



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AŞIRI AKTİF MESANE HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI İDRARDA NERVE GROWTH FACTOR
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU
KARŞILAŞTIRMANIN OAB-V8 SORGULAMA FORMU İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman SAĞIR

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ömer BAYRAK

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AŞIRI AKTİF MESANE HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI İDRARDA NERVE GROWTH FACTOR
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU
KARŞILAŞTIRMANIN OAB-V8 SORGULAMA FORMU İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman SAĞIR

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ömer BAYRAK

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

AŞIRI AKTİF MESANE HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI İDRARDA NERVE
GROWTH FACTOR DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU KARŞILAŞTIRMANIN OAB-
VS SORGULAMA FORMU İLE KORELASYONU

Dr. Süleyman SAĞIR
24.08.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönüyle "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Ömer BAYRAK

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Alimet ERBAĞCI
2. Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN
3. Prof. Dr. Halil ÇİFTÇİ (Harran Üni. Üroloji A.D)
4. Doç. Dr. Ömer BAYRAK
5. Doç. Dr. Haluk ŞEN

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübelerini aktaran, her konuda destek olan hocalarım Prof. Dr. Faruk YAĞCI, Prof. Dr. Ahmet ERBAĞCI, Prof. Dr. İlker SEÇKİNER, Doç. Dr. Haluk ŞEN' e,

Kapısını her çaldığımda, her konuda beni geri çevirmeyen, fikirleri ile yol gösteren ve bundan sonraki hayatımda da yol göstereceğine inandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN' a

Tez hazırlama aşamasında yaşadığım tüm aksaklıkları gideren, alternatifler üreten, hep desteğini hissettiğim, her türlü mesleki tecrübelerini aktaran, tez danışmanım, ağabeyim Doç.Dr. Ömer BAYRAK' a,

2 yıl boyunca Harran Üniversitesi'nde birlikte çalıştığım ve her daim desteklerini hissettiğim Prof. Dr. Ercan YENİ, Prof. Dr. Halil ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Yiğit AKIN, Doç. Dr. E. Sabri PELİT, Doç. Dr. Bülent KATI, Dr. Öğr. Üyesi İsmail YAĞMUR , Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DEMİR'e,

Tez konusunda her türlü desteği sağlayan Biyokimya AD.'dan Prof. Dr. Seyithan TAYSI' ya, Harran Üniversitesi Enfeksiyon AD.' dan Prof. Dr. Hasan KARSEN 'e,

Berber çalışma fırsatı bulduğum ve tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim Uzm. Dr. M.Öğur YILMAZ, Uzm. Dr. Ali Erdem YILMAZ, Uzm. Dr. Hasan NİMETİGİL Dr.Mehmet ÖZTÜRK, Dr. Özcan SEVİM, Dr. Ahmet TÜFEKÇİ, Dr.Yusuf YAŞAR, Dr. Ferhat TAŞKIR, Dr. Özlem BAŞGUT, Dr. M. Alican ÖZTÜRK, Dr. Abdullah KOCAOĞLAN, Dr.Eser ÖRDEK, Dr. Adem TUNÇEKİN ve Sağlık memuru Çağlar ŞAHİN' e,

Harran Üniversitesi'nden geçiş sürecimde oryantasyonuma yardımcı olan, her daim yanımda olup desteğini esirgemeyen değerli meslektaşım Dr. Ömer TURĞUT'a,

Ayrıca ameliyathanede her türlü desteğini gördüğüm tüm anestezi doktorlarımız ve anestezi teknisyenlerimize, Dr. Selim NOYAN'a ve çok değerli ameliyathane hemşirelerimiz Yasemin KALAYLI ve Mesut İPEK'e, ayrıca radyoloji teknisyenimiz Oğuz imre, ve değerli oda personellerimiz Yunus MERCAN, Mehmet YILDIZ ve

Mehmet BAKIM, Tuncay İŞBİLİR ve ismini sayamadığım tüm personel arkadaşlarıma ve gün hastanesi ailesine ,

Servis sorumlu hemşiremiz Hatice ÜCÜK, Ümran UTAR, Tuğba ÇİLOĞLAN, Elif DEMİRBAĞ, Songül KAPLAN, Mehmet KOSKA, Merve SEZER, İzzet PEHLİVAN, Türkan KAR, ürodinami personelimiz Ahmet TEMİR, Elif KILINÇ, servis personellerimiz Yılmaz KÖK, Ökkeş KIROĞLU, Muzaffer YUSUFOĞLU, Cuma DOĞAN, Ahmet YALÇIN, Mehmet ERKEN, poliklinik peronelimiz Fevzi ÇOT'a, servis sekreterlerimiz Türkan KAPICI, Şerife YORULMAZ'a, spermiyogram personelimiz Yılmaz ÖZTAŞ'a, poliklinik sekreterlerimiz Hülya ANNAYEV, İsmail ÇİLOĞLAN, Gülay BOZKURT, Selahattin KAYA, ameliyathane teknisyenlerimiz olan İbrahim Halil ÇELİK, Ramazan YILDIRIM'a

Gerek tıp fakültesinde gerekse tez çalışmam konusunda her türlü desteğini esirgemeyen ve yanımda olduğunu hissettiren dostum Dr. Ali İhsan ÖNEN'e

Hayatımın her aşamasında bana koşulsuz destek olan ve emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme, babama, ablalarıma, ağabeylerime ve kardeşlerime,

Tanıdığım günden itibaren hep yanımda olan, hayatıma anlam katan sevgili eşim Tuba'ya ve ömrüme ömür katan meleklerim Ömer'ime , Muhammed'ime ve Zehra'ma çok teşekkür ederim.

Dr. Süleyman SAĞIR

Gaziantep, 2020

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
KISALTMALAR.....	X
TABLO LİSTESİ.....	XII
ŞEKİL LİSTESİ	XIII
RESİM LİSTESİ.....	XIV
GRAFİK LİSTESİ	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Üriner Sistemin Anatomisi	3
2.1.1 Alt Üriner Sistem.....	3
2.1.1.1 Mesane	3
2.1.1.2 Üretra.....	7
2.1.1.3 Pelvik Taban.....	7
2.2 Alt Üriner Sistemin Nörofizyolojisi	8
2.2.1 Parasempatik İnnervasyon.....	8
2.2.2 Sempatik İnnervasyon.....	9
2.2.3 Somatik İnnervasyon.....	9
2.2.4 Afferent İnnervasyon.....	9
2.3 İşeme Fizyolojisi	12
2.4 Aşırı Aktif Mesane Sendromu	12
2.4.1 Etiyoloji ve Fizyopatogenez.....	13

2.4.2 Tanı.....	13
2.4.3 Tedavi.....	14
2.4.3.1 Davranış Tedavileri.....	14
2.4.3.1.1 Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	15
2.4.3.1.1.1 Diyet Alışkanlıkları.....	15
a. Sıvı Alımının Düzenlemesi.....	15
b. Mesane İrritanlarının Etkisi.....	15
2.4.3.1.1.2 Obezite.....	15
2.4.3.1.1.3 Sigara.....	16
2.4.3.1.1.4 Bağırsak Düzeni.....	16
2.4.3.1.2 İşeme Programları.....	16
2.4.3.1.2.1 Bağımlı Programlanmış İşeme Programları.....	16
2.4.3.1.2.2 Alışkanlık Eğitimi.....	16
2.4.3.1.2.3 Bağımsız Mesane Eğitimi.....	16
2.4.3.1.2.4 Pelvik Taban Kas Eğitimi ve Rehabilitasyonu.....	17
2.4.3.1.2.4.1 Pelvik Kas Egzersizleri.....	17
2.4.3.1.2.4.2 Elektiriksel Stimülasyon (Yüzeyel Elektrot)....	17
2.4.3.2 Posterior (percutaneous) Tibial Sinir Stimülasyonu.....	18
2.4.3.3 Oral Medikal Tedaviler Alt Üriner Sistemin Farmakolojisi.....	18
2.4.3.3.1 Adrenerjik Yollar.....	18
2.4.3.3.2 Kolinerjik Yollar.....	18
2.4.3.3.3 Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yollar.....	19

2.4.3.3.4 Nitrik Oksit (NO).....	19
2.4.3.3.5 Purinerjik sistem ve ATP.....	19
2.4.3.3.6 Histamin ve Serotonin.....	19
2.4.3.4 Antimuskarinik (antikolinerjik) İlaçlar.....	19
2.4.3.5 AAM Tedavisinde Cerrahi Tedavi.....	21
2.4.3.5.1 Botulinum Toksin Enjeksiyonu.....	21
2.4.3.5.2 Botulinum Toksinin Yapısı Ve Etki Mekanizması.....	22
2.4.3.5.3 Yan Etkiler.....	23
2.4.3.5.4 Botulinum Toksinin Alt Üriner Sistemdeki Etki Mekanizması Kullanım Tekniği Ve Ürolojide Kullanımı	24
2.4.3.5.4.1 Alt Üriner Sistemde Etki Mekanizması.....	24
2.4.3.5.4.1.1 Efferent etkiler.....	25
2.4.3.5.4.1.2 Afferent etkiler.....	25
2.4.3.5.4.2 Aşırı Aktif Mesane, İdiyopatik Aşırı Aktivite de Botox.....	26
2.4.3.6 Sakral Nöromodülasyon.....	27
2.4.3.7 Hasta Seçimi ve Endikasyonla.....	27
2.4.4 Sinir Büyüme Faktörü.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	51

III. ÖZET

AŞIRI AKTİF MESANE HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI İDRARDA NERVE GROWTH FACTOR DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU KARŞILAŞTIRMANIN OAB-V8 SORGULAMA FORMU İLE KORELASYONU

Dr. Süleyman SAĞIR
Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr Ömer BAYRAK
Ağustos 2020, 80 Sayfa

Amaç: Çalışmamızda antimuskarinik tedavi ve onabotulinum toksin-A (onaBoNT-A) enjeksiyonu uygulanan aşırı aktif mesane (AAM) hastalarında, tedavi öncesi ve sonrası idrarda nerve growth factor (NGF) düzeylerinin karşılaştırılması, ilaveten NGF düzeylerinin aşırı aktif mesane sorgulama formu [8-item overactive bladder questionnaire (OAB-V8)], ürogenital sıkıntı envanteri [Urinary Distress Inventory, Short Form (UDI-6)] ve inkontinansın hayat kalitesi etkileri sorgulama formu [Incontinence Impact Questionnaire, Short Form (IIQ-7)] ile korelasyonu olup olmadığını göstermeyi amaçladık

Materyal ve Metod: Lokal etik kurul onayını takiben (2016/313, 28.11.2016), Ağustos 2017 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında AAM semptomları ile kliniğimize başvuran 40 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma kapsamında 20 hastaya solifenacin 5 mg başlandı (grup 1), antimuskariniklere dirençli 20 hastaya ise onaBoNT-A enjeksiyonu (grup 2) yapıldı. Tüm hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. ayda idrar numunesi alındı, idrarda NGF düzeyleri ölçüldü. Yine hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. ayda: OAB-V8, UDI-6, ve IIQ-7 semptom skorları kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk Testi ile test edildi. Normal dağılamayan değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi, ikiden farklı zamanda değerlendirilmesinde ise Freidman ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile test edildi.

Bulgular: Ortalama yaş açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (grup 1: 39.1 ± 12.22 , grup 2: 48.26 ± 17.94 , $p=0.073$). Yine 2 grup arasında başlangıç OAB-V8, IIQ-7 ve UDI-6 skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. NGF değerleri onaBoNT-A enjeksiyonu yapılan grupta zaman içinde anlamlı değişim göstermezken ($p=0.069$, $p=0.069$); antimuskarinik tedavi uygulanan hastalarda, 3. ve 6. aylarda preoperatif döneme göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.003$, $p=0.007$). Antimuskarinik verilen grupta, 3. ayda NGF ile OAB-V8 ($r=0.704$, $p=0.001$), IIQ-7 ($r=0.676$, $p=0.001$) ve UDI-6 ($r=0.583$, $p=0.007$) skorları açısından anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Ayrıca 6. ay takiplerde de antimuskarinik tedavi verilen grupta, NGF düzeyi ile OAB-V8 ($r=0.811$, $p=0.004$) ve IIQ-7 ($r=0.671$, $p=0.001$) skorları arasında güçlü bir korelasyon mevcuttu. Ancak onaBoNT-A enjeksiyonu grubunda ise NGF ile diğer değişkenler arasında 3. ve 6. ay takiplerde anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Son yıllarda AAM’de tedavi monitorizasyonunu sağlamak üzere biyobelirteçler üzerinde çalışmalar artmaktadır. Çalışmamızda NGF değerleri onaBoNT-A enjeksiyonu yapılan hasta grubunda zaman içinde anlamlı değişim göstermezken, antimuskarinik tedavi verilen hasta grubunda 3. ve 6. ayda tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı zamanda antimuskarinik tedavi verilen grupta, idrar NGF düzeyleri semptom skorlarıyla korele seyrettiği için antimuskarinik tedavi alan AAM hastalarında tedavinin etkinliğini değerlendirmek için iyi bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. OnaBoNT-A enjeksiyonunda bu korelasyonun görülmemesinin nedeni olarak, etki mekanizması farklılığının sorumlu olduğu düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Antimuskarinik, Onabotulinum toksin A, Nerve Growth Factor, Sorgulama formları



IV. ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN THE NERVE GROWTH FACTOR LEVELS AND OAB -V8 QUESTIONNAIRE FORMS. IN PATIENTS UNDERWENT ANTIMUSCARINIC TREATMENT AND ONABOTULINUM TOXIN-A INJECTION

Dr.Süleyman SAĞIR

Expertise Thesis, Department of Urology

Thesis Supervisor: Doç. Dr. Ömer BAYRAK

August 2020, 80 Pages

Aim: To compare the levels of nerve growth factor (NGF) in urine samples before, and after treatment of overactive bladder (OAB) in patients who received antimuscarinic treatment, and underwent onabotulinumtoxin-A (onaBoNT-A) injection. In addition, we purposed to show whether NGF levels were correlated with overactive bladder questionnaire [8-item overactive bladder questionnaire (OAB-V8)], urogenital distress inventory [Urinary Distress Inventory, Short Form (UDI-6)] and quality of life questionnaire [Incontinence Impact Questionnaire, Short Form(IIQ-7)].

Material and method: Following the approval of the local ethics committee (2016/313, 28.11.2016), 40 patients referred to our department between August 2017, and May 2019 with OAB symptoms were evaluated prospectively. In the study, solifenacin 5 mg was prescribed in 20 naive patients (group 1), and onaBoNT-A injection was performed to 20 patients (group 2) who refractory to antimuscarinics. Urine samples were taken from all patients before treatment, and after 3rd and 6th months of the treatment, and NGF levels were measured. Symptom scores of OAB-V8, UDI-6, and IIQ-7 were also recorded before the treatment, and 3rd and 6th months of follow-up. The relevance of the data for normal distribution was evaluated with the Shaphiro Wilk Test. The Mann Whitney U Test was used to compare the variables that were not normally distributed in independent groups. Freidmanand Dunn multiple comparison tests were used for analyses at differenttimes. The relationships between numerical variables were tested with Spearman correlation coefficient.

Results: Mean age was found 39.1±12.22 years in group 1, and 48.26±17.94 years in group 2 (p=0.073). There was no significant difference between the groups in terms of initial OAB-V8, IIQ-7 and UDI-6 scores. Whereas NGF values showed no significant difference over time in the onaBoNT-Ainjection group(p=0.069, p=0.069); NGF levels were significantly lower at 3rd and 6th months in patients receiving antimuscarinic therapy compared to preoperative period (p=0.003, p=0.007). At 3rd month, a significant correlation observed in terms of NGF and OAB-V8 (r=0.704, p=0.001), IIQ-7 (r=0.676, p=0.001) and UDI-6 (r=0.583, p=0.007) scores in the antimuscarinic group (Figure 1). In addition, there was also a strong correlation between NGF level, and OAB-V8 (r=0.811, p=0.004), and IIQ-7 (r=0.671, p=0.001) scores in the antimuscarinic group at 6th month follow-up. However, there was no significant correlation between NGF levels and other variables in the onaBoNT-A injection group at 3rd and 6th months follow-up.

Conclusion: In recent year ,studies biomarkers have been increasing to provide treatment monitoring in OAB. In our study, there was no significant change in NGF values in the group of patients who received OnaBoNT-A injection in time, whereas in the group of patients who were given antimuscarinic therapy, it was found to be significantly lower at 3rd and 6th months compared to before treatment. At the same time, due to the urine NGF levels correlate with symptom scores in the antimuscarinic treatment group, it suggests that it is a good marker to evaluate the effectiveness of treatment in OAB patients receiving antimuscarinic therapy. The reason for the difference in the mechanism of action may be considered to be the reason for lack of this correlation in onaBoNT-A injection group.

Keywords: Antimuscarinic, Onabotulinumtoxin A, Nerve Growth Factor, Questionnaire Forms



V. KISALTMALAR

AAM – Aşırı aktif mesane

İK - İdrar kaçırma

ICS - International Continence Society

OAB-V8 – 8-item overactive bladder questionnaire

UDI-6 - Urinary Distress Inventory, Short Form

IIQ-7 - Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire

NGF – Nerve growth factor

BDNF – Brain derived neurotropic factor

ADD - aşırı aktif detrusor

AÜSS – Alt Üriner Sistem Semptomları

EAU – European Association of Urology

AUA - American Urological Association

SNARE - soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor

TAK – Temiz Aralıklı Kateterizasyon

SNM - Sakral nöromodülasyon

GAG – Glikozaminoglikan

MCP-1 – Monosit kemotaktan protein 1

cmH₂O – Santimetre su

ml – Mililitre

Sn. – Saniye

IP₃ – Inositol trifosfat

DAG – Diaçilgliserol

Ca – Kalsiyum

ELİSA – Enzyme linked immunosorbent assay

ng – Nanogram

pg – Piko gram

mg – Miligram

L – Litre

Nm – Nanomikron

Kr – Kreatinin

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

Ort. – Ortalama

Ss – Standart sapma

Ark. – Arkadaşları

BTX - Botulinum toksin

OnaBoNT-A – Onabotulinum toksinA

FDA - Food and Drug Administration

SSS – Santral sinir sistemi

IU – İnternational Unit

POP - Pelvic Organ Prolapse

ATP – Adenozin trifosfat

TrkA– tropomyozinreceptorkinazA

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 1: Aşırı aktif mesane sorgulama formu (OAB-V8).....	34
Tablo 2: Ürogenital sıkıntı envanteri (UDI6).....	35
Tablo 3: Incontinence Impact Questionnaire, Short Form (IIQ-7).....	36
Tablo 4: Tedavi öncesi ortalama OAB-V8, IIQ-7 ve UDI-6 değerleri.....	38
Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası NGF değerleri.....	39
Tablo 6: NGF değerlerinin 3 farklı zamanda değişiminin gruplar içinde karşılaştırılması.....	39
Tablo 7: Antimuskarinik ve onabotulinum toksin A gruplarında NGF ve diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar.....	41

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 1: Pelvik taban kasları ve organları (Campell Üroloji' den alınmıştır).	8
Şekil 2: Mesane ve üretranın parasempatik ve sempatik innervasyonu	10
Şekil 3: Mesane ve üretranın afferent ve efferent innervasyonu	11
Şekil 4: Mesane ve üretranın somatik innervasyonu.	11
Şekil 5: Botulinum toksin etki mekanizması: Asetilkolin ve afferent inhibisyon.	25
Şekil 6: NGF inflamasyona bağlı iritasyon, obstrüksiyon veya denervasyon sonucunda hedef hücrelerden salgılanması	30

VIII. RESİM LİSTESİ**Resim****Sayfa No**

Resim 1: Mesanenin kadın ve erkekte koronal kesitli makroskopik görüntüsü.....4

Resim 2: Mesane ve komşulukları6

Resim 3: Botulinumtoksinin mesane uygulama tekniği.33



IX. GRAFİK LİSTESİ

Grafik	Sayfa No
Grafik 1:3.ayda NGF ve IIQ-7 değerleri arasındaki korelasyonlar için saçılım grafikleri.....	66
Grafik 2: 6. ayda NGF ve IIQ-7 değerleri arasındaki korelasyonlar için saçılım grafikleri.....	88



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society – ICS) tanımlamasına göre; kanıtlanmış bir enfeksiyon veya metabolik etiyoloji olmaksızın kişide idrar kaçırma (İK) ile birlikte olan ya da olmayan ani sıkışma hissi (urgency) bulunması ve bu duruma genellikle sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik etmesidir (1, 2). Aynı zamanda idrar kaçırma korkusu da dikkate alınması gerekir. Bu korku birçok AAM hastasında mevcuttur. AAM aslında bir hastalık olmaktan ziyade, semptomların bir araya gelmesi ile oluşan bir “sendrom” dur. Bu nedenle, tanısında da, ileride daha ayrıntılı olarak değinileceği üzere bazı kriterlerin dahil edilmesinden ziyade, “dışlanması” önem arz eder. Bunun nedeni ise ana semptom sıkışmanın ve diğer semptomlar olan sık idrara çıkma ve noktürinin alt üriner sistemle ilgili diğer patolojilerde de görülebilmesidir (1, 2).

Aşırı aktif mesane semptomları olan hastada; jinekolojik ve nörolojik öykü, sıvı alım ve bağırsak alışkanlıkları, dizüri, diğer tıbbi problemler ve detaylı cerrahi öykü sorgulanmalıdır. Hastayı objektif olarak değerlendirmek için sorgulama formları da sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla Türkçe valide edilen sorgulama formları bulunmaktadır. Aşırı aktif mesane sorgulama formu [8-item overactive bladder questionnaire (OAB-V8)], ürogenital sıkıntı envanteri [Urinary Distress Inventory, Short Form(UDI6)], inkontinansın hayat kalitesi etkileri [Incontinence Impact Questionnaire, Short Form (IIQ-7)] sorgulama formları Türkçeye valide edilmiş kullanabilecek formlardandır (3).

Aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskarinik ilaçlar en sık kullanılan medikal tedavi seçeneğidir. Bunlar arasında; oksibutinin, tolterodin, trospiyum, fesoterodin, darifenasin, propiverin ve solifenasin yer almaktadır. Güncel kılavuzlara göre, sıkışma tipi kaçırma tedavisinde ve hayat kalitesinin artışında; bir antimuskarinik ajanın diğerine göre etkinlik ve kür oranları açısından üstünlüğü bulunmamaktadır. Antimuskarinik tedaviye başlandıktan sonra, istenmeyen yan etkiler ortaya çıkarsa veya semptomların kontrolünde

başarılı olunamazsa, ilacın dozu değiştirilebilir veya yine bir başka antimuskarinik ajana geçiş yapılabilir (1,2). Aşırı aktif mesane tedavisinde; antimuskarinik ajanları tolere edemeyen veya antimuskarinik ajanlara dirençli olgularda botulinum toksin (BTX) minimal invaziv güvenli bir cerrahi tedavi metodu olarak uygulanmaktadır. BTX, Clostridium Botulinum'dan üretilen bir proteindir. BTX'in lokal enjeksiyonu, sinir hücrelerinin aktivitesinde geçici kimyasal denervasyona ve aktivasyonunda azalma veya kayıba neden olmaktadır (4). Ürolojik uygulamalarda sıklıkla onabotulinumtoksinA (onaBoNT-A) kullanılmaktadır. BTX'in AAM'deki etki mekanizması mesanedeki düz kasların gevşemesine neden olacak nöromusküler sinir sinyallerin geçici olarak inhibe edilmesine dayanmaktadır. BTX enjeksiyonunu nöromusküler bileşkede asetilkolin azalmasına yol açacak olan presinaptik vezikülleri inhibe etmesinin yanı sıra, nöropeptid substance P gibi nörotransmitterlerin de azalmasına neden olduğu; pürinerjik reseptörlerde ve ürotelyum ile subürotelyumun sinir uçlarında afferent desensitizasyona katılan capsaisin reseptörlerinde de down regülasyona neden olduğu bilinmektedir. Günümüzde AAM tedavisinde önerilen başlangıç dozu 100 ünedir. OnaBoNT-A, 100-300 ünite mesane duvarının 10-30 farklı bölgesine enjekte edilmektedir (4).

Sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor: NGF); StanleyCohen ve RitaLevi-Montalcı tarafından1986 yılında keşfedilmiş ve bu sayede araştırmacılar aynı yıl Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir. NGF, periferik sinir sistemindeki gelişen nöronların hayatta kalma ve olgunlaşmasında etkili bir molekül olarak ortaya konulmuştur. NGF protein seviyesini, NGF reseptörlerini ve spesifik mRNA'ların ölçümelerini hassas ve duyarlı bir şekilde yapabilen sistemlerin kullanıma girmesi, NGF'nin hem periferik hem santral sinir sisteminde önemli rolü olduğunu göstermiştir. NGF, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4 (NT-4)'ünde dahil olduğu nörotropin ailesinin bir üyesidir ve bu moleküller ile yüksek derecede yapısal benzerlik gösterir (5).

Çalışmamızda antimuskarinik tedavi ve onaBoNT-A enjeksiyonu uygulanan AAM hastalarında, tedavi öncesi ve sonrası idrarda NGF düzeylerinin karşılaştırılması, ilaveten NGF düzeylerinin aşırı aktif mesane sorgulama formları, ürogenital sıkıntı envanteri ve inkontinansın hayat kalitesi etkileri sorgulama formları ile korelasyonunun olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

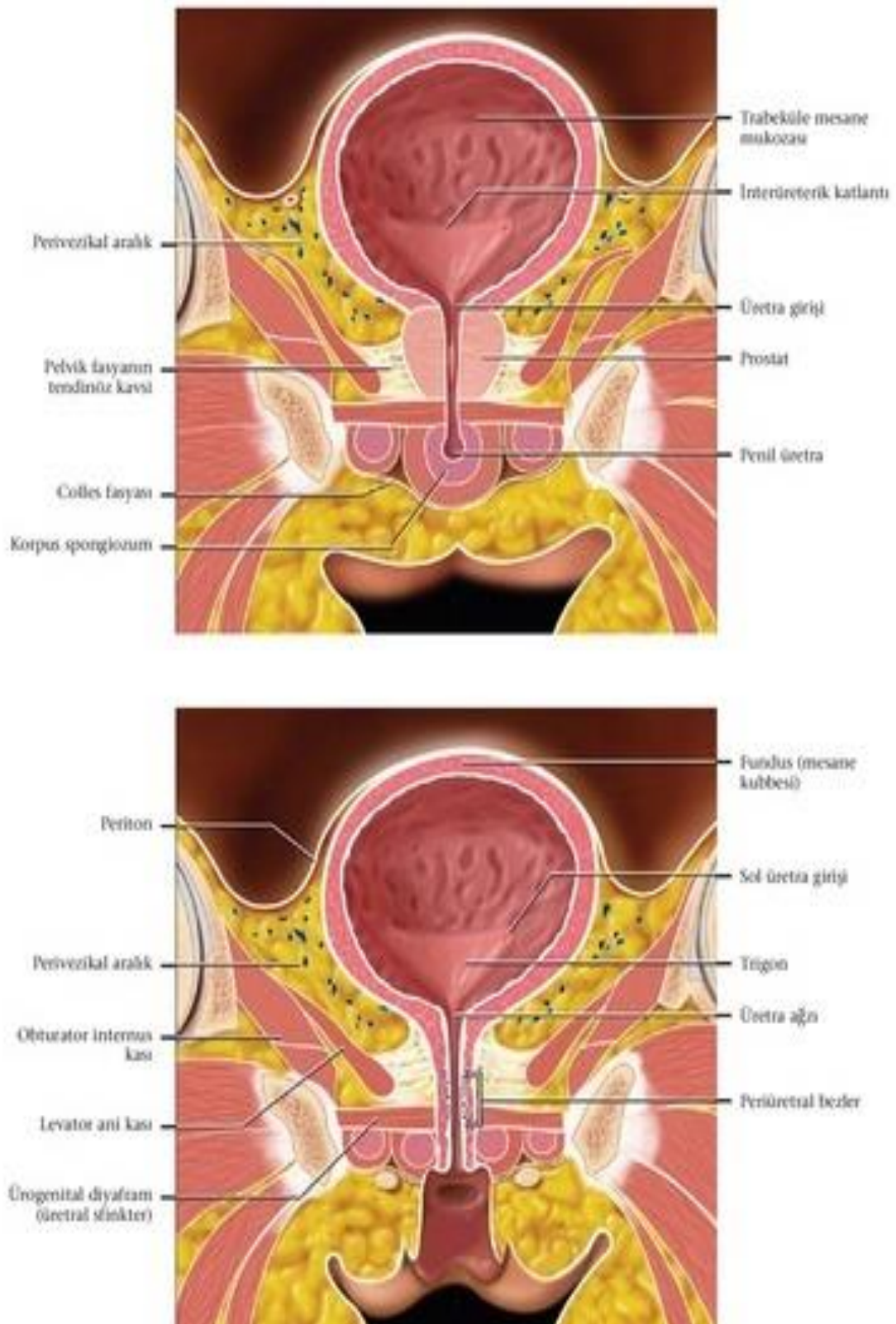
2.1 Üriner Sistemin Anatomisi

Üriner sistem, böbrekler ve üreterlerin oluşturduğu üst üriner sistem ile, mesane, üretra, kontinans mekanizmaları ve erkekte prostattan oluşan alt üriner sistem olmak üzere 2' ye ayrılır (6). Biz burada sadece alt üriner sistemden bahsedeceğiz.

2.1.1 Alt Üriner Sistem

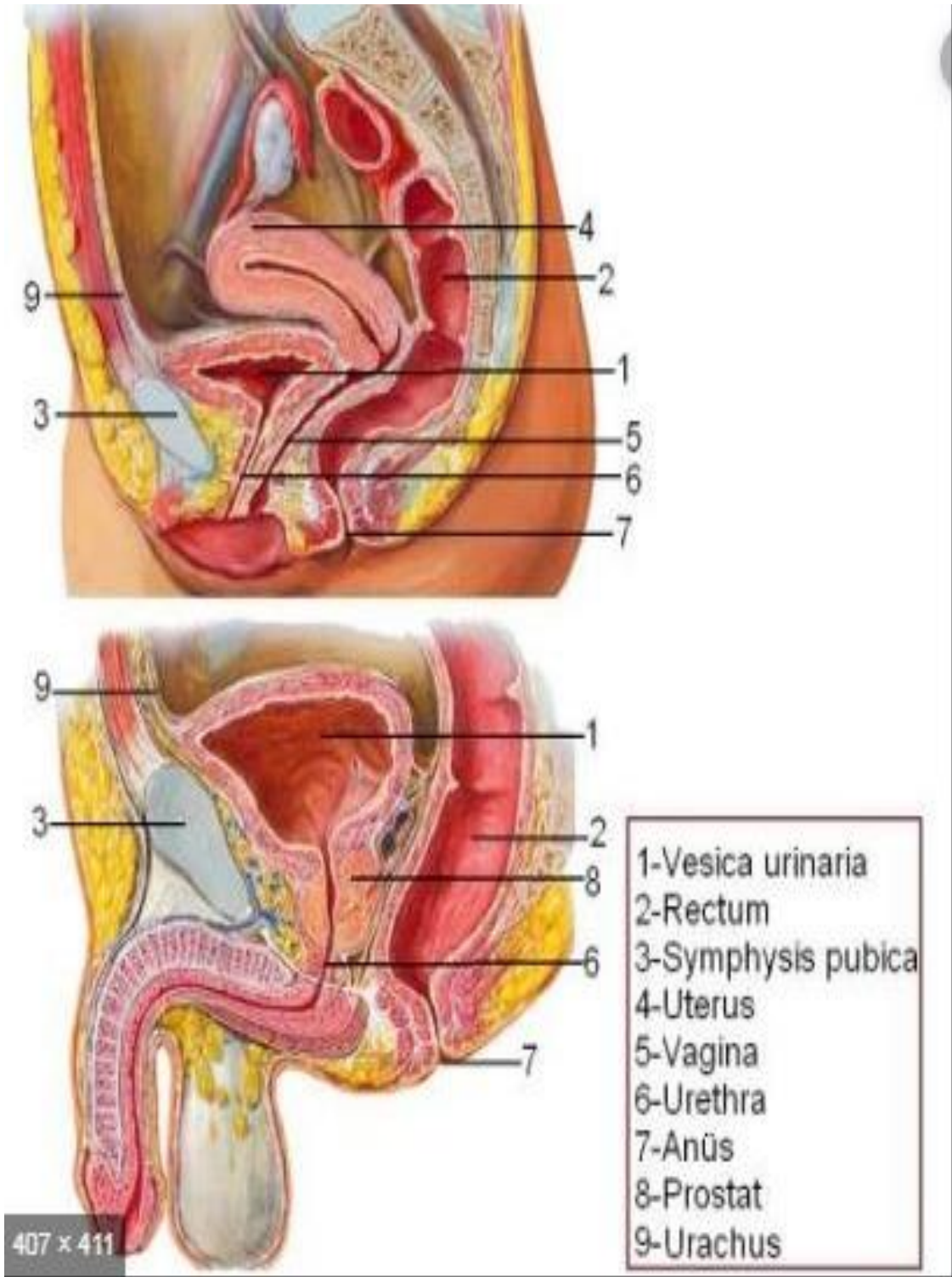
2.1.1.1 Mesane

Mesane bir depo organıdır ve böbrekler üreterler aracılığıyla gelen idrarı, vücut dışına atıncaya kadar depolayan bir organdır. Mesane içi boş, kastan ibaret bir organ olup yetişkinlerde 350-550 ml kapasiteye sahiptir (6).



Resim 1. Mesanenin kadın ve erkekte koronal kesitli makroskopik görüntüsü. (Netter anatomiden alınmıştır).

Mesane, erişkinlerde pubis kemiklerinin arkasında yer almakatadır. Boş durumda iken simfizispubisin arkasında yer almakta olup üçgen piramit şeklindedir. Bunun aksine dolduğunda simfizis pubisin üstüne yükselebilir ve elle muayene edildiğinde kolaylıkla palpe edilebilir. Mesane süperior yüzeyi apeks olarak adlandırılır ve urakusla ilişkilidir. Mesane embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibrotik chorda urachii ile göbeğe bağlanır. Kadınlarda mesane tabanı uterus ve vajen ön duvarı ile komşu olup aralarında gevşek bir bağ dokusu vardır. Erkeklerde ise rektumla komşudur ve aralarında Denonvillier fasyası vardır (6). Mesanenin süperior yüzü peritonla kaplıdır. Periton posteriordaseminal veziküllere kadar uzanır ve rektum önünde rektovezikal boşluğu oluşturmak için peritonla birleşir. Mesanenin tabanı seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve terminal üretere komşudur. Antero-inferior ve lateralde retropubik ve perivezikal yağ dokusu ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvara komşudur. Bu alan fasyal bir aralık olup Retzius aralığı olarak adlandırılır. Santorini pleksusu bu aralıkta yer alır(6).



Resim 2. Mesane ve komşulukları (Netter anatomi den alınmıştır).

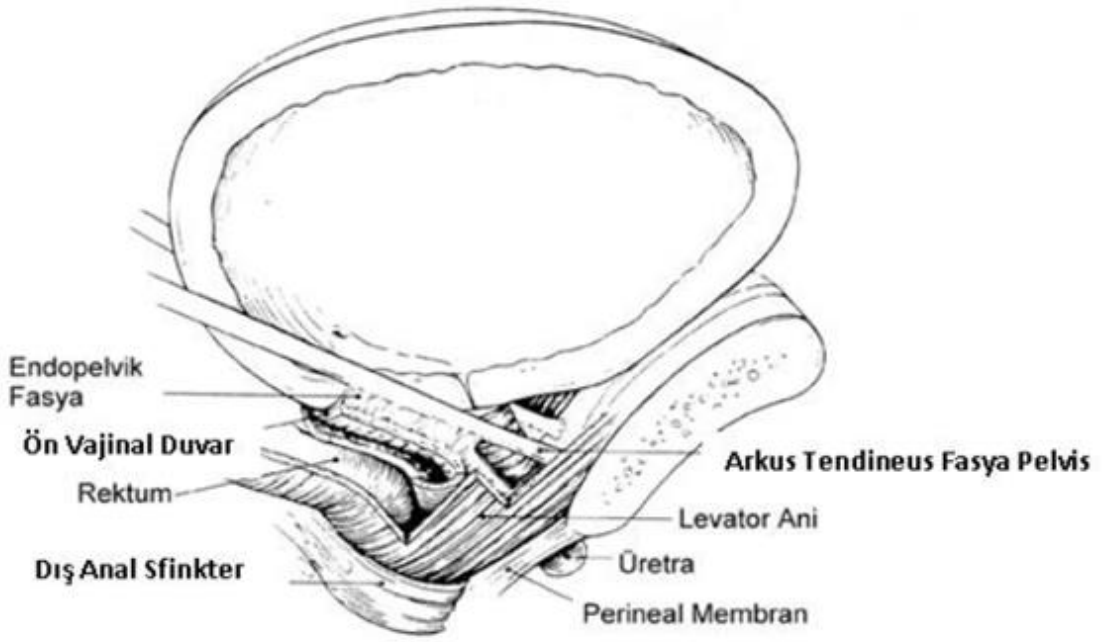
Üreter orifisleri, mesane boynu ve bunlar arasında uzanan trigon mesane tabanını oluşturur. Mesane duvarından gelen kas lifleri arka orta kısımda trigonu oluşturur. Trigon, yukarıda iki üreter orifisi, aşağıda internal üretral meatustan oluşan üçgen şeklinde bir bölgedir. Her iki üreterin distalindeki kasların uzantıları ince bir musküler yaprak oluşturmak üzere birleşirler. Buna trigonal kas (superfisyal trigon) denir. Bu kas trigonu kaslar ve vezikoüreteral bileşkeye doğru sonlanır. Trigon dolma esnasında düz olarak sabit iken, işeme esnasında detrusorun kontraksiyonu ile değişip koni şeklini alır. Bu olay, dolum esnasında mesane çıkışını kapamaya, işeme esnasında da açmaya yardımcı olur (6, 7).

2.1.1.2 Üretra

İdrarın mesaneden vücut dışına atıldığı yoldur. Kadında mesane boynundan başlayıp vajinal vestibule uzanan üretra mesafesi 4 cm uzunluğunda ve 8 mm çapında olup klitorisin yaklaşık 2,5 cm altında vajen ön duvarına açılır. Distal 2/3'lik kısmı vajen ile birleşmiş olup bu bölümlerin embriyolojik kökeni ortaktır. Miksiyon dışında lümeni yıldız şeklinde olup kapalıdır ancak erkek üretrasına göre çok daha fazla genişleyebilir. Erkeklerde ise mesane boynundaki internal orifisten penisteki eksternal meatusa kadar uzanan mesafedir ve yaklaşık 18-20 cm uzunluğundadır. Prostatik, membranöz, bulber ve penil olmak üzere 4 bölümden oluşur (8, 9).

2.1.1.3 Pelvik Taban

Pelvik taban, bulbokavernosus, transversus perinei superfisiyalis, perinei profundus, ischiocavernosus, levator ani kasları ile bu kasların fasyalarından ve aradaki bağ dokularından meydana gelir. Kadınlarda rektum, üretra ve vajina; erkeklerde rektum ve üretra bu bölgeden dışarı açılır (7, 8, 9).



Şekil 1. Pelvik taban kasları ve organları (Campell Üroloji' den alınmıştır).

2.2 Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi

Alt üriner sistem hem otonomik hem de somatik sinir sisteminden afferent ve efferent sinirler alır ve normal fizyolojisi için otonomik, somatik ve santral sinir sistemlerinin uyum içinde çalışması gerekir. Alt üriner sistem fonksiyonları olan idrarı depolama ve işeme spinal kord ve beyindeki merkezlerden kontrol edilir. İşeme spinal kordun lumbosakral bölgesindeki otonomik ve somatik efferent innervasyonun birleşmesinden kaynaklanır. Bu birleşme işeme aktivitesini kontrol etmek için gereklidir. Alt üriner sistem, parasempatik, sempatik ve somatik sinir sistemini içeren üç periferik sinir tarafından innerve edilir (10).

2.2.1 Parasempatik İnnervasyon

Depolanmış olan idrarın vücut dışına atılmasında etkili olan sistemdir. Parasempatik innervasyon, sakral 2-4. segmentlerindeki parasempatik liflerden kaynaklanarak pelvik pleksusa yayılır ve mesane duvarındaki pelvik ganglionlarda sonlanır. Bu

gangliyonlardaki uyarılma asetil kolin reseptörlerinde aktivasyona neden olur ve bu da mesanenin kasılmasını ve mesane boynu ve üretranın gevşemesini sağlar (10, 11).

2.2.2 Sempatik İnnervasyon

Parasempatik sistemin aksine, idrar depolanmasında etkilidir. Sempatik lifler torakal 11-12 ve lomber 1-2 kaynaklıdır. Sempatik innervasyonun asıl etkisi, parasempatik yolları spinal ve gangliyonik seviyelerde inhibe ederek mesane tabanı ve üretrayı kasmaktır. Aksonlar splanknik sinirler ile spinal korddan ayrıldıktan sonra, ya inferior mezenterik gangliyonlar ve hipogastrik sinir üzerinden ilerlemeyerek ya da paravertebral zincirden lumbosakral sempatik zincir gangliyonuna geçerek pelvik sinire girmektedir. Böylece sempatik uyarılar hem hipogastrik sinirde hem de pelvik sinirde taşınmaktadır. Hipogastrik sinir içinde sadece sempatik efferent ve afferentler vardır. Bu nöronlar pelvik sinirlerle birleşerek pelvik pleksusu oluştururlar. Pelvikpleksüs üst vajen, mesane, proksimal üretra ve üreterin alt kısmını innerve eder (11).

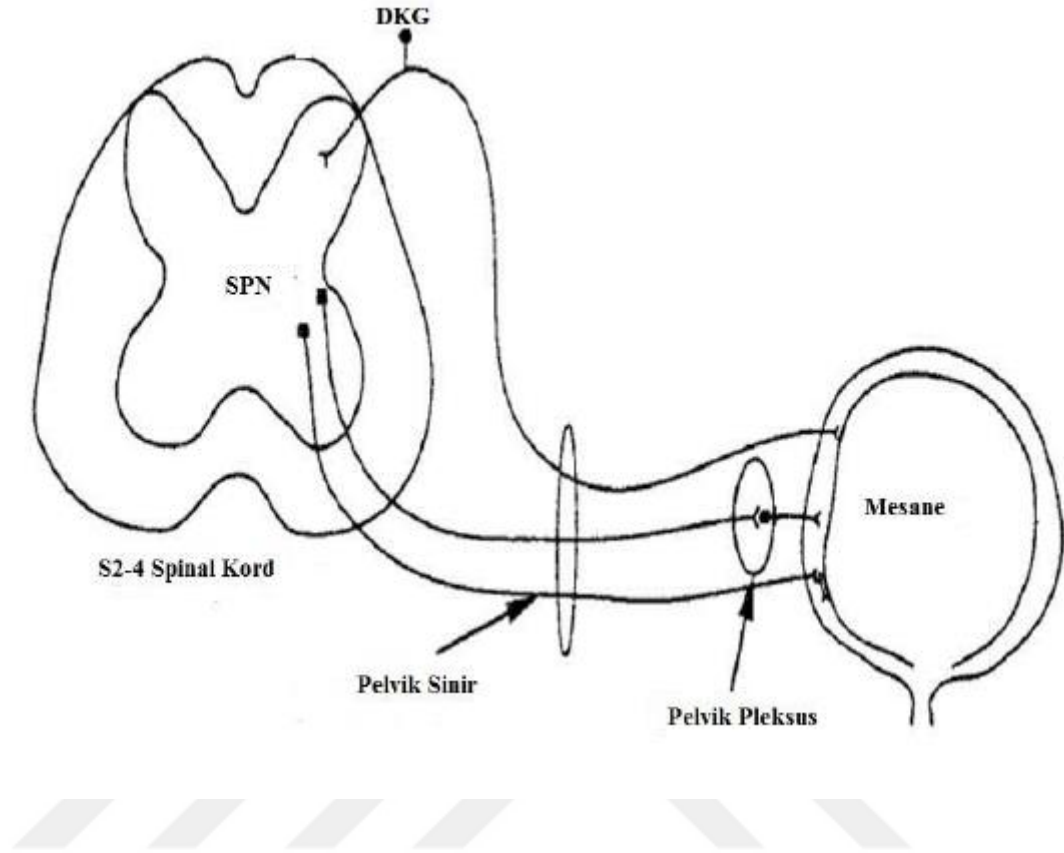
2.2.3 Somatik İnnervasyon

Üretral sfinkterin ve bazı perineal kasların somatik innervasyonu S2-S4 seviyesinde ön boynuzunda Onuf çekirdeği olarak bilinen bir bölge olan sakral spinal korda yerleşmiş motor nöronlardan köken alır (12). Pudental sinir dış üretral sfinkterin kasılmasını sağlar. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolini kullanırlar. Somatik efferent yolun sinir sisteminin olgunlaşması ile birlikte işemenin istemli hale gelmesinde büyük öneme sahiptir. İşeme pudental sinir uyarısı ile baskılanabildiği gibi, pelvik tabanı gevşeterek az miktarda mesane içi idrar hacminde bile başlatılabilir (13).

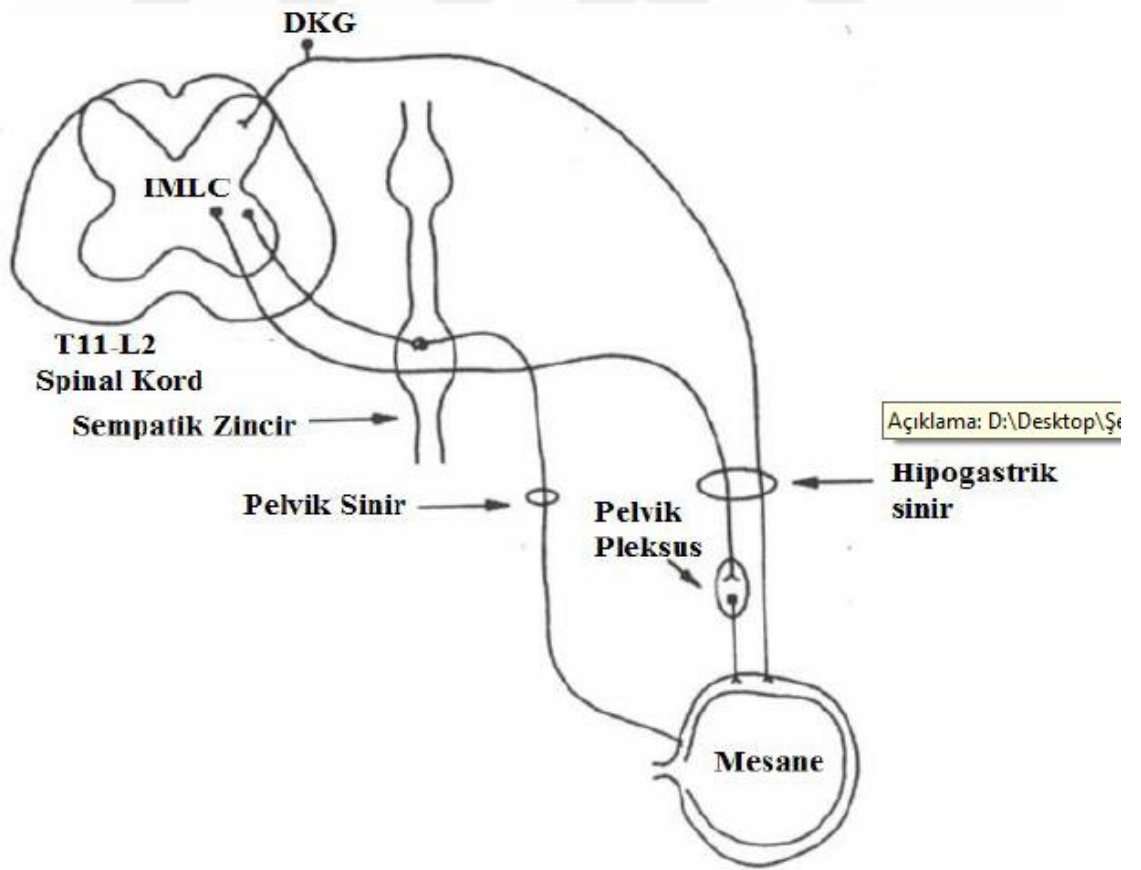
2.2.4 Afferent İnnervasyon

Mesane kasılmasının derecesini ve mesanedeki idrar miktarına ait alt üriner sistemden aldıkları bilgileri lumbosakral spinal korda iletirler. Afferent sinirler, spinal kordun lumbosakral seviyesinde bulunan arka kök gangliyonlarından kök almakta ve pelvik sinir aracılığıyla taşınmaktadır. Somatik afferentler parasempatik afferentlerle aynı

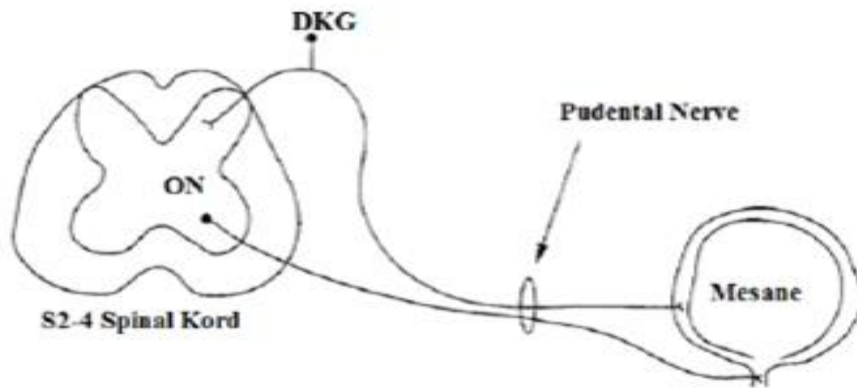
alandadır.(14)



Şekil 2 . Mesane ve üretranın parasempatik ve sempatik innervasyonu (SPN: Sakral parasempatik nukleus; DKG: dorsal kök ganlion)



Şekil 3 . Mesane ve üretranın afferent ve efferent innervasyonu (Neurophysiology of Micturition and Continence in Women. IntUrogynecol J. 1997; 8: 85-97' den alınmıştır) (IMLC: Intermediolateral cell column; DKG: dorsal kök ganglion)



Şekil 4. Mesane ve üretranın somatik innervasyonu. (Neurophysiology of Micturition and Continence in Women. Int Urogynecol J. 1997; 8: 85-97'den alınmıştır) (DKG: Dorsal kök ganglion; ON: Onuf nükleusu.)

2.3 İşeme Fizyolojisi

Mesanenin idrarı depolama ve boşaltma olmak üzere 2 tane önemli görevi vardır. Bu iki safha birbiri içine geçmiş önemli ve karmaşık olaylardır. Depolama safhası mesanenin düşük basınçlı olduğu yani gevşediği dolma evresidir. Depolama fonksiyonunun bozuklukları, AAM semptomlarının parçası olan sıkışma, sık idrara çıkma ve sıkışma tarzı idrar kaçırma gibi alt üriner sistem semptomlarının gelişmesi ile sonuçlanır (15). Boşaltım evresi için de, uyumlu bir mesane kontraksiyonu ve üretranın açılması gerekmektedir. Bu evrede meydana gelen sorunlar ise, idrar yaparken duraklama, zayıf idrar akımı, rezidü idrar hissi ve terminal damlama ile sonuçlanır. Mesane dolumu pasif bir olay olup, bu süreçte istemsiz mesane kasılmalarının olmaması ve mesane içi basıncın düşük tutulması gerekmektedir. İdrar depolanması boyunca mesaneye parasempatik uyarı girişi yoktur. Sempatik innervasyon sayesinde parasempatik ganglionda inhibisyon meydana gelir ve bunun sonucu olarak mesane detrüsor kasılması engellenir (16). Mesanenin dolması ile meydana gelen sinirsel uyarılar parasempatik ve sempatik afferent lifler aracılığıyla, çocuk yaşlarda işemenin sakral merkezi olan S2-S4 segmentlerine iletilirler. Burada oluşan parasempatik aktivite efferent liflerle mesaneye iletilir ve bu uyarı ile detrüsor kasılarak mesaneyi boşaltır. Çocukluk döneminde serebral korteks işeme üzerine etkili olmadığından işeme bu refleks ile gerçekleşir (17). İlerleyen yaşla beraber merkezi sinir sistemi işeme kontrolünü sağlayan merkez haline gelir ve daha çok inhibisyon yöntemi ile gerçekleşir. Korteksi etkileyen sorunlarda AAM görülmesi bu inhibisyonun ortadan kalkmasından kaynaklanmaktadır. Sempatik hakimiyet mesanenin dolmasını, parasempatik sistem boşalmasını sağlar (18).

2.4 Aşırı Aktif Mesane Sendromu

Aşırı aktif mesane sendromu, metabolik ya da patolojik bir durum olmaksızın, sıkışma inkontinansı olsun ya da olmasın ani olarak idrara sıkışma hissi, idrar sıklığının artması (≥ 8 /gün) ve noktüri (≥ 2 /gece) semptomları ile tariflenen bir sendromdur (19). AAM prevalansı yüksek bir hastalık olup, dünya çapında milyonlarca insanı etkilediği bilinmektedir(20). Yukarıda da bahsedildiği gibi, depolama fonksiyonunun bozuklukları, AAM semptomlarının parçası olan sıkışma, sık idrara çıkma ve sıkışma tarzı idrar kaçırma gibi alt üriner sistem semptomlarının gelişmesine yol açar. Sıkışma tarzı idrar

kaçırma olabilir veya olmayabilir. AAM tanısı koyabilmek için kanıtlanmış bir üriner sistem enfeksiyonu veya başka bir patoloji (mesane taşı, mesane tümörü) olmamalıdır.

Sıklıkla AAM yerine kullanılan aşırı aktif detrusor (AAD) terimi ise daha farklı bir anlam taşır ve ürodinamik bulgulara göre tanımlanabilir. AAD fonksiyonu bir ürodinamik test bulgusu olarak kabul edilmektedir ve sistometri sırasında meydana gelen istemsiz detrusor kasılmalarını tariflemek için kullanılır (21).

Sık idrar gitme, gece idrara kalkma ve sıkışma hissi AAM'nin en sık görülen semptomlarıdır. Sıkışma tarzı idrar kaçırma hastaların %36'sında görülmesine rağmen en can sıkıcı semptomdur (22). Tipik semptomları arasında işeme sayısının genellikle 8'den fazla olacak şekilde artması yer alır. Genel olarak 24 saatte 8'den fazla işeme, AAM tanısı ile uyumlu olarak değerlendirilir ve birçok çalışmaya hasta dahil etme kriteri olarak değerlendirilir.

2.4.1 Etiyoloji ve Fiziopatogenez

AAM patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da multifaktöryel etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir ve çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Bunlar miyojenik, nörojenik ve periferik otonom aktivite ile ilgili teorilerdir.

Nörojenik hipoteze göre, sinirler aracılığıyla mesanede meydana gelen uyarılar, detrusör aşırı aktivitesine neden olmaktadır. Santral sinir sisteminde meydana gelen patolojiler ya da periferik afferent sinirlerin hassasiyetini arttıran çeşitli nedenler mesane üzerindeki bu uyarılara neden olur (23). Miyojenik hipotezde, detrusor kasında spontan kasılmalarla, kas hücreleri arasındaki etkinliği gelişmiş aktivite artışının birleşmesi ile oluştuğu savunulmaktadır (24).

2.4.2 Tanı

Hasta değerlendirmesinde, tüm hastalarda olduğu gibi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene önemlidir. Hasta hikayesi sorgulanırken, işeme sıklığı, sıkışma hissi, noktüri, varsa idrar kaçırma tipi, semptomların şiddeti ve semptomları arttırıp azaltan sebepler sorgulanmalıdır.

AAM'nin tanısını koyabilecek objektif ve noninvaziv bir tanı yöntemi olmadığından hastalara bazı formlar doldurtularak yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılabilir. Bu formların özellikle tedaviden önce doldurtulması tedaviden sonraki ile karşılaştırma açısından önem taşımaktadır. Böylece hastanın tedaviye yanıtı değerlendirilebilir. Can ve ark. (25) tarafından Türkçe'ye de validasyonu da yapılmış olan inkontinans etki anketi (Incontinenceimpactquestionnaire; IIQ-7) ve üriner bozukluk göstergesi (Urinarydistressinventory; UDI-6) sorgu formları ile Coyne ve ark. (26) tarafından 2002 yılında tanımlanmış olan AAM Validasyon-8 (OAB-V8) sorgu formu bunlardan bazılarıdır.

Ürodinami mesanenin idrar depolama ve işeme fonksiyonlarının değerlendirildiği üretral kateterizasyon gerektiren bir incelemedir. Bir ürodinamik incelemede 3 basınç ölçülür; mesane içi basıncı, karın içi basıncı ve detrusor basıncıdır (27). Aynı zamanda üroflovmetri, sistometri, üretral basınç akım çalışmaları, elektromyelografi ve videoürodinami gibi bölümler vardır. Her hasta için ürodinamik tetkik klinik duruma göre istenmelidir, çünkü ürodinami AAM tanısında ilk basamak tanı yöntemlerinden değildir ve konservatif tedavi uygulanan hastalarda tedaviye cevap alınamaması durumunda yapılmalıdır (28).

2.4.3 Tedavi

AAM öncelikle yaşam kalitesini bozan bir hastalık olup, genellikle ölümcül sonuçları olmadığı için tedaviye başlarken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın gerçekten tedaviye ihtiyacı olup olmadığı ve tedaviyi isteyip istemediği, eğer istiyorsa ne tür bir tedavi istediği değerlendirilmelidir. AAM hastalarının %76'sı tanı almasına rağmen uzun dönemde tedavisiz kalmaktadır. Hastanın doğru değerlendirilmesi ve hastaya zaman ayırarak hastanın bilgilendirilmesi hastanın tedavi yöntemlerine olan uyumunu artıracaktır (29).

AAM'de Tedavi Seçenekleri ;

2.4.3.1 Davranış Tedavileri

AAM'de tedavi denilince her ne kadar akla ilk önce antikolinergikler başta olmak üzere ilaç tedavisi gelmekte ise de konservatif tedavilerin en az ilaç tedavisi kadar etkin olduğu unutulmamalıdır.

Konservatif tedaviler; yaşam tarzı değişiklikleri, davranış tedavileri ve idrar kaçırma önlemleri olarak sınıflandırılabilir.

2.4.3.1.1 Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2.4.3.1.1.1 Diyet Alışkanlıkları

Günlük diyet alışkanlıklarının düzenlenmesi AAM semptomları azaltılabilir (30, 31, 32).

a. Sıvı Alımının Düzenlemesi

Yetersiz sıvı alımı veya sıvı kısıtlaması, idrar konsantrasyonunun artmasına ve mesane mukozasını uyararak sıkışma, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Günlük sıvı alımı en az 1500 ml olarak tavsiye edilmektedir. AAM hastalar uygun, yeterli ve düzenli sıvı almaları konusunda bilgilendirilmelidir (33).

b. Mesane İrritanlarının Etkisi

Yiyecek, içecek ve bazı ilaçların içerisinde bulunan kafein, detrüör üzerine uyarıcı etkisi ile detrüör basıncını arttırarak AÜSS'nı etkilediği bilinmektedir. EAU kılavuzlarında kafein tüketiminin azaltılmasının sıkışma ve sık idrara çıkma gibi semptomları azaltacağından önerilmektedir. Alkolün sahip olduğu diüretik etki sık idrara çıkma ve noktüriye neden olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, yapay tatlandırıcıların (aspartam vs.) ve bazı yiyeceklerin (aşırı baharatlı gıdalar, turunçgiller, domates vs.) diyetten çıkarılmasının AAM semptomlarının düzelmesinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (33).

2.4.3.1.1.2 Obezite

Obezitenin idrar kaçırmada bir risk faktörü olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Kilo verme, AAM'li ve idrar kaçırmaya olan obez kadınlar için kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. %5'in üzerinde bir kilo kaybının üriner inkontinansı düzelttiği bildirilmiştir (34, 35).

2.4.3.1.1.3 Sigara

Sigaranın bırakılması genel sağlık açısından çok önemli olmasıyla birlikte şiddetli üriner inkontinansla faydalı olabileceğine ait bazı çalışmalar bulunmasına rağmen hafif orta şiddetli inkontinansla yeterli bulgular mevcut değildir (36).

2.4.3.1.1.4 Bağırsak Düzeni

Kabızlığı olan ve defekasyon esnasında zorlanma ile kadınlarda AÜSS arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur. Bu ilişki, pelvik tabanda konstipasyonla indüklenen progresif nöropatiye bağlanmıştır. Bu veriler ışığında konstipasyonun AAM konservatif tedavisinin bir parçası olması gerektiği ve multimodal tedavilere gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır (37).

2.4.3.1.2 İşeme Programları

Programlanmış işeme ve alışkanlık eğitimi içeren işeme programları için sistematik bildiriler yayınlamıştır. Bu işeme programlarının her biri, işeme sırasında aile fertlerine veya profesyonel bakım hizmeti verenlere ihtiyaç duyma olarak tanımlanan, bakım hizmeti bağımlı programlardır (38).

2.4.3.1.2.1 Bağımlı Programlanmış İşeme Programları

Bu program programlanmış zamanlarda tuvalete gidilmesini sağlayan, basit bir başlangıç yaklaşımıdır. Hasta önceden planlanmış bir programa göre tuvalete giderse, idrar kaçırmaya görüleceği anda mesane boş olacaktır (39).

2.4.3.1.2.2 Alışkanlık Eğitimi

Alışkanlık eğitimi, kişinin 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.

2.4.3.1.2.3 Bağımsız Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi, hasta tarafından 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. Bu programının amacı; sıkışmayı kontrol ederek ve işeme sıklığını

azaltarak AAM'yi azaltmak, mesane kapasitesini arttırmak, kaçırmayı engellemektir. Mesane eğitim programında hastalara yapması gereken eylemler öğretilir. Bu eylemler şöyle özetlenebilir; 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 kısırmalısınız.

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 kaçırmaya neden olan bu spazmlardır (40).

2.4.3.1.2.3 Pelvik Taban Kas Eğitimi ve Rehabilitasyonu

2.4.3.1.2.3.1 Pelvik Kas Egzersizleri

Arnold Kegel levator ani kası ile ilgili bir kasılma programı uygulayarak ilk kez pelvik kas egzersizlerini tanımlamıştır. Bu egzersizlerin amacı üretral sfinkter ve detrüsör kasının desteğini arttırarak idrar kaçırmayı engellemektir. Bu kasın devamlı, düşük yoğunluktaki kasılmaları genel bir destek ve üretral kapanma basıncının devam ettirilmesini sağlar (41, 42).

2.4.3.1.2.3.2 Elektiriksel Stimülasyon (Yüzeyel Elektrot)

Yüzeyel elektrotlarla elektiriksel stimülasyon vajinal, anal, perine ya da suprapubik bölge derisi üzerinden uygulanabilir. Stimülasyonun süreleri ve uygulanış şekilleri çalışmalarda farklılıklar gösterebilir. Üriner inkontinansın düzeltilmesinde antimuskarinik ilaçlardan daha etkili olmadıkları bildirilmektedir (40).

2.4.3.2 Posterior (percutaneous) Tibial Sinir Stimülasyonu

Posterior tibial sinirin elektriksel stimülasyonu ile sakral işeme merkezi S2-S4 sakral sinir pleksusu yoluyla uyarılır. Posterior tibial sinir stimülasyonu medial malleola yerleştirilen 34-G iğne ile sinirin uyarılmasıdır. Genellikle 30 dakika 12 hafta boyunca uygulanır. Üriner inkontinanstaki antimuskarinik tedavilerden yarar görmeyen hastalarda etkin olduğu ancak tolterodin den daha etkili olmadığı bildirilmektedir (43, 44).

2.4.3.3 Oral Medikal Tedaviler Alt Üriner Sistemin Farmakolojisi

Mesane adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilir. Mesane boşaltımında parasempatik sistem esas sorumlu sistem, asetilkolin ana nörotransmitterdir. Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır, purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler (45).

2.4.3.3.1 Adrenerjik Yollar

Alfa1 adreno reseptörlerin (alfa1A ve alfa1D) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar ve detrüör aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde alfa1 adreno reseptör yoğunluğunda bir artış olduğu gösterilmesine rağmen bazı araştırmacılar bu artışın olmadığını bildirmişlerdir. İnsan detrüör kasında beta1, beta2 ve beta3 olmak üzere 3 tip beta adreno reseptör gösterilmiştir. Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme beta3 adreno reseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir. Beta3 adreno reseptörlerin, insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörler olduğu düşünülmektedir. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında beta adreno reseptörler adenil siklazı aktive ederek cAMP arttırırlar. cAMP proteinkinazA'yı aktive ederek detrüör kasında gevşemeye yol açar (45, 46, 47).

2.4.3.3.2 Kolinerjik Yollar

Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. Muskarinik reseptörlerin M1, M2, M3, M4, M5 olmak üzere beş alt tipi bulunmaktadır. En fazla M2 reseptör, daha sonra M3 reseptör sık görülür. 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 güçlüğü kasılır(45, 46, 47).

2.4.3.3.3 Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yollar

Detrüsör aşırı aktiviteli hastalarda atropin direnci görülmesi ile birlikte aşırı aktif mesane patofizyoloji işindeki diğer mekanizmaların rolü tartışılmaya başlanmıştır. Bilindiği gibi atropin elektriksel kasılmaların %95'ten fazlasını inhibe eder, bu da %5 civarında başka mekanizmaların rolü olduğunu göstermektedir (48).

2.4.3.3 .4 Nitrik Oksit (NO)

Mesanenin gevşemesinde doğrudan bir etkisi olmamasına rağmen parasempatik aktivasyonu inhibe ederek sempatik aktivitedeki uyarıya ikincil olarak proteinkinazG yoluyla detrüsör kasında kalsiyum duyarlı kontraktıl elementlerin desentizasyonu ile mesane gevşemesine neden olur (45, 46, 47).

2.4.3.3.5 Purinerjik sistem ve ATP

ATP salınımı detrüsör kasının mekanik olarak gerilmesi ve elektriksel uyarıyla uyarılması ile salınarak işemenin başlatılmasında rol alır. ATP purinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinden etki eder. Anormal purinerjik ileti aşırı aktif mesanenin oluşmasında rol oynayabilir (46, 47).

2.4.3.3.6 Histamin ve Serotonin

Histamin detrüsör kasındaki H-1 reseptörleri, serotonin ise 5-HT₂ reseptörleri aracılığıyla mesanenin kasılmasında etkilidir. 5 HT₂ reseptörlerinin uyarılması ise ya direkt olarak mesane düz kasına etki ile ya da mesanedeki otonomik innervasyon yoluyla indirekt etki göstererek kontraksiyona neden olur (46, 47).

2.4.3.4 Antimuskarinik (antikolinerjik) İlaçlar

Antimuskarinik ilaçlar AAM tedavisinde en sık kullanılan medikal tedavi seçeneğidir (49). İlk kullanılmaya başlayan antimuskarinikler propantelin, iavoksat, methanthelin, emepronium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinin'dir. Hiyoisiyamin sık idrara gitme ve sıkışma hissini azaltır ancak sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Propantelinin etkisi için yüksek ilaç dozu gerektirmesi, yarı ömrünün kısa olması nedeniyle az kullanım alanı bulmuştur (50).

Yeni kuşak antimuskarinik ilaçlar her geçen gün geliştirilmekle birlikte Oksibutinin, Tolterodin, Trospium, Propiverin, Darifenasin, Solifenasin ve Fesoterodin günümüzde kullanılmaktadır.

Genel olarak antimuskarinikler tersiyer ve kuarterner aminler olmak üzere 2'ye ayrılır. Tersiyer aminler, lipofiliktir, iyi emilirler ve santral sinir sistemi (SSS)'ne geçebilirler. Kuarterner aminler (Trospium) iyi emilmezler, SSS'ne geçmeleri sınırlıdır, SSS yan etkileri daha az rapor edilmiştir. Çoğu karaciğerde P450 enzim sistemiyle elimine edilirler. Ancak Trospium renal tubullerden sekresyona uğrar. Genel olarak organ selektivitesi yetersizdir. Mesanenin dolum fazında parasempatik aktivite olmamasına rağmen, antikolinerjikler temel olarak mesanenin dolum fazında etkilidirler. İlk idrar hissini geciktirir istenmeyen mesane kasılmalarının sıklığını ve sıkışma hissini azaltıp fonksiyonel kapasiteyi artırır. Kompetitif antagonist oldukları için işeme anında meydana gelen aşırı asetilkolin salınımı nedeniyle bu anda etkileri zayıflar ve işemeyi etkilemezler. Dar açılı glokomu, idrar retansiyonu ya da detrusor yetmezliği, intestinal obstruksiyonu, Myastenia gravis ve aritmileri olan hastalarda kontrendikedir. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kaşıntı, konstipasyon, baş ağrısı, bulanık görmedir. Bu yan etkiler antikolinerjiklerin tüm vücutta dağılım gösteren muskarinik reseptörlere olan afinitelerinden kaynaklanmaktadır. Ağız kuruluğu % 4-70 gibi geniş bir oranda görülür ve parotis bezindeki M3 reseptörlerin etkilemesi nedeniyle ortaya çıkar (50, 51, 52).

Darifenasin, fesoterodin, solifenasin ve tolterodinin artan dozları ile ağız kuruluğu artarken oksibutinin ve propiverinin artan dozları ile artmaz. Günümüzde kullanılan ve Avrupa ve Amerika kılavuzlarında kanıt düzeyi 1 ve öneri derecesi A olan antimuskarinikler; oksibutinin, tolterodin, trospiyum, fesoterodin, darifenasin, propiverin ve solifenasindir (53, 54).

Günümüzde antikolinerjiklerin etkinlik açısından birbirlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Antikolinerjiklerin kalp hızı ve QT üzerine etkileri nedeniyle yaşlı popülasyonda kullanımında dikkat edilmelidir. Muskarinik reseptörlerin tüm alt grupları beyinde mevcuttur. M1 reseptörleri özellikle hafıza ve öğrenmede önemlidirler. Yaşlanma ile santral sinir sisteminin kolinerjik aktivitesi azalır. Bu nedenle antimuskarinik ilaçlar genç hastalardan farklı santral sinir sistemi etkilerine neden olabilir. Oksibutinin kan beyin bariyerini en fazla geçen moleküldür ve M1 ve M3

reseptörlerine selektivitesi vardır. Oksibutininden sonra en fazla kan beyin bariyerini geçen tolterodindir. Darifenasin ve trospium ise kan beyin bariyerini geçmediği rapor edilmiştir (55, 56).

2.4.3.5 AAM Tedavisinde Cerrahi Tedavi

2.4.3.5.1 Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Botulinum toksini, anaerobik gram pozitif bir bakteri olan Clostridium Botulinum tarafından üretilen bir proteindir. Bilinen en güçlü nörotoksindir. Kontamine gıdalardan (özellikle evde hazırlanmış konserve besinler), et, sosis, gastrointestinal yolla bulaş sonrası veya infantlarda gastrointestinal kolonizasyona da mevcut açık yaraların bu bakteri ile enfekte olması ile klinik bulgular kendini gösterir. Kontaminasyondan ortalama 2 gün sonra yorgunluk, çift görme, göz kapaklarındaki düşüklük, yutma ve konuşma güçlüğü ile kendini belli eden klinik bulgular, hastalığın şiddetine göre solunum kaslarını felç ederek ölüme bile neden olabilir (57). Ondokuzuncu yüzyılda yaşanan besin zehirlenmelerinin; genellikle ev yapımı sosislerden kaynaklandığının bulunmasından sonra, Latince'de 'Botulus' sosis anlamına geldiğinden bu toksine 'sosis zehiri' anlamına gelen 'Botulinum toksini' adı verilmiştir. Botulinum toksininin 7 alt tipi tanımlanmıştır, ancak en sık A ve B alt tipleri kullanılmaktadır. Tedavi amacı ile üretilen ve piyasada Botulinum toksinin farklı tiplerini içeren (Botox, Dysport®, Myobloc®, Xeomin®, Prosigne®, PurTox®) preparatlar bulunmaktadır (58, 59).

Ülkemizde botulinum toksininin Botox® ve Dysport® formları mevcut olmakla birlikte Xeomin®'in de yakın zamanda piyasada olması beklenmektedir. Modern tıbbın geçmişinde tedavi amacı ile yaklaşık 35 yıldır yer alan Botulinum toksini kozmetik, nörolojik, göz hastalıkları gibi birçok dalda kullanıldığı gibi ürolojinde kullanım alanına girmiştir. İlk kez 1820'li yıllarda henüz Botulinum toksini olduğu tespit edilmeden önce Justinus Kerner tarafından vücutta çeşitli salgıların bu zehirin kullanılması sonucu azaltılabileceği öne sürülmüştür (60). Bu saptamadan yaklaşık 200 yıl sonra bugün Botulinum toksin hemen her alanda kullanılmakta ve tıpta kullanım alanları her geçen gün heyecan verici şekilde artmaktadır. Ürolojide kullanımı ilk zamanlar detrusör sfinkter disinerjisi için olsa da, son yıllarda; detrusör aşırı aktivitesi, farmakoterapiye dirençli nörojen -idiyopatik aşırı aktif mesane, interstisyel sistit, çocuk işeme disfonksiyonları ve kronik pelvik ağrı gibi pek çok rahatsızlıklarda kullanımı hızla artmaktadır (61).

2.4.3.5.2 Botulinum Toksinin Yapısı Ve Etki Mekanizması

Toksin yapısal olarak, 50 kDa'lık hafif bir zincirle 100 kDa'lık ağır bir zincirin disülfid bağlarıyla birleşmesi ile oluşan polipeptit bir zinciridir. Tedavide en önemli farklılık toksinin kullanılan serotipleri ile ilişkilidir. Şuana kadar A ve B serotipleri piyasada bulunmaktadır. İlaç formlarında hazırlanırken çeşitli ek moleküllerle; ağrı azaltıcı, doku geçiş arttırıcı ya da antijenite özellikleri de değişir (62). Nöral transmisyonunda asetilkolin en önemli moleküllerden birisidir. Asetilkolin moleküllerinin presinaptik alana boşalmasında çeşitli füzyon proteinleri (SNAP-25, VAMP, Syntaxin) rol almaktadır. Botulinum toksinin farklı alt tipleri yapısal olarak aynı olsa da, serolojik ve antijenik yönden farklılık gösterir. Bu durum presinaptik alanda farklı füzyon proteinine bağlanarak etki göstermesinden kaynaklanmaktadır. Toksin etkisini kolinerjik sinir uçlarında presinaptik olarak asetilkolinin salınımını inhibe ederek göstermektedir (63). Botulinum toksin hedef bir dokuya enjekte edildiğinde tipik bir selektivite göstererek kolinerjik sinir terminaline ulaşır. Daha sonra toksin, yapı içine internalize edilir ve burada asetilkolin kesesini intraselüler alandan sinaptik aralığa taşıyan önemli bir protein zincirinin halkalarını kırar. Bu taşıyıcı protein "soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor" (SNARE) proteini olup botulinum toksin farklı serotiplerinin hedefidir. Farklı serotipler farklı SNARE proteinlerini hedef alırlar. Botulinum toksin-A, C ve E; SNARE 25'i, F ise başka bir proteini hedef alır. SNARE protein yıkımı sonrası asetilkolinin sinaptik aralığa taşınması bloke olur. Bu da kas-sinir kavşağında asetilkolin salınımının inhibe edilmesini sağlar. Botulinum toksin etkisi sürekli değildir. Botulinum toksin kolinerjik sinapsı bloke ettiğinde nöron daha sonra yeni sinapslar oluşturur. Bu oluşumlara tomurcuklanma denir. Başlangıçta, botulinum toksinin etkisinin bu yolla azaldığı ya da bittiği düşünülmüş ancak daha sonra bunun geçici olduğu ve aslında orijinal sinapsların yeniden oluştuğu ve tomurcukların ortadan kalktığı anlaşılmıştır. Bu nedenle botulinum toksin nöromodülatör olarak da adlandırılır (64, 65).

Botulinum toksinin etkisi uygulandığı bölgeye bağlı olarak intramüsküler bir enjeksiyondan 2-3 gün sonra ortaya çıkar. İki haftada maksimum etkisine ulaşır ve 2.5 ay sonra kademeli olarak etki azalmaya başlar. Glandüler yapı içine enjeksiyon ile uygulanan Botulinum toksinin etkisi 6 ya da 9 aya kadar uzayabilir (66). Botulinum toksin etkisi doza bağlıdır. Bunun dışında toksinin düz kasta direk inhibitör etkisi dışında, santral-periferel sinir akışını da inhibe ettiği bildirilmiştir (67, 68).

Toksinin indirek santral sinir sistemi (SSS) etkileri olmasına rağmen retrograd aksonal iletim o kadar yavaştır ki SSS'e ulaşması mümkün olmaz. Ayrıca, botulinum toksinin moleküler boyutu nedeni ile kan-beyin bariyerini de geçişi mümkün değildir. Sistemik olarak oluşan yayılım ise son derece kısa olup, ancak çok çok yüksek doz toksin uygulandığında klinik etki gözlenir (69). Deneysel hayvan çalışmalarında, botulinum toksinin asetilkolin salınımını engellemesi dışında ağrı hissi, ağrı iletimi ve ağrının algılanmasını da etkilediği bildirilmiştir. Substance P, glutamat, CGRP ve noradrenalinin de botulinum toksini tarafından bloke edilebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (70). Nöromüsküler blok sonucu etkilenen kasta,gevşek bir paralizi durumu oluşmaktadır (71). Toksinin nöromüsküler kavşakta oluşturduğu bu blokaj teröpatik kullanımındaki esas temayı teşkil etmektedir(72). Botulinum toksinin kan beyin bariyerini geçmemesi, santral sinir sisteminde bir etki oluşturmaması tedavide önemli avantajlardır (73).

2.4.3.5.3 Yan Etkiler

Tedavi alanında klinik kullanımı ve kozmetik alanındaki lokal kullanımları sonucu oluşan yan etkiler FDA tarafından rapor edilmiştir. Bunlar; respiratuvar problemler, yutma güçlüğü, felç, grip benzeri sendrom, kas güçsüzlüğü, pitozis,enjeksiyon yerinde oluşan deri reaksiyonları olarak sıralanabilir. Yan etkileri botulinum toksininin kullanım alanlarına göre ayıracak olursak aşağıdaki gibi sıralanabilir (74, 75);

- Aşırı aktif mesane; üriner enfeksiyon, dizüri,üriner retansiyon,
- Kronik migren; boyun ağrısı, baş ağrısı,
- Spastisite; ekstremité ağrısı
- Servikal distoni; disfaji, üst solunumyolu enfeksiyonu, boyun ağrısı, baş ağrısı, öksürük, grip benzeri sendrom, bel ağrısı, rinit.
- Axiller hiperhidroz; enjeksiyon yerinde ağrı, hemoraji, grip benzeri sendrom ciddi yan etkilerin bildirilmesine rağmen botulinum toksini kullanımı ile oluşan yan etkiler lokalize ve geçici olduğu görülmüştür. Botulinum toksini kullanılmaması gereken durumlar aşağıdaki gibi sıralanabilir (76).
- Myasthenia gravis
- Amyotrofik lateral skleroz
- Hamilelik
- Annelerin süt verme dönemleri
- Aminoglikozit kullanımı

- Nöromusküler iletimde rol alan ilaç kullanımı
- Eaton-Lambert sendromu,
- Hemofili,
- Pıhtılaşma faktör eksiklikleri,
- Kanama diatezlerine neden olabilecektir bozukluklardır.

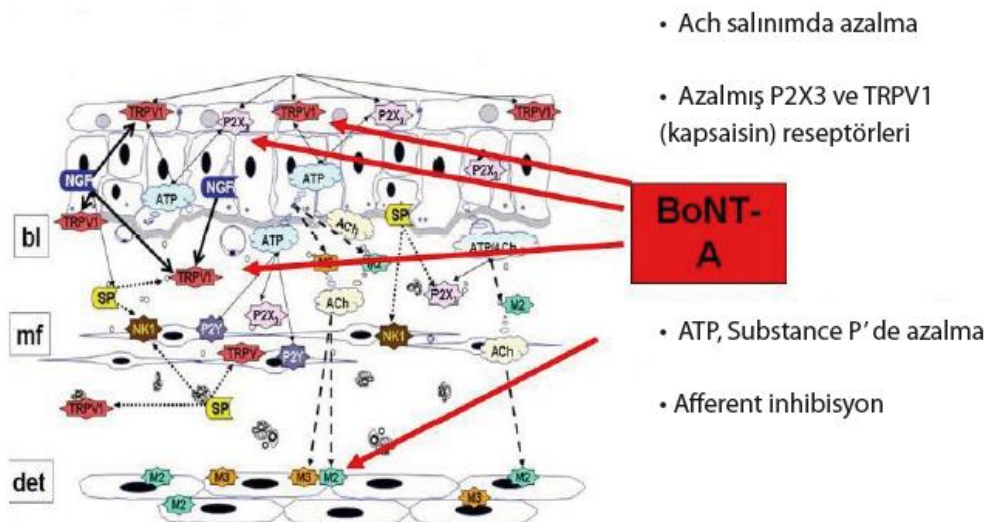
2.4.3.5.4 Botulinum Toksinin Alt Üriner Sistemdeki Etki Mekanizması, Kullanım Tekniği Ve Ürolojide Kullanımı

2.4.3.5.4.1 Alt Üriner Sistemde Etki Mekanizması

Botulinum toksin, aşırı ya da istenmeyen kas aktivitelerinin önlenmesi ya da düz kas tonus azaltımı amacı ile pek çok alanda kullanılmaktadır. Son zamanlarda Botulinum toksinin AAM tedavisinde güçlü etki ile semptomlarda anlamlı düzelme ve düz kas aktivitesinde önemli inhibisyon sağladığı gösterilmiştir (77). Botulinum toksin nöronlar ya da miyositler için hücre ölümüne yol açmayıp biyokimyasal nöromodülatör olarak rol oynarlar.

Nöromusküler bileşkede geçici kolinerjik iletimin kesilmesi etkisi yanında Botulinum toksin uygulaması ile düz kasta da alfa motor nöronlarla ve kas liferi arasındaki sinyal iletimi de etkilenir (78). Enjeksiyonu takip eden haftalarda kas lif hacminde değişimler ve denervasyon gözlenir. Ancak bu etkiler geçicidir ve hatta distonik kaslarda aşırı aktiviteye bağlı hipertrofiyi engellediği de bildirilmiştir (79).

BoNT: Etki Mekanizması



Şekil 5. Botulinum toksin etki mekanizması: Asetilkolin ve afferent inhibisyon. (Allergan-Türkiye izni ile yayınlanmıştır)

2.4.3.5.4.1.1 Efferent etkiler:

Kas içine enjekte edildiğinde istirahat membran potansiyelini azaltması, kolinerjik kökenli mesane aktivitesini azaltması en önemli bilinen etkileridir. Asetilkoline özel, yoğun bir etkisinin olduğu bilinmesine rağmen, yeterli konsantrasyonda diğer nörotransmitterleride inhibe ettiği gösterilmiştir. İzole mesane kasında asetilkolin dışında atropin trifosfat salınımını da azalttığı bildirilmiştir (80). Enjeksiyonla nonkolinerjik nonadrenerjik yollarda da etkilenme ve purinerjik reseptörler, kapsaisin reseptörleri, ATP ve substance P’de azalmada bildirilmiştir (81).

2.4.3.5.4.1.2 Afferent etkiler:

Son yıllarda botoks uygulamalarındaki en çarpıcı gelişme toksine ait afferent etkilerin de tanımlanmış olmasıdır. Sensorial etkiler özellikle mesane ürotelyumu açısından oldukça önemli olup mesanenin istirahat halinde ürotelyumdan asetilkolin salınımı gerçekleştirmesi ile ilişkilidir. Dolayısı ile ürotelyal kökenli asetilkolinin ürotelyal muskarinik reseptörler üzerindeki etkisinin botoksyla yok edilmesi (afferentlifer) mesane dinamiğinde farklı çözümler sunar. Afferent inhibisyonun da santral sinirsisteminde inhibitör rolü olduğu bu yolla botoks uygulamasının ilave katkı sağladığı bildirilmiştir (82). Ürotelyumda artmış ATP salınımı purinerjik reseptörleri aktive eder ve artmış afferent aktivite oluşur, bu da spinal kord hasarlı hastalarda görülen artmış detrüsör aktivitesinin önemli bir nedenidir.

Botoks uygulaması ile ürotelyal ATP salınımının azaldığı ve sensöriyel aktivitenin düştüğü gözlenmiştir (83).

Bu etkileri ile Botoks’un nörojenik kökenli alt üriner sistem disfonksiyonu ve mesane detrüsör aşırı aktivitesindeki inhibitör rolleri de gösterilmiştir. Botulinum toksin yalnızca kolinerjik inhibisyon değil aynı zamanda afferent (duysal) sinir aktiviteyi regüle eder. Ürotelyumdan ATP salınımının azaltılması, afferent sinirlerden substance P, CGRP ve glutamat salınımının ve NGF düzeylerini düşürülmesi ile afferent aktivitede azalma ve duysal tipte mesane aşırı aktivitesi baskılanmış olur (84).

2.4.3.5.4.2 Aşırı Aktif Mesane, İdiyopatik Aşırı Aktivitede Botox

Aşırı aktif mesane kanıtlanmış bir enfeksiyonyada bir patoloji olmadan ani sıkışma hissi,sıkışma tipi idrar kaçırma olan/olmayan, genellikle sık idrara gitme ve noktüri semptomlarından oluşan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (85). Toplumun %12-

17'sini etkileyen ve ilaçların tedavide %70-75 etkisinin olduğu düşünüldüğünde, tedaviye dirençli olguların sayısı hiç de az değildir (86, 87).

Yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen bu işeme bozukluğu tipinde mesaneye botulinum toksini uygulamasıyla başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir (86, 88, 89). Nitti ve ark.'nın yaptığı faz 3 çalışmada 100 ünite Onabotulinum toxin A veya plasebo ile tedavi edilen 557 hasta üzerinde yapılan çalışmada üriner inkontinans epizotlarında plaseboya göre anlamlı düşüş sağlayarak hastaların tamamında kontinans sağlandığı bildirilmiştir ve aşırı aktif mesane semptomlarında plaseboya göre anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Üriner retansiyon oranını %5.4 olarak saptamışlardır (86). Tincello ve ark.'nın antikolinerjik ilaçlara dirençli aşırı aktif mesaneli 240 kadın olguya 200 U onabotulinumtoxinA (20 nokta ve her noktaya 1 ml salin içerisinde 10 ünite) uyguladıkları ve 6 ay takip ettikleri faz3 çalışmalarında 122 kadın olguya toksin enjekte edilirken 118 olguya plasebo verilmiştir. Inkontinans ve sıkışma ataklarında plaseboya göre anlamlı azalma gösterilirken, olguların üçte birinde tam kontinans sağlandığı bildirilmiştir. En sık gözlenen yan etki üriner sistem enfeksiyonu olup bu oran %31 olarak rapor edilmiş ve TAK gerektiren hasta oranının %16 olduğu bildirilmiştir(90). Sonuç olarak aşırı aktif mesane tedavisinde özellikle antikolinerjik ilaçları tolere edemeyen veya dirençli olgularda botulinum toksini alternatif güvenli bir tedavi metodu olarak kullanılabilir. Fakat gelişebilecek üriner sistem enfeksiyonları ve olası TAK ihtiyacı hastalara detaylıca anlatılmalıdır.

2.4.3.6 Sakral Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon (SNM) farmakoterapiye dirençli aşırı aktif mesane, non obstrüktif üriner retansiyon ve interstisyel sistit (mesane ağrı sendromu) tedavisinde kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. SNM ilk olarak 1980'li yıllarda Dr. Tanagho ve Schmidt tarafından uygulanmaya başlanmıştır (91). Çalışmalarında nörojenik işeme bozukluklarında detrusor ve sfinkterde düzelme olduğunu rapor etmişlerdir. Daha sonra Londra'dan Dr. Craggs ve Dr. Fowler, Pittsburg Üniversitesinden Dr.DeGroat ve Dr. Chancellor tarafından nörojen olmayan aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılmıştır (92, 93, 94).

Bu kullanımdan sonra Food ve Drug Administration (FDA) 1997'de SNM'nin sıkışma inkontinans tedavisi için kullanılmasına onay vermiştir. Ardından aşırı aktif mesane ve nonobstrüktif üriner retansiyondaki kullanımı 1999'da onaylanmıştır.

Günümüze dek 25.000 den fazla aşırı aktif mesane hastası sakral nöromodülasyon ile tedavi edilmiştir (95).

2.4.3.7 Hasta Seçimi ve Endikasyonlar

Sık idrara çıkma, sıkışma ve sıkışma inkontinansında içinde bulunduğu aşırı aktif mesane kliniği ürologların günlük pratikte oldukça sık karşılaştığı bir patolojidir (96). Ülkemizde farklı metotlarla yapılan çalışmalarda aşırı aktif mesane prevalansı %8-43 arasında rapor edilmiştir (97, 98, 99).

Amerika verilerine göre aşırı aktif mesane ile ilgili tanı, tedavi ve iş gücü sürecinin toplamını içine alan maddi kayıp yıllık 9 milyar dolardan fazladır (100). Aşırı aktif mesane tedavisinde ilk seçenek konservatif tedavilerdir. Bu tedavilerin başında yaşam tarzı değişiklikleri, pelvik taban egzersizleri ve farmakolojik tedaviler gelmektedir. Fakat bu tedavilere rağmen hastaların %40'ı konservatif tedavilere yanıt alamamaktadır (101). Yanıt alınamayan veya diğer bir deyişle dirençli olan bu hasta grubunda intradetrusor botulinum toksin enjeksiyonundan ürinerdiversiyona kadar birçok seçenek sunulabilir. Daha az invaziv ve geri dönüşümlü olan nöromodülasyon ise; daha agresif cerrahi tedavi kararı vermeden evvel, birinci basamak tedaviye dirençli ve botulinum toksin tedavisi denenmiş aşırı aktif mesaneli hastalarda kullanılabilecek bir tedavi yöntemidir. Refrakter aşırı aktif mesane; Amerikan Üroloji Derneği ve SUFU (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine, Urogenital Reconstruction) kılavuzlarında aşırı aktif mesane tanısı almış bir hastanın en az 4-8 hafta davranış tedavisi ve/veya farmakoterapi (antikolinergik) uygulanmasına rağmen iyileşmemesi olarak tanımlanır (102). AUA/SUFU kılavuzu sakral nöromodülasyonu tedaviye dirençli nonnörojenik aşırı aktif mesane tedavisinde botulinum toksin ile aynı kategoriye koyup 3. basamak tedavisi olarak önermektedir (Öneri derecesi C) (102). SNM'nin aynı zamanda non obstrüktif üriner retansiyon ve tedaviye yanıtsız interstisyel sistitte kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu sakral nöromodülasyonu botulinum toksin tedavisine yanıt alınamayan aşırı aktif mesane, interstisyel sistit ve non obstrüktif üriner retansiyon tedavisi için ödeme kapsamına almıştır.

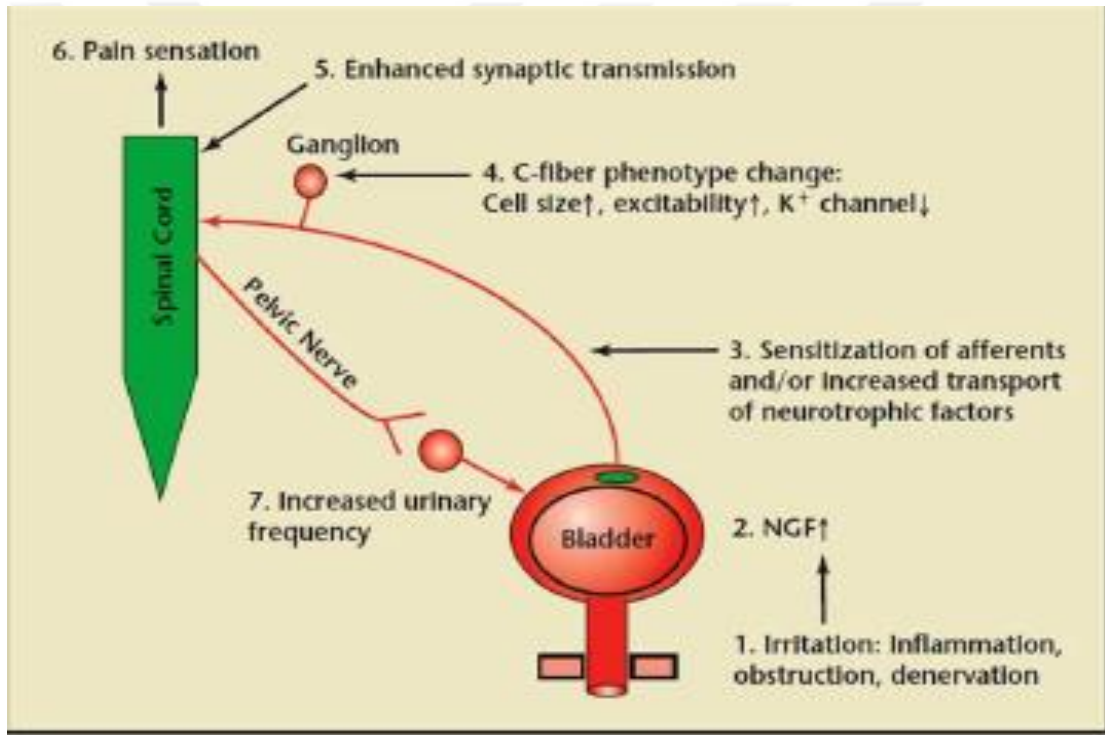
2.4.4 Sinir Büyüme Faktörü

Sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor:NGF) yaklaşık 50 yıl önce StanleyCohen ve RitaLevi-Montalcini'nin ilk olarak 1986 yılında NGF'yi keşfetmiş ve bu sayede aynı yılda Fizyoloji veya Tıp alanında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir.

Periferik sinir sistemindeki gelişen nöronların hayatta kalma ve olgunlaşmasında etkili bir molekül olarak keşfedildi. NGF protein seviyesini, NGF reseptörlerini ve spesifik mRNA'ların ölçümünü hassas ve duyarlı bir şekilde yapabilen sistemlerin kullanıma girmesi NGF'nin hem periferik hem santral sinir sisteminde önemli rolleri olduğunu göstermiştir. NGF, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4'ünde dahil olduğu nörotropin ailesinin bir üyesidir ve bu moleküller ile yüksek derecede yapısal benzerlik gösterir. NGF geni kromozom 1 üzerinde yerleşiktir. TrkA ve p75NTR olmak üzere bilinen iki reseptörü vardır. Sempatik nöronlar ve nosisepsiyonu kontrol eden küçük çaplı periferik duysal nöronlar ilk tanımlanan NGF-duyarlı nöronlardır. Yapılan çalışmalar NGF'nin periferik ve santral sinir sistemi hücreleri yanında derideki melanosit ve keratinositler, vasküler ve diğer düz kas hücreleri, testis, over, hipofiz, tiroid, paratiroid gibi çeşitli endokrin dokular ve egzokrin salgı bezleri gibi sempatik ve duysal nöronların hedef hücrelerinde de üretildiğini göstermiştir. Otokrin, parakrin, endokrin ve afferent sinirler üzerinde lokal etkisi gösterilmiştir. İmmun ve inflamatuvar olaylarda, yara iyileşmesinde, nöronların hayatta kalma, olgunlaşma ve plastisitesinde, alodini ve hiperaljezi gibi nosisepsiyon olaylarında ve sinirlerin korunmasında etkili olduğu düşünülmektedir (103). Mesane düz kası ve ürotelyumunda da üretildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda alt üriner sistemdeki ağrılı bozukluklar ile idrar ve mesane dokusu arasındaki artmış NGF düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Bir meta-analiz çalışması NGF ve NGF/Cr oranının: MAS/IS tanısı, aşırı aktif mesane ile MAS/IS ayırıcı tanısı ve spesifik tedaviler için öngörücü bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (104). Ayrıca IS/MAS'de inflamasyon şiddetinin artmış NGF ile ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (105). Bir başka çalışmada idiopatik ani idrara sıkışma hissi, IS/MAS ve kronik inflamasyonu olan kadınlarda duysal sinir liflerinin sonlandığı mesane ürotelyumunda artmış NGF düzeyleri saptanmıştır (106). NGF'nin spesifik tedavilere yanıt olarak azalabileceği ortaya konmuştur (107). NGF'yi inhibe eden monoklonal antikor ile yapılan çalışmalarda, bunun ağrı ile ilişkili çeşitli bozuklukların yönetiminde kullanılabileceğini göstermektedir (108). Hayvan çalışmaları, mesane fonksiyonu ile mesane dokularındaki artmış NGF düzeyleri arasında direk bir ilişki olduğunu göstermiştir (109). Bir başka hayvan çalışmasında da, spinal kord yaralanması ya da kimyasal kaynaklı sistit sonrası rat mesanesinde, lumbosacral spinal

kordda ve dorsal kök gangliyonlarında NGF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. NGF patolojiden kaynaklanan değişikliklerin kimyasal bir mediyatörü olarak, C-lifleri afferent sinir uyarılmalarında ve reflex mesane aktivitesinde yer almaktadır. Spinal korda ya da mesane içine NGF'nin kronik uygulanması, mesanede hiperaktiviteye neden olduğu ve mesane afferent nöronlarında artmış uyarılara neden olduğu gösterilmiştir (110). Sonuç olarak NGF'nin AAM'de normal popülasyona göre arttığı (111.), gösterilmiştir ve etki mekanizmasını gösteren şema Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6. NGF inflamasyona bağlı iritasyon, obstrüksiyon veya denervasyon sonucunda hedef hücrelerden salgılanması (NGF afferent sinirleri sensitize eder, sinaptik iletişimi artırır, böylece ağrı duyusu oluşturur bunun yanında idrar sıklığında artışa yol açar (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Lokal etik kurul onayını takiben (Etik kurul onay tarihi: eski karar no:2016/313, yeni karar no:2019/306 tarih:28.08.2019), Ağustos 2017 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında AAM semptomları ile kliniğimize başvuran 40 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma kapsamında 20 hastaya antimuskarinik tedavi başlandı, antimuskariniklere dirençli 20 hastaya ise onabotulinum toksin A enjeksiyonu yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış gönüllü onam formu doldurtuldu.

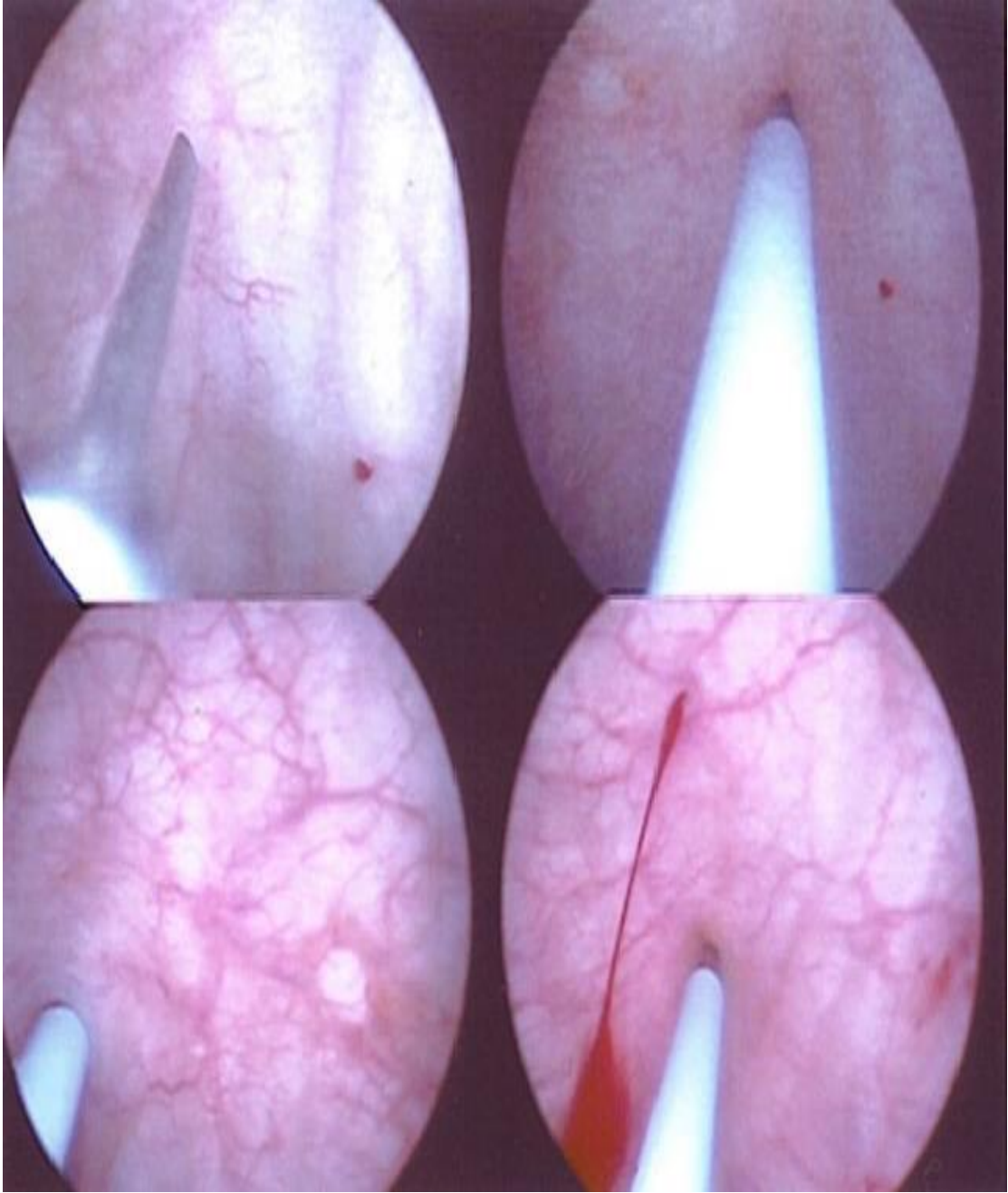
Çalışma kapsamında, 18 yaş üstü (kadın ve erkek), urgency, artmış idrar sıklığı ve urge inkontinans atakları en az 3 günlük işeme günlüğünde gösterilen, gebe olmadığı bilinen ya da gebelik planlamayan, daha önce antimuskarinik veya mirabegron kullanmamış 20 hastaya (Grup 1) solifenasin 5 mg başlandı. 18 yaş üstü (kadın ve erkek), son 3 ay içinde ardışık olarak en az iki antimuskarinik ve/veya mirabegron farmakoterapisi almış ve hekim ve hastanın ortak kararı sonucu tedaviye direnç ya da intolerans gelişen, gebe olmadığı bilinen ya da gebelik planlamayan 20 hastaya 100 IU onabotulinum toksin A enjeksiyonu yapıldı. Stres tip üriner inkontinans şikayetleri daha fazla olan, nörojen mesaneli, fizik muayenede pelvik organ prolapsusu evre 3 ve üstü [Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) ≥ 3], interstisyel sistit (mesane ağrı sendromu) tanılı, pelvik radyoetapi öykülü, mesane çıkım obstruksiyonu semptomları saptanmış, üroflowmetride erkeklerde $Q_{max} < 10$ ml/sn, kadınlarda $Q_{max} < 15$ ml/sn olan, geçirilmiş pelvik ve inkontinans cerrahisi öykülü, botulinum toksin allerji öyküsü olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Yine botulinum toksin uygulaması sonrası gereklilik halinde temiz aralıklı kateterizasyon uygulamayı kabul etmeyen ya da bu beceriye sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Üriner sistem enfeksiyonu bulunan hastalar ise tedavi edildikten ve kültürlerinde üreme olmadığı tespit edildikten sonra çalışmaya katıldı.

Çalışmada yer alan hastalara tedavi öncesi, 3. ve 6. ay kontrollerinde aşırı aktif mesane sorgulama formu [8-item overactive bladder questionnaire (OAB-V8)](**Tablo 1**) (113) ürogenital sıkıntı envanteri [Urinary Distress Inventory, Short Form(UDI6)] ve (**Tablo 2**) (114). İnkontinansın hayat kalitesi etkileri [Incontinence Impact Questionnaire, Short Form (IIQ-7)] (**Tablo 3**)(114) sorgulama formları doldurtuldu. OAB-V8 sorgulama formu ile şikayetlerin hastaları ne kadar rahatsız ettiği sorgulanmakta ve hiç (0); çok az (1); biraz (2); epeyce (3); çok (4); ve çok fazla (5) şeklinde derecelendirilebilen 8 adet sorudan oluşmaktadır. UDI-6 sorgulama formu, ürogenital şikayetlerin gelme sıklığını, hiç (0); hafif (1); orta (2); çok (3); şeklinde sınıflandırıldığı 6 adet sorudan meydana gelmektedir. IIQ7 sorgulama formu ise idrar kaçırmanın hastaların hayat kalitesine etkilerini; hiç (0); hafif (1); orta (2); çok (3); şeklinde inceleyen 7 adet soru içermektedir.

Hastaların idrarda NGF düzeyleri Biont® Human Nervegrowthfactor (NGF) ELISA Kit kullanılarak belirlendi. İdrar NGF düzeylerini ölçmek için , alınan 5 ml idrar 10 dakikada santrifüj edildikten sonra çöken kısım bırakılıp üstte kalan kısmı ayrılarak -80 °C’de azot tankı içinde saklandı. Antimuskarinik tedavi ve Onabotulinum toksin A enjeksiyonu uygulanan tüm hastalardan tedavi öncesi, ve tedavi sonrası 3. ve 6. ayda idrar numunesi alındı ve idrarda NGF düzeyleri ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. aydaki NGF düzeylerinin, OAB-V8, UDI-6, IIQ-7 semptom skorları ile korelasyonu değerlendirildi.

Onabotulinum Toksin Enjeksiyonu Uygulama Tekniği

Çalışmamızda 100 IU Onabotulinum toksin A içeren flakon, 10mL içinde koruyucu olmayan solüsyonla sulandırıldı ve 25 Gauge iğne ile sistoskop kullanılarak detrüör içine trigon korunarak enjekte edildi. Her bir noktaya 1.0 ml SF içince 10 IU Onabotulinum toksin A uygulandı.



Resim 3. Botulinumtoksinin mesane uygulama tekniği. (Allergan-Türkiye).

İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphirowilk testi ile test edilmiş, normal dağılmayan değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann whitney u testi, 2 den farklı zamanda değerlendirilmesinde ise Freidman ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Spearman korelasyon katsayısı uygulanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket program kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1: Aşırı aktif mesane sorgulama formu [8-item over active bladder questionnaire (OAB-V8)].

Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir?	Hiç	Çok az	Biraz	Epey	Çok	Çok fazla
Gündüz sık idrara çıkma	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Rahatsız edici bir idrar sıkışması	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Ani, beklenmedik bir idrar sıkışması	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Kazara az miktarda idrar kaçırma	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Gece idrara gitme	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Gece idrar yapma ihtiyacı ile uyanma	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Kontrol edilemez bir idrar sıkışması	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Aşırı idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma	☒ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
TOPLAMPUAN: 0						
Cinsiyetiniz:				Skor: 0		
☐ ERKEK ☒ KADIN						

Tablo 2: Ürogenital sıkıntı envanteri [Urinary Distress Inventory, Short Form (UDI6)].

UDI6	Aşağıdaki durumlar başınıza geliyor mu?	Hiç	hafif	orta	Çok
1	Sık idrara çıkma ?	0	1	2	3
2	Birdenbire gelen idrar yapma hissi ile birlikte (idrara tutamayıp) idrar kaçırmama ?	0	1	2	3
3	Öksürme ve hapsirme gibi fiziksel aktivite esnasında idrar kaçırmama ?	0	1	2	3
4	Damla damla az miktarda idrar kaçırmama ?	0	1	2	3
5	İdrar torbanızı boşaltma da güçlük?	0	1	2	3
6	Karnınızın alt kısmında veya cinsel bölgenizde ağrı veya rahatsızlık hissi?	0	1	2	3

Tablo 3: Incontinence Impact Questionnaire, Short Form (IIQ-7)

IIQ7	İdrarınızı kaçırmak veya organınızda sarkma olması aşağıdakilerden hangisini etkiledi	Hiç	Hafif	Orta	çok
1	Ufak tefek ev işlerini yapmanızı etkiledi mi?	0	1	2	3
2	Yürüme ,yüzme veya egzersiz(spor) gibi fiziksel etkinlikler yapabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
3	Eğlence amaçlı etkinliklere (sinema,konser,düğün ve benzeri)katılmanızı etkiledi mi?	0	1	2	3
4	Otomobil veya otobüs ile 30 dakikadan daha fazla seyahat edebilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
5	Evin dışındaki sosyal etkinliklere (arkadaş toplantısı,alışveriş ve benzeri) katılabılme etkiledi mi?	0	1	2	3
6	Ruhsal sağlığınıza etkiledi mi?	0	1	2	3
7	Hüsran duygusu (düş kırıklığı) hissetmenize yol açtı mı?	0	1	2	3

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 20'sine solifenasin 5 mg verilmiş, 20'sine ise onabotulinum toksin A enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 21 ile 79 arasında değişmekte olup, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (antimuskarinik grubu: $\text{ort.}39.1 \pm 12.22$, Onabotulinum toksin A grubu: $\text{ort.}48.26 \pm 17.94$; $p=0.073$). Çalışmamızda 3. ay kontrollere her 2 grupta tüm hastalar kontrollere gelmişken, 6. ayda antimuskarinik tedavi uygulanan hastaların %50 ($n=10$)'si, Onabotulinum toksin A uygulanan hastaların %30 ($n=6$)' u takibe gelmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalar

İki grup arasında tedavi öncesi ortalama OAB-V8, IIQ-7 ve UDI-6 değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4). Tedavi öncesi ve 3. ay NGF değerleri antimuskarinik grubunda onabotulinum toksin A grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 4: Tedavi öncesi ortalama OAB-V8, IIQ-7 ve UDI-6 değerleri

	n	Antimuskarinik	n	Onabotulinum toksin A	P
Tedavi öncesi OAB-V8	20	26.4 ± 7.78	20	28.74 ± 4.89	0.375
3. ay OAB-V8	20	19.3 ± 8.54	20	19.58 ± 8.24	0.944
6.ay OAB-V8	10	19.4 ± 10.62	6	23.67 ± 10.91	0.479
Tedavi öncesi IIQ-7	20	13.25 ± 3.7	20	14.89 ± 2.6	0.127
3. ay IIQ-7	20	9.95 ± 3.86	20	9.79 ± 3.24	0.832
6. ay IIQ-7	10	10.3 ± 5.42	6	11 ± 3.35	0.586
Tedavi öncesi UDI-6	20	10.65 ± 3.83	20	10.26 ± 3.28	0.746
3. ay UDI-6	20	8.3 ± 4.19	20	7.21 ± 3.14	0.396
6. ay UDI-6	10	8.8 ± 4.24	6	9.83 ± 2.71	0.478

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası NGFdeğerleri

	n	Antimuskarinik	n	Onabotulinum toksin A	p
Tedavi öncesi NGF	20	45.86 ± 16.35	20	28.78 ± 12.64	0.002*
3. ay NGF	20	29.56 ± 10.26	20	16.54 ± 10.51	0.001*
6. ay NGF	10	29.56 ± 11.82	6	16.88 ± 12.13	0.073

P< 0.05 düzeyinde anlamlı; Freidman testi.

NGF değerleri Onabotulinum toksin A grubunda zaman içinde anlamlı değişim göstermezken (p=0.069), antimuskarinik grubunda 3. ve 6. ayda tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0.003, p=0.007)(Tablo 6).

Tablo 6: NGF değerlerinin 3 farklı zamanda değişiminin gruplar içinde karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	3.ay	6. ay	P
Antimuskarinik	45.86 ± 16.35	29.56 ± 10.26	29.56 ± 11.82	0.004*
Onabotulinum toksin A	28.78 ± 12.64	16.54 ± 10.51	16.88 ± 12.13	0.069

P< 0.05 düzeyinde anlamlı; Freidman testi.

NGF ve sorgulama formları arasındaki korelasyonlar

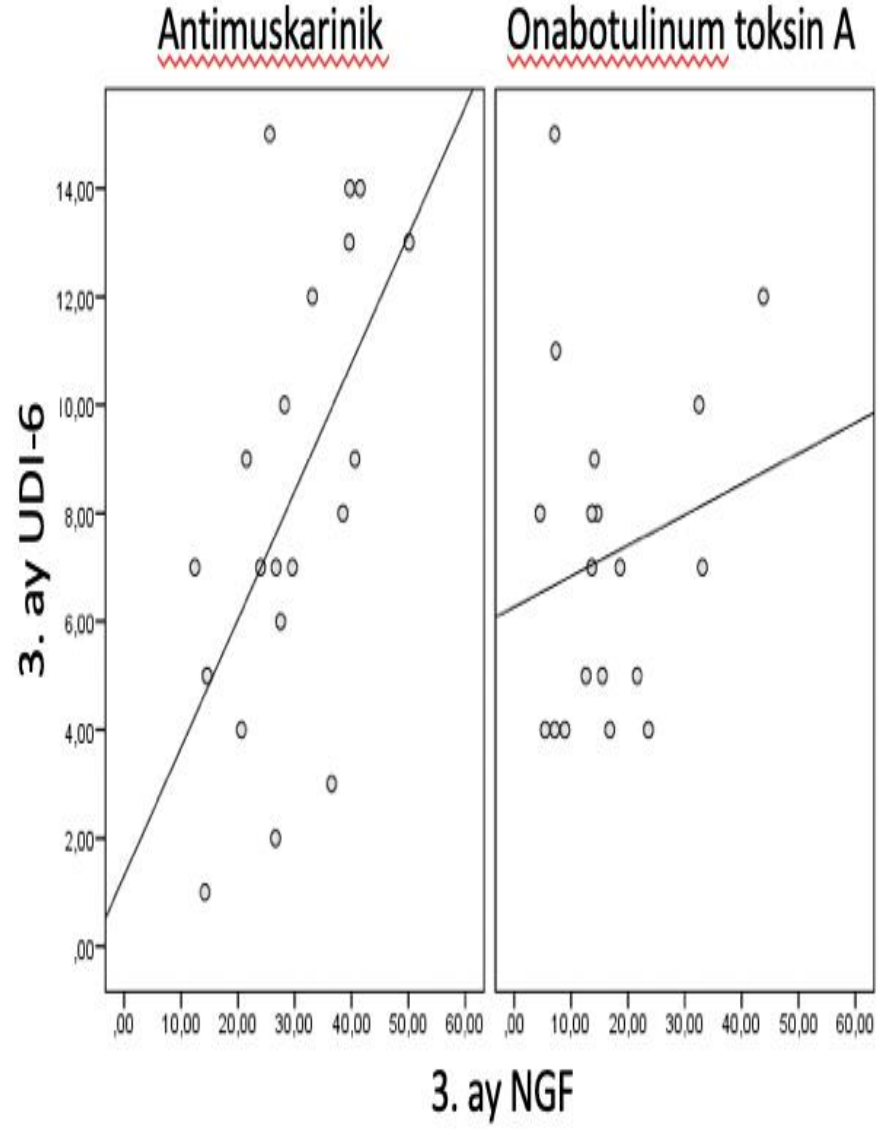
NGF ve diğer değişkenler arasındaki ilişkinin incelendiği tablo 7 aşağıda verilmiştir. Antimuskarinik grubunda 3. ayda NGF ile OAB-V8($r=0.704$, $p=0.001$) ve IIQ-7 skorları arasında pozitif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon ($r=0.676$, $p=0.001$) saptanmıştır(Grafik 1). Buna ek olarak yine 3. ayda NGF ile UDI-6 skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir anlamlı korelasyon belirlenmiştir ($r=0.583$, $p=0.007$). 6. ayda NGF ile OAB-V8($r=0.811$, $p=0.004$) arasında pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon ve IIQ-7 ($r=0.671$, $p=0.001$) ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur (Grafik 2). Onabotulinum toksin A grubunda ise NGF ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 7. Antimuskarinik ve onabotulinum toksin A gruplarında NGF ve diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar

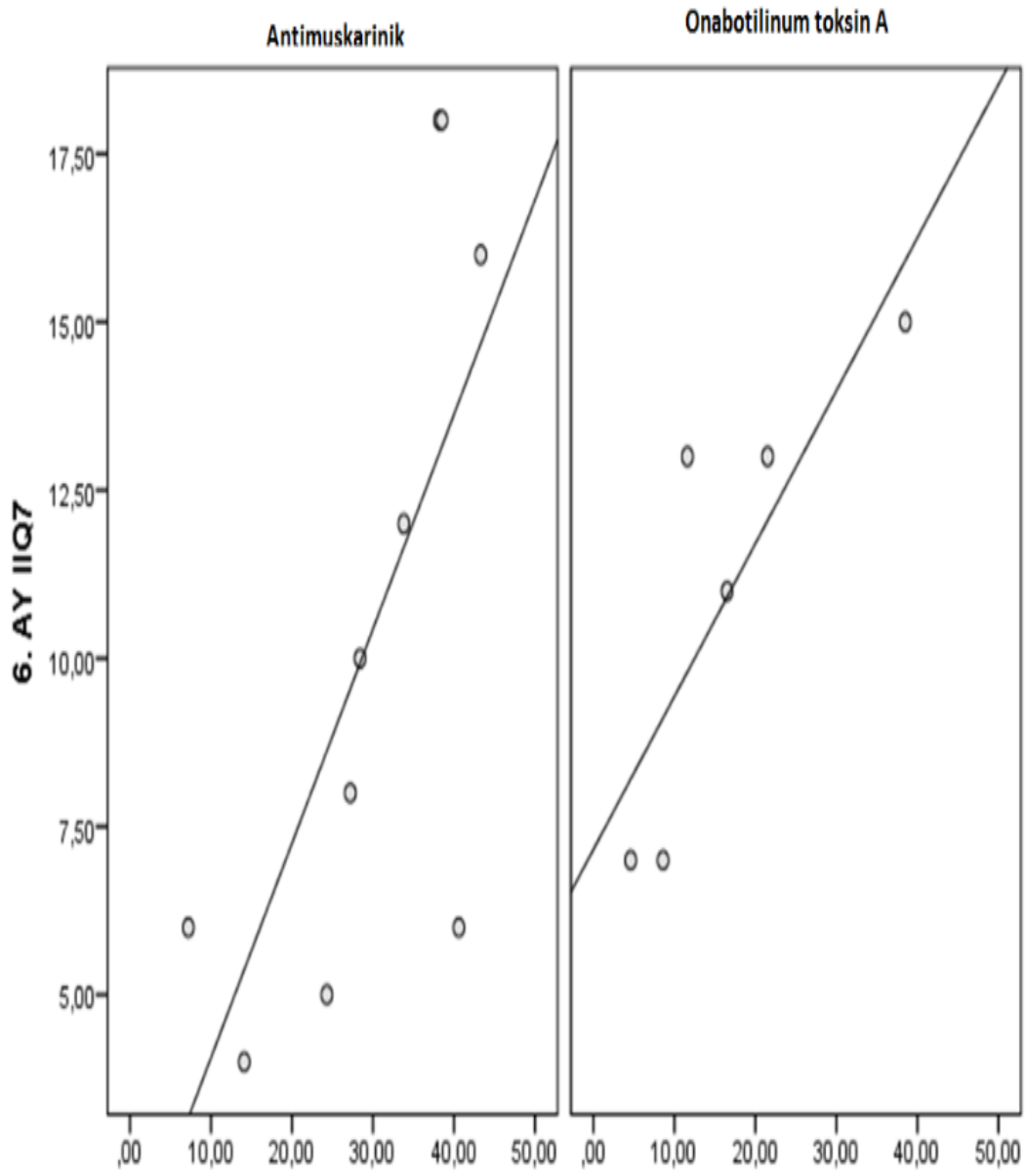
			n	OAB-V8	IIQ-7	UDI-6
Antimuskarinik	Tedavi öncesi	NGF	20	r=0.191, p=0.421	r=0.184, p=0.438	r=0.222 p=0.346
	3.ay	NGF	20	r=0.704, p=0.001*	r=0.676, p=0.001*	r=0.583, p=0.007*
	6.ay	NGF	10	r=0.811, p=0.004*	r=0.671, p=0.034*	r=0.474, p=0.166
Onabotulinum toksin A	Tedavi öncesi	NGF	20	r=-0.196, p=0.422	r=-0.327, p=0.171	r=-0.245, p=0.321
	3.ay	NGF	20	r=0.343, p=0.150	r=0.287, p=0.233	r=0.083, p=0.736
	6.ay	NGF	6	r=0.486, p=0.329	r=0.286, p=0.230	r=0.494, p=0.320

r:Spearman rank korelasyon katsayısı, n: kişi sayısı, p<0.05 düzeyinde anlamlı.

Grafik 1: 3.ayda NGF ve IIQ-7 değerleri arasındaki korelasyonlar için saçılım grafikleri.



Grafik 2: 6. ayda NGF ve IIQ-7 değerleri arasındaki korelasyonlar için saçılım grafikleri.



5. TARTIŞMA

Aşırı aktif mesane toplumda sık görülmekte ve yaşam kalitesini oldukça fazla etkileyebilmektedir. AAM sıklığı %12-17 arasında bildirilmekte ve yaşla birlikte insidansı artmaktadır(115). İdrar kaçırmanın izlenmediği kuru tip AAM erkeklerde %13.4, kadınlarda %7.6 oranında görülmekte, ıslak tip AAM ise erkeklerde %2.6, kadınlarda %9.3 oranında rapor edilmektedir (115). Yine bir diğer çalışmada AAM hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde sıkışma tipi idrar kaçırmanın eşlik ettiği ıslak tip AAM bildirilmekte ve daha çok kadınlarda olduğu belirtilmektedir (116). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise 18 yaş üzeri bireylerdeki ıslak tip AAM, erkeklerde %20.1, kadınlarda %35.6, her iki cins göz önüne alındığında ise %29.3 olarak saptanmıştır. “Bu rahatsızlığı haftada bir veya daha fazla sıklıkla yaşıyor musunuz” diye sorulduğunda, bu oranlar erkeklerde %13.3 ve kadınlarda %21.6 olarak belirtilmektedir (117). Yapılan prevelans çalışmalarında ırklar ve etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar saptanmamıştır. Ne zaman ortaya çıkacağı belli olmayan ani bir sıkışma hissi ve beraberinde olabilen idrar kaçırma, hastalara evleri dışında sürekli tuvalet ihtiyacı korkusu yaşatmaktadır. Bu da hastaların zamanla sosyal çevreden uzaklaşarak yalnızlaşmasına, hatta depresyona kadar varan sıkıntılara neden olabilmektedir (118). Ayrıca geceleri idrar yapma hissi ile sık uyanma; uyku bozukluğuna, gündüzleri uykusuzluğa bağlı performans düşüklüğüne yol açabilmektedir. Aynı şekilde yaşlı popülasyonda geceleri ani idrar hissi ile tuvalete koşarken düşme sonrası ciddi travmaya neden olabilmektedir (119).

Literatürde biyokimyasal belirteçlerle ilgili yapılan çalışmalar ve güncel metaanalizlerde idrar biyokimyasal belirteçlerinin gelecekte tanısallık ve prediktif bir test olabileceği fikrini güçlendirmektedir. Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada idrar biyokimyasal belirteçleri seviyelerinin interstisyel sistit, bakteriyel sistit, mesane tümörü, mesane çıkım obstrüksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi durumlarda da yüksek olabileceği gösterilmiştir (120). Son yıllarda AAM

etyopatogenezini ortaya koymak, objektif tanı yöntemleri bulmak, tedavi monitorizasyonunu sağlamak üzere de çalışmalar artmaktadır. Çoğunda idrarda artmış oranda saptanan biyokimyasal belirteçlerinin tanı testi olarak kullanılabileceği hipotezi üzerinde durulmuştur. Literatürde biyokimyasal belirteçler arasında NGF, spesifitesinin daha yüksek olduğu düşünülerek ön plana çıkmaktadır. NGF uzun zamandır AAM'li hastalarda üzerinde çalışma yapılan bir parametredir. NGF insan mesanesi tarafından üretilir ve insan mesanesi "tropomyosin receptor kinase A" (TrkA) reseptörlerine yüksek afinitesi olan sensörel lifler içerir. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda da NGF'nin mesane düz kası ve ürotelyum tarafından salgılandığı gösterilmiştir (121).

Kim ve ark. nın 65 AAM'li ve 20 kontrol grubu olan kadın hastada yaptıkları çalışmada AAM'li hastalarda kontrol grubuna göre idrar NGF düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.005$) (122). Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ıslak tipte AAM'li hastalarda, idrar NGF/kre düzeylerinin kuru tipte AAM'li hastalardan yüksek olduğu gösterilmiştir (ıslak tip NGF/kre 1.44 ± 2.66 pg/mg, kuru tip NGF/kre 0.62 ± 1.22 pg/mg, $p=0.001$) (123). Antunes-Lopes ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, idrar NGF seviyelerinin AAM hastalarında normal popülasyona göre 12 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada urgency ile beraber olan ıslak tip AAM' de NGF yoğunluğunun normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmüştür (123).

Qu ve ark. tarafından yapılan 8 çalışmayı içeren meta analizde ise 80' i kuru tip, 102 si ıslak AAM hastası değerlendirilmiş, idrar NGF seviyelerinin ıslak tipte kuru tipe göre belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (% 95 CI=0.25-0.77, $p<0.00001$)(124). Bir diğer çalışmada, Kuo HC ve ark, kuru AAM, ıslak AAM ve AAM semptomları olmayan kontrol grubunda idrar NGF düzeyleri ölçülmüştür. AAM kuru tip(NGF/kre: 0.39 ± 0.08 pg/mg) ve AAM ıslak tip (NGF/kre: 1.7 ± 0.26 pg / mg) olan hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idrar NGF düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca ıslak tip AAM'si olan hastalarda ise, kuru tip AAM'si olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek idrar NGF düzeyleri gözlenmiştir ($p=0.0001$) (125).

Aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskarinik ilaçlar en sık kullanılan medikal tedavi seçeneğidir. Bunlar arasında; oksibutinin, tolterodin, trospiyum, fesoterodin, darifenasin, propiverin ve solifenasin yer almaktadır. Güncel kılavuzlara göre, sıkışma tipi kaçırma tedavisinde ve hayat kalitesinin artışı, bir antimuskarinik ajanın diğerine

göre etkinlik ve kür oranları açısından üstünlüğü bulunmamaktadır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 62 AAM hastasının idrar NGF düzeylerine bakılmış ve bu hastalara 4 ay antimuskarinik tedavi verilmiştir ve 4 ayın sonundan idrar NGF düzeylerinin gerilediği görülmüştür (İdrar NGF / Cr seviyeleri 1.13 ± 0.08 pg / mg; 16 hafta: 0.60 ± 0.4 pg / mg; $p = 0.02$) (126). Ancak Hsin-Tzu ve ark. tarafından yapılan çalışmada antimuskarinik tedaviye dirençli 34 AAM hastanın idrar NGF düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu (0.0728 pg/ml vs, $0-0.234$, $p < 0.001$) ve 3 aylık antimuskarinik tedavi sonrası idrar NGF düzeyinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (127).

Antunes-Lopes ve ark.'nın yaptığı 40 sağlıklı gönüllü ve 37 AAM hastasını içeren çalışmada ise, AAM hastalarında idrar NGF/kre oranlarının 3 aylık yaşam tarzı değişiklikleri ve antimuskarinik tedavi sonrası 488.5 ± 591.8 'den 319.7 ± 332.3 'ye gerilediği gösterilmiştir ($p = 0.008$) (128). Bizim çalışmamızda antimuskarinik tedavisi alan hastaların tedavi sonrası NGF değerleri, tedavi öncesine göre belirgin düşük saptanmıştır (sırasıyla 45.86 ± 16.35 pg / ml vs 28.78 ± 12.64 pg / ml $p:0.002$). Bu konuyla ilgili en güncel çalışmalardan biri olan Yoon Seok Suh ve arkadaşlarının çalışmasında, 189 AAM şikayeti bulunan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Stres üriner inkontinansı, karaciğer veya böbrek hastalığı, antikolinerjik tedavi almış, semptomatik akut veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, interstisyel sistit, hematüri, mesane çıkım obstruksiyonu, pelvik organ prolapsusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara günde bir kere 4 mg fesoterodin tablet verilmiş, 4. ve 12. haftalarda idrar NGF düzeylerine bakılmıştır. Kayıtlı 189 AAM' li hastanın 92'si çalışmayı tamamlamış olup, 92 hastanın 62 (%67.4)'sinin tedaviye cevap verdiği görülmüştür. 30 (%32.6) hastada tedaviye yanıt alınamıştır. Tedaviye cevap veren 62 hastanın 34'ünde (%35.8) hastada dirençli AAM saptanmış olup, AAM tedavisinde antimuskarinik tedavi verilen hastalarda direnç olan ve olmayan gruplarda idrar NGF seviyeleri düşmüş olsada, 2 grup arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.260$) (128).

Antimuskarinik tedavi ve beta 3 agonistleri ile farmakoterapiye dirençli olgularda minimal invaziv ve invaziv tedavi seçeneklerine geçilmektedir. Bunlar, mesane içine ilaç uygulamaları, detrüsor kası içine botulinum toksin enjeksiyonu, sakral nöromodülasyon ve augmentasyon sistoplasti ve üriner diversiyon gibi cerrahi yöntemlerdir (129). Araştırmacılar hastalığın etyopatogenezi ortaya çıkaracak, farklı tedavi yöntemleri

bulmayı sağlayacak ve tedavi monitörizasyonuna yardım edebilecek farklı araştırmalara yönelmektedir. Biz de bu monitörizasyon fikrinden yola çıkarak çalışmamızda; antimuskarinik tedavi ve onaBoNT-A enjeksiyonu uygulanan AAM hastalarında, tedavi öncesi ve sonrası idrarda NGF düzeylerinin karşılaştırılmasını, ilaveten NGF düzeylerinin aşırı aktif mesane sorgulama formları, ürogenital sıkıntı envanteri ve inkontinansın hayat kalitesi etkileri sorgulama formları ile korelasyonunun olup olmadığının gösterilmesi amaçladık. Çalışma kapsamında 20 hastaya antimuskarinik tedavi başlandı, antimuskariniklere dirençli 20 hastaya ise onabotulinum toksin A enjeksiyonu yapıldı. Hem 3. ayda hemde 6. ayda tedavi öncesine göre her 2 grupta sorgulama formlarında düzelme olduğu gösterildi. Ayrıca sorgulama formlarındaki (OAB-V8, UDI-6, IIQ-7) bu düzelmenin antimuskarinik tedavi alan ve onabotulinum toksin A enjeksiyonu yapılan gruplarda istatistiksel olarak benzer olduğu izlendi. Ancak NGF değerleri Onabotulinum toksin A grubunda zaman içinde anlamlı değişim göstermezken ($p=0.069$), antimuskarinik grubunda 3. ve 6. ayda tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.007$). Antimuskariniklere dirençli olup onaBoNT-A uygulanan grupta idrar NGF düzeyinde istatistiksel olarak düşüş olmaması farklı bir mekanizmanın rol alabileceği kuşkusunu uyandırmaktadır.

Antimuskarinik grubunda 3. ayda NGF ile OAB-V8 ($r=0.704$, $p=0.001$) ve IIQ-7 skorları arasında pozitif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon ($r=0.676$, $p=0.001$) saptanmıştır. Buna ek olarak yine 3. ayda NGF ile UDI-6 skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir anlamlı korelasyon belirlenmiştir ($r=0.583$, $p=0.007$). 6. ayda NGF ile OAB-V8 ($r=0.811$, $p=0.004$) arasında pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon ve IIQ-7 ($r=0.671$, $p=0.001$) ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Onabotulinum toksin A grubunda ise NGF ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer önemli nokta ise antimuskarinik tedavi öncesi bazal NGF değerinin 45.86 ± 16.35 iken, onaBoNT-A uygulanan grupta ise bazal NGF değerinin 28.78 ± 12.64 olmasıdır. Antimuskarinik tedavi ile NGF değerleri 6. ayda ancak 29.56 ± 11.82 ’ye düşmüştür. Bu değerler bize dirençli AAM hastalarında ‘‘NGF değerleri dirençli AAM tanısı koymamıza yardımcı olabilir mi?’’ ve ‘‘NGF değerleri dirençli AAM tanısı koymada bir sınır değer sunabilir mi?’’ sorularını aklımıza getirmiştir. Ancak bu değerleri ortaya koyabilmek için geniş hasta sayılı çalışmalara

ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda 3. ay kontrollere her 2 grupta tüm hastalar kontrollere gelmişken, 6. ayda antimuskarinik tedavi uygulanan hastaların %50 (n=10)'si, onaBoNT-A uygulanan hastaların %30 (n=6)' u takibe gelmiştir.

Bhide ve ark.'nın 20 çalışmanın sonuçlarını sunduğu derlemede, idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olan 143 hastave nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiş, alt üriner sistem semptomları olmayan sağlıklı 38 kontrol grubu olgusu ile karşılaştırılmıştır. Antimuskarinik tedaviden fayda görmemiş olup idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olan 24 hastaya 100 IU onaBoNT-A enjeksiyonu, nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan 19 hastaya ise 200IU onaBoNT-A enjeksiyonu yapılmıştır. Tedavi öncesi ve enjeksiyon sonrası 3. aydabu hastalarla, kontrol grubundaki 38 olgunun NGF/kre düzeyleri kıyaslanmıştır. Ortalama idrar NGF/kre düzeyleri, tedavi öncesi idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda(ort 1.44 ± 2.66) ve nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda (ort. 0.62 ± 1.22), kontrol grubundaki 38 hastaya (0.005 ± 0.019) göre anlamlı yüksek saptanmıştır($p = 0.0001$). OnaBoNT-A enjeksiyonu sonrası; idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda idrar NGF/kre düzeylerinin (0.07 ± 0.12 , $p = 0.025$) ve nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda idrar NGF / kre düzeylerinin (0.096 ± 0.17 , $p = 0.033$) anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür (130) .

Çalışmamızın başlıca kısıtlamaları, hasta sayısının az olması ve özellikle 6. ayda takibe gelen hastalarda belirgin düşüş olmasıdır. Mevcut sonuçların randomize, kontrollü ve geniş serili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antimuskarinik tedavi grubunda; 3. ayda NGF ile OAB-V8 ve IIQ-7 skorları arasında pozitif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon saptanmıştır. Buna ek olarak yine 3. ayda NGF ile UDI-6 skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir anlamlı korelasyon belirlenmiştir. 6. ayda ise NGF ile OAB-V8 arasında pozitif yönde çok güçlü ve IIQ-7 ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Onabotulinum toksin A grubunda ise NGF ile sorgulama formları arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer önemli nokta ise antimuskarinik tedavi öncesi bazal NGF değerinin 45.86 ± 16.35 iken, onaBoNT-A uygulanan grupta ise bazal NGF değerinin 28.78 ± 12.64 olmasıdır. Antimuskarinik tedavi ile NGF değerleri 6.ayda ancak 29.56 ± 11.82 ’ ye düşmüştür. Bu değerler bize dirençli AAM hastalarında ‘NGF değerleri dirençli AAM tanısı koymamıza yardımcı olabilir mi?’ ve ‘NGF değerleri dirençli AAM tanısı koymada bir sınır değer sunabilir mi?’ sorularını aklımıza getirmiştir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlamaları, hasta sayısını az olması ve özellikle 6. ayda takibe gelen hastalarda belirgin düşüş olmasıdır. Mevcut sonuçların randomize, kontrollü ve geniş serili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Lucas MG, Bedretdinova D, Bosch JLHR, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. © European Association of Urology (EAU). Urinary Incontinence-Update 2013.
- 2) American Urological Association (AUA) Guideline. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline. 2012 American Urological Association Education and Research, Inc.®
- 3) Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. Neurourology and urodynamics. 2007;26(1):129-33. PubMed PMID: 17083117.
- 4) [Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C: OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol 2013, 189:2186-2193.
- 5) Urinary Biomarkers in Overactive Bladder: Revisiting the Evidence in 2019. Antunes-Lopes T¹, Cruz F².
- 6) Tanagho EA. Anatomy of lower urinary tract. Campbell's Urology. Walsh, Retik, Stamey, Vaughan (ed). 6 th ed. Vol 1. Saunders Company. Philadelphia 1992: 40-54.
- 7) Yıdırım M. Pelvis ve Perine. Topografik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2000;6: 293-6.
- 8) Snell RS. Klinik Anatomi. Türkçe Nobel&Yüce Yayınevi 1998; 312-5.
- 9) Arıncı K., Elhan A. Anatomi. Güneş Tıp Kitabevi 1995; 400-439.
- 10) (Roberts MM. Neurophysiology in neurourology. Muscle & nerve. 2008;38(1):815-36. PubMed PMID: 18563721).

11) Tanago EA. Neurophysiology and Pharmacology of Lower Urinary Tract. Smith's General Urology. Tanago EA, McAninch JW. (ed). 17th ed. 2009:427.

12) Thor KB, Donatucci C. Central nervous system control of the lower urinary tract: new pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. The Journal of urology. 2004;172(1):27-33. PubMed PMID: 15201731.

13) Anafarta A, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Sistemin Fizyolojisi. Temel Üroloji 4. Baskı. Ankara: 2011: 47

14) Tanago EA. Neurophysiology and Pharmacology of Lower Urinary Tract. Smith's General Urology. Tanago EA, McAninch JW. (ed). 17th ed. 2009:427.

15) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourology and urodynamics. 2002;21(2):167-78. PubMed PMID: 11857671.

16) Zderic SA, Disanto ME, Wein AJ. Voiding function:relevant anatomy, physiology, pharmacology, and molecular aspects. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): Adult and Pediatric Urology. Fourth edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2002; 2: 1061-1113.

17) Chancellor MB, Yoshimura N. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): Campbell's Urology. Eighth Edition. Philadelphia, Saunders 2002; 2:831-886.

18) Zderic SA, Disanto ME, Wein AJ. Voiding function:relevant anatomy, physiology, pharmacology, and molecular aspects. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): Adult and Pediatric Urology. Fourth edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2002; 2: 1061-1113.

19) Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU international. 2001;87(9):760-6. PubMed PMID: 11412210.

20) Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. The American journal of managed care. 2000;6(11 Suppl):S565-73. PubMed PMID: 11183899.

21) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourology and urodynamics. 2002;21(2):167-78. PubMed PMID: 11857671.

22) Wein AJ. Overactive bladder: defining the disease. The American journal of managed care. 2000;6(11 Suppl):S559-64; discussion S607-19. PubMed PMID: 11183898.

23) de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. Urology. 1997;50(6A Suppl):36-52; discussion 3-6. PubMed PMID: 9426749.).

24) de Groat WC, Araki I, Vizzard MA, Yoshiyama M, Yoshimura N, Sugaya K, et al. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. Behavioural brain research. 1998;92(2):127-40. PubMed PMID: 9638955.

25) Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. Neurourology and urodynamics. 2007;26(1):129-33. PubMed PMID: 17083117.

26) Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2002;11(6):563-74. PubMed PMID: 12206577.

27) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. American journal of obstetrics and gynecology. 2002 ;187(1):116-26. PubMed PMID: 12114899.

28) Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K. Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response. *BJU international*. 2003;92(4):415-7. PubMed PMID: 12930431.

29) Seklehner S, Laudano MA, Xie D, Chughtai B, Lee RK. A Meta-analysis of the Performance of Retropubic Midurethral Slings vs. Transobturator Midurethral Slings. *The Journal of Urology* 2014;193:909-15

30) Davis NJ, Vaughan CP, Johnson TM, 2nd, Goode PS, Burgio KL, Redden DT, et al. Ca_eine intake and its association with urinary incontinence in United States men: Results from National Health and Nutrition Examination Surveys 2005-2006 and 2007-2008. *The Journal of Urology* 2013;189:2170-4.

31) Gleason JL, Richter HE, Redden DT, Goode PS, Burgio KL, Markland AD. Ca_eine and urinary incontinence in US women. *International Urogynecology Journal* 2013;24:295-302.

32) Nurko S, Scott SM. Coexistence of constipation and incontinence in children and adults. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011;25:29-41.25

33) Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *European Urology* 2011;59:387- 400.

34) Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *The Journal of Urology* 2005;174:190-5.

35) 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. *Obstetrics and Gynecology* 1996;87:715-21.

36) Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *European Urology* 2012;62:1130-42.

37) Roe B, Ostaszkievicz J, Milne J, Wallace S. Systematic reviews of bladder training and voiding programmes in adults: a synopsis of findings from data analysis and outcomes using metastudy techniques. *Journal of Advanced Nursing* 2007;15-31.

38) Roe B, Ostaszkievicz J, Milne J, Wallace S. Systematic reviews of bladder training and voiding programmes in adults: a synopsis of findings from data analysis and outcomes using metastudy techniques. *Journal of Advanced Nursing* 2007;15-31.

39) Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA: The Journal Of The American Medical Association* 1991;265:609-13.

40) Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *European Urology* 2012;62:1130-42.

41) Wall LL, Davidson TG. The role of muscular reeducation by physical therapy in the treatment of genuine stress urinary incontinence. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1992;47:322-31.

42) Dumoulin C, Hay-Smith J, Habee-Seguin GM, Mercier J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women: A short version Cochrane systematic review with meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics* 2014. [Epub ahead of print]

43) Vodusek DB, Light JK, Libby JM; Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourol Urodyn.* 1986; 5:381–9.

44) Fall M, Lindstrom S; Electrical stimulation: A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin N Am.* 1991; 18:393–407.

45) . Arıkan N. Asırı aktıf mesane. *Temel Üroloji* 4. Baskı (Editörler: K. Anafarta, N. Arıkan, Y. Bedük), Günes Kitabevi, Ankara, 2011, Sf. 533-538

46) Drake m, Abrams P. Overactive bladder. *Campbell- Walsh Urology*. 10th Edition (Editors: Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Andrew C. Novack, MD, Alan W. Partin, MD, PhD, Craig A. Peters, MD, FACS, FAAP), 2012;1947-57.

47) EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence Malcolm G. Lucas, Ruud J.L. Bosch, Fiona C. Burkhardt et al. Eur. Urol. 62 (2012), 1130-1142

48) Lucas MG, Bosch RJ, Burkhardt FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. European Urology 2012;62:1130-42.

49) Andersson KE, Wein AJ. Pharmacologic management of lower urinary tract storage and emptying failure. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, sf. 1967-2002.

50) 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.

51) Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, et al. Trospium chloride versus oxybutynin: A randomized, doubleblind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. Br J Urol 1995; 75: 452-6.

52) O'Sca JM, Martinez-Agullo E, Broseta E, et al. Trospium chloride versus oxybutynin in the treatment of bladder neurological disorders: A double blind randomized clinical trial. Br J Urol 1997; 80: 12.

53) Cipullo L, Zullo F, Cosimato C, et al. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2014; 20: 185-202.

54) Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenasin, 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

55) Cipullo L, Zullo F, Cosimato C, et al. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2014; 20: 185-202.

- 56)** Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenasin, 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
- 57)** Borodic GE, Joseph M, Fay L, Cozzolino D, Ferrante RJ. Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck* 1990; 12:392-9.
- 58)** Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, *et al*: Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999, 53:1439-46.
- 59)** Sloop RR, Cole BA, Escutin RO: Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology* 1997, 49:189-94].
- 60)** Erbguth F. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet* 1998, 351: 1280.
- 61)** Smith CP, Somogyi GT, Boone TB: Botulinum toxin in urology: evaluation using an evidence based medicine approach. *Nat Clin Pract Urol* 2004, 1: 31-7.
- 62)** Dressler D, Bigalke H. Pharmacology of botulinum toxin drugs. In Truong D, Dressler D, Hallett M., eds. *Manual of Botulinum Toxin Therapy*. New York: Cambridge University Press 2009, pp. 13-22.
- 63)** Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C: Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon* 2001, 39:27-41.
- 64)** Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C: Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon* 2001, 39:27-41,
- 65)** Brin MF, Dressler D, Aoki R. Pharmacology of botulinum toxin therapy. In Jankovic C, Brin MF eds., *Dystonia: Etiology, Clinical Features, and Treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp: 93-11213.

- 66)** Dressler D, Bigalke H. Pharmacology of botulinum toxin drugs. In Truong D, Dressler D, Hallett M., eds. *Manual of Botulinum Toxin Therapy*. New York: Cambridge University Press 2009, pp. 13-22
- 67)** Brin MF, Dressler D, Aoki R. Pharmacology of botulinum toxin therapy. In Jankovic C, Brin MF eds., *Dystonia: Etiology, Clinical Features, and Treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp: 93-112
- 68)** Dressler D, Rothwell JC. Electromyographic quantification of the paralyzing effect of botulinum toxin. *Eur Neurol* 2000, 43:13-6
- 69)** Morris J, Jobling P, Gibbins I. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *J Physiol Heart Circ physiol* 2001, 281:2124-32.
- 70)** Morris J, Jobling P, Gibbins I. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *J Physiol Heart Circ physiol* 2001, 281:2124-32
- 71)** Turton K, Chaddock JA, Acharya KR: Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002, 27:552-8.
- 72)** Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ: The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol* 1949, 109:10-24.
- 73)** Chamagne P. Functional dystonia in musicians: rehabilitation. *Hand Clinics* 2003, 19:309-16.
- 74)** Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM: Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53:407-15.
- 75)** Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S: Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002, 16:651-5.

76) Hermieu JF, Ballanger P, Amarenco G, Chartier-Kastler E, Cosson M, Costa P, et al. Guidelines for practical usage of botulinum toxin type A for refractory idiopathic overactive bladder management. *Prog Urol* 2013, 23: 1457-63.

77) Chancellor MB, Somogyi GT, Smith CP. Mechanism of action of botulinum neurotoxin in the lower urinary tract. In Jankovic J, Albanase A, Atassi MZ et al, eds. *Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009, pp. 231-9.

78) Rosaled RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 1996, 19:488-96.

79) Borodic GE, Mills L, Joseph M. Botulinum A toxin for the treatment of adult onset spasmodic torticollis. *Plas Reconst Surg* 1991,87:285-9.

80) Smith CP, Boone TB, de Groat WC, Chancellor MB, Somogyi GT. Effect of stimulation intensity and botulinum toxin isoform on rat bladder strip contractions. *Brain Res Bull* 2003,61: 165-71.

81) O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, Chang TK, Ford AP, Rymer JM, et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002, 167:157-64.

82) Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-which is the main mechanism of action. *Eur Urol* 2003,43:1-5.

83) Chancellor MB, Somogyi GT, Smith CP. Mechanism of action of botulinum neurotoxin in the lower urinary tract. In Jankovic J, Albanase A, Atassi MZ et al, eds. *Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009, pp. 231-9.

84) Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, DeGroat WC, Smith CP, Somogyi GT, et al. Drug Insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5:319-28

85) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187:116-26.

86) [Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C: OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013, 189:2186-2193.

87) Wein AJ, Rackley RR: Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006, 175:5-10.

88) Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strebel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G *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.

89) Ghezi M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Malone-Lee J: Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005, 174:1873-77.].

90) Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs- Hobson P, Taylor D, Slack M: Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol* 2012, 62:507-14.

91) Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J Urol* 1989;142:340-5.

92) Sheri_ MK, Shah PJ, Fowler C, Mundy AR, Craggs MD. Neuromodulation of detrusor hyper-reflexia by functional magnetic stimulation of the sacral roots. *Br J Urol* 1996;78:39-46.

93) Lavelle JP, Teahan S, Kim DY, Chancellor MB. Medical and minimally invasive treatment of urinary incontinence. *Rev Urol* 1999;1:111-9.

94) De Groat WC. Neuroanatomy and neurophysiology: innervation of the lower urinary tract. In: Raz S (ed). Female Urology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. sf. 28–42.

95) Van Kerrebroeck PE, Marcelissen TA. Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *World J Urol* 2012;30:445-50.

96) Tyagi S, Thomas CA, Hayashi Y, Chancellor MB. The overactive bladder: Epidemiology and morbidity. *Urol Clin North Am* 2006;33:433-8.

97) Sarici H, Ozgur BC, Telli O, Doluoglu OG, Eroglu M, Bozkurt S. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia* 2014;0:0. doi: 10.5301/uro.5000057. [Epub ahead of print]

98) Onur R, Deveci SE, Rahman S, Sevindik F, Acik Y. Prevalence and risk factors of female urinary incontinence in eastern Turkey. *Int J Urol* 2009;16:566-9.

99) Dursun P, Dogan NU, Kolusari A, Dogan S, Ugur MG, Komurcu O, Altuntas B, et al. Differences in geographical distribution and risk factors for urinary incontinence in Turkey: analysis of 6,473 women. *Urol Int* 2014;92:209-14.

100) Hu TW, Wagner TH. Health-related consequences of overactive bladder: an economic perspective. *BJU Int* 2005;96 Suppl 1:43-5.

101) Basra RK, Wagg A, Chapple C, Cardozo L, Castro-Diaz D, Pons ME, Kirby M, et al. A review of adherence to drug therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2008;102:774-9.

102) <http://www.sufuorg.com/docs/news/OAB-Amendment-061014.aspx>.

103) Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annual review of neuroscience*. 2001;24:1217-81.

104) Qu HC, Zhang W, Yan S, Liu YL, Wang P. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(9):e106321.

105) Liu BL, Yang F, Zhan HL, Feng ZY, Zhang ZG, Li WB, et al. Increased severity of inflammation correlates with elevated expression of TRPV1 nerve fibers and nerve growth factor on interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urologia internationalis*. 2014;92(2):202-8.

106) Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *British journal of urology*. 1997;79(4):572-7.

107) Jiang YH, Liu HT, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome treated with hyaluronic acid. *PloS one*. 2014;9(3):e91609.

108) Shelton D. Development of nerve growth factor (NGF) inhibition as a strategy for treatment of pain. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2014;19 Suppl 2:S12-3.

109) Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nature clinical practice Urology*. 2006;3(2):101-10. PubMed PMID: 16470209.

110) Vizzard MA. Neurochemical plasticity and the role of neurotrophic factors in bladder reflex pathways after spinal cord injury. *Progress in brain research*. 2006;152:97-115. PubMed PMID: 16198696. 56. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2004;5(3):150-6. PubMed PMID: 15106127

111) Vizzard MA. Neurochemical plasticity and the role of neurotrophic factors in bladder reflex pathways after spinal cord injury. *Progress in brain research*. 2006;152:97-115. PubMed PMID: 16198696. 56. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2004;5(3):150-6. PubMed PMID: 15106127.

112) Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. Can urinarynervegrowthfactor be a biomarkerforoveractivebladder? Reviews in urology. 2010 Spring;12(2-3):e69-77 (Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? Reviews in urology. 2010;12(2-3):e69-77. PubMed PMID: 20811555. Pubmed Central PMCID: 2931284 referans) alınmıştır.

113) Tarcan T, Mangir N, Ozgur MO, Akbal C. OAB-V8 AAM sorgulama formu validasyon çalışması.Üroloji Bülteni. 2012;21:113-6.

114) Cam C, Sakalli M, Ay P , Cam M, Karateke A. Validation of theshortforms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. Neurourology and Urodynamics 2007; 26: 129-33. PubMed PMID: 17083117

115) Walsh PC, Retik AB, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ et al. Campbell-Walsh Urology, 10th edition 2012

116) Bo K, Taiseth 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; 487-493.

117) Zumrutbas A, Bozkurt A, Tas E, Acar C, Alkis O, Çoban K, Çetinel B, Aybek ZPrevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinaryincontinence in western Turkey: Results of a population-based survey.International Journal of Urology (2014) 21, 1027–1033

118) Sexton CC, Coyne KS, Vats V, Kopp ZS, Irwin DE, Wagner TH. Impact of overactivebladder on workproductivity in the United States: resultsfromEpiLUTS. Am J ManagCare. 2009 Mar;15(4 Suppl):S98-S107.

119) Bülent Çetinel. Yaşlılarda İdrar Kaçırma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No 75 Sayfa:165- 185

120) Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinarynervegrowthfactorlevels in over active bladder syndrome and lower urinary tractdisorders. J FormosMedAssoc. 2010 Dec; 109(12):862-78.

121) Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nature clinical practice Urology*. 2006;**3**(2):101-10. PubMed PMID: 16470209

122) Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *The Journal of urology*. 2006;**175**(5):1773-6; discussion 6. PubMed PMID: 16600756

123) Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders. *J Formos Med Assoc*. 2010 Dec; **109**(12):862-78.

124) Qu HC, Yan S, Zhang XL, Zhu XW, Liu YL, Wang P. Urinary nerve growth factor levels could be a biomarker for overactive bladder symptom: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014 Apr 14; **13**(4):8609-19.

125) Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? *Reviews in urology*. 2010;**12**(2-3):e69-77. PubMed PMID: 20811555. Pubmed Central PMCID: 2931284.

126) Kim SR, Moon YJ, Kim SK, Bai SW. NGF and HB-EGF: potential biomarkers that reflect the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome. *Yonsei Med J* 2015;**56**:204-11

127) Hsin-Tzu, Heng Lin and Hann-Chorng Kuo. Increased Serum Nerve Growth Factor Levels in Patients With Overactive Bladder Syndrome Refractory to Antimuscarinic Therapy. *Neurourology and Urodynamics* 30:1525–1529 (2011).

128) Antunes-Lopes T, Pinto R, Barros SC, Botelho F, Silva CM, Cruz CD, Cruz F. Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Jan; **189**(1):359-65.

129) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag M, Kenttler C. Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive

bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol 2013, 189:2186-2193.

130) Bhide AA, Cartwright R, Khullar V, Digesu GA. Biomarkers in overactivebladder. IntUrogynecol J. 2013 Jul;24(7):1065-7Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC (2009) Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. Eur Urol 56(4):700–706



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aşırı Aktif Mesane Hastalarında Tedavi Öncesi Ve Sonrası İdrarda NGF (Nerve Growth Factor) Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Bu Karşılaştırmanın OAB-V8 Sorgulama Formu İle Korelasyonu		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	306		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep	
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800	
	FAKS	-	
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ömer BAYRAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aşırı Aktif Mesane Hastalarında Tedavi Öncesi Ve Sonrası İdrarda NGF (Nerve Growth Factor) Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Bu Karşılaştırmanın OAB-V8 Sorgulama Formu İle Korelasyonu		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	306		
	DİĞER: YENİLEME	☒	2016/313 karar numarası ile onay almış çalışmada; *Abdullah KOCAOĞLAN'ın feragat etmesi *Süleyman SAĞIR'ın çalışmaya dahil edilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/306		Tarih: 28.08.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BİYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eg. Arş. Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emine Aybügen YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hasan KİCIKOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETMENİ	Gaziantep Anaokulu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.