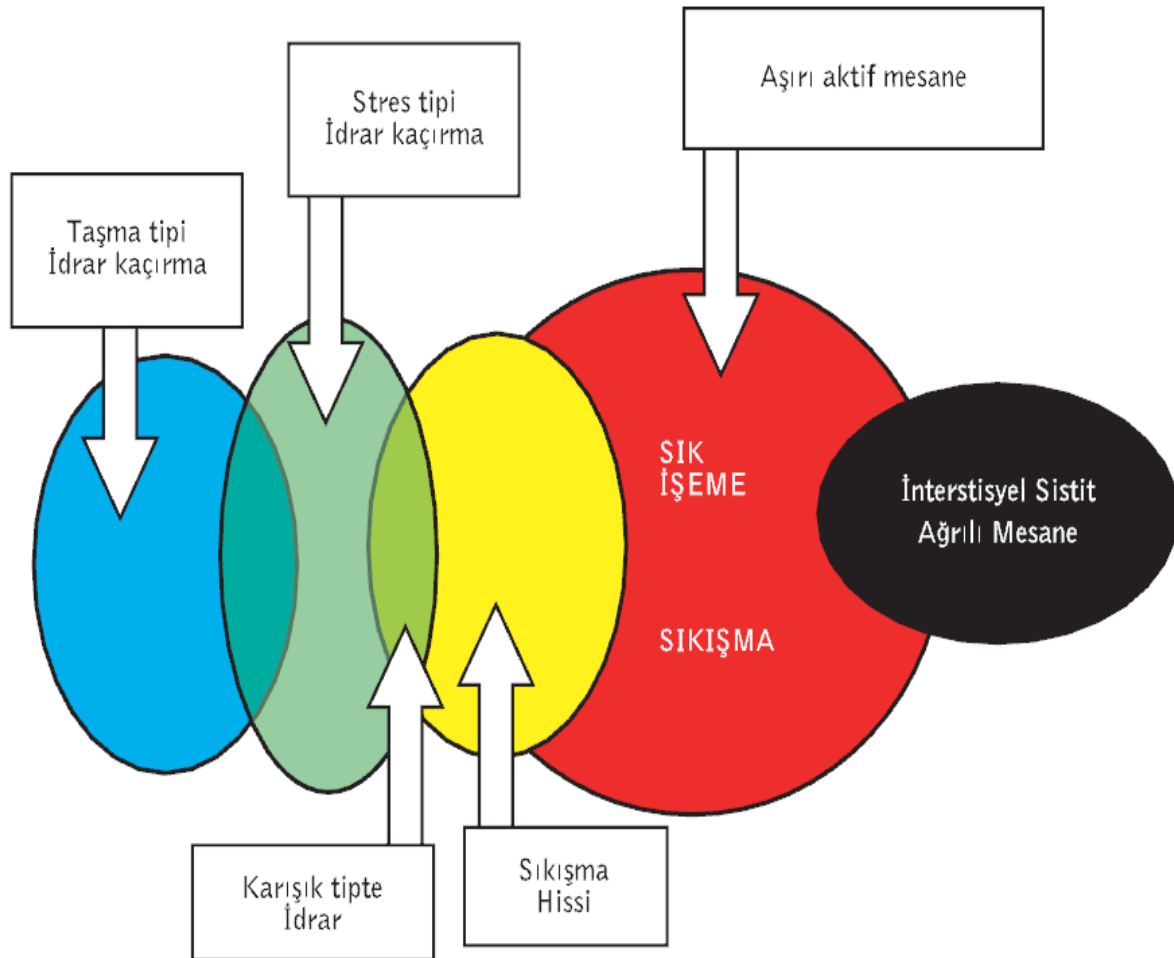
Nörojenik nedene bağlı olmayan mesane-sfinkter dolum fazı patolojilerinin en önemlisi aşırı aktif mesane sendromu adı altında 2002 yılında Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından tanımlanmıştır. AAM, aslında yaşı neredeyse tıp tarihi kadar eski olan ve sıklıkla karşılaştığımız ama nereye koyacağımızı bilemediğimiz, açıklanamayan (idiopatik) mesane dolum fazı semptomlarının yeni adıdır. Bu semptomlar nokturi, sık idrar, sıkışma ve sıkışma tipi idrar kaçırmadır. AAM, Uluslararası Kontinans Derneği'nin (ICS) 2002 yılındaki terminoloji standardizasyon raporunda böyle tarif edilmiştir: "AAM bazen artmış gece veya gündüz işeme sıklığı ve/veya sıkışma tipi idrar kaçırmaya ile seyreden ani sıkışma hissidir. Bu semptomatolojik bir tanımdır ve semptomları açıklayabilecek lokal patolojik veya metabolik neden yoktur." (1). Görüldüğü gibi AAM bir semptomlar kompleksidir ve olmazsa olmaz semptomu ani sıkışma hissidir (urgency). Ayrıca yukarıdaki tariftten de anlaşıldığı gibi AAM tanımı ekartasyona dayanmaktadır. Tanısı için benzer belirtilere yol açabilecek idrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, nöropatik mesane, mesane tümörü, mesane çıkım tıkanıklığı ve poliüriye neden olabilecek hormonal bozukluklar gibi durumlar ekarte edilmelidir. Bu sendroma verilen diğer isimler "sıkışma sendromu" ve "sıkışma - sık idrar sendromu" olarak belirtilmiştir (1). Aslında nedeni tam olarak anlaşılamayan ve birden fazla nedene veya patofizyolojik mekanizmaya bağlı olabileceği düşünülen AAM'nin spesifik bir nedene bağlı belirtiler yumağına işaret eden klasik sendrom (örneğin Down Sendromu) tanımına uymamaktadır.

AAM'nin temel belirtisi olarak kabul edilen ve "urgency" olarak belirtilen ani sıkışma hissi ICS'e göre 2002 yılında "geciktirilmesi zor, ani ve zorlayıcı idrar yapma arzusu" olarak tanımlanmıştır (1). Nokturi, gece bir veya daha fazla kez idrar yapmak arzusu ile uykudan uyanarak idrara çıkmayı tariflerken, sık idrar günde 8 veya daha fazla idrara çıkmayı

tanımlamaktadır. Sıkışma tipi idrar kaçırma ise sıkışma hissini takiben görülen idrar kaçırmaı ifade etmektedir.

Tanısı ürodinami ile konulan detrusor aşırıaktivitesinden farklı olarak, AAM klinik bir tanıdır. Ürodinamik olarak tanımlanan detrusor aşırıaktivitesi ile subjektif tanım olan AAM arasında bir örtüşme mevcuttur. Ancak AAM'li birçok hastada detrusor aşırıaktivitesi görülmezken (34), detrusor aşırıaktiviteli hastalarda da her zaman urgency görülmez (35). AAM tanısında ürodinamik çalışmalar mutlak gerekli değildir. AAM tanısı için sistometrik çalışmaların her olguda gerekli görülmemesinin nedeni, bu çalışmalarda izlenen yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarıdır. Alt üriner sistem semptomları AÜSS bulunmayan normal bireylerde uygulanan ambulator ürodinamide %60 oranında detrusor aşırı aktivitesi izlenebilmektedir (36). Diğer taraftan AAM semptomları bulunan hastaların yaklaşık yarısında normal sistometrik bulgular saptanabilmektedir (36). Dolayısıyla sistometrik çalışmalar AAM'da yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir.

Terminoloji açısından çok iyi özümsemesi gereken diğer bir konu da AAM ve idrar kaçırma türleri arasındaki ilişkidir ve Şekil 2.14'de gösterilmiştir. Sıkışma tarzı idrar kaçırma AAM'nin semptomlarından biri olup bazen stres tipi idrar kaçırma ile birlikte görülebilir. Bu durum "karışık tipte idrar kaçırma" olarak nitelendirilir. Diğer bir deyişle, AAM, stres tipi idrar kaçırma ile birlikte görülebilir. Stres tipi idrar kaçırmanın varlığı AAM'yi ekarte ettirmez. Aynı şekilde AAM semptomları bazen ağırlı mesane sendromunun bir parçası olabilirler.



Şekil 2.14. Değişik idrar kaçırma tipleri ile AAM arasındaki ilişki

2.7. 3.EPİDEMİYOLOJİ

AAM doğal seyri boyunca şiddeti dalgalanmalar gösteren ancak nadiren remisyona giden kronik bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (35).EPİC çalışmasında AAM prevalansı % 11.8 olarak belirlenmiştir (37).Prevelans yaş ile birlikte artmaktadır.Kadın ve erkekte benzerdir.Avrupa’da yapılan bir çalışmada 40 yaşın üzerinde toplumda görülme sıklığı %17 bulunmuştur (38).Aynı çalışmada AAM semptomlarından sıkışma hissi %9, artmış işeme sıklığı %14,sıkışma tipi idrar kaçırma ise %6 oranlarında görülmüştür. NOBLE çalışmasında (National Overactive Bladder Evaluation) Amerika Birleşik Devletleri (ABD) popülasyonundaki aşırı aktif mesane prevalansı erkeklerde %16,kadınlarda %16.9 olarak bildirilmiştir (39).

AAM komorbiditeler kontrol altına alınsa bile,yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. AAM’nin yaşam kalitesinin birçok parametresini anlamlı olarak etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40).Yaşam kalitesini sorgulayan birçok skorlama sistemi AAM’li hastalarda,normal kişilere göre düşük bulunmuştur.AAM kişinin kendini iyi hissetmesini engellemekte,utanç duymasına neden olmakta,aile hayatını,sosyal ve mesleki aktivitelerini kısıtlamaktadır.Ayrıca hastalar sıvı alımını kısıtlamakta,cinsel ilişkiden kaçınmakta,günlük ped kullanmakta ve tuvalet lokalizasyonlarını önceden bilmeye çalışmaktadır.Yaşlı insanlarda düşme neticesinde kemik kırıklarıyla sonuçlanabilen yaralanma riski artmıştır (41).Uyku bozukluğu (42) ve depresyon (43) nedeniyle doktora başvurular artmıştır.ABD’de 13 milyon kişi bir şekilde idrar kaçırmakta ve kadınlarda idrar kaçırma erkeklere oranla 2 kat fazla görülmektedir.İdrar kaçırma her yaşta görülmekle birlikte sıklığı yaşla artmaktadır.İlginç olarak,Batı ülkelerinde dahi idrar kaçırması olan kişilerin yalnız %60’ı doktora başvurmakta ve ancak %27’si tedavi görmektedir.Tüm bu etkilerine rağmen AAM’li hastaların doktora başvuramamalarının nedenleri irdelenmelidir.Bu nedenlerin başında yaşlı hastaların AAM’yi yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul etmeleri gelmektedir.

Yaşam kalitesine etki,özellikle urgency’nin şiddetiyle ilişkilidir.EPİC çalışmasında hastaların %21.3 ‘ünde şiddetli urgency şikayeti saptanmıştır (44).Urgency şiddeti ve AÜSS sayısı ile semptomların sıkıntı derecesi artar.NOBLE çalışmasında (39),en büyük etki urgency’nin şiddeti olmak üzere AAM’nin tüm semptomlarının sağlığa bağlı yaşam kalitesi skorunu negatif etkilediği belirtilmektedir.

AAM gelişmiş ülke ekonomilerinin sağlık bütçesine milyar dolarlara mal olmaktadır (45,46).ABD’de yapılan bir araştırmaya göre 2007 yılında AAM’li hastalar için yapılan kişi başı yıllık harcama 1925 dolar olarak hesaplanmıştır.(1433 doları direk medikal,66 doları direk nonmedikal,426 doları indirek harcamalardır.).ABD’de 34 milyon AAM’li hasta olduğu ve yıllık bütçeye 65.9 milyar dolarlık (49.1 milyar dolar direk medikal, 2.3 milyar dolar direk nonmedikal, 14.6 milyar dolar indirek harcamalar) bir yük getirdiği belirtilmektedir.(47).Yine aynı çalışmada bu harcamaların 2015 ve 2020’de kişi başı sırasıyla 1944 dolar ve 1969 dolar,bütçeye maliyeti ise 76.2 milyar dolar ve 82.6 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir (47). Bu maliyet, doktor ücretleri, tedavi masrafları ve kullanılan pedler gibi birçok maddeden oluşmaktadır.

2.7.4.AŞIRI AKTİF MESANE’NİN MEKANİZMASI

2.7. 4.1. Etiyoloji

AAM’nin kökeni bilinmemektedir.Urge inkontinansın oluşumunda genetik predispozisyonun stres üriner inkontinans’a göre daha fazla rol oynadığı görülmektedir.Annelerinde yada ablalarında üriner inkontinans olan kadınlarda AAM olma riski daha yüksek görülmektedir (48).Ayrıca çocukken gündüz ve gece idrar kaçırmaları olan

kadınların erişkin dönemlerinde urge inkontinans riski daha yüksektir (49).AAM ile ilişkili diğer epidemiyolojik faktörler obezite,sigara,karbonatlı içeceklerin tüketimi (50),ve belki kafein'dir.

2.7.4.2.Patofizyoloji

AAM,istemsiz detrusor kasılmalarından ya da başka bir ifade ile inhibisyonadaki azalmadan kaynaklanmaktadır.Bu nedenle;detrusor kasılma ve gevşeme özelliklerinin bilinmesi AAM patofizyolojisini anlamada anahtar rol oynar.Tablo 2.2'de detrusor kasına ait kasılma ve gevşeme mekanizmaları özetlenmiştir.

Mesane kontraksiyonları adrenerjik,kolinerjik ve nonadrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilir (51).Mesane boşaltımında parasempatik sistem esas sorumlu sistem,asetilkolin ana nörotransmitterdir.Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır,purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler (51).

Mesanede gevşemeye yol açan reseptörler	Mesanede kasılmaya yol açan reseptörler
Muskarinik *Presinaptik yerleşimli M2, M4 reseptörleri *Ürotelyumdaki M2, M3 reseptörleri Kolinerjik *Kolinerjik sinirlerde yer alan alfa-2 reseptörleri Adrenerjik *Detrusörde yer alan beta-2 ve beta-3 reseptörleri Diğer *Duyusal afferent sinirlerde yer alan NO	Muskarinik *Presinaptik yerleşimli M1, M3 reseptörleri *Detrusörde yer alan M2, M3 reseptörleri Pürinerjik *Detrusörde yer alan P2X1 reseptörleri *Duyusal afferent sinirlerde yer alan P2X3 reseptörleri Diğer *Detrusörde yer alan reseptörler: Histamin, serotonin, lökotrien, nörokinin ve anjiotensin

Tablo 2.2. Mesanede gevşemeye ve kasılmaya yol açan reseptörler

1- Adrenerjik Yollar

α -adrenoreseptörler ve kontraksiyon

α 1-adrenoreseptörlerin (α 1A ve α 1D) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar elde edildiği rapor edilmiştir (51,52).Bununla birlikte bazı araştırmacılar detrusor aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde α -adrenoreseptör yoğunluğunda artış olduğunu tespit etmişlerdir (51,53).Öte yandan,bazı yazarlar,aşırı aktif ya da çıkım yolu tıkanmış mesanedeki α -adrenoreseptör fonksiyonlarındaki artışı kabul etmemektedirler (51,54).

β-adrenoreseptörler ve gevşeme

İnsan detrusor kasında 3 tip β adrenoreseptör mRNA'larının ekprese edildiği gösterilmiştir;β1,β2 ve β3.Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme β3 adrenoreseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir (51,55).Bundan ötürü β3 adrenoreseptörlerin,insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörler olduğu düşünülmektedir.Çünkü sempatik sinir sistemi detrusorün refleks aktivitesini engeller ve mesane dolumu sırasında idrarın depolanmasına katkıda bulunur.Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında β adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederler ve cAMP artar.cAMP protein kinaz A'yı aktive eder ki bu da detrusor kasında gevşemeye yol açar (51,56).

2- Kolinergik Yollar

Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. 5 tip muskarinik reseptör bulunur; M1, M2, M3, M4, M5. En fazla M2 altgrup reseptör, daha sonra M3 altgrup reseptör sık görülür. İnsan mesanesinde M2:M3 oranı 3:1'dir (51,56,57).Her ne kadar M2 reseptör sayısı M3 reseptör sayısından fazla olsa da, M3 reseptörleri mesanenin kasılmasında daha önemlidir.Muskarinik reseptör yoğunluğu mesane kubbesinde en fazla,mesane boynunda en azdır,böylece muskarinik uyarı ile mesane kubbesi güçlüce kasılır (51,56,58).Mesanedeki muskarinik reseptörler ürotelyumda,detrusor kasında ve parasempatik/semptomatik sinir uçlarında tespit edilmiştir.

Ürotelyumdaki muskarinik reseptörler

Mesane ürotelyumunda muskarinik reseptörler olduğunun gösterilmesiyle ürotelyumun parasempatik inervasyona sahip olduğu kanıtlanmıştır (59,60).Henüz varlığı kanıtlanamamış bir inhibitör faktörün yaygın olarak mesane ürotelyumunda bulunduğu ve muskarinik uyarıyla beraber salınarak detrusor kasılmalarını önlediği üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmaktadır.

McCloskey'nin yaptığı bir araştırmada;detrusor lamina propriasında yerleşmiş olan intersitisyel hücrelerinin (ICC)artışı,AAM'nin açıklanamayan mekanizmalarından biri olabileceği belirtilmiştir.Bu hücreler bağırsakta yer alan Cajal hücrelerine benzerlik gösterirler.Bu çalışmada ICC,spontan elektriksel ve kalsiyum iyonları yoluyla,aynı zamanda ATP ve karbakol gibi nörotransmitterlerin salınmasına yol açarak detrusor kasılmalarını sağladıkları gösterilmiştir (61).

Detrusor düz kasındaki muskarinik reseptörler

Buradaki reseptörler G proteinleri aracılığıyla ikincil mesajcı işlevi görürler.M2 ve M4 altgrup reseptörler Gi protein yoluyla adenilat siklazı inhibe ederler (62).M1,M3 ve M5 reseptör altgrupları ise Gq/11 proteinleri ile etkileşir ve fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol fosfat döngüsünü indükler ve hücre içi kalsiyum dengesini sağlar (51).M3 reseptörlerinin uyarılmasıyla hücre içi kalsiyum seviyesi artar ve detrusor kasında kasılmaya neden olur.M2 reseptörlerinin uyarılmasıyla da detrusor kasılması oluşur.Ancak, bu kasılma dolaylı bir mekanizmayla,yani β-adrenoreseptörlerinin uyarılması sonucu cAMP aracılı oluşan gevşemenin inhibisyonu yolu ile olmaktadır (63).

Parasempatik/semptomik sinir uçlarındaki muskarinik reseptörler

Muskarinik reseptörler presinaptik sinir uçlarında da tespit edilmiştir.Parasempatik sinir uçlarında asetil kolin salınmasıyla,semptomik sinir uçlarında ise noradrenalin salınmasıyla işlev görürler.M1 reseptörler asetil kolin salınımını arttırırken,M2 ve M4 reseptörler transmitter salınımını inhibe ederler (64).

3- Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yollar

Detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda artan oranda atropin direnci görülmesi ile birlikte non-adrenerjik nonkolinerjik yolların AAM patofizyolojisindeki rolü halen tartışmalıdır.Atropin elektriksel kasılmaların %95'ten fazlasını inhibe eder,bu da %5 civarında başka mekanizmaların katkısı olduğunu göstermektedir (51,56).

Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO) alt üriner sistemdeki rolü tam olarak kanıtlanamamıştır.Nitrik oksitin ürotelyumda üretilip salındığı ve dolumu fazında mesanenin gevşemesini sağladığı düşünülmektedir (51,56,65).Ancak,mesane gevşemesinde NO'nun direkt bir etkisi yoktur. Mesane dolumu intravezikal basınçta minimal bir artışa,sonrasında parasempatik aktivitede inhibisyona,semptomik aktivitede bir uyarıya ikincil olarak NO sentezi ve mesane gevşemesine neden olmaktadır.Bunu protein kinaz G yoluyla detrusor kasında kalsiyum duyarlı kontraktıl elementlerin desensitizasyonu ile yapar (51,56,66).

Purinerjik sistem ve ATP

ATP purinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinde etki eder ve non-adrenerjik non-kolinerjik yolların en önemlisidir (51,52,58).ATP salınımı mekanik gerilme ve elektriksel uyarıyla olur ve detrusor kasılmasının ve işemenin başlatılmasında önemli rol oynar. Kolinerjik sistem ise kasılmanın ve işemenin sürdürülmesini sağlar (51).AAM'si olanlarda anormal purinerjik iletinin olduğu bildirilmiştir.Bu durum hastalardaki semptomları açıklayabilir.

Histamin ve Serotonin

Histamin mesane düz kasında yerleşmiş H-1 reseptörleri vasıtasıyla mesane düz kasının kasılmasını sağlar (52).Serotonin mesane düz kasında yerleşmiş olan 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla etki eder.5-HT2 reseptörlerinin uyarılması ya direkt olarak mesane düz kasına etki eder ya da mesanedeki otonomik innervasyon yoluyla indirekt etki göstererek kontraksiyona neden olur (52).

Mesane afferent aktivitesi ve ürotelyum

Son dönemde yapılan çalışmalarda ürotelyal hücrelerin sadece bir bariyer görevi göstermediği bildirilmiştir.Aynı zamanda mesane aktivitesi üzerinde lokal kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt verebilen ve afferent sinirlere kimyasal sinyaller gönderebilen duyuşal çeşitli moleküller sentezleyebilmektedir (51,54).Buna göre ürotelyum,nöron gibi davranan,nörotransmitter salgılayan,gerilmeye karşı tepki verebilen ve büyüme faktörleri tarafından regüle edilebilen bir yapı olarak tanımlanmıştır (67).Mesane afferent sinirleri işeme

refleksini başlatır ve sonuçta mesane dolumu ve boşaltılması döngüsünü düzenler. Mesane afferent sinirleri lumbosakral ve torakolomber dorsal kök gangliyonlarından doğar, pelvik ve hipogastrik sinirlerle taşınır. Bu afferent sinirler miyelinli A- δ (normal işemede rol oynar) ve miyelinsiz C fiber (ağrılı duyumlarda rol oynar) sinirlerini içerir. Hem mekanik hem de kimyasal uyarılar mesane afferent sinirlerini etkileyerek işemeyi tetikler. Ürotelyum boyunca muskarinik reseptörlerin olduğu tespit edilmiş ve bu yapının duyuşal fonksiyonun bir komponenti olduğuna inanılmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla diğer nörotransmitterlerin salınımı da değişmiş ve mesane boşaltım refleksleri düzenlenmiştir. Bu durum, ürotelyumdan asetil kolin salınmasıyla birlikte hareket ederek, muskarinik reseptör yolunun mesanenin afferent fonksiyonuna direkt olarak müdahil olduğunu göstermektedir (68).

Mesane afferent aktivitesi ile ilgili en az 2 faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Bunlar ürotelyum ve miyojenik yollardır. Ürotelyum ve lamina propria bölgesinde yer alan interstisyel hücreler ve afferent sinirler temel olarak ürotelyal komponenti oluştururlar. Mukoza ve detrusor kas bölgesinde yer alan mekano-reseptörler ve kemoreseptörler ile sinyal iletimi yapılmaktadır. Mesanenin gerilmesine bağlı olarak çeşitli mekanoreseptörlerin uyarılması ve detrusor miyozitlerinin spontan kontraktıl aktiviteleri ise miyojenik aktiviteyi oluşturmaktadır (69). Afferent sinyallere yol açan çeşitli reseptörler şu şekilde özetlenebilir: Ürotelyum hücreleri ve lamina propria bölgesinde yer alan duyuşal afferent sinir liflerindeki vanilloid reseptörleri (TRPV1), ürotelyum hücrelerinde yer alan muskarinik reseptörler (M2 ve M3), lamina propria bölgesinde yerleşmiş olan interstisyel hücreler üzerindeki pürinerjik (P2Y6) ve c-kit reseptörleri, detrusör kas lifleri arasında yer alan duyuşal sinir lifleri üzerinde yer alan vanilloid (TRPV4, TRPA1, TRPM8), nörokinin (NK1,2), serotonin (5-HT-R) ve sinir büyüme faktörü (NGF-R) reseptörleri, prostaglandinler (PGE2), kannabinoid reseptörleri, beta adrenerjik reseptörler (β 3), rho-kinaz yolağı ve fosfodieasteraz sistemi (69). Bu reseptörlerin çeşitli ajanlar ile modülasyonu mesane afferent aktivitesini etkileyerek çeşitli klinik durumların tedavisinde kullanılabilmektedir. Örneğin, kapsaisin ve resiniferatoksin ürotelyal ve duyuşal sinirlerdeki vanilloid reseptörlerini etkilemekte, ürotelyumdan ATP salgılanması ve muskarinik (M2 ve M3) reseptör fonksiyonu botulinum toksin-A ile bloke edilebilmekte, interstisyel hücreler üzerinde yer alan c-kit reseptörleri tirozin kinaz inhibitörü olan Gleevec ile inhibe edilebilmekte ve yine botulinum A toksini afferent sinyal oluşumunu bloke edebilmektedir (69).

Diğerleri

Vanilloidler: Fizyolojik etkisi tam olarak bilinmeyen, miyelinize olmayan duyuşal sinir uçlarında ve az miktarda ürotelyumda bulunan reseptörlere ait mediatörlerdir. Bu maddeler kapsaisin ve resiniferatoksindir. Bu maddelerin intravezikal kullanımları özellikle antimuskariniklere dirençli detrusör aşırı aktivitesi tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir (70).

Prostanoidler ve Lökotrienler: Prostanoidler hem mesane mukozasında hem de detrusor kasında siklooksijenaz tarafından sentezlenir. Detrusor kasında gerilme, mukozal yaralanmalar, sinirsel uyarılar ve inflamatuvar mediyatörler sentezlenmesini artırır (71). Tam olarak hangi reseptörün miksiyonda önemli rol oynadığı keşfedilememiş olup, prostanoidlerin detrusor tonusunu ayarlama da rol oynadığı düşünülmüştür (72).

Nöropeptidler: Vazoaktif intestinal peptitin spontan detrusor kasılmalarında inhibitör bir etkisi olurken elektriksel uyarı ya da muskarinik reseptör uyarımlı kasılmalar üzerinde belirgin bir etkisi yoktur (72). Endotelinlerin de vazoaktif intestinal peptid gibi etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Endotelin-1 insan detrusor kasında L-tipi kalsiyum kanallarını ve fosfolipaz C'yi aktive ederek kasılma başlatırlar (73).

Taşıkininlerden substans P,nörokinin A,ve nörokinin B de insan mesanesi afferent sinirlerinde saptanan taşıkinin türevleridir.Taşıkininler NK1,NK2 ve NK3 reseptörleri üzerinden mesane kasılmasına katkıda bulunurlar.

2.7.5.Aşırı Aktif Mesane Risk Faktörleri

Yukarıdaki teoriler AAM'nin patofizyolojisini tam olarak açıklamaya yetmemektedir. AAM için bilinen 3 risk faktörü mevcuttur ve bu risk faktorlerinin hangi mekanizmalar ile etki gösterdikleri aydınlatılamamıştır.Bu risk faktorleri şunlardır:

1. Yaşlanma: Yaşlanma ile genel olarak AÜSS'nin arttığı,aynı şekilde AAM'nin görülme sıklığının da yaşla arttığı bilinmektedir.Bundan yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artan sistemik bazı hastalıkların rolü olabilir.Yaş ve AÜSS arasındaki ilişki de aşağıdaki faktörler rol oynayabileceği düşünülmektedir (74):

- a) Ateroskleroza bağlı pelvik iskemi
- b) Hiperlipidemi
- c) Subklinik serebrovaskuler ya da diğer nörolojik hastalıklar

Bu faktörlerin AAM oluşumundaki olası rollerinin aydınlatılması için daha çok çalışmaya gerek vardır.

2. Kadın olmak: Kadın ve erkeklerde AÜSS birbirine paralel olarak her iki cinste de artmasına rağmen tek başına idrar kaçırma ele alındığında kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görüldüğü bilinmektedir.Bu fark kadında üetrovezikal ve sfinkterik anatomisinin farklılığı,vajinal doğum travması,pelvik taban gevşemesi veya hormonal farklılıktan kaynaklanabilir.

3. Psikosomatik bozukluklar:AAM'de hastaların distres ve anksiyete dereceleri mesane semptomlarından bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (75).Ayrıca,depresyonla AAM arasında kuvvetli ilişki varlığı gösterilmiştir.Bu çalışmalar psikosomatik hastalıkların AAM için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

2.7.6.Aşırı Aktif Mesane Tanısı

Hastadan alınacak geniş anamnez ile depolama ve işeme semptomları ile malignite,nörolojik ve endokrin risk faktörlerinin varlığı ve şiddeti belirlenmelidir.Yaşlı hastalarda komormiditeler,mevcut kullanılan ilaçlar,fonksiyonel ve kognitif yetilerdeki bozulmalar değerlendirilmelidir.

Kadınların vaginal muayenesi yapılarak vaginal atrofi,öksürmeyle idrar kaçağı,pelvik organ prolapsusu varlığı değerlendirilmelidir.Erkek hastalarda rektal muayene ile olası bir prostat kanseri yada inflamasyon varlığı değerlendirilmelidir.Alt ekstremite ve perinenin nörolojik muayenesi yapılmalıdır.Üroflovmetrik çalışmalar ve postmiksiyonel rezidü idrar miktarı ölçümü işeme ile ilgili problemlerin değerlendirilmesinde faydalı olabilir.Tam idrar tahlili ve üriner sistem ultrasonografisi gibi basit araştırmalar üriner sistem enfeksiyonları gibi diğer patolojilerin ortaya konmasında uygun yöntemlerdir.İşeme günlüğü,idrar sıklığı,noktüri,günlük idrar volümünü anlamada önemli role sahip olup,polidipsi,poliüri,nokturnal poliüri tanımlanmasını sağlar (76).Tedavi öncesi sıkışma skalalarıyla yapılan ölçümlerle temel değerlerin belirlenmesi faydalıdır (77).Uluslararası sorgulama formlarının kullanılması (The International Consultation on Incontinence Modular

Questionnaire (ICIQ)) ile semptomların sistematik olarak değerlendirilmesi ve hastalığın şiddeti hakkında fikir edinilmesi mümkündür (78).

Bunların dışında detrusor aşırı aktivitesine yol açan ancak AAM içinde değerlendirilmeyen ve ürodinamik çalışmalar ile ayırt edilmesi gereken durumlar şunlardır:

1. Mesane çıkım tıkanıklığı
2. Diyabetik mesane
3. Nöropatik mesane

AAM'nin semptomatolojik bir tanım olduğu ve bu tanımın konulabilmesi için ürodinamik çalışmaların mutlak gerekli olmadıkları yukarıda da belirtilmişti. Ancak aşağıdaki durumlarda ürodinamik çalışmalar veya gerekli olgularda sistoskopi ya da ek nörolojik testler ile hasta daha ayrıntılı değerlendirilmelidir:

1. Hikaye ve semptomlarda uyumsuzluk
2. Ampirik tedavinin başarısızlığı
3. Nörolojik hastalık olasılığı
4. Mesane çıkım tıkanıklığı olasılığı
5. Geçirilmiş anti-inkontinans cerrahisi
6. İleri derece pelvik organ prolapsusu
7. Ağrılı mesane

2.7.7.Aşırı Aktif Mesane Tedavisi

2.7.7.1 Konservatif tedavi

Alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) yoğun olduğu patolojilerde, konservatif yöntemler günümüzde kabul görmüş önemli bir tedavi seçeneğidir. Konservatif tedavide uygulanan yöntemler, hastaların yaşam stili alışkanlıklarını belirleyerek AAM gelişiminde katkısı olan veya durumu tetikleyen kişiye ait davranışları düzenlemek ya da çevrelerini ve aktivitelerini değiştirmektir. Bu yolla semptomlarda anlamlı iyileşme sağlanması amaçlanır (79).

Konservatif tedavi yöntemleri minimal riskler taşıdığından AAM tedavisinde günümüzde ilk basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (80). Hastalara kontinans konusunda yeni alışkanlıklar ve beceriler kazandırmayı hedefleyen konservatif tedaviler, yaşam tarzı değişikliklerini, işeme programlarını, mesane ve pelvik taban kas eğitimini veya rehabilitasyonunu kapsamaktadır.

2.7.7.1.1 Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

A. Diyet Alışkanlıkları

Günlük diyetin bileşenleri AÜSS'ni tetikleyebilir ve eğer bu bileşenler değiştirilebilir ya da ortadan kaldırılabilirse AAM patolojisindeki etkileri azaltılabilir.

I. Sıvı Alımının Düzenlenmesi

Bazı iritanları mesaneden uzaklaştırmak için yeterli ve uygun bir sıvı alımına ihtiyaç vardır. Yetersiz sıvı alımı veya sıvı kısıtlaması, idrar konsantrasyonunu artırarak mesane mukozasını irrite edip sıkışma, sık idrar yapma ve üriner sistem enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayabilir ve mesanenin fonksiyonel kapasitesini azaltır (81,82). Alınan sıvı miktarı ile

üriner semptomlar arasındaki ilişkiyi gösteren araştırmalar yetersizdir. Geriatrik popülasyonda akşam alınan sıvı miktarı ile noktüri ve gece işeme volümü arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (83). Wyman ve arkadaşları, 55 yaş üzerindeki stres tipte kaçırması olan kadınlarda sıvı alımı ile idrar kaçırma şiddeti arasında pozitif bir ilişki bildirmişlerdir (84). Fakat aynı çalışmada detrusor instabilitesi ile ilgili herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Tavsiye edilen günlük sıvı alımı 1500 ml'dir ancak birçok uzman da ideal sıvı alım miktarının 1800-2400 ml/gün olduğunu düşünmektedir. Uygun hidrasyon için yaşlı hastaların en az 1500-2000 ml/gün sıvı tüketmeleri gerekmektedir (85).

AAM'li hastalarda gece uyumadan dört saat önce sıvı alımından kaçınılması, yatmadan önce mesanenin boşaltılması, akşam saatlerinde sulu meyve ve sebze tüketiminden kaçınılması gibi öneriler, konservatif tedavinin ilk basamağı olarak uygulanabilir. Sıvı alımının azaltılmasının Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarındaki önerilme derecesi C olarak belirtilmektedir (86).

II. Mesane İrritanlarının Etkisi

Tüketilen yiyecek ve içeceklerin türü, özellikle AAM'li hastalar için oldukça önemlidir (87). Bazı yiyecek, içecek ve ilaçların içeriğinde bulunan kafein, detrusör basıncını önemli derecede arttırarak AÜSS'nı etkilediği düşünülen bir maddedir (88). Kafeinin detrusor kasılması üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu belirlenmiştir (89). Yapılan bir çalışmada kafein tüketimi 23 g'dan 14 g'a düşürüldüğünde, idrar kaçırma oranının bariz şekilde azaldığı gösterilmiştir (90). Arya ve arkadaşları fazla miktarda kafein tüketen kadınlarda, daha az kafein tüketen kadınlara göre detrusor instabilitesi için 2,4 kat artmış bir risk tespit etmişlerdir (91). Fakat diğer bazı geniş kapsamlı çalışmalarda da kafein ile AÜSS arasında herhangi bir ilişki olmadığı öne sürülmüştür (92,93). Kafein tüketimi azaltılmasının EAU kılavuzlarındaki önerilme derecesi B olarak belirtilmiştir (86).

Kafeine ek olarak alkolün de sahip olduğu diüretik etkisi ile sık idrar yapmaya yol açabileceği öne sürülmüştür. Akşam yemeği ile birlikte alınan alkol, noktüri gelişiminde rol oynayabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, yapay tatlandırıcılar (aspartam) ve bazı yiyeceklerin (aşırı baharatlı gıdalar, turuncgiller ve domates içerikli ürünler gibi) diyetten çıkarılmasının, kontinansta rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (94).

B. Obezite

Obezitenin kadınlarda stres ve karışık tipte idrar kaçırma gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (95,96). Obez hastalarda üriner inkontinans muhtemelen mesane üzerinde artmış intraabdominal basınç ve aşırı üretral mobilitateye sekonder olarak gelişmektedir. Ayrıca obezite mesanenin kan akımını azaltıp, innervasyonuna zarar verebilir. 540 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ile idrar kaçırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (95). Mommsen ve Foldspang, 2589 Danimarkalı kadın üzerinde yaptıkları araştırmada VKİ ile sıkışma tipi idrar kaçırma arasında ilişki saptamışlardır (96). Dwyer ve arkadaşları gerçek detrusor instabilitesi veya stres tipte kaçırması olan kadınların, aynı yaş grubundaki genel popülasyona göre daha yüksek VKİ'ne sahip olduklarını tespit etmişlerdir (97). Ayrıca yüksek VKİ'nin karışık tip ve stres tip kaçırma için önemli bir belirleyici olduğu ve her 5 birimlik VKİ artışının idrar kaçırma oranını %10 artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (98). EAU kılavuzlarında kilo vermenin önerilme derecesi A olarak belirtilmektedir (86). Kilo verme, AAM'li ve idrar kaçırması olan morbid obez kadınlar için kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir.

C. Sigara

İntraabdominal basınç seviyelerini arttıran durumlar özellikle kadınlarda idrar kaçırma ve sıkışma hissi gelişimine neden olabilmektedir. Bu durum, sigara içenlerde görülen kronik öksürüğe bağlı olarak gelişebilir. Sigara kullanıcıları üretral sfinkterik mekanizma ile vajinal desteklerde erken anatomik ve basınçsal hasar gelişimine neden olan güçlü, sık ve şiddetli öksürüğe sahiptirler (99). Hayvan çalışmalarında nikotin purinerjik reseptörleri aktive ederek geniş fazik mesane kontraksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir ve benzer etkiyi insan mesanesi üzerinde de gösterdiği düşünülmektedir (100,101). Aynı zamanda nikotin ile artmış detrusor kontraksiyonları arasında muhtemel bir ilişki mevcuttur. Benzer şekilde kontrollü bir çalışmada, sigara kullanımı ile idrar kaçırma arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (102). Nuotio ve arkadaşları da 60 ile 89 yaş arasındaki 1059 kadın ve erkeği kapsayan popülasyon tabanlı araştırmalarında sigara kullanımı ile sıkışma arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (103). Ancak, diğer bazı çalışmalarda ise sigara ile AAM arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (92,104). Klinik uygulamada hastalar, sigara kullanımı ile AAM arasındaki olası ilişki hakkında bilgilendirilip sigarayı bırakmaları konusunda cesaretlendirecek stratejiler geliştirilmelidir.

D. Bağırsak Düzeni

Kronik kabızlık ve defekasyon sırasında zorlanma, AÜSS'ye ve pelvik organ prolapsusuna katkıda bulunabilir. Uzun süre defekasyon sırasında zorlanan şiddetli konstipe kadınlarda pelvik tabanın nörolojik fonksiyonlarında değişimler olduğu gösterilmiştir (106). Spence-Jones ve arkadaşları, stres tipte kaçırması olan ve prolapsuslu kadınlarda defekasyon esnasında zorlanmanın anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (107). Yine kabızlığı olan ve defekasyon esnasında zorlanma ile kadınlarda AÜSS arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur (108). Bu ilişki, pelvik tabanda konstipasyonla indüklenen progresif nöropatiye bağlanmıştır. Bu veriler bağırsak regülasyonunun, AAM konservatif tedavi planının bir parçası olması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Konstipasyonun giderilmesi için de tedavide, diyetle lifli gıdaların eklenmesi, sıvı alımının artırılması, düzenli egzersiz, parmakla stimülasyon, rutin bir defekasyon programı oluşturma ve şiddetli durumlarda laksatif kullanılması gibi yöntemler uygulanmaktadır.

2.7.7.1.2. İşeme Programları

Cochrane İnkontinans Grubu programlanmış işeme ve alışkanlık eğitimini içeren işeme programları için sistematik bildiriler yayınlamıştır (109,110). Bu işeme programlarının her biri, işeme sırasında aile fertlerine veya profesyonel bakım hizmeti verenlere ihtiyaç duyma olarak tanımlanan, bakım hizmeti bağımlı programlardır. Bu programlar kontinansın geliştirilip iyileştirilmesinde kullanılabilir.

A. Bağımlı Programlanmış İşeme Programları

Bakım hizmeti bağımlı bu program, programlanmış zamanlarda tuvalete gidilmesini sağlayan, basit bir başlangıç yaklaşımıdır. Bu programın dayanak noktası şudur; eğer kişi önceden planlanmış bir programa göre tuvalete giderse, idrar kaçırma görüleceği anda mesane boş olacaktır. Ostaszkiewicz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bu programla güçsüz yaşlıların %20'sinden daha azının tamamen kuru hale geldiğini, kaçırması olan yaşlıların %30-50'sinde kaçırma ataklarının sayısı ve miktarının azaldığını belirlemişlerdir (111).

B. Alışkanlık Eğitimi

İlk kez İngiltere’de “mesane talimi” olarak tanımlanan alışkanlık eğitimi,kişinin rijit ve kesin bir programa göre işemeyi gerçekleştirmesidir.Uyanık olunan saatlerde işeme isteği olsun veya olmasın belirlenen kesin zamanlarda (örneğin kesin şekilde her iki saatte bir) tuvalete gidilir.Buradaki amaç, kişiyi kuru tutmaktır.

C. Bağımsız Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi,hasta tarafından bağımsız işeme eyleminin öğrenilmesini içeren bir eğitim programıdır.Mesane eğitimi hastaların sıkışma hissine karşı direnmelerini,idrar yapmayı ertelemelerini ve bir sıkışma hissine karşı cevap olarak değil de saatlere göre idrar yapmalarını gerektirir.Mesane eğitim programının amacı;sıkışmayı kontrol ederek ve işeme sıklığını azaltarak AAM’i azaltmak,mesane kapasitesini arttırmak,kaçırmayı engellemektir. Jeffcoate ve Francis “mesane talimi” olarak adlandırdıkları orijinal mesane eğitiminde;bunu psikolojik hastalıklara sekonder mesane disfonksiyonu olan hastanede yatan hastalara uygulamışlardır (112).Mesane eğitim programında hastalara adım adım şunlar önerilir;

Tuvalete gitme ihtiyacı hissettiğinizde saatinize bakınız.Eğer son tuvalete gidişinizin üzerinden 2 saatten fazla bir süre geçmişse idrarınızı yapınız.Ancak bu süre 2 saatten daha az ise şu üç şeyi yapınız: A. Oturun.Çünkü ayakta olduğunuzda mesanedeki ağırlıkla ilgili sinirler idrar yapma isteğini arttırmaktadır.B. Pelvik taban kaslarınızı kasın.Çünkü mesaneden kaçacak bir damla idrar bile otomatik refleks olarak idrar yapma işlemini başlatacaktır. Dolayısıyla bu kaçağı olduğu yerde kısırtmalısınız.C. 2 dakikalık bir süre için tuvalete gitmeyeceğinize dair beyninize mesaj yollayın.Odaklanmış bir konsantrasyon ile bu mesajın gücünü arttırabilirsiniz.2 dakika boyunca pelvik taban kaslarınızı kasarak sessizce oturun ve 2 dakikanın sonunda yine kaslarınızı kasarak ayağa kalkın.Ardından acele etmeden tuvalete gidin.Muhtemelen artık tuvalete gitme ihtiyacınız ortadan kalkmış olacaktır. Çünkü mesane istemsiz kasılmaları kas spazmı gibidir ve 1-2 dakika içerisinde kaybolur.İdrar kaçırmanıza neden olan bu spazmlardır.Fantl ve arkadaşları bu tür bir mesane eğitim programı ile kaçırma ataklarının sayısında ve kaçırılan idrar miktarında anlamlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (113).

2.7.7.1.3.Pelvik Kas Rehabilitasyonu

A. Pelvik Kas Egzersizleri

Arnold Kegel 1940’ların sonunda levator ani kasında kapsamlı ilerleyici bir kasılma programı uygulayarak ilk kez pelvik kas egzersizlerini tanımlamıştır.Bu egzersizler,üretral sfinkter ve detrusor kasının desteğini arttırarak idrar kaçırmaı engellemeyi hedefler.Pelvik taban kas egzersizlerinin amacı,pelvik taban kaslarını özellikle de levator aniye izole etmektir (114).Bu kas liflerinin devamlı,düşük yoğunluktaki kontraksiyonu genel bir destek ve üretral kapanma basıncının devam ettirilmesini sağlar.Pelvik kas egzersizlerinin uygulanmasında dört faz tanımlanmıştır (115);

1. Pelvik taban kaslarının koordinasyon ve fonksiyonundan haberdar olma,
2. Kasın tanımlanması, kontrolü ve gücü hakkında kazanımlar elde etme,
3. Kasın dayanıklılığını arttırmak için kasın sertliğini, genişliğini, kalınlığını ve gücünü geliştirmek,
4. Kasların artık güçlendiğini gösteren semptomlarda azalma.

Bu egzersizde hastalar bir kez kası tanımladıktan sonra,“hızlı fiske” serileri veya 2 saniyelik kontraksiyonlar ve bunları takiben 5 saniyelik güçlü kontraksiyonlar gerçekleştirmeleri istenir.Kontraksiyonlar arasında en az 10 saniye relaksasyon önerilmektedir.Hastalar her pelvik kas kontraksiyonu için yüksek seviyede konsantre efor göstermeyi amaçlamaları yönünde cesaretlendirilmelidir.Çünkü büyük kontraksiyon yoğunluğu pelvik kas gücü gelişimi ile ilişkilidir (116).Hastalar egzersizleri günde en az iki kez ve üç farklı pozisyonda (yatarak, oturarak ve ayakta) yapmalıdır.Günde minimum 30-45 pelvik kas egzersizi önerilmektedir (117).

Günümüzde pelvik kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi olarak adlandırılan Kegel egzersizlerinin AÜSS’yi azalttığı gösterilmiştir (118).Yine yapılan klinik araştırmalarda pelvik taban kas egzersizleri ile AAM, idrar kaçırma ve AÜSS’de belirgin iyileşmeler olduğu bildirilmiştir (119,120).Ancak bu programın uygulandığı kadınların yaklaşık %50’sinin gerçek ve doğru bir program uygulayamadığı da yapılan bir çalışma ile belirlenmiştir (121).

B. EMG veya Manometrik Ölçümlerin Kullanılması

Pelvik taban kasları rehabilitasyon tedavisinin başarılı olabilmesi için hastaların pelvik taban kaslarını izole edebilmesi şarttır.Doğru kası izole edip tanımda zorluk çeken hastalarda,EMG ve manometrik ölçümlerin kullanılması tedaviye yardım sağlayacaktır.Alt üriner sistem disfonksiyonunu araştırmak için EMG’nin vajinal sensor,anal sensor,yüzeysel deri elektrodu ve iğne elektrodu metodları kullanılır (122).Manometri basıncı tespit edip, değerlendiren ve kaydeden bir enstrümandır.Bir manometreye bağlı olan,vajinal veya rektal probtan oluşmuş bir basınç perineometresidir.Günümüzde EMG’nin sağladığı avantajlar nedeniyle manometrik yöntem artık pek kullanılmamaktadır (122).

C. Biofeedback Terapisinin Uygulanması

Biofeedback,farkında olunmayan ve kişiye ait normal veya anormal fizyolojik olaylar hakkında,genellikle elektronik cihazlarla,sıklıkla görsel ve işitsel sinyaller üreterek bilgi veren,kişinin bu bilgileri kullanarak vücut fonksiyonlarının farkında olmasını ve bu fonksiyonlarını istemli olarak değiştirebilmesini sağlayan bir tedavi yöntemidir.Hastaya yapılan feedback dokunma,sözlü,görsel veya işitsel metodlarla gerçekleştirilir.Biofeedback terapi,hasta veya klinisyenin tespit edemediği durumlarda,kasları gerginliklerini artırmaları yönünde destekler.Genel olarak nöromusküler durumlar için görsel,işitsel veya sözlü feedback teknikleri kullanılmaktadır.Bu metodlar belirli bir uygulamanın gerçekleştirilmesine yardımcı olur.Örneğin,bir monitörde anal sfinkterin basınç veya EMG değişimlerinin gösterilmesi, bunların performansı hakkında hastaya anlık görsel bir feedback sağlar.Benzer şekilde kas kontraksiyonu esnasında sfinkter kasının güçlülüğü,bunların performansları hakkında hastaya uyumlu işitsel feedback sağlar.Burgio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada alt üriner trakt semptomlarını azaltmada,anorektal biofeedback destekli davranışsal tedavinin,sadece ilaç ve plasebo tedavisine göre anlamlı derece daha etkili olduğunu göstermişlerdir (123).

D. Vajinal Ağırlık Kullanımı

Vajinal ağırlıklar,kadınları pelvik taban kasları üzerine eğiten biofeedback tekniklerinden biridir.Ağırlıklar koniye benzer şekilde ve plastikten yapılmıştır.Kullanıcıya en hafif ağırlığı bir tampon pozisyonunda vajinaya yerleştirmesi söylenir.Ardından kullanıcının 15 dakika boyunca yürümesi istenir.Bu zaman diliminde ağırlık düşmeden tutulabilirse daha ağır olan sıradaki ağırlığa geçilir ve aynı işlemler tekrarlanır.Teorik olarak, ağırlık vajinaya

yerleştirildiğinde sensoriyel bir feedback sağlar ve ağırlığın kaymasını önlemek için pelvik taban kas kontraksiyonunu yönlendirir. Bu yöntemin pre ve post-menopozal kadınlarda etkin bir tedavi metodu olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (105). Yine yapılan karşılaştırmalı farklı çalışmalarda da bu yöntemin yararlılığı ortaya konulmuştur (124,125).

E. Pelvik Tabanın Elektriksel Stimülasyonu

Bu yöntemde pelvik taban kaslarına bu kasların kontraksiyonunu uyarmak için düşük dereceli elektriksel stimülasyon uygulanmaktadır. Bu yöntemle pelvik taban kasları kasılırken, istenmeyen detrüsör kontraksiyonları da inhibe edilmiş olur. Verilen elektrik akımıyla hastanın herhangi bir çabası olmadan refleks bir kas kontraksiyonu sağlanır. Elektrik stimülasyonu biofeedback terapi ile kombine edildiğinde, elektrik stimülasyonu artmış pelvik kas kontraksiyonu farkındalığı ile birlikte pasif bir kontraksiyon sağlar. Yöntemin herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Yöntem ilk kez klinisyen tarafından hastanede hastaya uygulandıktan sonra tedavi programı pilli ev ünitesi ile artık hasta tarafından evde uygulanabilir. Elektrik stimülasyonu evde günde iki kez 15 dakikalık sürelerle uygulanır. Ancak bu yöntemin Aşırı Aktif Mesane ve üriner inkontinans tedavisindeki yararı halen tartışmalıdır (105)

2.7.7.1.4. Farmakoterapi

Farmakoterapide amaç; detrüsör aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini arttırmaktır (126,127,128). Bunun için hedef alınacak yapılar mesane düz kası (detrüsör), efferent (motor) sinirler, afferent (duysal) sinirler ve santral sinir sistemidir (126). Bugün AAM farmakoterapisinde antimuskarinik ajanlar, iyon kanallarına yönelik tedaviler, karışık etkili ilaçlar, alfa ve beta adrenoseptör blokerleri, prostaglandin sentetaz ve fosfodiesteraz inhibitörleri, antidepresif ajanlar ile desmopressin gibi tedaviler kullanılmaktadır (126,129).

A. Antimuskarinikler

İnsan mesane düz kasında muskarinik reseptörlerin M2 (%70-80) ve M3 (%20-30) alt tipleri tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin yalnızca motor (efferent) aktiviteleri olmadığı, aynı zamanda duysal (afferent) olarak da mesane kontraktilesinde rol oynadıkları bildirilmiştir (130).

Klinikte kullanılan antimuskarinik (antikolinerjik) ajanlar etki mekanizmalarına göre iki grupta sınıflandırılır: sadece muskarinik reseptör blokerleri ve myorelaksan rolüne ek olarak lokal anestezi etkililer. Muskarinik reseptörlerin bloke olması ve dolum fazında spontan oluşan kas aktivitesinin durdurulmasıyla, önlenemeyen ya da beklenmeyen detrüsör aşırı kontraksiyonlarında ve kasılma sıklığında azalma hedeflenir (131).

AAM farmakojik tedavisinde ilk kullanılan antimuskarinikler; propantelin, flavoksat, methanthelin, emeprium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinindir. Atropin antikolinerjik ajanların prototipidir. Atropinin aktif kısmı olan hiyosiyamin sülfat oral kullanılabilir. Hiyosiyamin mesane spazmı, sık idrara gitme ve sıkışma hissini azaltsa da; sistemik yan etkilerinin çok fazla olması klinik kullanımını sınırlamıştır (132,133).

Propantelin, kuarterner amin yapısında olan bir başka antimuskariniktir. AAM tedavisinde ilk kullanılan ajanlardandır. Etkisi için yüksek ilaç dozu gerektirmesi, yarı ömrünün kısa olması dezavantajlarıdır (134). Atropin/hiyosiyamin ve propantelinin düşük başarı oranları ve yüksek yan etki profilleri nedeni ile Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda öneri dereceleri sırası ile C ve B'dir (125).

Yeni kuşak antimuskarinik ilaçların geliştirilmesiyle,oksibutinine ek olarak tolterodin, darifenasin, solifenasin ve trospiyum Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Kurumundan (FDA) onay almıştır.Bir diğer ajan propiverin ise Avrupa’da onaylanmıştır (126,129,131,135).

Oksibutinin

AAM tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biridir.İntestinal hipermobilité tedavisi için geliştirilen oksibutinin reseptör alt-tip spesifik antagonist özelliği ile M3’e diğer reseptörlere oranla daha çok bağlanır (131).Ayrıca, direkt spazmolitik ve lidokaine benzer etkisinden dolayı lokal anesteziye etki de gösterir (136,137).Tersiyer amin yapısı ile kan-beyin bariyerini geçer.Parotis bezindeki muskarinik reseptörlere mesanedekilerden daha fazla afinitesi vardır (138).Bu nedenle hızlı salınımlı formunda (IR) yüksek oranda yan etki oluşur. Düzenli salınım sağlayan oksibutinin ER (Extended release; uzamış salınımlı) ve transdermal oksibutinin henüz ülkemizde bulunmamaktadır (139,140).Oksibutinin IR için başlangıç dozu günde 5 mg’dır. 30 mg’a kadar çıkılabileceği önerilse de, yüksek dozda oksibutinine bağlı yan etkiler nedeni ile ilacı terk etme oranları yüksektir (139,141).Oksibutinin IR ile ilgili yapılan 15 randomize kontrollü çalışma sonucunda inkontinans %52 düzelme, idrar sıklığında %33 azalma olduğu bildirilmiştir.Yan etkilerin bazı serilerde %70’lere ulaştığı belirlenmiştir (134).Literatürde oksibutininin IR’nin çok etkin olduğu ancak hastaların yaklaşık %60’ında ağız kuruluğu,baş ağrısı,kabızlık gibi yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir (136).

Versi ve arkadaşları’ları,oksibutinin IR ve ER formlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada etkinliklerinin benzer olduğunu,yan etkilerin oksibutinin ER’de daha az olduğunu göstermişlerdir (141).Sand,oksibutinin metaboliti olan desethyloksibutinin transdermal uygulamalarda oksibutinine eşdeğer ya da daha az konsantrasyonda olduğunu ve ağız kuruluğu insidansının %7,kabızlığın ise çok az saptandığını bildirmiştir (142).AAM’li yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada 4 hafta süre ile oksibutinin IR uygulaması ile başlangıç kalp hızı,PR aralığı ya da QT parametrelerinde değişiklik gözlenmemiştir (143,144).Ancak,özellikle komorbid hastalığı olan yaşlılarda oksibutinin kullanılacaksa, dozun düşük tutulması önerilir (138,140,143).

Tolterodin

İlk selektif antimuskariniktir ve kılavuz bilgilerinde derece A öneri düzeyine sahiptir (129,136).M1-M5 reseptör alt tiplerine benzer oranda ve kompetitif bağlanır (145).Tolterodin reseptöre değil,hedefe (mesane) özgü bir yapıdadır (131,132,,134).Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı oksibutinin IR’dan daha azdır (146,147).Tabakalı mikroküre teknolojisi ile geliştirilen yavaş salınımlı tabletleri günde tek doz kullanılır.Bu sayede yan etkileri azalmıştır (146).Tolterodin IR ve oksibutinin IR’nin karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışmada,semptomlarda iyileşme benzer bulunmuştur (sırasıyla %45 ve %41).Yan etkiler ise oksibutinin grubunda daha fazla tespit edilmiştir (sırasıyla %13 ve %28) (147).OBJECT (Overactive Bladder Judging Effective Control and Treatment) çalışmasında sıkışma tipi kaçırma,idrar sıklığında azalma ve sürekli kaçırma yönünden oksibutinin ER,tolterodin IR’dan daha etkili bulunmuş, yan etkiler açısından da ağız kuruluğu oksibutininde %28.1 iken, tolterodinde %33.2 oranında tespit edilmiştir (148).

Tolterodin ER ile oksibutinin ER’nin karşılaştırıldığı OPERA (Overactive Bladder Performance of Extended Release Agents) çalışmasında inkontinans başarıları benzer bulunmuş,idrar sıklığını azaltmada tolterodin daha başarılı olmuş ve ağız kuruluğu oksibutinin grubunda daha fazla olmasına rağmen tolere edilebilecek düzeyde kalmıştır (148).Randomize 1289 hastaya 8 hafta boyunca tolterodine ER (2 mg ve 4 mg) ve oksibutinin ER (5 mg ve 10

mg) verilen ACET (Antimuscarinics Clinical Effectiveness Trial) çalışmasında, semptomlarda düzelme tolterodine ER 4 mg grubunda %70, tolterodine ER 2 mg grubunda %60, oksibutinin ER 10 mg grubunda %60, oksibutinin ER 5 mg grubunda %59 olarak tespit edilmiştir (149).

Trospiyum

Nonselektif hidrofilik kuarterner amin yapısındadır.Suda çözünür ve kan-beyin bariyerini çok az geçer.Serebrovasküler hastalık,beyin hasarı ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha iyi tolere edilir (150,151).İn vitro deneylerde trospiyum,asetilkolin reseptörlerine oksibutinin ve tolterodinden daha çok afinite göstermiştir (130).Günde iki kez 20 mg kullanılması ve yemekten 1 saat önce alınması önerilmektedir (152,153).

Cardozo ve arkadaşları,plasebo kontrollü çift kör yaptıkları bir çalışmada, trospiyumun semptomları azaltmada plaseboya göre anlamlı düzeyde başarılı olduğunu,yan etkilerde ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (152).Başka bir çalışmada oksibutinin (2x5 mg) ile trospium (2x20 mg) karşılaştırılmış ve her iki ilaç da semptomlarda anlamlı iyileşme sağlamıştır.Ağız kuruluğu Oksibutin düşük dozda kullanılmasına rağmen (%50) trospiyumda daha az (%33) görülmüştür (151).

Günde 2 kez 20 mg trospiyum ile plasebonun karşılaştırıldığı 329 hastalık bir başka çalışmada günlük tuvalete gitme sıklığı plasebo alanlarda başlangıç değerlerine göre ortalama 1.8 düşerken,trospiyumla 2.7 azalmıştır.Ortalama işenen hacim plasebo grubunda 9.4 mL artmışken,ilaç grubunda bu artış 35.6 mL olmuştur (154).

Genel olarak, klinik çalışmalarda trospiyum ile ilgili yan etkiler açısından ağız kuruluğu %20, konstipasyon %10, baş ağrısı %4, halsizlik %2 ve dispepsi %1 olarak bildirilmiştir (155).

Darifenasin

Darifenasin M3 reseptörleri için seçicidir.Yarı ömrü kısadır ancak kontrollü salınımlı formları (7.5 mg ve 15 mg) günde tek doz kullanılabilir.Anı sıkışma hissi şiddetini ve sıklığını azaltır.En sık görülen yan etkileri hafif derecede ağız kuruluğu ve konstipasyondur (156).Çok merkezli yapılan bir çalışmada darifenasin ile ikinci haftadan itibaren semptomlar plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde düzelmiş ve bu durum 12. haftaya kadar devam etmiştir (157).Diğer bir çalışmada doz artırmanın yan etkiyi artırmadığı tespit edilmiştir (158).Darifenasinin 65 yaş üstü hastalarda 2 yıl boyunca kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada,ilacın iyi tolere edildiği tespit edilmiş ve yaşlı popülasyonda güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (159).Ayrıca darifenasinin santral sinir sistemi yan etkileri daha azdır ve bu durum özellikle kan-beyin bariyer geçirgenliği daha fazla olan yaşlılarda fayda sağlar (156).Oksibutinin ER ile darifenasin karşılaştırıldığında, darifenasinin oksibutinine benzer etkinlik ancak daha az yan etki gösterdiği bildirilmiştir.Ağız kuruluğu darifenasin 15, 30 mg ve oksibutinin ile sırasıyla %13, %34 ve %36 olarak bulunmuştur (160).Günde tek doz kullanım kolaylığı ve yan etkilerin az görülmesi avantajlarıdır.Hepatik yetmezliklerde önerilmez ve çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersizdir. (157,159).EAU kılavuzunda AAM tedavisinde A seviyesinde önerilmektedir (129).

Solifenasin

Solifenasin kompetitif,selektif M1 ve M3 reseptör antagonistidir (132,136).Tolterodin,darifenasin ve oksibutinine göre solifenasinin,detrusor reseptörlerine parotisten daha fazla afinite gösterdiği öne sürülmektedir (161).Avrupa’da yapılan SUNRISE çalışmasında,günde 5 mg ve 10 mg solifenasin kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve özellikle sıkışma,sıkışma tipi kaçırmada anlamlı iyileşme görülmüştür (162).Solifenasinin 5 mg ve 10 mg dozları ile 20 mg propiverin plasebo kontrollü bir çalışmada karşılaştırılmış ve solifenasinin her iki dozu plasebodan üstün ve etkinliği de propiverine benzer bulunmuştur (163).1033 hastada Solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin IR 2 mg karşılaştırılmış, solifenasinde,ani sıkışma hissi ve inkontinans epizodları plaseboya göre anlamlı derecede azalırken,tolterodinde bu semptomlarda anlamlı azalma olmamıştır.İdrara gitme sıklığı iki ilaçta da azalmıştır (164).Solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin ER 4 mg karşılaştırıldığı STAR çalışmasında etkinlik,tolerabilite ve güvenlik açısından benzer sonuçlar elde edilmiş, konstipasyonun solifenasinde daha fazla olduğu belirtilmiştir (165).EAU kılavuzunda öneri derecesi A’dır (129).

Fesoterodin

Fesoterodin ve aktif metaboliti SPM 7605,tolterodine benzer özelliklerde olan ve muskarinik reseptörlere afinite gösteren kompetitif nonselektif bir antimuskariniktir (162).Yapılan deneysel çalışmalarda fesoterodin’in iyi absorbe edildiği ve hızla hidrolize olduğu bildirilmiştir (167).Faz I ve II çalışmalarda günde bir kez kullanılan 4 mg ve 8 mg’lik tedavilerin etkin ve tolere edilebilir oldukları bildirilmiştir (168,169).Van Kerrebroeck ve arkadaşları,8 mg fesoterodin’in 24-32 ay süre ile tedavide kullanıldığı çalışmalarında 417 hastanın,%61’inin 2 yıldan daha fazla bir süre tedaviye devam ettiğini,%2 olgunun ağız kuruluğu nedeni ile ilacı bıraktıklarını bildirmişlerdir.En sık saptanan yan etki %34 oranında ağız kuruluğu olup,hasta sorgulama formları sonucu hastaların %84 gibi yüksek bir oranda tedaviden memnun kaldıkları saptanmıştır (170).

Propiverin

Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokeridir.Karaciğerde sitokrom P450 sisteminde elimine edilir.Mesaneye selektif olmadığından antikolinergik yan etkiler görülebilir.Ancak tolerabilitesi oksibutininden daha iyi,tolterodin ile benzerdir (155).Madersbacher ve arkadaşları propiverin,oksibutinine ve plaseboyu karşılaştırdıkları bir çalışmada yan etkilerin oksibutininden daha az,plasebodan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (171).

Propiverin ile tolterodinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada etkinlikleri ve yan etkileri benzer bulunmuştur (172).Bu çalışmada da en sık yan etki ağız kuruluğu olarak tespit edilmiştir.Propiverinin yan etkileri,ER formunun kullanıma girmesiyle azalacaktır.Bu konuda Jünemann ve arkadaşları,günde iki kez 15 mg IR ile tek doz 30 mg ER formlarını karşılaştırmış ve sonuçta her ikisini de tedavide etkili olarak bulmuşlardır.Yan etki insidansı propiverin ER ile daha az oranda gözlenmiştir (173).Propiverin’in EAU kılavuzunda öneri düzeyi A’dır (129).

Diğer Ajanlar

Desmopressin

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen desmopressin, hipotalamustan salgılanır (174). Renal tübülden geri emilimi arttırarak idrar hacmini azaltır, konsantrasyon idrar üretimine neden olur (175). Weiss ve arkadaşları, AAM'li genç hastalarda mesane kapasitesinin azalması ile, yaşlı hastalarda ise gece idrar üretiminin artması sonucu noktüri geliştiğini bildirmişlerdir (176). Desmopressin, gece idrar sıklığı için kullanıldığında 6 saat süre ile idrar üretimi azaltarak semptomatik tedavide etkin rol oynar (136). Noktürnallı poliüri ile beraber AAM tedavisinde EAU kılavuzuna göre A seviyesinde önerilir ama özellikle yaşlılarda gelişebilecek hiponatremiye dikkat çekilmektedir (129).

Membran kanallarına etkili ajanlar

Kalsiyum artışı, detrusorun kasılması için mutlaka gereklidir (177). AAM'de kalsiyum antagonistlerinin kullanımının etkin olduğu kanıtlanmış değildir. Hücre içi potasyumun hücre dışına çıkması, hücre zarında hiperpolarizasyona yol açar, kalsiyum kanallarının açılmasını azaltır. Sonuç olarak hücre içi kalsiyum azalır ve detrusor kası gevşer. Deneysel olarak potasyum kanal açıcıların mesane kasılmasını inhibe ettiği gösterilse de klinik uygulamada henüz daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (178, 179).

Antidepresanlar

Bir trisiklik antidepresan olan İmipramin, 10 ve 20 mg dozlarda yıllardır üriner inkontinansta kullanılmaktadır (136). Mesanede etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Trisiklik antidepresanlar santral sinir sisteminde muskarinik, alfa adrenerejik ve histamin-1 reseptörlerine inhibitör etkilidir. İmipramin ADH salınımını arttırır, nonselektif şekilde noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder. Serotoninin refleks mesane kasılmalarını engeller ve mesane kapasitesini arttırır. Bu durum, enürezis noktürna tedavisindeki etkisini açıklar. İmipraminin karma ya da karmaşık etki ile mesanede kasılmaları azalttığı ve mesane kapasitesini arttırdığı düşünülmektedir (180, 181, 182).

Selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetin, son yıllarda stres tipi idrar kaçırma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnternal çizgili düz kas-sfinkter kasları güçlendirerek etkisini gösteren bu ajan mesane kapasitesini arttırır [104]. EAU kılavuzunda öneri derecesi B'dir (129).

AAM tedavisinde ilaç tedavileri özetlenen ajanlarla sınırlı değildir. Alfa adrenerejik antagonistler, siklooksijenaz inhibitörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri de AAM ya da detrusor aşırı aktivitesinin önlenmesinde kullanılabilir (129). Topikal östrojen uygulamaları kadınlarda önerilmişse de yüksek düzeyde kabul görmüş bir tedavi olamamıştır (136).

Sonuç olarak AAM ilaç tedavileri içerisinde en önemli ajanlar antimuskariniklerdir. Tedavide hedefler, idrar sıkışma ataklarını azaltmak, mesane kapasitesini arttırmak, işeme hacminde artış sağlamak, inkontinans epizotlarını azaltmak ve hasta hayat kalitesini yükseltmektir. Bu hedefleri sağlamada yeni kuşak tüm antimuskarinik ilaçlar plaseboya oranla daha etkilidir. Sıkışma, idrar kaçırma, işeme hacmi, işeme sıklığında azalma gibi parametreler antimuskarinik ajanlarla tedavi sonrası istisnasız anlamlı düzelme gösterir. Ancak, bu ajanların yan etkileri hala büyük sorundur. İlacı bırakma oranları pek çok ajan için benzer olup, ilaç seçiminde hastaların özellikleri ayrı ayrı değerlendirilmeli ve karar buna göre verilmelidir. Günümüzde farklı formülasyonlar, doz titreleri ve değişik uygulama yöntemleri ile antimuskariniklerin yeni etki dengesi de olumlu yönde değişmektedir. Pratikte kullanılan 7

farklı antimuskarinik ajana ilave olarak farklı formülasyonlar geliştirmek için çalışmalar sürmektedir. Diğer bir sorun antimuskarinik ajanların oluşturabileceği kardiyak yan etkilerdir (183). Klinikte kullanılan ajanların kalp hızı artışına yol açabilecekleri bildirilmişse de bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada tedavi dozlarının herhangi bir ciddi yan etki oluşturmadığı ve QT aralığında ölümcül uzamaya yol açmadıkları gösterilmiştir (184). Ancak AAM'li hastaların çoğunda ileri yaş, kardiyak sorunlar, ritm bozuklukları, çoklu ilaç kullanımı olduğundan, antimuskarinik tedavi başlarken dikkatli olunması önerilmektedir (183). Antimuskarinik ilaçlar etkili, güvenilir ve iyi tolere edilen ajanlar olarak AAM farmakoterapisinde ilk sırada kullanılmaktadır. Etkinliğin artırılması ve yan etkilerin düşürülmesine yönelik çalışmalar olumlu sonuçlandığı takdirde, bu ilaçlar uzun süreli ve etkin kullanımları mümkün olabilecektir. Ayrıca, farmakoterapide önümüzdeki yıllarda çok daha farklı mekanizmalarla etkili olabilecek alternatif ajanların geliştirileceği öngörülmektedir.

B. Botulinum toksin injeksiyon tedavisi

AAM'nin ilk basamak tedavi yaklaşımında, hastalığın şiddet ve etyolojisine bağlı olarak davranış tedavisi ve antimuskarinik ilaçların uygulanması söz konusudur (185). Kullanılan oral antimuskarinik ilaçların etkinliği %70-75 olup ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı ve bulanık görme gibi sık görülen yan etkilere sahiptirler (186). Bu ilaçlar yan etkileri, tolerans gelişimi ve uyumsuzluk sonucu kullanılamadığında başka tedavi yaklaşımları gerekir. Daha önceki tedavi protokollerinde standart tedaviye yanıt alınamadığında ogmentasyon veya üriner diversiyon gibi cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelirken, günümüzde ikinci basamak olarak elektriksel nöromodülasyon (sakral) ya da biyolojik nöromodülasyon (botulinum toksin) uygulamaları yer almaktadır (187).

Botulizme bağlı semptomlar ilk olarak 1817-1822 tarihleri arasında Kerner tarafından tariflenmiş, daha sonra Van Ermengen 1895'de anaerobik gram pozitif Clostridium botulinum'dan insan için bilinen bu en güçlü nörotoksini izole etmiştir (188). Bakteri genellikle toprakta bulunur ve A-G olarak etiketlenmiş 7 farklı toksinden birini üretir. Günümüzde bleforospazm, şaşılık ve kırışıklık gibi nöromusküler bozuklukların tedavisinde toksin tip A ve B klinik olarak kullanılmaktadır. 1988 yılında spinal kord travmalı detrusor sfinkter dissinerjisine sahip olguların sfinkterine toksinin enjeksiyonu Dykstra tarafından ilk defa tanımlanmıştır (189). Schurch ve arkadaşları, aynı şekilde spinal kord travmalı detrusor aşırı aktivitesine sahip hastalarında botulinum toksin tip A' yı (BoNTA) kullanması ilk oldu ve bu konudaki çalışmaları hızlandırdı (190). Botulinum toksin nöromusküler kavşaktaki presinaptik veziküllerden asetilkolin salınımını inhibe eder. Bunu periferik motor nöronlardaki asetilkolin veziküllerinin ekzositozunu sağlayan SNARE (soluble N-ethylmaleimid-sensitive fusion attachment protein receptor) kompleksi içindeki 25 kD molekül ağırlığındaki sinaptozoma eşlik eden proteinin ayrışmasıyla (SNAP-25) gerçekleştirir. Botulinum toksin, yaklaşık 150 kD ağırlığında, tek zincirli bir polipeptit olarak sentezlenir. Daha sonra aktif formu olan çift zincirli polipeptide dönüşür. Toksin ağır zincire disülfid bağıyla bağlanan hafif zincir ve buna eşlik eden çinko atomundan oluşur. Ağır zincir (100 kD) spesifiteden, hafif zincir (50 kD) SNAP-25'i aktif olarak ayrıştırıp, nörotransmitter salınımını inhibe ederek etkinlikten sorumludur. Sinaptik vezikül proteini (SV2) nörotoksinin nörona bağlanmasını sağlar ve son yapılan insan çalışmasında mesane parasempatik sinirlerinin tamamında, duyuusal sinirlerin yarıya yakınında gösterilmiştir (191).

Nörojenik hastalıklara sekonder gelişen afferent bozukluklarda (Detrusor sfinkter dissinerjisi ve detrusör aşırı aktivitesine) BoNT-A'nın etkisinin nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe etmesiyle olduğu bilinmektedir. Toksin aynı zamanda idyopatik detrusör aşırı aktivitesinde de hem istemsiz kontraksiyonları, hem de işeme sırasında detrusor basınçlarını azaltmıştır. Bu BoNTA'nın detrusorun motor innervasyonu üzerine

etkisinin kanıtıdır.Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi'ne bozulan afferent aktivitenin sebep olduğu düşünülse de,buna eşlik eden sıkışma duyusunun sebebi tam açıklanmamıştır (192).İdyopatik detrosor aşırı aktivitesi'de de,afferentlerin rolü konusunda bilgi çok azdır. BoNT-A,hem nöral hem de mesane dokusunda (ürotelyum ve subürotelyum) detrusor aşırı aktivitesinin patofizyolojisinde rol alan asetilkolinden (ACh) başka adenozin trifosfat (ATP), substans P (SP),kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını etkilediği bildirilmiştir (193).Bu dokulardaki kapsaisin duyarlı reseptör (TRPV1) ve purinerjik reseptör (P2X3) gibi duyuşal reseptörlerin miktarını ve mesane duvarında sinir büyüme faktörünü (NGF) azaltmaktadır (194,195).Botulinum toksinin spesifik sensöriyel yollar üzerinde de etkisi olduğu öne sürülmektedir.Bu da;idrara sıkışma şikâyetinde gerilemeye yol açmadaki etkinliğini açıklayabilir.Miyofibroblastların subürotelyumda sensöriyel organ gibi görev yaptığı ve detrusor aşırı aktivitesi'nin patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir.Son yapılan çalışmalarda botulinum toksinin bu hücrelerin yoğunluğunda değişime yol açmadığı bildirilmiştir (196).Botulinum toksinin spinal seviyede de etkili olduğu rat dorsal kök gangliyonlarındaki substans P,glutamat ve protein kinaz C düzeylerinde yapılan çalışmayla ortaya konmuştur (197).Hayvanlar üzerinde yapılmış farmakokinetik çalışmalarda,toksinin iskelet kaslarına enjekte edildikten sonra yavaş diffuze olduğu ve sistemik olarak hızla metabolize olup, 24 saat içinde %60'ının idrarla atıldığı gösterilmiştir.

Klinik Uygulamalar

2004 yılındaki uluslararası inkontinans konsültasyonu AAM'de ve aşırı aktif detrusor tedavisinde BoNT-A'nın kullanımının kanıt seviyesini "2",önerme derecesini ise; Grade "B" olarak açıklamıştır (198).Kanıt seviyesi ve öneri derecesini arttıran en önemli faktörler;son yıllarda artan bir oranda botulinum toksin uygulamaları sonrası hastaların semptomlarında ve yaşam kalitelerinde anlamlı düzelmeler elde edilmesidir.AAM sendromu sık görülen bir durum olup genellikle idyopatik orjinlidir.Nörojenik DAA tedavisinde kullanılan BoNT-A'nın etkili olması bu tedavinin idyopatik kökenli olan AAM tedavisinde de kullanılabileceği fikrini doğurmuştur.Werner ve arkadaşları,DAA'li ve sıkışma tipi idrar kaçırması olan 26 kadın hastanın mesanesine 30 noktada sulandırılmış 100 U BoNT-A'yı detrusor içine enjekte etmiş ve dördüncü,12. ve 36. haftalarda klinik ve ürodinamik olarak değerlendirmişlerdir.Ortalama maksimal sistometrik mesane kapasitesi 216 cc'den 12. haftada 351,9 cc'ye ve 36. haftada 340,4 cc'ye yükselmiştir.İlk idrar hissi hacmi 116,8 cc'den 12. haftada 192,2 cc'ye ve 36.haftada 171,4 cc'ye yükselmiştir.Dördüncü haftada hastaların %69'u kuru iken, 36. haftada sadece %20'sinin kuru kaldığı bildirilmiştir.Ortalama gündüz idrar sıklığı 11,7/ gün'den 4. haftada 7,2/gün'e ve 12 .haftada 6,6/gün'egerilemiştir.Ortalama gece idrar sıklığı 2,6/gece'den 4. ve 12. haftada 1,2/gece'ye gerilemiştir.Sadece 2 olguda >100 ml rezidü saptandığı bildirilmiştir (199).Kuo ve arkadaşları,AAM'li 20 olguya 200 U/40 noktada bölgeye subürotelyal enjeksiyon yaptıkları çalışmada,12. ve 24.haftalarda ortalama maksimal sistometrik mesane kapasitesi 224,4 cc'den 24. haftada 307,6cc'ye yükselmiştir.İlk idrar hissi hacmi 139,8 cc'den 24. haftada 208,2 cc'ye yükselmiştir.Detrusor basınçları 29,8 cmH₂O'dan 24.haftada 24,1cmH₂O'ya gerilemiştir.Onikinci haftada hastaların 9/20'sinde tam,8 hastada kısmi kuruluğun ve 24.haftada ise 7 hastada tam kuruluğun devam ettiği bildirilmiştir.Çalışmanın 2. haftasında 6 hastada geçici üriner retansiyon ve 10 hastada rezidüel idrar miktarında artış saptanmış,hastaların %75'inde zor idrar yapma ve tam boşalmama hissi geliştiği rapor edilmiştir.Ancak 2 hafta sonra bu yan etkilerin çoğunun gerilemesine rağmen 6 hastada 24. haftaya kadar mesane kapasitesinin en az 1/3'i kadar rezidüel idrar kaldığı saptanmıştır (200).Literatürde yer alan bu çalışmalar ve diğer pek çok araştırma BoNT-A'nın kullanımını desteklemektedir.Ancak,idyopatik DAA'li olgularda

yüksek dozlarda geçici idrar retansiyonuna ve artmış rezidüel idrara sebep olabileceği görülmektedir.BoNT-A ile tedavi edilen 44 nörojenik ve 31 idiyopatik DAA'li hastanın karşılaştırıldığı Popat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,16. haftada hastaların %63'ünde kontinans sağlanmış ve iki grup arasında bir fark bildirilmemiştir (201).

Detrusor kompliyansı azalmış hastalarda BoNT-A'nın etkinliği tartışmalıdır. Klaphajone ve arkadaşları,10 spinal kord hasarlı düşük kompliyanslı olguda 300 U BoNT-A'nın ortalama mesane kompliyansını $6,5 \pm 5,0$ mL/cmH₂O'dan $13,2 \pm 5,2$ mL/cmH₂O'ya anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir (202).Schmid ve arkadaşları, idiyopatik DAA'li düşük kompliyanslı (<10 mL/cmH₂O) 8 olguda BoNT-A'nın etkin olmadığını ve mesane duvarındaki fibrozisin buna neden olabileceğini bildirmişlerdir (203).

Botulinum toksin tip B (BoNT-B), tip A ile aynı etki mekanizmasına sahip iken ayırttığı hedef proteini farklıdır.Detrusor aşırı aktivitesi'nin tedavisinde ve BoNT-A'ya yanıtız veya tekrarlanan enjeksiyonlara rağmen dirençli olgularda BoNT-B'nin etkinliği araştırılmaktadır.BoNT-B,ürolojide ilk kez Dykstra ve arkadaşları tarafından 2003 yılında kullanılmıştır.Çalışma detrusor hiperrefleksisine sahip 15 olguya 2500 U ile 15.000 U arasında değişen dozlarda BoNT-B uygulanmasıyla yapılmıştır.Yakınmalarda %93 oranında ve idrar sıklığında %50 oranında gerileme bildirilmiştir.En uzun etki süresinin 12 hafta olduğu ve etki süresinin dozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (204).Ghei ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çift kör çalışmasında AAM'li 20 hastada 5000 U BoNT-B uygulanmış ve plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur (205).Bir başka çalışmada Hirst ve arkadaşları, konservatif tedaviye yanıtız 20 idiyopatik ve 5 nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olgusuna 5000 U BoNT-B uygulamışlar ve idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi'li 7 olguda 10. haftada semptomatik iyileşme olduğunu ve bu etkinin ortalama 136 gün devam ettiğini bildirmişlerdir.Nörojenik aşırı aktiviteli 2 olguda hiçbir ilerleme görülmemiş ve sonuç olarak BoNT-B'nin kısa etki süresiyle DAA tedavisinde yaygın olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir (206).İdiyopatik detrusor aşırı aktivitesi'li hastalarda yapılmış çalışmaların sonuçları özetlendiğinde,genellikle 200 U'nin detrusor içine uygulandığı görülmektedir.Bu çalışmalarda oral ilaçlara dirençli olan hastalarda BoNT-A'nın AAM semptomları, ürodinamik parametreler ve yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir.BoNT-A'nın etkinlik oranı ortalama %69 (%36,4-%89) olup,hastaların %58'inde (%32-%86) tam kuruluk sağlanmıştır.İdrar kaçırma epizotlarında tüm çalışmalarda anlamlı azalma (ortalama %65) rapor edilmiştir.Tek enjeksiyonun yararı ortalama 6 ay (4-10 ay) iken etkinin kalış süresi doza,enjeksiyon yerine ve derinliğine bağlanmıştır.Tekrarlanan enjeksiyonların AAM tedavisinde de etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. BoNTB'nin faydalı ama kısa etki süreli olduğu tespit edilmiştir (207).

Direnç ve Tekrarlayan Uygulamalar

Botulinum toksininin,detrusor üzerinde yarattığı etki geçicidir.Belirli bir süre sonra etkinin azalması ya da kaybı gözlenir.Etkinin gözlenmediği ya da geçici olduğu olgularda,sebep antikor üretimi olabilir.Botulinum toksin tip A'nın immunojenik yanıt yaratma potansiyeli bilinmemektedir.Bunu değerlendiren yakın zamanlı bir hayvan çalışmasında sık aralıklarla uygulamanın BoNT-A'nın antikor üretimini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı gösterilmiştir (208).BoNT-A'ya dirençli olgularda BoNT-B'nin kullanılabileceği ileri sürülmüştür.Reitz ve arkadaşları,olgularında 2 nörojenik DAA'li hastada tekrarlayan BoNT-A enjeksiyonlarından sonra tip A'ya direnç geliştiren olgulara 7500U BoNT-B uygulamış ve tip A'ya benzer etkiler saptamışlardır.Etki ortalama 5,5 ay sürmüştür (209).Sahai ve arkadaşları, tekrarlayan enjeksiyonların etkinliği ve süresi ile ilgili yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, idiyopatik detrusör aşırı aktivitesi'li 20 olguya doz ayarlaması yaparak (100U-300U) tekrarlayan BoNT-A enjeksiyonu uygulamışlardır.

Maksimum 4 uygulamanın güvenli ve etkin olduğunu klinik ve ürokinamik olarak bildirmişlerdir. Mesane kompliyansı başlangıca göre her bir uygulama sonrası anlamlı olarak artmıştır. Birinci ve 4. uygulamalar arası kompliyanda anlamlı farklılık olmamıştır. Birinci ve 2. uygulama ile 2. ve 3. uygulama aralıkları sırasıyla ortalama 377 ve 378 gün iken 3. ve 4. uygulama arası daha kısa (256 gün) olarak bildirilmiştir (210).

Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası iskelet kaslarının aksine mesane biyopsilerinde, aksonal filizlenmeye ait daha az bulgu saptanmıştır. Etki süresindeki farklılığının buna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Toksinin mesanede inflamasyon ve ödem etkisinin olmadığı, fibrotik aktiviteye yol açmayıp aksine toksin uygulanmayanlarla kıyaslandığında daha az fibrozise rastlanıldığı histolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bilgi tekrarlanan enjeksiyonlar sonrasında mesanede fibrozis gelişme endişesini azaltmıştır. Toksin uygulamasına yanıt vermeyen olgularda daha fazla oranda fibrozise rastlanmış ve fibrozis oranı yüksek olgularda toksinin tedavi edici etkisinin sınırlı olabileceğini öne sürülmüştür (211). Aynı şekilde, daha önceki hayvan çalışmalarının aksine botulinum toksinin insan mesanesinde apoptozise yol açmadığı gösterilmiştir (212).

Uygulama Teknikleri

Botulinum toksinin klinik uygulama için üç ayrı ticari formu bulunmaktadır. Bunlar toksin tip A içeren Botox®, Dysport® ve toksin tip B içeren Myobloc®'tur. Yetişkin hastalarda Botox® ve Dysport® doz eşdeğerliliği yaklaşık 3'e 1'dir. Botox® 100U toksin tip A içeren flakonlarda, Dysport® 500U toksin tip A içeren flakonlarda ve Myobloc® 2500, 5000 ve 10.000U toksin tip B içeren flakonlarda pazarlanmaktadır. Myobloc® flakonları etiket üzerindeki yazan miktardan daha fazla oranda toksin içermektedir, kullanımı sırasında bunun göz önünde bulundurulması önemlidir (213). Genel uygulama 100-300U Botox® 10-30 ml koruyucu madde içermeyen serum fizyolojik ile seyreltilerek yapılır. Tedavi, intravezikal 30 mg %2'lik lidokain ile sağlanan lokal anesteziden 15-20 dk. sonra enjeksiyon iğnesi ve rijid veya fleksibl sistoskop kullanılarak trigon, mesane tabanı veya mesane duvarlarına 10-40 bölgesine botulinum enjeksiyonu ile yapılır. Perforasyon ve bağırsak enjeksiyonlarından kaçınmak için mesane tavanına enjeksiyon önerilmemektedir. Mesaneye enjeksiyon teknikleri standardize edilmemiştir. Rijit sistoskopi uygulamanın yanı sıra daha az invaziv teknikler tanımlanmıştır. Das gupta tekniğinde lokal anestezi altında fleksibl sistoskop kullanılarak ultra ince iğnelerle trigon harici bölgelere toksin uygulanır (kanıt derecesi 3). Botulinum toksin tip A'nın duyuşal sinirleride etkilediği bilgisi trigon ve subüreteral alana toksin enjeksiyonu fikrini doğurmuştur. Trigonal enjeksiyonlar sonrası vezikoüreteral reflü gözlenmemiştir. Sadece mesane tabanı ve trigona enjeksiyon yapılmasını minimal invazif bir teknik olarak önerilmiştir. Enjeksiyon sayısı dilüsyon ve doza bağlı olmakla birlikte, 10-40 bölgeye enjeksiyonlar uygulanmaktadır. Daha fazla alana daha fazla toksin kullanılması daha iyi ve uzun süren sonuçlar verse de, tedavi sonrası işeme bozukluğu riskini de arttırmaktadır. Submukozal 10 bölgeye enjeksiyon sonuçlarıyla, 30 bölgeye enjeksiyon sonuçlarının benzer olduğu ifade edilmiştir (207,214-218).

Yan Etkiler

Enjeksiyon bölgesinde ağrı, işleme bağlı üriner sistem enfeksiyonu ve hematüri en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bazı olgularda işeme sonrası artmış rezidü idrar ya da; yeni başlayan kataterizasyonla idrar boşaltma ihtiyacı olabilir (219,220). Kas güçsüzlüğü nadir olarak bildirilmiştir (221). İnsanlarda letal doz 2000-3000 U arasındadır.

Mutlak kontrendikasyonlar toksin preparatındaki maddelerden herhangi birine karşı hassasiyetin olması ve enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon varlığıdır. Göreceli

kontrendikasyonlar;gebelik, motor nöropati veya nöromuskuler kavşak bozukluğu hastalıkları, aminoglikozid veya nöromuskuler iletimi etkileyen ilaç kullanımıdır (219,222).

Botulinum Toksinle İlgili Yeni Uygulamalar

Botulinum toksinin mesane içine anestezi altında sistoskopi ile uygulanması ve tekrarlanan uygulamalara ihtiyaç duyulması kullanımını sınırlamaktadır.Mesane içine katater yardımıyla toksin verilmesinin yolları aranmaktadır.Bu uygulamanın avantajları mesane içinde yüksek ilaç konsantrasyonunun oluşması ve düşük sistemik yan etki olasılığıdır. Yüksek molekül ağırlığı BoNT-A'nın sağlam mesane katlarına difüzyonunu zorlaştırır. Mesane katlarına toksini taşıyacak ilaçlara ihtiyaç vardır.Bunun için daha önceden protamin sülfat,dimetil sülfoksit (DMSO) çalışılmıştır (223).Son olarak Chuang ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında,lipozom (1ml) kapsül içinde 20U BoNT-A'yı mesane içine uygulanmış ve bu tedavi metodu ile asetik asit ile uyarılmış mesane aşırı aktivitesinde tedavi sonrası kontraksiyon aralıklarını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (224).Bu uygulama dokudaki inflamatuvar reaksiyonları,SNAP-25 ekspresyonunu ve CGRP immünreaktivitesini de azaltmıştır.Bu sonuçlar,gelecekte botulinum toksininin lipozom içinde kullanılmasının etkili bir yol olabileceğini desteklemektedir.

C. İntravezikal uygulamalar,kombinasyon tedavileri

AAM'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan oral antikolinerjik ajanlar,bazı hastalarda tedavide yetersiz kalmakta,başarılı olunan olgularda ise kullanımları,zaman zaman şiddetli yan etkileri sebebi ile kısıtlanmaktadır.Yan etkileri sebebi ile antikolinerjik tedavileri bırakma oranı genel olarak %40'ın üzerindedir (225).Bu nedenle, yan etkileri oral tedavi seçeneklerine oranla daha az olan intravezikal tedavi uygulamaları gündeme gelmiştir. İntravezikal tedavi uygulamalarına yönelik bilgi birikimimiz, oral farmakoterapiye göre oldukça sınırlıdır.

İntravezikal İlaç Uygulamaları ve Uygulamada Zorluklar

İntravezikal antikolinerjik uygulamaların AAM tedavisinde etkin ve oral uygulamalara oranla daha iyi tolere edilebildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (226-229).İlacın mesane içerisine direk uygulanması karaciğer ilk geçişinden dolayı yan etkilerden sorumlu tutulan metabolitlerine dönüşümünü engellediği ve hedef dokuda yüksek konsantrasyon sağlanabildiği için ilgi çeken bir yöntem olmuştur.Ancak,antikolinerjik ilaçların intravezikal uygulanımı,önceden temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan hastalar için uygun bir yöntem olsa da;kendi kendini kateterizasyonu öğrenmesi gereken hasta grubu için başlangıçta zor bir uygulamadır (227).Mesane içine uygulanan ilacın,intramukozal sinir uçlarında etkin olabilmesi için mukozal tabakayı aşarak hedeflenen dokuya ulaşması gerekmektedir. İlaçların ürotelyumdan geçişlerinin hangi mekanizma ile olduğu henüz tam olarak ortaya konulamamıştır.Mesane duvarındaki mukozal bariyer,submukozal kan akımı, fiziksel ve kimyasal ortam,idrara çıkma sıklığı ve ilaca maruz kalınan zaman gibi birçok faktör ürotelyumdan madde geçişini etkilemektedir (230).Ürotelyum hücrelerinden madde geçişi transselüler (hücrelerin içinden) veya paraselüler (hücrelerarası) yollar ile olabilmektedir (231).Ürotelyumun geçirgenliğini arttırabilecek yeni farmakolojik ajanlar tanımlanmıştır.Dimetilsülfoksit,protamin sülfat,kitosan,nistatin,lipozomlar bunlardan bazılarıdır (232).Bunun yanında,biyolojik membranlardan madde geçişinin elektrokinetik güçlerin arttırılması ile hızlandığı gözlenmiştir (233).Elektromotiv ilaç uygulaması (Electoromotive Drug Administration; EMDA) bütün suda çözünen ilaçların elektrik akımı

etkisinde transportunu tanımlamakta ve pasif difüzyondan farklı olarak iyonize ilaçlar için daha etkin bir yöntemdir. İntravezikal lidokain ve oksibutinin dışında intravezikal immünoterapötik ilaç uygulamalarında da kullanılmaktadır (234).

İntravezikal Uygulanan Ajanlar

İntravezikal atropin ve fentolamin

Atropin muskarinik asetilkolin reseptörünün kompetatif antagonisti, fentolamin ise non-selektif α -adrenerjik antagonisttir. Ekstrom ve arkadaşları intravezikal atropin ve fentolamin sulfat uygulaması ile ürodinamik parametrelerde bir değişiklik saptamamalarına karşın, non-nörojen mesaneli olgularda mesane kapasitesinde artış tespit etmişlerdir. Bu iki uygulama ile belirgin bir yan etki izlenmemiştir (234). Matsumoto ve arkadaşları ise; AAM oluşturulan hayvan modelinde intravezikal atropin ile AAM'yi engellemişlerdir (235).

İntravezikal verapamil ve terodilin

Kalsiyum antagonisti olan verapamil aynı zamanda antimuskarinik, alfa adrenerjik bloker ve lokal anestetik özellikler de göstermektedir. Antimuskarinik bir ajan olan terodilin ise aynı zamanda kalsiyum antagonistik ve lokal anestetik özellikler göstermektedir. Her iki ajanın mesane kapasitesini arttırırken, detrüör hiperaktivitesini azalttığı belirtilmiştir (231,236). Terodilin'in intravezikal uygulaması ile nörojenik kökenli detrüör aşırı aktivitesinde mesane kapasitesi 289 ml'den 413 ml'ye yükselmiştir. Ancak, non-nörojen AAM'de herhangi bir etki gösterilmemiştir (236).

İntravezikal anestetik ajanlar

Lokal anestetik ajanların ganglion blokajı, antikolinergik ve antihistaminik birçok etkisi mevcuttur. Yokoyama ve arkadaşları spinal kord yaralanması ve serebrovasküler hastalığı olan 115 hastalık serilerinde, intravezikal %4 lidokain uygulaması ile hastalarda mesane kapasitesinde sırasıyla %91.6 ve %31.9 oranında anlamlı artış tespit etmişlerdir (237). Benzer olarak, Higson ve arkadaşları intravezikal lidokain uygulaması ile mesane kapasitesinde %14 - %90 arasında artış saptamışlardır. (14) %80 hastada ise maksimum detrüör basıncında azalma tespit etmişlerdir (238). McInerney ve arkadaşları intravezikal bupivakain uygulaması ile oluşan duyu blokajının mesane hiperrefleksisini engellediğini ileri sürmüşlerdir (239).

İntravezikal oksibutinin

Oksibutinin'in intravezikal uygulaması, ilk kez Bredler ve arkadaşları, 1989'da nörojen mesaneli olgularda intravezikal oksibutinin uygulaması ile başlamıştır (240). Tam olarak etki mekanizması aydınlatılamasa da intravezikal oksibutinin'in etkinliğini kanıtlayan birçok çalışma yapılmıştır. Bazı yazarlar intravezikal oksibutinin'in mesane kası üzerinde direk topikal anestetik bir etki yaptığını savunmuş, diğerleri ise emilen oksibutinin veya metabolitlerinin indirek bir etki oluşturduğunu savunmuşlardır. Oksibutinin, antikolinergik etkisi yanında bu etkinin 1/500'ü etkinliğinde antispazmodik etki ve de lokal anestetik etki göstermektedir. Lokal anestetik etkisi, ilaç intravezikal olarak uygulandığında mesane gevşemesi üzerinde önemli bir işlev görürken, oral alındığında gevşeme üzerinde rol almaz. Oksibutinin'in direk gevşetici etkisi, bu lokal anestetik etkisine bağlıdır ve Ca^{+2} kanalları

üzerinden işlev görür (241).Massada ve arkadaşları oksibutininin intravezikal uygulama ile daha yüksek plazma seviyelerine ulaştığını ve oral uygulamaya oranla daha az yan etki gösterdiğini belirtmişlerdir (226).Saito ve arkadaşları,modifiye edilmiş oksibutininin (mukozal tutunmayı arttıran hidroksipropilselüloz ile birleştirilmiş formu) mesane mukozasından emilimin azaldığını ve bu sayede mesanede daha uzun bekleyerek yan etkilerinin daha da azaldığını belirtmişlerdir (242).Weese ve arkadaşları,hastalarında intravezikal oksibutinin uygulaması ile inkontinansta %55 oranında kuruluk veya anlamlı düzelme saptamışlardır (243).Enzesberger ve arkadaşları idiyopatik detrüör instabilitesi olan hastalarda intravezikal oksibutinin ile %82 oranında iyileşme elde ettiklerini, nokturi ve poliüri şikayetlerinde anlamlı düzelme sağlandığını bildirmişlerdir (244).

İntravezikal oksibutinin elektrik akımı ile hızlandırılarak (elektromotiv) daha etkin uygulanması da araştırmacıların dikkatini çekmiştir.Elektromotiv uygulama daha hızlı bir intravezikal emilim sağlaması yanında sistemik biyoyararlanımı da artırmaktadır. Bu artışa rağmen antikolinerjik tedaviye bağlı bilinen sistemik yan etkiler gözlemlenmemiştir (245).Di Stasi ve arkadaşları, çift kör düzenledikleri bir çalışma ile oral ve intravezikal oksibutinin uygulamalarını karşılaştırmışlardır.Elektromotiv uygulama ile tüm ürodinamik parametrelerde ve mesane kompliyansında daha yüksek cevaplar elde etmişlerdir.Ürodinamik sonuçlardaki olumlu etkinin mesane duvarı üzerinde direk lokalize etki ile, refleks arkının afferent kolu üzerindeki lokal anestetik etki veya detrüör üzerindeki M3 reseptörleri aracılığı ile oluşabileceği belirtilmiştir (246).

İntravezikal vaniloid antagonistleri; Capsaisin ve Resiniferotoksin

Mesane doluluğu ve mesane kasılmalarının şiddetini izleyen pelvik sinir afferentleri, küçük miyelinli Aδ lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşurlar. C-lif afferentleri mukozada meydana gelen gerilmelere hassas olup mesane doluluğu arttıkça cevap oluştururlar, boş mesanede inaktiflerdir.AAM'de ise küçük idrar hacimlerinde dahi aktive oldukları ileri sürülmüştür (247).Aşırı aktiviteyi engellemek için C-liflerinin desensitize edilmesi amacı ile son yıllarda vaniloid reseptör agonistleri kullanılmaya başlanmıştır.Kapsaisin ve Resiniferotoksin, mesane duvarındaki vaniloid reseptörleri uyarmakta ve tekrarlayan dozlarda geçici bir desensitizasyon sağlamaktadırlar (248).

Kapsaisin'in mesane hipersensitivitesi olan hastalarda intravezikal olarak ilk klinik kullanımı Maggi ve arkadaşları, tarafından gerçekleştirilmiş ve ilk işeme hissinde azalma, işeme hissinin basınç eşliğinde düşme ve mesane kapasitesinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (249).Wiart ve arkadaşları,çift kör çalışmalarında kapsasin ile tedavi edilmiş tüm hastalarda idrar kaçırma ve sıkışma hissi sıklığında anlamlı düşüş tespit etmişlerdir (229).Resiniferotoksin, kapsaisine oranla daha güçlü bir duysal antagonisttir ve nöronal desentisizasyonu daha hızlı ve mesanede yanma yan etkisi olmadan yapmaktadır (250).Faz I/II çalışmalarda resiniferotoksin uygulamasının iki ayı geçen bir süre boyunca sıkışma epizotlarını azalttığı ve mesane kapasitesini arttırdığı belirtilmiştir (228,251).

İntravezikal Kondroitin Sülfat

Kondroitin sülfat (KS),mesane mukozal tabakada bulunan doğal glikozaminoglikan (GAG)'lardan biridir ve eksikliğinin interstisyel sistit etyopatogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (252).Nickel ve arkadaşları, 53 hastalık çalışmaların da, 6 hafta boyunca haftada bir, devamında 4 ay ayda bir,toplam 10 kez intravezikal KS uygulamışlar ve 24 hafta sonunda %60 hastada semptom skorlarında düşme, ağrı ve sıkışma hissinde azalma tespit etmişlerdir (253)].AAM'li 82 hastada intravezikal KS ve oral antikolinerjik tedavilerin

etkinlikleri karşılaştırılmış, ürodinamik bulgular, ped sayısı ve işeme sıklığı ile yapılan 12 ve 24 aydaki değerlendirmelerde intravezikal KS ile daha etkin bir iyileşme ($p= 0.001$), sürekli ve uzun süreli tedavi sağlandığını belirtilmiştir (254).

Intravezikal Pentosan Polisülfat (PPS)

İnterstisyel sistit tedavisinde FDA tarafından onaylanmış PPS'in mesane ve idrar arasındaki koruyucu bariyeri onararak etki ettiği düşünülmektedir (255,256). AAM tedavisindeki yeri ile ilgili fazla araştırma bulunmamaktadır. Bir hayvan çalışmasında, AAM'de kontraksiyon aralığının %51.8 oranında anlamlı olarak uzadığı belirtilmiştir (257).

2.7.7.1.5. Kombinasyon Tedavileri

Davranışsal ve farmakolojik tedavi kombinasyonu

Davranışsal ve farmakolojik tedavi kombinasyonunun etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (258,259). Mattiasson, tolterodine ve davranışsal tedavi kombinasyonunun işeme sıklığını azalttığını ve işeme başına olan idrar hacmini arttırdığını göstermiştir (260). Kombinasyon tedavileri, her iki tedavinin tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla oranda idrar kaçırma sıklığında azalma, hayat kalitesinde düzelme ve daha iyi tedavi memnuniyeti sağlamışlardır (261,262). Farklı olarak diğer bir çalışmada ise antimuskarinik tedaviye davranışsal tedavinin eklenmesinin idrar sıklığı ve hayat kalitesi açısından ek bir yarar sağlamadığı belirtilmiştir (263). Lauti ve arkadaşları, sıkışma tipi idrar kaçırma şikayeti olan hastalarda oksibutin tedavisinin etkinliğini pelvik taban egzersizleri ile karşılaştırmış, 1 yıl sonunda bu tedaviler veya kombinasyonları arasında hastaların semptomlarının düzelmesi açısından fark olmadığını belirtmişlerdir (264). Davranışsal ve farmakolojik tedavilerin birlikte uygulanmasının etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

İki farmakolojik tedavinin kombinasyonu

Amend ve arkadaşları, AAM tanısı olan hastalarda tedaviye ikinci antikolinergik eklenmesinin idrar kaçırma sıklığını azalttığı ve ürodinamide anlamlı değişiklikler oluşturduğunu belirtmişlerdir (265). Bu tedavinin başarısını farklı reseptör selektivitesi ve mesane duvarındaki farklı bölgelerdeki reseptörlere etki etmesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (265). Bolduc ve arkadaşları tekli antikolinergik tedaviye dirençli nörojen mesane ve AAM tanısı olan pediatrik hastalara ikinci antikolinergik tedaviyi eklemişler ve etkin bulmuşlardır (266). Ortalama ürodinamik kapasitenin 192 ml'den 380 ml'ye yükseldiği, maksimum kasılma anı basıncının 77 cmH₂O'dan 18 cmH₂O'ya gerilediği, bütün hastalarda idrar kaçırmanın gerilediği belirtilmiştir (267).

2.7.7.1.6. Yeni Ajanlar

AAM'nin güncel tedavisinde, mevcut tedavi alternatiflerine ek olarak; detrusor kasılmalarını engelleyecek, afferent sinir uyarımını azaltacak ya da nöromusküler iletiyi durduracak ajanlar geliştirmeye yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu ajanlar kas kontraktilesini azaltırken zaman zaman beraberinde işeme fonksiyonunu da engelleyebilmektedir (267-269).

Diğer ajanlar ise, afferent sinir iletimini azaltarak AAM'de temel semptom ani sıkışma hissini (urgency), mesane belli bir hacme ulaşana dek engellemektedirler. Bunu da;

geçici (transient) reseptör potansiyellerini veya ürotelyumdan salgılanan transmitterlerin salınımını değiştirerek gerçekleştirmektedirler (270).Bu bölümde, tedavide yeni uygulama alanları bulan ve henüz büyük çoğunluğu deneysel aşamada olan ilaçların AAM tedavisindeki kullanımlarına değinilmiştir.

β3-adrenoseptör agonisteri

β-adrenoseptörlerin uyarılmasının dolum fazında detrusor kasını gevşettiği bilinmektedir (271).Bu gevşemeden sorumlu temel β-AR alt grubu ise β3'tür (272).Bu reseptör üzerinden işlev gösteren farmakolojik ajanların (Ritobegron, YM-178, Solabegron) faz II çalışmalarında AAM semptomlarını düzeltmekte etkin oldukları belirtilmiştir (241,273).In vivo çalışmalarda Ritobegron'un 0.3-10 mg/kg dozlarda mesane içi basıncı doza bağımlı olarak düşürdüğü saptanmıştır (273).Solabegron'un köpeklerde mesane gevşemesini ve işeme refleksi eşliğini arttırdığı belirtilmiştir (274).

K⁺ kanal açıcıları

K⁺ kanalları, hücre zarı potansiyeli ve aksiyon potansiyellerinin repolarizasyonunu sağlayan ve bu yolla kontraktilitede etkili olan bir grup hücre zarı proteinleridir (275).Bu nedenle yeni araştırılan tedavi seçenekleri için uygun bir hedef oluşturmaktadır.ATP sensitif K⁺ kanal açıcı moleküllerin in vitro modellerde spontan oluşan mesane kasılmalarını engellediği belirtilmiştir (241).Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ kanallarının da mesanenin fazik kontraksiyonları üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür (241).NS-8 ajanının faz II çalışmasında afferent sinir aktivitesini etkileyerek pollaküri ve inkontinans tedavisinde etkin olduğu ileri sürülmektedir (241).

Serotonin (5- Hidroksitriptamin: 5-HT) reseptör modölatörleri

5-HT, santral ve periferel işeme regülasyonunda rol alan diğer bir nörotransmitterdir (276).Serotoninin insan detrusör kas dokusunda nöronal kontraktıl cevabı arttırdığı belirtilmiştir.5-HT1A antagonistleri ile yapılan faz II çalışmalarda mesane kontraktilitesi etkilenmeden mesane kapasitesinde artış ve işeme sıklığında azalma tespit edilmiştir (241). 5-HT4 reseptör antagonistlerinin, insan detrusor kasından asetilkolin salgılanmasında uyarıcı rol oynadığı belirtilmiştir (244,245).Bu etkinin selektif 5-HT4 antagonisti olan piboserod (SB 207266) ile engellendiği gösterilmiştir (277-280).

Nörokinin antagonistleri

Nörokinin (NK) veya takikininler insan santral ve periferel sinir sisteminde yaygın olarak bulunan nöropeptitlerdir.Mesanenin kronik inflamatuvar hastalıklarını takiben veya mesane disfonksiyonlarında hem nörokinin seviyelerinde hem de nörokinin içeren liflerde artış olduğu saptanmıştır (281,282).NK1 antagonistlerinin intratekal uygulanımı sıçanlarda ve domuzlarda mesane hiperrefleksisini azalttığı,bu yüzden NK1 reseptörlerinin mesaneden supraspinal bölgelere nosiseptif iletimde ve işeme refleksinde rol aldığı ileri sürülmüştür (283,284).Buna ek olarak NK2 reseptörlerinin NK ile tetiklenen mesane kontraksiyonlarına neden olduğu belirtilmektedir (285).

α 1-adrenoreseptör antagonistleri

Bu grup ilaç, prostat üzerindeki etkilerini α 1A alt tipi ile gerçekleştirirken, mesanedeki etkileri α 1D alt tipi ile gerçekleşmektedir. Naftopidil (selektif α 1D reseptör antagonisti) ve tamsulosinin (selektif α 1A ve α 1D reseptör antagonisti) randomize çapraz karşılaştırılmalı bir çalışmada uluslararası semptom skoru, maksimum idrar akım hızı ve işeme sonrası kalan idrar miktarlarını gruplar arasında fark olmaksızın düşürdüğü belirtilmiştir (286).

COX/ prostanoid reseptör antagonistleri

Bu ajanların mesane kontraktilitesini azalttığı ileri sürülmüştür. Spem ve arkadaşları, non-selektif COX inhibitörü olan ketopurifenin intravezikal uygulaması ile AAM'li hastalarda hem semptomatik hem de ürodinamik düzelme kaydetmişlerdir (287).

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri

cAMP oluşumunu uyaran ya da NO/cGMP sistemi üzerinden etki eden ilaçların detrusör de dahil olmak üzere tüm düz kaslarda gevşeme sağladığı bilinmektedir (288). PDE inhibitörlerinin detrusor aşırı aktivitesi tedavisinde kullanımlarına olan ilgi son dönemde giderek artmaktadır. Vardenafil'in rat mesane afferent aktivitesini düşürdüğü, alfuzosin ve tadalafilin de birlikte uygulandığında ise insan detrusor kas gevşetici rolü olduğu son dönemde yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (289,290). PDE-5 inhibitörleri ile erkeklerde erektil disfonksiyon ve alt üriner sistem semptomlarında iyileşme bildirilse de, AAM'li olgularda kullanımı konusunda henüz net veriler mevcut değildir (291).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalı polikliniğine başvurmuş önceden Aşırı Aktif Mesane tanısı almış,kliniğimizce yada herhangi bir dış merkez tarafından başlanmış antikolinerjik tedavi hikayesi bulunan 40 kadın hasta ile kontrol grubu olarak planlanan Aşırı aktif mesane semptomlarına sahip olmayan sağlıklı kadın gönüllülerden oluşan 15 kişi olmak üzere toplam 55 kişi alındı.40 kişilik hasta grubu 20'si önceki antikolinerjik tedaviden fayda gören,20'si önceki antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan tüm kişilere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair sözlü ve yazılı onayları alındı.Etik Kurul onayı alındı.Öncelikli olarak değerlendirmeye alınan kişilerden ayrıntılı tıbbi öykü alındı.Yaş,ek hastalıklar,geçirilmiş operasyon hikayesi,rutin kullandıkları ilaçlar,mevcut olan alt üriner sistem semptomları ile işeme günlüğü,aşırı aktif mesane sorgulama formları (AAM-SF),tam idrar tetkiki,idrar kültürü,Üroflowmetri-postmiksiyonel rezidü idrar ölçümü,dış genital muayene bulguları,üriner sistem Ultrasonografi bulguları gibi tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenip kaydedildi.Hastaların kullanmış oldukları antikolinerjik ilaç ve bu ilaçtan memnuniyetleri sorgulandı.

AAM SORGULAMA FORMU	Yok 0	Nadir 1	Zaman-zaman 2	Sıklıkla 3	Herzaman 4
1)Gündüz 8 kereden fazla idrar yapmaya giderim.					
2)Gece idrar yapma hissiyle uykudan uyanıp tualete giderim					
3)Ani sıkışma hissiyle tualete gitme ihtiyacım olur.					
4)Ani sıkışma hissiyle tualete gitme sırasında yolda idrar kaçıırım.					
5)Yukarıdaki durum(lar) çalışıyor iseniz iş hayatınızı,ev hanımı iseniz günlük aktivitelerinizi ne kadar etkiliyor ?					
6)Yukarıdaki durum(lar) yakın çevrenizle ilişkilerinizi ne kadar etkiliyor ?					
7)Yukarıdaki durum(lar) uzun süreli seyahat yapmanızı engelliyor mu ?					
8) Yukarıdaki durum(lar) cinsel hayatınızı ne kadar etkiliyor ?					

Ani sıkışma hissiyle tualete gitme ihtiyacınızın şiddetini lütfen 1 ile 10 arasında derecelendirin.											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
En düşük						En fazla					

Tablo 3.1.AAM sorgulama formu ve Ani sıkışma hissi şiddet derecelendirme formu

Hasta ve kontrol grubundaki herkesin Nöroloji Anabilim dalı EMG ünitesinde bulunan Medelec Synergy, Version 14.1 2005 VIASYS Healthcare, UK Ltd marka EMG cihazı kullanılarak Sempatetik deri yanıtları ölçüldü. Ölçüm 24- 26 °C oda ısısında yüzeysel stimülatör ve kaydedici elektrotlar kullanılarak konvansiyonel metotla gerçekleştirildi.

Her bölge ayrı ayrı sağ ve sol olarak iki kanalda yüzeysel gümüş disk elektrotlar kullanılarak kaydedildi. Üst ekstremitede aktif elektrot avuç içine, referans elektrot el dorsal yüzüne, alt ekstremitede aktif elektrot ayak tabanına, referans elektrot ayak dorsal yüzüne, genital bölgede aktif elektrot sağ ve sol mons pubise, referans elektrot sağ ve sol spina iliaka anterior süperior üzerine yerleştirildi. Kanallar 0,1 Hz-100 Hz frekans aralığında 5 sn sürelik ve 1 mV sensitivite ile kaydedildi. Uyarı düzensiz aralıklarla ve birbirinden bağımsız olarak verildi. Uyarım frekansı 0,01 sn, uyarı şiddeti 10-30 mA arasında tutuldu. 8 uyarı verildi ve en az 5 uyarana yanıt alınamıyorsa ‘yanıt yok’ olarak kabul edildi. Yanıt varsa bunlar içinde en kısa latanslı olan ile en yüksek amplitüdlü olan kaydedildi

Sempatik aktivite ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkiyi kullanarak çalışmayı desteklemek amacıyla tüm hastalara ve kontrol grubuna Hamilton anksiyete skalası formu dolduruldu. Hastalara sorulan sorulara Tablo-3.2’deki puanlamaya göre uygun puan verildi. 1,2,3,5,6 numaralı sorular psişik, 4,7,8,9,10,11,12,13 somatik durum bildirir sorular idi. Sonuçlar Psikiyatri Anabilim dalı tarafından değerlendirildi.

ŞİDDETİN DERECELENDİRİLMESİ	PUAN
YOK	0
HAFİF Düzensiz olarak ortaya çıkar ve kısa sürer	1
ORTA Daha kalıcı ve uzun sürelidir. Hasta bunaltısıyla başa çıkmak için çok çaba sarfeder.	2
ŞİDDETLİ Sürekli ve hastanın hayatını etkisi altına alır.	3
ÇOK ŞİDDETLİ Hasta günlük işlerinden uzaklaştırır. Kendine bakamaz duruma gelir.	4

Tablo 3.2. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği şiddet derecelendirme skalası

Hamilton anksiyete değerlendirmesi sonucunda elde edilen toplam puanlar 0-4 arasında ise ‘anksiyete yok’, 6-14 puan arasında ‘minör anksiyete var’, 15 ve üzerindeki puanlar ‘major anksiyete var’ şeklinde sınıflandı.

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	PUAN
1-ANKSİYETELİ MİZAÇ <i>Endişeler,kötü bir şey olacağı beklentisi,korkulu bekleyiş,irritabilite.</i>	
2-GERİLİM <i>Gerilim duyguları,bitkinlik,irkilme tepkileri,kolayca ağlamaya başlama,ürperme,yerinde duramama,gevşeyememe</i>	
3-KORKULAR <i>Karanlıktan,yabancılardan,yalnız bırakılmaktan,hayvanlardan,trafik ve kalabalıktan</i>	
4-UYKUSUZLUK <i>Uykuya dalmada güçlük,bölünmüş uyku,doyurucu olmayan uyku,uyanıldığında bitkinlik,düşler,karabasanlar,gece korkuları</i>	
5-ENTELEKTÜEL (KOGNİTİF) <i>Konsantrasyon güçlüğü,bellek zayıflaması</i>	
6-DEPRESİF MİZAÇ <i>İlgi yitimi,hobilerden zevk alamama,depresyon,erken uyanma,gün içinde daldalanmalar</i>	
7-BEDENSEL (MUSKÜLER) <i>Ağrılar,seyirmeler,kas gerginliği,miyoklonik sıçramalar,diş gıcırdatması,titrete konuşma,artmış kas tonusu</i>	
8-SOMATİK (DUYUSAL) <i>Kulak çınlaması,görme bulanıklığı,sıcak ve soğuk basmaları,güçsüzlük duyguları,karıncalanma duyumu</i>	
9-KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR <i>Taşikardi,çarpıntı,göğüste ağrılar,damarların titreşmesi,baygınlık duygusu,ekstrasistoller</i>	
10-SOLUNUM SEMPTOMLARI <i>Göğüste baskı veya sıkışma,boğulma duygusu,iç çekme,dispne</i>	
11-GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR <i>Yutma güçlüğü,bağırsaklarda gaz,karın ağrısı,yanma duyumları,karında dolgunluk,bulantı,kusma,gurultu,ishal,kilo kaybı,konstipasyon</i>	
12-GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR <i>Sık işeme,amenore,menoraji,firijidite gelişimi ,libido kaybı</i>	
13-OTONOMİK SEMPTOMLAR <i>Ağız kuruluğu,yüz kızarması,solgunluk,terleme eğilimi,baş dönmesi,gerilim baş ağrısı,saçların diken diken olması</i>	
14-GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ <i>Yerinde duramama ,huzursuluk veya gezinme,ellerde titremeler,alında kırışma,gergin yüz,iç çekme veya hızlı soluma,yüz solgunluğuyutkunma,geğirme,canlı tendon sıçralamaları, dilate pupiller,egzoftalmus</i>	

Tablo 3.3.Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği formu

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistiklerden frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler, Fisher's Exact test veya Pearson Ki-Kare testi ile test edilmiştir. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde gruplara ait verilerin dağılımı normal olduğu durumda student t testi, en az bir gruba ait değerler normal olmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde gruplara ait verilerin dağılımı normal olduğu durumda Tek Yönlü Varyans Analizi (One way ANOVA) kullanılmış, anlamlı çıkan p değerleri sonrasında ikili karşılaştırmalar Tukey post hoc testi ile yapılmıştır. Üç gruptan en az bir gruba ait değerler normal olmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanılmış, anlamlı çıkan p değerleri sonrasında ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi ile yapılmıştır (alfa değeri olan 0,05, ikili karşılaştırma sayısına yani 3'e bölünerek 0,016 alınmıştır). 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 18.0 paket programı ile yapılmıştır.

5.BULGULAR

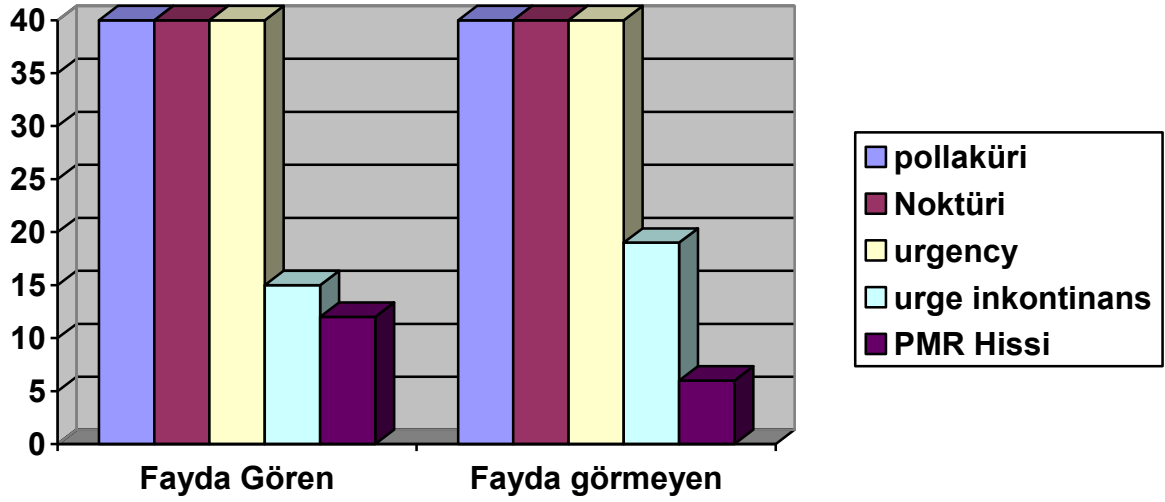
Çalışmaya 21-69 yaş arası önceden Aşırı aktif mesane tanısı almış ve bu nedenle bir antikolinerjik tedavi uygulanmış 40 kadın hasta alındı.Hastaların yaş ortalaması $47,2 \pm 12,67$ 'idi.Antikolinerjik tedaviden fayda gören 20 hasta 21-69 yaş aralığında ve yaş ortalaması $47,65 \pm 11,73$,fayda görmeyen 20 hasta 21-68 yaş aralığında ve yaş ortalaması ise $46,75 \pm 13,83$ 'idi.Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0.826)

	FAYDA GÖREN	FAYDA GÖRMİYEN	TOPLAM	P DEĞERİ
	(ORT. $\pm$ SD)	(ORT. $\pm$ SD)	(ORT. $\pm$ SD)	
YAŞ	47,6 $\pm$ 11,7	46,7 $\pm$ 13,8	47,2 $\pm$ 12,6	0,826

Tablo 5.1.Gruplara göre yaş dağılımı

Hastaların 27 'si (%67,5) ek bir hastalık sahibiydi.Ek hastalık sahibi olanlardan 13 hastada (%48) Hipertansiyon,4 hastada (%14,8) Kalp ritm bozukluğu,3 hastada (%11,1) Astım, 2 hastada (%7,4) Hiperlipidemi, 2 hastada (%7,4) hipotiroddi, 1 hastada (%3,7) Hepatit-B, 1 hastada (%3,7) Tiroid Ca,1 hastada (%3,7) AML saptandı.

Tıbbi kayıtları incelendiğinde hastaların hepsinde pollaküri,noktüri,urgency şikayetleri mevcuttu.Hastaların 34'ünde (%85) urge inkontinans,18'inde (%45) PMR hissi şikayeti mevcuttu.Urge inkontinans ve PMR hissinde fayda gören ve fayda görmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,181,p=0,057).



Grafik 5.1.AAM semptomlarının antikolinerjik tedaviden fayda gören ve görmeyen gruplara göre dağılımı grafiği.

Hastaların Aşırı aktif mesane sorgulama formları (AAM-SF) incelendiğinde fayda gören grup puanları 12-32 arasında (ort.20,4±3,5),fayda görmeyen grup puanları 13-27 arasında (ort.18,8± 6,04) saptandı.İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,179).Hastaların ‘*Ani sıkışma hissiyle tuvalete gitme ihtiyacının şiddetine*’ 1-10 arasında verdikleri puanlar incelendiğinde tedaviden fayda gören grup puanları 3-10 arasında (ort.6,6 ± 2,01),fayda görmeyen grup 6-10 arasında (ort.8,1± 1,16)olarak saptandı.Fayda görmeyen grubun ani sıkışma hissine verdiği puan ortalaması fayda gören gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı.(p=0,003).

	FAYDA GÖREN (ORT. ± SD)	FAYDA GÖRMEYEN (ORT. ± SD)	P DEĞERİ
AAM-SF PUANI	18,8 ± 6	20,4 ± 3,5	0,179

Tablo 5.2.Gruplara göre AAM-SF puanları

	FAYDA GÖREN (ORT. ± SD)	FAYDA GÖRMEYEN (ORT. ± SD)	P DEĞERİ
URGE ŞİDDET PUANI	6,6 ± 2,01	8,1 ± 1,16	0,003

Tablo 5.3.Gruplara göre Urge şiddet puanları

Hastalara yapılmış Üroflowmetri (UFM) sonuçları incelendiğinde;Qmax değeri fayda gören grupta ortalama 30,4±13,9 ml/sn,fayda görmeyen grupta ortalama 27,7±12,9 ml/sn olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,532,T Test).İşenen idrar volumü fayda gören grupta 355,3± 175,1 ml,fayda görmeyen grupta 273,1±175,5 ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,102 ,Mann Whitney U Test).Postmiksiyonel rezidü idrar volumü (PMR) fayda gören grupta ortalama 41,5±34 ml,fayda görmeyen grupta 44,75±29,28 ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,524 , Mann Whitney U testi)

Hastaların dış genital sistem muayenelerinde fayda gören grupta 7 hastada (%35) Grade 1 sistosel,4 hastada (%20) grade 1 rektosel,1 hastada (%5) grade 2 rektosel saptandı.Fayda görmeyen grupta ise 5 hastada (%25) grade 1 sistosel ,3 hastada (%15) grade 2 sistosel,3 hastada (%15) grade 1 rektosel saptandı.Fayda gören grupta 2 hastada (%10) stres testi ile inkontinans saptanırken fayda görmeyen grupta 1 (%5) hastada stres testinde inkontinans saptandı.

	Sistosel		Rektosel		Stres Test (+)
	Grade 1	Grade2	Grade 1	Grade 2	
Fayda Gören (n:20)	7 (%35)	-	4 (%20)	1 (%5)	2 (%10)
Fayda Görmeyen (n:20)	5 (%25)	3 (%15)	3 (%15)	-	1 (%5)
Toplam (n:40)	12 (%30)	3 (%7,5)	7 (%17,5)	1 (%2,5)	3 (%7,5)

Tablo 5.4.Gruplara göre sistosel,rektosel,stres testi pozitif hasta sayıları ve yüzdeleri

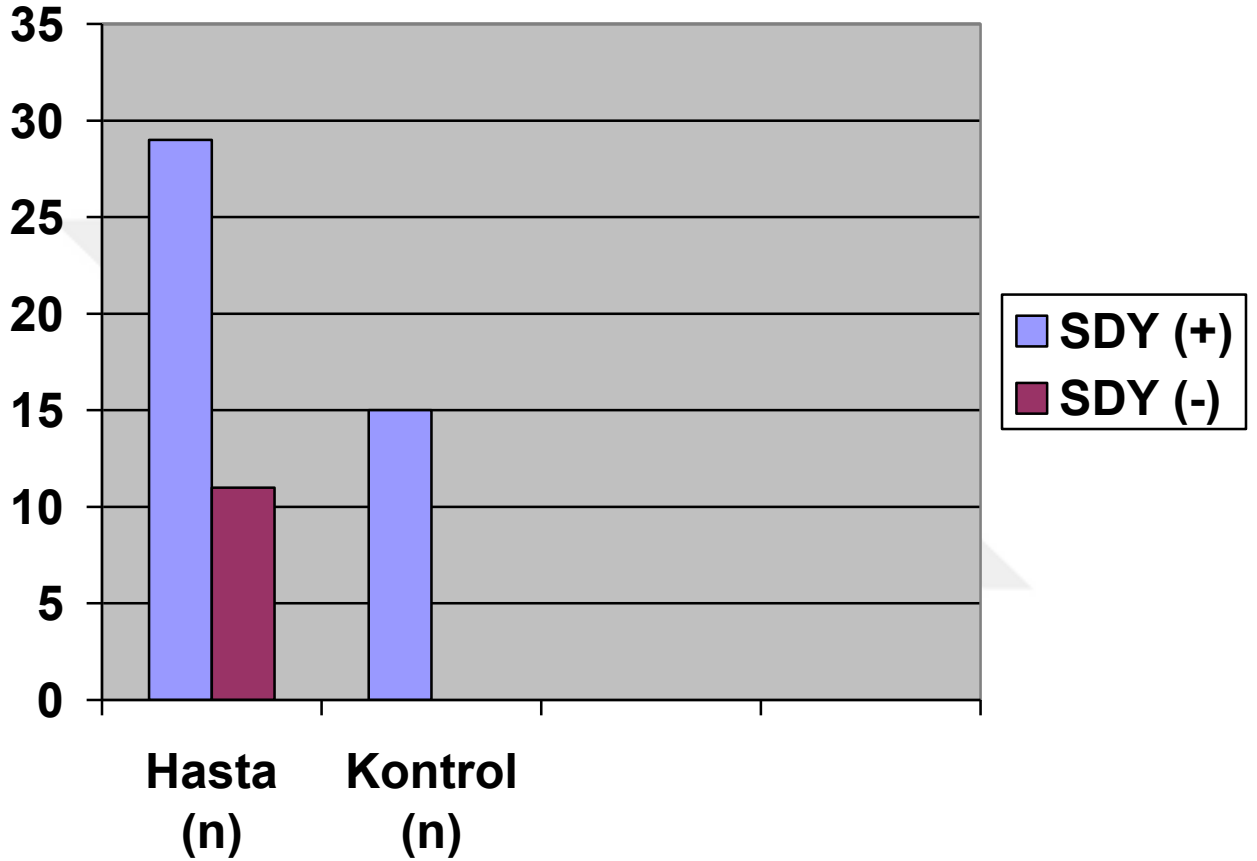
Hastaların Üriner sistem Ultrasonografik (USG) incelemelerinde 5 hastada (%12,5) renal patoloji saptandı.Geri kalan 35 hastanın (%87,5) USG bulguları normal saptandı.Patoloji saptanan hastalardan 2 hastada renal kist,2 hasta pelviste belirginleşme,1 hastada ise renal taş saptandı.

<i>İlaç</i>	<i>Fayda Gören</i>		<i>Fayda Görmeyen</i>		<i>Toplam</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Solifenasin	16	40	9		25	
Oksibutinin	2	5	22,5		62,5	
Tropisyum Klorür	1	2,5	5		7	
Tolterodin Astetat	0	0	12,5		17,5	
Propiverin	0	0	2	5	3	7,5
Darifenasin	0	0	2	5	2	5
	1	2,5	1	2,5	1	2,5
			1	2,5	2	5

Tablo 5.5.Hastaların önceki antikolinerjik tedavide kullandıkları ilaçların gruplara göre dağılımı

5.1.Sempatik deri yanıtları

Hasta ve kontrol grubundaki herkeste el ve ayaktan sempatik deri yanıtı alınmıştır. Hasta grubunda genital bölge SDY'ları 29 hastada (%72,5) alınırken,11 hastada (%27,5) alınmamıştır.Kontrol grubundaki 15 kişinin hepsinde genital SDY alınmıştır.AAM'li hastalarda genital SDY alınmama sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(p=0,001).



Grafik 5.2. Genital SDY alınan ve alınmayanların hasta ve kontrol grubuna göre sayıları

Tedaviden fayda gören hastalardan 16 'sında (%80) genital bölge SDY alındı.4'ünde (%20) genital bölge SDY alınmadı.

Tedaviden fayda görmeyen hastalardan 13'ünde (%65) genital bölge SDY alındı.7 hastada (%35) ise genital bölge SDY alınmadı.

Genital bölge SDY alınma yüzdesi,tedaviden fayda gören grupta (%80),tedaviden fayda görmeyen gruba (%65) göre belirgin yüksekti.Ancak ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p=0,48).

Sempatetik deri yanıtı fayıda görmeyen grupta (%35),fayıda gören gruba (%20) göre belirgin yüksek iken,kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(p=0,012)

	AAM HASTA				KONTROL	TOPLAM
	Fayda Gören		Fayda Görmeyen			
	n	%	n	%		
SDY (+)	16	80	13	65	15	44
SDY (-)	4	20	7	35	0	11
Toplam	20	100	20	100	15	55

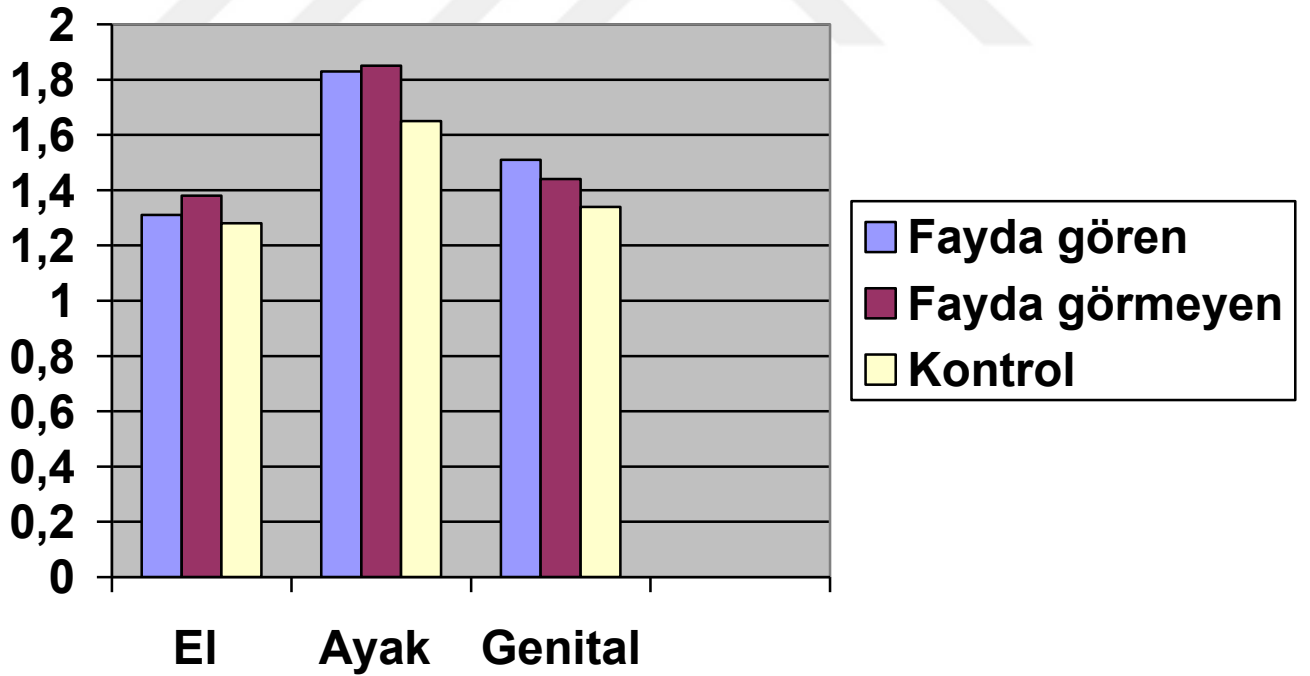
Tablo 5.6. Genital SDY'nın gruplara göre dağılımı

Tedaviden fayda gören grupta sağ el SDY latansı 1,1-1,6 sn arasında (ort.1,33±0,11 sn), sol el SDY latansı 1-1,6 sn arasında (ort.1,3±0,16 sn), Sağ ayak SDY latansı 1,1-2,4 sn arasında (ort.1,81±0,3 sn), Sol ayak SDY latansı 1,1-2,4 sn arasında (ort.1,86±0,29 sn), Sağ genital SDY latansı 1,1-2,2 sn arasında (ort.1,43±0,26 sn), Sol genital SDY latansı 1,2-2,2 sn arasında (ort.1,58±0,32 sn) bulundu. Fayda görmeyen grupta sağ el SDY latansı 1,1-1,7 sn arasında (ort.1,4±0,17 sn), sol el SDY latansı 1,2-1,9 sn arasında (ort.1,37±0,18 sn), Sağ ayak SDY latansı 1,2-2,2 sn arasında (ort.1,84±0,2 sn), Sol ayak SDY latansı 1,6-2,2 sn arasında (ort.1,85±0,15 sn), Sağ genital SDY latansı 1,1-1,9 sn arasında (ort.1,43±0,23 sn), Sol genital SDY latansı 1,1-2,2 sn arasında (ort.1,45±0,28 sn) bulundu. Kontrol grubunda ise sağ el SDY latansı 1-1,4 sn arasında (ort.1,23±0,11 sn), sol el SDY latansı 0,8-1,9 sn arasında (ort.1,32±0,24 sn), Sağ ayak SDY latansı 0,8-2,2 sn arasında (ort.1,72±0,39 sn), Sol ayak SDY latansı 0,7-2 sn arasında (ort.1,58±0,41 sn), Sağ genital SDY latansı 0,9-2,3 sn arasında (ort.1,36±0,34 sn), Sol genital SDY latansı 1-2 sn arasında (ort.1,33±0,25 sn) bulundu.

AAM'li hastalarda el, ayak ve genital bölge latans değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bu yükseklik sol ayak ve sol genital bölgede belirgin olurken, diğerlerinde hafif idi. Fayda görmeyen grubun sağ el latans değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (p=0,003). Fayda gören ve fayda görmeyen grubun el, ayak ve genital bölge latans değerleri birbirine yakın idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

LATANS	FAYDA GÖREN (ORT. $\pm$ SD)	FAYDA GÖRMİYEN (ORT. $\pm$ SD)	KONTROL (ORT. $\pm$ SD)	P DEĞERİ
SAĞ EL	1,33 $\pm$ 0,11	1,4 $\pm$ 0,17	1,23 $\pm$ 0,11	0,005
SOL EL	1,3 $\pm$ 0,16	1,37 $\pm$ 0,18	1,32 $\pm$ 0,24	0,593
SAĞ AYAK	1,81 $\pm$ 0,30	1,84 $\pm$ 0,2	1,72 $\pm$ 0,39	0,709
SOL AYAK	1,86 $\pm$ 0,29	1,85 $\pm$ 0,15	1,58 $\pm$ 0,41	0,161
SAĞ GENİTAL	1,43 $\pm$ 0,26	1,43 $\pm$ 0,23	1,36 $\pm$ 0,34	0,537
SOL GENİTAL	1,58 $\pm$ 0,32	1,45 $\pm$ 0,28	1,33 $\pm$ 0,25	0,071

Tablo 5.7. Gruplara göre latans ortalamaları.



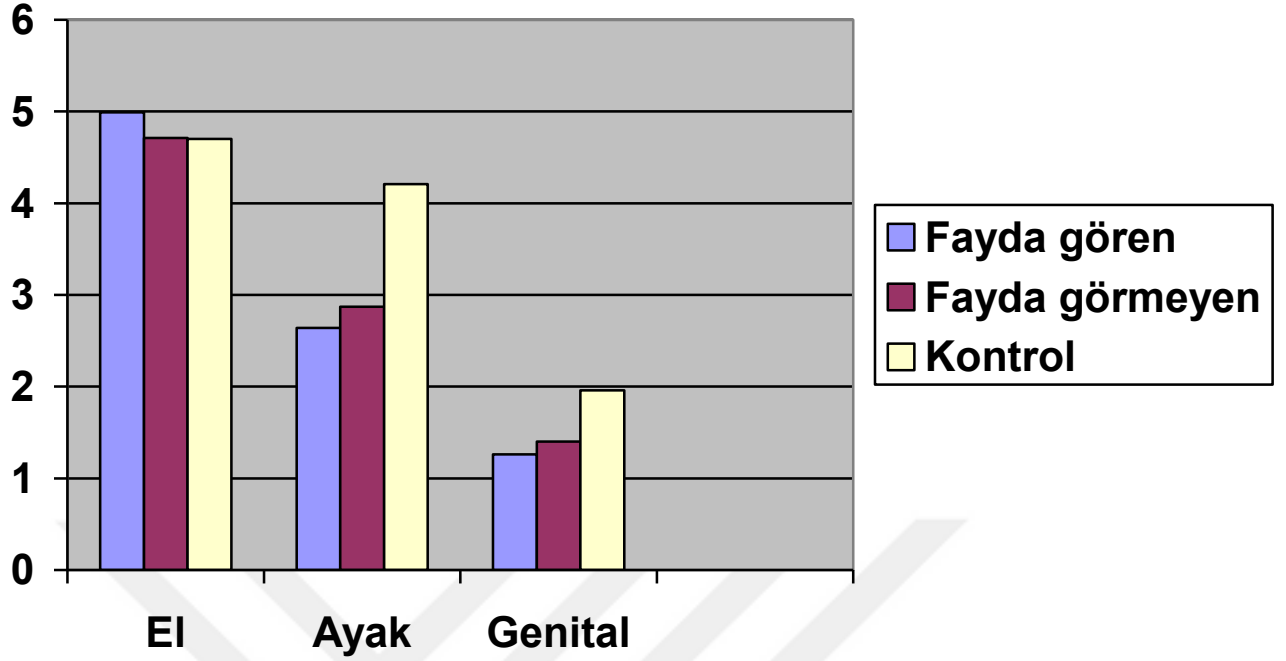
Grafik 5.3. Gruplara göre latans ortalamaları grafiği.

Fayda gören grupta Sağ el SDY amplitüdü 1-11 mV arasında (ort.5,18±3,17mV),Sol el SDY amplitüdü 0,8-18 mV arasında (ort.4,8±4,21 mV),Sağ ayak SDY amplitüdü 0,2-6,7 mV arasında (ort.2,66 ± 2,05 mV),Sol ayak 0,6-10 mV arasında (ort.2,62±2,47 mV),Sağ genital SDY amplitüdü 0,3-3,3 mV arasında (ort.1,35±0,97),Sol genital 0,1-3,3 mV arasında (ort.1,18±0,87 mV) bulundu. Fayda görmeyen grupta Sağ el SDY amplitüdü 0,3-10 mV arasında (ort.4,92±3,2mV),Sol el SDY amplitüdü 1,3-12 mV arasında (ort.4,51±2,73 mV),Sağ ayak SDY amplitüdü 0,2-9 mV arasında (ort.3,13 ± 2,73 mV),Sol ayak 0,4-7,7 mV arasında (ort.2,45±1,87 mV),Sağ genital SDY amplitüdü 0,1-6,4 mV arasında (ort.1,76±1,63),Sol genital 0,1-2,4 mV arasında (ort.1,05±0,63 mV) bulundu. Kontrol grubunda ise Sağ el SDY amplitüdü 1,3-8,7 mV arasında (ort.5,02±2,29 mV),Sol el SDY amplitüdü 1,3-8,8 mV arasında (ort.4,38±2,48 mV),Sağ ayak SDY amplitüdü 2,2-7,6 mV arasında (ort.4,5 ± 1,75 mV),Sol ayak 1,7-8,1 mV arasında (ort.3,92±1,71 mV),Sağ genital SDY amplitüdü 0,5-5 mV arasında (ort.2,08±1,24),Sol genital 0,2-3,5 mV arasında (ort.1,85±1mV) bulundu.

AAMli hastaların AMP değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında el,ayak ve genital bölge AMP'lerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı.Bu düşüş ayak ve genital bölge AMP değerlerinde belirgin izlendi.Fayda gören grup sağ ayak AMP değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı.(p=0,009) Fayda görmeyen grup sağ ayak AMP değeri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü (p=0,009).Aynı şekilde sol ayak AMP değeri de fayda gören (p=0,009) ve fayda görmeyen (p=0,012) gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.Fayda gören ve fayda görmeyen grubun el,ayak ve genital bölge AMP değerleri birbirine yakın idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

AMP	FAYDA GÖREN (ORT. ± SD)	FAYDA GÖRMEYEN (ORT. ± SD)	KONTROL (ORT. ± SD)	P DEĞERİ
SAĞ EL	5,18 ± 3,17	4,92 ± 3,20	5,02 ± 2,29	0,962
SOL EL	4,8 ± 4,21	4,51 ± 2,73	4,38 ± 2,48	0,950
SAĞ AYAK	2,66 ± 2,05	3,13 ± 2,73	4,5 ± 1,75	0,031
SOL AYAK	2,62 ± 2,47	2,45 ± 1,87	3,92 ± 1,71	0,015
SAĞ GENİTAL	1,35 ± 0,97	1,76 ± 1,63	2,08 ± 1,24	0,208
SOL GENİTAL	1,18 ± 0,87	1,05 ± 0,63	1,85 ± 1	0,303

Tablo 5.8.Gruplara göre amlitüd ortalamaları.



Grafik 5.4.Gruplara göre amplitüd ortalamaları grafiği.

5.2.Anksiyete Değerlendirmesi

AAM ile sempatik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi desteklemek amacıyla yapılan Hamilton anksiyete skala ölçümünde;SDY alınanların psişik puan ortalaması $7,15 \pm 3,22$,somatik puan ortalaması $7,84 \pm 3,34$,toplam puan ortalaması $15 \pm 7,44$ bulundu.SDY alınmayan hastaların psişik puan ortalaması $2,45 \pm 1,17$,somatik puan ortalaması $2,63 \pm 1,21$,toplam puan ortalaması $5,09 \pm 2,1$ bulundu.SDY alınmayan hastaların,SDY alınan hastalara göre anksiyete değerlendirme puanları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı.($p<0,001$)

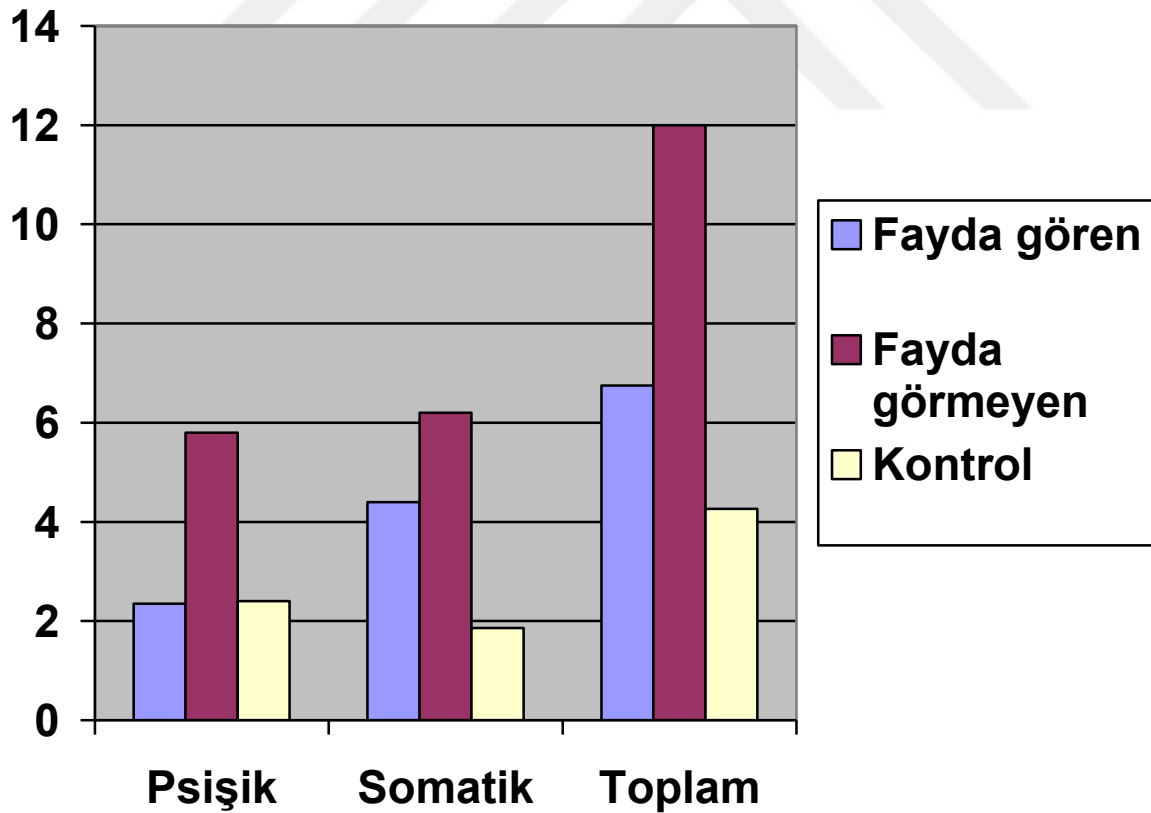
	PSİŞİK (ORT. $\pm$ SD)	SOMATİK (ORT. $\pm$ SD)	TOPLAM PUAN (ORT. $\pm$ SD)
SDY (+)	$7,15 \pm 3,22$	$7,84 \pm 3,34$	$15 \pm 7,44$
SDY (-)	$2,45 \pm 1,17$	$2,63 \pm 1,21$	$5,09 \pm 2,1$

Tablo 5.9.Genital SDY'larına göre anksiyete skor ortalamaları

Fayda gören, fayda görmeyen ve kontrol gruplarının Hamilton anksiyete değerlendirme puanlarına bakıldığında; fayda gören grubun psişik puanları 0-5 arasında (ort. 2,35 $\pm$ 1,56, somatik puanları 1-10 arasında (ort. 4,4 $\pm$ 2,34), toplam puanları 2-12 arasında (ort. 6,75 $\pm$ 3,22) bulundu. Fayda görmeyen grubun psişik puanları 0-12 arasında (ort. 5,8 $\pm$ 2,85), somatik puanları 1-13 arasında (ort. 6,2 $\pm$ 3,2), toplam puanları 2-22 arasında (ort. 12 $\pm$ 5,74) bulundu. Kontrol grubunun psişik puanları 0-6 arasında (ort. 2,4 $\pm$ 1,63, somatik puanları 0-4 arasında (ort. 1,86 $\pm$ 0,99), toplam puanları 0-8 arasında (ort. 4,26 $\pm$ 2,37) bulundu.

	FAYDA GÖREN (ORT. $\pm$ SD)	FAYDA GÖRMİYEN (ORT. $\pm$ SD)	KONTROL (ORT. $\pm$ SD)	P DEĞERİ (ORT. $\pm$ SD)
Psişik	2,35 $\pm$ 1,56	5,8 $\pm$ 2,85	2,4 $\pm$ 1,63	<0,001
Somatik	4,4 $\pm$ 2,34	6,2 $\pm$ 3,2	1,86 $\pm$ 0,99	<0,001
Toplam	6,75 $\pm$ 3,22	12 $\pm$ 5,74	4,26 $\pm$ 2,37	<0,001

Tablo 5.10.Hasta gruplarına göre anksiyete skor ortalamaları



Grafik 5.5.Hasta gruplarına göre anksiyete skor ortalaması grafiği.

Psikişik puan ortalamaları; fayda görmeyen grupta ,fayda gören gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). Aynı şekilde kontrol grubuna göre olan yükseklik de anlamlıydı ($p<0,001$).Fayda gören grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,892$).

Somatik puan ortalamaları ; fayda görmeyen grupta ,fayda gören gruba göre yüksekti.Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,063$).Kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$).Fayda görenlerde de kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,001$).

Toplam puanlara bakıldığında fayda görmeyen grupta; fayda gören gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik vardı. ($p=0,002$).Aynı şekilde kontrol grubuna göre olan yükseklik de anlamlıydı ($p<0,001$).Fayda gören grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,034$).



6.TARTIŞMA

Alt üriner sistem otonom ve somatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Hipogastrik sinir (Sempatetik) stimülasyonu mesane boynunda internal sfinkter kontraksiyonu yaparken detrusor relaksasyonunu indükler. Pelvik sinir (parasempatik) stimülasyonu detrusor kontraksiyonunu sağlar. Mesane depolama fazı beyindeki tonik inhibitör sistemlerin aktivasyonu ve parasempatik baskılanma ile olur.

AAM patofizyolojisi hala net değildir. Çoğunlukla AAM semptomlarının temelinde engellenemeyen detrusor kasılmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Bu anlamda, idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi patofizyolojisini açıklamaya yönelik klasik 2 teori vardır. Bunlar myojenik ve nörojenik olan hipotezlerdir (2). Mesane ve sfinkter aktivitesinin esas olarak otonom sinir sistemi kontrolünde olması otonom disfonksiyonun AAM etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (3-4).

Ürodinami üriner sistemde otonom sinir sistemi hakkında indirekt yoldan fikir verirken sempatik deri yanıtları parasempatik yolun analizi yapılmaksızın perineal sempatik efferentler hakkında bilgi verebilir. Valsalva manevrası, Tilt testi gibi kardivasküler testler, sudoral analiz veya mikronörografik sempatik sinir aktivitesi gibi alt üriner sistem semptomları ile ilgili sık kullanılmayan çalışmalar mevcuttur.

Bazı araştırmacılar alt üriner sistem semptomları olan hastalara kalp hızı değişkenliği analizi uygulamış ve AAM ve çocuklarda noktürnal enürezis patogenezinde otonomik disfonksiyonun varlığını destekleyen sonuçlara ulaşmışlardır. (3,4,292,293). Hubeaux ve ark. kalp hızı değişkenliği analizini kullanarak AAM'de mesane dolumu süresince otonom disfonksiyon varlığını ortaya koymuşlardır. (294). Literatürde AAM patogenezinde otonom disfonksiyonu ortaya koymak için sempatik deri yanıtlarının kullanıldığı bir çalışma mevcut değildir. Bu bakımdan çalışmamız bir ilk olma özelliğindedir.

Sempatik deri yanıtları ince myelinsiz liflerin fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan, kolay elde edilebilir ve sudomotor fonksiyonu değerlendirmede yaygın şekilde kullanılan bir testtir. Sempatik lifler ayaklar, mesane ve mesane boynunda sudomotor aktiviteye aracılık eder. (295).

Genital organları innerve eden dorsolomber sempatik aktivite ile genital deri ter bezlerine giden sempatik aktivite benzer yakın nöroanatomik ve nörofizyolojik yolları kullandığı için genital sempatik deri yanıtları pelvik bölge otonomik aktivitesinin yararlı bir göstergesi olabilir. Çeşitli hastalıklarda otonom sistemin genital bölge, mesane ve mesane boynu üzerindeki durumunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Diabetik nöropati, Multipl Sklerozlu ve spinal kord yaralanmalı hastaların sempatetik sistem disfonksiyonunun el, ayak ve genital bölge sempatik deri cevapları ölçümüyle belirlenebileceği gösterilmiştir. (296-298)

Literatüre göre (299,300) ,sempatik deri yanıtlarındaki anormallik kriteri yanıtın yokluğudur. Arunodoya ve ark. sempatik deri yanıtının yokluğunun sinir sisteminin farklı bölgelerinde bir lezyonun göstergesi olabileceğini belirtmiştir. (301). Ertekin ve ark. na göre anormal değer olarak sempatik deri yanıtlarının yokluğu en güvenilir değer kabul edilmelidir. (302). Çünkü afferent yollar çok değişken ve kompleks olduğu için genellikle latansları kullanmak olası değildir ve amplitüd değerlerinde ancak 5-10 yanıtı averajlayıp kullanmak ve karşılaştırmak mümkün olabilir. Normal kişilerde genital sempatik yanıtlar elde edilirken diyabetik otonomik nöropatide genital SDY yitimi %58 ile %83 arasında bildirilmiştir (303-311). Hatta birçok diabetik impotans olgusunda tek ve en erken elektrofizyolojik bulgu genital SDY yitimi olabilmektedir. (312,313,314,315,316). Schurch ve ark. T12 ve üzeri lezyonu olan komplet paraplejili hastalarda ayak SDY yokluğunun daima mesane boynu dissinerjisi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (317). Rodic ve ark. T10-L2 spinal kord yaralanması ve mesane boynu inkompetansı ile SDY yokluğu arasında güçlü bir

ilişki bulmuşlar (318).Bizim çalışmamızda da genital SDY yokluğu anormal kabul edilmiş olup hastaların %27,5'unda alınmamıştır.Tamamında SDY alınan sağlam kişilerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AAM'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı SDY yokluğu saptanmıştır.Bununla beraber antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen AAM'li hastalarda genital SDY'larının yokluğu (%35),tedaviden fayda gören gruba (%20) göre daha fazla saptandı.Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.Bu durum hasta sayısının yetersizliğine bağlandı.SDY yokluğunun antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen hastalarda daha fazla görülmesi,sempatik disfonksiyon varlığı AAM'de antikolinerjik tedaviye cevabı olumsuz etkileyen bir faktör olabilir mi sorusunu gündeme getirebilir.Bu konuyla ilgili daha fazla hastayla çalışılması ve anlamlı sonuçlar bulunması halinde kesin yargıya varılabilir.

Bununla beraber latansta uzama,amplitüde azalma ve habitüasyona bağlı dalga formu değişikliklerinin otonomik nöropatiyi göstermede kanıt olduğunu raporlayan pek çok çalışma mevcuttur.(310,311,319,320,321,322).Seçil ve ark.20 diabetik kadın hasta ve 20 normal sağlıklı kadın ile yaptığı çalışmada;diabetik hastalarda genital latansları hafif uzun, amplitütleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır.(323).Elie ve ark.latans uzamasını patolojik olarak saptarken(324),Toyokura ve ark.Diabetik nöropati ve disotonominin amplitüdü anlamlı bir şekilde azalttığını ileri sürmektedir.(325).Ueda ve ark.diabetik hastalarda yaptıkları çalışmada latansı anlamlı uzun ve amplitüdü anlamlı düşük bulmuşlardır (296). Günümüzde genital latansın uzun, amplitüdün düşük olması diabetik otonomik nöropatinin erken belirtisi olarak kabul edilmektedir.

Genital SDY'ları aynı zamanda otonomik efferent sempatik aktiviteyi gösterdikleri için;ereksiyon,ejakulasyon ve işeme fizyolojisi ve patolojisini incelemede yöntem olarak kullanılabilirler.Ereksiyon sırasında lokal sempatik aktivitenin azaldığı bilinmektedir.Papaverin ile yaratılmış ereksiyonda normopotent bireylerde ereksiyon sırasında genital amplitüd azalırken,el derisinden elde edilen SDY anlamlı değişime göstermemektedir.Bu durum ereksiyon sırasında lokalize efferent sempatik aktivite azalmasının bir indirekt göstergesidir.Nitekim premature ejakulasyonda bu fizyolojik özelliğin bozulduğu gerek el,gerekse genital SDY'larının birlikte inhibe olduğu yani birlikte amplitüd azalması gösterdiği saptanmıştır.(302)

Bizim çalışmamızda da SDY alınan AAM'li hastaların el,ayak,genital bölge latansları kontrol grubuna göre uzun,amplitüdüleri ise ayaklar ve genital bölgede kontrol grubuna göre düşük saptandı.Genital bölge amplitüd düşüklüğü belirgin,ayak amplitüd düşüklüğü ise anlamlı saptandı.Bu durum AAM'de sempatik disfonksiyonun generalize bir olay olmaktan çok bölgesel bir olay olduğunu düşündürdü.Bulgularımız otonomik disfonksiyon değerlendirmesinde latans ve amplitüd durumu bakımından literatür ile benzerdi.

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu erişkinlerde depresif bozukluklar ile ilişkilidir (326,327). Grippo ve ark. depresif bozukluklarda sempatik tonusta artış, parasempatik tonusta azalma tespit etmiştir (328).Bolis ve ark. Major depresif hastalarda sempatik aktivitede ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aktivasyonda artış olduğunu ortaya koymuştur(329).Bizde sempatik sistem ile depresif bozukluklar arasındaki ilişkiyi kullanarak çalışmamızı desteklemeye çalıştık.Bu amaçla hastalara Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği kullanılarak anksiyete taraması yapıldı.Hamilton anksiyete ölçeği anksiyete şiddetinin tayini için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir.Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (330).Yapılan anksiyete değerlendirmesinde SDY alınmayan hastaların skor ortalaması SDY alınan hastalara göre anlamlı düşük saptandı.Yani sempatik aktivasyonu yüksek hastaların anksiyete puan ortalamaları yüksekti.Bu sonuç depresyon ve anksiyete ile sempatik sistem arasındaki ilişkiye uygun bulundu.

Moore ve ark. AAM'de hastaların distress ve anksiyete derecelerini mesane semptomlarından bağımsız olarak yüksek bulmuştur (75).Ayrıca, depresyonla AAM arasında

kuvvetli ilişki varlığı gösterilmiştir.Bu çalışmalar psikosomatik hastalıkların AAM için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.Bizim çalışmamızda da AAM'li hastaların anksiyete skorları sağlıklı kişilere göre anlamlı yüksekti.Antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen AAM'li hastalar,fayda gören ve sağlıklı kişilere göre anlamlı yüksek skorlara sahipti.Tedaviden fayda gören ve sağlıklı kişilerin skorları arasında anlamlı fark yoktu.

AAM'li hastalarda somatik puan ortalamaları kontrol grubuna göre yüksekti. Antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen AAM'li hastalarda somatik puan ortalamaları fayda gören ve kontrol grubundan yüksekti.Kontrol grubuna göre olan yükseklik anlamlıydı.Psişik puan ortalamaları fayda görmeyen hastalarda,fayda gören ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.Antikolinerjik tedaviden fayda gören hastalar ile kontrol grubu puanlarında anlamlı fark yoktu.Bu durum antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen hastaların psişik olarak kendilerini daha sıkıntılı hissederlerken anksiyetenin bedensel belirtilerini de daha çok fark ettikleri şeklinde yorumlandı.

Çalışmamızda ayrıca antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen hastaların tedavi öncesi anlamlı şekilde daha şiddetli urgency'e sahip oldukları tespit edildi.Bu durum şikayetlerin şiddetinin tedaviden fayda görmede prediktif bir faktör olabileceğini düşündürdü.

SDY'nın olmadığı hastalarda muhtemelen erken zamanlarda yoğun adrenerjik uyarım sebebiyle adrenerjik reseptör desensitizasyonu geliştiği,bu reseptör desensitizasyonu sebebiyle bölgesel olarak adrenerjik disfonksiyon oluştuğu ve bunun da SDY yokluğu ile sonuçlandığı düşünülebilir.Psikyatrik olarak da zaten bu durum depresyonun oluşum hipotezlerinden bir tanesidir.

Sonuç olarak bulgular AAM'li hastalarda sempatik işlev ile ilgili bölgesel bir bozukluğun olduğunu desteklemektedir.Diabetik nöropatideki kadar hassas olmasa da mekanizmayı açıklaması açısından katkıları olabileceği düşünülmektedir.SDY,AAM'de otonom işlev bozukluğunun tespitinde yardımcı test olarak kullanılabilir.Ancak AAM 'de tek başına teşhis yöntemi olarak rutin kullanıma girmesi için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.AAM'ye sahip olmak ve tedaviden fayda görmemek anksiyete ve depresyonu arttıran bir faktör olarak değerlendirilebileceği gibi anksiyete'nin yüksek olması AAM'li hastaların tedaviye yanıtlarını azaltan bir faktör olarak da görülebilir.Antikolinerjik tedaviyle beraber uygulanacak bir anksiyolitik tedavi sonrası yapılacak çalışmalar konunun aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

7.ÖZET

AŞIRI AKTİF MESANE ETYOPATOGENEZİNDE SEMPATİK DİSFONKSİYON

Aşırı aktif mesane (AAM) dünya genelinde milyonlarca insanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen prevalansı yüksek bir sağlık sorunudur.Uluslararası Kontinans Derneği'nin (ICS) 2002 yılındaki terminoloji standardizasyon raporunda “ Ani şiddetli işeme isteği ve/veya sıkışma tipi idrar kaçırma ile karakterize olan,genellikle gündüz ve gece işeme sıklığının artışıyla ilişkili şikayetler ile bu şikayetlere neden olabilecek lokal patolojik veya metabolik neden bulunamayan semptomlar kompleksi” olarak tanımlanmıştır.AAM patofizyolojisi hala net değildir.Bu konuda çeşitli teoriler ileri sürülmektedir.Mesanenin fizyolojik dolumu sempatik aktivasyonda artış ve parasempatik baskılanma ile olmaktadır.Mesane ve sfinkter aktivitesinin esas olarak otonom sinir sistemi kontrolünde olması otonom disfonksiyonun AAM etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

AAM tedavisinde antikolinerjik ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.Ancak bu tedaviden hastaların %60'ı fayda görmektedir.Geri kalan grupta sempatik sinir sistemi ,nonadrenerjik-nonkolinerjik aktivasyon ve/veya mesane epitelinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Sempatik deri yanıtı (SDY);derinin spontan ya da uyarılmış,elektrik aktivitesinin ölçümü,sudomotor işlevlerinin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir,non-invaziv,güvenli bir tanı yöntemidir.

Depresif bozukluklar ve anksiyete ile otonomik disfonksiyon arasında ilişki gösterilmiştir.

Çalışmamızda sempatik deri yanıtları kullanılarak AAM etyopatogenezinde ve hastaların antikolinerjik tedaviye cevabında sempatik disfonksiyonun rolünün ortaya konulması amaçlandı.Ayrıca Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği yoluyla depresif bozuklukların otonom disfonksiyon ile ilişkisi kullanılıp çalışmanın desteklenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D.'na başvuran ve önceden bir antikolinerjik tedavi almış olan 40 AAM'li kadın hasta (20 hasta antikolinerjik tedaviden fayda gören,20 hasta fayda görmeyen) ile 15 sağlıklı kadın alındı.Hastaların bilgileri retrospektif değerlendirildikten sonra kontrol grubuyla beraber herkesin el,ayak ve genital SDY'ları araştırıldı.SDY yokluğu anormal kabul edildi.

Hastaların 11 'inde (%27,5) genital SDY alınamadı.Kontrol grubundaki herkesten el,ayak ve genital SDY alındı.AAM'li hastalarda genital SDY alınmama sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(p=0,001).

Antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen hastalardan 7'sinde (%35) genital SDY alınmazken,fayda gören hastalardan 4'ünde (%20) genital SDY alınmadı.İki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p>0,05).Tedaviden fayda görmeyen hastalarda SDY yokluğu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(p=0,01).

SDY alınan AAM'li hastaların el,ayak genital bölge latansları kontrol grubuna göre uzun,AMP'leri ise ayaklar ve genital bölgede kontrol grubuna göre düşük saptandı.Genital bölge AMP düşüklüğü belirgin,ayak AMP düşüklüğü ise istatistiksel olarak anlamlıydı.(Sağ ayak p=0,03,sol ayak p=0,01).Bu sonuçlar latansta uzama,amplitüdde azalmayı otonomik nöropatiye kanıt olarak kabul eden literatür bilgisine uygundu.Tedaviden fayda gören ve fayda görmeyen AAM'li hastaların el,ayak ve genital bölge latans ve AMP değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05)

Hamilton anksiyete skala ölçümünde SDY alınmayan hastaların,SDY alınan hastalara göre anksiyete değerlendirme puanları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı($p<0,001$).Ayrıca antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen hastaların anksiyete düzeyleri fayda gören ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$), ($p<0,001$).Fayda gören grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,034$).

Sonuç olarak bulgular AAM’li hastalarda sempatik işlev ile ilgili bölgesel bir bozukluğun olduğunu desteklemektedir.AAM’nin etyopatogenezinin anlaşılmasında katkıları olabileceği düşünülmektedir.SDY,AAM’de otonom işlev bozukluğunun tespitinde yardımcı test olarak kullanılabilir.Ancak AAM ‘de tek başlarına teşhis yöntemi olarak rutin kullanıma girmesi için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. AAM’ye sahip olmak ve tedaviden fayda görmemek anksiyete ve depresyonu arttıran bir faktör olarak değerlendirilebileceği gibi anksiyete’nin yüksek olması AAM’li hastaların tedaviye yanıtlarını azaltan bir faktör olarak da görülebilir.Antikolinerjik tedaviyle beraber uygulanacak bir anksiyolitik tedavi sonrası yapılacak çalışmalar konunun aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler:Aşırı aktif mesane,Otonom sinir sistemi,Sempatetik deri yanıtı,Anksiyete,Depresyon.

8.ABSTRACT

SYMPATHETIC DYSFUNCTION IN THE OVERACTIVE BLADDER ETIOPATHOGENESIS

The overactive bladder (OAB) is a health problem with high prevalence which has negative effects on quality of life all over the world. In the 2002 International Continence Society (ICS) Terminology Standardization report, OAB is defined as ‘urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia’, after confirming the absence of infections or other local pathological factors. The pathophysiology of OAB is still unclear, but various theories have been proposed. Bladder filling depends on an increase in sympathetic activity, concomitant with a decrease in parasympathetic activity. The bladder and sphincter activity is mainly under autonomic nervous system control. So Autonomic dysfunction can have a role in the pathophysiology of OAB.

Anticholinergic drugs are the first choice in the treatment of OAB. But these drugs are effective in only % 60 of the patients. It is thought that sympathetic nervous system, nonadrenergic-noncholinergic activation and/or urothelium may have a role in patients unresponsive to anticholinergic therapy.

Sympathetic skin responses (SSR) is a simple, safe and non-invasive electrophysiologic tests to assess sympathetic sudomotor function.

In this study, we aimed to evaluate the sympathetic dysfunction's role in the etiopathogenesis of OAB using SSR recordings. Meanwhile we investigated the relationship between anticholinergic therapy responses and autonomic dysfunction.

Our study group consisted of 40 women who have OAB and 15 healthy women as controls. 20 of the patients had benefited from previous anticholinergic therapy, but the rest had not. We examined hand, foot and genital sympathetic skin response recordings in all subjects. Absence of SSR was considered as abnormal.

The absence of genital SSRs were significantly different between the patients and normal controls ($p=0,001$). Lack of genital SSRs in patients with OAB were found to be much more than normal controls. Genital SSRs could not be obtained from 11 of patients (27.5%). SSRs were obtained from all normal control subjects.

Genital SSRs were not obtained in 7 patients (35%) who had not benefit anticholinergic therapy and in 4 patients (20%) who had responded to therapy. There were no statistically significant differences between the two groups ($p>0,05$). Absence of SSRs in patients who had not benefited anticholinergic therapy was found significantly higher than normal control group ($p=0,01$).

Hand, foot and genital latencies in patients with OAB were longer than normal control group. Foot and genital amplitudes were lower in patients with OAB than normal controls. Foot amplitude was significantly lower in OAB patients (Right foot $p=0,03$, Left foot $p=0,01$).

There is a relationship between depression-anxiety and autonomic dysfunction. Based on this relationship we tried to support our investigation by using Hamilton Anxiety Scale. The anxiety scores in the SSR (-) patients were significantly lower than SSR (+) patients ($p<0,001$). Anxiety levels in patients who had benefited from anticholinergic therapy and in healthy subjects were better than anticholinergic therapy unresponders ($p=0,002, p<0,001$). There was no significant difference between patients who had benefited from anticholinergic therapy and healthy group ($p=0,034$).

Our findings support that there is a regional sympathetic dysfunction in patients with OAB. We think that it may have a place to explain the etiopathogenesis of OAB. SSR can be use as an accessory test to describe autonomic dysfunction in OAB. But it's routine usage requires further studies using more number of OAB patients. Suffering from OAB and lack of anticholinergic therapy success can cause depression and anxiety. Besides that high anxiety levels can be a factor to diminish response to anticholinergic therapy in OAB. Trials combining anticholinergics with anxiolytic drugs may help to increase therapy responses.

Keywords: Overactive bladder, Autonomic nervous system, Sympathetic skin response, Anxiety, Depression.



KAYNAKLAR

1. 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 2002;21(12):167-178
2. Mostwin JL. Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity. Urology 2002; 60 (5 Suppl 1): 22-6.
3. Choi JB and Kim YB:Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder.Urology 2005;65:1109
4. Blance F,Pichot V,Roche F.Activity of autonomous nervous system measured based on the variability of heart rate in female urinary incontinence.Prog Urol. 2001;11;492.
5. Türdoğan D,Akyüz G,Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi.Elektrodiagnoz.Akyüz G (ed) Güneş Kitabevi 2003,s:465-514
6. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1990:260-96.
7. Arısan K., Kadın Hastalıkları. 3. bs., İstanbul , Çeltük Matbaacılık, 1991.
8. Gomel, V., Munro, M.G., Rowe, T.C., Jinekoloji Pratik Yaklaşım. Çev: Doç. Dr. N Erkut Atar. Özışık Ofset Matbaacılık, 1995.
9. Cutner A., Moscoso G., Cardozo L.D., Driver M., Growth of the normal human lower urinary tract form 12 to 21 weeks gestation. Anatom Rec, 1992; 234 (4): 568-574.
10. Raz S. The anatomy of pelvic support. and stress incontinence. In Raz S. Ed. Atlas of transvaginal Surgery, WB Saunders Co, Philadelphia, 1992: 1-22.
11. Sancak B., Cumhur M, editörler. Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve iç organlar. Ankara: METU Press, 1999: 298-303,311-4.
12. Tanagho E A, Pugh R C B. The anatomy and function of the ureterovesical junction. Br J Urol, 1963; 35: 151.
13. Stanton S L. Vaginal prolapse. In Raz S. Ed. Female Ürology, Philadelphia, WB Saunders Company, 1983: 229-40.
14. Wei JT, De Lancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. Clin Obstet Gynecol. 2004;47(1):3-17. Review.
15. Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. Acta Physiol Scand 1986; 126: 67-91.
16. Norlen L, Dahlstrom A, Sundin T. The adrenergic innervation and adrenergic receptor activity of the feline urinary bladder and urethra in the normal state and after hypogastric and/or parasympathetic denervation. Scand J Urol Nephrol 1976; 10:

177-84.

17. Elbadawi A. Ultrastructure of vesicourethral innervation: III. Axonaxonal synapses between postganglionic cholinergic axons and probably SIF-cell derived processes in feline lissosphincter. J Urol 1985; 133: 524-8.
18. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine. 3th.ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001: 191-208.
19. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). Spinal cord medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:181-206.
20. Chancellor MB, De Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy. J Urol 1999; 162: 3-11.
21. Dursun E. Nörojenik mesane ve barsak fonksiyon bozuklukları In: Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y (Ed.). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1216-39.
22. Arısan K., Propedötk. 2. baskı, Nobel Kitabevi 1997: 27-37.
23. Çoşkun A., Alt Üriner Sistem Anatomi ve Fizyolojisi Kontinans Mekanizması. Ed: Kızılkaya B.N., Kadınlarda Üriner İnkontinans ve Hemşirelik Yaklaşımı. 1. Baskı, Emek Matbaacılık İstanbul, 2002: s. 1-17.
24. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campell-Walsh Urology; Philadelphia; WB Saunders, 2007: vol (1): 2: 38-78
25. Cervigni M. Hormonal influences in the lower urinary tract. In Raz Female Urology by Shlmo Raz (ed), Philadelphia; WB Saunders, 1996
26. Güner H, Yazıcı F G. Kadın Genital sistemi ve pelvik taban anatomisi. Güner H. Ed. Ürojinekoloji, 1. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., 2000. 1-10.
27. Çayır G., Üriner İnkontinans Cerrahi Operasyon Geçiren Hastalara Yönelik Yaklaşım. Ed: Kızılkaya B.N., Kadınlarda Üriner İnkontinans ve Hemşirelik Yaklaşımı. 1.Baskı, Emek Matbaacılık İstanbul, 2002: s. 103-120.
28. Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. In: Fowler CJ, ed. Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction. Woburn, MA:Butterworth-Heinemann, 1999: 19-32.
29. Wein AJ:Pathophysiology and categorization of voiding dysfunction,In Walsh PC,Retik AB,Vaughan ED,et al,eds:Campbell's urology,ed 7,Philedelphia,1998,WB Saunders

30. Blaivas JG,Olsson JA:Stress incontinence ;classification and surgical aproach. J of Urol 1988;139:727
31. Wein AJ ,Barret DM:Voiding function and dysfunction Chicago,1988,Mosgyyearbook
32. Enhorning G:Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure,Acta Chir Scand 1961;276:1
33. Henderson E,Drake M. Overactive Bladder Review. Maturitas, Volume 66, Issue 3, July 2010, Pages 257-262
34. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? J Urol 2006;175(January (1)):191–4 [discussion 4-5].
35. Garnett S, Swithinkbank L, Ellis-Jones J, Abrams P. The long-term natural history of overactive bladder symptoms due to idiopathic detrusor overactivity in women. BJU Int 2009;(April).
36. Payne CK: Overactive bladder. Urology 1998, 51: 1062.
37. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol 2006;50(December (6)):1306–1 [discussion 14-5].
38. Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. Am J Managed Care 2000; 6: 565-573.
39. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol 2003;20(May (6)):327–36.
40. Kobelt G, Kirchberger I, Malone-Lee J. Quality-of-life aspects of the overactive bladder and the effect of treatment with tolterodine. BJU Int 1999; 83:583-90.
- 41 . Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, et al. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Am Geriatr Soc 2000;48(July (7)):721–5.
42. Gentili A, Weiner DK, Kuchibhatil M, Edinger JD. Factors that disturb sleep in nursing home residents. Aging (Milano) 1997;9(June (3)):207–13.
43. Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD. Urinary incontinence and depression. J Urol 1999;162(July (1)):82–4.
44. Irwin DE, Abrams P, Milsom I, Kopp Z, Reilly K. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. BJU Int 2008;101(June (11)):1381–7.
45. Reeves P, Irwin D, Kelleher C, et al. The current and future burden and cost

- of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 2006;50(November (5)):1050–7.
46. Wagner TH, Hu TW. Economic costs of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9(3):127–8.
 47. Ganz M.L., Smalarz M., Krupski T. Economic cost of overactive bladder in United States. *J Urol*. 75: 526–532, 2010
 48. Hannestad YS, Lie RT, Rortveit G, Hunskaar S. Familial risk of urinary incontinence in women: population based cross sectional study. *BMJ* 2004;329(October (7471)):889–91.
 49. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol* 2006;175(March (3 P 1)):989–93.
 50. Dallosso HM, Matthews RJ, McGrother CW, Donaldson MM, Shaw C. The association of diet and other lifestyle factors with the onset of overactive bladder: a longitudinal study in men. *Public Health Nutr* 2004;7(October (7)) 885–91
 51. Canda A.E, Cross C.R, Chapple C.R. Pharmacology of the Lower Urinary Tract and Management of Overactive Bladder. *J Turkish-German Gynecol Assoc*, 2006;7;146-57.
 52. Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45;253-308.
 53. Restorick JM and Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. *Br J Urol* 1989;63;32-5.
 54. Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Yono M, Homma Y. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J Pharmacol Sci* 2010;112;128-34.
 55. Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S.. Function and distribution of b3- adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res* 2000;36;21-32.
 56. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004;56;581-631.
 57. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273;959-66.
 58. Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective radio-ligand binding. *J Urol* 1998;139;844-8.
 59. Hawthorn MH, Chapple CR, Cock M, Chess-Williams R. Urothelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. *Br J Pharmacol* 2000;129;416-9.

60. Wayabayashi Y, Kojima Y, Makiura Y, Tomoyoshi T, Maeda T. Acetylcholinesterase positive axons in the mucosa of urinary bladder of adult cats: retrograde tracing and degeneration studies. *Histol Histopathol* 1995;10;523-30.
61. McCloskey K.D. Interstitial cells in the urinary bladder – localization and function. *Neurourol Urodyn*. 2010;29;82-7
62. Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50;279-90.
63. Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996;15;531-65
64. Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology* 2002;60;82-9.
65. James MJ, Birmingham AT, Hill SJ. Partial mediation by nitric oxide of the relaxation of human isolated detrusor strips in response to electrical field stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35;366-72.
66. Hofmann F, Ammendola A, Schlossmann J. Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. *J Cell Sci* 2000;113;1671-6
67. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004;64;7-11
68. Daly DM, Chess-Williams R, Chapple CR, Grundy D. The Inhibitory Role of Acetylcholine and Muscarinic Receptors in Bladder Afferent Activity. *Eur Urol* 2010, In Press
69. Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. *J Urol*. 2010;183;1288-95
70. Mahawong P, Chaipayasithi B, Soontrapa S, Tappayuthapijarn P. A role of intravesical capsaicin instillation in benign prostatic hyperplasia with overactive bladder symptoms: the first reported study in the literature. *J Med Assoc Thai* 2007;90;2301-9.
71. Khan MA, Thompson CS, Mumtaz FH, Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP.. Role of prostaglandins in the urinary bladder: an update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59;415-22.
72. Sjogren C, Andersson KE, Mattiasson A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on isolated urethral and urinary bladder smooth muscle from rabbit and man. *J Urol* 1985; 133; 136-40.
73. Garcia-Pascual A, Persson K, Holmquist F, and Andersson KE. Endothelin- 1-induced phosphoinositide hydrolysis and contraction in isolated rabbit detrusor and urethral smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1993; 24;131-8.

74. Tarcan T, Azadzoï KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: The role of arterial insufficiency. *Br J Urol* 1998; 82 (Suppl 1):26-33.
75. Moore KH, Sutherst JR. Response to treatment of detrusor instability in relation to psychoneurotic status. *Br J Urol* 1990; 66(5):486-90.
76. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1996;179:47–53.
77. Starkman JS, Dmochowski RR. Urgency assessment in the evaluation of overactive bladder (OAB). *Neurourol Urodyn* 2008;27(1):13–21.
78. Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: www.icicq.net. *J Urol* 2006;175(March (3 Pt 1)):1063–6 [discussion 6].
79. Nygaard I, Bryant C, Dowell C, Wilson PD. Lifestyle intervention for the treatment of urinary incontinence in adults. Cochrane Incontinence Group, Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2, 2002.
80. Diokno AC, Sampsel CM, Herzog AR, Raghunathan TE, Hines S, Messer KL, et al. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: a randomized, controlled trial among older women in the community. *J Urol* 2004;171:1165-71.
81. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr* 2003;57:52-8.
82. Dowd TT, Campbell JM, Jones JA. Fluid intake and urinary incontinence in older communitydwelling women. *J Community Health Nurs* 1996;13:179-186.
83. Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA. Relationship of fluid intake to voluntary micturition and urinary incontinence in geriatric patients. *Neurourol Urodyn* 1993;12:1-7.
84. Wyman JF, Elswick RK, Wilsom MS, Fantl JA. Relationship of fluid intake to voluntary micturitions and urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn* 1991;11:463-73.
85. Kayser-Jones J, Schell ES, Porter C, Barbaccia JC, Shaw H. Factors contributing to dehydration in nursing homes: inadequate staffing and lack of professional supervision. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1187-94.
86. EAU Guidelines. <http://www.uroweb.org/guidelines>.

87. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM;Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stres incontinence: a longitudinal study in women. *BJU International* 2003;92;69-77.
88. Creighton SM, Stanton SL.Caffeine:does it affect your bladder? *Br J Urol*1990;66;613-4.
89. Lee JG, Wein AJ, Levin RM. The effect of caffeine on the contractile response of the rabbit urinary bladder to field stimulation. *Gen Pharmacol* 1993;24;1007-11.
90. Tomlinson B, Dougherty M, Pendergast J, Boyington A, Coffman M, Pickens S. Dietary caffeine, fluid intake and urinary incontinence in older rural women. *Int Urogynecol J* 1999;10;22-8
91. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a casecontrol study. *Obstet Gynecol* 2000;96;85-9
92. Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol* 1996;87;715-21.
93. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003;110;247-54.
94. Newman DK. Managing and treating urinary incontinence. Baltimore: Health Professions Press, 2002.
95. Elia G, Dye TD, Scariati PD. Body mass index and urinary symptoms in women. *Int Urogynecol J* 2001;12;366-9.
96. Mommsen S, Foldspang A. Body mass index and adult female urinary incontinence. *World J Urol* 1994;19;319-22.
97. Dwyer PL, Lee ETC, Hay DM. Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;95;91-6.
98. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999;94;66-70.
99. Bump RC, McClish DM. Cigarette smoking and pure genuine stress incontinence of urine. A comparison of risk factors and determinants between smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170;579-82.
100. Koley B, Koley J, Saha JK. The effects of nicotine on spontaneous contractions of cat urinary bladder in situ. *Br J Pharmacol* 1984;83;347-55.
101. Ruggieri MR, Whitmore KE, Levin RM. Bladder purinergic receptors. *J Urol* 1990;144;176-81.

102. Tampakoudis P, Tantanassis T, Grimbizis G, Papeletsos M, Mantalenakis S. Cigarette smoking and urinary incontinence in women-a new calculative method of estimating the exposure to smoke. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63;17-30.
103. Nuotio M, Jylha M, Koivisto AM, Tammela TL. Association of smoking with urgency in older people. *Eur Urol* 2001;40;206-12.
104. Van Geelen JM, Van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J* 2000;11;9-14.
105. Wilson D, Bo K, Hay-Smith J, Nygaard I, Staskin D, Wyman J. Conservative management in women. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Plymouth: Health Publications Ltd; 2002. p.571-624.
106. Snooks SJ, Barnes PRH, Setchell M, Henry MM. Damage to the innervation of pelvic floor musculature in chronic constipation. *Gastroenterology* 1985;89;977-81.
107. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in ureterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101;147-52.
108. Alling Møller L, Lose G, Jørgensen T.. Risk factors for lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet. Gynecol* 2000;96;446-51.
109. Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Incontinence Group, Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2002*
110. Ostaszkievicz J, Johnston L, Roe B. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Incontinence Group, Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2004;2CD0028001*
111. Ostaszkievicz J, Johnston L, Roe B. Timed voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Incontinence Group, Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2002.*
112. Jeffcoate TN, Francis WJ. Urinary incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94;604-18.
113. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA* 1991;265;609-13.
114. Miller JM. Criteria for therapeutic use of pelvic floor muscle training in women. *JWOCN* 2002;29;301-11.
115. Newman DK, Smith DA. Pelvic muscle reeducation as a nursing treatment for incontinence. *Urol Nurs* 1992;12;9-15.

116. Dougherty M, Bishop K, Mooney R, Gimotty P, Williams B. Graded pelvic muscle exercise. Effect on stress urinary incontinence. *J Reprod Med* 1993;39:684-91.
117. Newman DK. Stress urinary incontinence in women. *Am J Nurs* 2003;103:46-55.
118. Fantl J, Newman D, Colling J. Urinary incontinence in adults: acute and chronic management. Clinical practice guideline No. 2, 1996 update (ACHCPR publication No. 96-0692. Rockville, MD:U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services, Agency for Health Care and Policy Research).
119. Newman DK. Continence for Women: Research-Based Practice. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses: Washington, DC, 2000.
120. Sampsel CM, Wyman JF, Thomas KK, Newman DK, Gray M, Dougherty M et al. Continence for women: evaluation of AWHONN's third research utilization project. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 2000;29:9-17
121. Bump RC, Hurt WG, Fantl JA, Wyman JF. Assessment of Kegel pelvic muscle exercise performance after brief verbal instruction. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:322-7.
122. Workman D, Cassis J, Dougherty M. Validation of surface EMG as a measure of intravaginal and intraabdominal activity: implications for biofeedback-assisted Kegel exercises. *Psychophysiology* 1993;30:120-5.
123. Burgio K, Locher J, Goode P, Hardin M, McDowell B, Dombrowski M, et al. Behavioral vs. drug treatment for urge urinary incontinence in older women. *JAMA* 1998;280:1995-99.
124. Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ* 1999;318:487-93.
125. Wilson PD, Herbison GP. A randomized controlled trial of pelvic floor muscle exercises to treat postnatal urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9:257-6.
126. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006;175:5-10.
127. Lenderking WR, Nackley JF, Anderson RB, Testa MA. A review of the quality of life aspects of urinary urge incontinence. *Pharmacoeconomics* 1996;9:11-23.
128. Tarcan T. Aşırı aktif mesane sendromu. *Turk Clin Surg Med Sci* 2005;5:49-55.
129. Schröder A, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. Guidelines on Urinary incontinence. European Association of Urology, 2010.
130. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes

- mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:959-66.
131. Lai HH, Boone T, Appell RA. Selecting a medical therapy for overactive bladder. *Rev Urol* 2002;4:28-37.
 132. Sellers DJ, McKay N. Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2007;17:223-30.
 133. Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ. Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder. A preliminary study. *Paraplegia* 1995;33:36-9
 134. Thüroff JW, Chartier-Kastler KE, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16:48-61.
 135. Appell RA. Pharmacotherapy for overactive bladder. *Drugs* 2006;66:1361-70.
 136. Moore KH. Step-by-step guide to treatment of overactive bladder (OAB)/Detrusor overactivity. In. *Urogynecology: Evidence-Based clinical practice*. Ed. Springer-Verlag London Ltd. 2006:pp.77-89.
 137. Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006;33:439-45.
 138. Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001;19:319-23.
 139. Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once a day controlled release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:289-96.
 140. Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006;33:439-45.
 141. Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Salzstein D. Dry mouth with conventional and controlled release oxybutynin in urinary incontinence. The ditropan XL study group. *Obstet Gynecol* 2000;95:718-21.
 142. Sand PK. The evolution of transdermal therapy for overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2009;10:338-41.
 143. Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:735.
 144. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU* 2007;100:987-1006.
 145. Appell RA, Abrams A, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. Treatment

- of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol* 2001;19;141-7.
146. Kerrebroeck V, Kreder J, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001;57;414-21.
 147. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 200;165;1452-6.
 148. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D. Prospective randomised controlled trial of extended release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: result of the OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001;76;358-63.
 149. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski R, Gburek BM, Klimberk IW, et al. Prospective, randomised, double blind study of the efficacy and tolerability of the extended release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: result of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78;687-95.
 150. Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40;295-303.
 151. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, et al. Controlled double blind multicentre clinical trial to investigate long term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003;20;392-9.
 152. Cardozo L, Chapple CR, Tooze-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *Br J Urol* 2000;85;659-64.
 153. Zinner N. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2001;171;2311-5.
 154. Rudy D, Cline K, Harris R, Goldberg K, Dmochowski R. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006;67;275-80.
 155. Lam S, Hilar O. Pharmacologic management of overactive bladder. *Clin Int Aging* 2007;2;337-45.
 156. Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. *Clin Int Aging* 2008;3;503-9.
 157. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45;420-9.
 158. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with

- darifenacine, an M3 selective receptor antagonist. *BJU Int* 2005;95:580-6.
159. Hill S, Elhilali M, Millard RJ, Dwyer L, Lheritier K, Kawakami FT, et al. Long term darifenacin treatment for overactive bladder in patients aged 65 years and older: analyses of results from a 2 year, open-label extension study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2697-704.
 160. Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005;23:248-52
 161. Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging* 2005;22:1061-9.
 162. Cardozo L, Hesdörfer E, Milani R, Arañó P, Dewilde L, Slack M, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: result from a randomized, double blind, placebo controlled, rising dose trial. *BJU Int* 2008;102:11207.
 163. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, et al. Randomised, double blind placebo and propiverine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007;100:579-87.
 164. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, et al. Randomised double blind placebo and tolterodine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU* 2004; 93: 303-10.
 165. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70.
 166. [130] Ney P, Pandita RK, Newgreen DT, Breidenbach A, Stöhr T, Andersson KE. Pharmacological characterization of a novel investigational antimuscarinic drug, fesoterodine, in vitro and in vivo. *BJU Int* 2008;101:1036-42.
 167. Cole P. Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: a safety update. *Drugs Fut* 2004;29:715-20.
 168. Michel MC. Fesoterodine: a novel muscarinic receptor antagonist for treatment of overactive bladder syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1787-96.
 169. Chapple CR, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Molkenbier C, Forst HT, Massow U, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of once daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52:1204-12.
 170. Van Kerrebroeck PE, Heesakkers J, Berriman S, Padmanabhan Aiyer L, Carlsson M, Guan Z. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects

- with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract*. 2010;19;589-93
171. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Allossi S, Höfner K. A placebo controlled multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999;84;646-51
 172. Madersbacher H, Mürtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (nonneurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001;19;324-35.
 173. Jünemann KP, Hessdoerfer E, Oparah UI. Propiverine hydrochloride immediate and extended release: comparison of efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2004;23;599-600.
 174. Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996;156;1292-9.
 175. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in elderly subjects with nocturia. *J Intern Med* 1991;229;131-4.
 176. Weiss JP, Blaivas JG, Jones M, Wang JT, Guan Z. Age related pathogenesis of nocturia in patients with overactive bladder. *J Urol* 2007;178;548-51
 177. Darblade B, Behr-Roussel D, Oger S, Hieble JP, Lebreton T, Gorny D, et al. Effect of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology* 2006; 68; 442-8.
 178. Mora TC, Suarez-Kurtz G. Effects of NS1608, a Calcium channel agonist, on the contractility of guinea pig urinary bladder in vitro. *Br Pharmacol* 2005;144;636-41.
 179. Morimura K, Yamamura H, Ohya S, Imaizumi Y. Voltage dependent Ca^{2+} channel block by openers of intermediate and small conductance Ca^{2+} activated K^{+} channels in urinary bladder smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci* 2006;100;237-41.
 180. Fredericks CM, Green RL, Anderson GF. Comparative in vitro effects of imipramine, oxybutynin and flavoxate on rabbit detrusor. *Urology* 1978;12;487-91.
 181. Tomasi PA, Siracusano S, Monni AM, Mela G, Delitala G. Decreased nocturnal urinary antidiuretic hormone excretion in enuresis is increased by imipramine. *BJU Int* 2001;88;932-7.
 182. Sarko J. Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose. *Emerg Med Clin North Am* 2000;4;637-54.
 183. Andersson KE, Sarawate C, Kahler KH, Stanley EL, Kulkarni AS. Cardiovascular morbidity, heart rates and use of antimuscarinics in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;17; [Epub ahead of print]

184. Serra DB, Affrime MB, Bedigian MP, Greig G, Milosavljev S, Skerjanec A, et al. QT and QTc interval with standard and supratherapeutic doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1038-47.
185. Campbell JD, Gries KS, Watanabe JH, Ravelo A, Dmochowski RR, Sullivan SD. Treatment success for overactive bladder with urinary urge incontinence refractory to oral antimuscarinics: a review of published evidence. *BMC Urology* 2009;9:18.
186. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18;CD003781.
187. Dmochowski RR, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007;99:247-62.
188. Van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus and seine Beziehungen zum Botulismus. *Ztsch Hyg Infekt* 1897;26:1.
189. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988;139: 919-22.
190. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164:692-7.
191. Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A, et al. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol* 2010;57:884-90.
192. Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 1999;57:583-606.
193. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler C.J. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49:644-50.
194. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of Botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977-83.
195. Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Zucchi A, Maccehioni L, Bini V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006;175:2341-4.

196. Roosen A, Data SN, Chowdhury RA, Patel PM, Kalsi V, Elneil S, et al. Suburothelial myofibroblasts in the human overactive bladder and the effect of botulinum neurotoxin type A treatment. *Eur Urol* 2009;55;1440-9.
197. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2000;38;245-58.
198. Andersson KE, Appel R, Cardozo L. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence:3rd International Consultation on Incontinence*. Paris, France: Health Publication Ltd; 2005.p.809-54.
199. Werner M, Schmid D, Schussler B. Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence :a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192;1735-40.
200. Kuo H. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin in patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 2005;66;94-8.
201. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta PA. Comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intrdetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005;174;984-9.
202. Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Rehabil* 2005;86;2114-8.
203. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blinck N, Muenteners 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. *J Urol* 2006;176;177-85.
204. Dykstra DD, Enriquez A, Valley M. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B:a pilot study. *Int.Urogynecol J* 2003;14;424-6.
205. Ghei M, Maraj BH, Nathan S, Malone-lee J, Miller R. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005;174;1873-7.
206. Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR., et al. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 2007;69;69-73.
207. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendation on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: A European consensus report. *Eur Urol* 2009;55;100-19.

208. Sutphin DD, Chun J, Hill W, Kirkpatrick S, Mountain D, Packan W, Muenchen R. TypeA botulinum toxin-induced antibody production: a murine model of antibody response. *Aesthet Surg J* 2009;29:414-8
209. Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2004;171:804-5.
210. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2010;75:552-8.
211. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity. A comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50:1058-64
212. Kessler TM, Khan S, Panicker JN, Elneil S, Brandner S, Fowler CJ, et al. In the human urothelium and suburothelium, intradetrusor botulinum neurotoxin type A does not induce apoptosis. Preliminary report. *Eur Urol* 2010;57:879-83.
213. Baumann L, Black L. Botulinum toxin type B (Myobloc). *Dermatol Surg* 2003;29:496-500.
214. Apostolidis A, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P. A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 2005;96:917-8.
215. Harper M, Popat R, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P. A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 2003;92:325-6.
216. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007;178:1359-63.
217. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type A injections into the trigon to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;177:1011-4
218. Smith CP, Chancellor MB. Simplified bladder botulinum toxin delivery technique using flexible cystoscope and 10 sites of injection. *J Endourol* 2005;19:880-2.
219. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 2007;177:2231-6.
220. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum toxin-A for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004;63:1071-5.
221. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin

- injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002;40:599-600.
222. Santos JJ, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of Clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 1981;68:50-4.
 223. Petrou SP, Parker AS, Crook JE, Rogers A, Metz-Kudashick D, Thiel DD. Botulinum A toxin/Dimethyl sulfoxide bladder instillations for women refractory idiopathic detrusor overactivity: A phase □ study. *Mayo Clin Proc* 2009;84:702-6.
 224. Chuang YC, Tyagi P, Huang CC, Yoshimura N, Wu M, Kaufman J, et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin a delivery using liposomes. *J Urol* 2009;182:786-92
 225. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A mediumterm analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:988-93.
 226. Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 1992;148:595-7.
 227. Madersbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991;29:84-90.
 228. Rios LA, Panhoca R, Mattos D, Jr. Srugi M, Bruschini H. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of women with idiopathic detrusor overactivity and urgency incontinence: A single dose, 4 weeks, double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26:773-8.
 229. Wiart L, Joseph PA, Petit H, Dosque JP, de Seze M, Brochet B, et al. The effects of capsaicin on the neurogenic hyperreflexic detrusor. A double blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. Preliminary results. *Spinal Cord* 1998;36:959.
 230. Mattiasson A, Ekstrom B, Andersson KE. Effects of intravesical instillation of verapamil in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1989;141:174-7.
 231. Negrete HO, Lavelle JP, Berg J, Lewis SA, Zeidel ML. Permeability properties of the intact mammalian bladder epithelium. *Am J Physiol* 1996;271:886-94.
 232. Giannantoni A, Di Stasi SM, Chancellor MB, Costantini E, Porena M. New frontiers in intravesical therapies and drug delivery. *Eur Urol* 2006;50:1183-93.
 233. Phipps JB, Padmanabhan RV, Lattin GA. Iontophoretic delivery of model inorganic and drug ions. *J Pharm Sci* 1989;78:365-9.
 234. Ekstrom B, Andersson KE, Mattiasson A. Urodynamic effects of intravesical instillation of atropine and phentolamine in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1993;149:155-8.

235. Matsumoto Y, Miyazato M, Furuta A, Torimoto K, Hirao Y,Chancellor MB, et al. Differential roles of M2 and M3 muscarinic receptor subtypes in modulation of bladder afferent activity in rats. *Urology* 2010;75;862-7.
236. Ekstrom B, Andersson KE, Mattiasson A. Urodynamic effects of intravesical instillation of terodiline in healthy volunteers and in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1992;148;1840-3
237. Yokoyama O, Ishiura Y, Nakamura Y, Kunimi K, Mita E, Namiki M. Urodynamic effects of intravesical instillation of lidocaine in patients with overactive detrusor. *J Urol* 1997;157;1826-30.
238. Higson RH, Smith JC, Hills W. Intravesical lignocaine and detrusor instability. *Br J Urol* 1979;51;500-3.
239. McInerney PD, Grant A, Chawla J, Stephenson TP. The effect of intravesical Marcain instillation on hyperreflexic detrusor contractions. *Paraplegia* 1992;30;127-30.
240. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 1989;141;1350-2.
241. <http://www.iddb.com>. Investigational Drugs Database website.
242. Saito M, Tabuchi F, Otsubo K, Miyagawa I. Treatment of overactive bladder with modified intravesical oxybutynin chloride. *Neurourol Urodyn* 2000;19;683-8.
243. Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, Zimmern PE. Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology* 1993;41;527-30.
244. Enzelsberger H, Helmer H, Kurz C. Intravesical instillation of oxybutynin in women with idiopathic detrusor instability: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102;929-30.
245. Di Stasi SM, Giannantoni A, Vespasiani G, Capelli G, Navarra P,Massoud R, et al. Intravesical electromotive administration of oxybutynin in patients with detrusor hyperreflexia unresponsive to standard anticholinergic regimens. *J Urol* 2001;165;491-8.
246. Di Stasi SM, Giannantoni A, Navarra P, Capelli G, Storti L, Porena M, et al. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. *J Urol* 2001;166;2232-6.
247. Tiwari A, Naruganahalli KS. Current and emerging investigational medical therapies for the treatment of overactive bladder.*Expert Opin Investig Drugs* 2006;15;1017-37.
248. Kim DY, Chancellor MB. Intravesical neuromodulatory drugs: capsaicin and resiniferatoxin to treat the overactive bladder. *J Endourol* 2000;14;97-103.

249. Maggi CA, Barbanti G, Santicioli P, Beneforti P, Misuri D, Meli A, et al. Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 1989;142:150-4.
250. Dasgupta P, Fowler CJ. Chillies: from antiquity to urology. *Br J Urol* 1997;80:845-52.
251. Kuo HC, Liu HT, Yang WC. Therapeutic effect of multiple resiniferatoxin intravesical instillations in patients with refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2006;176:641-5
252. Hurst RE, Roy JB, Min KW, Veltri RW, Marley G, Patton K, et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology* 1996;48:817-21.
253. Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, et al. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009;103:56-60.
254. Gauruder-Burmester A, Popken G. Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2 % sodium chondroitin sulfate. *Aktuelle Urol* 2009;40:355-9.
255. Parsons CL. Epithelial coating techniques in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1997;49:100-4.
256. Moldwin RM, Evans RJ, Stanford EJ, Rosenberg MT. Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007;69:73-81.
257. Tyagi P, Hsieh VC, Yoshimura N, Kaufman J, Chancellor MB. Instillation of liposomes vs dimethyl sulfoxide or pentosan polysulphate for reducing bladder hyperactivity. *BJU Int* 2009;104:1689-92.
258. Gormley EA. Biofeedback and behavioral therapy for the management of female urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 2002;29:551-7.
259. Anderson KE. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder. In: *The Lancet Neurology*; 2004. p.46-53.
260. Mattiasson A, Blaakaer J, Hoyer K, Wein AJ. Simplified bladder training augments the effectiveness of tolterodine in patients with an overactive bladder. *BJU Int* 2003;91:54-60.
261. Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Bump RC. Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. Continence Program for Women Research Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:999-1007.
262. Klutke CG, Burgio KL, Wyman JF, Guan Z, Sun F, Berriman S, et al. Combined effects of behavioral intervention and tolterodine in patients dissatisfied with overactive bladder medication. *J Urol* 2009;181:2599-607.

263. Chancellor MB, Hasenau DL. Is behavioral therapy plus antimuscarinic better than drug alone to treat overactive bladder? *Rev Urol* 2008;10;306-8.
264. Lauti M, Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Wilson D. Anticholinergic drugs, bladder retraining and their combination for urge urinary incontinence: a pilot randomised trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19;1533-43.
265. Amend B, Hennenlotter J, Schafer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008;53;1021-8.
266. Bolduc S, Moore K, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009;182;2033-8.
267. Sancaktar M, Ceyhan ST, Akyol I, Muhcu M, Alanbay I, Mutlu Ercan C, et al. The outcome of adding peripheral neuromodulation (stoller afferent neuro-stimulation) to anti-muscarinic therapy in women with severe overactive bladder. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Mar 9.
268. Andersson KE. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs* 1988;35;477-94.
269. Shaban AM, Drake MJ. Botulinum toxin treatment for overactive bladder: risk of urinary retention. *Curr Urol Rep* 2008;9;445-51.
270. Drake MJ. Emerging drugs for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13;431-46.
271. Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell Walsh Urology* 9th edition Volume 3 Chapter 56 – Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra, Pharmacology 2007: 1948-65.
272. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology* 2002;59;25-9.
273. Tanaka N, Tamai T, Mukaiyama H, Hirabayashi A, Muranaka H, Ishikawa T, et al. Relationship between stereochemistry and the beta3-adrenoceptor agonistic activity of 4'-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence. *J Med Chem* 2003;46;105-12.
274. Wibberly A, Riedel ES. GW427353 (solabegron): a β_3 adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog. In: *Abstracts of the American Urological Association*. Texas, USA;2005.
275. Gopalakrishnan M, Shieh CC. Potassium channel subtypes as molecular targets for overactive bladder and other urological disorders. *Expert Opin Ther Targets*

2004;8;437-58.

276. de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59;30-6.
277. Darblade B, Behr-Roussel D, Gorny D, Lebreton T, Benoit G, Hieble JP, et al. Piboserod (SB 207266), a selective 5-HT₄ receptor antagonist, reduces serotonin potentiation of neurally mediated contractile responses of human detrusor muscle. *World J Urol* 2005;23;147-51.
278. D'Agostino G, Condino AM, Gallinari P, Franceschetti GP, Tonini M. Characterization of prejunctional serotonin receptors modulating [3H]acetylcholine release in the human detrusor. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316;129-35.
279. Ford AP, Gever JR, Nunn PA, Zhong Y, Cefalu JS, Dillon MP, et al. Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction. *Br J Pharmacol* 2006;147;132-43.
280. Velasco C, Guarneri L, Leonardi A, Testa R. Effects of intravenous and intravesical administration of suramin, terazosin and BMY 7378 on bladder instability in conscious rats with bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2003;92;131-6.
281. Andersson PO, Andersson KE, Fahrenkrug J, Mattiasson A, Sjogren C, Uvelius B. Contents and effects of substance P and vasoactive intestinal polypeptide in the bladder of rats with and without intravesical outflow obstruction. *J Urol* 1988;140;168-72.
282. Shaker HS, Tu LM, Kalfopoulos M, Hassouna M, Dion S, Elhilali M. Hyperreflexia of the urinary bladder: possible role of the efferent function of the capsaicin sensitive primary afferents. *J Urol* 1998;160;2232-9.
283. Lecci A, Giuliani S, Patacchini R, Maggi CA. Evidence against a peripheral role of tachykinins in the initiation of micturition reflex in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264;1327-32.
284. Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE. Prostaglandin E₂- induced bladder hyperactivity in normal, conscious rats: involvement of tachykinins? *J Urol* 1995;153;2034-8.
285. Maggi CA, Santicioli P, Patacchini R, Cellerini M, Turini D, Barbanti G, et al. Contractile response of the human isolated urinary bladder to neurokinins: involvement of NK-2 receptors. *Eur J Pharmacol* 1988;145;335-40.
286. Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, Ono Y, Ohshima S, Origasa H. Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2005;96;581-6.
287. Sprem M, Milicic D, Oreskovic S, Ljubojevic N, Kalafatic D. Intravesically administered ketoprofen in treatment of detrusor instability: cross-over study. *Croat Med J* 2000;41;423-7.

288. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004;84;935-86.
289. Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized decerebrate spinal cord-injured rats. EAU 2010, abstract no: 130
290. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny E, Lebreton T, Denoux Y, Alexandre L, et al. Combination of alfuzosin and tadalafil exerts an additive relaxant effect on human detrusor and prostatic tissues in vitro. *Eur Urol*. 2009 May 3. abstract
291. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007;177;1071-7.
292. Unalacak M, Aydın M, Ermiş B, Özeren A, Sogut A, Demirel F et al: Assessment of cardiac autonomic regulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis by analysis of heart rate variability. *Tohoku J Exp Med* 2004;204:63
293. Fujiwara J, Kimura S, Tsukayama H, Nakahara S et al: Evaluation of the autonomic nervous system function in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis- power spectrum analysis of heart rate variability using 24 hour Holter electrocardiograms. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:350
294. Hubeaux K, Deffieux X, Ismael SS et al Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence. *J Urol* 2007 Vol.178;2483-2487
295. Funktionen des vegetativen systems. In: Anatomie, physiologie, Pathophysiologie des menschen, 4th ed. Edited by E. Thews, E. Mutschler and P. Vaupel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, pp.469-472, 1991
296. Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O. Diabetic cystopathy : relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. *J Urol* 1997, Vol 157, 580-584
297. Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R et al: Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain part 3*, 114:1381, 1991.
298. Yetik ŞB, Koç, ER, Erdemoğlu AK: Evaluation of sympathetic skin responses associated with the autonomic nervous system and fatigue scores in patients with multiple sclerosis. *JCEI* 2012 ;3(3).387-391
299. Shahani BT, Halperin JJ, Boulou P, Cohen J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:536-42

300. McLeod JG,Tuck RR.Disorders of autonomic nervous system:part 2.Investigation and treatment.*Ann Neurol* 1987;21:519-29
301. Arunodaya GR,Taly AB.Sympathetic skin response :a decade later.*J Neurol Sci* 1995;129:81-9
302. Ertekin C,Çolakoğlu Z. Nöroörolojide nörofizyolojik tanı yöntemleri.*Klinik nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları No:4* 1994:s:60
303. Ertekin C,Ertekin N,Mutlu S,Almış S. Skin potentials (SP) recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects.*Acta Neurol Scand* 1987;76:28-36
304. Knezevic W,Bajada S,.Peripheral autonomic surface potential.A quantitative technique for recordingsympathetic condition in man.*J Neurol Sci* 1985;67:239-51
305. Maselli RA,Jaspan JB,Soliven BC,Green AJ,Spire JP,Arnason BGW .Comparisonof sympathetic skin response with quantitative sudomotor axon reflex test in diabetic neuropathy.*Muscle Nerve* 1989;12:420-3
306. Niakon E,Harati Y.Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy.*Muscle Nerve* 1988;11:261-4
307. Sahahani BT,Day TJ,CrosD,Khalil N,Kneebone CS.R-R interval variation and sympathetic skin response the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy.*Arch Neurol* 1990;47:659-64
308. Soliven B,Maselli E,Jaspan J,Gren A,Graziano H,Petersen M.Sympathetic skin response in diabetic neuropathy.*Muscle Nerve* 1987 ;10:711-6
309. Tzeng SS,Wu ZA,Chu FL.The latencies of sympathetic skin responses.*Eur Neurol* 1993;33:65-8
310. Watahiki Y,Baba M,Matsunaga M,Takebe K,Onuma T.Sympathetic skin responsein diabetic neuropathy.*Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989;29:155-7.
311. Zgur T,Vodusek DB,Krzan M,Vrtovec M,Denislic M,Sibanc B.Autonomic system dysfunction in moderate diabetic polyneuropathy assessed by sympathetic skin response and valsalva index.*Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993;33:433-9.
312. Amarenco G,Kerdran J.Perineal electrophysiological studies in erectile dysfunctions.Study of 423 cases.*Ann Med Intern (Paris)* 1993;144:383-8
313. Amarenco G,Kerdran J,Albert T.Sympathetic skin potentials and neuroperineal disorders.Sixty-eighth cases.*Neurophysiol Clin* 1994;24:380-7.
314. Dettmers C,Van Ahlen H,Faust H,Fatepour D,TackmanN W.Evaluation of erectile dysfunction with the sympathetic skin response in comparison to bulbocavernosus reflex

- and somatosensory evoked potentials of the pudental nerve. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994;34:437-44.
315. Opsomer RJ, Boccasena P, Traversa R, Rossini PM. Sympathetic skin responses from the limbs and genitalia: normative study and contribution to the evaluation of neurological disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:25-31
 316. Zarola F, Bernardi G, Traversa R, La Pera G, Lavaroni F, Rossini PM. Analysis of sympathetic skin responses in a group of healthy subjects and in patients affected by sphincter disorders and impotence. *Funct Neurol* 1991;6:293-8.
 317. Schurch B, Curt A, Rossier AB. The value of sympathetic skin response recordings in the assessment of the vesicourethral autonomic nervous dysfunction in spinal cord injured patients. *J Urol* Vol 157, 2230-2233, 1997
 318. Rodic B, Curt A, Dietz V, Schurch B. Bladder neck incompetence in patients with spinal cord injury: significance of sympathetic skin response. *J Urol* Vol 163, 1223-1227, 2000.
 319. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol sci* 1996;138:120-4.
 320. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of Sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:902-8.
 321. Toyokuro M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1229-36.
 322. Uncini A, Pulman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response : normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci* 1988;87:299-306.
 323. Seçil Y, Özdedeli K, Altay B, Aydoğdu İ, Yılmaz C, Ertekin C. Sympathetic skin response recorded from the genital region in normal and diabetic women. *Clin Neurophysiol* 2005;35:11-17.
 324. Elie B, Louboutin JP. Sympathetic skin response in abnormal in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1995;18(2):185-9.
 325. Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1229-1236
 326. Broadley AJM, Frenneaux MP, Moskvina V, Jones CJH, Korzsun A. Baroreflex sensitivity is reduced in depression. *Psychosomatic Medicine* 67, 648-651, 2005
 327. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability : a review and metaanalysis. *Biological Psychology* 67, 1067-1074, 2010.

328. Grippo AJ,Johnson AK.Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease.Neuroscience &Biobehavirol reviews 26,941-962,2002.
329. Bolis CL,Licioni J,Govoni S.Handbook of the autonomic nervous system in health and disease.<http://boks.google.com>16.08.2006,chapter 21,G.Rinetti and M.Wong P:655-668
330. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1998; 9: 114-117, (PMID: 12844276)

