

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DETRUSOR OVERAKTİVİTESİ OLAN HASTALARDA FARKLI
ANTİMUSKARİNİK ANTİKOLİNERJİK İLAÇLARIN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayça PEKER

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DETRUSOR OVERAKTİVİTESİ OLAN HASTALARDA FARKLI
ANTİMUSKARİNİK ANTİKOLİNERJİK İLAÇLARIN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayça PEKER

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. Ömer Tarık YALÇIN

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr. Ayça PEKER'e ait 'Detrusor overaktivitesi olan hastalarda farklı antimuskarinik antikolinergik ilaçların etkinliğinin karşılaştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Üye	Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Üye	Prof. Dr. H.Mete TANIR Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. A. Başar TEKİN'e, Prof. Dr. H. Mete TANIR'a, Yrd. Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Yrd. Doç. Dr. Yunus AYDIN'a, Uzm. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, tez çalışmamı titizlikle takip eden ve gerek uzmanlık eğitimimin gerekse de tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, tezimin tüm istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Setenay ÖNER'e yardımları ve destekleri için çok teşekkür ederim.

ÖZET

Peker, A. Detrusor overaktivitesi olan hastalarda farklı antimuskarinik antikolinergik ilaçların etkinliğinin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Amaç:Detrusor overaktivitesinde farklı antimuskarinik antikolinergik tedavi rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırılması. **Materyal Metod:**Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na üriner inkontinans ile başvuran hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların alt üriner sistem semptomları sorgulandı ve tamamına sistometri uygulandı. Detrusor overaktivitesi ya da miks üriner inkontinans tanısı alan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı ve her bir grup en az 2 ay süre ile farklı antikolinergik ilaç aldı. Tedavi sonrası hastaları semptom sorgulaması ve ürodinami ile tekrar değerlendirdik. Tedavi öncesi ve sonrası semptomlar ve ürodinamik parametreler tüm hasta grubunda ve her bir ilaç grubunda karşılaştırıldı. **Bulgular:** Tedavi sonrası tüm hasta grubunda idrara çıkma sıklığı, urgency ve urge inkontinans epizodları, nokturi, su sesi ile idrar kaçırma ve bez kullanımında istatistik olarak anlamlı azalma mevcuttu. Maksimum sistolik kapasitedeki artış ve maksimum detrusor basıncındaki düşüş de totalde anlamlı idi. İlaç grupları karşılaştırıldığında tolterodin kontrol kaybını azaltmakta, propiverin ilk ve şiddetli idrar hissedilen mesane volümü ve maksimum sistometrik kapasiteyi artırmakta ve trospiyum urgency semptomunu azaltmakta daha etkin bulundu. Fakat tedavinin yan etkisi olarak tam boşaltamama hissinde anlamlı, PVR volümünde ise anlamlı bulunmayan artış gözlemlendi. **Sonuç:**Üriner inkontinans yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fizyolojik bir süreç değil, yaşam kalitesini etkileyen kronik tedavi edilebilir bir hastalıktır. Detrusor overaktivitesi stres üriner inkontinanstaki ikinci sık nedenidir. Antikolinergik tedavi detrusor overaktivitesinde tek FDA onaylı farmakolojik tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada ilaç tedavisi sonrası semptomlarda ve ürodinamik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi fakat tedavinin bir yan etkisi olarak işeme disfonksiyonu akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Detrusor overaktivitesi, tolterodin, propiverin, trospiyum, ürodinami

ABSTRACT

Peker, A. Comparison of efficacy of different antimuscarinic anticholinergic drugs in detrusor overactivity. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Thesis on Speciality, Eskişehir, 2012. Objective:To compare the efficacy of different anticholinergic antimuscarinic treatment regimens in detrusor overactivity. **Materials and Methods:** Patients who applied to Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology with urinary incontinence between January 2011-December 2012 were evaluated prospectively. Patients were questioned for their lower urinary tract symptoms and cystometry was applied to all. 102 patients who got diagnosed as detrusor overactivity or mixed urinary incontinence were included in the study. Patients were divided into three groups and each group had different anticholinergic drugs for 2 months at least. After the drug therapy, we reevaluated patients with symptom questionnaire and urodynamics. The symptoms and urodynamic parameters before and after the treatment were compared in all patients group and in each different drug groups. **Results:**There were statistically significant decreases in frequency, urgency and urge incontinence episodes, nocturia, urinary leakage with water flow and pad usage in total patient group after the treatment. Increase in maximum cystometric capacity and decrease in maximum detrusor pressure were also significant. When different drug groups are compared; tolterodine decreased the number of loss of control, propiverine increased first and strong sensation bladder volume and trospium decreased urgency symptom more effectively. However a significant increase in incomplete emptying sensation and non significant increase in PVR volume were observed as an adverse effect of medication. **Conclusion:**Urinary incontinence is not a physiologic process with aging but a curable disease which affects quality of life. Detrusor overactivity is the second common reason for urinary incontinence after stress urinary incontinence. Anticholinergic therapy is the only FDA approved pharmacologic treatment choice for detrusor overactivity. In this study although statistically significant improvements in symptoms and urodynamic parameters after drug treatment were noted, voiding dysfunction should be kept in mind as an adverse effect of medication.

Key Words: Detrusor overactivity, tolterodine, propiverine, trospium, urodynamics

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pelvis Tabanı Anatomisi	3
2.1.1.Kemik Pelvis	3
2.1.2. Pelvis Viseral Peritonu	4
2.1.3. Endopelvik Fasya Ve Pelvik Organlar	5
2.1.4. Pelvik Diyafram	6
2.1.5. Perineal Membran (Ürogenital Diyafram)	7
2.1.6. Transobturator Anatomi	8
2.1.7. Pelvik Üreter	9
2.1.8. Mesane	9
2.1.9. Mesane Boynu	11
2.1.10 Üretra	11
2.1.11. Vajina	13
2.1.12. Rektum ve Anal Sfinkterler	15
2.2. Miksiyon Nörofizyolojisi	15
2.2.1. Parasempatik Yolaklar	15
2.2.2. Sempatik Yolaklar	16
2.2.3. Somatik Yolaklar	17
2.2.4. Mesane ve Periferik Otonomik Ganglianın Farmakolojisi	18
2.2.5 Üretranın Farmakolojisi	22
2.2.6 Mesane Biyomekaniği	23
2.2.7 Miksiyon Siklusu	24

	Sayfa
2.3. Üriner İnkontinans Tanımı ve Sınıflandırması	28
2.3.1. Tanım ve Genel Bilgiler	28
2.3.2. Üriner İnkontinans Sınıflandırması	29
2.3.3. Üriner İnkontinansın Semptom ve Bulguları	30
2.3.4. Üriner inkontinans Hastalarının Tanısal Değerlendirmesi	31
2.4. Ürodinamik Testler	37
2.4.1. Sistometrografi (CMG)	38
2.4.2. Üroflowmetri	43
2.4.3. Basınç-Akım Çalışmaları	43
2.4.4. Videoürodinamik İncelemeler	44
2.4.5. Ambulatuvar Ürodinami	44
2.5. Detrusor Overaktivitesi	44
2.5.1. Epidemiyoloji	45
2.5.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji	46
2.5.3. Tanı	47
2.5.4. Detrusor Overaktivitesinde Tedavi	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
4.BULGULAR	63
5.TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	89
KAYNAKLAR	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAM	Aşırı aktif mesane
ADH	Antidiüretik hormon
ATP	Adenozin trifosfat
BMI	Vücut kitle indeksi (Body mass index)
cm	Santimetre
CMG	Sistometrogram
CO ₂	Karbondioksit
C/S	Sezaryen
dk	Dakika
EMG	Elektromyelografi
ExMI	Ekstrakorporeal Manyetik İnervasyon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
G	Gravida
GABA	Gama-amino butirik asit
gr	Gram
H ₂ O	Dihidrojen monooksit (Su)
HRT	Hormon replasman tedavisi
Hz	Hertz
ICS	International Continence Society
kg	Kilogram
L	Lumbar
M	Muskarinik
m ²	Metrekare
mIU	Mili International Unit
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MÜİ	Mikst tip üriner inkontinans
N	Nikotinik
NO	Nitrik oksit

NOS	Nitrik oksit sentetaz
NPY	Nöropeptid Y
Ort.	Ortalama
P	Parite
Pdet	Detrusor basıncı
PET	Pozitron emisyon tomografi
Pves	Mesane içi basınç
PVR	İşeme sonrası rezidü idrar (Postvoiding residue)
Qmax	Maksimum üriner akım
S	Sakral
SH	Standart hata
SP	Substance P
SÜİ	Stres üriner inkontinans
SVD	Spontan vajinal doğum
SVO	Serebrovasküler olay
T	Torakal
TOT	Transobturator tape
TVT	Tension-free vajinal tape
ÜSİ	Üriner stres inkontinans
VİP	Vasoaktif intestinal polipeptid
VLPP	Valsalva leak point pressure (Valsalva kaçak noktası basıncı)
5-HT	Serotonin
α	Alfa
β	Beta
%	Yüzde

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. IIQ-7 yaşam kalitesi sorgulama formu	48
2.2. UDI-6 yaşam kalitesi sorgulama formu	48
4.1. Olguların demografik verileri	63
4.2. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu grupları arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması	64
4.3. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olguların pelvik organ prolapsusuna yönelik Baden- Walker sınıflandırmasına göre yapılan pelvik muayene bulguları	65
4.4. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olguların ürodinamik tanılarına göre inkontinans tiplerinin dağılımı	66
4.5. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olguların ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı	67
4.6. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası ürojinekolojik yakınmaların dağılımı	68
4.7. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrasında idrar kontrol kaybı vakalarının dağılımı	70
4.8. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası saptanan sistometrik bulguların dağılımı	71
4.9. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası maksimum sistolik kapasite, maksimum detrusor basıncı ve işeme sonrası rezidü (PVR) değerlerinin dağılımı	72
4.10. Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası sistometri sırasında saptanan VLPP değerlerinin dağılımı	73
4.11. Lokal östrojen tedavisi alan ve almayan olgularda tedavi öncesi ve sonrası sistometri sırasında saptanan VLPP değerlerinin dağılımı	74
4.12. Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası ürojinekolojik yakınmaların ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı	75
4.13. Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrasında saptanan sistometrik bulguların ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı	77

- 4.14. Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrasında maksimum sistolik kapasite, maksimum detrusor basıncı ve işeme sonrası rezidü (PVR) değerlerinin ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kemik pelvis	5
2.2. Pelvik taban kasları	8
2.3. Kadın pelvik anatomisi	14
2.4. Alt üriner sistemin periferik innervasyonu	17
2.5. Ürodinami	42
3.1. Pelvik organ prolapsusunda Baden-Walker Halfway derecelendirme sistemi	60

1.GİRİŞ

Üriner inkontinans, Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından sosyal ya da hijyenik sorun haline gelen istem dışı idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır(1). Üriner inkontinans toplumda sık rastlanan, yaşla insidansında artış görülen, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan bir sağlık sorunudur. Ciddi sosyal, hijyenik, emosyonel ve cinsel sorunlara yol açabildiği bilinen bir sağlık sorundur.

Üriner inkontinansın prevalansı, araştırılan farklı popülasyonlar ve kullanılan tanı kriterlerine göre çok geniş bir varyasyon gösterse de, tüm kadın popülasyonu için ortalama %20 gibi bir prevalans bildirilmektedir. Ancak, üriner inkontinans yakınmasında belirgin bir bildirim eksikliği olduğu göz önüne alınırsa tüm kadınlar için gerçeğe en yakın prevalansın %30 dolayında olacağı hesaplanmaktadır(2).

Üriner inkontinansı mevcut olan hastaların inkontinans tipinin ve şiddetinin belirlenmesinde ürodinamik laboratuvar testleri önemli yer tutar. Ürodinamik tetkikler, alt üriner sistem fonksiyonlarını incelemeye kullanılan altın standart tetkiklerdir. Alt üriner sistemin iki temel fonksiyonu olan depolama ve boşaltma fonksiyonları fizyolojik koşulları mümkün olduğunca taklit ederek laboratuvar koşullarında test edilir. Dolum fazı disfonksiyonunu gösteren ürodinamik çalışmalardan olan sistometri, mesane içi volüm ile basıncın ilişkisini gösteren bir testtir. Bu test ile detrusor kasının overaktivitesi, mesanenin duyusal fonksiyonu, kapasitesi ve kompliyansı araştırılır. Aşırı aktif mesane sendromu olan hastaların yaklaşık %58'si ürodinamik çalışma sonrası detrusor overaktivitesi tanısı alır.

Detrusor overaktivitesi, aşırı aktif mesane sendromunun aksine bir semptom kompleksi (urge inkontinans, sık idrara çıkma, nokturi) değil, istemsiz detrusor kasılmalarının gösterildiği ürodinamik bir tanıdır. Sistometride dolum sırasında gözlenebilecek tüm basınç artışları inkontinansa neden olsun ya da olmasın detrusor overaktivitesi olarak adlandırılır. Tedavisinde, artmış detrusor kas aktivitesini azaltmaya yönelik teorik olarak birçok farmakolojik ajan mevcuttur. Bununla birlikte etkinlik ve güvenilirlik açısından Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından kanıt düzeyi A

olarak kabul edilen tek mevcut tedavi antimuskarinik antikolinergik tedavidir. Asetilkolinin mesanedeki ana nöromuskuler transmitter olduğu göz önüne alındığında, antikolinergik ajanlar detrusor overaktivitesinde farmakolojik tedavinin bel kemiğini oluşturmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar ile antikolinergik birçok ajanın kabul edilebilir etkinlik ve güvenilirliği olduğu ve hasta yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Buna karşın antikolinergik ajanlardan birinin diğerinden daha etkin olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur.

Çalışmamızda farklı antikolinergik ilaç seçeneklerinin detrusor overaktivitesi üzerindeki etkinliğini karşılaştırmak ve hastaların yaşam kalitelerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda ürodinamik tetkikler sonucu detrusor overaktivitesi veya mikst tip inkontinans tanısı alan hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılarak her gruba farklı bir antikolinergik tedavi verildi. Prospektif olarak bu grupların tedavi öncesi ve sonrası subjektif semptomları ve sistometri sonuçları karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pelvis Tabanı Anatomisi

İnsanın erek postür özelliğini kazanması ile pelvis ve kolumna vertebralis evölüsyon geçirerek; intraabdominal basınç ve organların desteği arasında bir denge kurulmuştur. İnsanda mevcut lumbosakral açılanma intraabdominal basıncı abdomen duvarına ve neredeyse tamamen horizontal bir durum alan pelvik kemiklere yönlendirmiştir. Aşağıya doğru olan basınç arkada sakruma ve pelvis tabanı ile yan duvarlarını oluşturan kas gruplarına aktarılmaktadır.

2.1.1. Kemik Pelvis

Pelvisin iskeletini sakrum, koksiks ve simfizis pubisi oluşturmak üzere önde birleşen koksa kemikleri (os innominata) oluşturur. Koksa kemikleri ilium, iskiüm ve pubisten oluşur. Bunlar birleşerek femur başının yerleştiği asetabulumu oluştururlar.

İlium

1. **İliak krest:** İliak fasya, abdominal kaslar ve fasya lata ile bağlantıları vardır.
2. **Anterior, superior ve inferior spinalar:** Superior spina inguinal ligamentlerin bağlandığı noktadır.
3. **Posterior, superior ve inferior spinalar:** Superior spina sakrotuberoz ve posterior sakral iliak ligamentlerin bağlanma noktasıdır.
4. **Linea arkuata:** arkada promontoriumdan başlar, önde simfizis pubise dek uzanır. Her iki tarafın linea arkuatası birleşerek "linea terminalis"i oluşturur.
5. **İliopektineal çıkıntı (Linea terminalis):** Linea terminalisin sınırladığı düzleme "apertura pelvicis superioris" denir. Apertura pelvicis superioris, pelvis major ile pelvis minörü birbirinden ayırır. Apertura pelvicis superiorisin üstünde kalan kısma pelvis major (yalancı pelvis), altında kalan kısma ise pelvis minör (gerçek pelvis) denir. Pelvis minörün alt çıkışına ise "apertura pelvicis inferioris" denir.
6. **İliak fossa:** İliumun anteriordaki konkavitesidir. İliak kasla örtülmüştür.

İskium

1. **İskial spina:** Büyük ve küçük siyatik çentikleri sınırlar. Sakrospinöz ligamentlerin bağlanma noktasıdır. Yaklaşık beşinci sakral vertebra (S5)

seviyesinde iskiyumun medial yüzeyinden posteromediale doğru uzanan klinik olarak önemli kemik çıkıntılardır.

2. **İskial rami:** pubisle birleşerek obturator foraminayı çevreler. Ürogenital diyaframın inferior fasyası ve perineal müskülofasyal bağlantılarını gerçekleştirir.
3. **İskial tuberositas:** İskiumun oturma pozisyonunda yerle temas eden çıkıntısıdır.

Pubis

1. **Cisim:** Superior ve inferior pubik raminin orta hatta birleşmesi ile oluşur.
2. **Simfizis pubis:** Pubik kemik cisimlerinin orta hatta birleştiği fibrokartilajinöz bir eklemdir. Bir miktar esneme yeteneği vardır ve bu doğumda önem kazanır.
3. **Superior ve inferior pubik rami:** İskial ramilerle birleşerek obturator foraminayı çevreler. Uyluk ve bacak kaslarının orjini ve ürogenital diyaframın inferiorunun bağlandığı yerdir.
4. **Pubik tüberkül:** Superior pubik raminin lateral bir çıkıntısıdır ve inguinal ligament, rektus abdominis ve piramidal kasların bağlandığı yerdir.

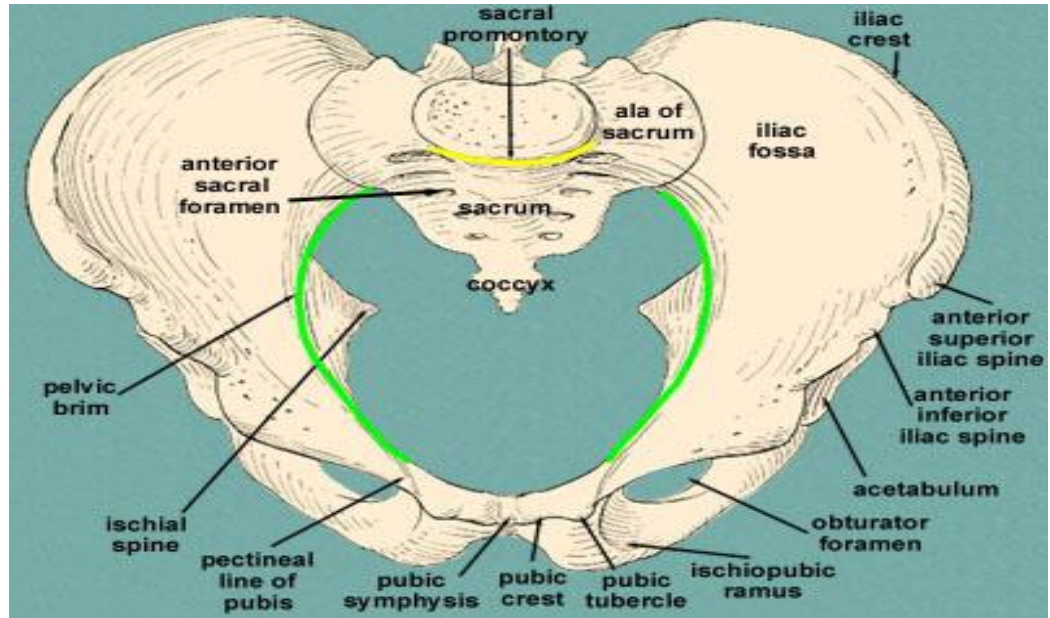
Kemik pelvis hemen tüm pelvik yapıların neticede bağlandığı bir çerçeve görevi görmektedir. Bu kemik çerçeveye tutunan pelvis tabanı ve pelvik organlar iç yüzden dışa doğru (batın boşluğundan vulvaya doğru) şu tabakalardan oluşur:

- Pelvis viseral peritonu
- Pelvik organlar ve aralarındaki özel bağ dokusu (Endopelvik fasya)
- Pelvik diyafram: M. Levator ani
- Ürogenital diyafram (M. Transversus perinei profundus ve fasyası), arkada anal sfinkter ve iskiorektal faysalar
- Yüzeyel perineal kaslar
- Cilt altı ve cilt

2.1.2. Pelvis Viseral Peritonu

Pelvisi örten periton, önde batın ön duvar peritonunun devamı olarak öncelikle mesane fundusunu örter. Buradan devamla uterus korpusunu örterken aradaki içe doğru boşlukta bir kıvrım (excavatio vesicouterina) yapmak zorun da kalır. Uterus

korpus ve serviks arka yüzünü örttükten sonra batın boşluğunun en derin noktası (Douglas çukuru, excavatio rektouterina) Cul-de-sac'ı örterek arkada rektum serozası olarak devam eder.



Şekil 2.1 Kemik Pelvis

2.1.3. Endopelvik Fasya Ve Pelvik Organlar

Pelvik organlar ve bunları pelvis duvarına bağlayan endopelvik fasyadan oluşan bu tabaka, bir iç viserofasyal tabaka olarak değerlendirilir. Endopelvik fasya yer yer daha yoğun yapılar halinde ligamentler ve fasyaları oluşturur. Pelvis tabanının ortasında yer alan uterus ve vajinayı mezentere benzer bir kılıfla pelvis yan duvarına bağlar. Bu yapı üstte arteria uterina hizasında başlayarak, M. Levator aniye kadar uzanır. Uterusa eşlik eden kısma parametrium, vajinaya yakın bölümüne de parakolpium denir.

Parametriumda yer alan önemli iki yapı, uterosakral ve kardinal ligamentlerdir. Bu ligamentler bir bütünün iki komşu yapısıdır ve uterosakral ligamentler, kardinal ligamentin medial kenarında istmus ve sakrum arasında uzanarak ayrıca palpe edilebilir ve görülebilir.

Endopelvik fasya vücudun başka yerlerindeki fasya ve ligamentlerden farklı olarak destek fonksiyonları yanında yer yer gevşek dokunuşu ile kan damarları ve sinirlerin geçişine imkân veren, nörovasküler kanallar olarak da fonksiyon görür.

Parametrium ve parakolpium genital organ prolapsuslarında aynı derecede rol oynayan yapılardır. Parametrium ve ligamentler uterusun yerinde tutulmasını sağlarken, parakolpium hasarlarında ön arka vajinal duvar prolapsusuları (sistosel, rektosel) ve vajinal vault prolapsuslarına neden olurlar. Histerektomiden sonra vajina 2/3' ünün pelvis yan duvarına tutunmasını sağlayan parakolpiumdur. Bu parakolpium iki bölümden oluşur. Üst bölüm (level I) uzun bir kılıf halinde pelvis yan duvarına tutunurken, vajina arka bölümü (level II) doğrudan pelvis duvarına tutunur. Bu seviyede mesane ve rektum arasında vajina transvers yönde gerilir ve yan duvara tutunur. Mesaneyi destekleyen bu yapı puboservikal fasya adını alır ve vajina ön duvarı ile birleşerek pelvis yan duvarına uzanır. Bu yapıyı vajina ön duvarından ayırmak mümkün değildir. Benzer şekilde arka vajina duvarı (posterior rektovajinal fasya) rektumun öne doğru sarkması ve rektoseli önleyen bir tabaka olarak yer alır. Vajinal alt bölümü (level III) de, arada herhangi bir parakolpium dokusu olmadan önde üretra arkada perineal cisime ve yanda m. Levator aniye yaslanır.

Vajina desteği değişik seviyelerde hasar gördüğü zaman pelvik organ prolapsuslarının farklı kombinasyonları klinik bulgu olarak ortaya çıkar.

2.1.4. Pelvik Diyafram

Pelvis tabanını örten kaslar pelvik diyafram olarak bilinir. Pelvik diyafram, levator ani ve koksigeus kaslarından ve onların fasyalarından oluşur. Pelvik organlar ve karın içi basıncı karşılayan, ligamentler ve fasyalar üzerine devamlı bir yükün gelmesi halinde oluşacak esneme ve kırılmaları önleyen yapı olarak çok önemli bir görev üstlenmektedir.

Musculus levator ani pelvik tabanı oluşturan ve pelvik organları destekleyen en önemli kastır. Levator ani kasları tıpkı diğer postural kaslar gibi fizyolojik olarak sürekli sabit bir kontraksiyon halinde kalır. Yani sabit bir statik aktivitesi vardır ve böylece intraabdominal basınca karşı abdominopelvik yapıları destekler. M. Levator ani iki bölümden oluşan bir kas ünitesidir: puboviseral kas ve ileokoksigeal kas. Puboviseral kas, ortada U şeklinde trasesi ile sinfisis pubisten başlayıp yine burada sonlanan ve rektum etrafında bir askı gibi uzanan kas huzmesidir. Bu grup, pubokoksigeus ve puborektal kas kümelerini kapsar. Daha lateralde pelvis yan duvarı fibröz dokusu arcus tendineus levator aniden çıkan ve horizontal bir trase çizerek pelvis açıklığını kapatan, organların üzerine yaslandığı bir tabaka oluşturan

iliokoksigeal kas grubu yer alır. Levator ani kasının üst ve alt yüzeyleri bir fasya ile örtülüdür.

Puboviseral kasın puborektal kısmı vajina yan duvarına konşulukta seyrederek, vajinaya tutunur. Kas daha geride devam ederek, bir kısmı rektumun internal ve eksternal sfinkteri arasına, diğer kas huzmeleri ise anorektal bileşkeye uzanırlar. Vajina ve pubik kemik arasında uzanan kaslara pubovajinal kaslar denir. Bu kaslar pelvis kas kontraksiyonları sırasında doğrudan üretraya bağlı olmamalarına rağmen üretranın elevasyonuna neden olurlar.

Organ prolapsuslarının meydana geldiği, levator kasının oluşturduğu açıklığa hiatus genitalis denir. Hiatusun sınırlarını önde sinfisis pubis, yanda m. levator ani ve arkada anüs ve perineal cisim çizer. Normalde hiatus genitalis m. levator aninin statik aktivitesi ile kapalı durur. Kontraksiyonu ile vajina, üretra ve rektum kapanarak pubik kemiğe doğru sıkıştırılırlar ve pelvik taban ile organlar öne ve yukarı doğru yükselir.

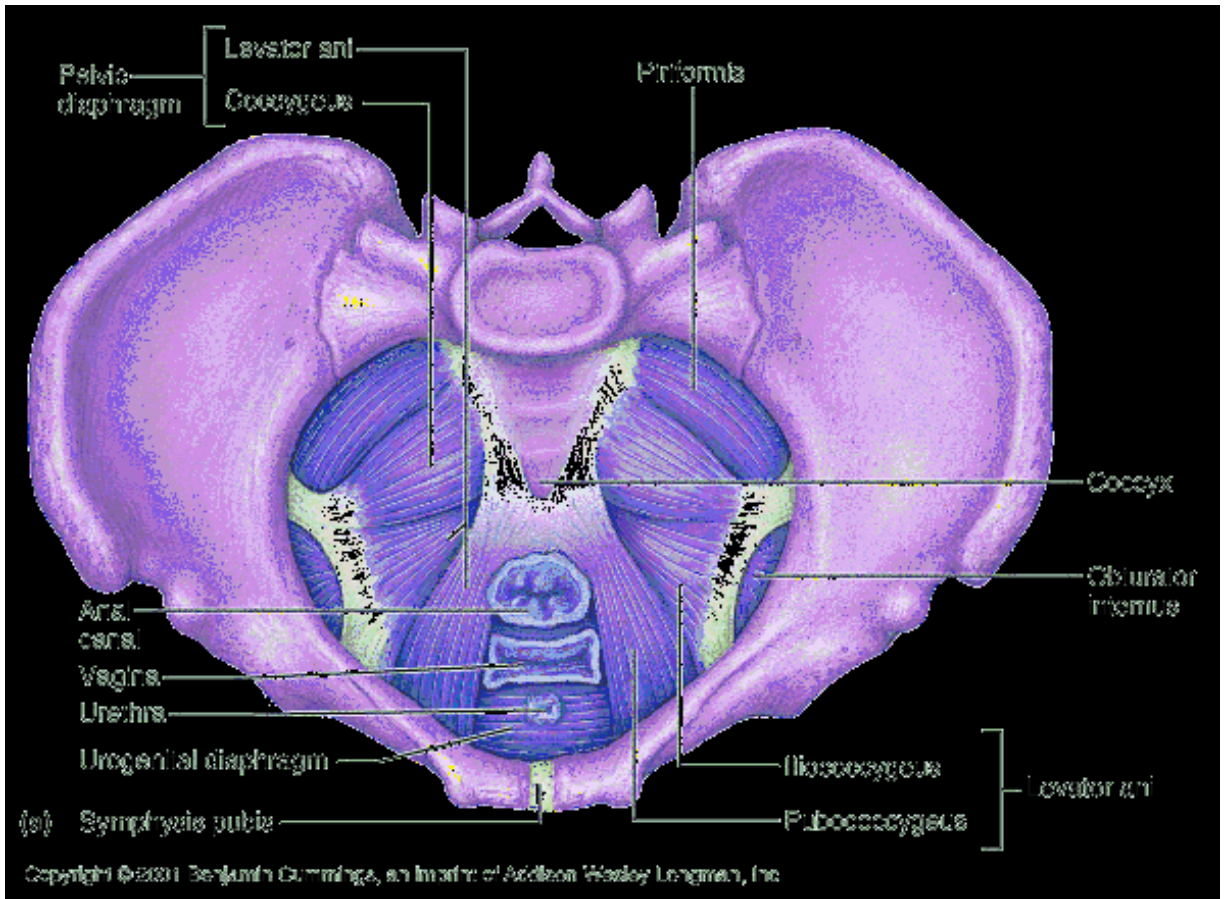
Organların desteklenmesinde kasların ve ligamentlerin ilişkisi son derece önemlidir. M. Levator aninin fonksiyonu yeterli olup pelvis tabanı kapalı tutulduğu sürece ligament ve fasyaların herhangi bir yük altında kalması söz konusu değildir. Bu aşamada fasyalar sadece organları m. levator ani üstünde sabitleme görevi üstlenir. Eğer kaslarda hasar ve gevşeme olursa pelvis tabanı açılır, yüksek intraabdominal ve düşük dış basınç altında kalan vajinayı yerinde tutma görevi ligamentlere düşer. Bu yükü ligamentler ancak kısa bir süre için taşıyabilirler ve bu kısa süre içinde kaslar pelvis taban açıklığını kapatamazlar ise neticede vajinanın seviyesini ve yerini sürdürmesi mümkün olmaz.

2.1.5. Perineal Membran (Ürogenital Diyafram)

Eşkenar dörtgen şeklindeki alt pelvis açıklığının ön üçgeni ürogenital diyafram tarafından kapatılır. Ürogenital diyafram kasları pelvik diyaframı önde destekler, vajen ve üretrayı çevreler. Bu yapı derin ve transvers perineal kas ve altında uzanan fasyadan oluşur. Himen halkası hizasında yer alarak üretra, vajina ve perineal cismi iskiopubik kollara bağlar. Perineal membranın hemen üzerinde kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter çizgili kasları yer alır. Bunlar mid ve distal üretranın kompresyonunda rol oynar. Eşkenar dörtgen şeklindeki açıklığın ön yarısı perineal membranla örtülürken arka yarıda orta hatta anal sfinkter ve iki yanda iskiorektal fossalar yer alır.

2.1.6. Transobturator Anatomi

Pelvis yan duvarını oluşturan bu yapıda obturator foramen fibröz bir doku yapısındaki obturator membranla örtülüdür. Obturator membranın üst kenarında intrapelvik olarak uzanan obturator internus kası, superior pubik ramusun alt kenarından başlayarak küçük iskiadik foramenden geçer, femurun büyük trokanterine yapışır. Pelvis yan duvarının diğer kası olan m.piriformis ise koksigeusun arka ve lateralinde yer alır. Sakrumun ön yan kenarından başlayarak büyük iskiadik foramenden geçer ve femur büyük trokantere yapışır. Obturator arter hipogastrik arterin ön kol dalıdır ve n. obturatorius ile birlikte pelvis giriminin biraz altından çıkarak obturator kanala uzanır.



Şekil 2.2 Pelvik taban kasları

2.1.7. Pelvik Üreter

Pelvis renalis ve mesane arasında retroperitoneal alanda seyreden üreter, anatomik olarak 2 bölümde ele alınabilir: abdominal ve pelvik segmentler. Her bir segment aşağı yukarı eşit olup 12-15 cm boyutundadır.

Üreter pelvise girerken hemen girimde iliak damarları çaprazlar. Bu hizadan cul-de sacı örten peritonun lateralinde, hipogastrik arterin ön dallarının ayrıldığı bölgenin medialinde yer alır. Pelvisteki trasesinde yan duvar peritonuna komşulukta uterosakral ligamentin kenarında endopelvik fasya (parametrium) içine girer. Serviksin 1,5 cm lateralinde uterin arterin altından geçerek daha sonra orta hatta yönelir ve lateral vajinal forniks hizasından geçerek mesane trigonuna girer.

Üreter duvarında kas tabakası düzensiz, hemen her istikamette uzanan huzmelerden oluşur. Mesaneye yaklaştıkça kas huzmeleri uzayarak lümene paralel bir yapı kazanırlar. Mesaneye girdikten sonra üreterin 1,5 cm uzunluğunda, intramural ve submukozal segment olarak iki bölümü vardır. Duvardaki longitudinal kas lifleri, yüzeyel trigonal kaslar olarak devam eder.

Üreterin distal ve intramural segmentleri Waldeyer kılıfı ile sarılıdır. Bu kılıf proksimalde üreterin intrensek kas grubu ile kaynaşır. Distalde ise üreter ve detrusor kas arasında bağlayıcı bir görev alır. Waldeyer kılıfının detaylı tanımlanması Tanago tarafından yapılmıştır.

2.1.8. Mesane

İdrarın depolandığı ve uygun sosyal şartlarda boşaltıldığı içi boş bir alt genital sistem organıdır. Önde batın ön duvarı, arkada ise vajina ve serviks ile komşudur. İnferolateralinde ise pubik kemiklerin iç yüzeyleri ile temas halindedir. Bu alanlarda mesane, periton ile örtülmemiştir (retroperitonealdir). Pubis ve mesane ön duvarı arasında yağ dokusu, pubovesikal bağlar, kas dokuları ile zengin bir venöz pleksus ağı vardır. Mesanenin üst bölümü ve 1-2 cmlik arka duvarı periton tarafından örtülmektedir. Burası vezikouterin poş olarak bilinmektedir.

Mesane anatomik olarak boyun, fundus ve trigon olmak üzere 3 bölümden oluşur. Üretral orifislerin seviyesinden geçen bir çizgi ile mesanenin iki kısma ayrıldığı düşünülebilir: kubbe ve taban kısmı. Kubbe kısmı ince duvarlı ve gerilebilir iken alt kısım daha kalın duvarlıdır ve dolum fazında daha az gerilir. Alt kısım vezikal trigon ve detrusor halkalarından oluşur. Bu halkalar mesane boynunda, üretranın mesane duvarına girdiği alanda uzanan iki adet U şeklinde kas bantıdır.

Mesane boynunda 3 adet kas tabakası mevcuttur:

- İçte longitudinal
- Ortada sirküler
- Dışta longitudinal

Mesanenin diğer bölümlerinde ise kas grupları her yöne uzanan ağ şeklindedir ve bu yapısı dolayısıyla kontraksiyon halinde kesenin bütün çaplarının küçülmesi sağlanabilmektedir.

İçteki kas tabakası çok yönlü uzanımlı dağılımını mesane boynuna yaklaştığında kaybederek, longitudinal uzanımlı bir şekil alır. Trigon hizasında da bu yapısını korur. Bu longitudinal kas huzmeleri uzanımlarını üretrada da sürdürür. Orta sirküler tabaka derin trigon kası ile birleşirken mesane boynunda da bir kas halkası oluşturur. Üretraya devam etmez. Dış longitudinal tabaka mesane boynu seviyesi üstünde bir örtü oluşturan kas tabakası görünümündedir. Önde bu tabaka vezika boynunu asar ve pubovezikal kaslar olarak sinfisis pubis arka yüzeyindeki dokularla birleşir. Pubovezikal kaslar miksiyon sırasında mesane boynunun açılmasına yardımcı olurlar. Arka bölümde longitudinal kas lifleri, trigonal apeks derin tabakasına ve mesane tabanındaki kas kümelerine katılırlar. Bu kas kümeleri muhtemelen mesane boynunun kapanmasına yardımcı olurlar.

Trigon mesane tabanındaki üçgen şeklindeki alandır. Düzgün bir mukoza tabakası ile örtülü yassı bir görünümü vardır. Üçgen köşelerinde sağ ve sol üreterlerin orifisleri yer alır. Alt kısımda ise üretranın inferior orifisi bulunur. Üst köşeler arası çevresine göre hafif yükselmiş bir kıvrım görüntüsündedir (interüreterik sırt). Üretral açıklıklar birer yarık şeklinde olup boş mesanede birbirlerinden 3 cm uzaklıkta yer alır.

Trigonda 2 kas tabakası yer alır: yüzeyel ve derin kas tabakaları. Yüzeyel tabaka üreterde longitudinal kas tabakası olarak devam ederken arkada proksimal üretranın düz kasları olarak uzanırlar. Derin muskuler tabaka yoğun bir kas tabakası olarak detrusor kas lifleri ile birleşir. Derin tabaka üreter yönünde, üreterin intravezikal bölümünde fibromuskuler bir kılıf olan Waldeyer kılıfı ile birleşir. Derin trigon kasları detrusor kasına benzer şekilde parasempatik (kolinerjik) sinirlerden zengin, buna karşılık sempatik (noradrenerjik) sinirlerin seyrek olduğu bir innervasyon özelliğine sahiptir. Aksine trigon kaslarını yüzeyel tabakası kolinerjik sinirlerden fakir, noradrenerjik sinirlerden zengin bir yapı gösterir.

Mesane iç boşluğunu örten epitel, özel bir epitel olup "üroepitelyum" adını alır. Transziyonel epitelden oluşan bu tabakanın altında gevşek bağ dokusundan yapılmış lamina proprium bulunur. Boş durumdaki mesane iç yüzü mukoza kıvrımlarının oluşturduğu düzensiz bir görünüme sahiptir. Mesane dolu durumda ikense mukoza ile örtülü detrusor kası tıpkı bir mesh gibi gerilerek düzgün bir hal alır.

Mesanenin kanlanması süperior ve inferior vezikal arterlerden olur. Süperior vezikal arterler umblikal arterin patent kısmının dalıdır. İnférieur vezikal arter ise internal pudental veya vajinal arterlerden köken alır. Mesanenin innervasyonunu ise inferior hipogastrik pleksusun bir komponenti olan vezikal pleksus sağlar.

2.1.9. Mesane Boynu

Mesane boynunun ürojinekolojide hem fonksiyonel hem de anatomik olarak ayrı bir anlamı vardır. Anatomik olarak mesane tabanının kalın tabakası içine üretra lümeninin girdiği bölgedir. Bu bölümde detrusor kas, üretral meatus ve trigonal halkanın etrafını sarar.

Mesane boynu mesane ve üretradan farklı algılanır, çünkü farklı fonksiyonel özellikleri vardır. Fonksiyonel anlamda bir vezikoüretral birim olarak algılanır ve "ekstresek kontinans mekanizma" terimi veya "ekstresek sfinkterik mekanizma" idrar akışını durdurmak için görev alan yapıları ve fonksiyonları kapsar. Bu fonksiyonda 2 aşama vardır:

1. Çizgili ürogenital sfinkterin kontraksiyonu ile üretral lümenin daralması
2. M. levator ani kontraksiyonu ile mesane boynunun elevasyonu

İntrensek kontinans mekanizmasında ise, mesane boynu yapısına giren ancak istemli kas kontraksiyonlarından etkilenmeyen oluşumlar yer alır. Bu yapıların yetmezliği ile bir grup hastada istirahat halinde de mesane boynu açık olarak görülür.

2.1.10 Üretra

Üretra mesaneden internal meatustan başlar ve eksternl meatusa kadar ilerler. Kadınlarda ortalama 4 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğindedir. Kadınlarda mesaneden çıktıktan sonra anterior vajinal duvarın distal 1/3'ü boyunca uzanır. Trasesi retropubik alandan perineal membranı geçerek ilerlemekte, vajinal açıklığın üst seviyesinde vestibüle açılmaktadır. Bu yol boyunca vajinanın adventitia tabakası içinde gömülü olarak bulunur. Üretra kontinansa yardımcı olan yapılardan oluşur. Kadınlardaki vasküler subepitelyal doku üretranın bu kilit görevinde rol oynar.

İçte mukoza tabakası, üstte mesane komşuluğunda transizyonel epitel ile devam ederken altta vestibülün non-keratinize skuamöz epiteli ile benzerlik gösterir. İki farklı epitelin sınırı değişik seviyelerde olabilir ve hormona duyarlıdır.

Submukozada vasküler yapılar ve kas yapıları arasında yaygın olarak kollajen ve elastin fibriller taşıyan bağ dokusu bulunur. Üretra duvarı içinde organ boyutlarına göre çok fazla oranda olmak üzere bol ve gelişmiş bir vasküler pleksus vardır. Bu damar ağında özel bazı anastomozların olduğu gösterilmiştir(3). Bu özel yapıda, kanın akışı ile geniş venüllerde dolup şişme veya tamamen boşaltılma mümkün olmaktadır. Bu yüzey mukozanın su geçirmeyecek şekilde sıkı kapanmasına katkıda bulunan önemli bir faktördür. Adı geçen venöz rezervuarların arteriel kan akımı kesilecek olursa üretral kapanma basınçlarında düşme olduğu gösterilmiştir(4).

Üretranın kas tabakası düz ve çizgili kaslardan oluşur. İnce bir düz kas tabakası tüm üretra boyunca uzanır. Düz kaslar içte longitudinal bir kas tabakası ile dışta daha ince sirküler bir tabakadan oluşur. Her iki tabaka da çizgili ürogenital sfinkter kası içinde yer alır ve üretranın üst 4/5'i boyunca uzanır. Sirküler kas huzmeleri lümeni daraltıcı bir role sahipken longitudinal kaslar miksiyon sırasında üretrayı kısaltıp □funneling□ rolü üstlenir.

Üretranın distal sfinkterindeki kas düzeni kadınlarda erkeklerden farklıdır. Kadınlarda sfinkter yapısındaki çizgili kas yapıları daha seyrek olmakla birlikte ek olarak, □üretrovajinal sfinkter□ ve □kompresör üretra□ olarak adlandırılan kas yapıları mevcuttur. Üst 2/3 seviyede sfinkter lifleri sirküler düzende bulunur. Distal 2/3'de ise sadece üretrayı değil vajina duvarını da sararak □üretrovajinal sfinkter□ ve inferior pubik ramus altında uzanarak perineal membran (ürogenital diyafram) üzerinde □kompresör üretra□yı oluşturur. Bu kas lifleri daha ziyade yavaş kasılan kas liflerinden oluşur(5). Dolayısıyla sabit bir tonus sağlamada önemli rol oynar. Aynı zamanda, kapanma basıncının artması gereken durumlarda istemli kas kasılması ile üretral daralmayı gerçekleştirirler. Distal üretrada bu çizgili kas üretrayı üstten komprese eder ve proksimal lümeni tıkar. Çizgili kasların blokajı ile yapılan çalışmalar, istirahatteki üretral kapanma basıncının 1/3'ünün bu kaslar tarafından temin edildiği göstermiştir(6).

Üretranın pozisyonunda rol oynayan en önemli yapılar kemik pelvise olan bağları ve m.levator anidir. İstirahat halinde proksimal üretra yüksekte pelvis içindedir, aşağı yukarı pubik kemiklerin alt kenarından 3 cm yukarıda bulunur(6). Bu

pozisyonu sağlayan m.levator aninin tonik (devamlı) kasılmasıdır. Miksiyonun başlaması ile m.levator aninin relaksasyonu sayesinde üretra daha aşağı kayar ve posterior üretrovezikal açığı kapanır. Miksiyon sonunda kasın tonik kontraksiyonuyla mesane boynu normal yerine döner.

Üretraya destek veren dokular yanda iki farklı şekilde tutunurlar: fasyal ve muskuler askılar. Fasyal askılar ön vajina duvarı ve üretrayı pelvise bağlar ve paravajinal fasyal bağlar adını alır(7). Muskuler askılar ise aynı dokuları levator ani kasının medial kenarına bağlar. İstirahat halinde mesane boynu fasyal bağlar ve m.levator aninin tonik kasılması ile normal yerini korur.

Pubovezikal kaslar detrusor kasın uzantılarıdır(8). Pubovezikal kaslar destek fonksiyonundan ziyade miksiyonun başlatılmasında kontrakte olarak mesane boynunun öne doğru çekilmesine ve açılmasına yardımcı olmaktadır(9).

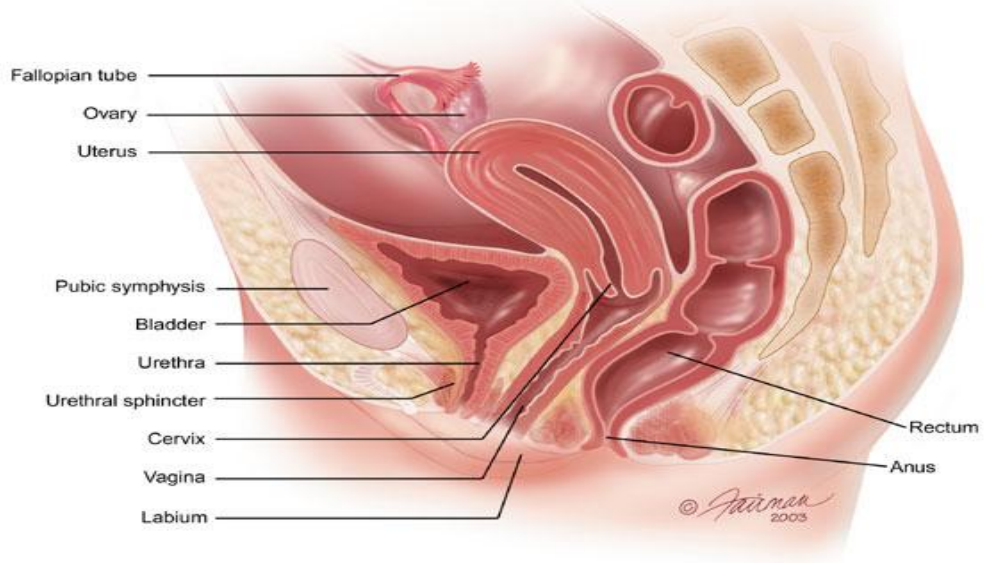
Kontinans mekanizmasında üretranın hangi seviyede olduğundan ziyade ne kadar desteklendiği önemlidir. Kadınlarda, artan intraabdominal basınca karşı kontinansın sağlanmasında etkin süreçler mevcuttur. Öncelikle abdominal basıncın proksimal üretraya pasif aktarımı söz konusudur. Abdominal basınç artışı ile birlikte destek yapılar üzerine yaslanarak üretranın sıkışacağı bir pozisyon alır. Üretra proksimalinde, anterior duvar posterior duvara doğru sıkıştırılır. Eğer kaslar ve bağ doku, yeterli pelvik desteği sağlıyor ise posterior duvar gergin kalır. Fakat sadece abdominal basıncın aktarımı ürodinamik değerlendirmedeki üretral basınç artışını tek başına açıklamaz. Kadınlarda bunun yanı sıra aktif nöral bir üriner kontinans mekanizması mevcuttur. Koruyucu bir refleks olarak eksternal üretral sfinkterin çizgili kas liflerinin kasılması da geçici olarak kontinansı sağlamaya yardımcı olur. Sonuç olarak üriner kontinans, pasif anatomik faktörler ve aktif kas kasılması ile sağlanır.

2.1.11. Vajina

Vajina, serviks ve açıldığı vestibül arasında uzanan, içinde rugae denilen mukoza kıvrımları bulunan fibromuskuler tüp şeklinde bir organdır. Ayakta iken üst 2/3'ü horizontal düzlemedir, alt 1/3'ü ise dikey pozisyonadadır. Serviks komşuluğunda ise aslında birbirinin devamı olan dört bölme bulunur: ön, arka ve yan forniksler.

Vajina üst bölümü kardinal ligament ve uterosakral ligament ile sakrum, koksiks ve pelvis yan duvarlarına asılır. Vajina ve komşu organlar arasında gerçek bir fasyanın olup olmadığı tartışılmıştır. Cerrahi anlamda puboservikal ve rektovajinal

fasya vajinal muskuler tabakada ayrılma veya kas ve mukoza arasına girilmesi ile oluşturulur. Vajina önde mesane tabanı ile komşuluktadır, arada endopelvik fasyanın devamı olan vezikovajinal fasya ile ayrılır. Mesane devamında üretra da ön vajina duvarı ile kaynaşmıştır.



Şekil 2.3 Kadın pelvik anatomisi

Uterus ve vajinanın desteklenmesi pelvik taban kasları ve bağ dokusu askı sistemlerinin karşılıklı etkileşimi ile sağlanır. Genelde pelvik organlar öncelikle pelvik kaslar tarafından desteklenir. Bu destek sıkı fakat elastikiyeti olan bir düzlem şeklindedir. Endopelvik fasya (bağ doku), organları kaslardan optimal destek almak için uygun pozisyonda stabilize ederek katkıda bulunur. Pelvik kaslar gevşediği zaman, örneğin miksiyon veya defekasyon anında, bağ dokusundan oluşan ligamentler geçici olarak organları yerinde tutar.

Normal pozisyonda vajina, mesane ve rektum pelvik kas tabakası ve levator plate üzerinde horizontal planda oldukları sürece intraabdominal basınç ve yer çekimi vajina ve pelvis tabanında dikey olarak etkili olurlar ve pelvis taban kasları bu güce tonik kontraksiyonlarla karşı koyarlar. Bu normal yapı ile m.levator aninin uygun tonusta olması durumunda, lateral paravajinal bağlantılar üzerine fazla yük binmez. Öksürme, hapsirme gibi ani karın içi basınç artışı hallerinde pelvis taban kasları refleks olarak kasılarak bu basınç artışını karşılar ve organları stabilize ederler.

2.1.12. Rektum ve Anal Sfinkterler

Rektum, sigmoid ve anüs arasında uzanır ve düz kasları ince barsak ile benzer yapıdadır. Rektum, perineal fleksura hizasında iç sirküler kas tabakası daha da kalınlaşarak internal anal sfinkteri oluşturur. İnternal anal sfinkter otonom sinir sistemi kontrolündedir ve istirahat halindeki basıncın %85'inden sorumludur. Daha dış tarafta bulunan longitudinal kaslar rektum ön ve arka duvarlarında yoğunlaşır, perineal cisim ve koksikse bağlanarak eksternal anal sfinkterin her iki yan tarafında aşağı doğru iner.

Eksternal anal sfinkter çizgili kaslardan oluşur. Bu kaslar çoğu zaman tonik olarak kontraktedir ve aynı zamanda istemli olarak da kasılabilir. Yüzeysel ve derin kompartmanlar olarak ikiye ayrılır ve bu kaslar, m.levator aninin puborektal kas grubu ile birlikte fonksiyon görür. Dolayısıyla anal sfinkter mekanizmasının 3 komponenti vardır:

- İnternal anal sfinkter
- Eksternal anal sfinkter
- Puborektal kaslar

Tıpkı üriner kontinans mekanizmasında olduğu gibi öksürme, hapşırma gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda spinal bir refleks ile sfinkter ani kasılır. Anal-rektal açığı puborektal kasın germesi ile oluşur. Bu kaslar arkada anorektal bileşke etrafında bir askı oluşturur. Geçmişte anorektal açının kontinans mekanizmasında önemli olduğu şeklinde bilgiler olsa da, son çalışmalar kadınlarda fekal inkontinansın pelvik diyafram kaslarının ve eksternal anal sfinkterin denervasyon ve hasarı sonucu oluştuğu görüşünü ortaya koymuştur.

2.2. Miksiyon Nörofizyolojisi

Böbreklerde renal parenkim tarafından oluşturulan idrar, toplayıcı sistem ile üreterlere üreterlerden de alt üriner sisteme iletilir. Alt üriner sistem mesane ve üretradan oluşur ve iki ana işlevi vardır: 1- idrarı düşük basınçta depolamak, 2- periyodik olarak idrarı dışarı atmak. Bu işlevlerin gerçekleşmesi periferik otonomik, somatik ve santral sinir sisteminin birlikte uyum içinde çalışması ile gerçekleşir. Alt üriner sistemin işlevini yerine getirebilmesinde parasempatik ve sempatik yollarla innervasyonunu sağlayan otonomik sistem kadar çizgili kasları uyaran somatik sinirler de önem taşır.

2.2.1. Parasempatik Yolaklar

Mesanenin ve üretranın parasempatik sinirleri 2., 3. ve 4. sakral spinal kord

segmentlerinin interomedial kolonundan köken alır(10). Sakral spinal kordda preganglionik nöronların gövdeleri ve dendritleri viserotopik bir düzende organize olmuştur. Tek bir preganglionik nöronun aksonları sakral spinal kordun çeşitli düzeylerindeki elli kadar nöronla sinaps yapar. Lokal nöral ağlar işeme, defekasyon, alt ekstremitte hareketleri sırasındaki pelvik viseral ve somatik fonksiyonları koordine eder. Mesaneye giden sakral preganglionik aksonlar pelvik sinir ile taşınır. Mesaneyi innerve eden aksonlar ve ganglion hücreleri pelvik pleksusta, mesane yüzeyinde sinaps yapar. Mesanenin spinal korda giden afferent aksonları da pelvik ganglionlarda sinaps yapar. Üretral sinirler, mesane dolum ve boşalmasında etkin olan afferent sinirleri içerir. Üretral sinirler pelvik gangliondan köken alır.

Pelvik pleksus pelvik fasya, alt genitoüriner sistem ve rektumu innerve eden bir sinirler ağıdır. Pelvik cerrahi sırasında hasarlanması geçici ya da kalıcı işeme disfonksiyonuna neden olabilir.

Pelvik parasempatik sinirler salgıladıkları asetilkolin ile detrusorun ana motor kontrolünü sağlar, mesanenin kasılmasını ve üretranın gevşemesini gerçekleştirir. Üretral düz kaslara inhibitör uyarı, parasempatik sinirlerden salınan nitrik oksit tarafından düzenlenir(11).

2.2.2. Sempatik Yolaklar

Sempatik preganglionikler, onuncu torakal ve ikinci lomber spinal kord segmentleri arasındaki intermediolateral kolondan ve nucleus intercalustan başlarlar(12). Daha yukarı seviyelerde, preganglionik lifler ganglionlardan çıkarak lomber splanknik sinirler ile süperior hipogastrik pleksusa taşınırlar. Hipogastrik sinirler prevertebral ganglion nöronlarından postganglionik lifler taşır. Hipogastrik sinir içerisindeki preganglionik aksonlar, prevertebral ganglionlara ulaşır ve pelvik pleksus ya da mesane yüzeyinde sinaps yapar.

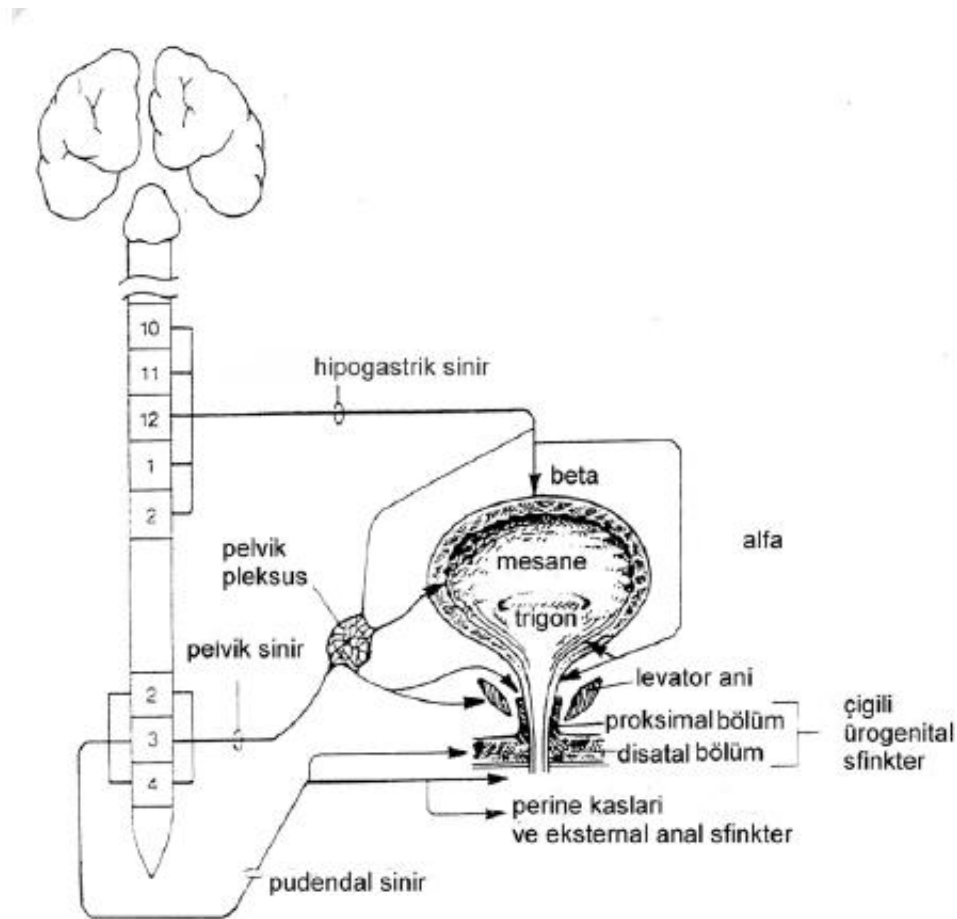
Pelvik pleksusa giren sempatik lifler sakral parasempatik yolaklarla ya da sempatik zincirin postganglionik nöronları ile sinaps yapabilir. Bu nedenle, pelvik pleksus mesane ve pelvik organların otonomik uyarımı için bir entegrasyon ve nakil merkezi gibidir.

Üretranın sempatik sinirleri de mesane ile benzerdir. Noradrenerjik uyarım mesanede belirgin değilken üretranın düz kas ve damar yapıları etrafında noradrenerjik postganglionik lifler yaygındır. Aynı zamanda hipogastrik sinirden köken alan noradrenerjik lifler de eksternal üretral sfinkteri uyarır.

Lomber sempatik sinirler mesanenin gevşemesini, mesane çıkımı ve üretranın kasılmasını sağlar. Üretra ve erkeklerde prostat düz kas yapısının ana motor kontrolünü gerçekleştirir.

2.2.3. Somatik Yolaklar

Eksternal üretral sfinkteri oluşturan çizgili kaslar pudental sinir ile uyarılır. Pudental sinirin motor aksonları sakral spinal kordun 2-4. segmentlerinden köken alır. Bu somatik motor nöronlar ön boynuzda Onuf çekirdeğinde yer alır(13). Sakral otonomik preganglionik nöronlara benzer şekilde Onuf çekirdeğindeki eksternal üretral sfinkter, pelvik taban kasları ve anal sfinkteri uyaran sinir hücreleri topografik olarak organize olmuştur. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolini kullanır.



Şekil 2.4 Alt üriner sistemin periferik innervasyonu

2.2.4. Mesane ve Periferik Otonomik Ganglianın Farmakolojisi

Sinirler arası ve sinirlerle dokular arası iletişim nörotransmitterler ve modulatörler ile sağlanır. Farklı nöronal yollar arası iletişim de esneklik ve güvenlik sağlar. Periferik sempatik ve parasempatik terminaller arasında böyle bir iletişim söz konusudur. Örneğin işeme esnasında sinirler çıkımdaki tonusu inhibe ederler. Tersine, dolum sırasında da sinirler arası karşılıklı iletişim sayesinde parasempatik sistem inaktif kalır.

Mesanedeki bir reseptöre bir nörotransmitter bağlandığında ikincil mesajcıları, membran iletkenliğini ortaya çıkaran, düz kas ve sinirlerde iyonik kanalları etkileyen sinyal transdüksiyon süreci başlar. Bu süreç sinaptik iletim, nöronal uyarılabilirlik ve düz kas kontraktilesi ile ilişkilidir.

Üriner sistemi innerve eden periferik sinirlerdeki nörotransmisyonu etkileyen birçok mekanizma ile ilaç, hormon, otokrin ve büyüme faktörleri mevcuttur.

Asetilkolin: Klasik olarak preganglionik nöronlar asetilkolin salıverir ve periferik ganglion hücrelerindeki nikotinik (N) reseptörleri aktive eder. Nikotinik ganglion blokörleri pelvik sinir veya sakral köklerin uyarımı ile oluşan mesane kasılmalarını ortadan kaldırır. Mesanenin eksituar uyarımı sakral spinal korddan köken alan kolinerjik nöronlar ile düzenlenir. Bu preganglionik lifler pelvik pleksus ya da mesane duvarındaki ganglion hücreleri ile sinaps yaparlar.

Mesaneyi uyaran parasempatik ganglion hücreleri de asetilkolin içerir. Histokimyasal olarak asetilkolin sentezinde ve yıkımında görevli enzimlerin lokalize edilmesi ile postganglionik kolinerjik sinirler tanımlanmıştır. Mesaneyi uyaran sinirlerin elektriksel stimülasyonu ya da kolinerjik agonistlerin uygulanması mesane kontraksiyonuna ve intravezikal basınçta artışa neden olur. Bu etkiler muskarinik (M) reseptörlerce düzenlenir çünkü muskarinik antagonist atropin ile ortadan kalkar. Normal insanlarda intravenöz atropin uygulaması mesanenin tamamen paralizisine neden olur. Bu da işemedeki kolinerjik iletimin kritik rolünü doğrular.

Aşırı aktif mesane ve urge inkontinansı olan hastalarda detrusor kontraksiyonlarını inhibe etme amacı ile mesane için selektif muskarinik agonist arayışına girilmiştir. Radioligand bağlama çalışmaları ile mesane gövdesi ve tabanında birçok muskarinik reseptör subtipi gösterilmiştir(14). Muskarinik reseptörler kolinerjik ligandlara affinitelerine göre M_1 , M_2 , M_3 subtiplerine ayrılmıştır. Ek olarak moleküler biyolojik tekniklerle 5 moleküler form (M_1 - M_5) tanımlanmıştır(15). İnsan mesanesinde

M₂ ve M₃ reseptörleri bulunmaktadır. Kontraksiyonun M₃ reseptör subtipi ile düzenlendiği düşünülmektedir. Muskarinik reseptörlerin aktivitesi G-proteinlerin aktivasyonuna ve intraselüler kalsiyuma bağlıdır. Fakat M₂ reseptörler farklı olarak voltaj-kapılı kalsiyum kanalları ile ilişkilidir. Bu nedenle bir subtipi bloke etmek kontraksiyon için tüm kalsiyum mekanizmalarını ortadan kaldırmayacaktır. Terolidin ilacı ile hem M₂ hem M₃ hem de kalsiyum kanallarının blokajı mesane kontraksiyonlarını tamamen yok eder fakat kardiyak toksisite ile sonuçlanır.

Muskarinik reseptörlerin farmakolojik aktivasyonunun teorik olarak miksiyonu artırması beklenir. Fakat kolinerjik agonistler eş zamanlı mesane, mesane boynu ve üretrada kontraksiyona neden olduğundan mesanenin koordineli ve tam boşalmasını engeller. Kolinerjik agonistlerin aksine antikolinerjikler, miksiyon problemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat ilaçların sistemik yan etkileri hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkilemektedir.

Norepinefrin: Periferik noradrenerjik mekanizmalar potansiyel olarak mesane fonksiyonunu etkileyebilir. Noradrenerjiklerin daha çok stres anındaki kontinansta ya da normal miksiyon eşiğinin aşıldığı volümlerde etkin olduğu düşünülmektedir.

Torakolumbar spinal korddan köken alan kolinerjik nöronlar; hipogastrik ve pelvik pleksuslar, sempatik ganglionlar ve mesane duvarındaki adrenerjik ganglion hücrelerine eksitatuvar uyarım sağlar. Diğer türlerle karşılaştırıldığında insanlarda, özellikle kadınlarda, mesane ve üretranın noradrenerjik uyarımı mesane tabanı ve proksimal üretra ile sınırlıdır.

Alt üriner sistem üzerindeki hipogastrik yolakların rolü ile ilgi bilgiler yeterli olmasa da farmakolojik çalışmalar adrenerjik ilaçların mesane ve üretra üzerindeki etkisini göstermiştir. Adrenerjik reseptörler norepinefrin ve benzeri bileşiklere cevabına göre sınıflandırılmıştır. Alfa reseptör aktivasyonu düz kasların kasılmasını sağlarken, beta reseptörlerin stimülasyonu relaksasyona neden olur. Alfa agonist ve antagonistleri pre- ve postjunctional etkilerine göre de alfa-1 ve alfa-2 olmak üzere subtiplere ayrılır. Prejunctional alfa-2 reseptörleri adrenerjik ve kolinerjik sinir terminallerinde bulunur ve transmitter salınımını inhibe eder. Postjunctional alfa-1 reseptörleri düz kas kontraksiyonunu düzenler.

Mesane de bulunan kas liflerinin in vitro elektriksel uyarımı kontraktıl aktiviteye neden olur(16). Adrenerjik antagonistlerin elektrikle uyarılan kontraksiyonları bloke edememesi, endojen norepinefrin ile alfa adrenerjik reseptörler

stimulasyonunun olmadığını gösterir. Beta adrenerjik reseptör agonistlerinin dolum sırasında mesane kapasitesini artırdığı gösterilmiştir(17). Fakat beta adrenerjik reseptör agonistleri, kontrolsüz mesane kontraksiyonlarının amplitüdünü azaltır. Aksine beta reseptör antagonistleri, propranolol gibi, spinal kord hasarı olan hastalarda mesane basıncını artırır(18). Bu çalışmalar, anormal mesanedeki beta adrenerjik reseptör aktivasyonunun nadiren düz kaslarda relaksasyon sağladığını desteklemektedir.

Adenozin trifosfat (ATP): Purin nükleotid ve nükleozidlerini içeren nöronlar mesanede bulunur ve kontraktileti etkileyebilir. İn vitro deneylerde, eksojen veya endojen pürinerjik maddelerin vezikal gangliada eksituar kolinerjik iletimi inhibe ettiği gösterilmiştir(19). Pelvik pleksustaki pürinerjik etkiler değişken olabilir çünkü nöroeffektör junction seviyesinde endojen ATP salınımı ya da pürin analoglarının eksojen uygulanması, mesane düz kasında depolarizasyona ve kontraksiyona neden olur(20).

Pelvik sinirin elektriksel stimulasyonu hayvanlarda bifazik mesane kontraksiyonuna neden olur. Farmakolojik deneyler göstermiştir ki; birinci kontraksiyon pürinler tarafından düzenlenirken ikinci komponent kolinerjiktir. Levin ve arkadaşları mesane boşalmasının kolinerjik mekanizma ile olduğunu kabul etmenin yanı sıra; pürinerjik stimulasyonun mesane kontraksiyonunu başlatabileceğini öne sürmüşlerdir(23). Bir başka çalışmada, bazı türlerde uyarılmış mesane kontraksiyonunun P₂ pürinerjik reseptörler ile düzenlendiği, asetilkolinin yalnızca düz kas uyarılabilirliğini değiştirdiği yönünde kanıt sunulmuştur(21). Chancellor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATP'nin mesane düz kas kontraksiyonu için kolinerjik agoniste göre daha büyük bir güç oluşturduğu bulunmuştur(22).

Pürinerjik eksituar transmisyonun detrusor instabilitesi ve interstisyel sistitte dahi rolü olabileceği düşünülmektedir(23)(24). Histaminin pürinerjik kontraksiyonları artırdığı görüşü de mevcuttur(25).

Noradrenerjik, nonkolinerjik transmisyonun mesaneyi kontrakte etmesi veya üretrayı gevşetmesi kavramı, işeme ve kontinans fonksiyonlarını etkileyen diğer endojen maddelerin araştırılmasına neden olmuştur. Diğer organlarda nöropeptidler, transmitter olarak görev yaptığından, üriner sistemde de tanımlanmaları araştırmacıları mesanenin nöral kontrolü üzerindeki etkilerini incelemeye itmiştir.

Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP): VIP çoğunlukla kolinerjik nöronlarda bulunur ve mesaneden izole edilen düz kasın kontraksiyonlarını inhibe eder. VIP insanlarda asetilkolinesteraz pozitif ganglion hücreleri ile aynı lokalizasyondadır(26).

VIP pelvik gangliada kolinerjik iletimi artırır. Peptiderjik cevapların, direkt presinaptik bağlantıya nazaran, yavaş başlaması ve uzun süreli devamı nöropeptidlerin sinapslar arasındaki difüzyonu ile sağlanır. Ganglionik iletimin artışı, mesane boşalmasını kolaylaştırırken, inhibisyon sırasında miksiyonun durdurulmasını ve transmitterlerin korunmasını sağlayabilir ya da gangliona subthreshold uyarıcı transmitter salınımını önleyebilir. Düz kas üzerinde kolinerjik sistemin indüklediği mesane kontraksiyonlarını önleme etkisi yoktur. Sistemik verilen VIP'in insanlarda sistometre üzerinde etkisi gösterilememiştir(27). Fakat detrusor instabilitesi ve alt motor nöron hastalıkları olan hastalarda mesanede VIP miktarı azalmıştır(28).

Nöropeptid Y (NPY): NPY çoğu adrenerjik nöronda bulunur. Alt üriner sistemde noradrenerjik yollarda da bulunmaktadır. Mesane fonksiyonundaki rolü karmaşık olmakla birlikte farmakolojik çalışmalarda 1) direkt mesane düz kas kontraksiyonu; 2) norepinefrinin postjunctional etkilerinin modülasyonu; 3) norepinefrin ve pürin salınımının prejunctional inhibisyonu; 4) elektriksel stimülasyon sonrası mesanenin birbirini izleyen azalmış kolinerjik kontraksiyonları ile asetilkolin salınımının inhibisyonu; 4) atropine dirençli mesane kontraksiyonlarının blokajını sağladığı gösterilmiştir.

Taşikininler: Substance P (SP) ve nörokin A ve B mesanede bulunur. Taşikininler detrusor kontraktilesini artırır, vazodilatasyona neden olur ve mukozal geçirgenliği artırır. Mesane inflamasyonunu takiben mesanedeki SP reseptörleri artar ve vazomotor ve kontraktil cevapları artırabilir(29).

Nitrik oksit (NO): Nitrik oksit daha ağırlıklı olarak afferent sinirlerde bulunur. İnsanlarda mesane kontraktilesi üzerine etkisi azdır. Fetal mesanede NO sentezinin inhibisyonu, düşük amplitüdü kontraksiyonları artırır. NO de inflamasyon sonrası mesane aktivitesinin regülasyonunda rol oynar.

Serotonin (5-HT): Santral etkileri bilinen serotonin, mesane ve üretranın periferik nöral kontrolüne de katılabilir. 5-HT ve agonistleri pelvik gangliada kolinerjik ganglionik transmisyonu öncelikle inhibe, nadiren fasilite, eder. Aynı zamanda mesane duvarındaki sinir terminallerinden asetilkolin salınımını artırarak

nöral uyarılmış mesane kontraksiyonlarını da kolaylaştırır.5-HT'nin mesane gövdesini kontrakte ederken(30), mesane boynunu gevşettiği (31) gösterilmiştir.

GABA: Gamma-amino butirik asid pelvik pleksusta sinaptik transmisyonu ve detrusor düz kasının uyarılabilirliği üzerine etki edebilir. İn vitro olarak GABA agonistlerin kolinerjik kontraksiyonları azalttığı bilinmektedir. Bu etkinin GABA reseptörü aracılığı ile K⁺ kanallarının aktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir.

2.2.5 Üretranın Farmakolojisi

Asetilkolin: Pelvik sinirin stimülasyonu mesanenin kontraksiyonuna, üretranın ise relaksasyonuna neden olur. Sakral köklerin uyarımının üretral basıncı düşürmesi de parasempatik sinirlerin üretral relaksasyonu sağladığının bir göstergesidir. Ürodinamik olarak gösterilebilen üretral relaksasyonun mevcut olduğu klinik durum stres üriner inkontinansa neden olur. "Üretral instabilite " 1978 yılında McGuire tarafından tanımlanmış, detrusor kontraksiyonu olmaksızın üretral basıncın istemsiz düşüşünü ifade eden bir terimdir. Mesane afferentlerinin intakt olduğu, motor sinir ya da düz kas kontraktilitesinin bozulduğu nadir bir durumdur.

Norepinefrin: İzole edilmiş üretral düz kas alfa adrenerjik agonist uygulandığında kontrakte olur. Bu kontraksiyon alfa₁ adrenerjik antagonistler ile bloke edilir. İn vivo alfa adrenerjik antagonistler intraüretral basıncı azaltır. Üretradaki alfa reseptörlerinin 1C subtipi olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hipogastrik sinirin stimülasyonu ve alfa₁ adrenerjik agonistler intraüretral basıncı artırır ve bu etki alfa₁ adrenerjik antagonistler bloke edilir. Bu bulgular da göstermektedir ki; azalmış üretral rezistansta idrar depolanımını artırmak için alfa agonistler kullanılabilir. Özellikle erkeklerde benign prostat hipertrofinine bağlı artmış üretral rezistansta ise alfa agonistler idrar boşaltımını kolaylaştırır.

Alfa₂ adrenerjik antagonistler üretral dokulardan norepinefrin salınımını artırır fakat in vitro olarak üretral düz kas kontraktilitesini etkilemez(32). Bu reseptörlerin in vitro prejunctional aktivasyonu norepinefrin salınımını negatif feedback ile inhibe eder ama insanlarda üretrada postjunctional alfa₂ adrenerjik reseptörler yoktur.

Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP): Üretrada VIP-immunreaktif lifler bulunur. VIP'in in vivo uygulanması üretral rezistansa etki etmez. Üretrada VIP bulunmakla birlikte direkt düz kas kontraktilitesine etkimez.

Nöropeptid Y (NPY): Üretrada ve eksternal üretral sfinkterde bulunur. Arefleksif mesaneli hastalarda detrusor sfinkter dissinerjisi olan hastalarla karşılaştırıldığında, VIP gibi NPY seviyesi de artmıştır.

Mesane ile benzer şekilde üretrada da NPY, elektrik ile uyarılmış kontraksiyonları inhibe eder. NPY düşük frekanslı elektrik stimülasyonunda üretral dokulardan norepinefrin salınımını azaltırken, yüksek frekanslı stimülasyonda artırır(33). NPY'in mesane çıkımındaki önemli rolü, norepinefrin ve asetilkolin salınımını bu yolla da üretral kapanma mekanizmalarını modüle etmektedir.

Taşikininler: Mesane ile benzer şekilde taşikininler izole üretral düz kası kontrakte eder. SP ve benzeri peptidler, muhtemelen üretradan afferent transmisyonunda görevli olmasına karşın, özellikle irrite edici stimülasyona cevaben, kontraktileti ve vasküler geçirgenliği etkileyebilir.

Nitrik oksit (NO): NO üretra relaksasyonunun nöral düzenlenmesinde etkindir ve in vitro olarak NOS inhibisyonu nöral uyarılmış relaksasyonu engeller(34). İn vivo olarak ise NOS inhibisyonu üretra ve eksternal sfinkter relaksasyonunu önler. Bu bilgiler ışığında, NOS inhibitörleri stres inkontinansda faydalı olabilir(35).

Serotonin (5-HT): Üretra ve erkeklerde prostatta nöroendokrin hücrelerde bulunur. Eğer inflamatuvar durumlar paraüretral hücrelerden serotonin salınımını uyarıyor ise üretral sendrom gibi irritatif semptomlar serotonerjik mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkabilir.

5-HT₂ antagonisti olan ketanserinin üretral basıncı düşürdüğü gösterilmiştir. Ketanserinin uygulamasını izleyen üretral basınç düşüşü alfa adrenerjik reseptörlerin blokajının da sonucu olabilir.

2.2.6 Mesane Biyomekaniği

Laplace kanunu: Küresel bir cismin (mesane) duvar gerilimi onun iç basıncına (P_{ves}), duvar kalınlığına (d) ve yarıçapına (r) bağlıdır.

$$\text{Duvar gerilimi} = (P_{ves}) \times r / 2d$$

Üriner retansiyon sırasında mesane basıncı yaklaşık olarak sabit kalsa da duvar gerilimi artar (overflow = taşma tipi inkontinans). Duvar gerilimi, artmış yarıçap ve azalmış duvar kalınlığı nedeni ile artar. Bu da bazen mesanenin aşırı dilatasyonuna neden olur.

Mesane kompliansı: Komplians yani esneklik hem nöromusküler faktörlere hem de mesane duvarındaki bağ dokunun yapısına bağlıdır. Mesane kompliansı mesane içi basınca cevaben artan mesane hacmi ile hesaplanır.

$$\text{Mesane kompliansı} = \text{Mesane hacmindeki değişiklik} / \text{mesane içi basınç (P}_{ves}) \text{ değişikliği}$$

Mesane duvarının viskoelastik özellikleri artan idrar miktarına karşı mesanenin genişlemesine olanak sağlar(36).

Detrusor basıncı: İntravezikal ve intraabdominal basınç arasındaki fark ile hesaplanır. Mesane ve rektuma kateter yerleştirilerek her ikisi de kolayca ölçülebilir.

$$\text{Detrusor basıncı} = (\text{intravezikal basınç}) - (\text{abdominal basınç})$$

Üretral rezistans: Maksimum üriner akım (Q_{max}) ve maksimum üriner akım sırasındaki detrusor basıncı ($P_{det} Q_{max}$ 'ta) kullanılarak hesaplanır.

$$\text{Üretral rezistans} = P_{det} (Q_{max}'ta) / Q_{max}^2$$

Bu formül kullanılarak elde edilen üretral rezistans değerleri normalde erkeklerde 0,6'nın, kadınlarda 0,2'nin altında olmalıdır. Bu formül sadece 200-400 ml arası miksiyon volümleri için kullanılabilir. Düşük üretral rezistans kadınlarda normal miksiyon sırasındaki son derece düşük detrusor basınçlarını açıklar.

2.2.7 Miksiyon Siklusu

Depolama evresi: Depolama refleksi ile düşük detrusor basıncının sürdürülmesi, istemsiz detrusor kontraksiyonlarının olmaması ve tepe üretral basınca ulaşılması sağlanır. Depolama evresi periferik olarak hem asetilkolin hem de noradrenalin etkisi ile başlatılır. Bu evrede düşük detrusor basıncın sürdürülmesi için mesane gevşektir, üretrayı kapatmak ve kontinansı sağlamak içinde mesane boynu ve üretranın düz kasları ile çizgili sfinkter kasılıdır. Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük tutulur. Üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cm H₂O olup 15 cm H₂O'yu aşmamalıdır(37). Mesane duvarının kompliansı 10 cm H₂O'ya kadar yeterli olur. Mesane hacmi idrar yapmayı uyaran eşik değerinin altında olduğu müddetçe bu süreç devam eder(38). Sıkışma hissi ile birlikte (~300 ml) detrusoru gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen "urgency" ise 400-500 ml civarında hissedilir(39).

Stres periodlarında ve intraabdominal basıncın arttığı, mesanenin dolu olduğu durumlarda eksternal üretral sfinkter sfinkter üretral kapanma mekanizmasını destekler. İşemenin başlangıcında üretral basınç düşer. Üretranın relaksasyonu pelvik sinir içerisindeki efferent lifler ile sağlanmaktadır. İdrarı depolamak için bu üretral refleks inhibe edilmelidir. Sinir sisteminde miksiyon refleksinin istemsiz tetiklenmesini engellemek için inhibitör mekanizmalar mevcuttur. Eksituar uyarıların engellenmesi, özellikle gerilmiş detrusor kası aktivasyon için eşik değerine yakın olduğu için önemlidir. Kontinansı sağlamak ve idrarı düşük basınçta tutmak için iki yol vardır. Bunlardan birincisi, özellikle intraabdominal basınç arttığında mesane çıkımını innerve eden sfinkter yollarının eksitasyonudur. Diğer mekanizma ise spinobulboşpinal miksiyon refleksini inhibe ederek işemeyi önler.

Araştırmacılar hipogastrik ve pudental sinirlerin dolum fazında rolü olduğunu düşünmektedir fakat sempatik ve pudental sinirlerin kesisi ya da kimyasal blokajı düşük mesane kompliansı ya da üriner inkontinans ile sonuçlanmaz. Aynı şekilde dopamin β hidroksilaz eksikliği mevcut, noradrenerjik sistemden yoksun hastalar kontinans ve işeme problemi yaşamaz. Hipogastrik uyarı lumbosacral intersegmental spinal refleks ile başlar. Bu depolama refleks, sakral korda giren ve torakolumbar sempatik preganglionik liflere uzanan pelvik sinir afferent lifleri ile tetiklenir. Sempatik sinirlerin aktivitesi negatif feedbacke neden olur. İntravezikal basınçtaki artışlar mesaneye inhibitor uyarıyı tetikler ve daha fazla idrar depolanımını sağlar. İşeme sırasında bu hipogastrik uyarı devre dışı kalır.

İšemeyi sağlayan mesane eksituar uyarımının yanı sıra parasempatik yollar da paradoks olarak tonik inhibitor uyarımı sağlar. Pelvik sinir ya da sakral ventral köklerin akut kesisi sonrası düşük amplitüdü detrusor kontraksiyonları ortaya çıkar.

Eksternal üriner sfinkterin refleks yolları iki yolla idrar depolanımına fayda sağlar: 1) midüretranın kapatılması, 2) mesane ve üretranın preganglionik uyarımının feedback inhibisyonu. Ürodinami ve EMG datası maksimal üretral basınçtaki artışın pelvik tabanın çizgili kaslarının EMG aktivitesindeki artış ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Pudental motor nöron uyarımı, mesane kapasitesine yakın oranda dolduğunda ya da ani bir intravezikal basınç artışını takiben gerçekleşir. Bu fenomen "koruyucu refleks" ya da "kontinans refleks" olarak adlandırılır ve üretral rezistansı artırmak için somatik bir mekanizmadır. Bu refleksin istemli overaktivitesi alt üriner sistemin obstruksiyonu ile sonuçlanabilir. Sfinkterin istemli kontraksiyonu ile detrusor

sfinkter dissinerjisinin ayrımı güç olabilir. Fakat intravezikal basınç artışına kıyasla sfinkter aktivitesinin başlangıcının yakın gözlemi koruyucu refleks ile gerçek detrusor sfinkter dissinerjisini ayırt etmekte yardımcı olur.

Dolum fazından işeme fazına geçişteki mekanizma spinal kordda parasempatik, sempatik ve somatik yollar arası aksodendritik bağlantılara dayanır. Pudental motor nöronlar, insanlarda Onuf çekirdeği adı verilen, S₂ - S₄ sakral spinal segmentlerle sınırlı alanda bulunur. Mesaneden gelen duyuşal projeksiyonlar Onuf motor nöronlarının dorsal dendritik uzantıları bölgesinde sonlanır. Bu dendritik uzantıların sakral spinal korddaki lokasyonu intravezikal basınç artışında eksternal sfinkter inhibisyonunu açıklar.

Spinobulbospinal miksiyon refleksinin santral inhibisyonu nöral aksın birçok seviyesinde gerçekleşir. Mesanenin ve üretranın parasempatik aktivitesi preganglionik akson kollaterallerinin tekrarlayan inhibisyonunu da sağlayan sakral uyarım, pelvik rganlardan gelen viseral afferent lifler ve somatik afferent lifler ile engellenir. Perinenin pudental afferent lifleri de geçici olarak detrusor aktivitesini bloke eder. Bu durum inkontinans tedavisinde kütenez elektriksel stimülasyon kullanımına temel teşkil eder. Rektal distansiyon ve uterin serviks prob takılması da viseral afferentler yoluyla mesane aktivitesini inhibe eder(40). Mesane aktivitesinin inhibisyonunu sağlayan spinal mekanizmalar internöronlar ile düzenlenir ve seksüel aktivite ya da defekasyon sırasında miksiyonun engellenmesinde fayda sağlar.

İşeme Evresi: Mesane hacmi miksiyonu uyaran eşik değeri geçince işeme evresi başlatılır(38). Mesane gerilimi ile mekanoreseptörler uyarılır ve afferent uyarım ile üst merkezler uyarılır. Mesane afferentlerinin uyarımını takiben pelvik sinir ile taşınan efferentler aktive olur. Miksiyon sırasında hipogastrik ve pudental nöronlar inhibe olur. Santral nöronal yolların entegrasyonu düşük işeme basınçlarında mesanenin tam olarak boşaltılmasını sağlar.

Spinobulbospinal miksiyon refleksin sağlıklı bireylerde işemeden sorumlu olduğu bilinmektedir. Spinal kord kesisi sonrası miksiyon ise sakral miksiyon refleks mekanizmalarının reorganizasyonu ile mümkün olur.

Hayvan çalışmalarında ponsun üzerindeki nöral aksın tahrip edilmesinin istemsiz miksiyonu ortadan kaldıramadığı gösterilmiştir. Fakat insanlarda frontal lob, hipotalamus, ve beyin sapı arasındaki bağlantılar hasara uğrarsa istemli miksiyon

kaybolmaktadır. İşeme sırasında çekilen beyin pozitron emisyon tomografi(PET) taramaları ile de bu merkezlerin miksiyonda işlevi olduğu doğrulanmıştır(41).

Frontal korteks, limbik sistem, hipotalamus ve talamus detrusor üzerinde baskılayıcı role sahiptir(42). Sosyal olarak uygun zamana kadar idrar yapmanın geciktirilmesini sağlar. Bu geciktirme pons miksiyon merkezi üzerinde baskılayıcı etki ile oluşur. Bu alanlarla ilgili çalışmalarda miksiyon kontrolünün beynin sağ tarafı ile sağlandığı gösterilmiştir. İnsanlarda ponsu etkileyen inmelerde detrusor arefleksisi gelişir. Görüntüleme ve hasarlama çalışmaları da işemenin rostral beyin kökünde "pons miksiyon merkezi" ya da "Barrington çekirdeği" olarak adlandırılan bir alandan düzenlenen spinobulbospinal reflekse bağlı olduğu konseptini kuvvetlendirmektedir. Pons mesane kontraksiyonlarını başlatabilir ve sfinkter aktivitesini kordine edebilir. Sakral dorsal kökler ile afferent feedback, yüksek amplitüdü miksiyon kontraktilitesi için gereklidir.

İdrar yapmak için uygun ortam olduğunda üst merkezler pons miksiyon merkezini aktive eder. Pons miksiyon merkezinin idrar yapma devresini açmasıyla parasempatik yollar aktive olur, sempatik ve somatik yollar inhibe olur(43). Bu evrede sempatik ve somatik inhibisyonla mesane boynu, düz sfinkter ve çizgili sfinkter gevşer, sakral parasempatik aktivasyonla detrusor kasılır, eş zamanlı olarak pelvik taban kasları da gevşer. Normal erişkin, mesane hacmi ortalama 250 ml'ye ulaştığında idrar yapar, ancak gerektiğinde 500 ml'ye kadar idrar yapma geciktirilebilir.

Normal detrusor basınçları kadınlarda 30 cm H₂O'un altında, erkeklerde 30-50 cm H₂O arasındadır. İşeme sırasında intraabdominal basınçta artış olmamalıdır(39). Normal maksimum akım hızı 15-20 ml/sn olup hiçbir yaş grubunda 10 ml/sn'nin altında olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidü idrar (PVR) kalmamalıdır. PVR kateter ya da ultrason yardımı ile ölçülebilir. Normal genç erişkinde işeme sonrası rezidü idrar kalmaz. Ancak hiçbir yakınması olmayan yaşlılarda 100-150 ml kadar rezidü kalabilir. İşeme sırasında karın içi basınç artırılırsa rezidü idrar miktarı yanlış olarak normal bulunabilir. İşeme sonrası hemen ölçüm yapılmazsa, hasta yöntemi iyi anlamazsa ve uygun olmayan bir koşulda ölçüm yapılır ise de rezidüel idrar miktarı yanlış olarak fazla bulunabilir(44).

2.3. Üriner İnkontinans Tanımı ve Sınıflandırması

2.3.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Üriner inkontinans en basit tanımı ile istemsiz idrar kaçırmadır. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından sosyal ya da hijyenik sorun haline gelen istemsiz idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır(45). Kadınlarda yaygındır ve genellikle altta yatan bir medikal hastalık olmaksızın görülür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve yaşlanan toplumlarda inkontinans tedavisi, sağlık giderleri içinde önemli bir yer tutar(46).

Üriner inkontinansın prevalansı, araştırılan farklı popülasyonlar ve kullanılan tanı kriterlerine göre çok geniş bir varyasyon gösterse de, tüm kadın popülasyonu için ortalama %20 gibi bir prevalans bildirilmektedir. Ancak, üriner inkontinans yakınmasında belirgin bir bildirim eksikliği olduğu göz önüne alınırsa tüm kadınlar için gerçeğe en yakın prevalansın %30 dolayında olacağı hesaplanmaktadır(2).

Yaşamı tehdit eden bir sorun olmasa da, üriner inkontinans devamlı ıslaklık ve irritasyondan kaynaklanan rahatsızlık, özellikle Müslüman toplumlarda istemsiz abdest bozulması nedeni ile dini görevlerin yerine getirilememesi ve bunlar bağlı depresyona varan emosyonel sorunlara neden olabilmektedir(2). Ayrıca hastaların seksüel yaşamlarının, günlük iş ve ev içi aktivitelerinin etkilendiği, sosyal ve fizik aktivitelerinin hatta sıvı alımlarının bile kısıtlandığı bilinmektedir. Bununla birlikte yukarıda da değinildiği gibi, yaşlılık döneminde kadınların hastane ve bakım evlerine yatırılmasının en sık nedenlerinden biri olması ve kullanılan hijyeni pedlerden dolayı önemli bir ekonomik problem olarak gündeme gelmektedir(47). Bu nedenle üriner inkontinans belirli bir yaştan sonra kaçınılmaz olarak gelişen ve tedavi edilmesi gereksiz veya tedavi edilemez bir sorun olarak görülmemelidir. Yaşamın hangi döneminde olursa olsun üriner inkontinans mutlaka bir sağlık sorunu olarak ele alınmalı, gerekli ürojinekolojik değerlendirme yöntemleri ile altında yatan patofizyolojik ortaya konularak inkontinans tipi belirlenmeli ve etkin yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Kognitif bozukluklar, Alzheimer hastalığı gibi ve fiziksel immobilité, Parkinson hastalığı gibi, direkt olarak inkontinansa neden olmasa bile klinik problemi ciddi oranda artırabilen önemli komorbid durumlardır. Ayrıca kalp yetmezliği, venöz yetmezlik, diyabet, diabetes insipidus, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) gibi

durumlardan kaynaklanan idrar yolu enfeksiyonu, atrofik vulvovajinit, fekal impaksiyon, aşırı sıvı yükü gibi faktörler inkontinansı tetikleyebilir.

Klinik perspektiften bakıldığında inkontinans hem bir semptomu, hem bir bulguyu hem de bir durumu ifade eder. Hastanın istemsiz idrar kaçırmaları bir semptom, idrar kaçağının objektif olarak gösterilmesi bir bulgu, klinik ve ürodinamik tetkiklerle gösterilen altta yatan patofizyolojik süreç ise bir durumdur(48).

2.3.2. Üriner İnkontinans Sınıflandırması

Üriner inkontinans altta yatan patofizyolojilere göre daha çok gruba ayrılabilirse de, hastaların yaklaşık %95'inde üriner inkontinansa neden olan iki önemli sorun üretral sfinkterik yetmezlik (ürodinamik stres inkontinans) ve dolum fazında istemsiz oluşan detrusor kontraksiyonlarıdır(detrusor overaktivitesi)(49,50).

Üriner inkontinansa neden olan mesane patolojileri; detrusor overaktivitesi ve düşük mesane kompliansıdır. Detrusor overaktivitesi, istemsiz detrusor kasılmalarını ifade eden genel bir tanımdır. Detrusor hiperrefleksisi, nörolojik bir sorundan kaynaklı istemsiz kontraksiyonları ifade eder. Detrusor instabilitesi ise nörolojik bir bozukluk olmaksızın gerçekleşen istemsiz detrusor kontraksiyonları için kullanılan bir terimdir. Eğer altta yatan nörolojik bir problem olup olmadığı bilinmiyor ise, detrusor overaktivitesi terimini kullanmak uygun olacaktır. Düşük mesane kompliansı, mesane dolum fazında detrusor basıncında anormal bir artışın olduğu, bozuk bir volüm/mesane içi basınç ilişkisini ifade eder.

Sfinkter bozuklukları, kadınlarda fonksiyonel ya da anatomik olarak sınıflandırılabilir. Fonksiyonel olarak üretral hipermobilete ve intrinsik sfinkterik yetmezlik olarak iki ana başlıkta incelenebilir(51). Üretral hipermobilete pelvik taban desteğinin yetersizliğinden kaynaklanan temel bir bozukluktur. Bu güçsüzlük, abdominal basınç arttığında mesane boynu ve proksimal üretranın rotasyonel olarak aşağı inmesine neden olur. Aynı anda üretra açılırsa bu durum stres inkontinans ile sonuçlanır. İnkontinansı olmayan birçok kadında da üretral hipermobilete mevcuttur(52). Bu nedenle inkontinans gösterilmeden, sfinkterik bozukluk teşhisi için üretral hipermobiletenin varlığı yeterli değildir.

İntrinsik sfinkterik yetmezlik, üretral sfinkterin kendisinden kaynaklanan bir fonksiyon bozukluğudur. En aşikar formunda (tip 3 stres inkontinans) istirahatte iken mesane boynu açıktır ve bu formu düşük bir Valsalva kaçak noktası basıncı ile karakterizedir. Bununla birlikte sfinkterik inkontinansı olan tüm hastalarda intrinsik

sfinkterik yetmezlik çeşitli derecelerde mevcut olabilir çünkü normal üretra abdominal basıncın şiddetinden ve rotasyonel olarak aşağı inmesinden bağımsız olarak kapanmaya çalışacaktır. Aşkar intrinsik sfinkterik yetmezlik genellikle geçirilmiş inkontinans cerrahisine sekonder ya da torakolumbar sinirleri etkileyen nörolojik lezyonlarda görülür. Fakat daha yaşlı kadınlarda altta yatan bir sebebe bağlı olmaksızın görülebilir.

Stres inkontinansın anatomik sınıflaması ise şu şekildedir:

Tip 0: Stres inkontinans için tipik şikayetleri olan fakat klinik ve ürodinamik değerlendirmelerde idrar kaçağı saptanamayan hasta grubudur. Video-ürodinamik çalışmada mesane boynu ve proksimal üretra istirahatte kapalıdır ve simfisis pubis alt sınırı seviyesinde veya daha üzerinde yerleşimlidir. Stres sırasında mesane boynu ve proksimal üretra aşağı iner ve açılır. İnkontinansın gösterilememesinin muhtemel nedeni muayene sırasında eksternal üretral sfinkterin anlık istemli kontraksiyonudur.

Tip I: İstirahatte mesane boynu ve proksimal üretra kapalıdır ve simfisis pubisin alt sınırının üzerinde yerleşimlidir. Stres anında mesane boynu ve proksimal üretra açılır, 2 cm'den az olmak üzere aşağı iner ve artmış abdominal basınç durumunda üriner inkontinans gözlenir. Sistosel yoktur ya da hafiftir.

Tip IIa: İstirahatte mesane boynu kapalıdır ve simfisis pubis alt sınırının üzerinde yerleşimlidir. Stres anında mesane boynu ve proksimal üretra açılır ve sistoüretrosel için karakteristik rotasyonel aşağı inme gerçekleşir. Üriner inkontinans artmış abdominal basınç periodlarında belirgindir.

Tip IIb: İstirahatte mesane boynu kapalıdır ve simfisis pubis alt sınırının seviyesinde ya da altında yerleşimlidir. Stres anında mesane boynudaha fazla aşağı inebilir ya da inmeyebilir fakat proksimal üretra açılır ve inkontinans gelişir.

Tip III: Detrusor kontraksiyonu olmaksızın istirahatte mesane boynu ve proksimal üretra açıktır. Proksimal üretra sfinkter olarak görev yapmaz. Yerçekiminin neden olduğu ya da intravezikal basınçtaki minimal artışlardan kaynaklanabilen belirgin idrar kaçağı vardır.

2.3.3. Üriner İnkontinansın Semptom ve Bulguları

Üriner inkontinansı mevcut olan hastaların en sık başvuru semptomları ve değerlendirme sonrası saptanan bulgular şunlardır:

Urge inkontinans: Ani ve şiddetli idrar hissi sırasında istemsiz idrar kaçırmadır. Pek olası olmamakla birlikte muayene sırasında ani ve şiddetli idrar hissi

ile hastanın idrar kaçırdığı gösterilirse bu urge inkontinans bulgusudur. Detrusor overaktivitesine bağlı olarak ortaya çıkar.

Stres inkontinans: Hastanın öksürmekle, hapşırarak, spor aktiviteleri sırasında ya da ani pozisyon değişiklikleri ile idrar kaçırmaya, stres inkontinans semptomudur. Öksürük, hapşırık, fiziksel eforla senkronize olarak üretradan idrar kaçağını gözlemlemek ise bir bulgudur. Sfinkter bozuklukları ya da fiziksel aktivite ile tetiklenmiş detrusor overaktivitesi bu durumun sebebi olabilir.

Bilinçsiz inkontinans: Ani ve şiddetli idrar hissi ya da stres olmaksızın istemsiz idrar kaçırmadır. Detrusor overaktivitesi, sfinkter bozukluğu, overflow ya da ekstra üretral inkontinans altta yatan sebep olabilir.

Sürekli kaçak: Hastanın yakınması sürekli istemsiz idrar kaçırmadır. Muayene sırasında bulgu olarak sürekli idrar kaçırmaya gözlenir. Sfinkter bozukluğu veya ekstra üretral inkontinansa bağlı olabilir.

Nokturnal enüresis: Sadece uyku esnasında meydana gelen idrar kaçırmadır. Sfinkter bozukluğu, detrusor overaktivitesi ve ekstra üretral inkontinansa görülebilir.

Postvoid (işeme sonrası) damlama: Hastanın yakınması işeme sonrası idrar damlamasıdır. Altta yatan sebep kesin olarak bilinmemekle birlikte, erkeklerde sfinkterin distalinde üretrada kalan, kadınlarda ise vajinada ya da üretral divertikülde kalan idrar olabileceği düşünülmektedir.

Overflow (taşma) inkontinans: Yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Bir semptom değildir fakat üriner retansiyonla birlikte inkontinansın gözlenmesiyle bulgu verebilir. Bozulmuş detrusor kontraktilesi veya mesane çıkım obstruksiyonunun eşlik edebildiği detrusor instabilitesi ya da sfinkterik bozukluklar altta yatan neden olabilir.

2.3.4. Üriner İnkontinans Hastalarının Tanısal Değerlendirmesi

Tüm sağlık sorunlarında olduğu gibi ürojinekolojik hasta değerlendirmesinde de sırası ile hasta öyküsü, hasta muayenesi, klinik ürojinekolojik ve laboratuvar ürodinamik testlerden ve bazı görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. Hasta öyküsü, hastanın üriner yakınması, medikal, cerrahi ve ilaç kullanımı ile ilgili özgeçmişini; hasta muayenesi ise hastanın genel sistemik fizik, lokal genitoüriner ve nörolojik tarama muayenelerini içerir. Hastadan rutin laboratuvar tetkikleri, idrar analizi, idrar kültürü ve böbrek fonksiyon testleri istenebilir. Pozitif idrar kültür sonuçları öncelikle uygun, etkin antibiyotikler ile tedavi edilmelidir fakat persistan bakteriürisi ya da tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalara antibiyotik basısı altında invaziv tetkikler

yapılması gerekebilir. Hematüri ise üriner sitolojik çalışmalar, piyelografi ve sistoüretroskopi ile değerlendirilmelidir.

Öykü: Hasta öyküsü alınırken primer üriner yakınmaya yönelik olarak, üriner inkontinansın başlangıcı, gelişimi, şiddeti ve inkontinansın başlamasına ya da artmasına neden olan etkenler araştırılır. Üriner inkontinansın hastanın sosyal yaşamına etkisi ve hijyenik bir sorun olup olmadığı soruşturulur. Hastanın günde ve geceleri kaç kez idrara çıktığı, ne kadar süre iki miksiyon arasında rahatça bekleyebildiği sorgulanır. Hastanın ani ve şiddetli idrar hissi ile mi, öksürüp hapşirmekle, aniden ayağa kalkma ya da egzersiz nedeni ile artan abdominal basınçla mı idrar kaçırdığı, idrar kaçırma sırasında bunun farkında olup olmadığı sorulur. Hastanın idrar kaçırmasının birkaç damla ile sınırlı mı yoksa çamaşırlarını ıslatacak kadar mı olduğu, korunmak için ped kullanıp kullanmadığı, bu pedlerin ıslanma dereceleri ve ne sıklıkla değiştirildiği sorgulanır. Hastanın yakınmasına yönelik daha önce bir sağlık hizmeti alıp almadığı, aldıysa önceden konulan tanılar ve bu tanılar için uygulanan tedavi yöntemleri ve hastanın bu tedavilerden yarar görüp görmediği belirlenir.

Üriner inkontinansın patofizyolojisinde rol oynayabilecek genitoüriner faktörlerin araştırılması amacı ile detaylı obstetrik, jinekolojik ve ürolojik öykü alınırken, genito-üriner sistem dışı etkenlere yönelik olarak medikal ve nörolojik hastalıklar, cerrahi tedaviler ve ilaç kullanımı ile ilgili özgeçmiş değerlendirilir.

Obstetrik öyküde üriner stres inkontinans için risk faktörü kabul edilen fazla vajinal doğum sayısı kadar uzamış doğum eylemi, iri bebek doğumu ve operatif doğum öyküsü soruşturulur. Jinekolojik öyküde mesane kapasitesini azaltıp mesane içi basınç artışına neden olabilecek pelvik kitle, asit, şiddetli endometriosis ya da pelvik enfeksiyon öyküsü araştırılır.

Öyküde özellikle abdominal veya vajinal jinekolojik operasyonlar mutlaka araştırılmalıdır. Radikal histerektomiler alt üriner sistem denervasyonu sonucu üriner inkontinansa neden olabilirken, pelvik abse, şiddetli endometriosis ve jinekolojik kanserler nedeniyle yapılan geniş ve zor histerektomiler sonrası gelişen pelvik adezyonlar mesane kapasitesini azaltarak ya da üriner fistül gelişimine neden olarak üriner inkontinansla sonuçlanabilir. Vajinal cerrahi girişimler yine üretral sfinkter denervasyonu ve periüretral fibrozis sonucu internal üretral sfinkter yetmezliği ya da

üretal striktür ve mekanik üretal obstruksiyon sonucu üriner retansiyon ve ardından gelişen taşma inkontinansına neden olabilmektedir.

Hastanın medikal özgeçmişinden belirlenen kronik karın içi basınç artışına yol açan kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, kronik konstipasyon ve obezite stres inkontians patofizyolojisinde rol oynayabileceği gibi aşırı diürece yol açan diabetes mellitus, kalp ya da böbrek yetmezliği indirekt etki ile üriner inkontinansa yol açabilmektedir. Disk hernisi, serebrovasküler hastalık, Parkinson, multipl skleroz, diabetes mellitus gibi santral ya da periferik sinir sistemi fonksiyonunu bozan hastalıklar alt üriner sistem innervasyonunu etkileyerek üriner inkontinansa neden olabilmektedir.

Özellikle yaşlı hastalarda ilaç öyküsü çok önemlidir. Alt üriner sistem nöromodülasyonunu bozan bazı ilaçlar direkt ya da indirekt etki ile üriner inkontinans gelişiminde rol oynamaktadır. Diüretikler artan idrar volümü, benzodiazepinler sedasyon ve konfüzyona bağlı inkontinansa neden olabilmektedir. Kolinergik ilaçlar detrusor kası aktivitesini artırarak inkontinansa yol açabilmektedir. Antipsikotik, antidepresan ilaçlar, opiatlar, antiparkinson ve spazmolitik ajanlar antikolinergik etkileri ile üriner retansiyon sonrası gelişen taşma inkontinansına, antihipertansif ilaç olarak kullanılan α adrenerjik blokörler üretal sfinkterik yetmezliğe neden olabilmektedir.

Fizik muayene: Hastalar alt üriner disfonksiyona neden olabilecek nörolojik, endokrin, metabolik vepsikolojik sorunlar yönünden araştırılmalıdır. Hastaların genel aktivitelerine ve mobilitelerine engel olabilecek kas ve iskelet sistemine ya da nörolojik sisteme ait sorunlar inkontinansın altında yatan tek neden olabilir. Hastanın mental durumu değerlendirilmelidir. Miksiyon bozukluğu; hastanın dezoryante olması, miksiyon isteği için iletişim kuramaması ya da hastaya miksiyon yapması söylendiğinde anlayamamasına bağlı olabilir ya da bunlar nedeni ile daha kötü hale gelmiş olabilir. (53,54)

Duyu muayenesi omurilik yaralanmalı hastalarda yaralanma düzeyini belirlemeye odaklanmalıdır. Özellikle lezyon düzeyi T6 üzerinde ise otonomik disrefleksi riski açısından bunun belirlenmesi önemlidir. Sakral duyu muayenesi, sakral miksiyon merkezinin afferent kolunu (pudental sinir) değerlendirir. Ellerde ve ayaklarda ağrı ve yüzeysel duyu hissinin kaybı periferik nöropatiyi düşündürür(53).

Motor değerlendirmede omurilik yaralanmalı hastalarda yaralanma düzeyi ve

komplet olup olmadığı saptanır. El fonksiyonu, üst ve alt ekstremitte spastisitesi, oturma, ayakta durma ve ambulasyon durumu değerlendirilmelidir. Anal sfinkter tonusunun belirlenmesi, lezyonun lokalizasyonu hakkında yardımcı olur. Anal sfinkter tonusunun azalması veya yokluğu sakral veya periferik sinir lezyonunu, artması ise suprasakral lezyonu düşündürür. İstemli anal kontraksiyonun olması, sakral innervasyonun varlığını ve bu innervasyonun suprasakral devamlılığını gösterir (53,54).

Nöroürolojik değerlendirmeye yardımcı kutanöz refleksler kremasterik refleks (L1-L2), bulbokavernöz refleks (S2-S4) ve anal reflektir (S2-S4). Bu kutanöz reflekslerin yokluğu piramidal traktus lezyonu ya da periferik lezyonu düşündürür.

Genitoüriner sistem muayenesi iyi bir ışık altında vulvanın inspeksiyonu ile başlamalıdır. Vulvanın uzun süredir idrar ile temasta olduğunu düşündüren vulvar deride ödem, eritem ve eksskoriasyon üriner inkontinansın bir bulgusu olarak kabul edilebilir. Spekulum muayenesinde vajende atroji, ödem, eritem, akıntı, önceden geçirilmiş travma ya da operasyon skarı ve özellikle fistül bulgusu olan posterior fornikse idrar göllenmesi araştırılır. Histerektomi öyküsü olanlarda bu fistüllerin en sık görüldüğü yer olan vajen kafi iyi gözlenmeli, ıkınma sırasında buradan idrar kaçağı aranmalıdır. Vajen muayenesi yapılırken Valsalva manevrası yaptırılarak uterus ya da vajen kubbe desensusu, rektosel, sistel, üretrosel, mesane boynu mobilitesi, üriner divetrikül ve fistül araştırılır. Bimanuel muayenede uterus, mesane, üretra ve adneksiyal yapıların durumu araştırılırken yine valsalva manevrası sırasında pelvik yapılara destek olan dokulardaki relaksasyonun varlığı ve derecesi belirlenmeye çalışılır. Rektal tuşe ile enterosel ya da rektoselin varlığı ve anal sfinkterin tonusu incelenir.

Vajinal muayene esnasında mesane hem boş (pelvik organların kontrolü için) hem de dolu (inkontinans ve prolapsusun kontrolü için) olarak değerlendirilmelidir. İnkontinansın gözlemlenebilmesi için hastanın mesanesi dolu ve hasta litotomi pozisyonunda iken hastadan öksürmesi istenir. Üretral hipermobilitenin derecesi Q-tip testi ile değerlendirilir. Q-tip testi tip I stres inkontinansı tip II'den ayırmak için kullanılan bir metoddur fakat artık sistoüretrogramlar bu amaçla kullanılmaktadır.

Ayrıca üriner inkontinansın gelişimine katkıda bulunmasının yanında tedavi yöntemi seçimini de etkileyebileceği için pelvik relaksasyon ve eşlik eden diğer jinekolojik problemlerin belirlenmesi için dikkatli bir jinekolojik ve alt üriner sistem

muayenesi şarttır. Özellikle anterior sistosel de (üretrosel) denilen mesane boynu ve proksimal üretranın aşırı mobilizasyonu ile gerçek (posterior) sistosel olarak bilinen mesane tabanının vajene herniasyonunun birbirinden ayrılması önemlidir. İlkinde üriner inkontinans gelişebilirken, ikincisinin inkontinansla direkt ilişkisinin olmadığı bilinmektedir. Üriner stres inkontinansı (ÜSİ) olanların yaklaşık %75'inde gerçek sistosel saptanırken, orta ya da ileri derecede sistoseli olanların ancak yarısında ÜSİ görülmektedir.

Pesseri mevcut olan hastalar pesserle ve pessersiz olarak değerlendirilmelidir. Pesser yerinde iken dolu mesane ile stres inkontinansın olup olmadığı, pesser çıkarılarak prolapsus düzeyi görülmelidir. Bazen ciddi prolapsusu olan hastalarda pesser çıkartıldıktan sonra saatler sonra dahi desteğin devam ettiği görülür. Bu hastalarda pesser çıkartılmasından sonra defekti görebilmek için bazı manevralara ihtiyaç duyulur. Buna alternatif olarak hastanın pesseri çıkartılarak hasta eve gönderilip günlük aktiviteleri sırasında prolapsusu oluştuğunda tekrar başvurabilir. Vajina uygun olmayan pesserin neden olabileceği herhangi bir erozyon ya da pudental sinir hasarı açısından muayene edilmelidir. Pudental sinir hasarı paravajinal ve perianal anestezi, bulbokavernöz refleksin kaybolması, azalmış anal sfinkter tonusu ve artan prolapsus ile bulgu verir(55).

Spesifik ürojinekolojik testler: Üriner inkontinanslı hastalarda ürodinamik tetkiklerin yanı sıra boya testi, ped testi, Q-tip test, pelvik taban kaslarının gücünü değerlendirmek için dijital palpasyon ve perineometri gibi tanısal yöntemler klinisyene önemli bilgiler vermektedir.

Boya testinde, olguya idrarın rengini değiştirecek bir ilaç verilerek pedin renginin değişmesi idrar kaçırmanın bulgusu olarak kabul edilir. İdrar rengini değiştirmek için metilen mavisi, indigo carmine ve phenazopyridine hydrochloride kullanılır. Test sırasında pedin az miktarda renklenmesinin her zaman idrar kaçağını göstermediğini unutmamak gerekir(56). Boya testleri özellikle fistül araştırmak açısından oldukça faydalıdır. Vajinaya üç adet gazlı bez yerleştirilir ve mesane metilen mavisi ile renklendirilmiş serum fizyolojik ile 400 ml doldurulur. 30 dakika boyunca hastanın dolaşması sağlanır. Olguda introitusa yakın gazlı bezlerin boyalı olmayıp, içerideki gazlı bezlerin boyalı olması vezikovajinal fistül açısından değerli bir bulgudur. Mesanenin metilen mavili serum fizyolojik ile doldurulup, oral phenazopyridine hydrochloride verilerek üretrovajinal ve vezikovajinal fistül ayrımı

yapılabilir. Pedin mavi boyanması vezikovajinal, turuncu boyanması üreterovajinal fistül bulgusu olarak değerlendirilmelidir.

Ped testi, inkontinanslı olgularda idrar kaçırma miktarını derecelendirmek için duyarlı, ucuz ve kolay yapılan bir test olarak pratik klinik değerlendirmede faydalıdır. Ped testin birçok değişik formları vardır. İnkontinansı objektif olarak değerlendirmek için ağırlık ölçümlü ped testi kullanılır. Hasta tarafından kullanılmadan önce ped tartılır, kullanması için verilir ve belli bir zaman sonra tekrar tartılarak aradaki farka göre inkontinans derecelendirilir. Klinik çalışmalarda karşılaştırma yapabilmek için ped testin tekrarlanabilir ve güvenilir olması gerekir. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) ped testini standardize etmiştir. Bir saatlik (kısa dönem) ped testinde; teste hasta idrara gönderilmeden başlanır, ped önceden tartılır. 15 dakikada hasta 500 ml, içinde sodyum olmayan sıvı tüketir, 30 dakika boyunca yürür, merdiven çıkar, 10 defa oturup kalkar, 10 defa öksürür, 1 dakika yerinde koşar, 5 kere eğilir, 1 dakika el yıkar ve sonrasında ped tekrar tartılır. Pedin ağırlığındaki artışın 1 gr' dan az olması kesin kuru, 2-10 gr arası hafif-orta inkontinans, 10-50 gr arası şiddetli kontinans, 50 gr' dan fazla olması çok şiddetli inkontinans olarak değerlendirilir.

Q-tip testi, üretral hipermobilityi değerlendirmek için 1971 yılında Crystle ve arkadaşları tarafından tarif edilen basit ve ucuz bir testtir(57). Pamuk uçlu bir aplikatör üretradan mesaneye uygulanır. Aplikatör mesaneye girdikten sonra rezistans gösterdiği noktaya yani mesane boynuna kadar geri çekilir. Q tip aplikatörünün doğru yerleştirilmesi çok önemlidir. Aplikatör üretrovezikal bileşkede olmalıdır, mesaneye veya midüretral yerleştirilmesi sonucu değiştirecektir. İstirahat halinde horizontal açı kaydedilir. Sonra hastadan ıkmaması istenir ve rotasyon derecesi ölçülür. Hipermobilitate istirahat sırasında ve ıkmama sırasındaki açı farkının 30 dereceden fazla olmasıdır.

Dijital palpasyon ve perineometride ise pelvik taban kas gücü değerlendirilir. Pelvik taban kaslarının değerlendirilmesi vajinal yoldan yapılır. Hekim vajinal muayene sırasında sağ ve sol levator kaslarını palpe eder, kas kitlesini ve simetrisini araştırır. Pelvik taban kaslarının gücü dijital vajinal palpasyonla litotomi pozisyonunda yapılır ve modifiye Oxford skalası ile kaydedilir. Bu skalaya göre;

- 0/5 kontraksiyon yok
- 1/5 1 sn'nin altında kontraksiyon
- 2/5 1-3 sn kontraksiyon, parmaklar eleve edilemez.
- 3/5 4-6 sn kontraksiyon, parmaklar eleve edilebilir, 3 kez tekrar edilebilir.

4/5 7-9 sn kontraksiyon, parmaklar eleve edilebilir, 3 kez tekrar edilebilir.

5/5 9 sn süreyle, elevasyonla birlikte hızlı kontraksiyon ve 4 veya daha fazla tekrar edilebilir.

Dayanıklılık maksimum kontraksiyon süresi ve adele yorgunluğu olmadan hasta tarafından bu kontraksiyonların kaç kez yapıldığı ile ölçülür. Pelvik taban kaslarının kontraktilesini değerlendirmede dijital muayene ile vajinal perineometri arasında iyi korelasyon bulunmuştur. Menapoz durumu, parite ve genital hiatus açıklığı korelasyonu etkilememektedir(58, 59).

2.4. Ürodinamik Testler

Ürodinamik tetkikler alt üriner sistem fonksiyonlarını incelemeye kullanılan altın standard tetkiklerdir. Miksiyon disfonksiyonuna ilişkin objektif bilgi sağlar. Ürodinami, alt üriner traktusun fonksiyon ve disfonksiyonlarının araştırılması amacıyla yapılır. Üriner traktustan idrarın transportu, depolanma ve boşaltılmasıyla ilgili dinamik çalışmaları kapsar. Hastanın mevcut yakınmalarına patofizyolojik bir açıklama sağlamak amacıyla ürodinamik incelemelerden yararlanır. Miksiyonla ilgili bozuklukların tanı ve tedavisinde miksiyonun depolama ve boşaltma fazları sırasında mesane ve üretra fonksiyonunu ayrı ayrı düşünmek gerekir. Normal miksiyonda depolama fazı sırasında mesane gevşer, üretra kasılır, boşaltma fazı sırasında ise mesane kasılır, üretra gevşer. Bu nedenle, kişideki bozukluk depolama ya da boşaltma fazı sırasında mesane ya da üretranın davranışından kaynaklanabilir(60).

Ürodinamik incelemeler:

- Sistometri-sfinkter elektromiyografisi (EMG)
- Üroflowmetri
- Üretral basınç çalışmaları
- Basınç-akım çalışmaları
- Video-ürodinamik değerlendirme
- Ambulatuvar ürodinami

Ürodinamik incelemeler yapılmadan önce prosedür hastaya açıklanmalıdır. Yeterli öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve mümkünse 3 günlük miksiyon günlüğü istenmelidir. Ürodinamik inceleme öncesi kişinin barsakları boş olmalıdır. Çünkü feçese bağlı rektal kontraksiyonlar kaydedilebilir. İncelemeler idrar yolu enfeksiyonu varlığında ertelenmeli ve ideal olarak yakın zamanda yapılmış sistoskopi gibi bir girişimden hemen sonra yapılmamalıdır. Birçok farmakolojik ajan detrusor ya

da sfinkter fonksiyonunu etkileyebilir. Hastalar bu ilaçları bırakmalı ya da bunların ürodinamik inceleme sonuçları üzerine olan etkisi dikkate alınmalıdır.

Kalp kapak protezi, mitral valv prolapsusu, eklem protezi olan hastalara parenteral antibiyotik profilaksisi yapılması gerekir(61). Rutin oral profilaktik antibakteriyel ilaçların ürodinamik inceleme öncesi mutlak verilmesi gerekmez, ancak idrar yolu enfeksiyonu için riskte olanlar genellikle tetkikten sonra 24-48 saat tedavi edilir.

2.4.1. Sistometrografi (CMG)

CMG ürodinamik incelemelerin temelini oluşturur. CMG miksiyonun hem depolama hem boşaltma fazları sırasında mesane ve üretranın fonksiyonunu incelemek için yapılır. Sistometri terimi yaygın olarak miksiyon siklusunun doluş fazının ürodinamik incelemesini tanımlamak için kullanılır. Doldurma sistometrisi, mesanenin basınç/hacim ilişkisinin mesanenin doldurulması sırasında ölçüldüğü metottur (1).

CMG sırasında hasta uyanık olmalı, sedasyonda olmamalı ve alt üriner traktusun fonksiyonunu etkileyecek herhangi bir ilaç almamalıdır. Mesaneyi doldurmak için gaz olarak CO₂ ya da sıvı olarak su, salin ya da radyografik kontrast madde kullanılabilir. Sıvı CMG'nin avantajı, mesanenin fizyolojik bir şekilde doldurulmasıdır. Sıvı aynı zamanda üriner inkontinansın saptanmasını sağlar ve sistometrinin miksiyon incelemesiyle devamına olanak verir. Kontrast madde kullanılırsa video-ürodinamik inceleme yapılabilir. CMG hasta supin pozisyondayken, oturur ya da ayaktaiken, laboratuarda ya da ambulatuvar ortamda yapılabilir.

Mesane bir yandan doldurulup diğer yandan basınç ölçüleceği için bir kanalından basınç ölçmeye, diğer kanalından infüzyon yapmaya uygun çift lümenli kateter gerekir. Basınç ölçümünü doğru yapabilecek ve arzu edilen hızda infüzyon sağlayabilecek en küçük çapta kateterler seçilmelidir. Aynı amaçlar için iki farklı ince kateter de kullanılabilir. Aynı anda üretral basıncı ölçmeye yarayan ayrı bir üçüncü kanalı olan kateterler de mevcuttur.

Kateterler veya kateter steril koşullarda, tercihen anesteziiksiz bir lubrikant aracılığı ile mesaneye yerleştirilir. Varsa rezidüel idrar kaydedilir. Kateterler flasterle perineye tesbit edilir. Daha sonra kateterlerden biri infüzyon pompasından gelen tüpe, diğeri ise basınç algılayıcısına bağlı tüpe bağlanır. Basınç ölçümlerinin doğru yapılabilmesi için 0 referans noktası olarak simfisis pubis üst seviyesi alınır. İşlem

sırasında pozisyon değişikliği gerekirse referans noktası simfisis pubis olmak üzere tüm basınçlar sıfırlanmalıdır.

Sadece mesane içi basıncın ölçüldüğü sistometri *tek kanallı ürodinami* adını alır. Ancak bu durumda hastanın hareketleri veya intraabdominal basınç artışlarından doğan basınç değişikliği göz ardı edilecektir. O nedenle abdominal basıncın da aynı anda ölçüldüğü *multikanal ürodinami* tercih edilir. İntravezikal basınç yükselmelerinin detrusordaki basınç artışına mı, yoksa karın içi basınç artışına mı bağlı olduğunu anlamak için abdominal basıncı ölçmeye yarayan bir abdominal basınç probu yerleştirilir. Bunun için genellikle rektum tercih edilir. Vajen de kullanılabilir, ayrıca rektumu alınmış hastalarda kolostomi, ileostomi stomaları da kullanılabilir.

EMG ölçümü için yüzey elektrotları yerleştirilmeden önce perine kıllardan arındırılmalı ve alkolle temizlenmelidir. İğne elektrotları kullanılacaksa kadında üretral meanın her iki yanından 1-2 cm ilerletilir, ağrının az olması için transvajinal yol da tercih edilebilir(62).

Dolum için kullanılacak serum fizyolojik vücut ısısında olmalıdır. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) artık doluş hızlarını yavaş, orta ve hızlı şekilde ayırmayı önermemektedir. Sistometri dolum hızına göre;

<10 ml / dk yavaş dolum

10-100 ml/dk orta dolum

>100 ml /dk hızlı dolum sistometrisi olarak sınıflandırılır. Uygulamada hemen tüm incelemeler orta doluş hızıyla yapılmaktadır. Maksimum fizyolojik dolum hızı ise vücut ağırlığı / 4 ml/dk olarak kabul edilir(63).

Mesanenin depolama fonksiyonu aşağıdakilere göre tanımlanmalıdır:

I-Mesane duyumu

II-Detrusor aktivitesi

III-Mesane kompliansı

IV-Mesane kapasitesi

I-Mesane duyumu

İlk mesane duyumu: Mesanenin dolduğunu ilk farkettiği his olarak tanımlanır.

İlk miksiyon yapma isteği: Hastayı ilk uygun anda miksiyon yapmayagötürecek histir. Ancak eğer gerekiyorsa miksiyon geciktirilebilir.

Kuvvetli miksiyon yapma isteği: İdrar kaçırma korkusu olmadan devamlı olarak idrar

yapma isteği olarak tanımlanır.

Mesane duyumu ile ilgili tanımlamalar:

Artmış mesane duyumu: Düşük mesane volümünde ortaya çıkıp devam eden, erken ilk mesane duyumu (ya da erken miksiyon isteği) ve/veya erken kuvvetli miksiyon yapma isteğidir. Hastanın mesane duyumunun değerlendirilmesi subjektiftir .

Azalmış mesane duyumu: Mesanenin doluşu boyunca duyumun azalması olarak tanımlanır.

Nonspesifik mesane duyumu: Doluş sistometrisi sırasında örneğin abdominal dolgunluk ya da vejetatif semptomlar hastayı mesane doluşunun farkında olmasını sağlayabilir.

Urgency: Doluş sistometrisi sırasında ani ortaya çıkan miksiyon yapma isteği. ICS artık motor urgency, sensoriyel urgency terimlerinin kullanımını önermemektedir (1).

II-Doluş sistometrisi sırasında detrusor aktivitesi

Hastaya miksiyon için izin verilmesinden önce ortaya çıkan detrusor aktivitesi “istemsiz detrusor aktivitesi” olarak adlandırılır. Normal detrusor fonksiyonu mesanenin basınçta çok az ya da hiçbir değişiklik olmadan dolmasına izin verir. Provakasyona rağmen hiçbir istemsiz fazik kontraksiyon ortaya çıkmaz.

Detrusor overaktivitesi, mesanenin doluş fazı sırasında spontan ya da provake edilmiş olabilen istemsiz detrusor kontraksiyonlarının gözlenmesiyle karakterizedir. Provakatif manevralar ürodinami sırasında detrusor overaktivitesini provake etmek için kullanılan örneğin hızlı doldurma, soğuk madde kullanma gibi tekniklerdir.

Sistometride dolum sırasında gözlenebilecek tüm basınç artışları inkontinansa neden olsun ya da olmasın detrusor overaktivitesi olarak adlandırılır. Sistometri sırasında kaçağın eşlik ettiği veya etmediği, genellikle çok sayıda basınç artışı olursa "fazik detrusor overaktivitesi", sistometri sonunda inkontinansla sonuçlanan tek bir kontraksiyon varsa "terminal detrusor overaktivitesi" olarak adlandırılır. İstemsiz kontraksiyonların sayısı, hangi volümlerde meydana geldiği, şiddeti, inkontinansa yol açıp açmadığı ve hasta tarafından engellenip engellenmediği raporda bildirilmelidir.

III-Doluş sistometrisi sırasında mesane kompliansı

Mesane kompliansı, mesane volümündeki değişikliklerle detrusor basıncındaki değişiklik arasındaki ilişkiyi tanımlar. Konvansiyonel doluş sistometrisi sırasında düşük mesane kompliansının gözlenmesi genellikle nisbeten yüksek doluş hızıyla ilişkilidir. Mesane ambulator ürodinamde olduğu gibi fizyolojik hızlarda dolduğunda

düşük komplians insidansı belirgin olarak azalır. Komplians, volümdeki değişikliği bu sırada detrusor basıncında meydana gelen değişikliğe bölerek hesaplanır ve ml/cmH₂ şeklinde ifade edilir. ICS komplians hesabı için 2 standart noktanın kullanılmasını önermektedir:

a-Mesane doluşu başladığındaki detrusor basıncı ve buna karşı gelen mesane volümü.
b-Sistometrik kapasitedeki ya da idrar kaçırmaya yol açan herhangi bir detrusor kontraksiyonunun başlamasından hemen önceki detrusor basıncı ve buna karşı gelen mesane volümü.

Detrusor overaktivitesi olan olgularda komplians azalmıştır. Kompliansı düşük olan mesanelerde sistometrik kapasite de düşük olacaktır. Böyle mesanelerde sistometri sırasında mesane içi basıncında hızlı yükselme görülür ve detrusor kontraksiyonu veya intraabdominal basınç artışı olmaksızın hasta idrar kaçırabilir. Kaçağın oluştuğu basınç "detrusor kaçak noktası basıncı / detrusor leak point pressure" (DLPP) adını alır ve kaydedilir.

Komplians ölçümünde sistometri eğrisinin bütünü değerlendirilir. ICS, kompliansı normal, artmış veya azalmış olarak sınıflamayı önermektedir. Kompliansın azaldığı durumlarda sistometri sırasında basınç düşük infüzyon volümlerinden itibaren hızla yükselmeye başlar ve anatomik mesane kapasitesine ulaşmadan hastada şiddetli sıkışma hissi oluşabilir ve idrar kaçırmaya meydana gelir.

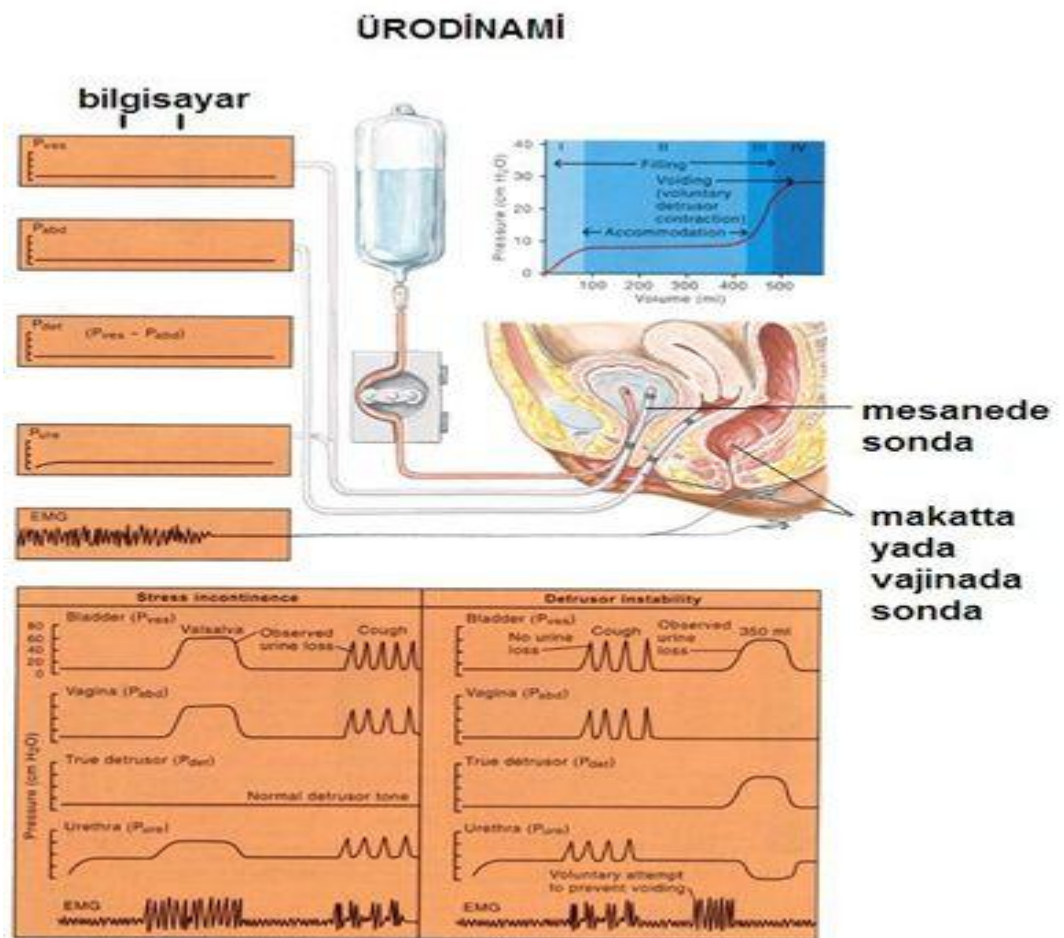
IV-Mesane kapasitesi:

Sistometrik kapasite: Doluş sistometrogramının sonunda genellikle miksiyon izni verildiğindeki mesane volümüdür. Sistometrik kapasite herhangi bir rezidüel volümle birlikte işenen volümdür. Ancak bazı disfonksiyon tiplerinde sistometrik kapasite aynı terimlerle tanımlanamaz. Duyumun olmadığı durumlarda sistometrik kapasite klinisyenin doldurmayı sonlandırma kararı verdiği volümdür. Bu sonlandırmanın amacı yüksek detrusor doluş basıncı, infüzyon volümünün fazla olması ya da ağrı şeklinde tanımlanmalıdır.

Maksimum sistometrik kapasite: Normal duyumu olan hastalarda hastanın artık miksiyonu daha fazla geciktiremeyeceğini hissettiği volümdür. Kuvvetli miksiyon yapma isteği vardır.

Sistometrik maksimum mesane kapasitesine ulaşım infüzyon kesildikten sonra, özellikle intrensek sfinkter yetmezliği düşünülen olgularda, valsalva kaçak noktası basıncı ve gerekirse öksürük kaçak noktası basınçlarının ölçülmesi önem taşır. Bunun

için infüze edilen volüm mesane içerisinde 250-300 ml kalacak şekilde boşaltılır. İnfüzyon ve basınç ölçümü için iki ayrı kateter kullanılıyor ise sadece basınç ölçen bırakılır. Abdominal prob ve EMG elektrotları da yerinde bırakılarak hasta ayağa kaldırılır. Hasta ayağa kaldırıldığında intraabdominal basınçta 20-50 cm H₂O'luk bir artış olacağı göz önünde tutulmalıdır. Hastadan şiddeti gittikçe artan şekilde ıkınması istenir. Kaçağın olduğu basınç kaydedilir. Kaçağın şiddeti gözlenir. Kaçağın olduğu basınçtan istirahat mesane içi basıncının çıkarılması ile "Valsalva kaçak noktası basıncı/ Valsalva leak point pressure" (VLPP) bulunur.



Kompliansı azalmış aşırı aktif mesanelerde, mesane içi basıncı hızla artacağı için veya istemsiz kontraksiyonlar oluşabileceğinden mesane, kapasitesine kadar dolmadan sıkışma hissi oluşur veya hasta idrar kaçırabilir. Sıkışmanın veya kaçırmanın olduğu volüm sistometrik mesane kapasitesi olarak alınır. Bu tür

hastalarda antimuskarinik ilaçlar verilerek tetkik tekrarlanır ise kapasitenin arttığı gözlenebilir. Sistometrik mesane kapasitesinin ne olduğu ve idrar kaçırma sırasında basıncın ne kadar yükseldiği hastaların hem şikayetlerinin ciddiyeti hem de üst üriner sistemin maruz kalabileceği tehlike ile paralellik gösterir. Düşük volümlerde idrar kaçıran hastalar hayat kalitesinin daha fazla etkilendiği hastalardır, medikal tedaviden yarar görme yüzdeleri de daha düşüktür.

2.4.2. Üroflowmetri

İdrar akım çalışmaları ürodinamik testlerin tek noninvaziv olanıdır. İdrar akım hızı ölçülür, birimi ml/sn'dir. Ortalama akım hızı (Qaverage), maksimum akım hızı (Qmax), miksiyon zamanı (idrar akımının başlaması ile bitimi arasındaki süre), Qmax'a kadar geçen süre ve idrar volümü değerlendirilir. Üroflowmetri serbest veya basınç- akım çalışmasının bir parçası olarak üretrada intravezikal basınç ölçen ince kateter varlığında yapılır.

Serbest üroflowmetri hastanın üretrasında herhangi bir kateter olmaksızın idrar yapma hızının ölçülmesidir. Ürodinamik inceleme başlatılmadan önce hastalara sıkışmaları söylenir. İdrar volümünün en az 150 ml olması önerilir. Sıkışan hastalarda idrar akım hızları ölçülür. Serbest üroflowmetri sonrası sistometri için mesaneye kateter yerleştirildiğinde mesanede kalan rezidüel idrar miktarı ölçülerek kaydedilir. Miksiyon aktivitesinin en son sonucunu yansıtır.

Üroflow, detrusor kasının mesane çıkımına karşı yaptığı işin bir sonucudur. Dolayısı ile hem detrusor kontraksiyon gücünden hem de infravezikal obstrüksiyondan etkilenir. Sfinkter relaksasyonunun tam olup olmamasından etkilenir. Bu değişkenlerden etkilenmesi nedeniyle üroflowmetri diagnostik bir inceleme olarak kullanılamaz ancak rezidü idrar miktarının ölçümüyle birlikte miksiyon aktivitesinin etkinliği konusunda bir fikir verir, hızlı ve ekonomik bir tarama yöntemidir(64).

2.4.3. Basınç-Akım Çalışmaları

Basınç-akım çalışmaları mesanenin boşalması sırasında mesanedeki basınç ile idrar akım hızı arasındaki ilişkinin ölçüldüğü metottur. Obstrüksiyon tanısını koymak için, akım hızına karşılık gelen detrusor basınçlarının ölçülmesi, tek başına akım hızının ölçülmesinden daha değerlidir. Bunun için miksiyon esnasında akım hızı yanında, mesane içi basınçlarını da ölçen basınç-akım çalışmaları yapılır.

Basınç-akım çalışmalarında, sistometreyi takiben ayakta VLPP ölçümleri yapılır. Daha sonra intravezikal basınç ölçmeye yarayacak kateter üretrada bırakılarak

hastaya idrar yapması söylenir. Böylece miksiyon sırasında hem idrar akım hızı ölçülür, hem de karşılık gelen intravezikal basınçlar kaydedilmiş olur. Aynı anda abdominal basınç da ölçülerek gerçek detrusor basıncı (intravezikal basınç-intraabdominal basınç) ortaya konmuş olur.

Basınç-akım çalışması sırasında sfinkter EMG yapılması obstrüksiyon varsa anatomik ya da fonksiyonel olduğunu ortaya koyar. İşeme sırasında normalde eksternal sfinkter EMG aktivitesi durur. Detrusor-eksternal sfinkter uyumsuzluğu (DESD) olan hastalarda ise tersine işeme sırasında EMG aktivitesinde artış saptanabilir, bu fonksiyonel obstrüksiyona işaret eder. DESD terimi nörojenik hastalık mevcudiyetinde kullanılırken, nörolojik etiyojisi olmayanlarda disfonksiyonel miksiyon ya da pelvik taban hiperaktivitesi olarak adlandırılır.

2.4.4. Videoürodinamik İncelemeler

Ürodinamik parametrelerin alt üriner traktusun floroskopik görüntülenmesiyle eş zamanlı olarak gösterildiği bir tekniktir. İnfüzyon sıvısına kontrast katılır ve floskop yardımı ile dolum ve boşaltım sırasında ürodinamik ölçümler yapılırken, mesane ve mesane çıkımı görüntülenir, istenirse statik görüntüler de alınabilir. Ürodinamik incelemeler detrusor fonksiyonunu yeterince değerlendirmekle ve azalmış mesane kompliansı ve detrusor overaktivitesini yeterli tanımlayabilmekle birlikte videoürodinamik incelemeler proksimal ve distal sfinkter dissinerjisi tanısını kolaylaştırır, reflü varlığını ve mesane divertiküllerini gösterir(53).

2.4.5. Ambulatuvar Ürodinami

Laboratuvar koşullarında yapılan ürodinamik testlerin klinikle her zaman korelasyon göstermemesi, daha fizyolojik koşullarda ölçümler yapılma gereğini ve ambulatuvar ürodinami fikrini doğurmuştur. Bu amaçla günlük yaşantı sırasında taşınabilir kayıt cihazları vasıtasıyla mesane ve abdominal basınçlar devamlı kaydedilir. Ambulatuvar ürodinami, mesanenin doğal yolla doluşu sırasında hastanın günlük yaşam aktivitelerini yaparken alt üriner traktusun fonksiyonel olarak test edilmesidir(1).

2.5. Detrusor Overaktivitesi

İdrar kaçırma, özellikle de aşırı aktif mesane ve ilişkili terimlerin ve kavramların kullanımında disiplinler arasında hala farklılıklar blunmaktadır. 2002 yılında toplanan ICS, aşırı aktif mesane ve detrusor overaktivitesi ile ilgili tanımları tekrar düzenlemiştir. Aşırı aktif mesane(AAM), semptomları açıklayan lokal ya da

metabolik faktörler olmaksızın, genellikle artmış gündüz işeme sıklığı ve nokturi ile birlikte olan, sıkışma inkontinansının eşlik ettiği veya etmediği sıkışma hissinin de bulunduğu bir sendromdur(65). Detrusor overaktivitesi ise ürodinami ile gösterilen, mesane dolumu sırasında spontan veya provoke edilerek oluşan istemsiz kontraksiyonlardır. Aşırı aktif mesane klinik bir tanı iken, detrusor overaktivitesi ürodinamik değerlendirme ile konulabilen bir tanıdır. Aşırı aktif mesane olgularının bir kısmı ürodinamik tetkikler sonrası detrusor overaktivitesi tanısı alabilmekle birlikte, tüm aşırı aktif mesane olgularında detrusor overaktivitesi mevcut değildir. Bunun yanında detrusor overaktivitesi tanısı mevcut olan hastaların hepsinde urgency yoktur(66).

2.5.1. Epidemiyoloji

Aşırı aktif mesane şiddeti artıp azalabilen fakat remisyonu pek görülmeyen kronik bir problemdir. Kuzey Amerika'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kadınlarda aşırı aktif mesane prevalansı %16,9 olarak bulunmuştur. 65 yaşın üzerinde ise prevalans %30,9' a kadar çıkmaktadır(67). Avrupa'dan gelen prevalans verilerine göre 40 yaş üstü kadın ve erkeklerde prevalans %16,6'dır(68). Sık idrara çıkma (frequency) hastalar arasında en sık rastlanan semptomdur (%85). Urgency ise ikinci sık semptomdur (%54), hastaların %36'sında urge inkontinans mevcuttur.

Kanada, İtalya, Almanya, İsveç ve İngiltere'de, 18 yaş üstü 19.165 kadın ve erkekle yapılan EPIC çalışmasında aşırı aktif mesane prevalansı %11,8 olarak bulunmuştur(69). Prevalans yaşla artmakla birlikte kadın ve erkeklerde benzer bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda bulunan %16 civarındaki daha yüksek prevalansların sebebinin, alt üriner sistem depolama fonksiyon bozukluklarının tamamının dahil edilmesi olduğu düşünülmektedir. EPIC çalışmasında en sık saptanan alt üriner sistem semptomu nokturi olup erkeklerin %48,6'sında, kadınların %54,5'inde görülmektedir. Erkeklerin %21,3'ünde şiddetli urgency olduğu bildirilmiştir(70).

ABD'de gerçekleştirilen NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation) çalışmasında kadınlarda genel aşırı aktif mesane prevalansı %16,9 olarak, inkontinansın eşlik ettiği AAM oranını %9,3, inkontinansın eşlik etmediği AAM oranını %7,6 olarak bildirilmiştir. Aşırı aktif mesane semptomlarının hepsinin sağlık ile ilişkili yaşam kalite skorlarını negatif etkilediği, en belirgin negatif etkiyi ise urgency semptomunun yaptığı gösterilmiştir(71).

Detrusor overaktivitesi üriner inkontinansın, üriner stres inkontinansın sonra ikinci sık nedendir. Yaşlı popülasyonda ise, detrusor overaktivitesi en sık inkontinans nedenidir ve bu hastalarda üriner inkontinans nedeni yapılan ürodinamik incelemelerin %80'inde detrusor overaktivitesi saptanır.

2.5.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklarda da sıklıkla görülmekle birlikte detrusor overaktivitesi olguların çoğunda idiyopatiktir. Spinal hasar, Parkinson hastalığı ya da serebrovasküler olay(SVO)a bağlı nörolojik kayıp gibi durumlardan kaynaklanan kontrolsüz, inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları hiperrefleksiye neden olabilir ve detrusor overaktivitesi ortaya çıkar. Mesane boynuna uygulanan cerrahiler de postoperatif dönemde detrusor overaktivitesi ile sonuçlanabilir. TVT operasyonu sonrası de-novo detrusor overaktivitesi riski %10,8; TOT operasyonu sonrası ise %8,6'dır.

Mesane motor uyarımı parasempatik sistem (S2,3,4) tarafından sağlanır. Sempatik innervasyon hipogastrik sinirden sağlanır ve esas olarak beta reseptörler üzerine etkir. Bu da detrusor relaksasyonu ile sonuçlanır. İdrar yapma refleksinin afferent lifleri, miyelinize Aδ ve miyelinize olmayan C lifleri tarafından oluşturulur. Aδ liflerinin mekanoreseptörler aracılığı ile mesane doluluk hissini iletilmesinden sorumlu olduğu ve normal spinbulbospinal idrar yapma refleksine katıldığı kabul edilmektedir.

Detrusor overaktivitesinin patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Detrusor overaktivitesinin patofizyolojisini açıklamak üzere üç temel mekanizma öne sürülmüştür: 1-nörojenik, 2-miyojenik, 3-periferel otonom aktivite hipotezleri

Nörojenik hipotez, detrusor overaktivitesinin sinirler aracılığı ile detrusor kasında oluşan yaygın eksitasyonlardan kaynaklandığını öne sürmektedir. Eksitasyon, merkezi sinir sisteminde hasar oluşturan veya periferel afferent duyarlılığını artıran çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar.

Miyojenik hipotez, detrusor overaktivitesinin spontan kontraksiyonlar ve kas hücreleri arasındaki aktivite artışının kombinasyonu sonucunda oluştuğunu öne sürmektedir. Kas hücresinin innervasyonu ortadan kalktığında yüzey membran reseptörlerinin aktivitesindeki artışa bağlı olarak membran potansiyeli değişir. Bunun sonucunda hücrede spontan kontraksiyon oluşumu kolaylaşır.

Periferal otonom aktivite hipotezine göre, miyovezikal pleksus içinde intramural ganglion ve interstisyel hücre nodüllerinin detrusor kasları tarafından çevrelendiği alanlar vardır. Bu alanlardan her biri, izole olarak kontrakte olabilir ve bunun sonucunda otonom mesane aktivitesi olarak tanımlanan lokalize bir aktivite oluşur. Komşu alanların birbiriyle etkileşimi ve eş zamanlı olarak aktivasyonu, mesane duvarının daha büyük bir kısmının kontraksiyonuna yol açar.

2.5.3. Tanı

Tanısal yaklaşımda ilk aşama, basit bir biçimde alt üriner sistemin değerlendirilmesidir. 2009'da toplanan dördüncü Uluslararası İnkontinans Derneği'nin (ICS) algoritmine göre temel değerlendirme ayrıntılı öykü (idrar günlüğü ve yaşam kalite skoru ile birlikte), fizik muayene (stres testi dahil), en az bir tam idrar analizinin yer aldığı laboratuvar incelemelerini kapsar(72).

Üzerinde durulması gereken en önemli semptom urgency (sıkışma hissi)dir. Urgency olguların %80'inde mevcuttur. Sıkışma inkontinansı, nokturi ve idrar yapma sıklığında artma sorgulanması gereken diğer semptomlardır. Klinik öykü detrusor overaktivitesi tanısında %61 sensitif, %87 spesifiktir. Spesifik bir klinik bulgu olmamakla birlikte tek parmakla yapılacak transvajinal mesane palpasyonu tanıda yardımcı olabilir. Palpasyon sırasında urgency hissedilen hastalarda detrusor overaktivitesi ya da sistit saptanabilir(73).

İdrar kaçırma yakınması olan olgular ped testi ile değerlendirilmelidir. Urgency inkontinansı olan olgularda en sık görülen semptomlardan biri de gündüz (frequency) ve gece (nokturi) idrar yapma sıklığındaki artıştır. İdrar yapma sıklığının belirlenmesinde idrar yapma günlüğü çok faydalıdır. İdrar yapma sıklığı, fonksiyonel mesane kapasitesi ve noktürinin değerlendirilmesinde nesnel bir yöntem olarak güncelliğini korumaktadır. Sıkışma ve inkontinans ataklarını belirlemede de kullanılabilir. Temel değerlendirmede yaşam kalitesini sorgulama formları da kullanılmalıdır. Türkçe validasyonu yapılmış olan IIQ-7 formu ve UDI-6 formu bu amaçla kullanılacak formlara örnektir(74).

Ürodinamik inceleme alt üriner sistemi değerlendirmek için fonksiyonel bir yöntemdir ve detrusor overaktivitesi tanısını koymanın tek yoludur. Detrusor overaktivitesi tanısı sistometride isometrik detrusor kasılmalarının gösterilmesi ile konur. Kasılmalar genellikle sistometri dolum fazında görülmekle birlikte, su musluğunun açılması gibi bir dış uyaran ile yapılan provokasyon testleri ile de

gözlenebilir. Ürodinami ile mesane duyarlılığı, detrusor aktivitesi, mesane kapasitesi ve kompliansı değerlendirilir. Bu testler invaziv olmasına ve tekrarlanabilirlik açısından problemler olmasına rağmen, semptomlar tek başına tanı koymak için yeterli değildir ve detrusor overaktivitesi tanısı için ürodinamik incelemeler altın standarttır.

Tablo 2.1 IIQ-7 yaşam kalitesi sorgulama formu

<i>IIQ-7 (Incontinence Impact Questionnaire) Kısa Formu</i>				
İdrarınızı kaçırmak ya da cinsel bölgenizde sarkma olması aşağıdakilerden hangisini ekledi:	<i>Hiç</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Oldukça</i>
1.Ufak tefek ev işleri yapabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
2.Yürüme, yüzme veya egzersiz gibi fiziksel etkinlikler yapabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
3.Eğlence amaçlı etkinliklerinizi (sinema, konser, düğün ve benzeri) etkiledi mi?	0	1	2	3
4.Otomobil veya otobüs ile 30 dk'dan daha fazla seyahat edebilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
5.Evin dışındaki sosyal etkinliklere katılabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
6.Ruhsal sağlığınızı etkiledi mi? (sınırlılık, depresyon ve benzeri)	0	1	2	3
7.Hüsran duygusu hissetmenize yol açtı mı?	0	1	2	3

Tablo 2.2 UDI-6 yaşam kalitesi sorgulama formu

<i>UDI-6 (Urinary Distress Inventory) Kısa Formu</i>				
Aşağıdaki durumlar başınıza geliyor mu, eğer geliyorsa sizi ne kadar rahatsız ediyor?	<i>Hiç</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Oldukça</i>
1.Ufak tefek ev işleri yapabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
2.Sık idrara çıkma	0	1	2	3
3.Öksürme veya hapşırma gibi fiziksel aktivite esnasında idrar kaçıрма	0	1	2	3
4.Az miktarda idrar kaçıрма (damla damla)	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

Aşırı aktif mesane semptomları bulunan hastalarda ürodinamik incelemede detrusor overaktivitesi varlığı saptanmayabilir. İnceleme sırasında mesane fizyolojik

dolum hızının yaklaşık on katı daha yüksek bir hızla doldurulmakta ve 10-15 dk kadar gözlemlenmektedir. Bu süre içinde detrusor overaktivitesi varlığına rastlanmayabilir. Tanı konamayan ve açıklanamayan olgularda spontan dolum hızı ile mesanenin gözlemlenmesine olanak sağlayan ambulatuar ürodinami çok faydalıdır.

Ürodinamik inceleme sırasında belirlenen detrusor overaktivitesi yorumlanırken kateterin mesane duvarında oluşturduğu irritasyonun ve fizyolojik olmayan laboratuvar ortamının hasta üzerindeki olumsuz etkisinin göz ardı edilmemesi gerekir.

2.5.4. Detrusor Overaktivitesinde Tedavi

Tedavi 4 başlık altında toplanabilir:

1. Konservatif Tedavi
2. Medikal Tedavi
3. Diğer Tedavi Yaklaşımları
4. Cerrahi Tedavi

1. Konservatif Tedavi

Davranış Tedavisi:

Mesane eğitimi üriner inkontinansın tedavisinde davranışsal bir yaklaşımdır(75). Basit, açık ve etkili bir tedavidir. Mesane eğitimi, işeme periodları arasındaki zamanı aşamalı bir şekilde rijit bir işeme zaman çizelgesi ile artırarak hastanın mesanesi üzerinde yeniden kontrolünü kurmaya zorlar ve böylelikle urgency, frequency ve urge inkontinans gibi semptomları kontrol eder. Frekans-hacim çizelgeleri hastadaki aşamalı iyileşmeyi göstererek hastaya ve klinisyenlere önemli ve değerli bir geribildirimde bulunur(75, 76).

Hasta öncelikle idrarını örneğin 30 dk'da bir gibi belli zaman aralıklarında boşaltmaya başlar. İdrarını sadece bu zaman aralığı ile boşaltmak için kendini zorlar. Eğer hasta idrarını bu zaman aralığı sürecinde rahatça bekletebiliyorsa bu zaman sürecini 2-3 saat veya daha fazla oluncaya kadar aşamalı olarak artırır. Bu tedavinin başarısını belirleyen en önemli faktör hasta uyumudur (77). Aşırı aktif mesane ve sıkışma inkontinansında öneri derecesi A'dır.

Sigaranın bırakılmasının, aşırı aktif mesane ve sıkışma inkontinansı semptomları üzerinde yararlı etkisi olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Kafein alımının sınırlandırılması, özellikle yüksek oranda (>400mg/gün) kafein alanlarda uygun olabilir.

Sıvı kısıtlamasının, tedavide yararlı olduğu savunulmaktadır. Mesanenin yavaş dolmasını, mesane uyumunun artmasını ve mesane basıncının düşmesini sağlar. Buna rağmen, aşırı kısıtlama idrar dansitesini artıracığından mesaneyi irrite edebilir ve konstipasyona yol açarak semptomları kötüleştirebilir. Bu nedenle, normal düzeyde sıvı tüketilmesi önerilmeli, aşırı sıvı tüketen olgularda kısıtlamaya gidilmelidir. Tüketilen sıvının türünde önemli olabilir. Kafeinli içecekler, asitli içecekler ve alkolün mesaneyi irrite ettiği düşünülmektedir.

Kilo vermenin, sıkışma inkontinansı olan morbid obez kadınlarda inkontinansı azalttığına dair 2. düzey; orta dereceli obez kadınlarda az sayıda 1. düzey kanıt mevcuttur.

Pelvik Taban Egzersizleri:

Aşırı aktif mesanede pelvik taban egzersizlerinin kullanımındaki amaç;

- 1) urge duyusunu ve detrusor kas kontraksiyonunu pelvik taban kaslarının istemli kontraksiyonu ile inhibe etmek,
- 2) pelvik taban kaslarının morfoloji, pozisyon ve nöromusküler fonksiyonunda değişim ile üretral basınçtaki ani düşüşü engellemektir (78).

Özellikle stres inkontinans için yapılan pelvik taban egzersizlerinin eşlik eden detrusor aşırı aktivitesini azalttığı belirtilmiştir. Burada altta yatan mekanizma tam olarak açıklanamasa da bu durum artmış pelvik taban fonksiyonunun detrusor kontraksiyonunda tetikleyici rol oynayabilen üretraya idrar kaçışını engellemesidir. Ayrıca pelvik taban egzersizleri üretral kapanma basıncının istemli artışını sağlamakta ve detrusor kontraksiyonu sırasında inkontinansı engelleyebilmektedir(76).

Biofeedback, anal bölgeye veya vajene yerleştirilen sensorların kullanılmasıyla pelvik taban kaslarının hasta tarafından tanımlanabilmesini sağlar.

Vajinal kon kullanılması, vajina içerisine yerleştirilen ağırlıklar sayesinde hastanın pelvik taban kaslarını tanımasını ve güçlendirmesini sağlar.

Elektrik Stimulasyonu:

Elektrik stimulasyonu aşırı aktif mesane tedavisinde etkin ve iyi tolere edilebilen bir yaklaşımdır. Detrusor kasın inhibisyonunu sağlamak amacıyla kullanılabilir(79). Pudental sinirin stimulasyonu direkt olarak pelvik taban kaslarının kontraksiyonuna ve dolayısıyla üretral basınçta artışa neden olmaktadır. Bunun sonucunda oluşan uyarılar medulla spinaliste taşınarak pelvik sinirin parasempatik etkisinin inhibisyonuna ve dolayısıyla detrusorün refleks inhibisyonuna

neden olmaktadır (80,81). Stimulasyon uygulamaları, yüzeysel, anal veya intravajinal yoldan yapılabilmektedir (82). Çok net olmasa da, uzun süreli elektrik stimulasyonu santral ve periferel düzeyde nöronal reorganizasyon sağlamak ve normal refleks paternleri restore etmektedir (77).

Pudental sinir afferent liflerinin elektriksel stimulasyonu, polisaptik refleks cevaba yol açar. İmpuls sakral sinir köklerine gider ve oradan da pudental sinir efferentleri ile pelvik taban kaslarına geri döner. Sonuç olarak pelvik taban kasları ile üretral çizgili sfinkterde kontraksiyon gelişir ve üretral kapanma basıncı artar. Bu etki için etkin frekans 20-50 Hz'dir. Refleks cevabın diğer bir sonucu detrusor inhibisyonudur. Fizyolojik olarak mesane içi basınç düşük olduğunda hipogastrik sinir sempatik yoldan, mesane içi volüm yüksek olduğunda pelvik sinir parasempatik yoldan refleks olarak detrusor inhibisyonunu sağlar. Pudental sinirin uyarılması, hipogastrik ve pelvik sinir efferentlerinde uzun süreli refleks deşarjlara neden olarak detrusor inhibisyonuna yol açar. Mesane inhibisyonu 5-10 Hz'lik frekanslarda optimaldir (83).

Ekstrakorporeal Manyetik İnervasyon (ExMI):

Üriner inkontinansın cerrahi olmayan tedavi modalitelerine son yıllarda eklenen ExMI yöntemi üriner inkontinans tedavisi amacıyla pelvik taban kaslarının stimülasyonu için geliştirilmiştir. Detrusor aşırı aktivitesi ve urge inkontinansın tedavisinde de çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır.(84, 85). ExMI, elektriksel stimülasyona benzer bir etki mekanizmasına sahiptir ve non-invaziv, ağrısız bir yöntemdir.

2. Medikal Tedavi

Detrusor instabilitesinde süreci kontrol altına almak veya modifiye etmek için pek çok farmakolojik ajan vardır. Bu ajanların herbiri detrusor kontraksiyonu mekaniğinde bazı basamaklara müdahale eder. Bunlar;

- 1) santral sinir sistemindeki kontrol mekanizmalarına etki ederek
- 2) mesanedeki ana nörotransmitter olan asetilkolin aktivitesini bloke ederek
- 3) düz kas üzerinde doğrudan relaksan etki yaratarak
- 4) mesane üzerinde modüle edici etki yarattığına inanılan diğer maddeleri regüle ederek etkilerini gösterirler.

Detrusor instabilitesinin tedavisinde kullanılan ilaçlar primer etki mekanizmalarına göre antikolinergikler, spazmolitik veya antispazmodikler, trisiklik

antidepresanlar, kalsiyum antagonistleri, prostoglandin sentez inhibitörleri, etkinliği küçük çalışmalarla veya anektodal olarak kanıtlanmış çok yönlü ve daha az kullanılan ilaçlar olarak sınıflandırılabilirler(77).

Detrusor instabilitesinde kullanılan ilaçların çoğunluğu antikolinergik etki taşır. Antikolinergik ajanların detrusor instabilitesinin tedavisinde kullanım amaçları istemsiz detrusor kontraksiyonlarını inhibe etmek, mesane kapasitesini artırmak ve miksiyon frekansını azlatmaktır. Antikolinergik ajanlar kaçınılmaz istenmeyen yan etkiler taşırlar. Antikolinergik etkiler tipik olarak; ağız kuruluğu, vizüel akomodasyonda zorluk, konstipasyon ve uyku halidir. Dolayısıyla obstrüktif üropati, barsak obstrüksiyonu, ülseratif kolit, dar açılı glokom, myastenia gravis ve ciddi kardiyak hastalığı olanlara bu ilaçlar verilmemelidir (76).

Oksibutin klorid, antikolinergik, antispazmodik ve anestetik özelliklere sahiptir. Göreceli olarak yarılanma ömrü 2-4 saat gibi kısadır. Oral doz günde 2.5 mg'dan günde 4 kez 5 mg'a kadar değişmektedir. Tüm ilaç tedavilerinde olduğu gibi doz titrasyonu önemlidir. Yetişkinlerde standart başlangıç dozu günde 2 veya 3 kez 5 mg'dır. Yaşlılarda makul doz, günde 2 veya 3 kez 2,5 mg'dır. Bu başlangıç dozu 7 gün korunmalıdır ve daha sonra titrasyon etkiye göre azaltılmalı veya artırılmalıdır(77). İntravezikal oksibutin oral alımın mümkün olmadığı hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır ve zaten self kateterizasyonu olan hastalarda özellikle faydalıdır(86).

Propanthelin bromid, alt üriner sistemde antimuskarinik etkisi olan oral bir ajandır. Her 4-6 saatte bir 15-30 mg dozunda aç olarak alınmalıdır (87).

Diklomin klorhidrat, düz kas üzerine direkt gevşetici etkisi olan ve antimuskarinik özelliği de olan bir ilaçtır. Oksibutininden daha az etkili olmasına rağmen yan etkisi daha azdır (87).

Flavoksat hidroklorid, düz kas üzerine direkt inhibitör etki gösterirken çok zayıf antikolinergik özelliği vardır. Önerilen doz günde 3-4 kez 100-200 mg'dır.

Imipramin hidroklorid anksiyolitik, antikolinergik, direk muskulotropik ve adrenerjik özelliklere sahip trisiklik bir antidepresandır. Mesane kontraktilesini düşürüp, çıkış direncini artırıp(trigon ve proksimal üretrada adrenerjik stimülasyon), idrar depolanmasına yardımcı olduğu bulunmuştur (77).

Tolterodin antimuskarinik bir ajandır. Etkili ve mesane reseptörleri için kompetitif bir antagonisttir. Oral uygulama sonrasında, tolterodin karaciğerde

metabolize olur ve bunun sonucu olarak farmakolojik açıdan aktif başlıca metaboliti olan 5-hidroksimetil türevi oluşur. 5-hidroksimetil metaboliti, tolterodine benzer bir antimuskarinik aktivite göstererek terapötik etkiye önemli katkıda bulunur. Gerek tolterodin gerekse 5-hidroksimetil metaboliti diğer nörotransmitter reseptörleri ve kalsiyum kanalları gibi hücredeki diğer potansiyel hedefler üzerinde gözardı edilebilir bir aktivite ya da afinite gösterdiklerinden, muskarinik reseptörlerine karşı yüksek düzeyde selektivite gösterirler.

Tolterodinin mesane fonksiyonu üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Tolterodinin başlıca etkileri, mesanenin tamamen boşalmadığını gösteren, rezidüel idrar miktarında artış ve detrusor kas basıncında düşüş olarak ortaya çıkar. Bu bulgular alt idrar yolları üzerindeki antimuskarinik aktivite ile ilgililik göstermektedir. Toplam 1120 hastada tolterodine, oksibutin ve plasebo gruplarına karşılaştıran çift kör, randomize 4 çalışmayı inceleyen bir review günde 2 kez 2mg tolterodinin günde 3 kez 5 mg oksibutinle aynı etkiye sahip olduğu ve daha az yan etki gösterdiğini belirtmiştir(88).

Chancellor ve arkadaşlarının geniş çift kör kontrollü çalışmasında günde 2 kez 2 mg tolterodin ile plasebo etkisini karşılaştırmışlar, ilaç kullanan grupta inkontinansa %46 azalma görürken bunun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir(87). İdrara çıkma sıklığında %15, ped kullanımında %36 azalma anlamlı bulunmuştur.

Propiverin spazmolitik bir ajandır. Oksibutin benzeri farmakolojik profile sahip antimuskarinik, direkt miyotropik ve lokal anestetik özellikleri olan klinik ortamda antimuskarinik etkisi en belirgin olan bir ajandır(89). Kalsiyumun içeri alımının inhibisyonu ve muskületropik spazmolizise neden olan mesane düz kas hücreleri arası kalsiyumun düzenlenmesi ve antikolinerjik etkiye bağlı olarak pelvik sinirin efferent bağlantısının inhibisyonudur.

Propiverin gastrointestinal sistem tarafından hemen hemen tamamı absorbe edilir. Büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Mesane düz kas hücreleri üzerindeki etkileri ana bileşene ve aynı zamanda idrara hızla atılan üç aktif metabolitine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda özellikle miksiyon sayısını azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Diğer etki ve yan etkilerinin oksibutin ile benzer olduğu saptanmıştır. Farelerde çıkış obstrüksiyonu ile yapay olarak oluşturulan detrusor instabilitesinde bu ajan spontan detrusor aktivitesinin supresyonunda oksibutin kadar

etkili bulunmuştur. Gerek idiyopatik detrusor overaktivitesi ve aşırı aktif mesane, gerekse omurilik yaralanmalarına bağlı nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (detrusor hiperrefleksi) olan hastalarda ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma gibi, idrar tutamama problemlerinin tedavisinde endikedir.

Trospiyum klorür atropin benzeri etkileri olan, muskarinik reseptör selektivitesi olmayan ve kısmi ganglionik nikotinic reseptörleri de etkileyebilen bir preparattır. Doğrudan veya kompetitif olarak mesane düz kas yapısındaki asetilkolin etkisine antagonist etki yaratır. Bu antagonist etki mesane düz kasındaki gerilim ve kontraktilitenin azalması şeklindedir.

Kuartener amonyum bileşiği olduğu için oksibutin gibi diğer antikolinergik ilaçlara göre daha az yağda çözünebilir özelliğe sahiptir ve dolayısıyla kan beyin bariyerinden sınırlı ölçüde geçebilir, bu nedenle de yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonları daha az etkiler, kognitif etkilenim daha azdır. (90, 91). Düşük yan etki insidansı ile birlikte maksimum sistometrik kapasitede ve mesane kompliansında artma, maksimum detrusor basıncında azalma sağlar.

Cardozo ve arkadaşları idiopatik detrusor instabilitesi olan 2008 hastaya 20 gr trospium ve plasebo vererek yaptıkları çalışmada mesane kapasitesi ve kontraksiyon oluşturacak ilk volümde anlamlı yükselmeler tespit etmişlerdir. Aynı zamanda iki grup arasında yan etki, güvenlik ve MSS etkileri açısından anlamlı fark bulunamamıştır(91).

ICS, trospiumu kaliteli randomize çalışma sonuçlarına göre farmakolojik ve fizyolojik etkinlik açısından önerilen ilaçlar grubuna almıştır.

Darifenasin günde bir kez alınan, selektif bir M3 reseptör antagonistidir. M3 reseptörleri normal istemli mesane boşaltımından ve aşırı aktif mesaneye bağlı gelişen semptomlardan sorumludur.

Yüksek dozlarda (7,5-15 mg) üriner inkontinans epizodlarında anlamlı azalma saptanmış ve bu etki diğer antimuskariniklerle tedavi edilen aşırı aktif mesaneli hastalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur. İdrara çıkma sıklığında, her seferde işenen idrar miktarında ve şiddetli idrara gitme isteğinde anlamlı ölçüde iyileşme saptanmıştır.

Solifenacin günde tek doz kullanılan, gastrointestinal sistemden emilen ve bazı hayvan modellerinde mesane selektivitesi gösteren tersiyer amin yapısında antimuskarinik bir ilaçtır. Yarılma ömrü ortalama 50 saattir.

Chapple ve arkadaşları randomize olarak 225 hastaya 4 farklı dozda solifenacin (2,5-5-10-20 mg), hızlı salınımlı tolterodin ve plasebo vererek yaptıkları çalışmada; 5-10-20 mg solifenacin kullanan hastalarda idrara gitme sıklığında plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesine rağmen 2.5 mg solifenacin ve tolterdin kullananlarda bu etki gözlenmemiştir. Yine 5 ve 10 mg slifenacin ile yapılan başka bir çalışmada urge inkontinans, total inkontinans ve acil idrara çıkma isteği epizodlarında plaseboya göre anlamlı azalma görülürken tolterodinde görülmemiştir. Bu ajanlarla tedavide işenen idrar miktarında ve işeme sıklığında iyileşmeler görülmüştür.

Fesoterodin günde tek doz kullanılan bir antimuskarinik ajandır. Oral alımı takiben hızla emilir ve esterazlarla hidrolize edilerek aktif metaboliti olan 5-hidroksimetil tolterodine dönüştürülür. Chapple ve arkadaşlarının 4 mg, 8 mg fesoterodin, uzun etkili 4 mg tolterodin ve plasebo vererek yapmış oldukları çalışma sonucunda üç grupta plaseboya göre aşırı aktif mesane semptomlarında anlamlı düzelme saptamışlardır. Fesoterodin alan grupta tolterodine göre daha fazla düzelme görülmüş ve ilaç iyi bir şekilde tolere edilmiştir(92).

Östrojenlerin etkinliği aşağıdaki meknizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır:

- Mesanedeki α adrenerjik reseptör dansitesi ve duyarlılığını artırarak,
- Nöronal duyarlılık ve transmitter metabolizmasını artırarak, üretral mukoza, submukoza ve pelvik taban dahil periüretral kollajen üzerinde besleyici roller,
- Menopoz sonrası üretral basıncın arttırılması

Östrojen oral ya da vajinal yolla uygulanabilir. Vajinal östrojen kullanan kadınlarda ürogenital atrofi iyileşir, üretral kapanma basıncı artar ve proksimal üretraya yansıyan abdominal basınç düzelir.

Cochrane grup tarafından 2926 inkontinanslı hastada uygulanan östrojen tedavisinin sonuçları bildirilmiş ve plaseb grubuna göre üstünlüğü saptanmıştır. Östrojen alan grupta %50 oranında kür veya iyileşme görülürken plasebo alan grupta bu oran %25 olarak bulunmuştur(93).

Grady ve arkadaşlarının 1525 hastaya 0.625 mg östrojen + 25 mg medroksiprogesteron kombinasyonu ve plasebo vererek yaptığı çalışmada 4,1 yıllık izlem sonrası kombinasyon tedavisi alanlarda %21, plasebo alan grupta %26 oranında

inkontinansda düzelme ve sırasıyla %39 ve %27'sinde inkontinans derecesinin kötüleştiği saptanmıştır(94).

Östrojenlerin kadın alt üriner sistemine önemli fizyolojik etkileri vardır ve eksikliği bir çok patolojik duruma neden olabilir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda tek başına östrojenin üriner inkontinans tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

3. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Botulinum Toksini (Botox®):

Botulinum toksininin çeşitli antijenik alt tipleri tanımlanmıştır. Ürojinekolojide klinik kullanımı olan tipleri A ve B'dir. Çalışmaların çoğu BTX-A ile gerçekleştirilmiştir. Toksin, vezikülleri birleştirmek için gerekli protein kompleksi ile etkileşerek presinaptik sinir uçlarından asetilkolin ve diğer transmitterlerin salınımını bloke eder. Sonuç olarak enjeksiyon alanında kas kontraktilesinde azalma ve kas atrofisi oluşur. Gelişen bu kimyasal denervasyon, geri dönüşümlü bir süreçtir ve aksonlar 3-6 ayda rejenere olur. Uygulama ideal olarak bükülebilir (flexible) bir sistoskop ile gerçekleştirilir. 27 gauge, tek kullanımlık çok ince bir iğne kullanılır. Trigon dışındaki mesane alanlarına 10 ünitelik (1 ml) 30 enjeksiyon yapılır. Tedaviye 1 hafta içinde yanıt alınmakta ve ikinci bir enjeksiyona kadar etkinliği 6-9 ay sürmektedir. En önemli sorunlardan biri, tedavi maliyetinin boyutudur. Buna rağmen maliyet nöromdülasyona göre daha düşüktür ve daha invaziv bir girişim öncesinde denenmesi akılcı bir yaklaşım olabilir.

Duyusal Uyarının Azaltılması:

Kapsaisin, mesane ve üretrada bulunan bir primer afferent nöron alt grubunda 'vaniloid' reseptörler üzerinde etki gösterir. Bifazik etkisi vardır: ilk aşamada eksitasyon oluşturur. Sonrasında C liflerinde (primer afferentler) doğal uyarılar ile aktivasyona dirençli uzun etkili blokaj ve böylece bir duyarsızlaştırma etkisi oluşturur.

Resiniferatoksin (RTX), bir kapsaisin analogudur ve ondan 1000 kat daha güçlü duyarsızlaştırma oluşturur. Normalde C lifleri, mesanedeki zararlı uyarılara karşı oluşan yanıtı iletir ve miksiyon refleksine katılmaz. Detrusor overaktivitesinde C liflerinin patofizyolojik mekanizmaya katıldıklarına inanılmaktadır. Vaniloidlerin intravezikal olarak uygulanması, bu etkinin ortadan kaldırılması amacıyla yöneliktir.

Nöromodülasyon:

Detrusor instabilitesinin tedavisinde kullanılan, sakral sinir köklerinin stimüle edildiği göreceli olarak yeni bir tekniktir. Kalıcı sakral implant konmadan önce

hastalara perkütan sinir değerlendirme testi uygulanır. Bu test uygulandıktan sonra inkontinansta en az % 50 oranında düzelme görülürse, kalıcı implantlar konulur. Her ne kadar sakral nöromodülasyon etkin bir tedavi modalitesi olarak tanımlanmışsa da bu teknik pahalı ve invazivdir. Ayrıca infeksiyon, sinir köklerinin hasar görmesi ve fibrozisi, bacak ağrısı, implant sahasında ağrı, barsak fonksiyonlarında değişim gibi bazı operasyon ve anestezi komplikasyonları tanımlanmıştır. Bu komplikasyonlar hastaların önemli bir çoğunluğunda nöromodülasyonun bırakılmasına neden olmaktadır. Aşırı aktif mesane semptomlarının tedavi kesilmesinden hemen sonra tedavi öncesi seviyeye inmesi yine bu tedavinin dezavantajıdır(95, 96).

Ürodinamik Biofeedback:

Ürodinami sırasında detrusor kontraksiyonu meydana geldiğinde basınç sinyali vizüel veya işitsel sinyale dönüşür. Hastadan bu kontraksiyonları inhibe etmesi istenir. Amaç hastanın bu kontraksiyonların farkına varmasını, anlamasını sağlamak ve günlük yaşam sırasında bu kontraksiyonlar meydana geldiğinde bilinçli olarak inhibe edebilmesini sağlamaktır(76).

Detrusor instabilitesinin tedavisinde mekanizma sadece mesane çıkışının kuvvetlendirilmesi değildir aynı zamanda biofeedback ile eksternal sfinkter mekanizma kontrolünün farkındalığı yaratılır ve dolayısıyla üetrovezikal inhibitör refleks geliştirilir (75).

Peser, Tampon ve Diyafram:

İnkontinans ve prolapsus için ayrı ayrı veya birlikte uygulanabilen ve uzun süre vajende kalabilen silikon peserler tedavide kullanılabilir. Benzer amaçlarla vajinal tamponlar, mesane boynu destek protezleri ve diyafram da denenmiştir. Ancak bu yöntemlerin tümünün etkinlikleri sınırlı olup enfeksiyon, erozyon gibi bir takım yan etkileri mevcuttur. Bu komplikasyonlar, peserin üç ayda bir çıkarılması, temizlenmesi ve vajinal östrojen uygulanması ile azaltılabilir (97).

4. Cerrahi Tedavi

Detrusor instabilitesinde mevcut tüm cerrahi dışı tedavilerin başarısız olduğu, inatçı detrusor instabilitesi olan hastalar için birtakım cerrahi operasyonlar mevcuttur. Bu prosedürler iki temel kategoriye ayrılırlar: mesane denervasyon operasyonları ve mesane kapasitesini artırmak için planlanmış operasyonlar (ogmentasyon operasyonları). Bu prosedürler yalnızca konservatif tedavilere cevap vermeyen küçük bir hasta grubu için uygundur (76, 77, 96).

Çok sayıda mesane denervasyon modeli geliştirilmiştir. Bunlar anestezi altında mesane gerilimi, subtrigonal fenol enjeksiyonu, selektif sakral sinir blokajı, sakral nörektomi, transvajinal mesane denervasyonu ve komplet mesane transeksiyonudur. Mesane denervasyonunun komplikasyonları arasında perineal hiperestezi, enfeksiyon, kanama, barsak ve seksüel fonksiyonlarda etkilenim, üriner retansiyon ve vezikovajinal fistül sayılabilir. Tüm denervasyon tekniklerinin ortak özelliği etkilerinin genellikle geçici olmasıdır çünkü zamanla reinervasyon gerçekleşmektedir(81, 82, 83).

Mesane kapasitesini artırmak için de bazı cerrahi teknikler mevcuttur. Amaç mesanede düşük basınçta idrar depolanmasını sağlamaktır ve bu sekonder olarak inkontinansı iyileştirmektedir. Cerrahi seçenekleri arasında ogmentasyon sistoplasti, detrusor myomektomi ve üriner diversiyon yer almaktadır(81,82, 83,97). Tüm cerrahi tekniklerin komplikasyonları olmasına karşın inatçı detrusor instabilitesi olan bazı hastalarda uygun cerrahi prosedürlerin seçimi hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilir (82).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Ürojinekoloji Ünitesine başvuran, ürodinamik değerlendirme sonrası detrusor overaktivitesi ya da miks inkontinans (detrusor overaktivitesi + stres üriner inkontinans) tanısı alan toplam 102 hasta dahil edildi. Hasta gruplarına prospektif olarak, üç farklı farmakolojik tedavi verilerek tedavi sonrası hasta semptomları ve ürodinami sonuçları karşılaştırıldı. Çalışma için üniversitemiz dahilindeki etik kurulun 03/08/2012 tarih ve 19 sayılı onayı alınmıştır.

Üriner inkontinans yakınması olan hastalardan ürodinamik tetkik öncesi tam idrar tetkiki ve idrar kültürü istendi. İdrar tetkiklerinde idrar yolu enfeksiyonu saptanan hastalara işlem uygulanmadı, bir hafta süre ile antibiyoterapi verilerek tedavi sonrası idrar kültürü yinelenildi. İdrar yolu enfeksiyonu varlığı ekarte edilen hastalara ürodinami uygulandı.

Hastalar ürodinami için başvurduklarında hastaların yaşı, menopozal durumu, boy, kilo gibi demografik özellikleri sorgulanarak kaydedildi. Hastanın bir yıldan uzun süre ile adet görmemesi menopoz durumu olarak kabul edildi. İnkontinans için risk faktörü kabul edilen vajinal doğum sayısı ve zor/operatif doğum öyküsü gibi faktörler, inkontinansla ilişkili olarak dizüri, sık idrara çıkma, urgency, urge inkontinans, noktüri, su sesi ile idrar kaçırma, idrarı tam boşaltamama hissi, inkontinans nedeni ile bez kullanımı gibi semptomlar sorgulandı. Hastanın gün içerisinde 8 veya daha fazla kez idrara çıkması sık idrara çıkma (frequency), gece uykusundan 2 veya daha fazla kez idrar yapmak için uyanması noktüri olarak değerlendirildi. İnkontinans patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülerek ek hastalıklar, ilaç kullanımı ve geçirilmiş cerrahi girişimler sorgulandı.

Hastaların ayrıntılı fizik, nörolojik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Pelvik muayenede özellikle pelvik organ prolapsusu değerlendirmeye alındı. Litotomi pozisyonunda yapılan jinekolojik muayenede hastadan ıkınması istenerek (Valsalva manevrası ile) pelvik organ prolapsusu varlığı değerlendirildi ve sistosel, rektosel, desensus varlığı araştırıldı. Pelvik organ prolapsusu olan hastalarda prolapsus derecesi Şekil 3.1’de sunulan Baden-Walker Halfway sistemine göre belirlendi.

Bu sisteme göre;

Grade 0: Prolapsus yok.

Grade 1: Prolapsus orta vajen düzeyindedir.

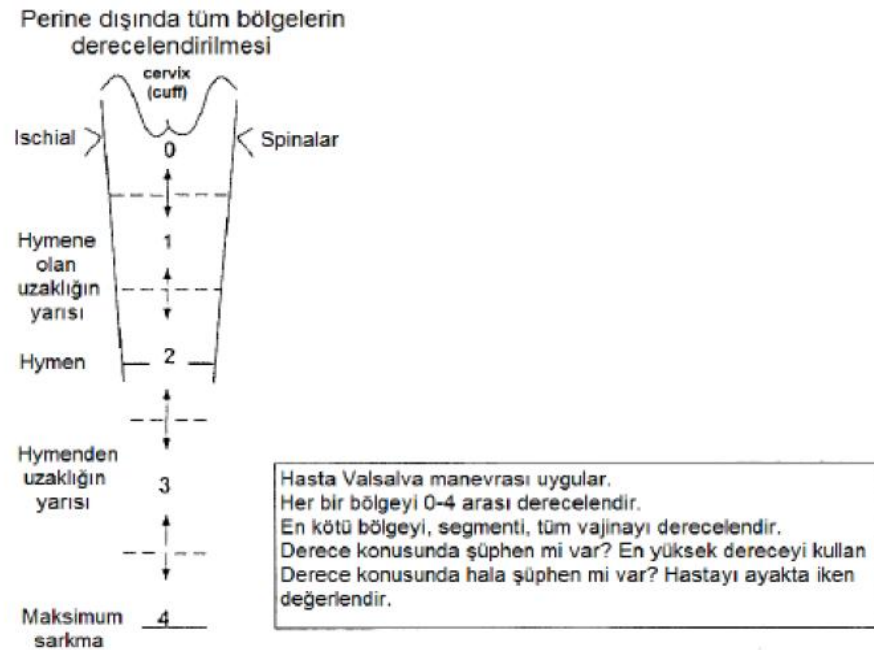
Grade 2: Prolapsus hymen düzeyindedir.

Grade 3: Prolapsus hymeni geçmiş, organ introitustan dışarı çıkmıştır.

Grade 4: Alt ürogenital sistemin tamamı eversiyone (dışarıya çıkmak) olmuştur.

Jinekolojik muayenede pelvik organ prolapsusu mevcut olan hastalar bu sisteme göre

Grade 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere sınıflandırıldı.



Şekil 3.1 Pelvik organ prolapsusunda Baden-Walker Halfway derecelendirme sistemi

Ürodinami öncesi hastalar, tuvalete giderek mesanelerini boşalttıktan sonra hastalara sistometri yapıldı. Ürodinamik inceleme steril koşullar altında, litotomi pozisyonunda üretral ve rektal kateterler kullanılarak yapıldı. İşleme başlamadan önce işleme sonrası rezidü volüm kateter yardımı ile ölçülerek kaydedildi. Sistometri işlemi sırasında mesane ortalama 85ml/dk hızla serum fizyolojik ile dolduruldu. Hastaların ilk idrar hissi, normal idrar hissi, şiddetli idrar hissi olduğu zaman haber vermeleri istenerek bu andaki mesane içi volüm ve basınçlar kaydedildi. Hastadan her 50-100

ml'lik infuzyon sonrası olabildiğince öksürmesi ya da ıkınması istenerek üretradan idrar kaçağı olup olmadığı ve hangi basınçlarda (VLPP) olduğu kaydedildi. Maksimal kapasite, maksimal vezikal basınç, VLPP değerleri, maksimal detrusor basıncı değerleri bilgisayar ortamında kayıt altına alındı. Maksimum mesane kapasitesi ve maksimum detrusor basıncı ölçüldü. Tetkik sonrası sistometride istemsiz kontraksiyonları olan hastalar detrusor overaktivitesi, valsalva manevraları ile ya da ayakta stres test ile idrar kaçıran hastalar anatomik stres inkontinans, istemsiz kontraksiyonların yanı sıra stres inkontinans da saptanan hastalar miks inkontinans tanısı aldılar.

Miks inkontinansı olan hastalar stres üriner inkontinans (SÜİ) komponenti tiplendirilerek sınıflandırılmıştır. Buna göre Valsalva kaçak noktası basıncı (VLPP) >100 cm H₂O basınç değerlerinde olan hastalar Tip 2, <60 cm H₂O basınç değerlerinde olan hastalar Tip 3, 60-100 cm H₂O basınç değerlerinde olanlar ise Tip 2-3 SÜİ olarak sınıflandırılmışlardır.

Ürodinami sonrası detrusor overaktivitesi ya da miks inkontinans saptanan hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak gruplara 3 ayrı antimuskarinik antikolinergik tedavi verildi. Birinci gruba günde 1 kez 4 mg uzun salımlı tolterodin (Detrusitol SR 4 mg uzun etkili kapsül/Pfizer), ikinci gruba günde iki kez 15'er mg propiverin (Mictonorm 15 mg draje/Dr.F. Frik), üçüncü gruba ise sabah 30 mg ve akşam 15 mg olmak üzere trospiyum klorür (Spasmex 30 mg tablet/Er-Kim) verildi. Bunun yanı sıra postmenopozal ve perimenopozal dönemdeki hastalarda lokal östrojen uygulaması da tedaviye dahil edildi. Hastalara 25 mcg estrodiol içeren vajinal tablet (Vagifem vajinal tablet/Novo Nordisk) reçete edilerek iki hafta süre ile gūnaşırı, sonrasında ise haftada iki tableti vajene yerleştirerek kullanmaları anlatıldı. Hastalardan tedavilerini en az 2 ay düzenli olarak kullanıp bu sürenin sonunda kontrole gelmeleri istendi.

Hastalar kontrole geldiğinde dizūri, sık idrara çıkma, urgency, urge inkontinans, noktūri, su sesi ile idrar kaçırma, idrarı tam boşaltamama, bez kullanımı gibi semptomlar tekrar sorgulandı. Hastaların işeme sonrası rezidüel volüm değerleri kaydedildi. Sistometri yapılarak idrarın ilk hissedildiği, normal derecede hissedildiği ve şiddetli hissedildiği mesane volüm ve basınç değerleri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi semptomları ve ürodinamik değerleri ile karşılaştırıldı.

Nörojenik nedenlere bağı detrusor overaktivitesi saptanan, inkontinansı tetikleyebilecek ilaç kullanımı mevcut olan, daha önce inkontinans cerrahisi geçirmiş

olan ve antimuskarinik antikolinergik ilaç kullanımının kontraendike olduğu (dar açılı glokom, idrar retansiyonu, myastenia gravis, taşiaritmi, karaciğer yetmezliği mevcut olan) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gebelik durumu olan, tedaviye kooperasyonu engelleyecek mental problemi olan, ve kontrollerine gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra katılımı kabul ettikleri takdirde bilgilendirilmiş onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi.

Bütün bu verilerin tedavi öncesi ve sonrası farklılıkları ve ilaç grupları arasındaki farklılıkları karşılaştırılmak üzere istatistiksel analizleri yapıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20.0 programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler, t testi ve tek yönlü varyans analizi, Normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon T testi ve Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Ayrıca frekans dağılımlarının karşılaştırılmasında Pearson Chi-Squared Test ve Fisher Kikare analizleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamız prospektif olarak yürütülmüş olup çalışmaya Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Ürojinekoloji Ünitesine başvuran hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışmamızda ürodinamik değerlendirme sonrasında detrusor overaktivitesi ve miks inkontinans tanısı alan 102 olgunun semptom ve ürodinamik parametreleri antimuskarinik tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldı.

Çalışmaya günde bir adet tolterodin 4mg uzun etkili kapsül (Detrusitol SR) kullanan 37 hasta 1. grup, günde 2x1 propiverin hidroklorür 15 mg draje (Mictonorm draje) kullanan 34 hasta 2. grup, trospiyum klorür 30 mg tabletten (Spasmex) sabah bir, akşam yarım tablet kullanan 31 hasta 3.grup olmak üzere, toplamda 102 hastadan elde edilen veriler dahil edildi.

Çalışmaya katılan 102 olgunun ortalama yaş, gravida, parite, spontan vajinal doğum (SVD) sayısı, zor doğum sayısı, menopoz süreleri ve hastaların vücut kitle indeksleri (BMI) Tablo 4.1’de sunuldu. Tabloda normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama, diğer değişkenler için ise median, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı.

Tablo 4.1 Olguların demografik verileri

	n	Ortalama ± SH	Median	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	102	53.54±0.92	-	-	-
Gravida	102	-	4	1	14
Parite	102	-	3	1	11
SVD sayısı	102	-	3	1	11
Menopoz süresi (yıl)	69	-	8	1	30
Zor Doğum Sayısı	102	-	0	0	5
BMI (kg/m²)	102	-	30	21	54

SH, Standart hata

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşları 53,54 yıl idi. Üriner inkontinans şikayeti ile birimize başvuran hastalar için ortanca SVD sayısı 3 iken, zor doğum sayısı için ortanca değer beklenenin aksine düşüktür. Hastaların tamamının en az bir adet vajinal doğumu varken vajinal doğum sayısı için maksimum değer ise 11 olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların ortanca BMI değeri ise 30 olarak hesaplandı.

Tablo 4.2 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu grupları arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		1.grup (tolterodin) n:37	2.grup (propiverin) n:34	3.grup (trospiyum) n:31	P
Yaş (yıl)*		54,97±1,45	53,21±1,60	52,19±16	0.458
Gravida**		4 (2-14)	4 (1-8)	4 (1-8)	0.156
Parite**		3 (1-11)	3 (1-6)	3 (1-7)	0.670
SVD sayısı**		3 (1-11)	3 (1-6)	3 (1-7)	0.729
Zor Doğum Sayısı**		0 (0-5)	0 (0-5)	0 (0-5)	0.167
BMI (kg/m²)**		31 (24-54)	30 (23-43)	30 (21-50)	0.496
Menopoz durumu (n)	var	27 (%73)	23 (%67)	19 (%61)	0.591
	yok	10 (%27)	11 (%33)	12 (%39)	
Menopoz süresi (yıl)**		10(1-25)	8(1-30)	7(1-30)	0.839

* Ortalama ± SH **Median (minimum-maksimum)

Çalışmaya katılan hastalar kullanmış oldukları antimuskarinik antikolinergik ilaç tedavisine göre gruplara ayrılarak demografik özellikleri Tablo 4.2’de sunuldu. İlaç grupları arasında gravida, parite, SVD sayısı, zor doğum sayısı, BMI değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Birinci grupta tolterodin kullanan hastaların ortalama yaşı 54,97 yıl, ikinci grupta propiverin kullanan hastaların ortalama yaşı 53,20 yıl, üçüncü grupta trospiyum kullanan hastaların ortalama yaşı 52,19 yıl olarak belirlenmiş olup gruplar arasında yaş değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0.458$).

Hastaların 69’u postmenopozal dönemde iken 33’ü henüz menopoza girmemişti. Menopozda olan hasta grubunda menopoz süresi için ortanca değer 8 yıl olarak bulundu. Farklı ilaç gruplarında menopozda olan hasta oranı ve menopoz süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı($p=0.591$ ve $p=0.839$).

Tablo 4.3 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olguların pelvik organ prolapsusuna yönelik Baden-Walker sınıflandırmasına göre yapılan pelvik muayene bulguları

		1.grup (tolterodin) n:37	2.grup (propiverin) n:34	3.grup (trospiyum) n:31	Total n:102
Sistosel	yok	26	19	22	67
	1. derece	4	2	2	8
	2. derece	6	8	4	18
	3. derece	1	5	3	9
Rektosel	yok	32	26	25	83
	1. derece	1	1	2	4
	2. derece	3	6	3	12
	3. derece	1	1	1	3
Uterin desensus	yok	35	27	25	87
	1. derece	0	2	1	3
	2. derece	1	2	2	5
	3. derece	1	1	1	3
	4.derece	0	2	2	4

Çalışmaya katılan olguların pelvik organ prolapsusuna yönelik Baden- Walker sınıflamasına göre yapılan jinekolojik muayene bulguları Tablo 4.3’de sunuldu. Toplam 102 hastanın 69’unda (%67) yapılan değerlendirmede çeşitli derecelerde pelvik organ prolapsusunun var olduğu görüldü. Birinci grupta yer alan 37 hastadan 18’inde (%48), ikinci grupta yer alan 34 hastanın 30’unda (%88) ve üçüncü gruptaki 31 hastanın 21’inde (%67) pelvik organ prolapsusu saptandı. Prolapsus saptanan 69 hastanın 35’inde (%51) çeşitli derecelerde sistosel, 19 hastada (%27) rektosel, 15 (%22) hastada uterin desensus mevcuttu. 4 hastada total uterin prolapsus vardı. Muayenesinde pelvik organ prolapsusu saptanan 69 hastanın 47’si (%68) postmenopozal gruptaydı. Sistosel saptanan 35 hastadan 21 hasta (%60), rektosel saptanan 19 hastadan 13 hasta (%68), desensus saptanan 15 hastadan 13 hasta (%86) postmenopozal dönemdeydi.

Tablo 4.4 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olguların ürodinamik tanılarına göre inkontinans tiplerinin dağılımı

Tanı		1.grup (tolterodin) n :37 (%)	2.grup (propiverin) n :34 (%)	3.grup (trospiyum) n :31 (%)	Total n :102 (%)	p
DO		20 (%54)	20 (%59)	9 (%29)	49 (%48)	-
SÜİ Tipi	Tip 2	13 (%35)	8 (%23)	12 (%39)	33 (%32)	0.323
	Tip 2-3	3 (%8)	6 (%18)	7 (%23)	16 (%16)	
	Tip 3	1 (%3)	0 (%0)	3 (%9)	4 (%4)	
Toplam MÜİ		17 (%46)	14 (%41)	22 (%71)	53 (%52)	

Farklı antimuskarinik antikolinergik ilaç tedavisi alan olguların ürodinami sonrası tanı tipleri, miks inkontinansı mevcut olan olguların stres üriner inkontinans komponentlerinin tipleri Tablo 4.4’ de incelendi. Üriner inkontinans şikayeti ile başvuran 102 olgudan 49 (%48) tanesi sistometri sonrası saf detrusor overaktivitesi

tanısı aldı. 53 hastada (%52) ise detrusor overaktivitesine eşlik eden stres üriner inkontinans saptandı ve bu gruptaki hastalara mikks üriner inkontinans tanısı kondu. Mikks üriner inkontinans tanısı alan hastalar stres inkontinans komponentine göre sınıflandırıldı. Mikks inkontinans hastalarının 33'ünde (%62) Tip 2, 16'sında (%30) Tip 2-3, 4'ünde (%8) ise Tip 3 anatomik stres inkontinans mevcut idi. Farklı ilaç grupları arasında mikks inkontinanslı hastaların dağılımı açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0.323).

Tablo 4.5 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olguların ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı

İlaç kullanım süresi	1.grup (tolterodin) n :37	2.grup (propiverin) n :34	3.grup (trospiyum) n :31	Total n :102	p
2 ay	23	17	28	68	0.007
3 ay	7	5	1	13	
4+ ay	7	12	2	21	

Olguların kullandıkları antimuskarinik antikolinergik tedavi türüne göre ilaç kullanım süreleri Tablo 4.5'de incelendi. Hastalara sistometri sonrası detrusor overaktivitesi tedavisi için verilen antimuskarinik antikolinergik tedaviyi en az 2 ay kullanarak kontrole gelmeleri istendi. Hasta grubumuzda minimum ilaç kullanım süresi 2 ay, maksimum ilaç kullanım süresi ise 7 ay idi.

Çalışmamızda olgular ilaç kullanım sürelerine göre 2 ay, 3 ay, 4 ay ve üzeri süre ile antimuskarinik tedavi alanlar şeklinde gruplandırıldı. Hastalardan 68'i (%67) ilacı 2 ay süre ile kullanırken, 13'ü (%13) 3 ay süre ile kullanmışlardı. 21 hasta (%20) ise ilacı 4 ila 7 ay süre ile kullanmış olup bu hastalar 4 ay ve üzeri ilaç kullanımını olan gruba dahil edildiler. Gruplar arasında ilaç kullanım süreleri açısından farklılık bulundu(p=0.007). 2. hasta grubunda 4 ay ve üzeri ilaç kullanımını olan hasta sayısı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda idi. 3. gruptaki hastaların çoğunluğu (%90) ise ilacı 2 ay süre ile kullanmışlardı(Tablo 4.5).

Olguların tedavi öncesi ve sonrasında semptomları sorgulanarak semptomların düzelme durumu Tablo 4.6' da farklı ilaç tedavisi alan üç grup arasında karşılaştırıldı. Hastaların başvurusunda en sık saptanan semptomlar sırasıyla aniden sıkışma hissi

(urgency), sık idrara çıkma (frequency), nokturi ve aniden sıkışma ile idrar kaçırma (urge inkontinans) idi. Hastaların doksan beşinde birden çok semptom pozitifliği.

Tablo 4.6 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası ürojinekolojik yakınmaların dağılımı

Tedavi öncesi		1.grup (tolterodin) n =37		2.grup (propiverin) n =34		3.grup (trospiyum) n =31		Total n =102	
		Tedavi sonrası							
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Dizüri	Var	3	4	1	3	0	5	4	12
	Yok	1	29	0	30	0	26	1	85
	p	0.016		0.118		-		0.002	
Sık idrara çıkma (frequency)	Var	13	18	7	15	8	17	28	50
	Yok	0	6	0	12	0	6	0	24
	p	0.72		0.36		0.298		0.001	
Aniden sıkışma hissi (Urgency)	Var	16	17	13	15	15	10	44	42
	Yok	0	4	0	6	0	6	0	16
	p	0.118		0.062		0.018		0.000	
Aniden sıkışma ile kaçak (Urge inkontinans)	Var	8	20	7	14	7	15	22	49
	Yok	0	9	1	12	0	9	1	30
	p	0.159		0.116		0.077		0.002	
Nokturi	Var	9	20	7	20	5	16	21	56
	Yok	0	8	0	7	0	10	0	25
	p	0.159		0.300		0.147		0.003	
Su sesi ile idrara kaçırma	Var	4	11	5	16	4	17	13	44
	Yok	1	21	1	12	0	10	2	43
	p	0.136		0.231		0.277		0.011	
Bez kullanımı	Var	10	4	3	5	3	5	16	14
	Yok	0	23	0	26	0	23	0	72
	p	0.000		0.009		0.012		0.000	
Tam boşaltamama hissi	Var	8	1	8	4	10	2	26	7
	Yok	8	20	6	16	3	16	17	52
	p	0.002		0.036		0.000		0.000	

Tüm hastalar ele alındığında sık idrara çıkma, aniden sıkışma hissi, aniden sıkışma ile idrar kaçırma, nokturi, su sesi ile idrar kaçırma ve bez kullanımı semptomlarının tamamında anlamlı azalma saptandı. Sık idrara çıkma şikayeti olan hastaların %64'ünde tedavi sonrası bu semptom ortadan kalktı ve anlamlı düzelme sağlandı($p=0.001$). Aniden sıkışma hissi ile mevcut olan hastalarda anlamlı iyileşme gözlemlendi($p=0.000$). Urge inkontinansı mevcut olan hastalarda %69 oranında iyileşme görülmüş olup bu iyileşme istatistik olarak anlamlı bulundu($p=0.002$). Hastalardan birinde ise tedavi öncesi urge inkontinans mevcut değilken tedavi sonrası kontrolde hasta bu semptomdan yakınmakta idi. Benzer şekilde su sesi ile idrar kaçırması ve bez ya da ped kullanımı mevcut olan hasta sayısı antimuskarinik antikolinergik tedavi sonrası anlamlı şekilde düşüş gösterdi($p=0.011$ ve $p=0.000$). Tam boşaltamama hissi semptomunda ise antimuskarinik antikolinergik tedavi sonrası yapılan değerlendirmede tedavi öncesine göre anlamlı bir artış söz konusuydu($p=0.000$).

Farklı ilaç grupları arasında tedavi öncesi ve sonrasında sık idrara çıkma, urge inkontinans, nokturi ve su sesi ile idrar kaçırma semptomlarındaki iyileşmede anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$). Buna karşın 3. gruptaki hastalar aniden sıkışma hissi değerlendirildiğinde anlamlı iyileşme gösterirken($p=0.018$); 1. ve 2. gruplardaki hastalar arasında iyileşmede istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı(sırasıyla $p=0.118$ ve $p=0.062$). Bez kullanımı en az iki ay süreyle ilaç kullanımı sonrası tüm ilaç gruplarında anlamlı olarak azalırken(sırası ile $p=0.000$, $p=0.009$, $p=0.012$), tam boşaltamama hissi antimuskarinik antikolinergik tedavi sonrası tüm ilaç gruplarında anlamlı olarak arttı (sırası ile $p=0.002$, $p=0.036$, $p=0.000$).

Hastalarda sistometri işlemi sırasında mesaneye serum fizyolojik infüzyonu yapılırken bazı hastalar infüzyon sırasında kontrol kaybı yaşadı ve sistometri işlemi devam ederken inkontinans gelişti. Tablo 4.7' de farklı ilaç tedavisi alan hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrasında yapılan sistometrik değerlendirmelerde idrar kontrol kaybı yaşayan hastaların dağılımı incelendi. Kontrol kaybı yaşayan 19 hastadan 11'inde (%52) tedavi sonrası bu durum ortadan kalkarken, 8 (%48) hastada tedavi sonrası sistometride kontrol kaybı tekrar etti. Tedavi öncesi kontrol kaybı olmamasına rağmen tedavi sonrası kontrol kaybı ortaya çıkan bir adet hasta mevcuttu. Hastalarda tedavi sonrası idrar kontrol kaybında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı($p=0.000$). Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrasında kontrol kaybı olan hastalar karşılaştırıldığında birinci grupta düzelme istatistik olarak anlamlı

şekilde daha fazla iken ($p=0.000$), ikinci ve üçüncü ilaç gruplarında düzelmede anlamlı fark saptanmadı ($p=0.181$ ve $p=0.200$).

Tablo 4.7 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrasında idrar kontrol kaybı vakalarının dağılımı

		1.grup (tolterodin) n :37		2.grup (propiverin) n :34		3.grup (trospiyum) n :31		Total n :102	
		Tedavi sonrası kontrol kaybı							
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Tedavi öncesi kontrol kaybı	Var	6	4	1	2	1	5	8	11
	Yok	0	27	1	30	0	25	1	82
p		0.000		0.181		0.200		0.000	

Kontrol kaybı mevcut olan ve tedavi sonrasında da kontrol kaybı yaşayan sekiz hasta mevcuttu. Tedavi öncesi hastaların kontrol kaybı yaşadığı mesane volüm değerlerinin ortalaması 243 ml iken tedavi sonrası ortalama değer 244 ml olarak bulundu. Kontrol kaybı tedaviye rağmen devam etmekte olan hasta grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası kontrol kaybı yaşanan volüm değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0.983$).

Sistometrik bulgulardan hastaların ilk, normal ve şiddetli idrar hissettikleri volüm değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması Tablo 4.8’de hastalar aldıkları antimuskarinik antikolinergik tedavi tipine göre gruplandırılarak yapıldı. Tablo 4.9’da ise benzer şekilde tedavi öncesi ve sonrası maksimum sistolik kapasite, maksimum detrusor basıncı ve işeme sonrası rezidü (PVR) volüm değerleri karşılaştırıldı. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde hastaların ilk idrar hissi ($p=0.002$), normal idrar hissi ($p=0.010$) ve şiddetli idrar hissi ($p=0.000$) duyduğu volüm değerlerinde tedavi sonrası anlamlı artış gözlemlendi. Maksimum sistolik kapasitede anlamlı artış ($p=0.000$) görülürken, maksimum detrusor basıncında ise tedavi sonrası anlamlı düşüş ($p=0.000$) saptandı. PVR değerlerinde tedavi sonrası artış olmakla birlikte bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.309$).

Tablo 4.8 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası saptanan sistometrik bulguların dağılımı

		n	Ort ± SH	t	p
1.grup (tolterodin)					
İlk idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	37	155,35 ± 11,43	-1.50	0.141
	Tedavi sonrası		173,62 ± 8,65		
Normal idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	31	245,00 ± 14,99	-1.68	0.102
	Tedavi sonrası		274,64 ± 12,82		
Şiddetli idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	30	362,63 ± 15,97	-1.90	0.670
	Tedavi sonrası		390,53 ± 15,09		
2.grup (propiverin)					
İlk idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	34	158,05 ± 7,77	-3.58	0.001
	Tedavi sonrası		204,08 ± 11,47		
Normal idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	31	264,00 ± 11,73	-1.75	0.089
	Tedavi sonrası		289,67 ± 10,30		
Şiddetli idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	31	375,58 ± 13,29	-2.76	0.010
	Tedavi sonrası		423,93 ± 12,25		
3.grup (trospiyum)					
İlk idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	31	144,80 ± 17,01	-0.66	0.509
	Tedavi sonrası		154,77 ± 11,03		
Normal idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	29	221,58 ± 17,54	-1.08	0.286
	Tedavi sonrası		239,24 ± 10,10		
Şiddetli idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	28	307,35 ± 18,91	-1.74	0.092
	Tedavi sonrası		339,25 ± 14,72		
Total					
İlk idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	102	153,04 ± 7,06	-3.24	0.002
	Tedavi sonrası		178,04 ± 6,24		
Normal idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	91	244,01 ± 8,65	-2.64	0.010
	Tedavi sonrası		268,48 ± 6,76		
Şiddetli idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	89	349,75 ± 9,67	-3.75	0.000
	Tedavi sonrası		386,03 ± 8,81		

Tablo 4.9 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası maksimum sistolik kapasite, maksimum detrusor basıncı ve işeme sonrası rezidü (PVR) değerlerinin dağılımı

		n	Median	Min-Max	Z	P
1.grup (tolterodin)						
Maksimum sistolik kapasite (ml)	Tedavi öncesi	37	403	147 – 581	-1.15	0.248
	Tedavi sonrası		402	162 – 648		
Maksimum detrusor basıncı (H₂O)	Tedavi öncesi	37	18	7-48	-4.40	0.000
	Tedavi sonrası		12	5-39		
PVR (ml)	Tedavi öncesi	37	0	0 – 50	-1.39	0.163
	Tedavi sonrası		0	0 – 290		
2.grup (propiverin)						
Maksimum sistolik kapasite (ml)	Tedavi öncesi	34	410	168 – 555	-3.37	0.001
	Tedavi sonrası		453	256 – 562		
Maksimum detrusor basıncı (H₂O)	Tedavi öncesi	34	16	8 – 56	-3.51	0.000
	Tedavi sonrası		12	6 – 38		
PVR (ml)	Tedavi öncesi	34	0	0 – 40	-0.982	0.326
	Tedavi sonrası		0	0 – 185		
3.grup (trospiyum)						
Maksimum sistolik kapasite (ml)	Tedavi öncesi	31	398	156 – 585	-1.59	0.110
	Tedavi sonrası		404	241 – 610		
Maksimum detrusor basıncı (H₂O)	Tedavi öncesi	31	16	9 – 56	-3.95	0.000
	Tedavi sonrası		12	4 - 44		
PVR (ml)	Tedavi öncesi	31	0	0 – 50	-0.74	0.455
	Tedavi sonrası		0	0 – 65		
Total						
Maksimum sistolik kapasite (ml)	Tedavi öncesi	102	404	147 – 585	-3.60	0.000
	Tedavi sonrası		416	162 – 648		
Maksimum detrusor basıncı (H₂O)	Tedavi öncesi	102	17	7 – 56	-6.79	0.000
	Tedavi sonrası		12	4 – 44		
PVR (ml)	Tedavi öncesi	102	0	0 – 49	-1.01	0.309
	Tedavi sonrası		0	0 – 290		

Farklı ilaç gruplarında tedavi öncesi ve sonrası sistometrik bulgulara saptanan iyileşme karşılaştırıldığında, ilk idrar hissedilen mesane volüm değerlerinde 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı artış ($p=0.001$) daha fazla iken, birinci ve üçüncü grupta ise bu artış anlamlı olarak farklı değildi ($p=0.141$, $p=0.509$). Normal idrar hissini duyulduğu volüm değerlerinde tüm hasta grubunda anlamlı artış saptanırken ilaç grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Şiddetli idrar hissedilen volüm değerlerinde tedavi sonrasında 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı artış daha fazla idi ($p=0.010$). Diğer ilaç gruplarında ise artışlar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.670$ ve $p=0.092$).

Maksimum sistolik kapasite volüm değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmasında 2. gruptaki hastalarda artış istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla iken ($p=0.001$), 1. ve 3. grupta artışta anlamlı fark saptanmadı ($p=0.248$ ve $p=0.110$).

Tüm hastalar birlikte ele alındığında maksimum detrusor basıncı için median değer tedavi öncesi tüm hasta grubu için 17 cm H₂O, tedavi sonrası ise 12 cm H₂O olarak hesaplandı. Maksimum detrusor basıncı, antimuskarinik tedavilerin tamamında tedavi sonrası anlamlı düşüş gösterdi ($p= 0.000$). İşeme sonrası rezidü (PVR) volüm için tedavi öncesi maksimum değer 49 cc, tedavi sonrası ise 290 cc idi. Tedavi sonrası PVR değerlerinde tüm tedavi gruplarında ve genelde artış olmakla birlikte ortanca değerler arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10 Detrusor overaktivitesi için farklı ilaç tedavisi alan olgu gruplarında tedavi öncesi ve sonrası sistometri sırasında saptanan VLPP değerlerinin dağılımı

VLPP(H₂O)	1.grup (tolterodin) Ort ± SH n:37	2.grup (propiverin) Ort ± SH n :34	3.grup (trospiyum) Ort ± SH n :31	Total Ort ± SH n: 102
Tedavi öncesi	114.83 ± 5.23	122.11 ±12.89	108.38 ± 8.49	114.29 ± 4.98
Tedavi sonrası	125.16 ± 6.79	139.77 ± 10.12	112.69 ± 10.09	124.26 ± 5.44
T - p	-1.75 - 0.107	-1.70 - 0.126	-0.55 - 0.589	-2.22 - 0.033

Miks üriner inkontinansı mevcut olan hastaların sistometri sırasında saptanan VLPP değerleri tedavi öncesi ve sonrasında ilaç gruplarına göre karşılaştırıldı ve değerler Tablo 4.10' da verildi. Tüm hastalar dikkate alındığında VLPP değerlerinde tedavi sonrası anlamlı ($p=0.033$) bir artış söz konusu idi. Yani hastalarda daha yüksek basınçlarda kaçak meydana geldi. Farklı ilaç gruplarında grup içerisinde karşılaştırma yapıldığında ise tedavi öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.11 Lokal östrojen tedavisi alan ve almayan olgularda tedavi öncesi ve sonrası sistometri sırasında saptanan VLPP değerlerinin dağılımı

VLPP(H₂O)	Östrojen tedavisi alan grup Ort ± SH n :69	Östrojen tedavisi almayan grup Ort ± SH n: 33
Tedavi öncesi	111.96 ± 5.50	121.87 ± 11.6
Tedavi sonrası	124.07 ± 5.72	124.87 ± 14.6
T - p	-2.35 - 0.027	-0.32 - 0.758

Postmenopozal dönemdeki tedavisine lokal östrojen eklenen hastalarla, premenopozal dönemde olup lokal östrojen vermediğimiz hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında sistometride saptanan VLPP değerleri ise Tablo 4.11'de sunuldu. Yapılan değerlendirmede lokal östrojen kullanan gruptaki hastaların tedavi sonrası VLPP değerlerinde istatistik olarak anlamlı ($p=0.027$) artış saptanırken, östrojen kullanmamış olan hasta grubunda VLPP değerlerindeki artış anlamlı bulunmadı ($p=0.758$).

Hasta grupları arasında ilaç kullanım süreleri açısından farklılık olmasından yola çıkılarak hastaların tedavi aldıkları süre ile semptom ve ürodinamik verilerdeki değişiklikler arasındaki ilişki de çalışmamızda değerlendirildi. Olguların antimuskarinik antikolinergik tedavi aldıkları süreye göre tedavi öncesi ve sonrasındaki ürojinekolojik yakınmalarının dağılımı Tablo 4.12'de verildi. Yapılan değerlendirmede başvurusunda sık idrara çıkma semptomu mevcut olan hastalarda 2 ay süre ile ilaç tedavisi alan grupta anlamlı iyileşme ($p=0.015$) saptandı, 3 ay ve 4 ay ya da üzeri tedavi alan gruplarda iyileşme anlamlı değildi ($p=0.231$ ve $p=0.123$). Urgency semptomu mevcut olan hastalarda 2 ay süre ile ilaç kullananlarda iyileşme

Tablo 4.12 Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası ürojinekolojik yakınmaların ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı

Tedavi öncesi		2 Ay		3 Ay		4+ Ay	
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Sık idrara çıkma (frequency)	Var	17	36	5	5	6	9
	Yok	0	15	0	3	0	6
	p	0.015		0.231		0.123	
Urgency	Var	27	31	5	5	12	6
	Yok	0	10	0	3	0	3
	p	0.005		0.231		0.063	
Urge inkontinans	Var	12	35	2	6	8	8
	Yok	0	21	1	4	0	5
	p	0.013		1.000		0.111	
Nokturi	Var	15	40	2	6	4	10
	Yok	0	13	0	5	0	7
	p	0.057		0.487		0.255	
Su sesi ile idrar kaçırma	Var	11	29	1	5	1	10
	Yok	0	28	1	6	1	9
	p	0.002		1.000		1.000	
Bez kullanımı	Var	12	10	1	2	3	2
	Yok	0	46	0	10	0	16
	p	0.000		0.231		0.008	
Tam boşaltamama hissi	Var	19	4	4	1	3	2
	Yok	12	33	2	6	3	13
	p	0.000		0.103		0.115	

anlamli ($p=0.005$) iken, diğ er tedavi gruplarında anlamli bulunmadı ($p=0.231$ ve $p=0.063$). 2 ay süre ile tedavi alan hasta grubundaki urge inkontinansı mevcut 47 hastadan 35'inde (%74) iyileş me göz lendi ($p=0.013$). 2 aydan uzun süreli ilaç kullanan

gruplarda ise anlamlı iyileşme yoktu ($p=1.000$ ve $p=0.111$). Nokturi ve su sesi ile idrar kaçırma semptomlarında anlamlı iyileşme sadece 2 ay ilaç kullanan hasta grubu için söz konusu idi. Tam boşaltamama hissi olan hasta sayısı 2 ay ilaç kullanımı olan grupta anlamlı artış gösterdi($p=0.000$). Bez kullanımı semptomu için 2 ay ve 4 ay ya da üzeri ilaç kullanımı olan gruplarda anlamlı iyileşme saptandı($p=0.000$ ve $p=0.008$).

İlaç kullanım sürelerine göre tedavi öncesi ve sonrasında sistometride saptanan olguların ilk, normal ve şiddetli idrar hissettikleri volüm değerleri Tablo 4.13' de sunuldu. Ürodinamik veriler değerlendirildiğinde ilk idrar hissini duyulduğu volüm değerinde 4 ay ya da üzeri süre ile ilaç kullanan grupta anlamlı artış ($p=0.040$) görülürken, normal idrar hissedilen volüm değerlerinde 3 ay süre ile ilaç kullanan grupta anlamlı yükselme ($p= 0.011$) izlendi. Şiddetli idrar hissi için ise 2 ay ve 4 ay ya da daha uzun süreli antimuskarinik tedavi alan gruplarda volüm değerlerinde anlamlı artış mevcuttu ($p=0.004$ ve $p=0.037$).

İlaç kullanım sürelerine göre olguların sistometride saptanan maksimum sistolik kapasite, maksimum detrusor basıncı ve işeme sonrası rezidü (PVR) değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması Tablo 4.14' de yapıldı. Maksimum sistolik kapasite 2 ay süreyle ve 4 ay ya da üzeri süre ile tedaviye devam eden hasta gruplarında anlamlı olarak artış gösterdi($p=0.006$ ve $p=0.012$). Maksimum detrusor basıncı değerlerinde ise tedaviyi takiben kontrol sistometride tüm hasta gruplarında anlamlı şekilde düşüş görüldü(sırasıyla $p=0.000$, $p=0.003$ ve $p=0.014$). PVR değerlerindeki artış ise tedavi süresinden bağımsız olarak hiçbir hasta grubunda anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

Tablo 4.13 Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrasında saptanan sistometrik bulguların ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı

		n	Ort ± SH	t	P
2 AY					
İlk idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	68	154.17 ± 9.28	-1.88	0.063
	Tedavi sonrası		171.75 ± 7.15		
Normal idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	60	249.21 ± 11.13	-1.26	0.212
	Tedavi sonrası		264.36 ± 8.50		
Şiddetli idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	58	346.58 ± 12.37	-2.97	0.004
	Tedavi sonrası		382.18 ± 11.64		
3 AY					
İlk idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	13	157.53 ± 17.28	-2.00	0.069
	Tedavi sonrası		193.30 ± 18.43		
Normal idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	12	216.83 ± 22.84	-3.03	0.011
	Tedavi sonrası		279.41 ± 20.31		
Şiddetli idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	12	367.58 ± 26.40	-0.93	0.368
	Tedavi sonrası		397.58 ± 25.55		
4+ AY					
İlk idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	21	146.61 ± 13.28	-2.20	0.040
	Tedavi sonrası		189.00 ± 15.95		
Normal idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	19	244.73 ± 16.73	-1.63	0.120
	Tedavi sonrası		274.57 ± 13.34		
Şiddetli idrar hissi (ml)	Tedavi öncesi	19	348.15 ± 19.53	-2.25	0.037
	Tedavi sonrası		390.47 ± 14.40		

Tablo 4.14 Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrasında maksimum sistolik kapasite, maksimum detrusor basıncı ve işeme sonrası rezidü (PVR) değerlerinin ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı

		n	Median	Min-Max	Z	P
2 AY						
Maksimum sistolik kapasite (ml)	Tedavi öncesi	68	403	147-585	-2.76	0.006
	Tedavi sonrası		420	162-648		
Maksimum detrusor basıncı (H₂O)	Tedavi öncesi	68	16	7-49	-5.76	0.000
	Tedavi sonrası		10	4-44		
PVR (ml)	Tedavi öncesi	68	0	0-40	-0.12	0.897
	Tedavi sonrası		0	0-65		
3 AY						
Maksimum sistolik kapasite (ml)	Tedavi öncesi	13	408	302-546	-0.314	0.753
	Tedavi sonrası		404	314-543		
Maksimum detrusor basıncı (H₂O)	Tedavi öncesi	13	20	8-56	-2.94	0.003
	Tedavi sonrası		12	8-39		
PVR (ml)	Tedavi öncesi	13	0	0-50	-1.15	0.248
	Tedavi sonrası		0	0-290		
4+ AY						
Maksimum sistolik kapasite (ml)	Tedavi öncesi	21	406	168-536	-2.52	0.012
	Tedavi sonrası		405	256-527		
Maksimum detrusor basıncı (H₂O)	Tedavi öncesi	21	17	10-56	-2.44	0.014
	Tedavi sonrası		13	6-38		
PVR (ml)	Tedavi öncesi	21	0	0-50	-0.71	0.473
	Tedavi sonrası		0	0-185		

5.TARTIŞMA

Üriner inkontinans Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından sosyal ya da hijyenik sorun haline gelen istemsiz idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır(1). Kadınlarda yaygındır ve genellikle altta yatan bir medikal hastalık olmaksızın görülür. Yaşamı tehdit eden bir sorun olmasa da, üriner inkontinans devamlı ıslaklık ve irritasyondan kaynaklanan rahatsızlık, özellikle Müslüman toplumlarda istemsiz abdest bozulması nedeni ile dini görevlerin yerine getirilememesi ve bunlar bağlı depresyona varan emosyonel sorunlara neden olabilmektedir(2). Ayrıca hastaların seksüel yaşamlarının, günlük iş ve ev içi aktivitelerinin etkilendiği, sosyal ve fizik aktivitelerinin hatta sıvı alımlarının bile kısıtlandığı bilinmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve yaşlanan toplumlarda inkontinans tedavisi, sağlık giderleri içinde önemli bir yer tutar(46). Yaşlılık döneminde kadınların hastane ve bakım evlerine yatırılmasının en sık nedenlerinden biri olması ve kullanılan hijyenik pedlerden, medikal ve cerrahi tedavilerden dolayı önemli bir ekonomik problem olarak gündeme gelmektedir(47).

Üriner inkontinans hastalarının yaklaşık %95'inde üriner inkontinansa neden olan iki önemli sorun üretral sfinkterik yetmezlik (ürodinamik stres inkontinans) ve dolum fazında istemsiz oluşan detrusor kontraksiyonlarıdır(detrusor overaktivitesi) (50).

ABD'de gerçekleştirilen NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation) çalışmasında kadınlarda genel aşırı aktif mesane prevalansı %16,9 olarak, inkontinansın eşlik ettiği AAM oranını %9,3, inkontinansın eşlik etmediği AAM oranını %7,6 olarak bildirilmiştir. 65 yaşın üzerinde ise prevalans %30,9'a kadar çıkmaktadır. Aşırı aktif mesane semptomlarının hepsinin sağlık ile ilişkili yaşam kalite skorlarını negatif etkilediği, en belirgin negatif etkiyi ise urgency semptomunun yaptığı gösterilmiştir(71). Avrupa'dan gelen prevalans verilerine göre 40 yaş üstü kadın ve erkeklerde prevalans %16,6'dır(68). Frequency (sık idrara çıkma) hastalar arasında en sık rastlanan semptom(%85), urgency (aniden sıkışma hissi) ise ikinci sık semptom (%54) olarak bulunmuştur. Hastaların %36'sında urge inkontinans (aniden sıkışma ile idrar kaçırma) olduğu bildirilmiştir.

Kanada, İtalya, Almanya, İsveç ve İngiltere'de, 18 yaş üstü 19.165 kadın ve erkekle yapılan EPIC çalışmasında aşırı aktif mesane prevalansı %11,8 olarak

bulunmuştur(69). Prevalans yaşla artmakla birlikte kadın ve erkeklerde benzer bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda bulunan %16 civarındaki daha yüksek prevalansların sebebinin, alt üriner sistem depolama fonksiyon bozukluklarının tamamının dahil edilmesi olduğu düşünülmektedir. EPIC çalışmasında en sık saptanan alt üriner sistem semptomu nokturi olup erkeklerin %48,6'sında, kadınların %54,5'inde görülmektedir(70). Bizim çalışmamızda ise üriner inkontinansı mevcut hastalar arasında en sık rastlanan semptom urgency (%84)dir. Frequency ise ikinci sıklıkla görülen semptom (%76) olup, nokturi (%75) ve urge inkontinans (%69) onu takip etmektedir. Çalışmamızda semptomların görülme oranının daha önce yapılmış olan çalışmalardan daha yüksek olması, çalışmanın diğer çalışmalardan farklı olarak sadece üriner inkontinansı mevcut olan hasta grubunda yürütülmüş olmasından kaynaklıdır.

Coyne ve arkadaşları tarafından yapılan ABD, İngiltere ve İsveç'te yürütülen alt üriner sistem semptomlarının prevalansına yönelik çalışmada kadın ve erkek hastalarda en sık rastlanan semptom terminal damlama (miksiyonun sonunda idrarın damla damla gelmesi) olarak bulunmuştur. İdrarın depolanma evresi ile ilgili ise en sık görülen semptomlar urgency, nokturi, sık idrara çıkma olarak sıralanmıştır. Erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının tamamının yaş ile arttığı; fakat kadınlarda yaşlanma ile sadece urgency, zayıf miksiyon akımı, urge inkontinans ve nokturnal enüresis semptomlarında artış saptandığı bildirilmiştir. (98)

Van Brummen ve arkadaşlarının yaptığı 95 hastanın katıldığı çalışmada hastalar idrar günlüğü, yaşam kalite testlerinin yanı sıra ürodinamik tetkiklerle değerlendirilmiştir. Sık idrara çıkma, urge inkontinans ve nokturi semptomları detrusor overaktivitesi varlığı ile kuvvetle ilişkili bulunmuştur. Bu durum bizim çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler ile uyumludur. Urgency, frequency ve nokturi semptomlarının birlikteliği olan hastalarda daha düşük maksimum sistolik kapasite saptanmıştır. Sık idrara çıkma semptomu; düşük maksimum işeme volümü ve dolum sistometrisinde düşük volümlerde idrar hissi ile ilişkili bulunmuştur. Sık idrara çıkma, aynı zamanda objektif parametreler ile ve detrusor overaktivitesi tanısı ile ilişkisi en kuvvetli semptom olarak saptanmıştır(99). FitzGerald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde sık idrara çıkma semptomunun düşük ortalama işeme hacmi ve maksimum sistolik kapasite ile ilişkisi gösterilmiştir(100).

Çalışmamızda hasta grubumuzun demografik verileri incelendiğinde, üriner inkontinans şikayeti ile başvuran hasta grubunun yaş ortalamaları 53,54 yıl olarak bulunmuştur. Hasta grubundan 69 kişi (%68) postmenopozal dönemde idi. Üriner inkontinansın yaşla birlikte artış gösterdiği ve menopozal dönemde görülme olasılığının artış gösterdiği bilinmektedir. Vajinal yolla doğum üriner inkontinans etiyojisinde suçlanan faktörlerden biri olup bizim çalışmamızda da ortanca SVD sayısı 3 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların ortanca BMI değeri 30 olarak hesaplanmış olup bu bulgu inkontinansın obezite ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Antimuskarinik ilaçların etkilerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında 83 çalışma değerlendirilmiş ve antimuskarinik ilaçların placebodan daha etkili olduğu, ilaç tolerabilitesinin iyi olduğu, tedaviyi bırakma oranının birçok antimuskarinik tedavi için placebodan farklı olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada propiverin ve tolterodin tedavilerinin günlük inkontinans, urgency epizodu ve idrara çıkma sıklığını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Trospiyumun bu veriler üzerine etkisinin incelendiği yeterli çalışma olmadığı belirtilmiştir. Trospiyum tedavisi sonrası kontinant hale gelen hasta oranı placeboya göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur(101).

Antikolinergik ilaçların etkinliğini placebo ile karşılaştıran bir Cochrane review çalışmasında toplamda 6713 erişkin hastayı kapsayan 51 çalışma değerlendirilmiştir. Darifenacin, emepronium, oksibutin, propiverin, propantheline, tolterodin ve trospiyum klorid ile yapılan çalışmalarda, 24 saat içinde idrara çıkma ve idrar kaçırma sayısı, maksimum sistolik kapasite ve ilk detrusor kontraksiyonu sırasında mesane volümü üzerine ilaç tedavisinin etkin olduğu bulunmuştur. Antikolinergik tedavi sonrası rezidüel volümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır(102).

Bir başka güncel Cochrane review çalışmasında toplam 31249 hastayı kapsayan 86 çalışma analiz edilmiştir. Çalışmada tolterodinin oksibutinine etkinlik, yaşam kalitesi ve hasta semptomlarını iyileştirme açısından bir üstünlüğü olmadığı fakat ilaç bırakma oranının anlamlı olarak oksibutinine göre daha az olduğu görülmüştür. Fesoterodin ve solifenasin ise yaşam kalitesini ve hasta semptomlarını iyileştirmede, 24 saat içerisindeki urgency, inkontinans epizodlarını azaltmada tolterodinden daha etkili bulunmuştur(103).

Çalışmamızda total hasta grubunda sık idrara çıkma, urgency, urge inkontinans, nokturi, su sesi ile idrar kaçırma, bez kullanımı semptomlarının tamamı antimuskarinik antikolinergik tedaviden yarar görmüşler, az iki aylık tedaviyi takiben tüm semptomlarda anlamlı olarak düzelme gözlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan sistometrik değerlendirmelerde tüm hasta grubunda anlamlı olarak maksimum detrusor basıncında düşüş, maksimum sistolik kapasitede artış saptanmıştır. Hastaların ilk, normal ve şiddetli idrar hissettikleri mesane volümlerinde de tedavi sonrası anlamlı bir artış görülmüştür. Tüm bu bulgular literatürdeki antimuskarinik antikolinergik tedavi etkinliğini gösteren çalışmalarla paraleldir. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde tam boşaltamama hissi tarifleyen hasta sayısında anlamlı artış olmakla birlikte, PVR ölçümleri bunu destekler yönde değildir. Her üç tedavi grubunda da tedavi sonrası PVR volümlerindeki artışın anlamlı bulunmaması dikkat çekicidir.

Çalışmamızda değerlendirilen 3 antimuskarinik antikolinergik ajandan özellikle tolterodin üzerine literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Tolterodin etkinliği hem placebo ile hem detrusor overaktivitesinin tedavisinde sık kullanılan oksibutinin tedavisi ile hem de yeni nesil antikolinergik ajanlar ile çok defa karşılaştırılmıştır. Fakat çalışmamızda ilaç grupları tek tek değerlendirildiğinde tolterodinin sadece bez kullanımını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Literatürdeki çok sayıda çalışmada tolterodinin sık idrara çıkma, urgency ve urge inkontinans üzerine etkinliği gösterilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası yapılan sistometrilerin karşılaştırılmasında ise tolterodinin maksimum detrusor basıncını anlamlı şekilde düşürdüğü gözlenmiştir.

IMPACT çalışması, uzun etkili tolterodinin hasta semptomları üzerine pozitif etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Gün içinde ve geceleri idrara çıkma sıklığı, urgency ve urge inkontinans epizodlarının uzun etkili tolterodin tedavisi ile anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir(104). Khullar ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde uzun etkili tolterodin tedavisi placebo ile karşılaştırıldığında, semptomlarında iyileşme bildiren hasta yüzdesinin anlamlı şekilde tolterodin grubunda fazla olduğu bulunmuştur(105).

Uzun etkili tolterodin ve placebonun urge üriner inkontinans üzerine etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalar 12 hafta süren tedavi sonrası değerlendirilmiştir. Uzun etkili tolterodin kullanan grupta haftalık urge inkontinans

sayısındaki azalma placebo grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur(106).

FDA tarafından yayınlanan 1015 hasta ile gerçekleştirilen randomize, çift kör, çok merkezli faz 3 çalışmasında 12 haftalık tedavi sonrası uzun etkili tolterodinin etkinliğinin placebo ile karşılaştırılmıştır. Tolterodin kullanan vaka grubunda haftalık inkontinans epizodu sayısı, idrara çıkma sıklığı ve ortalama işeme hacmi parametrelerindeki iyileşmenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha belirgin olduğu saptanmıştır(107). Bir başka 12 hafta süreli çok merkezli çalışmada uzun etkili tolterodinin haftalık inkontinans epizodlarını %71 oranında azalttığı, ped kullanımını ve idrara çıkma sıklığı üzerinde de placebodan 3 kat daha fazla düşüş sağladığı bildirilmiştir(108).

854 miks inkontinans tanısı mevcut kadın hasta ile yürütülen bir çalışmada 8 hafta süresince verilen uzun etkili tolterodin tedavisinin etkinliği placebodan üstün bulunmuştur. Tolterodin kullanan grupta haftalık urge inkontinans sayısı, 24 saatlik idrara çıkma sayısı anlamlı şekilde düşüş gösterirken, stres üriner inkontinans semptomlarında anlamlı değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır. Bir diğer çalışmada da aşırı aktif mesane hastalarına verilen 12 hafta süreli uzun etkili tolterodin tedavisinin en çok urgency semptomu üzerinde etkili olduğu, bunu takiben gün içinde idrara çıkma sayısı, gece idrara çıkma sayısı ve urge inkontinans sayısında anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir(109).

Wein ve arkadaşlarının çok merkezli, randomize, çift kör, placebo kontrollü çalışmasında uzun etkili tolterodin haftalık urge inkontinans epizodları üzerine etkili bulunmuştur. Urge inkontinans epizodları azalan hastalarda total kuruluşu sağlama hedefine de yaklaşmıştır(110).

Tolterodinin etkinliğinin değerlendirildiği bir klinik review çalışmasında 10 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Tolterodinin semptomlar üzerinde placebodan daha etkin olduğu görülmüştür. Tolterodin kullanan hastalarda günlük idrara çıkma sayısı, günlük idrar kaçırma sayısı, bez kullanımı, maksimum sistolik kapasite, ilk idrar hissedilen volüm ve normal idrar hissedilen volüm gibi parametrelerde iyileşme görülmüştür. Uzun etkili tolterodin 4 mg/gün tedavisinin, kısa etkili tolterodin 2x2 mg tedavisinden urge inkontinans üzerine daha etkin olduğu ve daha az ağız kuruluşuna sebep olduğu bildirilmiştir(111).

STAR çalışmasında 1200 aşırı aktif mesane tanısı almış hasta randomize, çift kör olarak 2 gruba ayrılmış ve daha yeni bir antimuskarinik antikolinerjik ajan olan solifenasin ile uzun etkili tolterodinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda tolterodin kullanan inkontinant hastalardan %67sinin inkontinans epizodları azalırken, %49'unun kontinant hale geldiği bildirilmiştir. Tolterodin tedavisi ile ortalama işeme hacminin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Ped kullanımı her iki ilaç grubunda da düşüş gösterirken, solifenasin tedavisi alan grupta bu düşüş anlamlı olarak daha belirgindir. Solifenasinin tolterodine göre urgency, urge inkontinans ve inkontinans epizodlarını anlamlı olarak daha fazla azalttığı ve miks tip inkontinans üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir(112).

Chapple ve arkadaşlarının idiopatik detrusor overaktivitesi olan hastalarla yaptığı çok merkezli randomize çalışmada placebo, günde bir kez solifenasin 2.5, 5, 10 ya da 20 mg, günde iki kez tolterodin 2 mg etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmıştır. Tüm hasta grubunda % 72 oranıyla en sık görülen semptom urge inkontinans olarak bulunmuştur. Çalışmada günlük idrara çıkma sayısı, ortalama işeme völümü parametrelerinde tolterodin kullanan gruptaki iyileşme placebo grubundan farklı bulunmaz iken solifenasin 5, 10 ya da 20 mg; tolterodin ve placebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Günlük urge inkontinans sayısı açısından hastalar değerlendirildiğinde solifenasin ya da tolterodin ile placebo grubu arasında fark saptanmamıştır. En sık tedaviyi bırakma nedeni antikolinerjik tedaviye bağlı ortaya çıkan yan etkiler (%6) ve 2. en sık neden ise yetersiz terapötik etkidir(%3). En sık bildirilen yan etkiler ağız kuruluğu ve onu takiben kabızlık ve görmede bulanıklıktır(113).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer antikolinerjik ajan olan propiverin de tolterodin ile benzer şekilde sadece bez kullanımını azaltmada anlamlı şekilde etkin bulundu. Sık idrara çıkma, urgency, urge inkontinans, nokturi semptomlarını azalttığı saptanmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sistometrik objektif verilerden ise hastanın ilk idrar hissi ve şiddetli idrar hissi olan mesane volüm değerlerini anlamlı olarak arttırdığı, maksimum sistolik kapasiteyi belirgin şekilde arttırırken, maksimum detrusor basıncını ise düşürdüğü bulundu. Çalışmamızda propiverinin rezidüel idrar miktarını ise anlamlı olarak arttırmadığı gözlemlendi. Literatürdeki çalışmalarda propiverinin gerek placebo ile gerek de diğer antikolinerjik

ajanlar ile karşılaştırıldığı çalışmalarda hasta semptomları ve objektif ürodinamik veriler üzerine etkin olduğu saptanmıştır.

Abrams ve arkadaşlarının yaptığı randomize placebo kontrollü bir çalışmada anbulatuar ürodinamik monitorizasyonda, hastaların istemsiz detrusor kontraksiyonlarının sayısını ve süresini azaltmada, oksibutinin propiverine kıyasla daha etkin bulunmuştur(114). Bir başka randomize çalışmada ise yine oksibutinin ve propiverin tedavileri alan hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmış, fakat bu çalışmadan farklı olarak maksimum sistolik kapasitedeki artış ve maksimum detrusor basıncındaki düşüş ele alındığında her iki antikolinerjik tedavinin etkinliği benzer bulunmuştur. Tedavi sonrası rezidüel idrar miktarındaki artış konusunda da iki ilaç grubu arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. İdrara çıkma sıklığı ve inkontinans epizodlarının sayısındaki gelişmeler de her iki tedavi kolunda farklı değildir. Bununla birlikte tedavi sonrası hastalarda en sık ortaya çıkan yan etki olan ağız kuruluğu, propiverin tedavisi alan grupta oksibutinin tedavisi alan gruba kıyasla anlamlı olarak daha az görülmüştür(115).

Nörojenik detrusor overaktivitesi olan 255 hasta ile yapılan bir çalışmada propiverin tedavisi alan grupta maksimum detrusor basıncındaki düşüşün oksibutinin alan gruba göre anlamlı olarak daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Maksimum sistolik kapasite ise propiverin alan hasta grubunda anlamlı şekilde oksibutinin alan gruptan daha fazla artış göstermiştir(116).

Japonya'da yapılan randomize placebo kontrollü bir çalışmada, solifenasin ve propiverin idrara çıkma sıklığını düşürmede placebodan daha etkin bulunurken, birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Urgency ve urge inkontinans şikayeti olan hastaların solifenasin ve propiverin tedavisinden, placebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır. Solifenasin, urge inkontinans sayısını propiverin tedavisine kıyasla anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür. Propiverinin nokturi semptomu üzerine etkinliği placebodan farklı bulunmazken, solifenasinin diğer iki tedavi grubuna göre anlamlı şekilde nokturiyi azalttığı görülmüştür(117).

Çalışmamızda trospiyum klorür tedavisinin urgency, urge inkontinans ve bez kullanımını azalttığı bulundu. Buna karşın hastaların tam boşaltamama hissini ise anlamlı olarak arttırdığı saptandı. Sistometrik verilerden ise maksimum detrusor basıncını anlamlı olarak arttırdığı görüldü. Literatürde trospiyum ile ilişkili daha az

sayıda yayın bulunmakla birlikte trospiyum placebo kontrollü çalışmalarda hasta semptomları ve ürodinamik parametreler üzerine etkin bulunmuştur.

Dmochowski ve arkadaşları tarafından 1165 aşırı aktif mesane tanısı mevcut hasta ile yapılan randomize çalışmada 60 mg uzun etkili trospiyum ile placebo etkinliği karşılaştırılmıştır. 12 haftalık tedavi süresi sonrası trospiyum günlük ortalama idrara çıkma, ortalama urge inkontinans epizodu, gün içinde şiddetli idrar hissi, gece uykudan idrar için uyanma sayısı gibi parametrelerdeki düzelme açısından placeboya üstün bulunmuştur(118).

Rudy ve arkadaşları tarafından yapılan 20 mg trospium klorid ile placebonun karşılaştırıldığı faz 3 çalışmasında 12 haftalık tedaviyi takiben trospium kullanan hasta grubunda idrara çıkma sıklığı, urgency ve urge inkontinans epizotlarında placeboya göre anlamlı düşüş saptanırken işeme volümünde de anlamlı artış saptanmıştır(119).

Aşırı aktif mesane sendromlu yetişkinlerde yapılan placebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmada Zinner ve arkadaşları 12 hafta süre ile 2x20 mg trospiyum tedavisi alan grupta idrara çıkma sıklığının 24 saatte 2.4'ten 1.3'e, haftalık ortalama urge inkontinans sayısının 15.4'ten 13.9'a gerilediğini bildirmişlerdir. Trospiyum tedavisi alan grupta ağız kuruluğu şikayeti %21.8 iken placebo alan grupta %6.5 olarak bulunmuştur. Yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranı ise trospiyum alan hasta grubunda %8.8 iken placebo grubunda %5.7'dir(120).

Cardozo ve arkadaşları idiopatik detrusor instabilitesi olan 208 hastaya 20 gr trospium ve placebo vererek yaptıkları çalışmada mesane kapasitesi ve kontraksiyon oluşturacak ilk volümde anlamlı yükselmeler tespit etmişlerdir. Aynı zamanda iki grup arasında yan etki, güvenlik ve MSS etkileri açısından anlamlı fark bulunamamıştır(91).

Trospiyum 2x20 mg ile oksibutin 2x5 mg karşılaştırılması yapılan prospektif randomize bir çalışmada 276 hastada ilaç etkinliği ürodinamik tetkikle değerlendirilmiş ve maksimum sistolik kapasite ile ilk idrar hissedilen volüm değerlerinin her iki tedaviden benzer fayda gördüğü ortaya konmuştur. Aynı çalışmada urgency ve inkontinans epizodlarını sıklığı, günlük idrara çıkma sayısı açısından da tedaviler arası fark gözlenmemiştir(121).

Yapılan klinik çalışmalarda trospiyumun idrara çıkma sıklığını azaltmada tolterodin ve oksibutin kadar etkili olduğu, sınırlı bazı çalışmalarda urge inkontinans sıklığını azaltmada kısa etkili tolterodin preparatlarından daha etkili olduğu

bulunmuştur(122). Bazı klinisyenler ise trospiyumun aşırı aktif mesane tedavisinde uzun etkili oksibutinin ve uzun etkili tolterodine bir üstünlüğü olmadığı görüşünü bildirmişlerdir(123).

Ülkemizde yapılan bir prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada idiyopatik detrusor overaktivitesi olan hastalarda farklı tedavi protokollerinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Sekiz hafta süre ile sadece farmakoterapi verilen hasta grubu 3x15 mg trospiyum klorid kullanmış, bir gruba sadece fizyoterapi uygulanmış, bir diğer gruba ise farmakoterapi ve fizyoterapi eş zamanlı uygulanmıştır. Sık idrara çıkma ve nokturi semptomlarında diğer gruplara kıyasla farmakoterapi gören grupta daha az düzelme saptanırken, fizyoterapi grubu ile kombine tedavi alan grup arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde maksimum sistolik kapasitedeki tedavi sonrası artış, fizyoterapi ve kombine tedavi uygulanan hasta gruplarında benzer ve farmakoterapi alan hasta grubundan anlamlı olarak fazladır(124).

Aşırı aktif mesane tedavisinde östrojenin sistemik uygulanmasının, inkontinansı placebo ile karşılaştırıldığında olumsuz etkilediği, kombine tedavinin de benzer şekilde placeboya kıyasla inkontinans üzerine daha olumsuz etkisinin olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte lokal östrojen kullanımının inkontinansı olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir(125). Yapılan son çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar olmakla birlikte antimuskarinik tedaviye vajinal östrojen uygulamasının eklenmesi ile etkinliğin artırılacağı öne sürülmüştür. Tseng ve arkadaşları tarafından aşırı aktif mesane tanısı mevcut postmenopozal hasta grubunda yapılan çalışmada tek başına tolterodin (2x2mg) tedavisi ile tolterodin ve vajinal östrojen tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında nokturi, urgency ve urge inkontinans semptomları üzerine etkinlik benzer bulunurken, idrara çıkma semptomu kombine tedavi alan grupta sadece antimuskarinik tedavi alan gruba göre daha fazla iyileşme göstermiştir(126). Bizim çalışmamızda tüm postmenopozal hastalarda antimuskarinik tedavi ile lokal östrojen tedavisinin kombine edilmesi nedeni ile postmenopozal hasta grubunda lokal östrojen tedavisi ile kombine edilen tedavinin tek başına antimuskarinik tedaviyle karşılaştırması yapılmadı. Fakat lokal östrojen ile kombine tedavi alan, stres inkontinansı mevcut olan hasta grubunda VLPP değerlerinin lokal östrojen almayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla artış gösterdiği, yani bu hasta grubunun daha yüksek basınç değerlerinde idrar kaçırdığı sistometrik değerlendirme ile saptandı.

Çalışmamızda farklı ilaç tedavisi alan gruplarda ilaç kullanım sürelerinin homojen olmaması nedeni ile hastalar ilaç kullanım sürelerine göre de gruplandırılarak bu gruplar arası semptom ve ürodinamik parametrelerin iyileşme oranları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma ile beklenenin aksine 2 ay süre ile ilaç kullanan hasta grubunda sık idrara çıkma, urgency, urge inkontinans, su sesi ile idrar kaçırma semptomlarında anlamlı düzelme saptanırken daha uzun süre ilaç kullanan gruplarda anlamlı düzelme görülmedi. Benzer şekilde tam boşaltamama hissi tarif eden hasta sayısı da sadece 2 ay süre ile ilaç kullanan grupta anlamlı artış gösterdi. Sistometrik parametrelerde de daha uzun süre ilaç kullanmanın parametrelerdeki iyileşme açısından belirgin bir avantajı görülmedi. Bu durumun hastaların uzun dönemde ilaç kullanımını konusundaki motivasyonlarını yitirmelerine, yan etkilere bağlı olarak tedaviyi bırakma ya da aksatma oranının artmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Schabert ve arkadaşlarının çalışmasında aşırı aktif mesane tanısı ile antimuskarinik tedavi alan hastalarda en sık tedaviyi bırakma nedeni (%45.4) ilacın etkinliğinin beklentinin altında kalması olarak bulunmuştur. Tedavi devamının ilk aylardan sonra hızla düştüğüne dikkat çekilerek hastalara idrar kaçırmanın tedavi edilebilir fakat tamamen ortadan kaldırılamayacak bir sorun olduğunun anlatılmasının önemi vurgulanmıştır(127). Bu çalışmanın sonuçlarından da yola çıkarak hasta ile onun anlayabileceği şekilde idrar kaçırmanın yaşanmanın önüne geçilemez bir sonucu olmadığı, tedavi edilebilir olduğu, fakat sonuç alabilmek için tedavinin uzun süreli ve devamlı olması gerektiği, hastanın ilacı düzenli kullanması hususunda motivasyonunun artırılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Üriner inkontinans özellikle yaşla birlikte görülme sıklığı artan hastaların sosyal yaşamlarını, iş performanslarını, yaşam kalitelerini, cinsel aktivitelerini etkileyen, bizim toplumumuz gibi Müslüman toplumlarda dini görevlerin yerine getirilmesinde de zorluk yaratan ve tüm bu nedenlerle hastalarda depresyona neden olabilen ciddi bir sağlık problemidir. Üriner inkontinansın anatomik stres inkontinansından sonra en sık görülen nedeni ise detrusor overaktivitesidir.

Detrusor overaktivitesi spinal hasar, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, geçirilmiş SVO gibi nörolojik problemlere bağlı ortaya çıkabilmekle birlikte en sık idiyopatik olarak görülür. Detrusor overaktivitesi tedavisinde artmış detrusor kas aktivitesini azaltmaya yönelik birçok farmakolojik ajan mevcuttur. Fakat Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından kanıt düzeyi A olarak kabul edilen tek mevcut tedavi antimuskarinik antikolinergik tedavidir. Asetilkolinin mesanedeki ana nöromuskuler transmitter olduğu göz önüne alındığında, antikolinergik ajanlar detrusor overaktivitesinde farmakolojik tedavinin bel kemiğini oluşturmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar ile antikolinergik birçok ajanın kabul edilebilir etkinlik ve güvenilirliği olduğu ve hasta yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir.

Literatürde antikolinergik ajanların detrusor overaktivitesi ve aşırı aktif mesane sendromu üzerine etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların çoğu randomize, placebo kontrollü, genellikle iki antikolinergik ajanın etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalardır. Literatürde ikiden fazla antimuskarinik antikolinergik tedavi ajanının karşılaştırıldığı çalışmalar genellikle review çalışmaları ve meta-analizler olmuştur. Bizim çalışmamızda ise üç antikolinergik, antimuskarinik ajanın detrusor overaktivitesi üzerine etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma hem hastaların beyan ettiği subjektif semptomlar, hem de tedavi öncesi ve sonrasında gerçekleştirilen sistometrilerde elde edilen objektif parametreler üzerinden yapılmıştır. Çalışmamız placebo kontrollü olarak gerçekleştirilmediği için ilaçların etkinliğinin placeboya üstünlüğü olup olmadığı konusunda yorum yapılamamıştır. Literatürdeki verilerden farklı olarak, ilaçların bazı semptomlar ve ürodinamik parametreler üzerine etkinliği gösterilememiştir. Bu durumun örneklem gruplarının sayısal olarak küçük olmasından kaynaklanabileceği gibi, hastaların tedavi uyumlarının özellikle ilk aylardan sonra düşüşüne de bağlı olabileceği düşünülmüştür. Antimuskarinik

antikolinerjik tedavinin, özellikle hastaların semptomları ele alındığında, 2 ay sonra kontrole gelen hasta grubunda hemen tüm semptomlar üzerinde etkin olduğu, fakat daha uzun süre içerisinde kontrole gelen hastalarda bu etkinliğin azaldığı gözlenmiştir. Hastaların yan etkilere ya da ilaç etkinliğinin beklentilerinin altında kalmasına bağlı olarak ilk aylardan sonra antimuskarinik antikolinerjik tedaviyi bıraktıklarını gösteren çalışmalar da bu düşünceyi desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca antikolinerjik tedavi ile kombine edilen lokal östrojen tedavisinin, miks üriner inkontinansı mevcut olan olgularda anatomik stres inkontinans komponentinin iyileşmesine yararlı olduğu gösterilmiş olup literatürde de bunu destekleyen yayınlar mevcuttur.

Çalışmamızda hastalar randomize edilmemiş olup, ilaç kullanım süreleri açısından da üç ilaç grubu arasında homojenizasyon sağlanmamıştır. İleride yapılacak benzer çalışmalarda, daha çok sayıda antikolinerjik ajanın prospektif, randomize ve placebo kontrollü olarak karşılaştırılması faydalı olacaktır. Üriner inkontinansın yaşam kalitesine olan ciddi olumsuz etkisi göze alındığında, yapılacak çalışmalarda bizim çalışmamızda yer verdiğimiz subjektif hasta semptomları ve objektif ürodinami parametrelerinin yanı sıra yaşam kalitesi sorgulama formları da (IIQ-7, UDI-6, vb) değerlendirmede bir ölçüt kabul edilmelidir.

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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(1):116-26. Epub 2002/07/13.
2. Yalçın ÖT: Ürojinekoloji. In: Kışnişçi H, Gökşin E, Üstay K. ve ark. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi, 1996, Ankara. s. 730-47
3. Huisman A.B. Aspects on the anatomy of female urethra with special relation to urinary incontinence. *Contrib. Gynecol. Obstet.*,v.10, p.1-31, 1983.
4. Rud T, Anderson KE, Asmussen M et al. Factors maintaining the urethral pressure in women. *Invest Urol* 1980; 17: 343-7
5. Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD, et al. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. *BrJ Urol* 1981;53:35-41.
6. Noll LE, Hutch JA. The SCIPP line – an aid in interpreting the voiding lateral cystourethrogram. *Obstet Gynecol* 1969;33:680–689.
7. Richardson AC, Edmonds PB, Williams NL. Treatment of stress urinary incontinence due to paravaginal fascial defect. *Obstet Gynecol*. 1981 ; 57: 357-62
8. Woodbrine RT. Anatomy of the bladder and bladder outlet. *J Urol* 1968; 100: 474-87
9. Power RMH. An anatomical contribution to the problem of continence and incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1954;67:302-14
10. Morgan CW, De Groat WC, Felkins LA, Zhang SJ. Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *The Journal of comparative neurology*. 1993;331(2):161-82. Epub 1993/05/08.
11. Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physio Rev* 2004;84:935-861

12. Kihara K, de Groat WC. Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1997 Feb 17;62(3):134-42.
13. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat WC: Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol.* 1989 Oct 8;288(2):263-79.
14. Nilvebrant L, Andersson KE, Mattiasson A. Characterization of the muscarinic cholinoreceptors in the human detrusor. / *Urol* 1985;134:418. 268.
15. Bonner TI. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. 1989 Apr;12(4):148-51
16. Mattiasson, A., Ekstrom, J., Larsson, B. and Uvelius, B. Changes in the nervous control of the rat urinary bladder induced by outflow obstruction *Neurourology and Urodynamics* 1987, 6:1:37-45
17. Norlén L, Sundin T, Waagstein F. Beta-Adrenoceptor stimulation of the human urinary bladder in vivo. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1978;43 Suppl 2:26-30
18. Kaplan PE, Nanninga JB. Augmentation of bladder contractility after beta-adrenergic blockade in spinal cord injured patients. *Acta Neurol Scand.* 1980 Feb;61(2):125-30
19. Theobald RJ Jr, de Groat WD. The effects of purine nucleotides on transmission in vesical parasympathetic ganglia of the cat. *J Auton Pharmacol.* 1989 Jun;9(3):167-81.
20. Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Functional effects of the purinergic innervation of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986 Feb;236(2):452-7.
21. Brading A.F., Williams J.H. Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea-pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and α,β -methylene ATP. *Br J Pharmacol.* 1990 March; 99(3): 493–498.
22. Chancellor MB, Kaplan SA, Blaivas JG. The cholinergic and purinergic components of detrusor contractility in a whole rabbit bladder model. *J Urol.* 1992 Sep;148(3):906-9.

23. Hoyle CH, Chapple C, Burnstock G. Isolated human bladder: evidence for an adenine dinucleotide acting on P2X-purinoceptors and for purinergic transmission. *Eur J Pharmacol.* 1989;174:115–118.
24. Palea S, Artibani W, Ostardo E, Trist DG, Pietra C. Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. *J Urol.* 1993 Dec;150(6):2007-12.
25. Patra PB, Westfall DP (1994) Potentiation of purinergic neurotransmission in guinea-pig urinary bladder by histamine. *Br J Pharmacol* 102:396-400
26. Van Poppel H, Stessens R, Baert L, Van Damme B, Carton H. Vasoactive intestinal polypeptidergic innervation of human urinary bladder in normal and pathological conditions. *Urol Int.* 1988;43(4):205-10.
27. Klarskov P, Holm-Bentzen M, Nørgaard T, Ottesen B, Walter S, Hald T. Vasoactive intestinal polypeptide concentration in human bladder neck smooth muscle and its influence on urodynamic parameters. *Br J Urol.* 1987 Aug;60(2):113-8.
28. Crowe R, Moss HE, Chapple CR, Light JK, Burnstock G. Patients with lower motor spinal cord lesion: a decrease of vasoactive intestinal polypeptide, calcitonin gene-related peptide and substance P, but not neuropeptide Y and somatostatin-immunoreactive nerves in the detrusor muscle of the bladder. *J Urol.* 1991 Mar;145(3):600-4.
29. Marchand JE, Sant GR, Kream RM. Increased expression of substance P receptor-encoding mRNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1998 Feb;81(2):224-8
30. Klarskov P, Horby-Petersen J. Influence of Serotonin on Lower Urinary Tract Smooth Muscle in Vitro. *Br J Urol.* 1986 Oct;58(5):507-13.
31. Hills J, Meldrum LA, Klarskov P, Burnstock G. A novel non-adrenergic, non-cholinergic nerve-mediated relaxation of the pig bladder neck: an examination of possible neurotransmitter candidates. *Eur J Pharmacol.* 1984 Apr 6;99(4):287-93.
32. Willette RN, Sauermelch CF, Hieble JP. Role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in the sympathetic control of the proximal urethra. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Feb;252(2):706-10

33. Zoubek J, Somogyi GT, De Groat WC. A comparison of inhibitory effects of neuropeptide Y on rat urinary bladder, urethra, and vas deferens. *Am J Physiol.* 1993 Sep;265(3 Pt 2):R537-43.
34. Anderson K. E., Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary tract smooth muscles. *World J. Urol.*1994 12:274–280.
35. Parlani M, Conte B, Manzini S. Nonadrenergic, noncholinergic inhibitory control of the rat external urethral sphincter: involvement of nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 May;265(2):713-9
36. Wagg A, Fry CH. Visco-elastic properties of isolated detrusor smooth muscle. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1999;201:12-8.
37. 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.
38. Vaughan CW, Satchell PM. Urine storage mechanisms. *Prog Neurobiol.* 1995 Jun;46(2-3):215-37
39. 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.
40. Sato A, Schmidt RF. The modulation of visceral functions by somatic afferent activity. *Jpn J Physiol.* 1987;37(1):1-17.
41. Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain.* 1997 Jan;120 (Pt 1):111-21
42. Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, Yamauchi H, Nagahama Y, Kimura J, Shibasaki H. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. *Neuroreport.* 1996 Nov 25;7(18):3009-12.
43. William C de Groat. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol.* 2006 February; 147(S2): S25–S40.
44. Sivrioğlu Konçuy. Mesane Anatomisi ve İşeme Fizyolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2005; 51 (Özel Ek A): A16-18.

45. Wall LL, Wang K, Robson I, Stanton SL. The Pyridium pad test for diagnosing urinary incontinence. A comparative study of asymptomatic and incontinent women. *J Reprod Med.* 1990 Jul;35(7):682-4.
46. A. Renganathan, J. Duckett, K. Nayak. Female urinary incontinence – urodynamics: Yes or no? *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(6): 473–479.
47. Rosenthal AJ, McMurtry CT. Urinary incontinence in the elderly. Often simple to treat when properly evaluated. *Postgraduate medicine.* 1995;97(5):109-16, 21. Epub 1995/05/01.
48. Abrams P, Blavais JG, Stanton SL, Anderson JT. (1988). Standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol.Urodynam.* 7: 403 – 427
49. Snustad DG, Rosenthal JT. Urinary incontinence in the elderly. *American family physician.* 1985;32(5):182-96. Epub 1985/11/01.
50. Yalçın ÖT. Menopozal Dönemde Üriner İnkontinans ve Tedavisi. In: *Klinikte Menopoz “Değerlendirme ve Yönetim”.* (ed.) Hassa H. Organon Yayınları, Gestet Basım Tanıtım Hizmetleri ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 1996, s; 53-74.
51. Mostwin JL. Urinary incontinence. *J Urol.* 1995;153:352–3.
52. E Versi, L D Cardozo, J W Studd, M Brincat, T M O'Dowd, and D J Cooper. Internal urinary sphincter in maintenance of female continence. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 January 18; 292(6514): 166–167.
53. Webster GD, Kreder KJ. The neurourologic evaluation. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Campbell MF eds. *Campbell’s Urology.* Philadelphia: WB Saunders, 1998: 927-51
54. Linsenmeyer TA, Stone JM. Neurogenic bladder and bowel dysfunction. In: DeLisa JA, Gans BM eds. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia: Lippicott-Raven Publishers, 1998: 1073-106.
55. Snooks SJ, Swash M. Abnormalities of the innervation of the urethral striated sphincter musculature in incontinence. *British journal of urology.* 1984;56(4):401-5. Epub 1984/08/01.
56. Wall LL, Wang K, Robson I, Stanton SL. The Pyridium pad test for diagnosing urinary incontinence. A comparative study of asymptomatic and incontinent women. *The Journal of reproductive medicine.* 1990;35(7):682-4. Epub 1990/07/01.

57. Crystle CD, Charme LS, Copeland WE. Q-tip test in stress urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology*. 1971;38(2):313-5. Epub 1971/08/01.
58. Isherwood PJ, Rane A. Comparative assessment of pelvic floor strength using a perineometer and digital examination. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(8):1007-11. Epub 2000/08/24.
59. Hundley AF, Wu JM, Visco AG. A comparison of perineometer to brink score for assessment of pelvic floor muscle strength. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1583-91. Epub 2005/05/20.
60. Abrams P. Principles of urodynamics. In: Abrams P ed. *Urodynamics*. New York: Springer-Verlag, 1997: 1-7.
61. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990; 264(22): 2919-22.
62. Peterson AC, Webster GD. Urodynamic and videourodynamic evaluation of voiding dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Petersn CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 1986–2010.
63. Klevmark B. Natural pressure-volume curves and conventional cystometry. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1999;201:1-4. Epub 1999/11/26.
64. Abrams P. Urodynamic techniques. In Abrams P ed. *Urodynamics*. New York: Springer-Verlag, 1997: 17-116.
65. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*. 2002;21(2):167-78. Epub 2002/02/22.
66. Bristow SE, Neal DE. Ambulatory urodynamics. *British journal of urology*. 1996;77(3):333-8. Epub 1996/03/01.
67. Stewart W, Herzog R, Wein A. The prevalence and impact of overactive bladder in the U.S.: results from the NOBLE program. *Neurourol Urodyn*. 2001;20:406-8.
68. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they

- managed? A population-based prevalence study. *BJU international*. 2001;87(9):760-6. Epub 2001/06/20.
69. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *European urology*. 2006;50(6):1306-14; discussion 14-5. Epub 2006/10/20.
 70. Irwin DE, Abrams P, Milsom I, Kopp Z, Reilly K. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. *BJU international*. 2008;101(11):1381-7. Epub 2008/03/14.
 71. 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 journal of urology*. 2003;20(6):327-36. Epub 2003/06/18.
 72. P. Abrams, K.E. Andersson, L. Birder, L. Brubaker, L. Cardozo, C. Chapple, A. Cottenden, W. Davila, D. de Ridder, R. Dmochowski, M. Drake, C. DuBeau, C. Fry, P. Hanno, J. Hay Smith, S. Herschorn, G. Hosker, C. Kelleher, H. Koelbl, S. Khoury,* R. Madoff, I. Milsom, K. Moore, D. Newman, V. Nitti,C. Norton, I. Nygaard, C. Payne, A. Smith, D. Staskin, S. Tekgul, J. Thuroff, A. Tubaro, D. Vodusek,A. Wein, and J.J. Wyndaele and the Members of the Committees. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse, and Fecal Incontinence. *Neurourology and Urodynamics* 29:213–240 (2010)
 73. Foon R, Drake MJ. The overactive bladder. *Therapeutic advances in urology*. 2010;2(4):147-55. Epub 2011/07/27.
 74. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. *Neurourology and urodynamics*. 2007;26(1):129-33. Epub 2006/11/04.
 75. Couillard DR, Webster GD. Detrusor instability. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22(3):593-612. Epub 1995/08/01.
 76. Bulmer P, Abrams P. The unstable detrusor. *Urologia internationalis*. 2004;72(1):1-12. Epub 2004/01/20.

77. Wall LL. The management of detrusor instability. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1990;33(2):367-77. Epub 1990/06/01.
78. Bo K, Berghmans LC. Nonpharmacologic treatments for overactive bladder-pelvic floor exercises. *Urology*. 2000;55(5A Suppl):7-11; discussion 4-6. Epub 2000/04/18.
79. Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology*. 2000;55(5A Suppl):17-23; discussion 31-2. Epub 2000/04/18.
80. Akbayrak, T. (1997). Üriner Stres İnkontinansta Fizik Tedavi ve Rehabilitasyonun Etkinliği, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
81. Polden M, Mantle J. *Physiotherapy in obstetrics and gynaecology*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1990. xv, 441 p. p.
82. Güner, H. (2000). Ürojinekoloji. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti, Birinci Baskı, Ankara.
83. Lindstrom S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *The Journal of urology*. 1983;129(2):405-10. Epub 1983/02/01.
84. Yamanishi T, Sakakibara R, Uchiyama T, Suda S, Hattori T, Ito H, et al. Comparative study of the effects of magnetic versus electrical stimulation on inhibition of detrusor overactivity. *Urology*. 2000;56(5):777-81. Epub 2000/11/09.
85. Unsal A, Saglam R, Cimentepe E. Extracorporeal magnetic stimulation for the treatment of stress and urge incontinence in women--results of 1-year follow-up. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2003;37(5):424-8. Epub 2003/11/05.
86. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *The Journal of urology*. 1989;141(6):1350-2. Epub 1989/06/01.
87. Andersson KE and Wein AJ: Pharmacologic management of storage and emptying failure. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA, eds. *Campbell Walsh-Urology*, 9th Edition. Philadelphia, WB Saunders Elsevier; 2007: vol 3, sect XIV, chap 62, pp 2091-2123

88. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology*. 1997;50(6A Suppl):90-6; discussion 7-9. Epub 1998/01/14.
89. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World journal of urology*. 1998;16 Suppl 1:S48-61. Epub 1998/10/17.
90. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clinical therapeutics*. 2005;27(5):511-30. Epub 2005/06/28.
91. Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU international*. 2000;85(6):659-64. Epub 2000/04/12.
92. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *European urology*. 2007;52(4):1204-12. Epub 2007/07/27.
93. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD001405. Epub 2003/06/14.
94. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(1):116-20. Epub 2001/01/12.
95. Walsh IK, Johnston RS, Keane PF. Transcutaneous sacral neurostimulation for irritative voiding dysfunction. *European urology*. 1999;35(3):192-6. Epub 1999/03/11.
96. Jabs CF, Stanton SL. Urge incontinence and detrusor instability. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2001;12(1):58-68. Epub 2001/04/11.
97. Vierhout ME, Lose G. Preventive vaginal and intra-urethral devices in the treatment of female urinary stress incontinence. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 1997;9(5):325-8. Epub 1997/11/14.

98. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU international*. 2009;104(3):352-60. Epub 2009/03/14.
99. van Brummen HJ, Heintz AP, van der Vaart CH. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. *Neurourology and urodynamics*. 2004;23(1):38-42. Epub 2003/12/25.
100. FitzGerald MP, Butler N, Shott S, Brubaker L. Bother arising from urinary frequency in women. *Neurourology and urodynamics*. 2002;21(1):36-40; discussion 1. Epub 2002/02/09.
101. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2008;54(3):543-62. Epub 2008/07/05.
102. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003781. Epub 2006/10/21.
103. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005429. Epub 2012/01/20.
104. Roberts R, Bavendam T, Glasser DB, Carlsson M, Eyland N, Elinoff V. Tolterodine extended release improves patient-reported outcomes in overactive bladder: results from the IMPACT trial. *International journal of clinical practice*. 2006;60(6):752-8. Epub 2006/06/30.
105. Khullar V, Hill S, Laval KU, Schiotz HA, Jonas U, Versi E. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology*. 2004;64(2):269-74; discussion 74-5. Epub 2004/08/11.
106. Van Kerrebroeck PE, Kelleher CJ, Coyne KS, Kopp Z, Brodsky M, Wang JT. Correlations among improvements in urgency urinary incontinence, health-related quality of life, and perception of bladder-related problems in

- incontinent subjects with overactive bladder treated with tolterodine or placebo. Health and quality of life outcomes. 2009;7:13. Epub 2009/02/20.
107. US FDA Center for Drug Evaluation and Research: Detrol, www.fda.gov/cder/comsumerinfo/druginfo/detrol.htm
 108. Swift S, Garely A, Dimpfl T, Payne C. A new once-daily formulation of tolterodine provides superior efficacy and is well tolerated in women with overactive bladder. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2003;14(1):50-4; discussion 4-5. Epub 2003/02/26.
 109. Coyne KS, Elinoff V, Gordon DA, Deng DY, Brodsky M, Glasser DB, et al. Relationships between improvements in symptoms and patient assessments of bladder condition, symptom bother and health-related quality of life in patients with overactive bladder treated with tolterodine. *International journal of clinical practice*. 2008;62(6):925-31. Epub 2008/05/16.
 110. Wein AJ. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of urology*. 2005;173(6):2056-7. Epub 2005/05/10.
 111. Crandall C. Tolterodine: a clinical review. *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2001;10(8):735-43. Epub 2001/11/13.
 112. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *European urology*. 2005;48(3):464-70. Epub 2005/07/02.
 113. Chapple CR, Arano P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU international*. 2004;93(1):71-7. Epub 2003/12/18.
 114. Abrams P, Cardozo L, Chapple C, Serdarevic D, Hargreaves K, Khullar V. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006;13(6):692-8. Epub 2006/07/13.

115. Stohrer M, Murtz G, Kramer G, Schnabel F, Arnold EP, Wyndaele JJ. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity--results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *European urology*. 2007;51(1):235-42. Epub 2006/05/16.
116. Madersbacher H, Murtz G, Alloussi S, Domurath B, Henne T, Korner I, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU international*. 2009;103(6):776-81. Epub 2008/11/15.
117. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, et al. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU international*. 2007;100(3):579-87. Epub 2007/08/03.
118. Dmochowski RR, Rosenberg MT, Zinner NR, Staskin DR, Sand PK. Extended-release trospium chloride improves quality of life in overactive bladder. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(2):251-7. Epub 2009/10/13.
119. Rudy D, Cline K, Harris R, Goldberg K, Dmochowski R. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology*. 2006;67(2):275-80. Epub 2006/02/08.
120. Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2311-5, quiz 435. Epub 2004/05/06.
121. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Bruhl B, Hofner K, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World journal of urology*. 2003;20(6):392-9. Epub 2003/06/18.
122. Hashim H, Abrams P. Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs*. 2004;64(15):1643-56. Epub 2004/07/20.
123. Trospium chloride (Sanctura): another anticholinergic for overactive bladder. *Med Lett Drugs Ther*. 2004;46:63-64

124. Kaya S, Akbayrak T, Beksac S. Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*. 2011;25(4):327-38. Epub 2010/10/15.
125. Robinson D, Cardozo L. Overactive bladder: diagnosis and management. *Maturitas*. 2012;71(2):188-93. Epub 2011/12/27.
126. Tseng LH, Wang AC, Chang YL, Soong YK, Lloyd LK, Ko YJ. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourology and urodynamics*. 2009;28(1):47-51. Epub 2008/12/18.
127. Schabert VF, Bavendam T, Goldberg EL, Trocio JN, Brubaker L. Challenges for managing overactive bladder and guidance for patient support. *The American journal of managed care*. 2009;15(4 Suppl):S118-22. Epub 2009/04/16.

