

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

**AŞIRI AKTİF MESANELİ HASTALARIN
TEDAVİSİNDE, TEK BAŞINA VE ANTİKOLİNERJİK
AJANLA KOMBİNE EDİLEREK KULLANILAN PERKÜTAN
POSTERİOR TİBİAL SİNİR UYARIMININ (PTSS) ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sadık KIZILYEL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. A. Rahmi ONUR

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. A. Rahmi ONUR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Doç. Dr. A. Rahmi ONUR

Doç. Dr. Erhan AYGEN

Yrd. Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ

Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması süresince yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Doç. Dr. A. Rahmi ONUR'a teşekkür ederim.

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum değerli hocalarım, Prof. Dr. İrfan ORHAN, Doç. Dr. A. Rahmi ONUR, Doç. Dr. Enver ÖZDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma aşamasında beni yalnız bırakmayan ve çalışmam sırasında hastaların takibinde desteklerini esirgemeyen Dr. Orhan KARAKOÇ, Dr. Erdem ÖZKARATAŞ ve ürodinami labarotuar hemşiremiz Nihan SERTKAYA'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince uyum içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve özellikle asistanlığım süresince dostluğunu paylaşan Dr. İhsan ÜNÜŞ'e teşekkür ederim.

5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanlarında olamasam da beni yalnız bırakmayan ve desteklerini hep yüreğimde hissettiğim sevgili ailem; eşim Canan ve biricik kızım sevgili ADA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada; konzervatif yaklaşımlar ile tedavide yeterli yanıt alınamayan Aşırı aktif mesaneli (AAM) hastalarda, Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonunun (PTSS) tek başına ya da antikolinerjik ilaç uygulamaları ile kombine edilerek kullanımının, tedavideki etkinliğinin incelenmesi amaçlandı.

Ocak 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle başvuran ve klinik değerlendirmeleri sonucunda AAM tanısı konulan, gönüllü toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi, en az 6 aydır AAM semptomları bulunan ve (sıkışma, sıkışma inkontinansı, nokturi, sık idrar çıkma) daha önce almış olduğu tedavilere dirençli ve/veya yan etki nedeni ile tedavisi tamamlanamayan hastalara uygulandı. Hastalar randomize olarak 3 eşit gruba (n=10) ayrıldı. G 1: PTSS uygulanan grup, G 2: Antikolinerjik kullanan hastalar ve G 3: PTSS ve antikolinerjik tedavisi uygulanan hastalar. PTSS, 10 hafta boyunca haftada 30 dakika uygulandı.

Tedavi öncesi işeme günlüğü tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında; tüm gruplarda işeme günlüğü parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptandı (çıkarılan idrar miktarı, gün içi idrara çıkma sıklığı, nokturi, urge inkontinans ve toplam idrara çıkma sıklığı) ($p<0.05$). Tedavi sonrası hayat kalitesi ölçeklerinin (UDI-6, IIQ-7, AAMSS) değerlendirmesinde ise her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptandı ($P<0.05$). Her 3 grupta tedavi sonrası elde edilen verilerin karşılıklı değerlendirmesinde ise; PTSS ve PTSS+AKK tedavisi uygulanan gruplardaki iyileşmenin yalnız AKK uygulanan gruba oranla daha yüksek olduğu saptandı.

Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu (PTSS) uyguladığımız AAM'li hastalarda bu tedavi yöntemi, kısa dönemde etkili, minimal invaziv, kolay uygulanabilir ve ciddi yan etkisi olmayan bir tedavi seçeneği olarak bulunmuştur. Bu yöntem, dirençli olgularda AAM semptomlarını gidermede tek başına ya da antikolinerjik ajanlarla kombine olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı Aktif Mesane, Tedavi, Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu, Antikolinerjik.

ABSTRACT

THE ROLE OF PERCUTANEOUS POSTERIOR TIBIAL NERVE STIMULATION (PTNS) EITHER ALONE OR COMBINED WITH AN ANTICHOLINERGIC AGENT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER

In the present study, it was aimed to evaluate the efficacy of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) either alone or combined with an anticholinergic in the treatment of patients with overactive bladder (OAB) in whom conservative treatments failed previously.

Between January 2010 and April 2011, a total of 30 volunteered patients presented with lower urinary system symptoms and diagnosed as OAB after clinical investigations were included into the study. The treatment was administered to the patients having symptoms of OAB (urgency, urge incontinence, nocturia, frequent urination) for at least 6 months and to the patients who failed to respond to previous therapies and/or discontinued because of side effects. Patients were randomly divided into 3 groups (n=10). Group I: PTNS group, Group II: patients receiving anticholinergic, Group III: Patients receiving both PTNS and anticholinergic. PTNS, treatment continued for 10 weeks with each session of 30 minutes.

Bladder diaries of patients after the treatment were compared to pre-treatment period in all patients and there was significant improvement in all parameters of diaries (amount of urine outflow, frequency in daytime, nocturia, urge incontinence, urgency) in all 3 groups ($p<0.05$). Similarly, all scores measured by questionnaires (UDI-6, IIQ-7 and OABSS) showed significant improvement in all groups. In comparison of the improvement in symptoms among the groups, there was statistically significantly higher improvement in PTNS and PTNS+AKK groups than group II.

In the present study, it was determined that PTNS is a safe, simple and minimal invasive treatment modality in patients with OAB. It had no significant side effects and was effective in the short-term. This method was found to be more effective than anticholinergics in the treatment of resistant OAB cases and it may be suggested either alone or in combination with anticholinergics in patients with previously failed treatments.

Key Words: Overactive Bladder, Treatment, Percutaneous Tibial Nerve Stimulation, Anticholinergic.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Mesane Anatomisi	2
1.1.3. Nörofizyoloji	7
1.1.4. Uluslararası İnkontinans Derneği (ICS)’e Göre İşeme Bozuklukları	10
1.2. Aşırı Aktif Mesane	12
1.2.1. Epidemiyoloji	13
1.2.2. Etyoloji	14
1.2.3. Patofizyoloji	16
1.2.4. AAM’de Risk Faktörleri	18
1.2.5. AAM’de Klinik Değerlendirme ve Tanı	19
1.2.5.1. Hikâye	20
1.2.5.2. Fizik Muayene	20
1.2.5.3. İdrar Analizi ve Kültür	21
1.2.5.4. Böbrek Fonksiyon Testleri	21
1.2.5.5. Radyolojik İnceleme	21
1.2.5.6. İşeme Günlüğü (sıklık-hacim çizelgesi)	21
1.2.5.7. Yaşam Kalitesi Anket Formları	21
1.2.5.8. Üroflovmetri	22
1.2.5.9. Ürodinamik Laboratuar Testleri	22
1.2.6. AAM’de Tedavi	23
1.2.6.2. Farmakoterapi	27

1.2.6.3. Cerrahi Tedavi	30
1.2.6.4. Lokal/İntravezikal Tedaviler	30
1.2.6.5. Nöromodülasyon Teknikleri	32
2. GEREÇ ve YÖNTEM	35
2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	35
2.2. Çalışma Dışında Tutulma Kriterleri	35
2.3. PTSS uygulanması ve uygulama yöntemi	37
2.4. İstatistiksel Analiz	38
3. BULGULAR	39
3.1. PTSS Grubunun Değerlendirilmesi	39
3.2. AKK Grubunun Değerlendirilmesi	41
3.3. PTSS+AKK Grubunun Değerlendirilmesi	42
3.4. Gruplararası Karşılaştırma	43
3.4.1. İşeme Günlüğü Değerlendirmesi	43
3.4.2. Gruplar Arası İşeme Günlüğü Yüzde Değişim Farklılıkları	44
4. TARTIŞMA	46
5. KAYNAKLAR	56
6. EKLER	71
7. ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. AAM’de tedavi seçenekleri	24
Tablo 2. AAM tedavisinde kullanılan ilaçlar	28
Tablo 3. Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 4. PTSS Grubu İşeme Günlüğü Değerlendirmesi	39
Tablo 5. PTSS Grubu Üroflow-PMR Testinin Değerlendirmesi	40
Tablo 6. PTSS Grubu UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS Değerlendirmesi	41
Tablo 7. AKK Grubu İşeme Günlüğü Değerlendirmesi	41
Tablo 8. AKK Grubu Üroflow-PMR Testinin Değerlendirmesi	41
Tablo 9. AKK grubu UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS Değerlendirmesi	42
Tablo 10. PTSS+AKK Grubu İşeme Günlüğü Değerlendirmesi	42
Tablo 11. PTSS+AKK Grubu Üroflow-PMR Testinin Değerlendirmesi	43
Tablo 12. PTSS+AKK grubu UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS Değerlendirmesi	43

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Mesane duvarı katlarının görünümü.	3
Şekil 2. Mesanenin uzunlamasına kesitle açılmış koronal görünümü ve trigon bölgesi	5
Şekil 3. Alt Üriner Sistemin İnnervasyonu.	5
Şekil 5. A-B-C: Urgent PC Cihazı ve PTSS Uygulaması	38
Şekil 6. İşeme Günlüğü Tedavi Öncesi ve Sonrası % Değişim	45

KISALTMALAR LİSTESİ

AAD	: Aşırı Aktif Detrüzör
AAM	: Aşırı Aktif Mesane
AAMSS	: Aşırı Aktif Mesane Semptom Skoru
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKK	: Antikolinerjik
AÜSS	: Alt üriner Sistem Semptomları
DSD	: Detrüzör Sfinkter Dissinerjisi
EAU	: European Association of Urology
EMG	: Elektromyografi
FDA	: Food and Drug Administration
ICC	: İntersitisyel Hücre
ICS	: Uluslararası İnkontinans Derneği
IIQ	: Incontinence Impact Questionnaire
NANK	: Nonadrenerjik ve Non-kolinerjik
NOBLE	: National Overactive Bladder Evaluation
PMR	: Post Miksiyonel Rezidü
PNE	: Perkütan Sinir Değerlendirme Testi
PTSS	: Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu
Qmax	: Maksimum İdrar Akım Hızı
SANS	: Stoller Afferent Nörostimülatör
SD	: Standart Deviasyon
UDI	: Urinary Distres Inventory
VUR	: Veziko Üreteral Reflü

1. GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansı ile birlikte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve nokturinin eşlik ettiği, rahatsız edici bir semptomlar kompleksidir (1). AAM, dünya genelinde milyonlarca insanın yaşamını etkileyen prevalansı yüksek bir hastalıktır. NOBLE çalışmasında (National Overactive Bladder Evaluation) Amerika Birleşik Devletlerinde AAM prevelansı, erkeklerde %16, kadınlarda %16.9 olarak bildirilmiştir (2). Bugüne kadar yapılmış epidemiyolojik çalışmaların ortak noktası; AAM görülme sıklığının yaşla beraber arttığıdır. Altmışlı yaşlara kadar kadınlarda sık görülürken, daha ileri yaşlarda erkeklerde de aynı oranda saptanır. İnkontinansın eşlik ettiği AAM ise daha çok kadınlarda sıktır (kadın %49.2, erkek %28.7) (3).

Aşırı aktif mesane semptomatik bir tanıdır. En önemli semptom idrar sıkışmasıdır ve varsa önlenemeyen idrar yapma hissi en rahatsız edici şikayettir. Ancak, idrar kaçırma her AAM olgusunda mutlaka bulunmayabilir. Sıkışma inkontinansı, sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve nokturi AAM tanısı için belirleyici semptomlar olmalarına rağmen kesin tanı koydurucu değildir (3). Sıkışma tipi idrar kaçırmanın görülme sıklığı %3 ile %43 arasındadır. ICS'e göre; 18 yaş ve üzeri 19.165 kişiyi kapsayan toplum tabanlı tek çalışma olan EPIC çalışmasında bu oran %11.8 (erkek %10.8, kadın %12.8) olarak bulunmuştur (3).

Aşırı aktif mesane tanısında; ilk olarak detaylı hikaye, ürojinekolojik muayene ve kısa temel nörolojik inceleme yer alır. Kullanılan ilaçlara ait öykü (ACE inhibitörleri, antidepresanlar, antipsikotikler, ca kanal blokerleri, diüretikler vs) sorgulanmalıdır. Tüm hastalara temel labarotuar incelemeleri (idrara analizi ve idrar kültürü) istenmelidir. Gerekli görülen hallerde tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler istenebilir. Hastanın semptomlarına daha objektif yaklaşabilme imkanı tanıyan işeme günlüğü (önerilen 3 günlük) her hastadan istenmelidir. Yine ayırıcı tanıda kullanılmak üzere gerekli görülen durumlarda, ürodinamik tetkiklere ihtiyaç duyulabilir. Ancak AAM, semptomların dışlanması dayalı bir tanı olması nedeni ile ürodinamik tetkiklerin tanıda öncelikli yeri yoktur (4).

Aşırı aktif mesane tedavi yaklaşımlarında; konzervatif, farmakoterapi, cerrahi, lokal/intravezikal tedaviler ve nöromodülasyon teknikleri bulunmaktadır. Lokal/intravezikal tedavilerin uygulamadaki zorlukları ve başarı oranlarının düşük

olması, bunun yanı sıra konzervatif, farmakolojik, ve cerrahi tedavi yöntemlerinin; yan etki düzeyleri ve komplikasyon risklerinin yüksek olması nedeni ile bu tedavi yöntemleri hastalar tarafından istenilen düzeylerde tolere edilememektedir. Mevcut tedavi alternatiflerine ait çeşitli kısıtlayıcı nedenlerden dolayı, yan etki insidansı düşük, hasta tolerabilitesi yüksek ve başarı oranları daha iyi olan tedavi modellerine ihtiyaç duyulmaktadır (5-7). Son yıllarda, AAM tedavisinde yeni bir yaklaşım olan, Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu (PTSS) uygulanmaya başlanmıştır. PTSS, ilk kez 1983 yılında Mc Guire tarafından 15 hastalık bir çalışmada uygulanmıştır (8). Daha sonra yapılan çalışmalarda da semptomatik düzelme oranlarının % 60-80 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (8-10). Perkütan tibial sinir stimülasyonu uygun hasta seçimi yapıldığında kolay uygulanabilir, tolere edilebilir, invaziv bir işlem gerektirmeyen, ayrıca komplikasyonu çok düşük olan bir yöntem olarak AAM'nin güncel tedavisinde dikkat çekmektedir (11).

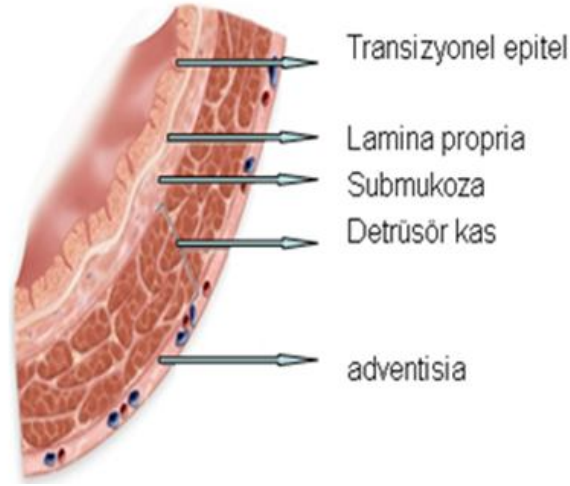
Bu çalışmada; AAM tanısı almış ancak konzervatif yaklaşımları ile tedavide yeterli yanıt alınamayan hastalarda, PTSS'nin tek başına ya da antikolinergik ilaç uygulamaları ile kombine olarak kullanımının AAM tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliğinin incelenmesi amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Mesane Anatomisi

Mesane, kapasitesi yaşa göre değişen ve erişkinde yaklaşık 400 ml fonksiyonel hacme sahip pelvik bir organdır. Mesane duvarı lümeninden dışa doğru, yüzeyel olarak epitel ve lamina propria ile daha derinde muskularis propria (detrüzör kas), yağ dokusu ve adventisya/seroza tabakalarından oluşur. Epitel tabakası transizyonel hücrelidir ve çok katlı değişken yapıda olup ürotelyum olarak adlandırılır. Muskularis propria ortada dairesel, iç ve dış kısımlarında uzunlamasına kas demetlerinden oluşur. Mesanenin en dışında ise süperior yüzde pelvik periton (seroza), diğer yüzlerde ise bağ dokusu (adventisya) yer alır (Şekil 1) (12). Ürotelyum kalınlığı mesanenin dolu veya boş olmasına ve aynı zamanda mesane içerisindeki anatomik yerine göre değişiklik gösterir. Mesane içinde üreterlerin açıldığı iki adet orifis vardır. İki orifis ve mesane boynu arasında üçgen şeklinde trigon adı verilen bölge bulunur (Şekil 2) (13). Boş bir mesanede bir apeks, bir süperior yüz, iki anterolateral yüz, bir taban veya arka yüz ve bir de boyun

mevcuttur. Yalnızca üst yüz peritonla kaplıdır. Üst yüz kadınlarda uterus ve ileum, erkekte kolon ve ileumla, taban erkekte rektum, vaz deferens, vezikula seminalis ve üreterler, kadında uterus ve vajinayla komşuluk yapar. Anterolateral yüzler M.levator ani, N.obturatorius ve büyük iliak damarlarla komşudur. Apeksinden mediyal umblikal ligaman adı verilen urakus artığı fibröz bir bantla umblikulusa bağlanır (14).



Şekil 1. Mesane duvarı katlarının görünümü (12).

Arterleri: A. İliaka internanın dalları olan a. vezikalis inferior, media ve süperiordan kanlanır. A.glutea inferior ve A.obturatoriusdan ve kadınlarda A.uterinadan da dallar almaktadır (15).

Venleri: Mesane çevresinde geniş bir venöz ağ vardır ve V. İliaca internaya dökülürler (15).

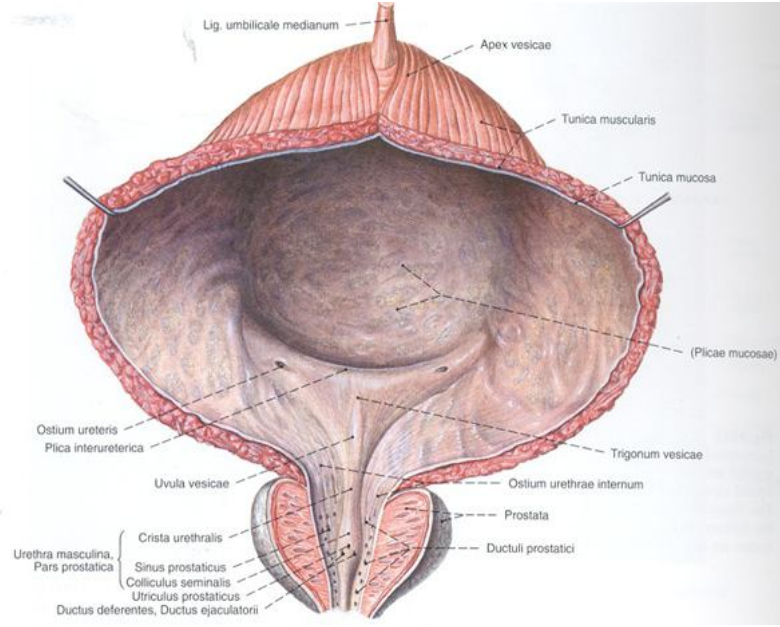
Sinirler: Mesanenin hem sempatik hem de parasempatik innervasyonu vardır. Sempatik lifler T11-T12 segmentlerinden gelir. Hipogastrik pleksustan sonra aortik pleksusa ve hipogastrik sinir aracılığı ile mesaneye ulaşarak mesane boynu ve trigonu innerve eder. Parasempatik lifler ise S2–4 segmentlerinden gelir (Şekil 3). Pelvik sinir aracılığı ile detrüzör kasını innerve eder. Gerilme duygusu ve mesane dolumu hissi parasempatik sistem ile ağrı ve sıcaklık duygusu ise sempatik sistem myelinli A ve myelinsiz C lifler aracılığı ile taşınır (16).

Pelvik sinir (S2-S4): Pregangliyonik parasempatik innervasyondur. Pelvik pleksustaki ve mesane duvarındaki kolinerjik gangliyonlarda sinaps yapar. Parasempatik sistem mesanenin motor kontrolünü sağlar. Parasempatik sinirlerin

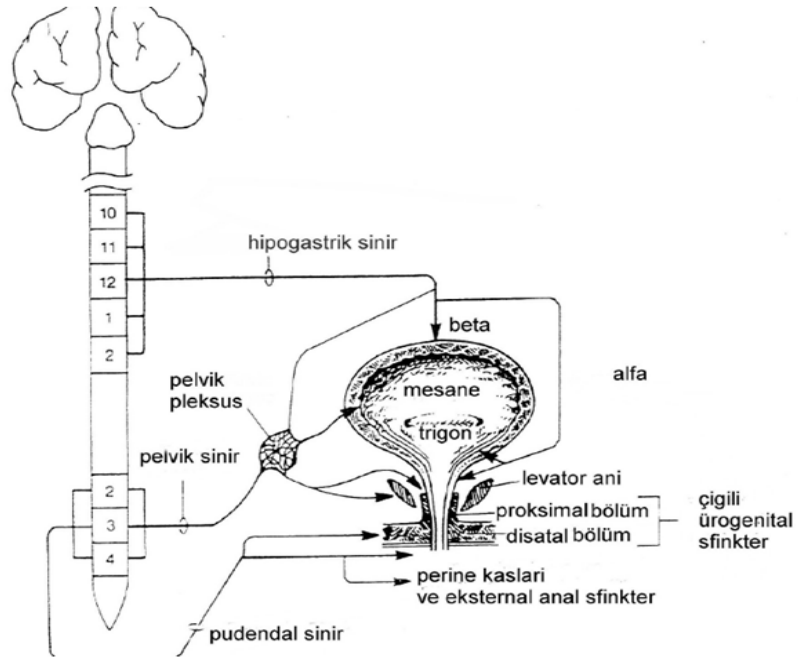
stimülasyonu ile sinir uçlarından asetilkolin salgılanır ve mesanedeki kolinerjik reseptörler uyarılır. Bu uyarılma ile detrüzör kasılır, iç sfinkter gevşer, üretral düz kaslar inhibe olur. İç sfinkterin gevşemesi, parasempatik stimülasyonun norepinefrin salınımını inhibe etmesiyle oluşur (17).

Hipogastrik sinir (T12-L1): Mesanenin sempatik sinirleri, T11-L2 segmentlerinin gri cevherinin intermediolateral kolonundaki hücrelerden başlar. Lomber paravertebral sempatik ganglionda sinaps yaptıktan sonra, hipogastrik sinir yoluyla mesane ve üretradaki alfa ve beta reseptörlerle sinaps yapar. Pregangliyonik sempatik innervasyondur. Detrüzörü inhibe eder, üretral düz kasları uyarırlar (18). İç sfinkter alfa adrenerjik reseptörlerden zengindir. Sempatik sinirlerin uyarılması ile sinirlerden noradrenalin salgılanır. Noradrenalin salgılanması ile iç sfinkter kasılarak mesanenin dolması sağlanır. Beta adrenerjik reseptörlerin egemen olduğu detrüzör kası ise noradrenalin etkisiyle mesanenin dolumu sırasında gevşek kalır (18). Duyusal (afferent) stimuluslar pelvik ve hipogastrik sinirlerce taşınırlar. Hipogastrik sinirin afferent aksonları daha çok mesane boynunda bulunurken, pelvik sinirin afferent aksonları hemen tüm mesaneye dağılmıştır (19).

Pudental sinir (S2-S4): Çizgili üretral kasın motor efferentidir, perineal cildin ise afferentidir. Dış sfinkter nervus pudentalis ile innerve olur. Motor lifler S2-S4 segmentlerinden çıkar (20). Esas olarak motor sinirlerle innerve olmakla birlikte, histokimyasal olarak dış sfinkterin somatik, sempatik ve parasempatik olmak üzere üçlü innervasyona sahip olduğu gösterilmiştir (21). Mesanenin depolama ve boşaltma fonksiyonunda ponstaki retiküler formasyondan çıkan nöral stimuluslar önemlidir. Retiküler formasyonun medial kısmında kalan sahaya 'M' bölgesi denir ve burası pons miksiyon merkezidir. Her bir pons miksiyon merkezi diğeri ile orta hatta birleşmektedir. Pons miksiyon merkezinin uyarılması idrar yapmayı başlatır. Retiküler formasyonun lateral kısmında kalan sahaya 'L' bölgesi denir ve burası pons kontinans merkezidir. Buradan çıkan uzantılar Onuf nükleusundaki üretral sfinkter motor nöronlarını tonik olarak uyarırlar. Santral inhibitör kontroller ise ön beynin inferior frontal gyrusundaki bir merkezden çıkarak anterior singulat korteksin (cingulate gyrus), preoptik parasempatik alan ve periaqueductal gri maddenin aktivitelerini engelleyen internöronlara ulaşırlar (22, 23).



Şekil 2. Mesanenin uzunlamasına kesitle açılmış koronal görünümü ve trigon bölgesi (13).



Şekil 3. Alt Üriner Sistemin İnnervasyonu (16).

1.1.2. Dolum ve İşeme Fizyolojisi

Mesane işlevleri, depolama ve boşaltma evresi olmak üzere iki evrede incelenebilir. Mesanenin somatik innervasyonu sakral 1-3 ön boynuz ventrolateral bölge lamina IX'da yerleşik Onufrowicz çekirdeği ve sakral 2-4 lamina VII'de yerleşik pudental çekirdekten başlar. Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar. Mesane ve proksimal üretradan gelen afferent yollar, başlıca pelvik visseral sinirler, az miktarda da sempatik lifler içeren hipogastrik sinirler tarafından merkezi sinir sistemine taşınır. Distal üretra ve perineden kalkan afferent uyarılar ise pudental sinirler yoluyla iletilir. Pelvik sinirler içinde seyreden afferent lifler gerilmeye duyarlı olan ince miyelinli A-delta ($A\delta$) lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşur (24).

Mesane idrarla dolduğu zaman miksiyon refleksi oluşur. Miksiyon refleksi otonomik medulla spinalis refleksi olmasına rağmen, serebral korteks ve beyin sapındaki merkezler tarafından da inhibe veya stimüle edilebilir (25). Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük tutulur. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cmH₂O olup, genellikle 15 cmH₂O'yu aşmaz. Mesane yaklaşık 30-50 cc idrarla dolduğu zaman, basınç yaklaşık 5-10 cmH₂O'ya yükselir. 20-300cc arası idrar toplanması da küçük miktarlarda basınç değişikliklerine yol açar. Basıncın sabit bir değerde tutulabilmesi, mesane duvarının intrinsek tonusu nedeni ile olabilmektedir (18, 24). Mesane duvarındaki gerilme reseptörlerinden başlayan duyusal sinyaller, pelvik sinirler aracılığı ile spinal kordun sakral segmentine iletilirler ve oradan da refleks olarak yine aynı sinirler içindeki parasempatik sinir lifleriyle tekrar mesaneye iletilirler. Mesane kısmen dolmaya başladığı zaman oluşan kontraksiyonlar, detrüör kası tarafından kısa bir zaman içerisinde durdurulur. Dolmaya devam eden mesanede miksiyon refleksleri daha sık olmaya başlar detrüörün daha fazla kasılmasına neden olurlar. Detrüörün başlangıçtaki kontraksiyonu gerilim reseptörlerini aktive eder ve bunun sonucunda posterior üretradaki duyusal uyarımlar artar ve bu da mesanede refleks kontraksiyonların devam etmesine neden olur. Sonuçta bu işlem mesane sağlam bir kontraksiyon seviyesine erişinceye kadar devam eder. Kısa bir zaman içerisinde (birkaç saniye ile bir dakikadan biraz fazla olabilir) kendi kendini uyarıcı refleks zayıflamaya başlar ve miksiyon refleksinin döngüsü sona ererek mesanenin

gevşemesine yol açar. Miksiyon refleksi yeteri kadar güçlü oluşur ise, pudendal sinir yolu ile eksternal sfinktere inhibe edici başka bir refleks gönderilir. Gönderilen bu inhibe edici uyarı, beyinde eksternal sfinktere giden istemli kasıcı uyarılardan daha kuvvetli ise işeme gerçekleşir. Ancak daha kuvvetli değilse mesane daha fazla doluncaya kadar ve miksiyon refleksi daha güçlü oluncaya kadar işeme olmaz (25).

Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür. Üretral sfinkter EMG aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik aktivite inhibe olur, parasempatik yollar aktive olur ve sonuçta detrüzör kasılır (18, 24).

1.1.3. Nörofizyoloji

Mesane kontraksiyonları 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 (26).

Adrenerjik Yollar

α -adrenoreseptörler ve kontraksiyon: α 1-adrenoreseptörlerin (α 1A ve α 1D) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar elde edildiği rapor edilmiştir (26, 27). Bununla birlikte bazı araştırmacılar detrüzör aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde α -adrenoreseptör yoğunluğunda artış olduğunu tespit etmişlerdir (26, 28). Öte yandan, bazı yazarlar, aşırı aktif ya da çıkım yolu tıkanmış mesanedeki α -adrenoreseptör fonksiyonlarındaki artışı kabul etmemektedirler (26, 29).

β -adrenoreseptörler ve gevşeme: İnsan detrüzör kasında 3 tip β adrenoreseptör mRNA'larının eksprese edildiği gösterilmiştir; β 1, β 2 ve β 3. Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme β 3 adrenoreseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir (26, 30). Bundan ötürü β 3 adrenoreseptörlerin, insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörler olduğu düşünülmektedir. Çünkü sempatik sinir sistemi detrüzörün refleks aktivitesini engeller ve mesane dolumu sırasında idrarın depolanmasına katkıda bulunur. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin

salgılandığında β adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederler ve cAMP artar. cAMP protein kinaz A'yı aktive eder ki bu da detrüözör kasında gevşemeye yol açar (27, 31).

Kolinerjik Yollar

Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. 5 tip muskarinik reseptör bulunur; M1, M2, M3, M4, M5. En fazla M2 alt grup reseptör, daha sonra M3 alt grup reseptör sık görülür. İnsan mesanesinde M2:M3 oranı 3:1'dir (26, 31, 32). Her ne kadar M2 reseptör sayısı M3 reseptör sayısından fazla olsa da, M3 reseptörleri mesanenin kasılmasında daha önemlidir. Muskarinik reseptör yoğunluğu mesane kubbesinde en fazla, mesane boynunda en azdır, böylece muskarinik uyarı ile mesane kubbesi güçlüce kasılır (26, 33). Mesanedeki muskarinik reseptörler ürotelyumda, detrüözör kasında ve parasempatik/semptomatik sinir uçlarında tespit edilmiştir.

Ürotelyumdaki muskarinik reseptörler: Mesane ürotelyumunda muskarinik reseptörler olduğunun gösterilmesiyle ürotelyumun parasempatik innervasyona sahip olduğu kanıtlanmıştır (34, 35). McCloskey'nin yaptığı bir araştırmada; detrüözör lamina propriasında yerleşmiş olan interstisyel hücrelerinin (ICC) artışının, aşırı aktif mesanenin açıklanamayan mekanizmalarından biri olabileceği belirtilmiştir. Bu hücreler bağırsakta yer alan Cajal hücrelerine benzerlik gösterirler. Bu çalışmada ICC, spontan elektriksel ve kalsiyum iyonları yoluyla, aynı zamanda ATP ve karbakol gibi nörotransmitterlerin salınmasına yol açarak detrüözör kasılmalarını sağladıkları gösterilmiştir (36).

Detrüözör düz kasındaki muskarinik reseptörler: Buradaki reseptörler G proteinleri aracılığıyla ikincil mesajcı işlevi görürler. M2 ve M4 altgrup reseptörler Gi protein yoluyla adenilat siklazı inhibe ederler (37). M1, M3 ve M5 reseptör altgrupları ise Gq/11 proteinleri ile etkileşir ve fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol fosfat döngüsünü indükler ve hücre içi kalsiyum dengesini sağlarlar (26). M3 reseptörlerinin uyarılmasıyla hücre içi kalsiyum seviyesi artar ve detrüözör kasında kasılmaya neden olur. M2 reseptörlerinin uyarılmasıyla da detrüözör kasılması oluşur. Ancak, bu kasılma dolaylı bir mekanizmayla, yani β -adrenoreseptörlerinin uyarılması sonucu cAMP aracılı oluşan gevşemenin inhibisyonu yolu ile olmaktadır (38).

Parasempatik/semptomik sinir uçlarındaki muskarinik reseptörler: Muskarinik reseptörler presinaptik sinir uçlarında da tespit edilmiştir. Parasempatik sinir uçlarında asetilkolin salınmasıyla, semptomik sinir uçlarında ise noradrenalin salınmasıyla işlev görürler. M1 reseptörler asetilkolin salınımını artırırken, M2 ve M4 reseptörler transmitter salınımını inhibe ederler (39).

Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yollar

Yapılan araştırmalar sonucunda, detrüör aşırı aktivitesi patofizyolojisinde %95'ten fazla atropin direnci görülmüştür. Elde edilen bulgular % 5 civarında başka mekanizmaların varlığına işaret etmektedir (26, 31).

Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksitin (NO) alt üriner sistemdeki rolü tam olarak kanıtlanamamıştır. Nitrik oksitin ürotelyumda üretilip salındığı ve dolum fazında mesanenin gevşemesini sağladığı düşünülmektedir (26, 31, 40).

Purinerjik sistem ve ATP

ATP purinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinde etki eder ve non-adrenerjik non-kolinerjik yolların en önemlisidir (26, 33). ATP salınımı mekanik gerilme ve elektriksel uyarıyla olur ve detrüör kasılmasının ve işemenin başlatılmasında önemli rol oynar. Kolinerjik sistem ise kasılmanın ve işemenin sürdürülmesini sağlar. İdiopatik aşırı aktif mesanesi olanlarda anormal purinerjik iletinin olduğu bildirilmiştir (26).

Histamin ve Serotonin

Histamin mesane düz kasında yerleşmiş H-1 reseptörleri vasıtasıyla mesane düz kasının kasılmasını sağlar (27). Serotonin mesane düz kasında yerleşmiş olan 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla etki eder. 5-HT2 reseptörlerinin uyarılması ya direkt olarak mesane düz kasına etki eder ya da mesanedeki otonomik innervasyon yoluyla indirekt etki göstererek kontraksiyona neden olur (27).

Mesane afferent aktivitesi ve ürotelyum

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ürotelyal hücrelerin sadece bir bariyer görevi göstermediği bildirilmiştir. Aynı zamanda mesane aktivitesi üzerinde lokal kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt verebilen ve afferent sinirlere kimyasal sinyaller gönderebilen duyuşal çeşitli moleküller sentezleyebilmektedir (27, 30). Buna göre ürotelyum, nöron gibi davranan, nörotransmitter salgılayan, gerilmeye karşı tepki

verebilen ve büyüme faktörleri tarafından regüle edilebilen bir yapı olarak tanımlanmıştır (41).

Diğerleri

Vaniloidler: Fizyolojik etkisi tam olarak bilinmeyen, miyelinize olmayan duyuşal sinir uçlarında ve az miktarda ürotelyumda bulunan reseptörlere ait mediatörlerdir. Bu maddeler kapsaisin ve resiniferatoksindir. Bu maddelerin intravezikal kullanımları özellikle antimuskariniklere dirençli detrüör aşırı aktivitesi tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir (42).

Prostanoidler ve Lökotrienler: Prostanoidler hem mesane mukozasında hem de detrüör kasında siklooksijenaz tarafından sentezlenir. Detrüör kasında gerilme, mukozal yaralanmalar, sinirsel uyarılar ve inflamatuvar mediyatörler sentezlenmesini arttırır (43).

Nöropeptidler: Vazoaktif intestinal peptitin spontan detrüör kasılmalarında inhibitör bir etkisi olurken elektriksel uyarı ya da muskarinik reseptör uyarımlı kasılmalar üzerinde belirgin bir etkisi yoktur (44).

Taşikinlerden substans P, nörokinin A ve nörokinin B de insan mesanesi afferent sinirlerinde saptanan taşikin türevleridir. Taşikinler NK1, NK2 ve NK3 reseptörleri üzerinden mesane kasılmasına katkıda bulunurlar (43).

1.1.4. Uluslararası İnkontinans Derneği (ICS)’e Göre İşeme Bozuklukları

ICS, 2002 yılında, alt üriner sistem semptomlarının tanımını ve sınıflandırılmasını yeniden düzenleyerek, işeme bozukluklarını anormal depolama ve anormal boşaltım olarak 2 ana başlık altında toplamıştır (45, 46). Bu tanımlamalar ve ilgili patolojiler aşağıdaki gibi özetlenmiştir;

Anormal Depolama

İnkontinans (semptom); Herhangi bir derecede istemsiz idrar kaçırma.

Stres üriner inkontinans (semptom); Efor, egzersiz, öksürme, hapsirme durumunda oluşan istemsiz idrar kaçırma.

Stres üriner inkontinans (işaret); Efor, egzersiz, öksürme, hapsirme durumunda üretradan idrar kaçırmanın görülmesi.

Sıkışma inkontinansı (semptom); Ani işeme hissi (urgency) ile istemsiz idrar kaçırma.

Mikst üriner inkontinans; Stres ve urge inkontinansın birlikte bulunması.

Sürekli üriner inkontinans; Sürekli istem dışı idrar kaçırma.

Gün içi sıklık; Uyandıktan sonra uykuya kadar gün içinde idrara çıkma sayısı.

Nokturi; Uykudan uyanıp gecede 1 veya daha fazla idrara çıkma.

Noktürnal enürezis; Uykuda idrar kaçırma.

Ekstraüretral inkontinans; Üretra dışı kaynaktan idrar kaçışının gözlenmesi.

Sınıflandırılmayan inkontinans; Yukarıdaki tanımlara uymayan idrar kaçırmanın gözlenmesi.

Aşırı-aktif mesane sendromu, sıkışma sendromu; Hepsi sıkışma inkontinansı ile birlikte olan veya olmayan ani idrar hissini tarifler. Genellikle artmış gün içi sıklık ve nokturi ile birlikte görülür.

Anormal Boşaltım

İşemeyi başlatmada sorun; Hesitancy

İşemeye çabalama; Abdominal gerilme ile idrara çıkma

İdrar akım zayıflığı; İdrar akım gücünün zayıflaması.

Aralıklı akım; Duraksayarak işeme.

İşeme sonrası damlatma; Normal işeme bittikten hemen sonra idrar kaçırma.

Akut üriner retansiyon; Ani işeme kaybı sonucu kateterizasyon gerektiren ağrılı mesane distansiyonu.

İşeme Bozukluklarında Sınıflama (ICS-2002) (46)

Depolama Fazı

I. Mesane Fonksiyonu

A. Detrüzör Aktivitesi

- a. Normal ya da stabil
- b. Aşırı aktif

B. Mesane Duyusu

- a. Normal
- b. Artmış ya da Hipersensitif
- c. Azalmış ya da Hiposensitif
- d. Yok

C. Mesane Kapasitesi

- a. Normal

- b. Yüksek
- c. Düşük

D. Kompliyans

- a. Normal
- b. Yüksek
- c. Düşük

II. Üretral Fonksiyon

- a. Normal
- b. Yetersiz

Boşaltım Fazı

I. Mesane Fonksiyonu

A. Detrüzör Aktivitesi

- a. Normal
- b. Azalmış
- c. Kasılmayan (Akontraktil)

II. Üretral Fonksiyon

A. Normal

B. Anormal

- a. Mesane çıkım obstruksiyonu
- b. Disfonksiyonel işeme
- c. Detrüzör sfinkter dissinerjisi (DSD)
- d. Gevşemeyen üretral sfinkter obstruksiyonu

1.2. Aşırı Aktif Mesane

Aşırı aktif mesane, günümüzde açıklanamayan (idiopatik) mesane dolum fazı semptomlarına verilen yeni isimdir. Bu semptomlardan bazıları; nokturi, sık idrar, sıkışma ve sıkışma tipi idrar kaçırmadır. AAM bir semptomlar kompleksidir ve olmazsa olmaz semptomu ani sıkışma hissidir. Tanı diğer patolojilerin dışlanması prensibine dayanır (1). AAM; “sıkışma sendromu” ve “sıkışma - sık idrar sendromu” olarak da adlandırılmaktadır (1). AAM, spesifik bir nedene bağlı belirtiler birlikteliğine işaret eden klasik bir sendrom tanımına uymamaktadır. AAM’nin temel belirtisi olarak kabul edilen ve ingilizce’de “urgency” olarak belirtilen ani sıkışma hissi ICS’e göre 2002 yılında “geciktirilmesi zor, ani ve zorlayıcı idrar yapma

arzusu” olarak tanımlanmıştır (1). Nokturi, gece bir veya daha fazla kez idrar yapmak arzusu ile uykudan uyanarak idrara çıkmayı tariflerken, sık idrar günde 8 veya daha fazla idrara çıkmayı tanımlamaktadır. Sıkışma tipi idrar kaçırma ise sıkışma hissini takiben görülen idrar kaçırma ifade etmektedir (45, 46). Kuru AAM; sıkışma semptomları olan ancak idrar kaçırması olmayan grubu, ıslak AAM ise, sıkışma ile birlikte sıkışma tipi kaçırması olan grubu tanımlar (1). Aşırı aktif mesanenin, mesanenin dolumu veya boşaltılması sırasında detrüözör kasında inhibisyon kaybı veya eksitasyon mekanizmalarındaki artıştan kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (47). 2002 yılında stabil olmayan mesane ve detrüözör hiperrefleksisi terimleri ICS tarafından standardize edilerek AAM başlığı altında toplanmıştır.

ICS’e göre AAM ve ilişkili tanımları 6 başlık altında özetlenmiştir (48);

1. Sıkışma inkontinansı (Urge inkontinans): Acil idrar boşaltma gereksinimi ile birlikte veya bu hissin hemen sonrasında görülen idrar kaçırma,
2. Sık idrar yapma (Frequency),
3. Nokturi,
4. Sıkışma (urgency),
5. AAM: Sıkışma inkontinansının eşlik ettiği veya etmediği, genellikle artmış gündüz idrar yapma sıklığı ve nokturi ile birlikte olan sıkışma hissinin bulunduğu bir sendromdur,
6. Aşırı aktif detrüözör (AAD): Ürodinami incelemesinde mesane dolumu sırasında spontan veya provoke olarak oluşan istemsiz detrüözör kontraksiyonlarıdır.

1.2.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation) çalışmasında kadınlarda AAM prevalansı %16.9 olarak belirlenmiştir. Bunun %7.6’sına inkontinansın eşlik ettiği, %9.3’ünde inkontinans bulunmadığı bildirilmiştir (2). Bu oranlar Avrupa’da yapılan çalışmalarda sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Avrupa’da yapılan bir çalışmada AAM’ nin genel prevalansı %16,6 bulunmuş, kadınlarda (%17,4) erkeklere (%15,6) göre biraz daha sık olduğu bildirilmiştir. Yaş arttıkça her iki cins de AAM sıklığının arttığı gözlenmiştir (49). NOBLE çalışmasına göre yaş dağılımına bakıldığında 25 yaşında AAM prevalansı %5 iken, 45-54 yaş aralığında bu oran %25’e, 65 yaş üzerinde ise

%35'e yükselmektedir (2). ICS'nin halen geçerli olan tanımının kullanıldığı en büyük, çok uluslu, toplum bazlı, kesitsel çalışma olan EPIC çalışmasında yaşları 18 ve üzerinde olan, Kanada, Almanya, İtalya, İsveç ve İngiltere' de yaşayan 19165 yetişkin hasta incelenmiştir. Bu çalışmada; AAM prevalansı %11,8 (erkekler için %10,8, kadınlar için %12,8) olarak bulunmuş ve yaşla AAM prevalansının artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde 60 yaşından sonra AAM kadınlara göre daha sık iken 60 yaş öncesinde bu oran kadınlarda daha sık olarak bulunmuştur (50). Ülkeler arasında da AAM sıklığı açısından farklılıklar saptanmıştır. Bunun nedeni olarak kültürel farklılıklar ya da iklim değişiklikleri gösterilmiştir (50). İngiltere'de Thomas ve ark.(51) tarafından yapılan bir çalışmada ayda en az iki kere idrar kaçırdıklarını bildiren kadınların oranı 15-24 yaş arasında %4 iken 75 yaş üzerinde bu oran %16 'ya yükselmiştir. 13 çalışmadan yapılmış bir metaanalizde üriner inkontinansın prevalansının hayatın özellikle beşinci (%33) ve sekizinci(%34) dekatında en yüksek düzeyine ulaştığı saptanmıştır (52).

1.2.2. Etiyoloji

AAM'nin multifaktöryel etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında nörolojik hastalıklar veya nörolojik yaralanmalar, mesane çıkım obstrüksiyonları, üretral yetmezlik, detrüözör hiperaktivitesi ve yaşlı hastalardaki azalmış kontraktile ve idiyopatik nedenler sayılabilir (53). Alt üriner sistemin sinirsel regülasyonu karmaşıktır ve henüz tam olarak açıklanamamıştır. Serebral korteksten beyin sapı, spinal kord, sakral miksiyon merkezi ve mesaneyi innerve eden periferik sinirlere giden sağlam bir nöral eksen, normal mesane dolum ve boşaltım fonksiyonları açısından oldukça önemlidir. Bu karmaşık ağın herhangi bir seviyesindeki bozukluk mesane fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir (54). Nörolojik hastalıklar ve hasarlar iyi bilinen işeme disfonksiyonu ve aşırı aktif detrüözör yapan nedenlerdir. Örnek olarak multiple skleroz, inme, diyabet, Alzheimer, spinal stenosis, spinal kord hasarı ve myelodisplazi gibi hastalıkların neden olduğu işeme disfonksiyonları tanımlanabilir. Günümüzde suprapontin alanların, pontin miksiyon merkezi üzerindeki inhibitör etkisi bilinmektedir. Bu alanların Alzheimer veya İnme gibi nedenlerle hasarlanması sonucu inhibitör etkide azalma meydana gelir (55, 56). Hayvan modellerinde; İnme ve Parkinsonda miksiyon aktivitesini regüle eden glutaminerjik ve dopaminerjik yollar bulunmuştur (57, 58). Suprasakral

spinal kord hasarları miksiyonun istemli ve suprasakral modülasyonunu bozmaktadır (59).

Mesane çıkım obstrüksiyonları arasında; BPH, mesane boynu disfonksiyonu, posterior üretral valv, koordinasyonu bozulmuş sfinkter aktivitesi (spinal hasar, myelodisplazi ve Hinman sendromu) ve iyatrojenik olarak oluşan obstrüksiyonlar (inkontinans cerrahisi sonrası) sayılabilir. Bu patolojiler klinikte AAM semptomları oluşturabilirler (60). Mesane çıkım obstrüksiyonlarında; mesane ağırlığında artma, histolojik olarak miyozit hipertrofisi ve hiperplazisi, kollajen depozisyonunda artma, parasempatik sinir terminallerinde kayıp olmaktadır (61). Deneysel hayvan çalışmalarında mesane çıkım obstrüksiyonu olan olgularda genel olarak kolinerjik stimülasyonun azalmasına zıt olarak, kolinerjik stimülasyona artmış yanıt olarak tanımlanan “denervasyon süpersentivitesi” ile karşılaşmaktadır (62). Yine hayvan modellerinden elde edilen bir başka bulgu ise, mesane kası kontraksiyonu esnasında arteriyel kan akımı ve doku oksijen seviyesinin düşük olmasıdır ve bu da denervasyon nedeni olarak iskemik hasarın olabileceğini düşündürmektedir (63, 64). Elektrofizyolojik çalışmalarda da hipertrofiye uğramış kas hücrelerinin, normal hücrelere göre elektriksel olarak daha az stabil oldukları saptanmıştır (65). Mesane çıkım obstrüksiyonunda işeme refleksinin hem sensoryal hem de motor komponenti etkilenmektedir. Deneysel mesane çıkım obstrüksiyonu olan ratlarda mesane afferent ve efferent uyarılarında artış ve buna bağlı sistometride mesane hiperaktivitesi görülür (66).

Detrüzör aşırı aktivitesine yol açabilen bazı patolojiler aşağıdaki gibi özetlenebilir (54);

I. İdiopatik Detrüzör Aşırı Aktivitesi

II. Non-Nörojenik Detrüzör Aşırı Aktivitesi

- A. Sistit
- B. Mesane tümörü
- C. Mesane taşı
- D. Mesanede yabancı cisim
- E. Yaşlanma
- F. Mesane çıkım tıkanıklığı

1. Erkek - prostatik üretra veya mesane boynunda darlık

2.Kadın- pelvik organ prolapsusu, pelvik cerrahi sonrası, üretral divertikül, primer mesane boynu darlığı

III. Nörojenik Detrüör Aşırı Aktivite

A. Diabetes mellitus

B. Suprasakral spinal lezyonlar

1. Spinal kord yaralanması
2. Spinal kord tümörü
3. Multipl sklerozis
4. Myelodisplazi
5. Transvers myelit

C. Supraspinal nörojenik lezyonlar

1. İnme
2. Parkinson hastalığı
3. Hidrosefali
4. Beyin tümörleri
5. Beyin travması
6. Multipl sklerozis

1.2.3. Patofizyoloji

Aşırı aktif mesane, istemsiz detrüör kasılmalarından ya da inhibisyondaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle; detrüör kasılma ve gevşeme özelliklerinin bilinmesi AAM patofizyolojisini anlamada anahtar rol oynar (54). Günümüze kadar AAM patofizyolojisini açıklamaya yönelik pek çok teori öne sürülmüştür. İdiopatik detrüör aşırı aktivitesi patofizyolojisini açıklamaya yönelik genel anlamda 3 teori vardır:

Detrüör kasına ait nedenler (Miyojenik teori): Bu teoriye göre detrüör kasının uyarılabilme yeteneği artmıştır. Normal mesanede “gap junction” türü hücreler arası bağlantılar bulunmamakta, bir düz kas hücresinde lokal uyarılma ile oluşabilen aksiyon potansiyeli diğer hücrelere aktarılamamaktadır. Detrüör aşırı aktivitesi bulunan hastaların mesane biyopsilerinin elektron mikroskopisi altında incelenmeleri sonucunda normal mesaneden farklı olarak hücrelerarası “gap junction” benzeri bazı bağlantılar saptanmıştır (67, 68). Bu hücresel uzantıların hücrelerarası elektron transferine izin vererek lokal bir uyarılmanın diğer kas liflerine

de yayılarak tam bir detrüzör kontraksiyonuna neden olabileceği öne sürülmüştür. Mesane düz kasının uyarılma eşiği reseptör duyarlılığının artması ya da non-kolinerjik non-adrenerjik yeni reseptör sistemlerinin aktive olması ile de oluşabilir. Bunlara ek olarak ürotelyal geçirgenliğin artması sonucu hücreler arası boşluğa potasyum geçişinin olması ve buna bağlı düz kas uyarımının olabileceği de öne sürülmüştür (67, 68).

Mesane innervasyonuna ve nörojenik kontrolüne ait nedenler (Nörojenik teori): Bu teoriye göre mesanenin santral, periferik ya da lokal innervasyonundaki değişiklikler detrüzör aşırı aktivitesine yol açmaktadır. Multiple skleroz, serebrovasküler olaylar, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi supraspinal nörojenik hastalıklar özellikle yaşlılarda nörojenik detrüzör aşırı aktivitesine neden olmaktadır. Bunun dışında son yıllarda C-afferent miyelinsiz liflerin uyarılması en çok üzerinde durulan nörojenik teorilerden biri haline gelmiştir. Mesanenin afferent duyusunu taşıyan 2 tip sinir lifi vardır; miyelinli A-delta sinir lifleri ve miyelinsiz C-afferent lifler. Miyelinli A-delta sinir lifleri mekanoreseptörler tarafından algılanan mesanenin doluluk veya duvar gerilimi duyusunu taşıırken miyelinsiz C-afferent lifler çeşitli nedenlere bağlı (örn. aşırı ısı ya da bakteriyel irritasyon) mesane irritasyonu sonucu ortaya çıkan ağrı duyusunu iletmekte ve işeme refleksini uyarmaktadır. Bu teoriye göre, miyelinsiz C-afferent liflerin bir nedenle aktivasyonu ya da uyanışı detrüzör aşırı aktivitesine yol açmaktadır (47, 69).

Otonom mesane teorisi: Yeni bir teoridir ve detrüzörün modüler bir yapıya sahip olması prensibine dayalıdır. Yani mesanenin detrüzör düz kası tabakasının kısım kısım olduğunu öngörür. Her modül ya da kısım kendi intramural mesane gangliyası veya interstisyel hücre düğümünden oluşan miyovezikal pleksus ile innerve edilir (70). Kas hücreleri veya intramural sinirler/interstisyel hücreler arasındaki ilişki sayesinde modüller arasında kontraksiyon ve relaksasyon senkronizasyonu olur. Bu teoriye göre normal mesane dolumunda mesanedeki duyusal iletiler ile işeme amaçlı olmayan kontraksiyonlar arasında bir otonom ilişki vardır. Herhangi bir nedenden dolayı ya uyarıcı iletiler artar ya da inhibe edici duyular azalır ve otonom aktivite detrüzörün aşırı kasılması lehine bozulur. Ayrıca bu modüller arasındaki ilişkinin de bileşke bazında bozulması da yine detrüzör düz kasının patolojik olarak kasılmasına yol açar. Bu teoride myojenik teorideki düz kas

farklılaşmasının nedeninin mesane içerisindeki duysal bozulmadan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (70).

1.2.4. AAM'de Risk Faktörleri

Yaş: Yaşlanma ile genel olarak alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) arttığı, aynı şekilde AAM'nin görülme sıklığının da yaşla arttığı bilinmektedir. Yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artan sistemik bazı hastalıkların AAM gelişiminde rolü olabileceği düşünülebilir. Yaş ve AÜSS arasındaki patofizyolojik ilişkide aşağıdaki faktörlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür (71):

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

Thomas ve ark. (51) tarafından yapılan bir çalışmada ayda en az iki kere idrar kaçırdıklarını bildiren kadınların oranı 15-24 yaş arasında %4 iken 75 yaş üzerinde bu oran %16 olarak bildirilmiştir (51). Onüç çalışmayı içeren bir başka metaanalizde üriner inkontinansın prevalansının hayatın özellikle beşinci (%33) ve sekizinci (%34) dekatında pik yaptığı saptanmıştır (52).

Cinsiyet: AÜSS yaşa bağlı her iki cinsten de artmasına rağmen tek başına idrar kaçırma ele alındığında kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu farkın, kadında üretrovezikal ve sfinkterik anatomi farklılığı, vajinal doğum travması, pelvik taban gevşemesi veya hormonal farklılıklardan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (1, 51).

Psikosomatik bozukluklar: AAM'de hastaların distres ve anksiyete dereceleri mesane semptomlarından bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, depresyonla AAM arasında kuvvetli bir ilişki varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar psikosomatik hastalıkların AAM için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (72).

Diyet; Tüketilen yiyecek ve içeceklerin türü, özellikle AAM'li hastalar için oldukça önemlidir. Bazı yiyecek, içecek ve ilaçların içeriğinde bulunan kafein, detrüözör basıncını önemli derecede arttırarak AÜSS'nı etkilediği düşünülen bir maddedir. Kafeine ek olarak alkolün de sahip olduğu diüretik etkisi ile sık idrar yapmaya yol açabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalarda, yapay

tatlandırıcılar (aspartam) ve bazı yiyeceklerin (aşırı baharatlı gıdalar, turunçgiller ve domates içerikli ürünler gibi) diyetle yer almalarının, AÜSS gelişiminde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (73-75). Kafein tüketimi azaltılmasının EAU kılavuzlarındaki önerilme derecesi B olarak belirtilmiştir (76).

Obezite; Obezitenin kadınlarda stres ve karışık tipte idrar kaçırma gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obez hastalarda üriner inkontinans muhtemelen mesane üzerinde artmış intraabdominal basınç ve aşırı üretral mobilitateye sekonder olarak gelişmektedir. Ayrıca obezite mesanenin kan akımını azaltıp, innervasyonuna zarar verebilir (77-79). EAU kılavuzlarında kilo vermenin AÜSS tedavisindeki önerilme derecesi A olarak belirtilmektedir (76).

Sigara; İntraabdominal basınç seviyelerini arttıran durumlar özellikle kadınlarda idrar kaçırma ve sıkışma hissi gelişimine neden olabilmektedir. Hayvan çalışmalarında nikotinin purinerjik reseptörleri aktive ederek geniş fazik mesane kontraksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir ve benzer etkiyi insan mesanesi üzerinde de gösterdiği düşünülmektedir. Nikotin ile artmış detrüzör kontraksiyonları arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Yapılan kontrollü bir çalışmada, sigara kullanımı ile idrar kaçırma arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (80-83). Nuotio ve ark.(84) da 60 ile 89 yaş arasındaki 1059 kadın ve erkeği kapsayan popülasyon tabanlı araştırmalarında sigara kullanımı ile sıkışma arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (84). Ancak yapılan başka çalışmalarda ise sigara ile AAM arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (85).

Konstipasyon; Kronik kabızlık ve defekasyon sırasında zorlanma, AÜSS gelişimine ve pelvik organ prolapsusuna katkıda bulunabilir. Uzun süre defekasyon sırasında zorlanan şiddetli konstipe kadınlarda pelvik tabanın nörolojik fonksiyonlarında da değişimler olduğu gösterilmiştir (86).

1.2.5. AAM’de Klinik Değerlendirme ve Tanı

Aşırı aktif mesane tanısı hemen her zaman diğer hastalıkları dışlama prensibine dayanır. Bunun yanı sıra, tanı çoğunlukla semptomatiktir ve AAM günümüzde açıklanamayan (idiopatik) mesane dolum fazı semptomlarına verilen yeni isimdir. Bu semptomlar çoğunlukla; nokturi, sık idrara çıkma, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırmadır. Primer semptom olan sıkışma ataklarının klinik olarak ölçümü zordur. Tanısı için benzer belirtilere yol açabilecek patolojiler; üriner sistem

enfeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, nöropatik mesane, mesane tümörü, mesane çıkım obstrüksiyonu ve poliüriye neden olabilecek hormonal bozukluklar dışlanmalıdır. AAM'nin değerlendirilmesindeki adımlar kısaca aşağıdaki gibidir: (1, 87).

- Detaylı bir hikaye
- Fizik muayene ve nörolojik değerlendirme
- İlaç öyküsü (ACE inhibitörleri, antidepresanlar, antipsikotikler, ca kanal blokerleri, diüretikler, ... vb.)
- İdrar analizi ve idrar kültürü
- Tam kan sayımı, biyokimyasal analiz (ayırıcı tanıda)
- İşeme günlüğü (önerilen 3 günlük)
- Üroflowmetri, PMR (ayırıcı tanıda)
- Ürodinami (ayırıcı tanıda, DAA'ya yol açan AAM dışı patolojilerin tanımlanmasında)
- Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

1.2.5.1. Hikâye

Aşırı aktif mesane semptomları genellikle DAA'ya spesifik bir durum değildir. Mesaneyi irrite eden herhangi bir durum ya da mesane dışı patolojiler bu semptomları açığa çıkarabilir. Bu durumu ortaya koymak için hastanın öyküsü, yaşı, menopoz durumu, obstetrik ve jinekolojik öykü, üriner yakınmasının sorgulanması, özgeçmisi ve kronik hastalıklar, işeme alışkanlıkları, geçirilmiş ürojinekolojik operasyon hikayesi, enürezis noktürna, vezikoüreteral reflü, üriner sistem taş hastalığı ve diyabet gibi sistemik hastalıklar açısından da sorgulanmalıdır. Hastada varsa idrar kaçırma tipi, şiddeti, başlangıcı, gelişimi, hastanın özgeçmişinde alt üriner sistem fonksiyonlarını etkileyebilecek konjenital, metabolik, nörolojik rahatsızlıklar sorgulanmalı, hastanın kullandığı ilaçlar (örneğin antikolinergik ilaçlar) belirlenmelidir. Şikâyetinin ne zaman başladığı, nasıl ilerlediği, şiddeti, şikâyetinin artmasına neden olan etkenler sorgulanmalıdır (88).

1.2.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, detaylı bir şekilde yapılmalı ve daha sonra özel olarak ürogenital sistem muayenesi gerçekleştirilmelidir. Ürolojik fizik incelemeye ek

olarak kadınlarda mutlaka jinekolojik muayene de yapılmalı ve spekulum ile atrofi varlığı, geçirilmiş operasyonlara bağlı nedbeler, enfeksiyonlar ve pelvik organ prolapsusu da değerlendirilmelidir. Her iki cinste de kısa temel nörolojik inceleme gerçekleştirilmelidir (88).

1.2.5.3. İdrar Analizi ve Kültür

Enfeksiyonun oluşturduğu mukozal inflamasyon duyusal uyarı artışı ile istemsiz detrüözör kontraksiyonuna yol açarken, endotoksinlerin anti alfa adrenerjik etkisi üretral sfinkterik yetmezliğe yol açabilir. Bunun yanı sıra, idrar analizi ile üriner inkontinansa neden olabilecek diğer hastalıklar hakkında bilgi edinilebilir (Üriner sistemde taş, ürotelyal tümör, DM, böbrek fonksiyon bozukluğu vb) (88).

1.2.5.4. Böbrek Fonksiyon Testleri

Alt üriner sistemde meydana gelebilecek bir patolojinin üst üriner sisteme olan etkilerinin araştırılmasında önemli yere sahiptir (88).

1.2.5.5. Radyolojik İnceleme

Alt üriner sistem işlev bozukluğu olan hastalarda, özellikle yüksek depolama ve işeme basınçlarına sahip olan hastalar, detrüözör sfinkter dissinerjisi (DSD) ve vezikoüreteral reflü (VUR) gibi patolojileri olanlarda üst üriner sistem görüntülemesi endikedir. Klinikte öncelikle hastalar ultrasonografik değerlendirmeye alınır ve peryodik olarak kontrol ultrasonografilerle takip edilir (88).

1.2.5.6. İşeme Günlüğü (sıklık-hacim çizelgesi)

AAM semptomlarının değerlendirmesinde en ucuz ve etkili yöntemdir. Yalnızca ilk değerlendirmede değil, tedavinin takibinde de önemlidir. Sıklık/hacim çizelgeleri en az 3 gün süreyle tutulmalıdır. Bu sayede hastanın 24 saat boyunca çıkardığı idrar miktarı, gece ve gündüz işeme sayısı, işeme aralıkları, varsa idrar kaçırma sayısı ve zamanı, mesanenin fonksiyonel kapasitesi hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlar. Ayrıca noktürnal poliüri ve polidipsi gibi durumların tanısı gerçekleştirilebilir (89).

1.2.5.7. Yaşam Kalitesi Anket Formları

Genel anlamda yaşam kalitesi; sadece bireyin hastalığının olmaması değil; aynı zamanda fiziksel, ruhsal, ve sosyal olarak iyi durumda olmasını gerektirir. Yaşam kalitesi terimi ilk kez 1939 yılında Thorndike tarafından sosyal çevrenin

bireyde oluşan tepkisi olarak tanımlanmıştır (90). AAM yaşam kalitesini etkileyen bir rahatsızlık olduğundan dolayı, tedavi öncesinde yaşam kalitesinin ölçülmesi önemlidir. Yeni tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesinde başlangıç ve takip eden terapötik uygulamalar arasındaki farkı objektif olarak ölçmek için kullanılmaktadırlar. Amaç, aşırı aktif mesane için spesifik olan tek ve basit bir anket formu kullanmaktır (ICIQ OAB, OABq, anketleri gibi). Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), hastaların kendi kendine doldurduğu bir sorgulamadır. Kolay uygulama için 7 sorulu bir kısa formu geliştirilmiştir (91). Urogenital Distress Inventory (UDI), 19 soru içerir ve sosyal evlerde kalan kadınlarla 60 yaşın üzerindeki kadınlarda test edilmiştir. Regresyon analizleri ile daha kısa formu olan UDI-6 formu geliştirilmiştir (92, 93). Hem IIQ-7 hem de UDI-6 sorgulama formları Türkçe konuşan toplumlar için valide edilmişlerdir (EK 1, 2). AAM'nin ortaya çıkardığı hastalık boyutu ve yaşam kalitesini etkileme derecesi diğer pek çok anketle ya da sorgulama formu ile de araştırılmaktadır (94).

1.2.5.8. Üroflovetri

Aşırı aktif mesane ayırıcı tanısında uygulanması önerilen noninvaziv bir incelemedir. Üretradan belirli bir zaman biriminde dışarı atılan idrar miktarı ölçülür ve ml/sn cinsinden ifade edilir. Normal bir insanda dolu bir mesanenin boşalma hızı ortalama 25-30 ml/sn'dir. Yaş ve boşaltılan idrara göre bu oran değişebilir. Ancak her koşulda 15 ml/sn'nin altına düşmesi patolojiktir. Detrüzör basıncı, üretral açıklık ve sfinkter gevşemesi idrar akımını etkilediği için tanı koyma yerine rezidüel idrar tayini ile kombine edildiğinde işeme eyleminin etkinliğini değerlendirmede kullanılır (95).

1.2.5.9. Ürodinamik Laboratuvar Testleri

Aşırı aktif mesane tanısında basit temel ürojinekolojik değerlendirme her hasta için yeterli olmayabilir. Ürodinami; idrar kaçırma şeklinin belirlenmesinde, detrüzör kası fonksiyonunu değerlendirmede, yüksek depolama ve boşaltım basınçları gibi üst üriner sistemi olumsuz etkileyebilecek durumların saptanmasında kullanılır. Üroflovetri, sistometri, üretral basınç çalışmaları, basınç akım çalışması, sfinkter elektromyografi ve videoürodinami gibi kısımlarından oluşur. Her hastaya uygulanacak ürodinamik tetkik klinik duruma göre belirlenmelidir (96).

Ürodinamik çalışma yapılması önerilen hasta grupları;

- Tekrarlayan idrar kaçırma nedeniyle cerrahi planlanan,
- Mikst idrar kaçırmayla ilişkili işeme problemleri olan,
- Anormal üroflovetri paternine sahip,
- PMR'si artış gösteren,
- Zayıf kontraktile ile birlikte olan DAA'nde,
- Başarısız başlangıç tedavilerde,
- Farklı tedavi yaklaşımı gerektiren durumlarda (Botulinum toksin, nöromodülasyon, ogmentasyon/üriner diversiyon)
- Nörolojik bozukluk ve klinik belirtilerle uyumsuz semptomu olan,
- AÜSS mesane çıkım tıkanıklığı düşündüren,
- Tedaviye dirençli AAM'si olan,
- Obstrüktif AÜSS ile nörolojik rahatsızlık birlikte olan,
- Nörojenik mesane disfonksiyonu olan tüm nörolojik hastalar,
- Hem obstrüktif hem instabiliteye ait AÜSS olan,
- Genç AÜSS olan erkekler,
- Gündüz sıkışması ve sıkışma tipi idrar kaçırmaları olan çocuklar,
- Persistan diüurnal enürezisi olan çocuklar ve
- Spinal disrafizimli çocuk hastalarda ürodinamik çalışma önerilmektedir (97).

1.2.6. AAM'de Tedavi

Aşırı aktif mesane tedavisinde klinisyenin yaklaşımına ve hasta uyumuna bağlı olarak pek çok farklı tedavi seçenekleri uygulanabilir. Hastaya bağlı faktörler (hastalığın prognozu, mental durum, psikososyal çevre, ekonomik durum, yaş, eğitim) tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde göz önünde bulundurulmalıdır (87). AAM tedavisinde başlangıçta; yaşam tarzında değişiklikler, davranışsal tedaviler, mesane eğitimi, pelvik tabanı güçlendirici uygulamalar, elektriksel uyarılar veya bunların kombinasyonları önerilir. Ancak, hızlı ve istenilen etkinliğin elde edilebilmesi için çoğu kez oral yolla uygulanan tedaviler tercih edilir (98-100). Konservatif ve farmakoterapiden istenilen düzeyde etki alınmadığı ve/veya hastaya bağlı nedenlerden dolayı bu tedavi seçeneklerinin uygulanmadığı durumlarda, lokal/intravezikal veya cerrahi tedaviler göz önünde bulundurulur. Son yıllarda AAM

tedavisinde üzerinde yoğunlaşılın diğerk bir seçenek n6romod6lasyon teknikleridir; sakral n6romod6lasyon ve perk6tan tibial sinir stim6lasyonu n6romod6lasyonun 6nemli iki kolunu oluşturmaktadır (101). AAM’de tedavi seçenekleri tablodaki gibi iki grupta 6zetlenebilir (Tablo 1) (87);

Tablo 1. AAM’de tedavi seçenekleri

Birinci basamak tedavi seçenekleri
• Konzervatif tedaviler • Farmakoterapi 1. Antimuskarinikler 2. Muskulorelaksanlar 3. Trisiklik Antidepresanlar 4. Ca Kanal Blok6rleri 5. Prostaglandin sentez inhibit6rleri 6. Estrojenler
İkinci basamak tedavi seçenekleri
• Lokal / İntravezikal Tedaviler. 1. N6romod6lasyon 2. N6rostim6lasyon 3. Hidrodistansiyon 4. İntravezikal: Kapsaisin, botoks, verapamil, oksibutinin • Cerrahi tedaviler 1. Mesane ogmentasyonu 2. 6riner diversiyon 3. Detr6z6r myomektomi 4. Mesane Denervasyonu

1.2.6.1. Konzervatif - Davranışsal Tedavi Y6ntemleri

Aşırı aktif mesane konzervatif tedavisinde uygulanan y6ntemler ile hastaların yaşam stili alışkanlıklarını belirleyerek AAM gelişiminde katkısı olan veya durumu tetikleyen kişiye ait davranışları belirlemek ve bunları d6zenleyerek tedaviye katkıda

bulunmak hedeflenir. Konzervatif tedavi yöntemleri minimal riskler taşıdığından AAM tedavisinde günümüzde ilk basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Hastalara kontinans konusunda yeni alışkanlıklar ve beceriler kazandırmayı hedefleyen konzervatif tedaviler, yaşam tarzı değişikliklerini, işeme programlarını, mesane ve pelvik taban kas eğitimini veya rehabilitasyonunu kapsamaktadır (102).

Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Diyet Alışkanlıkları

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

Sıvı Alımının Düzenlemesi

Bazı iritanları mesaneden uzaklaştırmak için yeterli ve uygun bir sıvı alımına ihtiyaç vardır. Yetersiz sıvı alımı veya sıvı kısıtlaması, idrar konsantrasyonunu arttırarak mesane mukozasını irrite edip sıkışma, sık idrar yapma ve üriner sistem enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayabilir ve mesanenin fonksiyonel kapasitesini azaltır (103, 104). Geriatrik popülasyonda akşam alınan sıvı miktarı ile nokturi ve gece işeme volümü arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (105). Tavsiye edilen günlük sıvı alımı 1500 ml'dir ancak birçok uzman da ideal sıvı alım miktarının 1800-2400 ml/gün olmasını önermektedir. Uygun hidrasyon için yaşlı hastaların en az 1500-2000 ml/gün sıvı tüketmeleri gerekmektedir. Aşırı aktif mesaneli hastalarda gece uyumadan dört saat önce sıvı alımından kaçınılması, yatmadan önce mesanenin boşaltılması, akşam saatlerinde sulu meyve ve sebze tüketiminden kaçınılması gibi öneriler, konzervatif tedavinin ilk basamağı olarak uygulanabilir (106). Sıvı alımının azaltılmasının Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarındaki önerilme derecesi C olarak belirtilmektedir (76).

Mesane İrritanlarının Etkisi

Tüketilen yiyecek ve içeceklerin türü, özellikle AAM'li hastalar için oldukça önemlidir. Bazı yiyecek, içecek ve ilaçların içeriğinde bulunan kafein, detrüözör basıncını önemli derecede arttırarak AÜSS'nı etkilediği düşünülen bir maddedir. Kafeine ek olarak alkolün de sahip olduğu diüretik etkisi ile sık idrar yapmaya yol açabileceği öne sürülmüştür. Akşam yemeği ile birlikte alınan alkol, nokturi gelişiminde rol oynayabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, yapay tatlandırıcılar (aspartam) ve bazı yiyeceklerin (aşırı baharatlı gıdalar, turuncgiller ve domates

içerikli ürünler gibi) diyetten çıkarılmasının, kontinansa rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (73, 74). Kafeinin detrüzör kasılması üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada kafein tüketimi 23 g'dan 14 g'a düşürüldüğünde, idrar kaçırma oranının bariz şekilde azaldığı gösterilmiştir (107). Arya ve ark. (108) fazla miktarda kafein tüketen kadınlarda, daha az kafein tüketen kadınlara göre detrüzör instabilitesi için 2,4 kat artmış bir risk tespit etmişlerdir. Fakat diğer çalışmalarda kafein ile AÜSS arasında herhangi bir ilişki olmadığı öne sürülmüştür (109, 110). Kafein tüketimi azaltılmasının EAU kılavuzlarındaki önerilme derecesi B olarak belirtilmiştir (76).

Obezite

Obezitenin kadınlarda stres ve karışık tipte idrar kaçırma gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obez hastalarda üriner inkontinans muhtemelen mesane üzerinde artmış intraabdominal basınç ve aşırı üretral mobiliteye sekonder olarak gelişmektedir. Ayrıca obezite mesanenin kan akımını azaltıp, innervasyonuna zarar verebilir. Kilo verme, AAM'li ve idrar kaçırması olan morbid obez kadınlar için kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir (77-79). EAU kılavuzlarında kilo vermenin önerilme derecesi A olarak belirtilmektedir (76).

Sigara

Sigara içeriğinde bulunan nikotinin, hayvan çalışmalarında purinerjik reseptörleri aktive ederek geniş fazık mesane kontraksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir ve benzer etkiyi insan mesanesi üzerinde de gösterdiği öne sürülmektedir (81, 82).

Bağırsak Düzeni

Uzun süre defekasyon sırasında zorlanan şiddetli konstipe kadınlarda pelvik tabanın nörolojik fonksiyonlarında değişimler olduğu gösterilmiştir. Konstipasyonun giderilmesi için de tedavide, diyetle lifli gıdaların eklenmesi, sıvı alımının artırılması, düzenli egzersiz, parmakla stimülasyon, rutin bir defekasyon programı oluşturma ve şiddetli durumlarda laksatif kullanılması gibi yöntemler uygulanmaktadır (86).

İşeme Programları

Cochrane İnkontinans Grubu programlanmış işeme ve alışkanlık eğitimini içeren işeme programları için sistematik bildiriler yayınlamıştır. Bu programlar kontinansın geliştirilip iyileştirilmesinde kullanılabilir; (111, 112).

- Bağımlı Programlanmış İşeme Programları

- Alışkanlık Eğitimi
- Bağımsız Mesane Eğitimi

Pelvik Kas Egzersizleri

Arnold Kegel 1940'ların sonunda levator ani kasında kapsamlı ilerleyici bir kasılma programı uygulayarak ilk kez pelvik kas egzersizlerini tanımlamıştır. Bu egzersizler, üretral sfinkter ve detrüzör kasının desteğini arttırarak idrar kaçırmayı engellemeyi hedefler. Pelvik taban kas egzersizlerinin amacı, pelvik taban kaslarını özellikle de levator aniyi izole etmektir. Bu kas liflerinin devamlı, düşük yoğunluktaki kontraksiyonu genel bir destek ve üretral kapanma basıncının devam ettirilmesini sağlar (113). Pelvik kas egzersizlerinin uygulanmasında dört faz tanımlanmıştır; (114).

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

Günümüzde pelvik kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi olarak adlandırılan Kegel egzersizlerinin AÜSS'yi azalttığı gösterilmiştir (115).

1.2.6.2. Farmakoterapi

Farmakoterapide amaç; detrüzör aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini arttırmaktır (98, 100). Bunun için hedef alınacak yapılar mesane düz kası (detrüzör), efferent (motor) sinirler, afferent (duysal) sinirler ve santral sinir sistemidir. Bugün AAM farmakoterapisinde antimuskarinik ajanlar, iyon kanallarına yönelik tedaviler, karışık etkili ilaçlar, alfa ve beta adrenoseptör blokerleri, prostaglandin sentetaz ve fosfodiesteraz inhibitörleri, antidepresenlar ile desmopressin gibi tedaviler kullanılmaktadır (98, 116). AAM tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir (Tablo 2) (76);

Tablo 2. AAM tedavisinde kullanılan ilaçlar

İLAÇ	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi
Antimuskarinikler		
• Tolterodine	1	A
• Trospium	1	A
• Solifenacin	1	A
• Darifenacin	1	A
• Propantheline	2	B
• Atropine, hyoscyamine	3	C
Membran Kanalları Üzerine Etki Edenler		
• Kalsiyum antagonistleri	2	
• K ⁺ -kanal açanlar	2	
Karışık etkili		
• Oxybutynin 1A	1	A
• Propiverine 1A	1	A
• Dicyclomine C	3	C
• flavoxate 2	2	
Antidepresanlar		
• Imipramine	3	C
• Duloxetine	2	C
Alfa Adrenoreseptör antagonistleri		
• Alfuzosin	3	C
• Doxazosin	3	C
• Prazosin	3	C
• Terazosin	3	C
• Tamsulosin	3	C
Beta Adrenoreseptör antagonistleri		
• Terbutaline (beta-2)	3	C
• Salbutamol (beta-2)	3	C
• YM-178 (beta-3)	2	B
PDE-5 inhibitörleri		
• Sildenafil, taladafil, vardenafil	2	B
• COX inhibitor		
• Indomethacin	2	C
• Şurbiprofen	2	C
Toksinler		
• Botulinum toksin (nörojenik)	2	A
• Botulinum toksin (idiyopatik)	3	B
• Capsaicin (nörojenik), intravesikal	2	C
• Resiniferatoxin (nörojenik), intravesikal	2	C
Diğer İlaçlar		
• Baclofen, intratekal	3	C
Hormonlar		
• Östrojen	2	C
• Desmopressin (nokturnal poliüri)	1	A

Antimuskarinikler

İnsan mesane düz kasında muskarinik reseptörlerin M2 (%70-80) ve M3 (%20-30) alt tipleri tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin yalnızca motor (efferent) aktiviteleri olmadığı, aynı zamanda duysal (afferent) olarak da mesane kontraktilesinde rol oynadıkları bildirilmiştir (32). Klinikte kullanılan antimuskarinik ajanlar etki mekanizmalarına göre iki grupta sınıflandırılır: sadece muskarinik reseptör blokerleri ve myorelaksan rolüne ek olarak lokal anesteziye etkililer. Muskarinik reseptörlerin bloke olması ve dolum fazında spontan oluşan kas aktivitesinin durdurulmasıyla, önlenemeyen ya da beklenmeyen detrüör aşırı kontraksiyonlarında ve kasılma sıklığında azalma hedeflenir (117).

AAM ilaç tedavileri içerisinde en önemli ajanlar antimuskariniklerdir. Tedavide hedefler; idrar sıkışma ataklarını azaltmak, mesane kapasitesini artırmak, işeme hacminde artış sağlamak, inkontinans epizotlarını azaltmak ve hasta hayat kalitesini yükseltmektir. Antimuskariniklerin yan etkileri genel olarak benzerdir: Bunlar ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi ürtiker, akomodasyon paralizisi ve SSS ile ilgili etkilerdir. En sık görülen ve ilaç bırakmadan en çok sorumlu yan etki ise ağız kuruluğudur (87, 118, 119).

Aşırı aktif mesane tedavisinde başlangıçta hızlı ve istenilen etkinlik için çoğu kez oral ajanlar tercih edilir. Ancak, kullanılan antikolinerjikler bazen yetersiz kalmakta veya zaman zaman şiddetli yan etkileri sebebi ile kullanımları kısıtlanmaktadır. Yan etki sebebi ile tedaviyi bırakma oranı %40'ın üzerinde saptanmıştır (87, 119). Antikolinerjik kullanım kontrendikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (119, 121);

- Dar açılı glokom (tedavi altında olmayan)
- İdrar retansiyonu ya da detrüör yetmezliği
- İntestinal obstrüksiyon ya da atoni
- Miyastenia gravis
- Kardiyak ritim bozuklukları
- Uyumsuz, kontrole gelmeyen hasta

Antimuskarinik ilaçlar (119, 120);

1. Oksibutinin
2. Propiverine

3. Trospiyumklorid
4. Tolterodin
5. Darifenasin
6. Solifenasin
7. Fesoterodin

1.2.6.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedaviler yalnızca konzervatif tedavilere cevap vermeyen küçük bir hasta grubu için uygundur. Uygulanan cerrahi yaklaşımlar şu şekildedir (87, 121-123);

- 1.Ogmentasyon sistoplasti,
- 2.Üriner diversiyon,
- 3.Detrüzör miyomektomi,
- 4.Mesane denervasyonu.

Ogmentasyon sistoplasti

Mesane kapasitesini artırmak, idrarın düşük basınçlı depolanmasını sağlamak, kontinansa yardımcı olmak ve detrüzör sinir iletimini bloke etmek için uygulanır. Günümüzde en çok uygulanan teknik ileal ogmentasyon sistoplastidir. Renal yetmezlik, Crohn hastalığı, kendisini kateterize edemeyen hareketsiz hastalar, barsak cerrahisi veya radyoterapi uygulanmış hastalarda ogmentasyon sistoplasti ameliyatları önerilmez (87, 122).

Üriner Diversiyon

İleri derecede düşük kapasiteli, detrüzör aktivitesi çok yüksek dirençli olgularda uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla günümüzde çoğunlukla ileal konduit kullanılmaktadır. Bununla beraber genç hastalarda ortotopik kontinan diversiyonlar uygulaması, yaşam kalitesi açısından daha yararlı olacaktır. Kontrendikasyonlar ogmentasyon sistoplasti ameliyatları ile aynıdır (87, 123).

1.2.6.4. Lokal/İntravezikal Tedaviler

İntravezikal antikolinergik uygulamaların AAM tedavisinde etkin ve oral uygulamalara oranla bazı hastalarda daha iyi tolere edilebildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. İlacın mesane içerisine direk uygulanması karaciğer ilk geçişinden dolayı yan etkilerden sorumlu tutulan metabolitlerine dönüşümünü engellediği ve

hedef dokuda yüksek konsantrasyon sağlanabildiği için ilgi çeken bir yöntem olmuştur (124-126).

İntravezikal Uygulanan Ajanlar (118).

- Atropin ve Fentolamin
- Verapamil ve Terodilin
- Anestetik ajanlar
- Oksibutinin
- Vaniloid antagonistleri; Kapsaisin ve Resiniferotoksin
- Kondroitin Sülfat
- Pentosan Polisülfat (PPS)

Güncel pek çok çalışmada AAM tedavisinde intravezikal uygulamaların etkinliği gösterilmiştir. Buna rağmen intravezikal tedavi geniş kullanım alanı bulamamıştır. Bunun en önemli nedeni günde 3-4 kez mesanenin kateterizasyon gerektirmesi ve çoğu hastanın bu tedaviyi kabul etmemesidir (125).

Botulinum Toksin Enjeksiyonu

1988 yılında ilk kez Dykstra tarafından spinal kord travmalı hastalarda detrüözör sfinkter dissinerjisi tedavisinde kullanılmıştır (127). Schurch ve ark. (128) aynı şekilde spinal kord travmalı detrüözör aşırı aktivitesine (DAA) sahip hastalarında botulinum toksin tip A'yı (BoNTA) kullanmışlardır (128). 2004 yılındaki Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu AAM'de ve aşırı aktif detrüözör tedavisinde BoNT-A'nın kullanımının kanıt seviyesini '2' önerme derecesini ise 'B' olarak açıklamıştır (129). Tedavi etkinliği yüksek olarak bildirilmesine rağmen Botulinum toksininin, detrüözör üzerinde yarattığı etki geçicidir. Belirli bir süre sonra etkinin azalması ya da kaybı gözlenir (130). Enjeksiyon bölgesinde ağrı, işleme bağlı üriner sistem enfeksiyonu ve hematüri en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bazı olgularda işeme sonrası artmış rezidü idrar ya da yeni başlayan kataterizasyonla idrar boşaltma ihtiyacı olabilir. Kas güçsüzlüğü nadir olarak bildirilmiştir (131-133). İnsanlarda letal doz 2000-3000 U arasındır. Mutlak kontrendikasyonlar toksin preparatındaki maddelerden herhangi birine karşı hassasiyetin olması ve enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon varlığıdır. Göreceli kontrendikasyonlar; gebelik, motor nöropati veya nöromusküler kavşak bozukluğu hastalıkları, aminoglikozid veya nöromusküler iletimi etkileyen ilaç kullanımıdır (131, 134).

Aşırı aktif mesane tedavisinde intravezikal uygulamalar, aralıklı kateterizasyon uygulayan hastalar için çok uygun bir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir, sıkışma ve/veya sıkışma tipi kaçırma ile başvuran ve boşaltım sorunu olmayan AAM'li hastalar için daha kolay uygulanabilir yöntemlere ihtiyaç vardır (135).

AAM tedavisinde oral ve intravezikal ajanların yeterli olmadığı olgularda botulinum toksin umut verici olsa da; mesane içine anestezi altında sistoskopi ile uygulanması ve tekrarlanan uygulamalara ihtiyaç duyulması kullanımını sınırlamaktadır (130).

Daha önceki tedavi protokollerinde standart tedaviye yanıt alınmadığında augmentasyon veya üriner diversiyon gibi cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelirken, hasta ve/veya uygulanan tedavi yöntemlerinden kaynaklanan olumsuzluklardan dolayı günümüzde ikinci basamak olarak nöromodülasyon (sakral ya da periferik) uygulamaları daha ön planda yer almaktadır (8, 123, 136).

1.2.6.5. Nöromodülasyon Teknikleri

Nöromodülasyonla santral sinir sistem kaynaklı arttırıcı ve azaltıcı impulsların tekrar dengeye getirildiği varsayılmaktadır (137). Nöromodülasyonun etki mekanizması kesin olarak halen anlaşılamamıştır. Genelde kabul gören teoriye göre; çizgili üretral sfinktere giden efferent sinirlerin aktivasyonu ve bunun refleks olarak detrüskör relaksasyonu yapması ve elektrostimülasyon ile afferent fibrillerin spinal ya da supraspinal seviyelerde inhibisyon yapması öne sürülen teoridir (87, 138, 139).

Sakral Sinir Nöromodülasyonu

Sakral nöromodülasyon ilk olarak 1981 yılında gündeme gelmiş ve giderek yaygınlaşarak konzervatif tedaviye yanıtı olmayan sıkışma inkontinansı (urge inkontinans), sıkışma atakları ya da sıklık (urge-frekans) ve obstrüksiyona bağlı olmayan üriner retansiyon gibi alt üriner sistem semptomları olan hastalarda bir tedavi şekli olarak önerilmiştir. İşlem basit, güvenli ve kalıcı implant yerleştirilmeden önce hastanın tedaviye uygun olup olmadığını belirlemeye imkan verdiği için geri dönüşümlüdür. Başarı kriterlerine bağlı olarak %50-70 arasında başarı oranları değişmektedir (140). Uygulama yerinin spinal korda yakınlığı ve devamlı stimülasyon yapabilme özelliğinden dolayı diğer nöromodülasyon tekniklerinden ayrılır. Kalıcı sakral implant konmadan önce hastalara PNE (perkütan sinir değerlendirme testi) testi

uygulanır. Bu testi uyguladıktan sonra en az %50 oranında inkontinansta düzelme görülürse, kalıcı implantlar konur. Sakral nöromodülasyonla oldukça iyi sonuçlar alınmasına rağmen, implantın genel anestezi altında takılması, yüksek yan etki insidansı ve AAM semptomlarının tedavi kesilmesinden hemen sonra tedavi öncesi seviyelere inmesi bu tedavinin dezavantajlarıdır (87, 141).

Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu (PTSS)

Aşırı aktif mesane tedavisinde var olan seçenekler; yüksek yan etki seviyeleri, orta düzeydeki yararları ve uzun dönem hasta uyumunun düşük olması nedeniyle beklenen hedefin altında kalmaktadırlar. Sakral sinir stimülasyonu artan bir şekilde klinik uygulamaların ve araştırmaların konusu olmaktaysa da bu yöntemin de kısıtlayıcı noktaları bulunmaktadır. Stimülatörün yerleştirilmesi invaziv bir girişimdir. Genel anestezi altında perkütan iğnelerin sakral foramene yerleştirilmesini gerektirir. Komplikasyon oranı artabilir ve sakral nöromodülasyon yapılan hastaların %30 kadarında işlemin tekrarı ya da yeniden ayarlanması gerekir (142). Tüm bu olumsuzluklar araştırmacıları, daha az invaziv, kolay uygulanabilir ve yan etki insidansı çok daha az olan uygulamalara yöneltmiştir. Bu amaçla PTSS uygulaması son yıllarda AAM tedavisinde yer bulmaya başlamıştır. PTSS perkütan girişimle posterior tibial sinirin uyarılmasıyla yapılan periferik bir nöromodülasyon tekniğidir ve aralıklı olarak yapılır (142). Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da yapılan çalışmalar, mesane ve üretral sfinkterin afferent ve efferent sinirlerinin inhibisyonu ve stimülasyonu neticesinde, detrüör aşırı aktivitesinde azalma olduğunu göstermiştir (7, 139, 141). Posterior tibial sinir, kaynağını L4-S3'den alan lifleri içeren, pelvik tabanın otonomik ve somatik sinirlerini modüle eden sakral sinirlerin dallarından oluşan, direk olarak mesane ve üriner sfinkteri innerve eden karışık etkili bir motor duyu siniridir. Pelvik bölge, nöromodülasyon için en uygun yer olsa da, daha uzak bölgelerden sinir stimülasyonu ile aynı hedefe ulaşmak mümkün olur. PTSS uygulamasında, S3 sinir köküne ulaşmak için, medial malleol hizasında posterior tibial sinir uyarılmaktadır (142).

Maymun çalışmaları, posterior tibial sinirin tekrarlayan stimülasyonlarının spinotalamik sistem nöronları üzerinde güçlü bir inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. California Üniversitesi'nde yapılan bir maymun çalışmasında, benzer şekilde posterior tibial sinir stimülasyonlarının inhibisyon etkisini hatta

durdurulamayan detrüzör kontraksiyonlarını bile azalttığını göstermiştir (142). Ürolojik patolojilerin tedavisinde transkutanöz tibial sinir uyarısı ile ilgili ilk araştırma McGuire ve ark.(143) tarafından 1983 yılında yayınlanmıştır. Nörojenik mesane, radyasyon sistiti, interstisyel sistit ve detrüzör instabilitesini içeren, mesaneyle ilgili şikayetleri olan 22 hasta posterior tibial sinir üzerine bir elektrod yapıştırılarak elektriksel uyarı tedavisine alınmıştır. Detrüzör instabilitesi olan 11 hastanın 8'inde yapılan ürodinami ve sistografi bulguları sonucunda kuruluk, 2'nde (her ikisi de multiple skleroz hastası) düzelme, nörojenik mesaneli 5 hastadan 4'nde kuruluk, 1'nde düzelme ve sistitli 6 hastadan 4'nde biraz düzelme olduğu belirlenmiştir. 4 yıl sonra Marshall Stoller tarafından, tibial sinirin 34G iğne ile perkütan uyarısını sağlayan Stoller Afferent Nörostimülatör (SANS) geliştirilmiştir. Bu ilk çalışma mesaneyle ilgili şikayetlerde periferik nöromodülasyonun kullanımı konusunda oldukça önemli katkılar sağlamıştır (144). PTSS, 2000 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (142).

Van Balken ve ark. (9) 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalara 12 hafta boyunca PTSS tedavisi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrasında 24 saatlik işeme günlüğü karşılaştırılmıştır. Sonucunda ise sık idrara çıkma ve nokturide anlamlı bir şekilde ($P<0.05$) azalma olduğu görülmüştür. Bellette ve ark. (145) 2009 yılında yaptıkları çalışmada AAM tedavisinde PTSS sık idrara çıkma ve nokturi ($p=0,003$ ve $p=0,001$) gibi semptomlarda istatistiksel olarak iyileşme saptanmıştır. Ayrıca sıkışma ve hayat kalitesinde de tedavi sonrası bir ilerleme kaydedilmiştir.

Perkütan tibial sinir stimülasyonu, AAM tedavisi dışında; üriner ve/veya fekal inkontinansın eşlik ettiği kronik pelvik ağrılı veya yalnızca kronik pelvik ağrının eşlik ettiği hastalarda, spinal kord yaralanmalı hastalarda ve AAM kaynaklı olmayan işeme disfonksiyonu olan hastalarda da başarıyla kullanılmıştır (9). PTSS, minimal invaziv bir girişimdir. Uygulama kolaylığı ve morbitenin az olması sık tercih nedeni olmaktadır. Tedavi sırasında klinik önemi olan sistemik bir yan etkisi bulunmamaktadır. Nadir olarak mide ağrısı, iğnenin uygulandığı bölgede hafif ağrı, kanama ve kızarıklıkla birlikte enfeksiyon olabilmektedir (144, 146). 1999 ve 2000 yıllarında ICS ve EAU kongrelerinde PTSS'nin klinik başarısının % 67-81 olduğu bildirilmiştir (139, 147).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine AÜSS nedeniyle başvuran ve klinik değerlendirmeleri sonucunda AAM tanısı konulan, gönüllü-bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmış toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma protokolü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 13.01.2010, Sayı: 247).

Çalışmaya dahil edilecek olguları belirlemek için Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran hastalardan, AAM semptomları en az 6 aydır olan (sıkışma, sıkışma inkontinansı, nokturi, sık idrar çıkma) ve daha önce almış olduğu tedavilere dirençli ve/veya yan etki nedeni ile tedavisi tamamlanamayan hastalar seçildi. Hastaların yaşları 20 ile 59 arasında idi. Erkek ve bayan hastalar dahil edilme kriterleri doğrultusunda cinsiyet farkı gözetilmeksizin çalışmaya kabul edildiler.

2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) AAM semptomları (sık idrara gitme, ani sıkışma hissi ve/veya sıkışma tipi idrar kaçırma) en az 6 aydır bulunan olgular,
- 2) 3 günlük işeme günlüğü sonrası; 24 saat içerisinde 8 veya daha fazla, gece 1'den fazla idrara çıkan, ani sıkışma hissi olan ve 24 saat içerisinde sıkışma tipi idrar kaçırma şikâyeti olan/olmayan hastalar,
- 3) Konzervatif ve ilaç tedavisi uygulanmış ve bu tedavilerden yeterli yanıt alınamamış hastalar çalışmaya dahil edildiler.

2.2. Çalışma Dışında Tutulma Kriterleri

1. Bilinen veya tesbit edilen üriner retansiyon veya üriner trakt obstrüksiyonu,
2. Metabolik hastalık, üriner inkontinansa neden olan nörojenik hastalık,
3. Dirençli veya tekrarlayan üriner enfeksiyon, interstisyel sistit hikayesi,
4. Mesane kanseri,
5. Daha önce geçirilmiş mesane ogmentasyon cerrahisi,
6. Spinal kord hasarı, Alzheimer hastalığı veya demans, nöropatik rahatsızlıkları olanlar,

7. Kontrol altında olmayan dar açılı glokomlu hastalar, kalıcı kalp pilleri olan, kanamaya aşırı meyilli hastalar, Gebeler, gebelik şüphesi olanlar veya gebelik planlayan hastalar,
8. Tolterodine ve içeriklerine karşı hassasiyeti olanlar,
9. Uygulamanın yapılacağı anatomik bölgede yüzeysel ve/veya derin cilt enfeksiyonu olan hastalar.

Çalışmada değerlendirilen hastalardan AÜSS için detaylı anamnezleri alındı, ilaç ve cerrahi hikayeleri sorgulandı, ürojinekolojik ve kısa nörolojik muayeneleri yapıldı. Temel laboratuvar tetkikleri (TİT, İK) istendi. Ayırıcı tanıda; gerekli görülen hastalardan biyokimyasal analizler, radyolojik incelemeler ve ürodinamik tetkikler istendi. Yapılan idrar analizleri sonucunda üriner enfeksiyon bulgusu saptanan hastaların öncelikle medikal tedavileri tamamlandı. Tetkikler ve incelemeler neticesinde AAM tanısı konan hastalar çalışma gruplarına dahil edildiler. Tüm hastalardan çalışmaya başlamadan 3 ay önce antikolinerjik tedaviyi bırakmaları istendi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara, tedavi öncesinde 3 günlük işeme günlüğü verildi ve 3 gün boyunca aldıkları tüm sıvıları, idrar çıkışlarını, gün içi ve gece olmak üzere idrara çıkma sayılarını ve idrar kaçırma atakları ile kaçırma esnasında ne ile meşgul olduklarını kayıt altına almaları istendi. Hastaların hastalıklarından etkilenme şekli ve hayat kalitelerinin bozulma oranlarını belirlemek için Türkçe geçerlik ve güvenilirlikleri ispatlanmış Urinary Distres Inventory (UDI-6) (EK 1), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) (EK 2) ve AAM semptom skoru sorgulama formları (EK 3) tedavi öncesinde tüm hastalar tarafından dolduruldu. Tüm bunlara ek olarak uygulanan tedavi yönteminin; hastanın işeme hızına ve rezidüel idrar miktarına etkisi olup olmadığını incelemek amacı ile tüm hastalara üroflowmetri testi yapıldı ve rezidüel idrar volümlerine ultrasonografik olarak bakıldı.

Çalışmaya dahil edilmesine karar verilen hastalar; uygulanacak olan PTSS ve Antikolinerjik (AKK) (Tolterodine 4 mg SR kapsül günde bir kez) tedavi protokollerine göre sayısal olarak eşit ve rastlantısal olarak 3 gruba ayrıldılar.

Grup 1 (n=10): Tedavide yalnızca PTSS uygulanan hastalar: her hastaya haftada bir kez 30 dakika olmak üzere, 10 hafta boyunca PTSS uygulanan grup.

Grup 2 (n=10): Tedavide yalnızca antikolinergik ajan (Tolterodine 4 mg SR kapsül günde bir kez) verilen hastalar. Her hastaya 10 hafta boyunca günde bir kez Tolterodine 4 mg SR kapsül uygulaması.

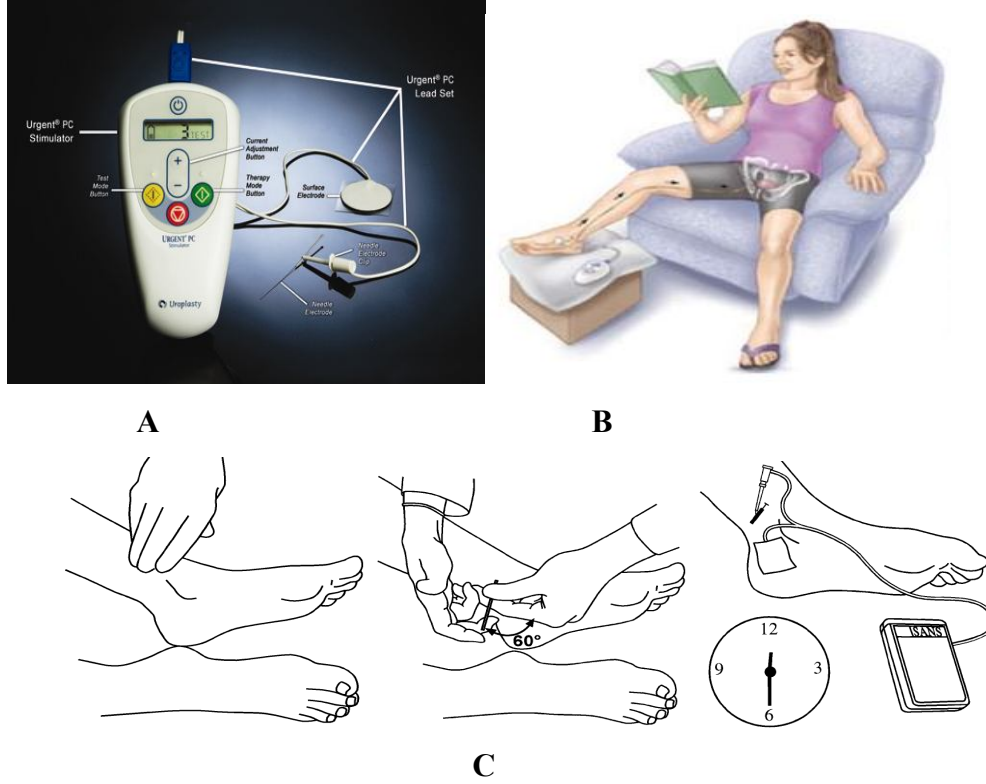
Grup 3 (n=10): Tedavide PTSS ve AKK uygulamalarının birlikte yapıldığı grup. Bu gruptaki hastalara haftada bir kez 30 dakika olmak üzere, 10 hafta boyunca PTSS uygulaması yapıldı ve 10 hafta boyunca günde bir kez Tolterodine 4 mg SR kapsül verildi.

Tedaviye başlamadan yapılan tüm klinik değerlendirmeler, işeme günlüğü, hayat kalitesi anket formları, üroflovetri testi ve rezidüel idrar ölçümleri, tedavi sürecinin tamamlanmasından sonra tekrarlanarak, farklı grup ve tedavi protokollerindeki hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar ve uygulanan tedavi seçeneklerinin etkinlikleri değerlendirildi.

2.3. PTSS uygulanması ve uygulama yöntemi

Posterior tibial sinir stimölasyonu, Stoller (1999) tarafından tanımlandığı şekli ile uygulanmıştır (147). Buna göre 20 Hz sıklıkta, 200 msn sürekli ve 0.15-9 mA arasında ayarlanabilir bir akım oluşturan, 9V'luk bir pil ile çalışan stimölatör ve iğne setinden oluşan nöromodölasyon sistemi (Urgent PC) kullanılmıştır (Şekil 5A). Uygulamaya başlamadan önce hasta bu işlem için özel olarak seçilmiş sessiz ve sakin bir ortama alındı, supin ve/veya oturur pozisyon verilerek ardından alkollü bir ped yardımı ile işlemin yapılacağı alanda lokal temizlik yapıldı (Şekil 5B). Medial malleolün yaklaşık 3-4cm proksimalindeki posterior tibial sinir trasesine uyan noktaya tibia kemiğine paralel olacak şekilde, ince bir iğne ile (34G) girildi. Bu iğnenin cilt altı alanda posterior tibial sinir trasesine doğru ilerleyeceği derinlik yaklaşık olarak 2cm olarak ayarlandı. Diğer elektrod topuğun iç kısmına (kalkaneus kemiğin medialine) kendinden yapışkanlı ped ile yerleştirildi. Sette bulunan iki uçtan biri URGENT PC stimölatörüne diğer uç 34G iğneye bağlandı (Şekil 5C). Tüm hazırlık işlemleri tamamlandıktan sonra, cihazın üretmiş olduğu akım yavaşça arttırıldı ve baş parmakta dorsal fleksiyon ve/veya 2-5. parmaklarda plantar fleksiyon elektrotların doğru yerde olduğunun göstergesi kabul edildi. Beklenen etkinin sağlanamadığı durumlarda elektrotların yeri değiştirilerek işleme tekrar başlandı ve

akımın ne kadar arttırılacağı ise hasta toleransına bağlı olarak belirlendi. Hastanın ağrı duyduğunu ifade ettiği noktada akım daha fazla yükseltilmedi. Tüm bu aşamalar test aşaması olarak değerlendirilip, hastanın tolere ettiği akım belirlenerek 30 dakikalık tedavi sürecine geçildi. Tedavi süresi haftada birkez 30 dakika olmak üzere, toplam 10 seans tedavi planlandı.



Şekil 5. A-B-C: Urgent PC Cihazı ve PTSS Uygulaması (8)

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 12.0 programı kullanıldı. Tüm tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri ortalama±standart sapma olarak verildi. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Samples Paired t testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için One-Way Anova testi ve Post-Hoc hesaplaması için ise tukey testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada incelenen 30 hastanın yaşları 20 ile 59 arasında değişmekte olup gruplara göre ortalama yaş değerleri; PTSS grubunda 41,00±14,49 (20-59), AKK grubunda 36,30±06,11 (28-47) ve PTSS+AKK grubunda 38,00±09,6 (23-55) idi. Gruplar arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmamaktaydı (Tablo 3).

Hastaların yaş, ağırlık ve sigara kullanım oranları da Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Gruplar	YAŞ (ORT±SD)	AĞIRLIK (ORT±SD)	SİGARA (%)
PTSS (n=10)	41,00±14,49	62,60±7,15	20 (n=2)
AKK (n=10)	36,30±06,11	63,70±5,92	10 (n=1)
PTSS+AKK (n=10)	38,00±09,60	68,30±9,36	10 (n=1)

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Yaş ve ağırlık karşılaştırmaları için One Way Anova Testi kullanılmıştır. Sigara kullanım oranları yüzde olarak ifade edilmiştir.

Grupların yaş ve ağırlık ortalamalarının One Way Anova testi sonrası yapılan değerlendirmesinde, istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Grupların cinsiyet dağılımları incelendiğinde; PTSS uygulanan grupta 9 bayan 1 erkek hasta, PTSS+AKK uygulanan grupta 6 bayan 4 erkek hasta, sadece AKK tedavi verilen grupta ise 8 bayan 1 erkek hasta bulunmaktaydı.

3.1. PTSS Grubunun Değerlendirilmesi

Tek başına PTSS uygulanan grupta işlem öncesi ve sonrası işeme günlüğü ile elde edilen verilerin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir:

Tablo 4. PTSS Grubu İşeme Günlüğü Değerlendirmesi

PTSS GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
Toplam İdrar (cc)	1293±33.7	1473±90.6	0.02*
İdrar sıklığı(gün içi)	10.1±0.88	8.9±0.880	0.011*
Nokturi	5.3±0.90	2.03±0.50	0.007**
Urge İnkontinans (n=4)	1.2±1.60	0.13±0.23	0.003**
Top. idrara çıkma	15.7±0.67	11.3±0.67	0.001***

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

** $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ olarak belirtilmiştir.*

Hastaların tedavi sonrası çıkarılan idrar miktarı ortalamasının tedavi öncesi çıkarılan idrar miktarı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış

gösterdiği saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4). Bu da mesane kapasitesindeki artışı göstermekte idi. Aynı şekilde, gün içi idrara çıkma sıklığı, nokturi, sıkışma tipi idrar kaçırma sayısı ve toplam idrara çıkma sayıları incelendiğinde; tedavi sonrası ortalamasının tedavi öncesi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği tüm parametrelerde saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4).

Hastaların üroflowmetri incelemesi ile tedavi sonrası işeme hızları (Q_{max}) ortalamasında tedavi öncesi işeme hızları ortalamasına göre anlamlı bir artış olmadığı saptandı. ($p>0.05$) (Tablo 5). Aynı şekilde, PMR hacminde, tedavi sonrasında öncesine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. PTSS Grubu Üroflow-PMR Testinin Değerlendirmesi

PTSS GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
PMR	58.8±14.41	25.5±8.90	0.283
QMAX	16.4±1.710	22.6±2.63	0.211

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

** $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ olarak belirtilmiştir.*

Hayat kalitesi değerlendirmesi ve AAM sorgulaması, tedavi öncesi ve sonrası; IIQ-7, UDI-6 ve AAMSS anketleri ile yapıldı. UDI-6 anketinde bulunan 2, 3 ve 4. sorular tüm gruplarda yalnızca inkontinansı olan hastalara sorularak değerlendirmeye alındı.

İdrar kaçırmanın, günlük hayata olumsuz etkisi ve ruhsal durum üzerine etkisini araştıran IIQ-7 testinin tedavi sonrası ortalamasının tedavi öncesi ortalamasına göre, anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4). Buna paralel olarak bu uygulama ile AAM skoru ve UDI-6 skorlarının da işlem sonrası anlamlı düşüş gösterdikleri belirlendi ($p<0.001$) (Tablo 6).

UDI-6 testinin ani idrar kaçırma komponentini araştıran 1. ve 2. sorularının toplam skorlarına bakıldığında, tedavi sonrası ortalama değerin tedavi öncesi ortalama değere göre ileri düzeyde anlamlı bir düşüş gösterdiği saptandı ($p<0.001$) (Tablo 6).

UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS formlarının tedavi sonrası skorlarına baktığımızda; UDI-6'da %65, IIQ-7'de %67 ve AAMSS'de %55 oranlarında, tedavi öncesine göre iyileşme olduğu görülmektedir.

Tablo 6. PTSS Grubu UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS Değerlendirmesi

PTSS GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
UDI-6	8±1,5	2,9±1,59	0.001***
UDI-6 (Soru 1 ve 2)	03,60±1,07	01.30±0,82	0.001**
IIQ-7	17,5±1,73	5,75±0,95	0.039*
AAMSS	20,5±4,6	6,5±2.83	0.001***

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 olarak belirtilmiştir.

3.2. AKK Grubunun Değerlendirilmesi

Bu grupta işeme günlüğü değerlendirmesi ile hastaların tedavi sonrası çıkarılan idrar miktarı ortalamasının tedavi öncesi çıkarılan idrar miktarı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermediği belirlendi (p>0.05) (Tablo 7). Sıklık hacim çizelgesi incelendiğinde antikolinerjik kullanan hastalarda da gün içi idrara çıkma sıklığı, nokturi, ani işeme hissi, toplam idrara çıkma sayılarının tamamında anlamlı azalma olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. AKK Grubu İşeme Günlüğü Değerlendirmesi

AKK GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
Toplam İdrar (cc)	1353±37.8	1362±37.5	0.298
İdrar sıklığı(gün içi)	11.27±0.44	10.57±0.5	0.024*
Nokturi	5.9±0.47	4.93±0.49	0.008**
Urge İnkontinans (n=9)	2.43±1.05	1.93±0.86	0.02*
Top. idrara çıkma	18.26±1.18	17.37±1.12	0.019*

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 olarak belirtilmiştir.

Antikolinerjik tedavi uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası üroflowmetri ve PMR ölçümleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Hastaların tedavi sonrası işeme hızları (Qmax) ortalamasında tedavi öncesi işeme hızları ortalamasına göre anlamlı bir artış olmadığı ve PMR volümü tedavi sonrası ortalamasında tedavi öncesi ortalamaya göre anlamlı bir azalma olmadığı saptandı (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. AKK Grubu Üroflow-PMR Testinin Değerlendirmesi

AKK GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
PMR	102.2±40.43	84.5±40.1	0.932
QMAX	15.4±1.64	17.5±1.58	0.415

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 olarak belirtilmiştir.

İdrar kaçırmanın etkisinin UDI-6 ile incelendiği olgularda ve AAM'nin hayat kalitesine olan etkilerinin incelendiği AKK grubunda UDI-6 ve IIQ-7 testinin tedavi sonrası ortalamasının tedavi öncesi ortalamasına göre, anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9). Aynı şekilde, AAMSS da anlamlı olarak azalma gösterdi ($p<0.01$) (Tablo 9).

UDI-6 testinin ani idrar kaçırma komponentini araştıran 1. ve 2. sorularının toplam skorlarına bakıldığında, bu grupta da anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.001$) (Tablo 9).

AKK grubunda hayat kalitesi ölçeklerinin tedavi sonrası yüzde değişimlerine baktığımızda; tedavi sonrası diğer 2 gruptaki düşme kadar fazla olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür (UDI-6'da %23, IIQ-7'de %11 ve AAMSS'de %18).

Tablo 9. AKK Grubu UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS değerlendirmesi

AKK GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
UDI-6	9,7±2,58	7,6±2,95	0.002**
UDI-6(Soru 1 ve 2)	04,50±1,08	03,10±0,73	0.001**
IIQ-7	14.6±5.19	13±4.74	0.016*
AAMSS	21,2±2,61	17.4±3.47	0.005**

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

** $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ olarak belirtilmiştir.*

3.3. PTSS+AKK Grubunun Değerlendirilmesi

PTSS ve AKK birlikte kullanılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası işeme günlüklerine ait parametrelerdeki değişim Tablo 10'da verilmiştir. Buna göre tüm parametrelerde anlamlı düzelme izlendi ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10. PTSS+AKK Grubu İşeme Günlüğü Değerlendirmesi

PTSS+AKK GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
Toplam İdrar (cc)	1221±80.3	1532±97	0.001***
İdrar sıklığı(gün içi)	10.8±0.9	8.03±1.07	0.009**
Nokturi	5.3±0.67	2±0.66	0.001***
Urge İnkontinans (n=4)	1.33±1.77	0.33±0.57	0.001***
Top. idrara çıkma	16.1±0.77	10.07±1.07	0.001***

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

** $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ olarak belirtilmiştir.*

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PMR ile maksimum işeme hızları (Qmax) ortalamasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. PTSS+AKK Grubu Üroflow-PMR Testinin Değerlendirmesi

PTSS+AKK GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
PMR	76±20.42	65.1±18.13	0.053
QMAX	15.3±1.57	16.3±2.86	0.293

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

** $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ olarak belirtilmiştir.*

UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrası değişimleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Tedavi öncesi skorlar tedavi sonrasına oranla anlamlı azalma göstermiştir ($p<0.05$). UDI-6 testinin ani idrar kaçırma komponentini araştıran 1. ve 2. sorularının toplam skorlarına bakıldığında, diğer 2 grupta olduğu gibi ileri düzeyde anlamlı bir düşüş gösterdiği saptandı ($p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. PTSS+AKK Grubu UDI-6, IIQ-7 ve AAMSS değerlendirmesi

PTSS+AKK GRUBU(n=10)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
UDI-6	8,2±2,74	3,8±2,57	0.001***
UDI-6(Soru 1ve 2)	03,40±1,17	01,60±0,96	0.001***
IIQ-7	14±2,58	4,75±1,70	0.047*
AAMSS	23,3±3,4	16.5±5.33	0.001***

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Paired T testi kullanılmıştır.

** $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ olarak belirtilmiştir.*

PTSS+AKK grubunun hayat kalitesi ölçeklerinin yüzde değişimleri de, PTSS grubunda olduğu gibi tedavi sonrası yüksek düşme oranlarına sahip bulundu (UDI-6’da %54, IIQ-7’de %65 ve AAMSS’de %42).

3.4. Gruplararası Karşılaştırma

3.4.1. İşeme Günlüğü Değerlendirmesi

Gruplar arası karşılaştırmada tedavi sonrası çıkarılan idrar miktarının tedavi öncesine göre; PTSS ve PTSS+AKK gruplarında anlamlı olarak arttığı gösterildi. AKK grubundaki artışın ise anlamlı bulunmadığı saptandı (Şekil 6). PTSS ve PTSS+AKK gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmada ise; PTSS+AKK

grubundaki artışın PTSS'deki artışa oranla anlamlı olduğu saptandı (PTSS Grubunda $P<0.05$, PTSS+AKK Grubunda $P<0.001$, AKK grubunda $P>0.05$).

Tedavi sonrası gün içi idrara çıkma sıklığının tedavi öncesi gün içi idrara çıkma sıklığı ile istatistiksel olarak karşılaştırmasında; her 3 gruptaki düşmenin de anlamlı bulunduğu, PTSS grubundaki düşmenin AKK grubuna göre anlamlı olduğu ancak PTSS+AKK grubundaki düşmenin diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı (PTSS ve AKK grupları için $P<0.05$, PTSS+AKK grubu için $P<0.01$).

Tedavi sonrası nokturinin tedavi öncesi nokturi ile karşılaştırmasında; her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu daha önce belirtilmişti. Ancak, PTSS grubundaki azalma AKK grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). Benzer şekilde, PTSS+AKK grubundaki azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (PTSS ve AKK gruplarında $P<0.01$, PTSS+AKK grubunda $P<0.001$).

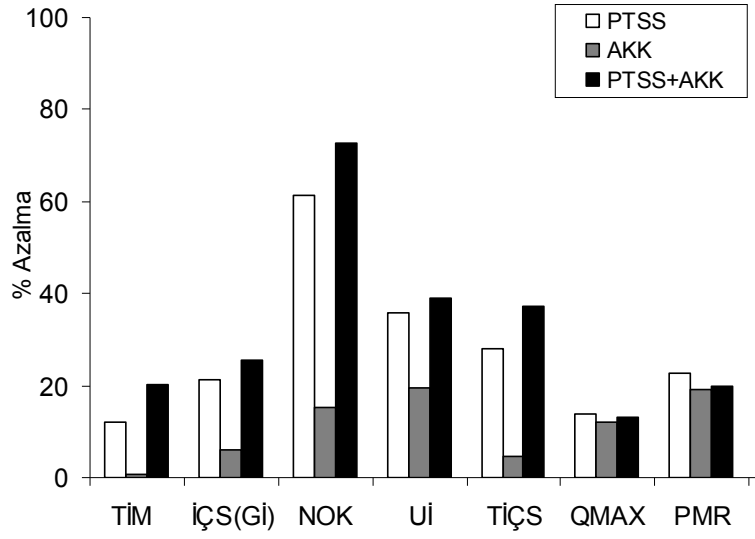
Tedavi sonrası ani idrar kaçırma sayısı ortalamasının tedavi öncesi ani idrar kaçırma ortalaması ile karşılaştırmasında; PTSS grubundaki azalmanın AKK grubuna göre anlamlı olduğu ve ani idrar kaçırma sayısının en çok PTSS+AKK grubunda gerçekleştiği saptandı (PTSS grubunda $P<0.01$, AKK grubunda $P<0.05$, PTSS+AKK grubunda $P<0.001$).

Tedavi sonrası toplam idrara çıkma sayı ortalamasının tedavi öncesi toplam idrara çıkma sayı ortalaması ile karşılaştırmasında; PTSS ve PTSS+AKK grubundaki azalmanın AKK grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı (PTSS ve PTSS+AKK grubunda $P<0.001$, AKK grubunda $P<0.05$).

3.4.2. Gruplar Arası İşeme Günlüğü Yüzde Değişim Farklılıkları

İşeme günlüğünün parametreleri gruplar arasında farklılıklar göstermekte idi. Bu parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerindeki değişimleri yüzde olarak Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tedavi sonrası işenen idrar miktarında en fazla artış 3. Grupta (PTSS+AKK) gerçekleşti (Şekil 6). İşeme günlüğünün diğer değişkenleri incelendiğinde, tüm parametrelerde en fazla değişimin 3. grupta gerçekleştiği belirlendi. Birinci ve 2. grupları birlikte değerlendirdiğimizde ise, 1. gruptaki (PTSS) parametrelerde ortaya çıkan azalma, 2. gruba (AKK) oranla anlamlı olarak daha fazla idi (Şekil 6).



Şekil 6. İşeme Günlüğü Tedavi Öncesi ve Sonrası % Değişim

TİM; Toplam idrar miktarı, İÇS; Gün içi idrar sıklığı, NOK; Nokturi, Uİ; Urge inkontinans, TİÇS; Toplam idrara çıkma,

4. TARTIŞMA

Aşırı aktif mesane, çoğunlukla sık idrar yapma ve nokturi (gece uykudan uyandıran idrar yapma isteği) ile ilişkili, sıkışma tipi idrar kaçırmanın şart olmadığı ancak acil işeme hissinin hemen her zaman bulunduğu ve bu semptomlara yol açabilecek herhangi bir patolojinin bulunamadığı durumlar için kullanılan bir terimdir (1). En sık saptanan semptomu sık idrara gitmedir (%37) ve bunu acil idrar yapma hissi ve nokturi takip eder. Sıkışma inkontinansı bazen temel başvuru nedeni olabilir. Tanı; diğer patolojilerin dışlanması prensibine dayanır (3).

Aşırı aktif mesane farklı toplumlarda popülasyonun %30'una kadarını etkileyebilir ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde son derece olumsuz etkiler yaratır. Fiziki ve sosyal kısıtlamaların yanında aynı zamanda psikolojik ve cinsel problemleri de beraberinde getirir (148, 149). AAM tedavisinde birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Konzervatif yöntemler minimal risk taşıdığından AAM tedavisinde günümüzde ilk basamakta önerilmektedirler (150). Bu yöntemlerden başarı elde edilemeyen hastalarda, tedaviyi kabul etmeyenlerde ya da tedavide daha çabuk ve hızlı etki isteyenlerde antikolinerjik ilaçlar güncel olarak kullanılmaktadır. Hastanın mevcut ek hastalıklarından ötürü ilaç kullanılamaması ya da tedaviye dirençli durumlarda farklı tedavi yöntemlerine de ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra, bazı olgularda yüksek yan etki düzeyleri, beklenen etkinliğin yetersiz kalması ve hasta uyumunun düşük olması nedeni ile de diğer alternatifler gündeme gelebilir. Bu alternatifler içerisinde günümüzde en ilgi çekici olanlar daha az invaziv, kolay uygulanabilir ve yan etki insidansı daha az olan tedavi yöntemleridir (142).

Aşırı aktif mesane güncel cerrahi dışı alternatif tedavi yöntemleri incelendiğinde, farklı nöromodülasyon tekniklerinin araştırmacıların ilgi odağı olduğunu görmekteyiz (142). Sakral nöromodülasyon bir elektriksel stimülasyon yöntemidir ve iki aşamalı olarak uygulanmaktadır. İşlem genel anestezi, sedasyon veya lokal anestezi gerektirebilir. Her ne kadar sakral nöromodülasyon etkin bir tedavi modalitesi olarak tanımlanmışsa da (%60-70 oranlarında başarı) pahalı, cerrahi girişim gerektiren ve yaklaşık %20 oranında elektrot migrasyonu nedeni ile revizyona ihtiyaç duyulan bir tekniktir. Enfeksiyon, sinir köklerinin hasarlanması ve fibrozisi gibi bazı operasyon ve anestezi komplikasyonları da tanımlanmıştır (140-142). Bu nedenle, araştırmacılar farklı bir periferik nöromodülasyon uygulamasına

yönelmişlerdir. Bu amaçla; posterior tibial sinirin uyarılması ile yapılan bir periferik nöromodülasyon tekniği olan PTSS, son yıllarda araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (142).

Nöromodülasyonla santral sinir sistem kaynaklı arttırıcı ve azaltıcı impulsların tekrar dengeye getirildiği varsayılmaktadır (137). Nöromodülasyonun etki mekanizması kesin olarak halen anlaşılamamıştır. Genelde kabul gören teoriye göre; çizgili üretral sfinktere giden efferent sinirlerin aktivasyonu ve bunun refleks olarak detrüzör relaksasyonu yapması ve elektrostimülasyon ile afferent fibrillerin spinal ya da supraspinal seviyelerde inhibisyon yapmasıdır (87, 138, 139). Posterior tibial sinir, kaynağını L4-S3'den alan lifleri içeren, pelvik tabanın otonomik ve somatik sinirlerini modüle eden sakral sinirlerin dallarından oluşan, direk olarak mesane ve üriner sfinkteri innerve eden karışık etkili bir motor duyu siniridir. Pelvik bölge, nöromodülasyon için en uygun yer olsa da, daha uzak bölgelerden sinir stimülasyonu ile aynı hedefe ulaşmak mümkün olur. PTSS uygulamasında, S3 sinir köküne ulaşmak için, medial malleol hizasında posterior tibial sinir uyarılmaktadır (142). Bu çalışmada, AAM tanısı almış ancak konzervatif yaklaşımlar ile tedavide yeterli yanıt alınamamış hastalarda, PTSS'nin tek başına ya da antikolinergik ilaç uygulamaları ile kombine olarak kullanımının AAM tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği incelendi.

Tibial sinir uyarısı ile ilgili ilk araştırma McGuire ve ark. (143) tarafından 1983 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada, nörojenik mesane, radyasyon sistiti, interstisyel sistit ve detrüzör instabilitesini içeren, mesaneyle ilgili şikayetleri olan 22 hasta posterior tibial sinir üzerine bir elektrod yapıştırılarak elektriksel uyarı tedavisine alınmıştır. Ürodinami ve sistografi ile detrüzör instabilitesi tesbit edilen 11 hastanın 8'nde, stimülasyon sonrasında tam olarak kuruluk saptanmıştır ve bu hastalardan 2'sinin multiple skleroz hastası olduğu bildirilmiştir. Yine 5 nörojen mesaneli hastanın 4'nde kuruluk saptanmış ve 1 hastada tam olarak düzelme olduğu belirtilmiştir. Geride kalan 6 sistit hastasının ise 4'ünde hafif düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadan 4 yıl sonra Marshall Stoller tarafından, tibial sinirin 34G iğne ile perkütan uyarısını sağlayan Stoller Afferent Nörostimülatör (SANS) cihazı geliştirilmiştir. SANS, ilk kez 1983'de hayvan çalışmalarında ve 1987 yılında ise 98 hastada Stoller tarafından uygulanmıştır. PTSS haftada bir kez 30 dk olmak

üzere 10-12 hafta boyunca uygulanmıştır. Bu çalışma prospektif, çok merkezli olarak yaklaşık 10 yıllık bir zaman dilimi içerisinde tamamlanmıştır. Çalışma sonucunda, dirençli AAM ve pelvik taban disfonksiyonu olan hastalarda PTSS kullanımının etkili ve güvenli olduğu rapor edilmiştir. Çalışma sonucunda; idrara çıkma sıklığının 19'dan 8'e, nokturi epizotlarının 5.5'dan 2.5'a ve ağrı skalasının (10 üzerinden değerlendirilmiş) 6.9'dan 1.9'a gerilediği bildirilmiştir. Bu ilk çalışma mesaneyle ilgili şikayetlerde periferik nöromodülasyonun kullanımı konusunda oldukça önemli katkılar sağlamıştır (144).

Perkütan tibial sinir stimülasyonu ile yapılan ilk çalışmalarda hasta sayıları istenilen düzeyde olmamış ve genellikle hastalar spinal kord hasarı, kronik pelvik ağrılı hastalar ve işeme disfonksiyonu olan hastaların oluşturduğu heterojen gruplardan oluşmuştur. Son yıllarda ise öncekilerin aksine etyolojide herhangi bir patolojisi olmayan AAM'li hastalar çalışmalara dahil edilmeye başlanmıştır (8-10). Yapılan tedaviler sonrasında pek çok çalışmada başarı kriteri olarak bir standardizasyon belirlenmemiştir. Yapılan bazı çalışmalarda hasta anamnezleri ölçüt alınmış bazıları ise idrar kaçırma ve hayat kalitesi skorumla formları kullanılmıştır. Bu nedenle, biz çalışmamızda tedavi sonuçlarını objektif olarak değerlendirmek amacı ile hastalar tarafından tedavi öncesi ve sonrasında sorgulama formları doldurulmasını sağladık. Bu yolla hekim kaynaklı tedavi başarısının yüksekliği ya da yanlış ifadesinin de önüne geçilmiş oldu. Çalışmamızda; her 3 grupta tedavi süresi 10 hafta ve PTSS uygulanan gruplarda uygulama süresi 30 dk olarak belirlendi. Hem semptomların analizi ve hem de şikayetlerin objektif belirlenmesi için de 3 günlük işeme günlüğü ve daha önce belirlendiği gibi hastalığa bağlı semptomları analiz eden sorgulama formları ve hayat kalitesi sorgulama formları kullanıldı. Güncel literatürde uygulandığı gibi PTSS tedavisinin etkinliğini ölçmede bu sorgulama formları ve ölçütler kullanıldı.

Perkütan tibial sinir stimülasyonu ile ilgili literatürde son yıllarda artan sayıda çalışmaya rastlanılmaktadır. Ancak, geniş serili, randomize ve kontrollü çalışma sayısı yeterli olmadığı için EAU 2010 Kılavuzunda kanıt derecesi henüz 3-4 olarak belirtilmiştir. Buna rağmen, Ancak, PTSS uygulaması 2000 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (142).

Van Balken ve ark. (9) 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalara 12 hafta boyunca PTSS tedavisi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrasında 24 saatlik işeme günlüğü karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda ise sık idrara çıkma, nokturi ve çıkarılan idrar miktarında anlamlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada, Bellette ve ark. (145) AAM'nin PTSS ile tedavisinde, sık idrara çıkma ve nokturi gibi semptomlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak iyileşme saptamışlardır. Ayrıca sıkışma ve hayat kalitesinde de tedavi sonrası düzelme bildirilmiştir. Govier ve ark. (8) çok merkezli olarak 53 hastayla yaptıkları bir çalışmada, SANS (Stoller Afferent Nörostimülatör)'ün işeme günlüğüne ve yaşam kalitesine olan etkisi incelenmiştir. Çalışmaya daha önce uygulanan biofeedback, davranış terapisi ve/veya medikal tedavilerden fayda görmemiş hastalar alınmış ve 12 haftalık - haftada bir uygulama sonrası hastaların işeme günlüğünde %71 (idrara çıkma sıklığında %25, nokturi %21 ve ani idrar kaçırma %35 iyileşme) iyileşme olduğu bildirilmiştir. Peters ve ark. (151) tarafından çok merkezli olarak 100 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılarak, bir gruba 12 hafta boyunca PTSS uygulanmış, diğer gruba 4 mg yavaş salınımlı tolterodine kapsül verilmiştir. Tedavi sonrası işeme günlüğü değerlendirmesinde, PTSS uygulanan grupta işeme günlüğünün tüm parametrelerinde (gün içi idrar sıklığı, nokturi, ani idrar inkontinansı, ani idrar kaçırma atakları ve toplam idrar volümü), tolterodine tedavisi verilen grubun ise tedavi sonrası idrar volümü dışında tüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Ancak iki grubun birlikte değerlendirilmesinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (151). Bizim çalışmamızda da daha önce uygulanan tedavilerden fayda görmeyen, yapılan tüm incelemeler sonucunda ek bir patoloji saptanamayan ve antikolinerjik tedaviye dirençli hastalar çalışma gruplarımıza dahil edilmişlerdir.

2010 yılında Finazzi-Agro ve ark. (152) tarafından prospektif, randomize ve plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen 35 bayan hasta çalışmaya alınmış ve hastalar PTSS grubu (n18) ve plasebo grubu (n17) olarak randomize edilmiştir. PTSS grubuna haftada 3 kez, her seans 30 dk olmak üzere toplam 12 seans tedavi uygulanmış. Plasebo grubuna ise aynı süre ve sayıda sham stimülasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada hastalara başlangıçta ve 12 seans PTSS/sham stimülasyon sonrası 3 günlük işeme günlüğü ve I-QoL anketi

uygulanmıştır. Sıkışma tipi idrar kaçırma ataklarında %50'den fazla azalma belirlenmiş ve her 2 grupta da yan etki görülmediği ve sadece stimülasyon yerinde kısa süreli ağrı tariflendiği bildirilmiştir. 2010 yılında Wai Yoong ve ark. (153) AAM tanılı hastalarda ürodinamik olarak da detrüözör aşırı aktivitesini göstermiş ve antikolinerjik tedaviye dirençli 43 bayan hastaya PTSS uygulamışlardır. Tüm hastalara işlem öncesi ve sonrası olmak üzere işeme günlüğü ve IIQ-7 anketi doldurulmuştur. Tedavinin başarı kriteri olarak ise hastaların AAM nedeni ile yaşadıkları tedirginliğin geçmesi, gündüz idrara çıkma ve nokturi %50 azalma ve IIQ-7 anketinde %25'lik azalma gösterilmiş ve 6 haftanın sonunda tedaviye cevap oranı % 69 olarak bildirilmiştir (153). Bizim çalışmamızda başarı kriteri olarak tedavi öncesi ve sonrası ölçülen; 3 günlük işeme günlüğü ve hayat kalitesi sorgulama formlarındaki (IIQ-7, UDI-6 VE AAMSS) değişimlerin istatistiksel olarak farklılığı incelenmiştir. 3 günlük işeme günlüğü değerlendirmemizde; tedavi sonrası gün içi idrara çıkma sayılarındaki azalmanın PTSS+AKK grubunda %25, PTSS grubunda %21, AKK grubunda ise %6 olduğu, nokturi tedavi sonrası azalmanın PTSS+AKK grubunda %72, PTSS grubunda %61, AKK grubunda %15 olduğu ve bir diğer ölçütümüz olan ani idrar kaçırma sayılarında tedavi sonrası azalmanın ise PTSS+AKK grubunda %39, PTSS grubunda %35, AKK grubunda ise %19 olduğu görüldü. Çalışmamızdaki tüm gruplarda, gün içi idrara çıkma sıklığı, nokturi ve ani idrar kaçırma sayılarının, tedavi sonrası değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı. Tüm bu sonuçlar literatürle karşılaştırıldığında; PTSS ve PTSS+AKK gruplarındaki, gün içi idrara çıkma sıklığı, nokturi ve ani idrar kaçırma sayılarındaki azalma oranlarının literatürle uyumlu olduğu, sadece AKK tedavi verilen gruptaki değerlerin ise literatürdeki oranların altında kaldığı görülmektedir. Gruplarımız oluşturulurken çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların, daha önceki tedavi seçeneklerinden ve özellikle de antikolinerjik tedaviden fayda görmeyen hastalar olduğu bilinmekteydi. Uygulamış olduğumuz tedavi sonrasında, AKK tedavi grubunda elde edilen iyileşme oranlarının literatürdeki oranların altında kalmasını; daha önce tedavi almış olmaları ve uygulanan tedavilere dirençli olmalarına bağladık.

Çalışma gruplarımızın tedavi sonrası idrar volümlerine baktığımızda; tedavi sonrası idrar miktarındaki artışın, PTSS+AKK ve PTSS grubunda istatistiksel olarak

anlamli ancak yalnız AKK tedavi verilen grupta anlamli olmadığı görüldü. PTSS tedavisi uyguladığımız gruplarda (PTSS ve PTSS+AKK), tedavi sonrası idrar volümlerindeki artışın, literatürde daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. 2009 yılında Peters ve ark. (151) 100 hasta (PTSS grubu n50, tolterodine grubu n50) üzerinde çok merkezli olarak yaptıkları çalışmada, PTSS tedavisi uyguladıkları grupta tedavi sonrası idrar volümlerindeki artışı istatistiksel olarak anlamli bulmuşlar ancak sadece tolterodine verdikleri grupta tedavi sonrası idrar volümlerinde anlamli bir artış saptayamamışlardır. Gerek mevcut çalışma gerekse literatürde yayınlanmış diğer çalışmalarda da olduğu gibi; PTSS'nin tek başına veya antikolinergik tedavi ile birlikte kullanımının yalnız antikolinergik tedavi uygulamasına göre, işeme günlüğünün tüm parametreleri üzerinde anlamli değişiklikler yaptığı görülmektedir.

Perkütan tibial sinir stimülasyonunun AAM tedavisinde uygulandığı bir diğer çalışmada, Peters ve ark. (154) yaptıkları SuMMIT çalışmasıdır. Çok merkezli, çift kör ve randomize kontrollü olarak yapılan bu çalışmada, AAM hastalığı olanlarda PTSS etkinliği sham yöntemi ile karşılaştırılmıştır. 12 hafta boyunca haftalık 30 dk PTSS tedavisi uygulanmış ve 13. haftada değerlendirme yapılmıştır. Sham grubundaki hastalara ise iğne batırılmadan sadece cilde tesbit edilmiş ve bu iğne uyarı verilmeden 30 dk boyunca ciltte durmuştur. Çalışmanın sonucunda PTSS grubunda %54, sham grubunda ise %20 iyileşme görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur. 3 günlük işeme günlüğü sonucunda da; sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve sıkışma tipi idrar kaçırılarda anlamli azalmalar tesbit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Karademir ve ark. (155) tarafından 27 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hastalar 2 gruba ayrılmış, bir gruba 8 hafta boyunca SANS+5 mg oksibutinin, diğer gruba da yalnızca SANS tedavisi uygulanmıştır. Tedavi süreci sonunda her iki grubun ortalama değerlerinde anlamli değişiklikler bulunduğu (idrara çıkma sıklığında %45.5, ani idrar hissinde %53.8 ve ani idrar inkontinansında %68 oranında ortalama azalma bildirilmiş) ancak iki grup arasında anlamli bir fark olmadığı bildirilmiştir (155). Bizim çalışmamızda da; yalnız PTSS tedavisi uygulanan grubun, PTSS'ye ek olarak antikolinergik (tolterodine 4 mg yavaş salımlı kp) verilen grupla karşılaştırmasında, PTSS+AKK

grubundaki iyileşme yüzdelerinin PTSS grubuna göre daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Vandoninck ve ark. (156) Hollanda (n=19) ve İtalya'da (n=20) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, AAM tanısı konmuş toplam 39 hastaya 12 seans PTSS tedavisi uygulanmış ve hastaların PTSS öncesi ve sonrası bulguları ürodinami ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda Qmax, sistometrik rezidüel volüm ve mesane hacminde anlamlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Klingler ve ark. (157) 15 hasta üzerinde yaptıkları, haftalık 4 seans toplam 12 SANS uygulaması sonrasında ise, ürodinamik olarak değerlendirilen hastalarda Qmax ve rezidüel idrar hacimlerinde anlamlı değişiklikler bulamamışlardır (157). Biz çalışmamızda, hasta kaynaklı nedenlerden dolayı, ürodinamiyi tüm hastalarımıza uygulayamadık ve tedavi sonuçlarını ürodinami verilerine göre değerlendiremedik. Mevcut çalışmamızda, her 3 grupta da tedavi öncesi ve sonrası, Qmax ve ultrasonografik olarak baktığımız rezidüel idrar volümlerinde, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptayamadık ve yapılan çalışmalara genel olarak baktığımızda, bulgularımızın literatürle uyumlu olduğunu gördük.

Hayat kalitesi anketleri, uygulanan tedavinin hastanın hayat kalitesini ne kadar geliştirdiğini göstermesi açısından oldukça önemlidir. Hayat kalitesi, AAM olan hastalarda da çok önemli bir değişkendir. Hastanın sosyal çevresi ile birey olarak iletişimini etkilediği görülmektedir. PTSS tedavisi ile ilgili yapılan daha önceki çalışmalarda pek çok farklı hayat kalitesi ölçekleri kullanılmış ve PTSS tedavisinin hayat kalitesi ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmelere yol açtığı bildirilmiştir (11, 94, 158). Çalışmamızda; 3 grupta tedavi öncesi ve sonrası, IIQ-7, UDI-6 ve AAMSS formlarını kullandık. Tedavi sonrası her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulmamıza karşın, PTSS tedavisi uyguladığımız gruplardaki (PTSS ve PTSS+AKK) başarı oranlarının daha yüksek ve literatürle uyumlu olduğunu gördük. PTSS tedavisi uyguladığımız grupların tedavi sonrası hayat kalitesi ölçeklerine baktığımızda, en çok düzelmenin UDI-6 formunun 1. ve 2. sorularına (sık idrara çıkma ve ani idrar hissi ile birlikte idrar kaçırma) ve AAMSS sorgulama formunun genel olarak tüm sorularına (gün içi sık idrara çıkma, nokturi ve güçlü idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma vb) verilen cevaplarda olduğunu gördük. Hayat kalitesi ölçekleri ile literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında, gün

içi sık idrara çıkma, nokturi, ani idrar hissi ve ani idrar kaçırmının çalışmaların sonunda en çok düzelen ve hastaların tedavi süreçleri sonunda psikolojilerini en fazla etkileyen parametreler olduğunu görülmektedir. Mevcut çalışmamızda da; hastalar aynı parametrelerdeki iyileşmenin sosyal yaşamları üzerindeki etkilerini tedavi sonrası doldurdıkları formlarda ifade etmişlerdir ve çalışmamız sonrasında elde ettiğimiz veriler de en fazla düzelmenin belirtilen parametreler de olduğunu göstermektedir.

Perkütan tibial sinir stimülasyonu, minimal invaziv bir girişimdir. Uygulama kolaylığı ve morbitenin az olması sık tercih nedeni olmaktadır. Tedavi sırasında klinik önemi olan sistemik bir yan etkisi bulunmamaktadır (144, 145). Govier ve ark. (8) 53 hastayla yapıları çalışmada, ciddi olmayan yan etkiler 3 hastada görülmüş; 1 hastada iğne yerinde orta şiddette ağrı, 1 hastada sağ ayakta orta derecede ağrı ve 1 hastada mide rahatsızlığı olmuştur. Klingler ve ark. (157) yaptıkları çalışmada ise; 1 kişide iğne yerinde minimal hematoma dışında komplikasyon görülmemiştir. Çalışmamızda da 1 hastada kısa süreli sol bacakta uyuşukluk ve ağrı dışında ciddi bir komplikasyon görülmemiştir ve bu şikayetler kendiliğinden gerilemiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda bazı hastaların, tedaviden fayda görmediklerini ifade etmeleri, tedavi süreci ile ilgili önerileri kabul etmemeleri, kullanılan antikolinergik ilaca bağlı yan etkiler ve ek patolojileri nedeni ile antikoagülan tedavi almak zorunda kalmaları gibi nedenlerden dolayı tedaviyi yarıda bıraktıkları rapor edilmiştir (142). Bizim çalışmamızda; kullanılan tedavi yöntemine bağlı yan etki, tedavi etkinliğinin az olması ve benzeri nedenlerden dolayı tedaviyi yarıda bırakan hastamız olmadı. PTSS tedavisi uyguladığımız hastalarda, yan etki oranlarının düşük ve tedavi sürecine devamlılığın yüksek olmasını, tedavi gruplarındaki hasta sayılarının düşük olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Perkütan tibial sinir stimülasyonu ve PTSS+AKK uyguladığımız gruplara genel olarak baktığımızda, işleme günlüğü ve hayat kalitesi ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlılığın yüksek olduğunu gördük. Ancak PTSS uygulanan grupta 2 ve PTSS+AKK uygulanan 1 hasta olmak üzere toplam 3 hastada uygulanan tedavinin etkinliğini göremedik. Çalışmamıza başlamadan önce hastalarımızın tamamı, altta yatan ek bir patoloji açısından incelenmiş olup başarı elde edilemeyen bu 3 hastada AAM etyolojisinde de yer alabilecek ek bir patoloji bulunmamaktaydı. Ancak,

gruplara dahil ettiğimiz tüm hastalar dirençli ve uzun süreli şikayetleri olan hastalar olması nedeni ile AAM patofizyolojisinde farklı yolların ve etkenlerin rol oynadıkları hasta grupları ile de karşı karşıya olabiliriz. Ayrıca, bu hastalar için bu tedavi süresinin yeterli olmamış olabileceği de öne sürülebilir. PTSS tedavisini 10 hafta süre ile uyguladığımız için tedavi etkinliğinin kısa dönemde gelişmemiş olabileceğini, tedavi etkinliğinin uzun süreli ve tekrarlandığı takdirde artabileceğini düşünmekteyiz. PTSS tedavisinin etkinliğini doğru değerlendirebilmek için daha homojen ve geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. PTSS tedavisi uyguladığımız gruplarda (PTSS ve PTSS+AKK) tedavi sürecimizin uzun dönem sonuçlarını değerlendirme şansımız sınırlı oldu. Yalnızca 2 hastamızda tedaviden yaklaşık 6 ay sonra semptomlarda geri dönüş izledik. Hastalarımıza farklı zaman dilimlerinde PTSS uygulaması yapmamızdan dolayı, uzun dönem sonuçlarını zaman içerisinde görme şansımız olacağını ve PTSS'nin etkinliğinin tedavi süreci sonrasında ne kadar devam ettiği konusunda, uzun süreli yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Literatüre baktığımızda da uygulanan PTSS tedavilerinin uzun dönem sonuçları ile ilgili yeterli veri olmadığı görülmektedir. PTSS tedavisini tek başına ya da AKK ile kombine ederek kullandığımız olgularda tedaviye yanıt yüzdelерinin yalnızca AKK alan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. AKK uygulanan grupta başarı oranlarının düşüklüğünü daha önceki bölümlerde bu hasta grubunun önceden de antikolinerjik tedavi almış olmalarına ya da dirençli olgular olmalarına bağladık. Aynı şekilde bu hasta grubunun daha çok urge inkontinanslı hastalardan oluşmuş olmaları da başarı şansını azaltan bir faktör olarak sıralanabilir. Ancak ürodinamik inceleme yapamamış olmamız bu öngörüü kısıtlamaktadır.

Literatürde daha önce yapılmış çalışma verilerini mevcut çalışma verileri ile karşılaştırdığımızda; PTSS'nin AAM tedavisinde mevcut tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen hastalarda yeni bir tedavi modeli olabileceği ve PTSS'ye ek olarak verilen antikolinerjik tedavinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı görülmektedir. PTSS ile bugüne kadar yapılan çalışmalarda başarı oranlarının %60 düzeylerinde olduğu görülmektedir. Çalışmamıza ait sonuçlar incelendiğinde, başarı oranımızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak, uygulamış olduğumuz tedavinin başarı oranlarının uzun dönem kalıcılığı ve komplikasyonlarının izlenmesi için daha fazla hasta ile uzun dönemde yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı noktaları; hasta sayısının her üç grupta az olması, idrar kaçırma oranlarının PTSS uygulanan gruplarda düşük bulunması, değerlendirmede objektif parametreler olan pet testi uygulaması ve tüm hastalara ürodinamik inceleme yapılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak, PTSS uygulaması, AAM tedavi alternatifleri içerisinde henüz kanıt düzeyi yüksek bir tedavi alternatifi olarak yerini alamamıştır. Uzun dönem, geniş serili, randomize ve kontrollü çalışmalar arttıkça bu tedavi yöntemi ile ilgili olarak yapılacak uygulamalar da güncellenecektir. Bu nedenle daha geniş serili ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Tüm bunlara rağmen PTSS'nin, medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda günümüzde giderek artan bir oranda etkili ve başarılı bir şekilde uygulandığı görülmektedir. Literatürde yapılmış çalışmalar ve mevcut çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de bunu destekler niteliktedir. PTSS ile yapmış olduğumuz 10 haftalık tedavi sürecimiz sonunda elde ettiğimiz bulgular; bu tedavi yönteminin kısa dönemde etkili, minimal invaziv, kolay uygulanabilir ve ciddi yan etkisi olmayan bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. PTSS tedavisi dirençli AAM semptomlarını gidermede tek başına antikolinerjik ajanlara oranla daha üstün bulunmuştur. Ancak, bu tedavi yöntemine ait uzun dönem sonuçların incelendiği daha geniş hasta sayılı çalışmalara olan ihtiyaç hala devam etmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. 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. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327-337.
3. Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Current Opin Urol* 2007; 17: 231-236.
4. Abrams P, Cardozo L, Wein A. The International Consultation on Incontinence, Research Society (ICI-RS). *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 596-598
5. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore KL. Effectiveness of anticholinergic drugs compared to placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 841-844.
6. Chapple CR, Cardozo L, Steers WD, Govier FE. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 959-966.
7. Groen J, Bosch JL. Neuromodulative techniques in the treatment of the overactive bladder. *BJU Int* 2001; 87: 723-731.
8. Govier FE, Litwiller S, Nitti V. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol* 2001; 165: 1193-1198.
9. Van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW. Posterior tibial nerve stimulation as a neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2001; 166: 914-918.
10. Vandoninck V, Van Balken MR, Agro EF. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 17-23.

11. Van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL. Prognostic factors for successful percutaneous tibial nerve stimulation. *Eur Urol* 2006; 49: 360–365.
12. Moore KL. Clinically oriented anatomy. Third edition. 1992; 259-277.
13. Putz R, Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası 4. Türkçe Baskı Cilt 2. Arıncı K (Çeviren), İstanbul, Beta Basım Yayım Dağıtım 1994; 186.
14. Catalona WJ. Urethelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vauhan ED (Eds), *Campbell's Urology*, Saunders. 1992; 1094–1158.
15. Wei TJ, DeLancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clin Obstet and Gynecol* 2004; 47: 3-17.
16. Aygün C. İşeme fizyolojisi ve işeme bozuklukları. Tekgül S (editör). TÜYK IV. Hazırlık kursu ders notları kitabı. Ankara 1. baskı. Ünal Ofset 2007; 489–490.
17. Fletcher TF, Bradley WE. Neuroanatomy of the bladder urethra. *J Urol* 1978; 119: 153-160.
18. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). *Spinal Cord Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 181-206.
19. Dursun E, Hamamcı N, Sağlam R. Nörojenik mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları. Oğuz H (ed). *Tıbbi Rehabilitasyon*. İstanbul 1. Baskı, Nobel kitabevi, 1995; 443-459.
20. Wein AJ, Raezer DM. Physiology of micturition. In: Krane RJ, Siroky MB (Eds). *Clinical Neuro-Urology*. Boston, Little, Brown and Co 1979; 1-34.
21. Eibadawi A, Schenk EA. A new theory of the innervation of bladder musculature: Part 4. innervation of the vesicourethral junction and external urethral sphincter. *J Urol* 1974; 11: 613-615.
22. Mallory BS, Roppolo JR, deGroat WC. Pharmacological modulation of the pontine micturition center. *Brain Res* 1991; 546: 310-320.

23. Holstege G, Griffiths D, DeWall H. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol* 1986; 250: 449-461.
24. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. 3th. (ed). Woburn: Butterworth-Heinemann. 2001; 191-208.
25. Guyton & Hall. *Textbook of Medical Physiology*. ; 9th.ed. 1996; 405-408.
26. Canda AE, Cross CR, Chapple CR. Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006; 7: 146-157.
27. Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253-308.
28. Restorick JM, Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. *Br J Urol* 1989; 63: 32-35.
29. Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Yono M, Homma Y. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J Pharmacol Sci* 2010; 112: 128-134.
30. Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of b3-adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res* 2000; 36: 21-32.
31. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581-631.
32. 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: 959-966.

33. Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective radio-ligand binding. *J Urol* 1998; 139: 844-848.
34. Hawthorn MH, Chapple CR, Cock M, Chess-Williams R. Urothelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 416-419.
35. Wayabayashi Y, Kojima Y, Makiura Y, Tomoyoshi T, Maeda T. Acetylcholinesterase positive axons in the mucosa of urinary bladder of adult cats: retrograde tracing and degeneration studies. *Histol Histopathol* 1995; 10: 523-530.
36. McCloskey KD. Interstitial cells in the urinary bladder – localization and function. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 82-87.
37. Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 279-290.
38. Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996; 15: 531-565.
39. Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology* 2002; 60: 82-89.
40. James MJ, Birmingham AT, Hill SJ. Partial mediation by nitric oxide of the relaxation of human isolated detrusor strips in response to electrical field stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 366-372.
41. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004; 64: 7-11.
42. Mahawong P, Chaiyaprasithi B, Soontrapa S, Tappayuthapijarn P. A role of intravesical capsaicin instillation in benign prostatic hyperplasia with overactive bladder symptoms: the first reported study in the literature. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 2301-2309.

43. Khan MA, Thompson CS, Mumtaz FH, Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Role of prostaglandins in the urinary bladder: an update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 59: 415-422.
44. Sjögren C, Andersson KE, Mattiasson A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on isolated urethral and urinary bladder smooth muscle from rabbit and man. *J Urol* 1985; 133: 136-140.
45. Sand PK, Dmochowski R. Analysis of the standardisation of terminology of lower urinary tract dysfunction: report from the standardization subcommittee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–178.
46. Abrams P, Blavias JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988; 114: 5-19.
47. de Groat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 36-52.
48. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroek P, Victor A, Wein A. Standardisation Sub Committee of the International Continence Society: The Standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society, *Urology* 2003; 61: 37-49.
49. Milsom I, Abrams P, Cardozo L. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–766.
50. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S. Populationbased survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306-1314.
51. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Mcade TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980; 281: 1243-1245.
52. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 327-338.

53. Mostwin JL. Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity. *Urology* 2002; 60: 22-26.
54. Nitti VW, Blaivas J. Urinary Incontinence: Epidemiology, Pathophysiology, Evaluation and Management Overview. *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. 2007; Chapter 60.
55. Fall M, Geirsson G, Lindsröm S. Toward a new classification of overactive bladders. *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 635–646.
56. Fall M, Ohlsson BL, Carlsson CA. The neurogenic overactive bladder: classification based on urodynamics. *Br J Urol* 1989; 64: 368–373.
57. Yoshimura N, Masashi S, Yoshida O. Dopamine D-1 receptor mediated inhibition of micturition by central dopamine from the substantia nigra. *Neurourol Urodyn* 1992; 11: 535–547.
58. Kontani H, Inoue T, Sasaki T. Effects of apomorphine on urinary bladder motility in anesthetized rats. *Jpn J Pharmacol* 1990; 52: 59–67.
59. de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA (Ed), *The Autonomic Nervous System: Nervous Control of the Urogenital System*. London, Harwood Academic Publishers, 1993; 227–290.
60. Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Arnold EP. A urodynamic view of prostatic obstruction and the results of prostatectomy. *Br J Urol* 1973; 5: 631–645.
61. Dixon JS, Gilpin CJ, Gilpin SA. Sequential morphological changes in the pig detrusor in response to chronic partial urethral obstruction. *Br J Urol* 1989; 64: 385-390.
62. Harrison S, Hunnam GR, Farman P. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 1987; 60: 519–522.
63. Greenland J, Brading A. The effect of bladder out-flow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol* 2001; 165: 245–248.

64. Saito M, Yokoi K, Ohmura M. Effects of partial outflow obstruction on bladder contractility and blood flow to the detrusor: comparison between mild and severe obstruction. *Urol Int* 1997; 59: 226–230.
65. Seki N, Karim O, Mostwin J. Changes in electrical properties of guinea pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *Am J Physiol* 1992; 262: 885–891.
66. Steers WD, de Groat WC. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. *J Urol* 1988; 140: 864–871.
67. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150:1668-1680.
68. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 57-67.
69. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162: 3-11.
70. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *The Lancet* 2001; 358: 401-403.
71. Tarcan T, Azadzi KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: The role of arterial insufficiency. *Br J Urol* 1998; 82: 26-33.
72. Moore KH, Sutherst JR. Response to treatment of detrusor instability in relation to psychoneurotic status. *Br J Urol* 1990; 66: 486-490.
73. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM. Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int* 2003; 92: 69-77.
74. Creighton SM, Stanton SL. Caffeine: does it affect your bladder? *Br J Urol* 1990; 66: 613-614.
75. Lee JG, Wein AJ, Levin RM. The effect of caffeine on the contractile response of the rabbit urinary bladder to field stimulation. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1007-1011.

76. EAU Guidelines. <http://www.uroweb.org/guidelines>.
77. Elia G, Dye TD, Scariati PD. Body mass index and urinary symptoms in women. *Int Urogynecol J* 2001; 12: 366-369.
78. Mommsen S, Foldspang A. Body mass index and adult female urinary incontinence. *World J Urol* 1994; 19: 319-322.
79. Dwyer PL, Lee ETC, Hay DM. Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 95: 91-96.
80. Bump RC, McClish DM. Cigarette smoking and pure genuine stres incontinence of urine. A comparison of risk factors and determinants between smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 579-582.
81. Koley B, Koley J, Saha JK. The effects of nicotine on spontaneous contractions of cat urinary bladder in situ. *Br J Pharmacol* 1984; 83: 347-355.
82. Ruggieri MR, Whitmore KE, Levin RM. Bladder purinergic receptors. *J Urol* 1990; 144: 176-181.
83. Tampakoudis P, Tantanassis T, Grimbizis G, Papeletsos M, Mantalenakis S. Cigarette smoking and urinary incontinence in women-a new calculative method of estimating the exposure to smoke. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 17-30.
84. Nuotio M, Jylha M, Koivisto AM, Tammela TL. Association of smoking with urgency in older people. *Eur Urol* 2001; 40: 206-212.
85. Van Geelen JM, Van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J* 2000; 11: 9-14.
86. Snooks SJ, Barnes PRH, Setchell M, Henry MM. Damage to the innervation of pelvic floor musculature in chronic constipation. *Gastroenterology* 1985; 89: 977-981.
87. Abrams P, Wein AJ. Introduction: Overactive bladder and it's treatment. *Urology* 2002; 55: 1-2.

88. Brocklehurst JC. Urinary incontinence in the community: analysis of a Mori poll. *BMJ* 1993; 306: 832-834.
89. Heritz DM, Blaivas JG. Evaluation of urinary tract dysfunction. *Female Urology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996; 89-96.
90. Işıkoğlu M, Yalçın Ö, Günay S, Yazıcı G, Ayyıldız G. Türkiye’deki kadınlarda üriner ve anal inkontinansın prevalansı. 1th International Congress on the Menopause & The 4th National Congress Antalya, 2000.
91. Norton PA, MacDonald LD, Sedgwick PM. Distress and delay associated with urinary incontinence, frequency, and urgency in women. *BMJ* 1988; 297: 1187-1189.
92. Uebersax JS, Wyman SE, Shumaker SA. Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence impact Questionnaire and the Urogenital Distress mientori. Continence Program for Women Research Group. *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 131-139.
93. Dugan E, Cohen SJ, Robinson D, Anderson R, Preisser J, Suggs P, et al. The quality of life of older adults with urinary incontinence, determining generic and condition-specific predictors. *Qual Life Res* 1998; 7: 337-344.
94. Cam C, Karateke A, Sakallı M, Ay P. Validation of the short forms of Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) and Ürogenital Distress Inventory (UDI-6) in a Turkish Population. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 129-133.
95. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol* 1979; 122: 665-668.
96. Arıkan N. Ürojinekolojik Patolojilerde Ürodinamik İncelemeler “Ürojinekoloji ve Pelvik Rekonstrüktif Cerrahi”. Ankara 2. Baskı. Güneş tıp kitap evi, 2008: 93-100.
97. Schafer W, Abrams P, Liao L. Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 261-274.
98. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006; 175: 5-10.

99. Andersson KE. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46-53.
100. Lenderking WR, Nackley JF, Anderson RB, Testa MA. A review of the quality of life aspects of urinary urge incontinence. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 11-23.
101. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol* 2003; 169: 2210-2215.
102. Nygaard I, Bryant C, Dowell C, Wilson PD. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. Cochrane Incontinence Group, Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2: 2-4.
103. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 52-58.
104. Dowd TT, Campbell JM, Jones JA. Fluid intake and urinary incontinence in older communitydwelling women. *J Community Health Nurs* 1996; 13: 179-186.
105. Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA. Relationship of fluid intake to voluntary micturition and urinary incontinence in geriatric patients. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 1-7.
106. Kayser-Jones J, Schell ES, Porter C, Barbaccia JC, Shaw H. Factors contributing to dehydration in nursing homes: inadequate staffing and lack of professional supervision. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1187-1194.
107. Tomlinson B, Dougherty M, Pendergast J, Boyington A, Coffman M, Pickens S. Dietary caffeine, fluid intake and urinary incontinence in older rural women. *Int Urogynecol J* 1999; 10: 22-28.
108. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a casecontrol study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 85-89.
109. Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 715-721.

110. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003; 110: 247-254.
111. Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: 2-6.
112. Ostaszkievicz J, Johnston L, Roe B. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: 12-14.
113. Miller JM. Criteria for therapeutic use of pelvic floor muscle training in women. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2002; 29: 301-311.
114. Newman DK, Smith DA. Pelvic muscle reeducation as a nursing treatment for incontinence. *Urol Nurs* 1992; 12: 9-15.
115. Fantl J, Newman D, Colling J. Urinary incontinence in adults: acute and chronic management. Clinical practice guideline No. 2, 1996 update (ACHCPR publication No. 96-0692. Rockville, MD: Department of Health and Human Services. Public Health Services, Agency for Health Care and Policy Research).
116. Schröder A, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 387-400.
117. Lai HH, Boone T, Appell RA. Selecting a medical therapy for overactive bladder. *Rev Urol* 2002; 4: 28-37.
118. Beytur A, Yalçinkaya FR. Aşırı aktif mesane tedavisinde farmakoterapi. *Turk urol sem* 2010; 1: 32-36.
119. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002; 168: 1897-1913.
120. Christopher R, Chapple CR. Muskarinic receptor antagonist in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2002; 55: 5-6.
121. Robertson AS, Griffiths CJ, Ramsden PD. Bladder function in healthy volunteers: Ambulatory monitoring and conventional urodynamic studies. *Br J Urol* 1994; 73: 242-249.

122. Cartwright PC, Snow BW. Bladder autoaugmentation: early clinical experience. *J Urol* 1989; 142: 505-507.
123. Bramble FJ. The treatment of adult enuresis and urge incontinence by enterocystoplasty. *BJU* 1992; 54: 693-696.
124. Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 1992; 148: 595-597.
125. Madersbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991; 29: 84-90.
126. Wiart L, Joseph PA, Petit H, Dosque JP, de Seze M, Brochet B, et al. The effects of capsaicin on the neurogenic hyperreflexic detrusor. A double blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. Preliminary results. *Spinal Cord* 1998; 36: 95-99.
127. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919-922.
128. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D, et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692-697.
129. Andersson KE, Appel R, Cardozo L. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence*. Paris, France: Health Publication Ltd; 2005; 809-854.
130. Sutphin DD, Chun J, Hill W, Kirkpatrick S, Mountain D, Packan W, et al. TypeA botulinum toxin-induced antibody production: a murine model of antibody response. *Aesthet Surg J* 2009; 29: 414-418.
131. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 2007; 177: 2231-2236.

132. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT, et al. Use of botulinum toxin-A for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004; 63: 1071-1075.
133. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002; 40: 599-600.
134. Santos JJ, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of Clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 1981; 68: 50-54.
135. Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, Zimmern PE. Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology* 1993; 41: 527-530.
136. Schmidt RA. Advances in genitourinary neurostimulation. *Neurosurgery* 1986; 18: 1041-1044.
137. Vodusek DB, Light JK, Libby JM. Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal afferents. *Neurourol Urodyn* 1986; 5: 381-389.
138. Wyndaele JJ. The overactive bladder. *BJU Int* 2001; 88: 135-140.
139. Craggs M, Edhem I, Knight S. Suppression of normal human voiding reflexes by electrical stimulation of the dorsal penile nerve. *Eur Urol* 1998; 33: 60-63.
140. Ergen A, İnci K. Sacral neuromodulation in urology. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1: 61-64.
141. Walsh IK, Johnston RS, Keane PF. Transcutaneous sacral neurostimulation for irritative voiding dysfunction. *Eur Urol* 1999; 35: 192-196.
142. Cooperberg MR, Stoller ML. Percutaneous Neuromodulation. *Urol Clin N Am* 2005; 32: 71-78.
143. McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol* 1983; 129: 78-79.
144. Stoller ML, Copeland S, Millard AR. The efficacy of acupuncture in reversing unstable bladder in pig-tailed monkeys. *J Urol* 1987; 104A.

145. Bellette PO, Rodrigues-Palma PC, Hermann V, Riccetto C, Bigozzi M, Olivares JM, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of overactive bladder: a prospective and controlled study. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 58-63.
146. Van Balken MR, Vandoninck V, Messelink B, Vergunst H, Heesakkers J, Debruyne F, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2003; 43: 158-163.
147. Bemelmans BL, Mundy AR, Craggs MD. Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. *Eur Urol* 1999; 36: 81-91.
148. Walter JP, McGahan JP, Lantz BM. Absolute flow measurements using pulsed doppler ultrasound. *Radiology* 1986; 159: 545-548.
149. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *Urology* 2004; 63: 461-465.
150. Salonia A, Zanni G, Nappi RE. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: result of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004; 45: 642-648.
151. Peters KM, MacDiarmid SA, Wooldridge LS. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the Overactive Bladder Innovative Therapy (OrBIT) Trial. *J Urol* 2009; 182: 1055-1061.
152. Finazzi-Agrò E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S, Bove P, et al. *J Urol* 2010; 184: 2001-2006.
153. Yoong W, Ridout AE, Damodaram M, Dadswell R. Neuromodulative treatment with percutaneous tibial nerve stimulation for intractable detrusor instability: outcomes following a shortened 6-week protocol. *BJU Int* 2010; 106: 1673-1676.
154. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, Khan AU, Wooldridge LS, Davis GL, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMiT trial. *J Urol* 2010; 183: 1438-1443.

155. Karademir K, Baykal K, Sen B, Senkul T, Iseri C, Erden D, et al. A peripheric neuromodulation technique for curing detrusor overactivity: Stoller afferent neurostimulation. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 230-233.
156. Vandoninck V, Van Balken MR, Finazzi Agrò E, Heesakkers JP, Debruyne FM, Kiemeney LA, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of voiding dysfunction: urodynamic data. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 246-250.
157. Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J. Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: a urodynamic-based study. *Urology* 2000; 56: 766-771.
158. Çetinel B, Özkan B, Can G. The validation study of ICIQ-SF Turkish version. *Türk Üroloji Dergisi* 2004; 30: 332-338.

6. EKLER

EK-1

UDI-6	Aşağıdaki durumlar başınıza geliyor mu? Eğer geliyorsa ne kadar rahatsız ediyor?	HİÇ	HAFİF	ORTA	ÇOK
		0	1	2	3
1.	Sık idrara çıkma?	0	1	2	3
2.	Birdenbire gelen idrar yapma hissi ile birlikte (idrarı tutamayıp) idrar kaçıрма?	0	1	2	3
3.	Öksürme veya hapşıрма gibi fiziksel aktivite esnasında idrar kaçıрма?	0	1	2	3
4.	Damla damla, az miktarlarda idrar kaçıрма?	0	1	2	3
5.	İdrar torbanızı boşaltmada güçlük?	0	1	2	3
6.	Karnınızın alt kısmında veya cinsel bölgenizde ağrı veya rahatsızlık hissi?	0	1	2	3

IIQ-7	İdrarınızı kaçırmak aşağıdakilerden hangisini etkiledi?	HİÇ	HAFİF	ORTA	ÇOK
1.	Ufak tefek ev işlerini yapabilmenizi 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) katılabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
6.	Ruhsal sağlığınıza etkiledi mi (sinirlilik, depresyon ve benzeri) ?	0	1	2	3
7.	Hüsran duygusu (düş kırıklığı) hissetmenize yol açtı mı?	0	1	2	3

EK-3

Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu

Son dört hafta içinde aşağıdakiler sizi ne kadar rahatsız etti?	HİÇ	ÇOK AZ	BİRAZ	BİR HAYLİ	FAZLA	ÇOK FAZLA
1. Gündüz saatlerinde sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
2. Rahatsız edici idrara sıkışma hissi	0	1	2	3	4	5
3. Çok az bir uyarı ya da hiç uyarı olmadan ani bir idrar yapma isteği	0	1	2	3	4	5
4. Kazara küçük miktarlarda idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
5. Gece idrara gitme	0	1	2	3	4	5
6. Gece idrara gitmek için uyanmak zorunda kalma	0	1	2	3	4	5
7. Kontrol edilemeyen idrar yapma isteği	0	1	2	3	4	5
8. Güçlü idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5

Puanınız 8 veya üzerinde ise bu durum AAM'ye sahip olabileceğinizi gösterir

7. ÖZGEÇMİŞ

07.05.1975 tarihinde Adana’da doğdum. İlköğrenimimi Orhangazi İlköğretim Okulu’nda, orta öğrenimimi İstiklal Ortaokulu’nda, lise öğrenimimi ise Adana Fen Lisesi’nde tamamladım. 1993 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde Eğitime başladım ve 2000 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.