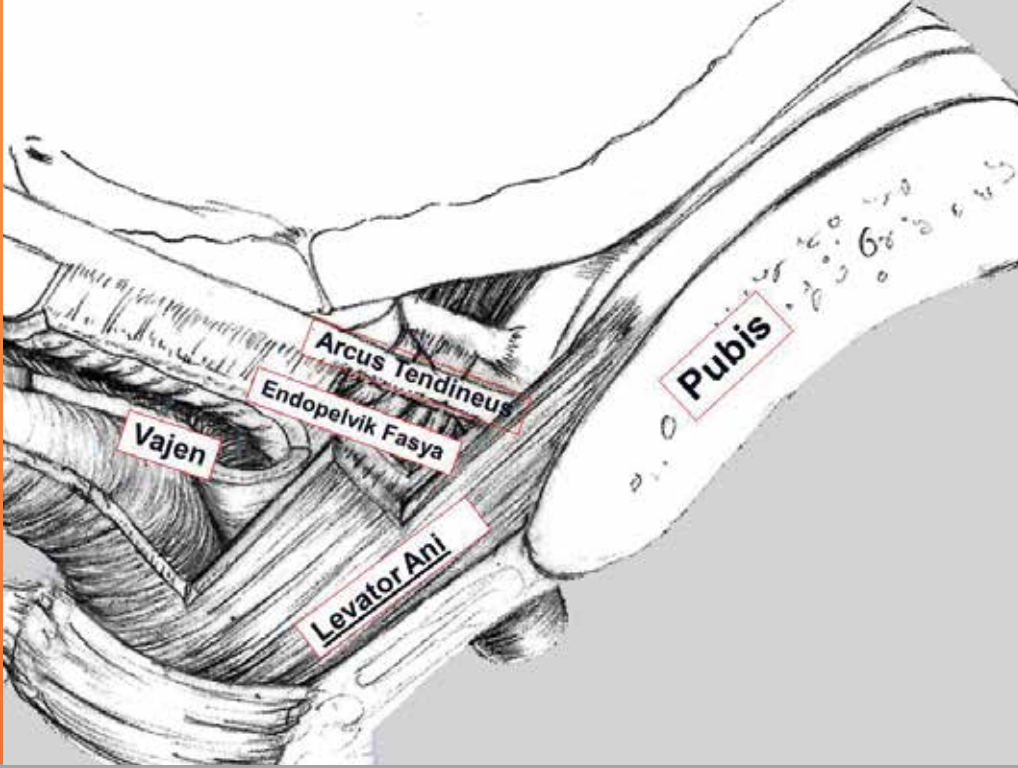


# Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni



Ekim 2014

1





# Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

## Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

## Türk Üroloji Akademisi İnkontinans/Nöroüroloji Çalışma Grubu Koordinatörü

Rahmi Onur  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

## Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni Sorumlusu

Ömer Bayrak  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

## Türk Üroloji Akademisi İnkontinans/Nöroüroloji Çalışma Grubu

Prof. Dr. Rahmi Onur (Koordinatör)

Prof. Dr. İzzet Koçak

Doç. Dr. Cenk Gürbüz

Doç. Dr. Ömer Gülpınar

Doç. Dr. Cemal Taşdemir

Doç. Dr. Abdullah Demirtaş

Yrd. Doç. Dr. Ömer Bayrak

Yrd. Doç. Dr. Burhan Coşkun

Yrd. Doç. Dr. Kadir Önem

Op. Dr. Murat Dinçer



Yayıncı  
İbrahim KARA

Yayın Yönetmeni  
Ali ŞAHİN

Yayın Yönetmeni Yardımcıları  
Gökhan ÇİMEN  
Ayşegül BOYALI

Yayın Koordinatörleri  
Merve AKDEMİR SAĞLIK  
Leda BAŞGÜL  
Esra GÖRGÜLÜ  
Ebru MUTLU

Mali İşler Koordinatörü  
Veysel KARA

Proje Asistanları  
Hakan ERTEK  
Zeynep YAKIŞIRER  
Betül ÇİMEN

Grafik Departmanı  
Ünal ÖZER  
Neslihan YAMAN  
Merve KURT

### İletişim

Adres: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394  
Mecidiyeköy, Şişli-İstanbul, Turkey  
Telefon: +90 212 217 17 00  
Faks: +90 212 217 22 92  
E-posta: info@avesyayincilik.com



# Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Akademisi, Ekim 2010 tarihinde kurulmuş olup akademi yönergesinin 4 Ocak 2014 tarihinde Türk Üroloji Derneği Yönetim Kurulu'nda kabulü ile aktive olmuştur.

Görevleri arasında üroloji alanında eğitim faaliyetleri de olan Akademinin içinde 2008 yılından beri süren ayrıntılı planlama ve insan kaynağı oluşturma süreci sonunda İnkontinans/Nöroüroloji Çalışma Grubu oluşturulmuştur.

Çalışma grubunun aktiviteleri kapsamında "Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni" isimli bir bülten yayınlanması planlanmıştır.

Bültenin yayınlanmasında katkıda bulunan İnkontinans/Nöroüroloji Çalışma Grubu'na teşekkür eder, bültenin kontinans ve nöroüroloji konularına ilgi duyan meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerine yararlı olması dileği ile saygılar sunarız.

Prof. Dr. Rahmi Onur  
TÜAK Alt Branş Sekreteri

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu  
TÜAK Koordinatörü



# Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

## ÖNSÖZ

Saygıdeğer Meslektaşlarım, Türk Üroloji Ailesinin Değerli Üyeleri,

Elinizde ilk sayısını tuttuğunuz Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni'ni siz değerli meslektaşlarımızla buluşturmaktan büyük gurur duyuyoruz. Türk Üroloji Derneği'nin eğitim ve bilim politikası kapsamında kurulan Türk Üroloji Akademisi İnkontinans/Nöroüroloji Çalışma Grubu, bilgi paylaşımı amacı ile derleme ve güncel makale çeviri özetlerinden oluşan bu bülteni düzenli periyotlarla sizlerle buluşturmaya planlamaktadır.

Çalışma grubumuz, 2014 yılında ülkemizdeki farklı Üroloji kliniklerinde görev yapan meslektaşlarımız tarafından Türk Üroloji Derneği bünyesinde çalışmalarına başlamıştır. İlk olarak, Türk Üroloji Derneği ve Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yönetiminin katkıları ile çalışma grubumuz, 27 Eylül 2014 tarihinde Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde canlı cerrahi kursu gerçekleştirmiş ve pek çok meslektaşımızın katılımı ile başarılı bir eğitim toplantısı düzenlemiştir. Bu kapsamda, ülkemizin farklı bölgelerinde ve Türk Üroloji Derneği Şubelerinin ev sahipliğinde canlı cerrahi kursları ile ürodinami kursları düzenlenmesi planlanmaktadır. Ayrıca, üriner inkontinans alanında kapsamlı bir kitap hazırladığımızı ve yakın zamanda sizlere ulaştırmayı hedeflediğimizi de siz değerli meslektaşlarımızla paylaşmak isteriz. Tüm bu hedeflerimizi gerçekleştirirken bizlere sınırsız destek sağlayan Türk Üroloji Derneği ve Akademisinin değerli yöneticilerine teşekkür ediyor, Nöroüroloji-İnkontinans Bülteni'nin ve grubunun tüm çalışmalarının Türk Üroloji camiasına ve üyelerimize hayırlı olmasını diliyoruz.

Türk Üroloji Akademisi İnkontinans/Nöroüroloji Çalışma Grubu Adına

Prof. Dr. Rahmi Onur

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul



# Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

İlk sayısını çıkardığımız “Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni”ni sizlere ulaştırmanın heyecanını yaşıyoruz. Yayın hayatına başlayan bültenimizin, 23. Ulusal Üroloji Kongresi ile aynı tarihte yayınlanması bizleri daha da sevindirmiş olup, sizler tarafından beğeni kazanmasını ümit ediyoruz. Periyodik olarak çıkarmayı planladığımız bültenimizde; kadın ürolojisi, inkontinans, nöroüroloji, ve pelvik rekonstruktif cerrahilerle ilgili derlemeleri ve güncel makale özetlerini sunacağız. Aynı zamanda Türk Üroloji Derneği Şubelerinin ev sahipliğinde düzenlenecek olan canlı cerrahi kursları ve ürodinami kursları gibi eğitim faaliyetlerine ait değerlendirmeleri, dünyada ve ülkemizde kontinans konusunda otör olmuş hocalarımızla yapacağımız röportajları bültenimiz içeriğinde sizlerle paylaşmaya çalışacağız.

“Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni”nin, sadece bu konularla ilgilenen Üroloji uzmanları ve Üroloji asistanları için değil; tüm meslektaşlarımız için ilgi çekici bir kaynak olabileceğini düşünmekteyiz. Bültenin hazırlanmasında emeği geçen Türk Üroloji Derneği ve Akademisi’ndeki sayın hocalarıma ve Türk Üroloji Akademisi İnkontinans/Nöroüroloji Çalışma Grubu’ndaki çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç biliyorum.

Saygılarımla

Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni Sorumlusu  
Yrd. Doç. Dr. Ömer Bayrak  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep



# Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

## İÇİNDEKİLER

### DERLEMELER

İnterstisyel Sistitte Uygulanan İntravezikal Tedaviler Özgür Arıkan, M. Cenk Gürbüz	1
Az Çalışan (Hipoaktif) Mesanede Tedavi Alternatifleri Erkan Sadioğlu, Ömer Bayrak	7
Multipl Skleroz Hastalarında Botulinum Toksinin Etkinliği Burhan Coşkun, Yurdaer Kaynak	13
Sling Sonrası Oluşan Rekurren Stres Üriner İnkontinansın Yönetimi Murat Mermerkaya, Ömer Gülpınar	18
Aşırı Aktif Mesane Medikal Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Cemal Taşdemir, İbrahim Topçu	24
Kontinans Cerrahisi Öncesinde Ürodinaminin Yeri Kadir Önem	31

### GÜNCEL MAKALE ÖZETLERİ

Radyoterapi Uygulanan ve Uygulanmayan Üriner İnkontinanslı Hastalarda Artifisyonel Üriner Sfinkter İmplantasyonu Sonrasındaki Komplikasyonlar Rahmi Onur	34
İdiyopatik ve Nörojenik Detrüsor Aşırı Aktivitesi; Farklı Paternlerdeki Ürodinamik Özellikler Cinsiyet ve Nörolojik Durumla İlişkili mi? Mete Özkıdık, Ömer Gülpınar	36
Normal, Anestezi Almış ve Spinal Kord Hasarı Olan Ratlarda B-3 Adrenoreseptör Agonistlerinin Mesane Fonksiyonu Üzerine Etkileri Suheyb Süleyman, M. Murat Dinçer	38
Erkeklerdeki Stres İnkontinansın Transobturator Sling ile Tedavisi-Uzun Dönem Sonuçlar Abdullah Demirtaş	40
Kadınlarda Aşırı Aktif Mesane Semptomlarının Azaltılmasında Oksibutininli Vajinal Halkanın; Faz 2, Randomize, Çift Kör Etkinlik ve Güvenilirlik Çalışması Osman Ergün	42
Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörü Olan Tadalafilin Sıçanlardaki Kontinans Refleksi Üzerine Etkileri Cemal Taşdemir, İbrahim Topçu	44



## İnterstisyel Sistitte Uygulanan İntravezikal Tedaviler

Özgür Arkan<sup>1</sup>, M. Cenk Gürbüz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Niğde Bor Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Niğde, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

İnterstisyel sistit (İS), kişilerin hayat kalitesini etkileyen, sıkışma, ağrı ve pelvik bölgede hoşnutsuzluk gibi semptomları bulunan kronik bir hastalıktır. Uzun yıllardır tanımlanmış olan bu hastalığın etyolojisi hakkında çeşitli teoriler bulunmaktadır ve tanıya yönelik olarak semptomlar ve bazı sistoskopik bulgular dışında elimizde henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi yöntemi olarak kılavuzlarda davranış terapileri, oral ve intravezikal tedavi araçlarının kullanımı ve bu yöntemlerle yanıt alınamayan hastalara ise daha invaziv yöntemler önerilmektedir. İntravezikal tedavi yöntemleri ile minimal invaziv olarak tedavi ajanlarının mesaneye daha yoğun olarak etki göstermesi ve sistemik yan etkilerin minimale indirilmesi amaçlanmaktadır. Günümüzde intravezikal tedavi amacıyla DMSO, heparin, lidokain instilasyonu, hyaluronik asit, kondroitin sülfat ve botulinium toksin A enjeksiyonu ön plana çıkmakta ve kılavuzlarda önerilmektedir. Literatürde interstisyel sistit tedavisini araştıran yayınların çoğu kanıt düzeyi düşük ve/veya küçük serili çalışmalardır. Son dönemlerde gelişen moleküler biyolojik tanı yöntemleri ile nanoteknolojik tedavi yöntemleri hastalığın yönetiminde gelecek için umut vaat etmektedir.

**Anahtar sözcükler:** İnterstisyel sistit, intravezikal tedavi, minimal invaziv yöntemler

### Tanım

İnteristisyel sistit (İS)/Mesane Ağrı Sendromu (MAS) sıkışma, sık miksiyon ve mesane veya pelvik bölgede ağrı, basınç hissi gibi semptomlar ile birlikte enfeksiyon ve diğer tanımlanabilir patolojilerin dışlanmasına dayanan klinik bir tanıdır. Bu kronik durum kişilerin yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir. Hastalığın ismi ve tanımlanmasıyla ilgili farklı organizasyonlar tarafından farklı adlandırmalar önerilmiştir (Tablo 1).<sup>[1-3]</sup>

### Etyoloji

Uzun süredir bir çok klinik çalışma yapılmasına rağmen İS/MAS'nin etyolojisi tam olarak anlaşılammıştır, ancak bazı hipotezler ortaya konulmuştur. Enflamasyon, mast hücre aktivasyonu, glikozaminoglikan (GAG) tabaka defekti, ürotelyal hücre proliferasyonunun inhibisyonu, otoimmün mekanizma ve nitrik oksit metabolizmasındaki değişiklikler en çok üzerinde durulan etyolojik faktörlerdir.<sup>[4]</sup>

İS/MAS, fibromiyalji, kronik halsizlik sendromu, irritable barsak sendromu, depresyon ve panik bozukluk, migren ve astım gibi mesane dışı durumlarla birliktelik gösterebilir.<sup>[5]</sup>

### Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın tanısının koyulabileceği kesin bir yöntem olmaması sebebiyle değişkenlik göstermektedir. Kadınlarda erkeklere göre 9-10 kat daha fazla görülme-

le birlikte prevelans 52-500/100000 aralığında bildirilmekte, erkeklerde bu oran 8-41/100000 aralığında rapor edilmektedir, İS/MAS'nin insidansı ise yaklaşık 1,2/100000'dir.<sup>[4]</sup>

Patofizyolojisinin net olarak anlaşılammaması ve bu sebeple tanı ve tedavideki güçlükler hastalıkla ilgili maliyeti oldukça arttırmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yıllık maliyet 750 Milyon \$'ı bulmaktadır.<sup>[6]</sup>

### Tanı

İS/MAS tanısı ağrı, basınç ve rahatsızlık hissi, gece ve gündüz miksiyon sıklığı gibi semptomların varlığı ile birlikte diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile klinik olarak konulmaktadır.<sup>[2]</sup> Mesanenin dolumu ile birlikte hissedilen ve boşaltılmasıyla azalan ağrı en belirgin semptomdur. Her hastaya ayrıntılı bir anamnez ile pelvik muayene için zaman ayrılmalı ve laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK) kriterleri 1987'de yayımlanmış, klinik araştırmalar için çalışmalara dahil edilecek ve dışlanacak hastaları belirlemek amacıyla bildirilmiştir. Ancak tanı amacıyla klinik kullanımı kabul görmemiştir.<sup>[7,8]</sup>

Semptom skorları semptomları tanımlamada ve tedavi sonrası durumu değerlendirmede yardımcı olabilir, Interstitial

**Tablo 1. Tanımlar**

Organizasyon	Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) 2002 <sup>[1]</sup>	Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Derneği (ESSIC) 2008 <sup>[2]</sup>	Ürodinami ve Kadın Ürolojisi Derneği (SUFU) 2009 <sup>[3]</sup>
Adlandırma	Ağrılı mesane sendromu (AMS)	Mesane ağrı sendromu (MAS)	İnterstisyel sistit/Mesane ağrı sendromu (IS/MAS)
Semptom Süresi	Belirtilmiyor	>6 ay	>6 hafta

Cystitis Symptom Index (ICSI), geniş çaplı bir çalışma ile doğrulanmış ve kullanıma girmiştir.<sup>[9]</sup>

### Sistoskopi

Hunner tarafından 1914 yılında tanımlanan "Hunner Ülseri", İS/MAS için patognomoniktir ve hastalarda %50'ye varan oranda tespit edilmiştir.<sup>[10]</sup> Hidrodistansiyon sonrası görülen peteşiyal kanamalar (Glomerülasyon) ise İS/MAS'de görülebilmekle birlikte patognomonik değildir ve semptomu olmayan popülasyonda da görülebilir.<sup>[11]</sup>

### Potasyum klorid testi

Potasyum klorid testi ucuz ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle birçok klinikte primer tanı koyma aracı olarak kullanılmaktadır. Hastaya önce distile su, ardından potasyum klorid solüsyonu instilasyonu yapılır ve hastanın semptomlarındaki değişiklik sorgulanır. Ancak güncel çalışmalar bu testin hastalığa özgü ayırım gücünün düşük olduğunu bildirmektedir.<sup>[12]</sup>

### Tedavi

#### Konservatif ve Oral Tedaviler

Mesane eğitimi, sıvı tüketimi ve kafein, baharat, asitli içeceklerden uzak durma semptomları azaltması sebebiyle hastalara önerilmektedir.<sup>[13]</sup>

İS/MAS'de en önemli semptom ağrıdır, non-steroid antiinflamatuvar ve COX2 inhibitörü ilaçların hatta daha komplike hastalarda opioidlerin kullanımı gerekebilir.<sup>[5]</sup>

GAG tabakasındaki defekt teorisine dayanarak kullanılan pentosan polisülfat sodyum (PPS), heparin analogudur ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) onaylı tek oral tedavi ajanıdır. GAG tabakası onarımı dışında histamin deşarjını inhibe etmesi bir diğer etki mekanizmasıdır. PPS, iyi tolere edilmekle birlikte hastaların yaklaşık %50'sinde olumlu sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir<sup>[14]</sup> ve kılavuzlarda oral tedavi yöntemleri içerisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Mast hücre aktivasyonu teorisinin ortaya atılmasıyla anti-histaminiklerin etkin olabileceği öngörülmüş ve hidrokizin ile antidepresan etkisinin yanı sıra H1 reseptör antagonisti olan amitriptilinin semptomlar üzerinde yaklaşık %40

oranında iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>[15,16]</sup> Her iki ilaç da Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ve Amerika Üroloji Birliği (AUA) kılavuzlarında birinci basamak tedavide önerilmektedir.

### İntravezikal Tedaviler

Ürologların mesane içine ilaç uygulamasına yatkın olması, oral tedavilerden istenilen düzeyde yanıt alınamaması ve bu hastalığın mesane mukozasının bozukluğuna dayandığının düşünülmesi intravezikal tedavileri gündeme getirmiştir. İntravezikal tedavinin avantajı tedavi araçlarının mesane içinde daha yoğun kullanımının sağlanması ve sistemik yan etkilerinin sınırlanabilmesidir, invaziv olması ve enfeksiyon riski ise dezavantajlarıdır. Birçok ajan, intravezikal kullanımı amacıyla İS/MAS tedavisinde araştırılmıştır ancak çoğu molekülle ilgili literatürde kanıt düzeyi yüksek yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

### Dimetil Sülfoksit (DMSO)

DMSO suda çözülebilen, antiinflamatuvar bir kimyasal çözüldür. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte analjezik ve kas gevşetici etkisi mevcuttur. İS/MAS'nin intravezikal tedavisinde en önemli seçenektir ve FDA onaylı tek intravezikal ajandır. Randomize kontrollü iki çalışma ile etkinliği kanıtlanmıştır, bu sebeple EAU kılavuzlarında (2014) "öneri derecesi A", kanıt düzeyi 1b olarak belirtilmiştir (Tablo 2). Perez-Marrero ve ark.<sup>[17]</sup> bildirdiği çalışmada, hastaların iyileşme durumu ürodinami ve işeme parametrelerine ek olarak hastanın skorlamasına göre belirlenmiştir. Bu çalışmada 2 hafta arayla 4 kez 50 cc %50 DMSO intravezikal olarak uygulanmış ve 15 dakika mesane içinde bekletilmiştir. 1 ay sonra DMSO uygulanan hastaların %93'ünde iyileşme izlenirken, plasebo grubunda ise %35 iyileşme izlenmiştir. Diğer randomize çalışma Pecker ve ark. tarafından yayımlanmış olup DMSO, BCG ile karşılaştırılmıştır. Her iki ajan 6 hafta süreyle haftada bir insitle edilmiş ve 3 ay sonra DMSO grubunda %47 iyileşme izlenirken BCG grubunda bu oran %0 olarak tespit edilmiştir, ancak bu çalışmada plasebo grubu bulunmamaktadır.<sup>[18]</sup> Randomize olmayan diğer çalışmalarla birlikte hastaların yaklaşık %25-95'inde fayda sağlayan bu tedavinin ciddi bir yan etkisi görülmemektedir, ancak instilasyon süresinin en fazla 20 dakika olması gerektiği, uzamış instilasyonların ciddi ağrı yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>[19]</sup>



**Tablo 2. EAU (2014) Kılavuzuna göre intravezikal tedavilerin öneri düzeyi.<sup>[46]</sup>**

Öneri derecesi A	İntravezikal; DMSO, BTX, PPS
Öneri derecesi B	İntravezikal; hyaluronik asit, kondroitin sülfat, elektromotif ilaç uygulaması

### **Hyaluronik Asit/Sodyum Hyaluronat**

GAG tabakasına entegre olarak idrar doku bariyeri güçlenmesini sağlar ve lökosit migrasyonunu engelleyerek etki gösterir. Yirmi kadın hastayı içeren Kallestrup ve ark.<sup>[20]</sup> yaptığı çalışmada, ilk 1 ay haftada bir daha sonra aylık instilasyon tedavisi uygulanan hastaların %65'inde semptomlarda iyileşme görülmüştür ve hastaların %50'sinde 3 yıl sonunda tam kür elde edilmiştir. Daha ve ark.<sup>[21]</sup> bildirdiği ve 48 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada hyaluronik asit tedavisinin ürodinamik olarak da etkinliği gösterilmiştir ve bu çalışma 5 yıl gibi uzun bir takip süresi olması sebebiyle dikkat çekmektedir. Uzun dönem etkinliği sebebiyle özellikle Avrupa ve Kanada'da İS/MAS tedavisinde intravezikal olarak kullanımı kabul görmüştür.

### **Heparin**

GAG tabakasını destekleyerek etki gösterir. Literatürde intravezikal heparin uygulamasının semptomlarda iyileşmeye sebep olduğu gösterilmiştir ancak randomize plasebo kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır, bu sebeple EAU kılavuzlarında (2014) "öneri derecesi C", kanıt düzeyi 3 olarak bildirilmiştir. Literatürdeki yayınlarda, intravezikal 10000 IU heparin 10 cc steril su içinde uygulandığında 3 ayda hastaların %56'sında fayda sağlanırken<sup>[22]</sup>, 25000 IU heparin 5 cc steril su içinde uygulandığında ise hastaların %72'sinde iyileşme görülmüştür.<sup>[23]</sup> Parson ve ark.<sup>[24]</sup> intravezikal 40000 IU heparin ile birlikte lidokain ve sodyum bikarbonat kullanımını 2 grupta karşılaştırmış ancak plasebo grubu bulunmamaktadır. Birinci grubun karışımında %1 (80 mg) lidokain kullanılırken, ikinci grupta %2 (160 mg) lidokain kullanılmıştır ve tek instilasyon sonrasında hastaların sırasıyla %75 ve %94 oranında semptomlarında iyileşme izlenmiştir. Ülkemizden bildirilen 10 kişilik bir çalışmada hastalara heparin instilasyonu ile birlikte dorsal tibial sinir sinir uyarımı yapılmış ve 12-16 aylık takip sonrası hastaların miksiyon sıklığı, ağrı skoru ve mesane kapasitesinde iyileşme izlenmiştir.<sup>[25]</sup>

### **Kondroitin Sülfat**

GAG tabakasının destekleme suretiyle etki gösterir. Literatürdeki randomize olmayan bir çalışmada semptom skorunda yaklaşık %70 iyileşme tespit edilirken, bir diğer çalışmada hastaların %92'sinde iyileşme görülmüştür.<sup>[26,27]</sup> EAU kılavuzunda (2014) intravezikal tedavi amacıyla kullanımı önerilmekle birlikte kanıt düzeyinin 2b ve öneri derecesinin B olduğu bildirilmektedir.

### **Lidokain**

Çalışmalarda intravezikal kullanımının güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle tekrarlanan instilasyonlar ile ağrı semptomlarında belirgin azalma izlenmektedir, EAU kılavuzlarında "öneri derecesi A", kanıt düzeyi "1b" olarak bildirilmektedir. Çok merkezli randomize plasebo kontrollü bir çalışmada lidokain ve sodyum bikarbonat solusyonunun intravezikal olarak uygulanmasıyla 3. günde klinik iyileşmede anlamlı olarak daha üstün bulunurken, tedavi sonrası 10. günde plasebo ile tedavi grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir.<sup>[28]</sup>

### **Kapsaisin**

Ağrı iletimini sağlayan C fiber liflerini etkileyerek İS/MAS tedavisinde kullanımını destekleyen çalışma Fagerli ve ark.<sup>[29]</sup> tarafından yayınlanmıştır. Etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Resiniferatoksin**

Kapsaisinin daha güçlü bir analogudur. Apostolidis ve ark yaptığı çalışmada 15 hastaya resiniferatoksin uygulaması yapılmış ve hastalarda anlamlı olarak semptomlarda, ürodinamik parametrelerde ve hayat kalitesi skorlamalarında iyileşme saptanmıştır, ancak bu çalışma plasebo kontrollü olmayıp hasta sayısı kısıtlıdır.<sup>[30]</sup> Payne ve ark.<sup>[31]</sup> bildirdiği, 163 hastayı içeren randomize plasebo kontrollü çalışmada ise intravezikal resiniferatoksinin 12 haftalık izlem sonrası semptom iyileşmesinde plaseboya üstünlüğü saptanmıştır ve bu kanıt düzeyi yüksek çalışmadaki bulgular sonucunda EAU (2014) ve AUA (2011) kılavuzlarında resiniferatoksinin kullanımı önerilmemektedir.

### **Basillus Calmette-Guerin (BCG)**

BCG intravezikal instilasyonu 90'lı yıllarda tercih edilen bir yöntem olmakla birlikte hastaların %60'ında fayda görüldüğü bildirilmiştir. Ancak güncel prospektif çift kör çalışmada BCG, DMSO ile karşılaştırılmış ve BCG ile ek fayda tespit edilmemiştir, ayrıca hastaların %50'sinde BCG'ye bağlı yan etki tespit edilmiştir.<sup>[14]</sup> Mayer ve ark.<sup>[32]</sup> yaptığı çalışmada, 131 hastaya BCG instilasyon tedavisi uygulanırken 134 hasta plasebo grubuna dahil edilmiş ve her iki grup arasında 7 ve 17. aylarda iyileşme açısından fark saptanmamıştır. BCG'nin bu etkisizliğinin yanında bilinen ciddi yan etkileri düşünülerek AUA (2011) ve EAU (2014) kılavuzlarında İS/MAS tedavisinde BCG intravezikal tedavisi önerilmemektedir.

### **Pentosan Polisülfat Sodyum (PPS)**

Oral tedavi olarak kullanılan PPS'nin intravezikal kullanımının etkinliği, Bade ve ark. 1997'de bildirdiği plasebo kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir.<sup>[33]</sup> Lukas ve ark.<sup>[34]</sup> yaptığı çalışmada intravezikal PPS (10 hafta boyunca haftada 2 kez

ve sonrasında aylık idame, 300 mg) kullanımı sonucunda ağrı ve semptom skorunda azalma tespit edilmiştir.

### Botulinyum Toksin A (BTX)

Asetilkolin salınımını inhibe ederek flask paralizi oluşturur, aynı zamanda glutamat substans P gibi nöronal sinyal moleküllerini inhibe ederek sensitizasyonu azaltır. Diğer ajanlardan farklı olarak instilasyon şeklinde değil sistoskopi eşliğinde endoskopik iğne yardımıyla toksinin submukozal enjeksiyonu şeklinde uygulanır. Yapılan çalışmalar sonucunda İS/MAS'de semptomlarda iyileşme olduğu bildirilmiştir ancak çalışmalar gözlemsel çalışmalar olup plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Liu ve ark.<sup>[35]</sup> ile Giannantoni ve ark.<sup>[36]</sup> yaptığı iki ayrı çalışmada 3 aylık süre boyunca submukozal enjeksiyon yapılan hastaların %74-86'sında semptomlarda iyileşme sağlanmıştır. Shie ve ark.<sup>[37]</sup> tekrarlayan intravezikal BTX enjeksiyonu sonrası immunohistokimyasal olarak kronik inflamasyon ve apoptotik sinyal moleküllerinde anlamlı azalma görüldüğünü ve bu azalmanın semptomatik düzelme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. BTX enjeksiyonu sonrası disüri ve miksiyon güçlüğü görülebilecek komplikasyonlardır. EAU (2014) kılavuzunda diğer tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen hastalarda kullanımı önerilmektedir (öneri derecesi A).

### Hidrodistansiyon

Hidrodistansiyon aslında glomerülasyon varlığını belirlemek amacıyla kullanılan bir tanı yöntemidir ancak işlem sonrası semptomlarda gerileme olduğu görülmesi bir tedavi yöntemi olabileceği düşüncesini öne çıkarmıştır. Cole ve ark.<sup>[38]</sup> yaptığı çalışmada İS/MAS tanısı düşünülen ve hidrodistansiyon yapılan 185 hasta retrospektif olarak incelendiğinde işlem sonrası 1 ve 3. ayda sırasıyla yaklaşık %50 ve %20'sinde semptom iyileşmesi görüldüğü bildirilmiştir. Erickson ve ark.<sup>[39]</sup> bildirdiği yayında ise 33 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %25'inde hidrodistansiyon sonrası semptom skorlamasında en az %50 azalma tespit edilmiştir, ancak bu iki çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır. Seksen dört hastanın dahil edildiği ve 47 hastaya hidrodistansiyon uygulanırken 37 hastanın kontrol grubuna dahil edildiği, Ottem ve ark.<sup>[40]</sup> yaptığı retrospektif çalışmada; hidrodistansiyon yapılan grupta ortalama 2 aylık takip süresince semptomlarda iyileşme anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Literatürde randomize prospektif çalışma bulunmamaktadır. AUA kılavuzlarında (2011) oral ve intravezikal tedavi sonrasında yanıt alınamayan hastalarda bir seçenek olarak önerilmektedir (Tablo 3). Özellikle hidrodistansiyon esnasında basıncın 60-80 cm H<sub>2</sub>O basıncını geçmemesine ve sürenin 10 dakikayı aşmamasına dikkat edilmelidir.<sup>[19]</sup>

### Intravezikal tedavide yeni yaklaşımlar

Elektromotif ilaç uygulaması (EMDA), intravezikal ajanların mukozada etkinliğini arttırmak için kullanılmaktadır. Hidrodistansiyon sonrası lidokain ve deksametazonun EMDA yöntemiyle yapıldığı Rosamilia ve ark.<sup>[41]</sup> çalışmasında, 2 aylık takip sonrasında hastaların %63'ünde, 6 ayda hastaların %25'inde fayda sağlandığı görülmüştür. 2014 yılında Gülpınar ve ark.<sup>[42]</sup> ülkemizden bildirdiği prospektif randomize çalışmada 31 İS/MAS hastası değerlendirilmiş ve bir gruba hyaluronik asit intravezikal olarak verilirken diğer gruba EMDA yöntemiyle hyaluronik asit tedavisi yapılmıştır. EMDA grubunda 6 ve 12. ayda ağrı ve işeme sıklığında daha fazla azalma izlendiği gözlenmiştir.

Lipozomlar, sulu ortamda dağılmış hava yerine su ile dolu çift tabaka fosfolipidlerden oluşmuş veziküllerdir, mesane yüzeyine yapışarak mesane bariyer fonksiyonuna katkı sağlamaktadır. Lee ve ark.<sup>[43]</sup> bildirdiği çalışmada 1 ay süreyle haftada bir intravezikal lipozom enjeksiyonunun semptomlarda 2 ay süreyle %50 iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Chuang ve ark.<sup>[44]</sup> bildirdiği 4 haftalık intravezikal lipozom (80 mg/40 cc içinde haftada bir) uygulaması ile oral PPS (3 x 100 mg/ gün) tedavisinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmada lipozom uygulaması yapılan grupta miksiyon sıklığı, ağrı ve semptom skorunda anlamlı olarak daha fazla iyileşme tespit edilmiştir. Bu konuda geniş çaplı, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teknolojinin gelişmesi ve hastalığın moleküler düzeyde irdelenmesiyle birlikte, uygulanan ilaçların daha iyi etki etmesi ve hedefe yönelik tedavi amacıyla nanoteknoloji ilaç ulaştırma sistemleri son zamanlarda gündeme gelmekte ve gelecek için umut vaatmektedir (45).

### Kılavuzların İS/Mas Tedavisine Yaklaşımı

#### Kliniğimizdeki Uygulamalar

Zaman içerisinde gerek kendi tecrübelerimiz gerekse de literatür eşliğinde son 5 yıldır kliniğimizde nasıl bir uygulama içindeyiz özetlemek gerekirse;

**Tablo 3. AUA (2011) kılavuzuna göre tedavi algoritması<sup>[19]</sup>**

1. basamak tedaviler	• Stres ve ağrı yönetimi, hasta eğitimi ve davranışsal modifikasyonlar
2. basamak tedaviler	• Oral: Amitriptilin, hidroksizin, PPS • Intravezikal: DMSO, heparin, lidokain
3. basamak tedaviler	• Sistoskopi ve Hidrodistansiyon • Hunner ülseri varsa rezeksiyonu
4. basamak tedaviler	• Nöromodülasyon
5. basamak tedaviler	• BTX enjeksiyonu

Tanı koymada hastalık süresi için gerekli süreyi çok uzun tutmamakta ve dışlama kriterleri yapıldıktan sonra semptom süresi >3 ay ise tedaviye başlamaktayız.

Birinci basamakta oral tedavi olarak Amitriptilin, Hidroksizin, Antimuskarinik ve Antiinflamatuvar ilaç kombinasyonu kullanırken, bunların yeterli olmaması durumunda hastalara bir diğer oral tedavi seçeneği olan Pentosan Polisülfat Sodyumu önermekteyiz.

Özellikte suprapubik alanda tek nokta ağrı tarif eden hastalarda mesane içi fulgurasyon uygulaması yapmaktayız. Trigon arkasında tek nokta eritamotöz ya da ülsere alan saptandığında bu uygulama yapılırken sistoskopide anormal bir bulgu saptanmaz ise genel uygulamamız hidrodansiyon ve işlem sonunda Lidokain, Prednol, Heparin kokteyli şeklinde sonlanmaktadır.

Son zamanlarda suprapubik alanda tek nokta ağrı tarif etmeyen ağırlı mesane semptomlu hastalarda Hyalauranic acid intravezikal tedavisini 8 hafta boyunca haftada bir uygulamaktayız ve işlemde fayda gören hastalarda bu uygulamayı ayda 1 kez idame ettirmektediriz.

Şimdiye kadar sınırlı sayıda Onabotulinum toksin uygulamamızda; 200 IU, submukozal trigon dahil toplam 20 alana enjeksiyon tedavisi yapılmaktadır.

İntravezikal uygulamalar ardından oral destek tedavilerinin devam edebileceği konusunda ve işlemlerin tekrarlanabileceği konusunda hastayı bilgilendirmek gerekmektedir. İS/MAS ataklar ve remisyonlarla seyredilmekte, tedavi etkinliği açısından elimizde hasta tarafından belirtilen iyilik hali dışında bu durumu ölçebilecek objektif bir tanı yöntemi henüz yoktur. Araya giren kanıtlanmış enfeksiyon ataklarının kültür antibiyograma dayalı olarak tedavisi gerekirken kanıtlanmayan enfeksiyonlarda ampirik antibiyotik uygulamaları gerekebilmektedir. Biz klinik uygulamamızda immün sistemi desteklemek açısından yaban mersini (cranberry) ekstresi kapsül uygulamasını salık vermekteyiz.

## Sonuç

Etyopatogenezdeki belirsizlikler, kesin tedavi yönteminin bulunamaması ve hastalığın hayat kalitesini ciddi bir şekilde etkilemesi İS/MAS'nin hekimler için zor olgular olmasına sebep olmaktadır. İntravezikal tedaviler hastalığın yönetiminde önemli bir yer almaktadır. Birçok molekülün yayınlarda fayda sağladığı gösterilmektedir ancak literatürdeki çalışmaların çoğu az sayıda vaka içermektedir ayrıca iyileşme tanımlaması çoğunlukla subjektif değerlendirmelere dayanmakla birlikte kanıt düzeyi düşük çalışmalardır.

Uzun süredir bilinmezliğini sürdüren İS/MAS için, hastalığın tanımında yeni yöntemlere, hastalığın tedavisinde yeni ilaçlara, tedavi başarısı değerlendirmesinde yeni araçlara ve randomize kontrollü geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 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. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:116-26. [\[CrossRef\]](#)
2. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Hanno P, Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourol Urodyn* 2009;28:274-86. [\[CrossRef\]](#)
4. Davis NF, Brady CM, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:30-7. [\[CrossRef\]](#)
5. Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29:191-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Kimes T, Calhoun EA. Costs of interstitial cystitis in a managed care population. *Urology* 2008;71:776-81. [\[CrossRef\]](#)
7. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* 1988;140:203-6.
8. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999;161:553-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, Alvarez-Horine S, Lai C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology* 2001;57(6 Suppl 1):62-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Bade J, Ishizuka O, Yoshida M. Future research needs for the definition/diagnosis of interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003;10 Suppl:S31-4. [\[CrossRef\]](#)
11. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol* 1998;160:1663-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Offiah I, McMahon SB, O'Reilly BA. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: diagnosis and management. *Int Urogynecol J* 2013;24:1243-56. [\[CrossRef\]](#)
13. Rourke W, Khan SA, Ahmed K, Masood S, Dasgupta P, Khan MS. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis: aetiology, evaluation and management. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86:126-31. [\[CrossRef\]](#)

14. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez-Graulau J, Kaufman D, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005;65:654-8. [\[CrossRef\]](#)
15. van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol* 2005;174:1837-40. [\[CrossRef\]](#)
16. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170:810-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988;140:36-9.
18. Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* 2000;164:1912-6. [\[CrossRef\]](#)
19. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011;185:2162-70. [\[CrossRef\]](#)
20. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:143-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrugger G, Pflüger H. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 2005;47:393-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504-7. [\[CrossRef\]](#)
23. Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001;100:309-14.
24. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005;65:45-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Baykal K, Senkul T, Sen B, Karademir K, Adayener C, Erden D. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int* 2005;74:361-4. [\[CrossRef\]](#)
26. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *Can J Urol* 2002;9:1454-8.
27. Sorensen RB. Chondroitin sulphate in the treatment of interstitial cystitis and chronic inflammatory disease of the urinary bladder. *European Urology Supplements* 2003;2:16-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;103:910-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Fagerli J, Fraser MO, deGroat WC, Chancellor MB, Flood HD, Smith D, et al. Intravesical capsaicin for the treatment of interstitial cystitis: a pilot study. *Can J Urol* 1999;6:737-44.
30. Apostolidis A, Gonzales GE, Fowler CJ. Effect of intravesical Resiniferatoxin (RTX) on lower urinary tract symptoms, urodynamic parameters, and quality of life of patients with urodynamic increased bladder sensation. *Eur Urol* 2006;50:1299-305. [\[CrossRef\]](#)
31. Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, Evans RJ, Whitmore KE, Antoci JP, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005;173:1590-4. [\[CrossRef\]](#)
32. Mayer R, Propert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, et al. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173:1186-91. [\[CrossRef\]](#)
33. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJ. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:168-71. [\[CrossRef\]](#)
34. Daha LK, Lazar D, Simak R, Pflüger H. The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: preliminary results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:987-90. [\[CrossRef\]](#)
35. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 2007;70:463-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol* 2006;49:704-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Shie JH, Liu HT, Wang YS, Kuo HC. Immunohistochemical evidence suggests repeated intravesical application of botulinum toxin A injections may improve treatment efficacy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU Int* 2013;111:638-46. [\[CrossRef\]](#)
38. Cole EE, Scarpero HM, Dmochowski RR. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *NeuroUrol Urodyn* 2005;24:638-42. [\[CrossRef\]](#)
39. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007;177:556-60. [\[CrossRef\]](#)
40. Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005;66:494-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Rosamilia A, Dwyer PL, Gibson J. Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;8:142-5. [\[CrossRef\]](#)
42. Gülpınar O, Haliloğlu AH, Gökce Mİ, Arıkan N. Instillation of Hyaluronic Acid via Electromotive Drug Administration Can Improve the Efficacy of Treatment in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Randomized Prospective Study. *Korean J Urol* 2014;55:354-9. [\[CrossRef\]](#)
43. Lee WC, Chuang YC, Lee WC, Chiang PH. Safety and dose flexibility clinical evaluation of intravesical liposome in patients with interstitial cystitis or painful bladder syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2011;27:437-40. [\[CrossRef\]](#)
44. Chuang YC, Lee WC, Lee WC, Chiang PH. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2009;182:1393-400. [\[CrossRef\]](#)
45. Tyagi P, Kashyap MP, Kawamorita N, Yoshizawa T, Chancellor M, Yoshimura N. Intravesical liposome and antisense treatment for detrusor overactivity and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *ISRN Pharmacol* 2014;2014:601653. [\[CrossRef\]](#)
46. Engeler D. Chronic Pelvic Pain. *EAU guidelines* 2014.



## Az Çalışan (Hipoaktif) Mesanede Tedavi Alternatifleri

Erkan Sadioğlu, Ömer Bayrak

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

### ÖZET

Az çalışan mesane (Hipoaktif mesane) (AÇM), Uluslararası Kontinans Derneği standardizasyon raporlarına göre; normal zaman dilimi içerisinde mesane boşaltımının tamamen gerçekleştirilememesi ve/veya mesane boşaltımının uzamasıyla sonuçlanan, detrusor kasılmasının azalması ve/veya kasılma süresinin kısılmasıdır. Tedavi alternatifleri genelde etyolojiden bağımsız olarak alt üriner sistemin boşaltılmasını esas almaktadır. AÇM tedavileri; davranış tedavileri-fizyoterapi, farmakoterapi, nöromodülasyon teknikleri, kök hücre ve gen terapileri başlıkları altında sıralanmaktadır. AÇM'si olan hastalarda tedavi açısından hala tatmin edici düzeyde başarı sağlanmadığı söylenebilir. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu'nda; kolinerjik ajanların detrusör kasılmasına katkı sağladığını ve mesane boşaltımını kolaylaştırdığını gösteren çalışmalar olduğu belirtilmiş ancak sık ve olası ciddi yan etkiler nedeni ile pratikte kullanımı önerilmemiştir. Yine güncel kılavuzlarda etkin mesane boşaltımı sağlanamayan hasta grubunun yönetiminde, kateterizasyonun önemi belirtilmiş ve standart tedavi parametrelerinden biri olduğu vurgulanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Hipoaktif mesane, temiz aralıklı kateterizasyon, farmakoterapi, nöromodülasyon

### Giriş

Az çalışan mesane (Hipoaktif mesane) (AÇM), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society-ICS) 2002 standardizasyon raporlarına göre; normal zaman dilimi içerisinde mesane boşaltımının tamamen gerçekleştirilememesi ve/veya mesane boşaltımının uzamasıyla sonuçlanan, detrusor kasılmasının azalması ve/veya kasılma süresinin kısılmasıdır.<sup>[1]</sup> Resnick ve ark.<sup>[2,3]</sup> 1989 yılındaki yaptıkları çalışmada AÇM'yi; erkek ve bayanlarda intraabdominal basınç artışı olmadan mesaneyi boşaltmada yetersizlik, 1996 yılında; bayanlarda ıkınma, üretral obstrüksiyon, ve detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) olmadan, istemsiz tekrarlayan kontraksiyonlarla mesanenin en az yarısını boşaltmada başarısızlık olarak tanımlamışlardır. Valentino ve ark.<sup>[4]</sup> ise AÇM'yi bayanlarda; uzamış işeme zamanı ve yüksek miktarda rezidüel idrara sebep olan bozulmuş detrusor kontraksiyonları olarak tariflemişlerdir. Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere; bu hastalarda üriner akım hızının azalması (Qmax), işeme sonrası rezidü idrar artışı (PVR), ve işeme zamanının uzaması gibi inkomplet mesane boşaltım bozukluklarına bağlı semptomlar sıklıkla rapor edilmektedir. Non-nörojenik alt üriner sistem semptomları olan hastalarda yapılan basınç akım çalışmalarının sonuçlarına göre; 50 yaşın altındaki erkeklerin %9-28'inde, 70 yaşın üstündekilerin %48'inde AÇM saptanmıştır. Yaşlı bayan hastalarda ise prevalansı %12-45 aralığında değişmekte olup, detrusor hiperrefleksisi sonucu kontraktilesi

bozulmuş inkontinanslı hastalarda sıklıkla gözlenebilmektedir.<sup>[5]</sup>

**AÇM etyolojisinde;** idiyopatik (normal yaşlanma süreci, genç hastalarda sebebi bilinmeyen), nörojenik (parkinson, diyabet, multipl skleroz, Guillain-Barre sendromu, spinal-lumbal disk hernisi, spinal kord hasarı), miyojenik (mesane çıkım obstrüksiyonları, diyabet), enfeksiyöz (nörosifiliz, herpes zoster, herpes simpleks, AIDS) ve iatrojenik (pelvik cerrahi, radikal prostatektomi, radikal histerektomi) faktörlerin rol oynadığı belirtilmektedir.<sup>[6,7]</sup> Bunların arasında yaşlanmanın, gençlerde sebebi bilinmeyen bir takım faktörlerin, mesane çıkım obstrüksiyonlarının ve diyabetin mayor etyolojik faktör olarak AÇM'ye neden olduğu vurgulanmaktadır (Tablo 1).<sup>[6]</sup>

**Tanı;** koymak için mutlaka yapılması gereken tetkik basınç-akım çalışmasıdır. Qmax'ta meydana gelen düşüşün; mesane çıkım obstrüksiyonuna mı, yoksa zayıf kontraktileteye (underaktif mesaneye) mi bağlı olduğu basınç-akım çalışmasıyla ayırt edilmektedir. Mesanenin kontraktilesini değerlendirmek için, Abrams tarafından tanımlanan 'mesane kontraktilete indeksi (MKİ)' sıklıkla kullanılmakta olup; Qmax'taki detrusor basıncı (PdetQmax) ile Qmax'ın 5 katının toplanmasıyla hesaplanmaktadır (Mesane kontraktilete indeksi=PdetQmax+5Qmax). Buna göre mesane kontraktilete indeksi 150' nin üzerindeyse kuvvetli, 100-150 arasındaysa normal, 100' ün altındaysa

**Tablo 1. AÇM etyolojisinde rol oynayabilecek faktörler.<sup>[6]</sup>**

İdiopatik	Nörojenik	Miyojenik	İatrojenik	Enfeksiyöz
Normal yaşlanma Gençlerde sebebi bilinmeyen	Parkinson DM Multipl skleroz Guillain-Barre sendromu, Spinal-lumbal disk hernisi Spinal kord hasarı Pelvik pleksus hasarı	MÇO DM	Pelvik cerrahi Radikal prostatektomi Radikal histerektomi	Nörosifiliz Herpes zoster Herpes simplex AIDS

zayıf kontraktıl olarak değerlendirilmektedir.<sup>[11,12]</sup> Bunun dışında yapılan farklı çalışmalarda benzer tanı koyma kriterleri rapor edilmiştir;

- *Fusco ve ark:* Pdet@Qmax≤30 ve Qmax≤12 mL (erkeklerde)<sup>[8]</sup>,
- *Arbabanel ve ark:* Pdet@Qmax<30 cm H<sub>2</sub>O ve Qmax<10 mL (erkeklerde ve bayanlarda)<sup>[9]</sup>,
- *Jeong ve ark:* MKİ<100 (erkeklerde), Qmax≤12 ve Pdet@Qmax≤10 (bayanlarda)<sup>[10]</sup> formülasyonlarını ortaya koymuşlardır.

### Underaktif Mesane Tedavisi

AÇM tedavisinde henüz hastaların yaşam kalitesini etkili bir şekilde arttıracak ve komplikasyonların önlenmesine anlamlı derecede katkı sağlayacak kesin bir protokol bulunmamaktadır. Tedavi alternatifleri genelde etyolojiden bağımsız olarak alt üriner sistemin boşaltılmasını esas almaktadır. Öncelikli hedef hastaların tedavi sürecine katkı ve uyumlarını arttırmak; bu yolla üst üriner sistemdeki olası hasarların önüne geçmektir. Bu aşamada yineleyen üriner sistem enfeksiyonlardan hastayı korumak gözardı edilmemesi gereken önemli faktörlerden birisidir. Planlanan tedavinin yan etkileri hastaların kolayca tolere edebileceği düzeyde olmalıdır. AÇM tedavileri; davranış tedavileri-fizyoterapi, farmakoterapi, nöromodülasyon teknikleri, kök hücre ve gen terapileri başlıkları altında sıralanmaktadır (Tablo 2).<sup>[7]</sup>

### Davranış Tedavileri-Fizyoterapi

Mesane disfonksiyonu erken dönemlerde belirgin bulgu vermediği için bu hastalara semptomu olmasa dahi tedavi önerilerinde bulunulmalıdır. Özellikle diyabetik hastalarda mesanede his kaybı olduğu ve mesane kapasitesi arttığı için hastalığın progresyonu farkedilememekte ve hastaların büyük kısmı ürolojik değerlendirme açısından geç kalmaktadır. Bu yüzden hastalar gerekirse ürodinamik incelemeyi de içerecek şekilde sık kontrole çağrılmalı; işeme semptomları ve rezidü idrar miktarında artma gibi bulgular tespit edildiği anda tedavi programına alınmalıdır. Bu grup hastalar işemeyi geciktirme eğiliminde oldukları için;

**Tablo 2. AÇM mesane tedavisinde kullanılan ve/veya halen çalışmaların devam ettiği ajanlar ve tedaviler**

### Az Çalışan Mesane Tedavisi

Davranış tedavileri ve fizyoterapi

Farmakoterapi

Alfa blokerler

Muskarinik reseptör agonistleri (betanekol, karbakol)

Kolinesteraz inhibitörleri (distigmin, pridostigmin, neostigmin)

Prostaglandin E2

Sakral sinir stimülasyonu-Nöromodülasyon

Kök hücre ve gen terapileri

zamanlı ikili ya da üçlü işeme önerilebilir.<sup>[13]</sup> Crede ya da valsalva manevrası ile rezidü idrar miktarı azaltılabilir. Ancak bu manevralar vezikoüreteral reflüsü, intravezikal basınç yüksekliği ve vagal refleksi olan hastalarda kontrendikedir. Hastalara kabız olmamaları gerektiği belirtilmeli, bu konuda diyet ve medikal tedaviyi içerecek öneriler sunulmalıdır. Üriner retansiyona neden olabilecek gıdalardan kaçınılması söylenmelidir.<sup>[7]</sup>

Bu önlemlere rağmen önemli ölçüde rezidü idrarı bulunan ve retansiyonu olan hastalara temiz aralıklı kateterizasyon önerilmelidir. Bu uygulamanın avantajları konusunda hasta ve ailesinin bilgilendirilmesi, hasta uyumu açısından önem taşımaktadır. Hastaların anlamlı bir kısmı ilerleyen zamanlarda kateterizasyona devam konusunda sıkıntı yaşamaktadır. Öncelikle günde 6 defa olacak şekilde plan yapılmalı hastanın takiplerdeki bulgularına göre bu sayı artırılmalı ya da azaltılmalıdır. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology- EAU) 2014 Kılavuzu'nda da etkin mesane boşaltımı sağlanamayan hasta grubunun yönetiminde kateterizasyonun önemi belirtilmiş ve standart tedavi parametrelerinden biri olduğu vurgulanmıştır (Tablo 3).<sup>[14]</sup>

### Farmakoterapi

AÇM'de kullanılan hiçbir oral ilacın tam olarak etkili olduğu söylenemez. İlaç tedavisinde mesane basıncını ve detrusor

**Tablo 3. Avrupa Üroloji Derneği 2014 Kılavuzu'na göre temiz aralıklı kateterizasyonun kanıt düzeyleri ve öneri dereceleri**

	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Aralıklı kateterizasyon mesanesini boşaltamayan hastalarda (aseptik şartlar sağlanıp) standart tedavi olarak tercih edilmelidir.	3	A
Hastalar kateterizasyonun riskleri ve teknikleri konusunda iyice bilgilendirilmelidirler.	3	A
Tercih edilen kateterler 12-16 F arası olmalıdır.	4	B
Mümkünse kalıcı üretral ve suprapubik kateterizasyondan kaçınılmalıdır.	3	A

kasılabilirliğini arttırmak, buna karşın çıkım direncini azaltmak temel prensiptir. Bu ajanlar; üretral çıkım basıncını azaltan alfa blokerler, mesane kasılmasını sağlayan muskarinik agonistler (betanekol, karbakol) veya kolinesteraz inhibitörleri (distigmin, pridostigmin, neostigmin) ve prostaglandin E2 olarak sıralanabilir.<sup>[15,16]</sup>

#### Alfa blokerler

Prostatik ve mesane boynuna yakın düz kas hücrelerinde alfa 1 adrenerjik reseptörlerin baskın olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, alfa reseptör blokerlerinin üriner retansiyonu olan hastalarda etkili sonuçlar sağladığı belirtilmektedir.<sup>[17]</sup> EAU 2014 Kılavuzu'nda alfa blokerlerin (tamsulosin ve naftopidil) mesane çıkım direnci, işeme sonrası rezidüsü ve otonomik disrefleksisi olan hasta grubunda etkili bir ajan olduğu vurgulanmış, ayrıca bir kolinerjik ajanla kombinasyonunun her ajanın ayrı ayrı kullanılmasından daha etkin olduğu belirtilmiştir.<sup>[18-20]</sup>

#### Kolinesteraz inhibitörleri (Distigmin, Pridostigmin, Neostigmin)

Harada ve ark.<sup>[21]</sup> yaptıkları çalışmada; detrusor uyarıcılığında kullanılan bir kolinesteraz inhibitörü olan distigminin sıçan mesanesindeki muskarinik reseptörlere bağlanarak downregülasyona sebep olduğunu, ve bu yolla etkilerinin ve yan etkilerinin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Sugaya ve ark.'nın<sup>[17]</sup> yapmış olduğu güncel bir çalışmada ise; en az 4 hafta alfa bloker kullanmış olan, 18 erkek, 21 bayan hastaya (ortalama yaş: 75), mevcut aldığı alfa bloke-re ilaveten 8 hafta 5 mg distigmin eklenmiştir. Distigmin öncesi ve sonrası IPSS, hayat kalitesi skorları (QOL), rezidüel idrar volümleri, ve kan basınçları kaydedilmiştir. Dört ve sekiz hafta sonra hastaların IPSS, QOL ve rezidüel idrar hacminde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Kan basınçları ve nabızda değişiklik olmadığı, serum kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamlı hafif bir düşme olduğu gözlenmiştir. Yan etki olarak 4 hastada; sık defekasyon, fekal inkontinans, diare, sık idrara çıkma ve fiziksel kondüsyonda azalma saptanmıştır. Sonuç olarak günlük alfa1-bloker ve 5 mg distigmin kombinasyonunun etkin ve güvenilir şekilde uygulanabileceği belirtilmiştir.

#### Muskarinik agonistler (Betanekol, Karbakol)

Tedavide kullanılan bir diğer ajan olan betanekol, asetilkolin benzeri etki göstererek muskarinik reseptörleri uyarmakta, bu sayede detrusor tonusunu ve kontraktilesini arttırmaktadır. Günde üç ya da dört defa 25 mg olmak üzere aç karnına alınması önerilir. Alındıktan yaklaşık bir saat sonra etki göstermeye başlar. İlk aşamada beklenen kasılma gerçekleşse de fizyolojik uyumun çok da başarılı olmadığı söylenebilir. Bu ajanların bulantı-kusma, ishal, terleme, ve görme bozuklukları gibi yan etkileri mevcuttur.<sup>[7]</sup>

Riedl ve ark.<sup>[22]</sup> yaptıkları çalışmada, arefleksif mesanesi olan hastalarda elektromotiv intravezikal betanekol uygulamalarının akontraktıl mesane yönetimine katkılarını yayınlamışlardır. Elektromotiv teknikte %0,3 NaCl içinde 20 mg betanekol verilen nörojenik detrusor arefleksisi olan 26 hastanın 24'ünde, ortalama 34 cmH<sub>2</sub>O basınç artışı gözlenmiştir. Kronik mesane dilatasyonu olan 11 hastanın 3'ünde ise sadece 3 cmH<sub>2</sub>O basınç artışı saptanmıştır. Elektromotiv tedaviye olumlu yanıt veren 11 hastada, oral 25 mg betanekol verilmesiyle, 9'unda spontan işeme sağlanmıştır. Elektromotiv tedaviyle basınç artışı sağlanamayan 4 hastada ise oral 25 mg betanekol sonrası da basınç artışı gözlenmemiştir. Sonuçta; atonik mesanesi olup rezidüel detrusor kas fonksiyonları olan hastaların, elektromotiv intravezikal betanekol uygulamasıyla ortaya çıkarılabileceği belirtilmiştir. Bu önemli yorum doğrultusunda elektromotiv intravezikal betanekol uygulamasına cevap veren hastaların oral ya da intravezikal betanekol tedavisinden fayda görebileceği, cevap vermeyen hastaların ise kateterizasyona aday oldukları vurgulanmıştır. Diğer çalışmalarda, betanekol ya da urekolin gibi kolinerjik agonistleri diyabetik sistopatide de kullanılmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>[23]</sup>

#### Prostaglandin E2

Gastroenterolojide prokinetik olarak, kardiolojide düz kaslardaki inotropik etkinliği arttırmak amacı ile kullanılan prostaglandin E2 (PGE2)'nin detrusör kontraksiyonlarını arttırdığına ve üretral relaksasyona sebep olduğuna dair araştırmalar mevcuttur.<sup>[15,24]</sup> Hindley ve ark.<sup>[25]</sup> yaptıkları çalışmada; günlük 4x50 mg oral betanekol ve haftada bir intravezikal PGE2 kombinasyonunu AÇM tedavisinde

uygulamışlardır. Altı haftalık takip sonucunda plasebo grubuna göre; TAK sayısında ve rezidü idrar miktarında anlamlı azalma saptanmış, ve uygun hasta grubunda kullanılabilircek alternatif bir ajan olduğu belirtilmiştir.

### Sakral Sinir Stimülasyonu-Nöromodülasyon

Nöromodülasyonun ve intravezikal elektriksel stimülasyonun seçilmiş hastalarda yararlı olduğu bildirilmiştir. İdrar tutma ve işeme fonksiyonları farklı zamanlarda ve farklı mekanizmalarla meydana gelmektedir. İki mekanizmayı da stimüle eden yapılar S2-S4 seviyesinde bulunmaktadır.<sup>[26]</sup> Miksiyonun başlayabilmesi için perineal afferent uyarılar mesaneye gelen parasempatik nöronları aktive etmeli, ilaveten üretral sempatik ve sfinkterik somatik refleksleri de inhibe etmelidir.<sup>[27-29]</sup> Sonuçta obstrüksiyona bağlı olmayan üriner retansiyonda, patolojiden işeme refleksinin aşırı inhibisyonu ve pelvik taban spastisitesi ve/veya bu kasların istemli kontrolünün kaybı sorumlu olduğu için, SNM ile; aberran nöral aktiviteyi azaltarak hastaların pelviktabanı algılamalarına ve pelvik taban kaslarının istemli kontrolüne olanak sağlanmaktadır.<sup>[30,31]</sup> Yapılan çok merkezli çalışmaların neticesinde, 1999 yılında nonobstruktif üriner retansiyonda SNM tedavisi Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) onayı almış, günümüzde de etkin ve güvenilir bir yöntem olarak deneyimli merkezlerde uygulanmaktadır.<sup>[32,33]</sup>

Lombardi ve ark.'nın<sup>[34]</sup> yapmış oldukları çalışmada; inkomplet spinal kord hasarı olan hastalarda, SNM'un pelvik taban disfonksiyonu tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Üriner retansiyonu olan 13 hastanın median 61 aylık takipleri sonrasında, hastaların %38'inin TAK yapmayı bıraktığı gözlenmiştir. Van Kerrebroeck ve ark. yaptığı prospektif, randomize, çok merkezli çalışmada ise, üriner retansiyon nedeniyle SNM uygulanan 31 hastanın sonuçları incelenmiştir. Beş yıllık takipler sonucunda hastaların günlük ortalama TAK sıklığının 5,3±2,8'den 1,9±2,8'e gerilediği, %58 klinik başarı sağlandığı belirtilmiştir. TAK sırasında her kataterizasyonda ölçülen ortalama idrar hacminin ise 379,9±183,8 mL'den, 109,2±184,3 mL'ye gerilediği ve %71 başarı oranı rapor edilmiştir.

### Kök Hücre ve Gen Tedavileri

Yakın gelecekte kök hücre çalışmaları ve rejeneratif tıptaki gelişmeler zayıf detrusor kontraktilesini, gen terapileri ise sarkoplazmik endoplazmik retikulum, kalsiyum, magnezyum, adozin trifosfat (SERCA) ile myositlerin kontraktilesini arttırmak yoluyla tedavi alternatifleri arasında yer alacağı düşünülmektedir.<sup>[35]</sup>

Kök hücre tedavileri yeni bir yöntem olmasa da ürolojik patolojilerde son zamanlardaki çalışmalarda yer bulmakta ve umut vermektedir. Mesane ve üretral düz kas hücrelerinin rejenerasyon yetenekleri sınırlıdır. Araştırmalar özellikle

multipotent kök hücrelerin doku onarımı aşamasında kullanılması konusunda yoğunlaşmaktadır. Bu amaçla kullanılan kök hücreler genel olarak iskelet kaslarından elde edilmektedir. İskelet kasından faydalanılmasının sebebi düz kas hücrelerinin aksine iskelet kası hücrelerinde hücre hasarı durumunda doku onarımına yardımcı olan uydu hücrelerin bulunmasıdır.<sup>[36,37]</sup>

Yokoyama ve ark. yaptıkları çalışmada bağışıklık sistemi baskılanmış erişkin farelerin mesane duvarlarına kas kaynaklı bu hücreleri enjekte etmişlerdir. Beşinci, 35 ve 70. günlerde myosin ağır zincir içeren ve beta galaktozidaz eksprese eden hücreler saptanmıştır. Bu hücreler iskelet kası hücrelerine farklılaşabilmekte ve yeterli kontraktileteye sahip olabilmektedir. Yapılan bir başka çalışmada Tamaki ve ark.<sup>[38]</sup> araştırmaları bir adım daha ileriye taşıyarak bu hücrelerin multipotent kök hücrelere dönüşümünü ve hatta sonrasında Schwann hücrelerine diferansiye olmasını incelemişlerdir. Bu yolla uzun aralıklı periferik sinir hasarlarında, rejenerasyon olasılığını göstermişlerdir. Benzer şekilde başka proteinlerin sentezinin de mümkün olabileceği (faktör IX, growth hormon gibi) Dhawan ve ark. tarafından rapor edilmiştir.<sup>[39,40]</sup>

Önümüzdeki süreçte tedavi opsiyonları içinde daha fazla yer alması beklenen bir başka yöntem ise gen tedavileridir. Bu konudaki çalışmalar ağırlıklı olarak NGF (nerve growth faktör) üzerinden yürütülmektedir. Bu faktör herpes simplex virüsünün (HSV) rekombinant insan NGF'si (rhNGF) üretecek şekilde kodlanmasıyla elde edilmektedir. Sasaki ve ark.<sup>[41]</sup> sıçan mesanelerine HSV-rhNGF enjeksiyonundan yaklaşık 4 hafta sonra mesanede ve L6 dorsal kök gangliyonlarındaki NGF seviyelerinde önemli artış saptamıştır. NGF haricinde genetik manipülasyonlarla elde edilen başka faktörler de mevcuttur. Özellikle glial hücrelerden elde edilen nörotrofik factor (GDNF) ve nörotrofin-3 (NT-3) yapılan çalışmalara konu olmuş ve diyabetik hayvanlarda nöron hasarlarında önemli ölçüde iyileşmeye imkan verdikleri gösterilmiştir.<sup>[42,43]</sup> İlerleyen yıllarda nörotrofik faktörlerin ve hatta bunların başka büyüme faktörleri ile kombinasyonunun AÇM' de gen tedavileri başlığı altında daha etkin olarak inceleneceği düşünülmektedir.

### Sonuç

Ağırlıklı olarak diyabet olmak üzere bir çok hastalık temelinde mesanede duyu kaybına ve detrusor hipoaktivitesini içeren AÇM'ye sebep olabilmektedir. Süreç oldukça sinsi gelişmekte ve sanıldandan daha yaygın olarak görünmektedir. AÇM'si olan hastalarda tedavi açısından hala tatmin edici düzeyde başarı sağlanamadığı söylenebilir. EAU 2014 Kılavuzu'nda; kolinerjik ajanların detrusör kasılmasına katkı



sağladığını ve mesane boşaltımını kolaylaştırdığını gösteren çalışmalar olduğu belirtilmiş ancak sık ve olası ciddi yan etkiler nedeni ile pratikte kullanımı önerilmemiştir (Kanıt düzeyi: 1a, öneri derecesi: A). Gelecekte ilaç endüstrisindeki, gen tedavilerindeki ve biyomedikal uygulamalardaki gelişmelerin tedavi konusundaki bu açığı kapatması beklenmektedir.<sup>[14,44]</sup>

## Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78. [\[CrossRef\]](#)
2. Resnick NM, Yalla SV, Laurino E. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. *N Engl J Med* 1989;320:1-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Resnick NM, Brandeis GH, Baumann MM, DuBeau CE, Yalla SV. Misdiagnosis of urinary incontinence in nursing home women: prevalence and a proposed solution. *Neurourol Urodyn* 1996;15:599-618. [\[CrossRef\]](#)
4. Valentini FA, Robain G, Marti BG. Urodynamics in women from menopause to oldest age: what motive? What diagnosis? *Int Braz J Urol* 2011;37:100-7. [\[CrossRef\]](#)
5. Smith PP, Hurtado EA, Appell RA. Post hoc interpretation of urodynamic evaluation is qualitatively different than interpretation at the time of urodynamic study. *Neurourol Urodyn* 2009;28:998-1002. [\[CrossRef\]](#)
6. Osman NI, Chapple CR, Abrams P, Dmochowski R, Haab F, Nitti V, et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol* 2014;65:389-98. [\[CrossRef\]](#)
7. Miyazato M, Yoshimura N, Chancellor MB. The other bladder syndrome: Underactive bladder. *Rev Urol* 2013;15:11-22.
8. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. *J Urol* 2001;166:910-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Abarbanel J, Marcus EL. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2007;69:436-40. [\[CrossRef\]](#)
10. Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ, Lee JK, Lee BK, Choo YM, et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. *Korean J Urol* 2012;53:342-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Schafer W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. *World J Urol* 1995;13:47-58. [\[CrossRef\]](#)
12. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: Three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int* 1999;84:14-5. [\[CrossRef\]](#)
13. Kaplan SA, Blaivas JG. Diabetic cystopathy. *J Diabet Complications* 1988;2:133-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Pannek J, Blok B, Castro-Diaz D. Guidelines on Neuro-Urology. © European Association of Urology (EAU). Neuro-Urology - Limited Update April 2014.
15. van Koeveeringe GA, Vahabi B, Andersson KE, Kirschner-Herrmans R, Oelke M. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2011;30:723-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Chancellor MB, Kaufman J. Case for pharmacotherapy development for underactive bladder. *Urology* 2008;72:966-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Sugaya K, Kadekawa K, Onaga T, Ashitomi K, Mukouyama H, Nakasone K, et al. Effect of distigmine at 5 mg daily in patients with detrusor underactivity. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2014;105:10-6.
18. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, Buczyński A, Castro-Diaz D, Harrison S, et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol* 2003;170:1242-51. [\[CrossRef\]](#)
19. Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, Tsujii T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int J Urol* 2004;11:88-96. [\[CrossRef\]](#)
20. Takeda M, Homma Y, Araki I, Kakizaki H, Yamanishi T, Yokota T, et al. Predictive factors for the effect of the  $\alpha$ 1-D/A adrenoceptor antagonist naftopidil on subjective and objective criteria in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2011;108:100-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Harada T, Fushimi K, Kato A, Ito Y, Nishijima S, Sugaya K, et al. Demonstration of muscarinic and nicotinic receptor binding activities of distigmine to treat detrusor underactivity. *Biol Pharm Bull* 2010;33:653-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Riedl CR, Stephen RL, Daha LK, Knoll M, Plas E, Pflüger H. Electromotive administration of intravesical bethanechol and the clinical impact on acontractile detrusor management: introduction of a new test. *J Urol* 2000;164:2108-11. [\[CrossRef\]](#)
23. Hunter KF, Moore KN. Diabetes-associated bladder dysfunction in the old adult. *Geriatr Nurs* 2003;24:138-45. [\[CrossRef\]](#)
24. Andersson KE. Detrusor underactivity/underactive bladder: New research initiatives needed. *J Urol* 2010;184:1829-30. [\[CrossRef\]](#)
25. Hindley RG, Briery RD, Thomas PJ. Prostaglandin E2 and bethanechol in combination for treating detrusor underactivity. *BJU Int* 2004;93:89-92. [\[CrossRef\]](#)
26. Chancellor MB, Chartier-Kastler EJ. Principles of sacral nerve stimulation (SNS) for the treatment of bladder and urethral sphincter dysfunctions. *Neuromodulation* 2000;3:16-26. [\[CrossRef\]](#)
27. de Groat WC, Araki I, Vizzard MA, Yoshimura M, Yoshimura N, Sugaya K, et al. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behav Brain Res* 1998;92:127-40. [\[CrossRef\]](#)
28. de Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ, Booth AM, Morgan C, Thor K. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J Auton Nerv Syst* 1981;3:135-60. [\[CrossRef\]](#)
29. de Groat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo J. Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. In: Holstege G, Bandler R, Saper C, eds. *The Emotional Motor System. Progress in Brain Research*. New York: Elsevier Science Publishers; 1996;107:97.
30. İnci K, Günay LM. Ürolojide Sakral Nöromodulasyon. *Kadın ve İşlevsel Üroloji Bülteni* 2012;1:16-24.
31. Schmidt RA. Advances in genitourinary neurostimulation. *Neurosurgery* 1986;19:1041. [\[CrossRef\]](#)

32. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama á Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007;178:2029-34. [\[CrossRef\]](#)
33. Jonas U, Fowler CJ, Chancellor MB, Elhilali MM, Fall M, Gajewski JB, et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: results 18 months after implantation. *J Urol* 2001;165:15-9. [\[CrossRef\]](#)
34. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama á Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007;178:2029-34. [\[CrossRef\]](#)
35. Kim DK, Chancellor MB. A pilot study of AAV1/ SERCA2a gene transfer in the rat stress urinary incontinence model. Presented at the American Urological Association Annual Meeting. Orlando, FL: May 2008;17-22.
36. Lee JY, Qu-Petersen Z, Cao B, Kimura S, Jankowski R, Cummins J, et al. Clonal isolation of muscle-derived cells capable of enhancing muscle regeneration and bone healing. *J Cell Biol* 2000;150:1085-100. [\[CrossRef\]](#)
37. Champion DR. The muscle satellite cell: A review. *Int Rev Cytol* 1984;87:225-51. [\[CrossRef\]](#)
38. Tamaki T. Bridging long gap peripheral nerve injury using skeletal muscle-derived multipotent stem cells. *Neural Regen Res* 2014;15:1333-6.
39. Dhawan J, Pan LC, Pavlath GK, Travis MA, Lanctot AM, Blau HM. Systemic delivery of human growth hormone by injection of genetically engineered myoblasts. *Science* 1991;254:1509-12. [\[CrossRef\]](#)
40. Dai Y, Schwarz EM, Gu D, Zhang WW, Sarvetnick N, Verma IM. Cellular and humoral immune responses to adenoviral vectors containing factor IX gene: tolerization of factor IX and vector antigens allows for long-term expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1401-5. [\[CrossRef\]](#)
41. Sasaki K, Chancellor MB, Goins WF, Phelan MW, Glorioso JC, de Groat WC, et al. Gene therapy using replication-defective herpes simplex virus vectors expressing nerve growth factor in a rat model of diabetic cystopathy. *Diabetes* 2004;53:2723-30. [\[CrossRef\]](#)
42. Akkina SK, Patterson CL, Wright DE. GDNF rescues nonpeptidergic unmyelinated primary afferents in streptozotocin-treated diabetic mice. *Exp Neurol* 2001;167:173-82. [\[CrossRef\]](#)
43. Pradat PF, Kennel P, Naimi-Sadaoui S, Finiels F, Orsini C, Revah F, et al. Continuous delivery of neurotrophin 3 by gene therapy has a neuroprotective effect in experimental models of diabetic and acrylamide neuropathies. *Hum Gene Ther* 2001;12:2237-49. [\[CrossRef\]](#)
44. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, Michel MC. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int* 2007;9:749-52. [\[CrossRef\]](#)



## Multipl Skleroz Hastalarında Botulinum Toksinin Etkinliği

Burhan Coşkun<sup>1</sup>, Yurdaer Kaynak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

### ÖZET

Multipl sklerozis (MS) alt üriner sistem semptomlarıyla birliktelik gösterebilen ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen nörolojik bir hastalıktır. MS gibi nörolojik detrusor aşırı aktivitesi bulunan hastalarda onabotulinumtoksinA enjeksiyonu; antikolinergik tedaviden fayda görmeyen ya da bu tedaviyi tolere edemeyenlerde uygulanabilmektedir. Bu hastalarda, inkontinans sıklığını azalttığı, mesane kapasitesinde artış sağladığı ve hayat kalitesinde iyileşme sağladığı plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmalarla gösterilmiştir. Tekrarlayan enjeksiyon ihtiyacı, üriner retansiyon ve enfeksiyon riski uygulamanın dezavantajlarını oluşturmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Multipl sklerozis, nörojenik detrusor aşırı aktivitesi, botulinum toksini

### Giriş

Multipl sklerozis (MS) genç erişkinlerin en sık görülen nörolojik hastalığıdır. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, etyolojisinde genetik ve çevresel nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>[1]</sup> Patogenezinde, otoimmüniteye bağlı inflamasyon, demiyelinizasyon, ve aksonal dejenerasyon rol oynamaktadır.<sup>[1,2]</sup> Santral sinir sisteminde fokal demiyelinize plaklar, değişen oranlarda inflamasyon ve gliozis ile birlikte aksonların parsiyel olarak korunması MS'in karakteristik patolojik özelliğini oluşturmaktadır. Prevalansı değişik ülkelerde 100.000'de 40-220 arasında değişmektedir.<sup>[3,4]</sup> Ülkemizdeki prevalansı ise 100.000'de 34-101 arasındadır.<sup>[5,6]</sup> Genellikle 30 yaş civarında başlar ve kadınlarda erkeklerden daha çok görülür.<sup>[1]</sup> Hastalığın ilerlemesi ile birlikte harekette kısıtlılık, tekerlekli sandalyeye ve yatağa bağımlı kalma zorunlu hale gelebilir.

Bu derlemede hayat kalitesini ileri derecede olumsuz etkileyen bir nörolojik hastalık olan MS'de mesane içi botulinum toksinin etkinliğinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### MS ve Alt Üriner Sistem Semptomları

Hastalık evresine göre değişmekle birlikte her 4 MS hastasından 3'ünde üriner sistem semptomları mevcuttur.<sup>[7]</sup> Yürüme güçlüğü yaşayan hastaların neredeyse tamamında üriner sistem semptomları bulunmaktadır.<sup>[8]</sup> MS'de ortaya çıkan üriner semptomların omurilik tutulumu ile ilişkisi olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır.<sup>[9]</sup> Üriner sistem semptomları MS hastalarının hayatlarını olumsuz yönde

etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, üriner yakınmaların hastaların %70'inde hayat kalitesini yüksek veya orta düzeyde bozduğu bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Üriner sistem semptomları omurilik tutulumuna bağlı olduğunda çeşitlilik göstermekle birlikte en çok, sıkışma hissi ve sık idrara çıkma hissi semptomları gözlenmektedir. Ayrıca detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) ile ilgili semptomlar ve alt üriner sistem semptomları da (AÜSS) gözlenebilir. Hastalarda en sık görülen ürodinamik bulgu detrusor aşırı aktivitesidir ve hastaların yaklaşık %80'inde görülür. DSD'de diğer sık rastlanan bir ürodinamik bulgudur.<sup>[11]</sup>

Genel olarak nöroürolojik semptomlarda tedavinin amacı: üst üriner sistemi korumak, üriner kontinansa katkıda bulunmak, alt üriner sistem fonksiyonlarını yeniden kazanmasına yardımcı olmak ve hayat kalitesini iyileştirmektir.<sup>[12]</sup> Üst üriner sistemde bozulma omurilik yaralaması olan hastalarda önemli bir problem iken MS hastalarında genellikle aynı oranda sorun teşkil etmemektedir.<sup>[13]</sup> MS hastalarında, artan idrar sıklığı ve sıkışma hissi gibi aşırı aktif mesane semptomları nedeniyle ilk basamak tedavi olarak antikolinergikler önerilmektedir.<sup>[12]</sup> Antikolinergiklerin yeterli olmadığı ya da yan etkileri nedeniyle tolere edilemediği durumlarda botulinum toksini enjeksiyonu 2. basamak tedavi olarak sunulmaktadır. OnabotulinumtoksinA'nın nörojenik detrusor aşırı aktivitesinde da kullanımının kanıt düzeyi 1'dir.<sup>[14-16]</sup> OnabotulinumtoksinA'nın; 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından nörojenik detrusor aşırı aktiviteli hastalarda ve idiyopatik aşırı aktif mesaneli hastalarda kullanımı onaylanmıştır.

**Tablo 1. MS'li hastalarda onabotulinumtoksinA ile yapılmış klinik çalışmalar**

Yıl , yazar	Hasta sayısı /MS'li hasta sayısı	Botox dozu	Hasta grubu, çalışma dizaynı	Sonuçlar
Reitz A, 2004	200/11	300 U	Vaka kontrol	MSK, RH ve kompliyansda anlamlı artış, OİB' de anlamlı azalma. %73 tam kontinans.
Schurch B, 2005	53/6	200/300U	Randomize, plasebo kontrollü çalışma	Tedavi grubunda inkontinans ataklarında %50 azalma, MSK, RH ve kompliyansda anlamlı artış, OİB'de anlamlı azalma, I-QOL'de anlamlı üstünlük. 200 ve 300 U dozlar arasında fark yok.
Kalsi V, 2007	43/43	300 U	Vaka kontrol	İnkontinans sıklığında %80 azalma MSK, RH ve kompliyansda anlamlı artış, OİB'de anlamlı azalma. Hastaların %98'i TAK kullanımına rağmen artmış hayat kalitesi skorları.
Deffontaines-Rufin S, 2011	71/71	300 U	Vaka kontrol	Tam başarı %46, yarı yarıya başarı %31, başarısızlık %23
Cruz F, 2011	275/154	200/300 U	Randomize, plasebo kontrollü çalışma	Tedavi gruplarında inkontinans sıklığında plaseboya göre anlamlı azalma; MSK, ilk PDetlDK de anlamlı azalma, I-QOL'de anlamlı artış. 300 U ile daha fazla üriner retansiyon.
Ginsberg D, 2012	416/227	200/300 U	Randomize, plasebo kontrollü çalışma	Tedavi gruplarında inkontinans sıklığında plaseboya göre anlamlı azalma; MSK, ilk PDetlDK'de anlamlı azalma, I-QOL'de anlamlı artış. 300 U ile daha fazla üriner retansiyon.

BTX: OnabotulinumtoksinA; MSK: maksimal sistometrik kapasite; RH: refleks hacim; OİB: ortalama işeme basıncı; I-QOL: Urinary Incontinence Quality of Life Scale; PDetlDK: istemsiz detrusor kontraksiyon basıncı

Botulinum toksin, bir gram pozitif anaerobik bakteriyel Clostridium Botulinum tarafından üretilir.<sup>[17]</sup> Oldukça potent olan bu nörotoksin 7 adet serotipi mevcuttur (A-G). Primer etkisini presinaptik aralıkta asetil kolin içeren veziküllerin parçalanmasını sağlayan proteinlerden birisi olan SNAP-25 ile birleşerek gerçekleştirir ve sinaptik aralığa asetil kolinin salınımını engellemiş olur. Bunun yanında afferent mekanizmanın da etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>[18,19]</sup>

Üroloji pratiğinde en çok kullanılan botulinum toksini turu onabotulinumtoksinA'dır (BOTOX® Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) ve şu an için mesane içi enjeksiyonları açısından FDA onayı olan tek ürün özelliği taşımaktadır. Diğer serotip A ürünü olan abobotulinumtoksinA (Dysport® Ipsen, Inc., Slough, Berkshire, UK) ile yapılmış klinik çalışmalar da mevcuttur.<sup>[20,21]</sup> Bunların dışında diğer serotip A ürünleri; Xeomin® (Merz Pharmaceuticals, UK Ltd, Herts, UK), Prosigne® (Lanzhou Biological Products, Lanzhou, China), ve PurTox® (Mentor Corporation, Madison WI, USA) dur.<sup>[22]</sup> Her preparat için ayrı dozlar söz konusudur.

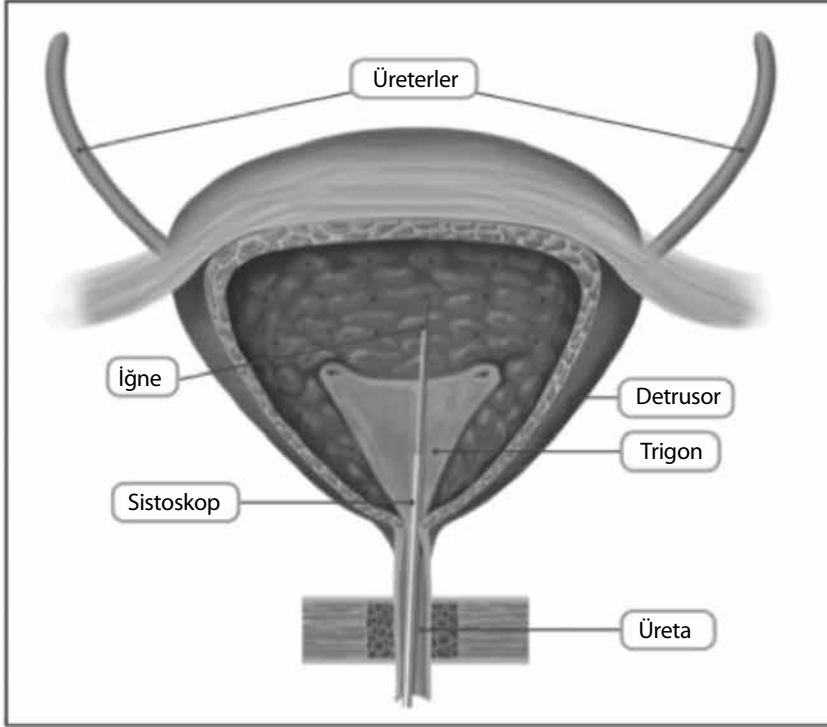
### Botulinum Toksin İle İlgili Çalışmalar

Üroloji pratiğinde ilk botulinum toksin uygulanması, 1980 yılında Dyskstra ve ark.<sup>[23]</sup> tarafından omurilik yaralanması nedeniyle DSD olan bir hastada gerçekleştirilen sfinkterik enjeksiyondur. Detrusor içine botulinum tok-

sini enjeksiyonu ise; 2000 yılında Schurch ve ark.'nın<sup>[24]</sup> omurilik yaralanması olan hastalarda yaptıkları çalışmayla gündeme gelmiştir. Daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlarla popülerlik kazanmıştır. Dört yıl sonra yayınlanan, 11 MS hastasının içinde olduğu TAK uygulayan ve beraberinde inkontinans semptomları olan 200 hastalık bir seride, 300 U onabotulinumtoksinA'nın etkinliği gösterilmiştir. Hastaların %73'ünde kateterizasyon aralarında tam kontinans sağlanmıştır.<sup>[25]</sup>

OnabotulinumtoksinA'nın etkinliğini değerlendiren ilk randomize kontrollü çalışmaya 6 MS hastası ve 53 omurilik yaralanmalı hasta dahil edilmiştir. Hastalara, 200 yada 300 ünite onabotulinumtoksinA ya da serum enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar mesane günlükleriyle takip edilmiş ve tedavi grubunda inkontinans ataklarında yarı yarıya azalma saptanmıştır ve etkilerin 24 hafta boyunca devam ettiği izlenmiştir. Tedavi dozlarının etkinliği açısından bu çalışmada bir fark saptanmamıştır. Ürodinamik parametreler açısından değerlendirildiklerinde tedavi grubunda plaseboya göre maksimal sistometrik kapasitede ve refleks hacimde anlamlı bir artış saptanırken, maksimal detrusor basıncında azalma saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların hayat kaliteleri değerlendirilmiş ve tedavi grubunda plaseboya göre 24 hafta boyunca devam eden anlamlı iyileşme saptanmıştır.<sup>[26]</sup>

## BOTOX® ENJEKSİYON NOKTALARI



### Nörojenik Destrusor Aşırı Aktivitesi

- 30 Bölgeye
- Her enjeksiyon noktasına 1 mL
- 1 mL " 6.7 ünite
- Toplam 200 ünite**

### Aşırı Aktif Mesane

- 20 Bölgeye
- Her enjeksiyon noktasına 0.5 mL
- 0.5 mL " 5 ünite
- Toplam 100 ünite**

### Rijit ya da Esnek sistoskop ile yapılabilir.

- Aşağıdaki tablo, ABD ve Avrupa'da kullanılan sistoskopi iğnelerinin teknik özelliklerini vermektedir. Türkiye'de temin etmek için, sistoskopi iğnesi sağlayan firmalar ile iletişime geçilebilir.

#### ESNEK SİSTOSKOPLAR İÇİN İĞNE ÖLÇÜLERİ

Gauge	22G	23G	25G	25G
Uç uzunluğu	4 mm	4 mm	23 veya 5 mm'lik ayarlanabilir derinlik	4 mm
Kullanılabilir uzunluk	70 cm	70 cm	70 cm	105 cm

#### RIJIT SİSTOSKOPLAR İÇİN İĞNE ÖLÇÜLERİ

Gauge	22G	23G	25G	25G
Uç uzunluğu	4 veya 8 mm	8 mm	23 veya 5 mm'lik ayarlanabilir derinlik	8 mm
Kullanılabilir uzunluk	35 veya 31.5 cm	35 veya 45 cm	35 cm	35 cm

ALLERGAN

**BOTOX®**  
OnabotulinumtoksinA

Resim 1. Botox enjeksiyon noktaları (Bu resim Allergan firmasının izniyle yayınlanmıştır)

Literatürde sadece MS hastalarında botulinum toksin uygulamaları sınırlı sayıda olup çalışmalara genellikle nörojen mesaneye neden olan diğer durumlar da dahil edilmiştir. Kırk üç MS hastasından oluşan bir seride detrusora 300 U onabotulinumtoksinA uygulanmış ve hastaların %80'inde inkontinans sıklığında anlamlı azalma saptanmıştır. Maksimal sistometrik kapasite anlamlı olarak yükselirken, maksimal detrusor basıncında anlamlı bir azalma saptanmıştır.<sup>[27]</sup> Deffontaines ve ark.<sup>[28]</sup> 71 hastalık serilerinde detrusor içine uyguladıkları 300 U onabotulinumtoksinA ile hastaların %46'sında üriner inkontinansının kaybolduğu ve ürodinamik incelemelerde detrusor aşırı aktivitesinin gözlenmediğini, %31'inde yarı yarıya iyileşme sağlandığını ve %23'ünde ise önemli bir değişim elde edilemediğini bildirmişlerdir. Ayrıca, MS süresi ile tedavi başarısızlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Tablo 1'de MS'li hastalarda onabotulinumtoksinA ile yapılmış klinik çalışmalar görülmektedir.

Yakın zamanda yayınlanan ve çok merkezli plasebo kontrollü çift kör Faz 3 özellikte olan DIGNITY (Double-Blind Investigation of Purified Neurotoxin Complex in Neurogenic Detrusor Overactivity) çalışmalarında, önceki bulguları destekler değerli bilgiler elde edilmiştir.<sup>[15,16]</sup> İlk çalışmaya dahil edilen toplam 275 hastanın 154'ünü MS hastaları oluşturmuştur. Hastalar 200 ya da 300 U onabotulinumtoksinA veya plaseboya randomize edilmişlerdir. İlaça bağlı iyileşmeler 2. haftada ortaya çıkmış ve 6. haftaya kadar artış göstermiştir. Daha önceki çalışma bulgularını destekleyen bir şekilde 200 ve 300 ünite uygulamasının inkontinans ataklarını önlemede plaseboya göre anlamlı olarak üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca maksimal sistometrik kapasite ve hayat kalitesinde de anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. 2012 yılında yayınlanan, daha geniş hasta sayısı içeren, çok merkezli, çift kör, randomize, faz 3 çalışmada bir önceki faz 3 çalışmanın yöntemleri kullanılarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu

çalışmaya 227 MS hastası ve 189 omurilik yaralanmalı hasta dahil edilmiştir. Botulinum toksini lokal ya da genel anestezi altında fleksible veya rijid sistoskop ile uygulanabilmektedir. Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi için uygulamalarında 200 U onabotulinumtoksinA'nın detrusorun 30 ayrı bölgesine 1 mL enjeksiyonu önerilmektedir (Resim 1).<sup>[15,16,29]</sup>

### Yan Etkiler

İdrar yolu enfeksiyonları botulinum toksin enjeksiyonları sonrası en çok görülen komplikasyonlardır. Değişik oranlar bildirilmekle birlikte MS hastalarında doza bağımlı olarak idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı %20'den %70'e kadar yükselebilmektedir.<sup>[15,26]</sup>

Botulinum toksini enjeksiyonu sonrası istenmeyen komplikasyonlardan bir diğeri de işeme sonrası rezidüel hacim ve bunun sonucunda ortaya çıkan temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ihtiyacıdır. Hangi hastada retansiyon gelişeceğini öngörmek yeterince mümkün olamamaktadır ve retansiyonun ne kadar uzun süreceği tahmin edilememektedir.<sup>[29]</sup> DIGNITY çalışmasında Cruz ve ark.,<sup>[15]</sup> MS hastalarında 300 U onabotulinumtoksinA uygulanması ile 200 cc üzerinde post miksiyonel rezidü saptanma oranını %53,7 olarak hesaplamışlardır. Bu oran 200 U uygulamasında %28,6 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda TAK uygulanma oranları, 200 ve 300 U için sırasıyla %29,5 ve %42 olarak raporlanmıştır. TAK'a başlanması için net bir görüş birliği olmamakla birlikte, İngiltere kılavuzlarına göre 100 mL üzerindeki rezidüel hacimler için uygulanması önerilmektedir.<sup>[9]</sup>

Botulinum toksinine karşı antikor gelişiminin oldukça ender olduğu bildirilmiştir. İlk enjeksiyondan sonra tekrarlayan uygulamalarda tedavi başarısızlığında bu antikorlar suçlanmıştır.<sup>[30]</sup> Tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası fibrozis gelişme riskinin yok denilecek kadar az olduğu belirtilmektedir.<sup>[31]</sup> Enjeksiyon yapılan bölgede yanma ve/veya küçük lokal hematoma, ağrı ve pelvik ağrı gelişebilir.<sup>[32]</sup> Nörojen mesane grubunda enjeksiyon sonrası %6,4-35 oranında idrar yolu enfeksiyonu ve %3,2-5 oranında hematurisi geliştiği saptanmıştır.<sup>[33]</sup> Enjeksiyonlar sonrası nadir bir sistemik yan etki olarak kas zayıflığı ve hipoasteni gelişebileceği rapor edilmiştir.<sup>[34]</sup>

Botulinum toksini enjeksiyonu; akut idrar yolu enfeksiyonunda, akut üriner retansiyonundaki hastalarda, TAK uygulaması mümkün olmayan ya da uygulamak istemeyenlerde ve botulinumtoksinA'ya karşı bilinen hipersensitivitesi olanlarda kontraendikedir.<sup>[29]</sup>

Sonuç olarak, MS hastalarında mesane içi onabotulinumtoksinA uygulaması etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte olası yan etkiler enjeksiyon öncesi hastara anlatılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:231-66. [\[CrossRef\]](#)
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17. [\[CrossRef\]](#)
3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520-32. [\[CrossRef\]](#)
4. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Druilovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13:700-22. [\[CrossRef\]](#)
5. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17-21. [\[CrossRef\]](#)
6. Boru UT, Tasdemir M, Guler N, Ayik ED, Kumas A, Yildirim S, et al. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology* 2011;37:231-5. [\[CrossRef\]](#)
7. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology* 2007;68:1971-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Bemelmans BL, Hommes OR, Van Kerrebroeck PE, Lemmens WA, Doesburg WH, Debruyne FM. Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. *J Urol* 1991;145:1219-24.
9. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:470-7.
10. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004;97:671-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Hinson JL, Boone TB. Urodynamics and multiple sclerosis. *Urodynamics and multiple sclerosis*. *Urol Clin North Am* 1996;23:475-81. [\[CrossRef\]](#)
12. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009;56:81-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999;161:743-57. [\[CrossRef\]](#)
14. Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, Dasgupta P, Giannantoni A, Roehrborn C, et al. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur Urol* 2014;65:981-90. [\[CrossRef\]](#)
15. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742-50. [\[CrossRef\]](#)
16. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012;187:2131-9. [\[CrossRef\]](#)
17. van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für*

- Hygiene und Infektionskrankheiten 26: 1-56, 1897. Rev Infect Dis 1979;1:701-19. [\[CrossRef\]](#)
18. Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, de Groat WC, Smith CP, Somogyi GT, et al. Drug Insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:319-28.
  19. Khera M, Somogyi GT, Salas NA, Kiss S, Boone TB, Smith CP. In vivo effects of botulinum toxin A on visceral sensory function in chronic spinal cord-injured rats. *Urology* 2005;66:208-12. [\[CrossRef\]](#)
  20. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008;53:1013-19. [\[CrossRef\]](#)
  21. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005;47:653-9. [\[CrossRef\]](#)
  22. Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med* 2013;36:402-19. [\[CrossRef\]](#)
  23. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988;139:919-22.
  24. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:665. [\[CrossRef\]](#)
  25. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510-5. [\[CrossRef\]](#)
  26. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174:196-200. [\[CrossRef\]](#)
  27. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;62:452-7. [\[CrossRef\]](#)
  28. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarenco G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011;37:642-8. [\[CrossRef\]](#)
  29. Rovner E. Chapter 6: Practical aspects of administration of onabotulinumtoxinA. *Neurourol Urodyn* 2014;33(Suppl 3):S32-7. [\[CrossRef\]](#)
  30. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Heine G, Pape D, Stuerzebecher B, Miller K, et al. Antibodies against botulinum neurotoxin type A as a cause of treatment failure after the first detrusor injection. *Urology* 2007;69:575. [\[CrossRef\]](#)
  31. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Kregel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004;46:784-91. [\[CrossRef\]](#)
  32. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004;63:1071-5. [\[CrossRef\]](#)
  33. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005;174:1873-7. [\[CrossRef\]](#)
  34. De Laet K, Wyndaele JJ. Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders. *Spinal Cord* 2005;43:397-9. [\[CrossRef\]](#)



## Sling Sonrası Oluşan Rekürren Stres Üreter İnkontinansın Yönetimi

Murat Mermerkaya, Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Günümüzde stres tipte idrar kaçırmanın cerrahi tedavisinde retropubik veya transobturator orta üretra bant cerrahisi birinci derecede önerilen cerrahi tedavi yöntemleridir. Bildirilen uzun dönem başarılı sonuçlarla birlikte bu hastaların yaklaşık %15'inde rekürren veya persistan idrar kaçırma ortaya çıkmakta ve bu grup hastalara ileri tedaviler gerekmektedir. Bu yazımızda, stres tipte idrar kaçırma için cerrahi uygulanan ve sonrasında rekürren veya persistan idrar kaçırmanın olduğu vakalarda uygulanacak tedavi yöntemlerini ele almaya çalışacağız.

**Anahtar sözcükler:** Stres inkontinans, sling cerrahisi, rekürren inkontinans

### Giriş

Teorik olarak stres tipte idrar kaçırma (STİK) gelişmesinden iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır; üretral hipermobilitate ve/veya intrinsik sfinkter yetmezliği. Üretral hipermobilitate proksimal üretra destek dokularındaki zayıflamayla ortaya çıkar. Hilton, üretral basınç profillerini incelediği çalışmasında STİK oluşmasındaki esas patofizyolojik faktörün üretraya doğru olan basınç iletimindeki bozukluk olduğunu göstermiştir.<sup>[1]</sup> Basınç iletim konsepti ilk olarak Enhorning tarafından tarif edilmiştir.<sup>[2]</sup> İntraabdominal basıncın doğru bir şekilde mesane boynu ve proksimal üretraya iletilmesi için her iki yapının da doğru intraabdominal pozisyonunda olması gerektiğini bildirmiştir. DeLancey uygun basınç iletimininin mesane boynunun doğru intraabdominal pozisyonunda olmasından çok, sağlam bir destek dokunun üretrayı hamak gibi sarmasına bağlı olduğunu belirtmiştir.<sup>[3]</sup> Destek dokuları; pubo-üretral ligaman ile üretra ve mesane boynunu hamak gibi saran endopelvik fasya oluşturur. Bu destek doku, mesane boynu ve üretranın posterior duvarının posterior ve kaudale doğru hareket etmesini engelleyerek, intraabdominal basıncın üretraya doğru efektif bir şekilde iletilmesini sağlar. Petros ve Ulmsten tarafından tarif edilen 'Integral Kontinans Teorisi' nde de benzer şekilde kontinansı sağlamada intakt vajinal destek mekanizmasının önemi vurgulanmıştır.<sup>[4]</sup>

İntrinsik sfinkter yetmezliği (İSY), çok tabakalı üretra ve alfa adrenerjik inervasyonu olan mesane boynundan oluşan sfinkterik birimin yeterli fonksiyon yapmaması anlamına

gelir. İSY olan hastalarda mesane boynu ve üretra hiper mobil veya fikse olabilir. İSY'de ürodinamik olarak çok düşük maksimal üretral kapanma basıncı (MÜKB <20 cm/H<sub>2</sub>O) ve düşük Valsalva kaçış noktası basıncı (VLPP<90 cm/H<sub>2</sub>O) mevcuttur.<sup>[5]</sup> Rud tarafından yapılan bir çalışmada, intraüretral basıncın; %33'ü çizgili kaslar, %28'i vasküler yapılar ve kalan %39'u da düz kas ve destek dokular tarafından oluşturulduğu ortaya konmuştur.<sup>[6]</sup> Mukozal kollajen, elastik doku ve submukozal venöz ağdaki atrofi, üretral lümenin kapanmasında bozulmalara neden olur.<sup>[7]</sup> Artan yaşla beraber üretral fonksiyon azalır<sup>[8]</sup>, yaş arttıkça üretradaki çizgili kas miktarında azalma olduğu ortaya konmuştur.<sup>[9]</sup> Yaşla beraber obstetrik travma, cerrahi ve radyoterapi İSY'nin en yaygın nedenleridir.

Hayat kalitesini ciddi oranda bozan kadınlardaki STİK prevalansı farklı tanımlama, metod ve örnek seçimi nedeniyle literatürde oldukça geniş bir aralıkta verilmektedir.<sup>[10,11]</sup> STİK üretral fonksiyon ve mobilite ile birlikte nöral, musküler ve konnektif doku problemleri, barsak fonksiyonları, doğum sayısı, yaş, menopozal durum ve vücut kitle indeksi gibi birçok faktörle ilişkilidir. STİK'lı hastalarda sıklıkla bu faktörlerden bir veya birkaçı bulunur, yani sebep multifaktöriyel olup her hastada farklılıklar gösterebilir.

Yaşla beraber sıklığı artan STİK'nın cerrahi tedavisi tarihsel süreçte tarif edilmiş, farklı birçok yöntem bulunmaktadır.<sup>[12,13]</sup> Uzun dönem başarılı sonuçların ortaya çıkmasıyla orta üretra sling (OÜS) cerrahisi STİK cerrahi tedavisinde birinci basamak cerrahi tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.<sup>[14]</sup>



Uygulama kolaylığı ve başarılı sonuçları ile günümüzde kadın doğum uzmanları ve ürologlar tarafından oldukça sık uygulanmaktadır. Bununla birlikte multifaktöriyel etiyojili kadınlardaki STİK'da üretral destek mekanizması ile çalışan OÜS cerrahisi başarısının %100'e ulaşmasını beklemek çok akılcı görünmemektedir. STİK olan hastalarda cerrahi işlemin uygulanmasına rağmen idrar kaçırmının devam etmesi persistan STİK, işlem sonrası semptomsuz bir dönemden sonra semptomların yeniden ortaya çıkması ise rekürren STİK olarak tanımlanmaktadır. Bu alandaki çalışmaların genellikle tekrar cerrahi uygulanan hastaları incelemesi ve cerrahi dışı tedaviler uygulanan hastaların değerlendirmeye alınmaması nedeniyle, gerçek rekürren veya persistan STİK oranlarının saptanması mümkün görünmemektedir. Geniş serilerde bu hastalarda tekrar cerrahi girişim için %8,6 ile %14,5 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.<sup>[15,16]</sup> Artan OÜS cerrahisi sayısı nedeniyle günlük pratikte bu hasta grubu önemli bir sorun haline gelmiştir.

### Rekürren veya Persistan STİK İçin Risk Faktörleri

**İleri yaş:** Elli yaş ve üzeri kadınlarda, STİK cerrahisi sonrası rekürrens riski artmaktadır.<sup>[17,18]</sup> Beş, altı ve yedinci dekad için risk %20'nin altında izlenirken, sekiz ve dokuzuncu dekad için bu oran sırasıyla %25 ve %50 olmaktadır.

**Aciliyet hissiyle birlikte idrar kaçırmaya (Urgency idrar kaçırmaya):** Birçok kadında, STİK ve aciliyet hissiyle birlikte idrar idrar kaçırmının beraber görülmesi olarak tanımlanan karışık tipte idrar kaçırmaya bulunmaktadır. Eşlik eden urgency, idrar kaçırmının preoperatif dönemde ağır düzeyde olması ve antikolinergik kullanımı gerektirmesi, rekürren veya persistan STİK için risk faktörleridir.<sup>[19,20]</sup>

**Pelvik organ prolapsusunun (POP) ileri düzeyde olması ve prolapsus için eş zamanlı cerrahi:** Bazı çalışmalarda bu durumların rekürren veya persistan STİK için risk faktörü olduğuna işaret edilmiş olmakla birlikte<sup>[21,22]</sup>, retropubik ve transobturator OÜS'lerin karşılaştırıldığı daha güncel randomize bir çalışmada, eş zamanlı cerrahinin daha yüksek objektif tedavi başarısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[19,23]</sup>

**Üretral yetmezlik:** Üretral yetmezlik, Valsalva kaçırmaya noktası basıncının ve maksimum üretral kapanma basıncının düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Rekürren veya persistan STİK için risk oluşturan basınç düzeyleri tartışılmalı olmakla birlikte, bazı prospektif çalışmalarda, bu ölçümlerin cerrahi sonucuna etki etmediği gösterilmiştir.<sup>[19,24]</sup> Geleneksel olarak, Valsalva kaçırmaya noktası basıncının 60 cm H<sub>2</sub>O, maksimum üretral kapanma basıncının 20 cm H<sub>2</sub>O altında olması, üretral yetmezlik olarak kabul edilmekle

birlikte bunların rekürren STİK için risk faktörü olduğunu destekleyecek veriler mevcut değildir.

**Üretral hipermobilité:** Üretral hipermobilitenin yetersiz olması veya anlamlı düzeyde üretral hipermobilitenin olmaması, bazı serilerdeki cerrahi başarısızlıkla bağlantılı olabilir.<sup>[25,26]</sup> Transobturator OÜS uygulamasının üretral hipermobilitesi olanlardaki sonuçları, olmayanlara göre daha iyi olabilir.<sup>[20]</sup> Benzer bulgular retropubik OÜS uygulamalarının hepsinde olmasa bile bazılarında görülmüştür.<sup>[25,27]</sup>

**Obstruktif işeme semptomları:** Bu semptomların bulunması, rekürren veya persistan STİK riskini artırmaktadır.<sup>[28]</sup>

**Obezite:** Vücut kitle indeksinin (VKİ), 35 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması, persistan veya rekürren STİK riskinde artışa yol açmaktadır.<sup>[29]</sup> Ancak, VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> altındaki hastalarda, VKİ'nin cerrahi başarısı üzerine etkisi saptanmamıştır.<sup>[30,31]</sup>

**Diabetes mellitus: Çeşitli çalışmalarda, bu hasta grubunda** rekürren veya persistan STİK riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>[32,33]</sup>

Cerrahi işlem için başarı oranları, başarının tanımına, çalışılan popülasyona, hastaların anatomik özelliklerine ve seçilen cerrahi prosedür tipine göre de değişebilmektedir.

### Hastaların Değerlendirilmesi

Rekürren veya persistan STİK olan hastalarda değerlendirme primer STİK hastası ile benzer bir şekilde yapılmalıdır. Bu hastalarda değerlendirmenin temel hedefi, üriner idrar kaçırmının stres dışı etyolojilerinin ekarte edilmesi, semptom düzeyinin ve bunların hayat kalitesine etkisinin belirlenerek, tedavi gereksinimi olup olmadığına karar verilmesi, tıbbi öykü ve cerrahi tedavi öyküsünün alınarak hangi tedavi tiplerinin uygun olacağına karar verilmesidir.

**Semptomların değerlendirilmesi:** Semptomların cerrahi sonrasında başlangıç zamanı, sıklığı, süresi, kaçırılan idrar miktarı ve kaçırmaya yol açan sebep (öksürük veya acil işeme hissi) sorgulanmalıdır. Bu aşamada bir işeme günlüğü faydalıdır. Hastalara semptomların onu ne düzeyde rahatsız ettiği ve hayat kalitesini ne düzeyde bozduğu da sorulmalıdır. Aciliyet hissiyle birlikte idrar kaçırmaya bu hastalarda cerrahi işlem öncesinde yokken sonradan ortaya çıkmış olabilir veya cerrahi işlem öncesinde de mevcutken sonrasında iyice artmış olabilir. Bu durumun varlığı tedaviyi tamamen değiştireceği için, öykü alınırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca üriner idrar kaçırmının nadir nedenleri olan üretral divertikül veya ürogenital fistül de akılda tutulmalı ve anamnezde sorgulamaya dahil edilmelidir.

**Tıbbi öykü ve cerrahi öyküsü:** Hastaların preoperatif tanısında yalnızca STİK mi yoksa karışık tipte idrar kaçırma mı olduğu, varsa preoperatif ürodinamik test sonuçları sorgulanmalıdır. Ayrıca hastaya uygulanan cerrahi tipi, endikasyonu, zamanı, işlem sonrası semptomların başlama zamanı, meş veya biyogreft kullanımı, eşzamanlı diğer prosedürler öğrenilmelidir. Hastanın idrar kaçırma için daha önceden kullanmış olduğu ilaç, pesser veya dolgu maddesi gibi tedaviler olup olmadığı da belirlenmelidir. Öyküye obstetrik öykü, pelvik cerrahi veya hastalıklar da dahil edilmeli, diüretikler gibi semptomları etkileyebilecek ilaç kullanımı, diyabet, nörolojik hastalıklar gibi etkili olabilecek diğer durumlar da mutlaka araştırılmalıdır.

**Pelvik muayene:** Burada üretral mobilitenin değerlendirilmesi tanı koyma ve sonrasında uygulanacak tedavi seçimi için en önemli basamaktır. Üretral mobilite derecesi geçirilmiş cerrahinin başarısı konusunda fikir verebileceği gibi, uygulanacak tedavinin seçiminde de yol gösterici olacaktır. Öksürük stres testi ile rekürren veya persistan STİK varlığı doğrulanmalıdır. Anterior vajinal duvarın dikkatlice muayenesi, kullanılan üretral sling ile üretra ilişkisinin saptanmasına yardımcı olur. Sling çok distalde ise, üretral mobilitenin kontrolünü sağlayamamış olabilir. Sling uygun şekilde yerleştirilmiş olmasına rağmen semptomların varlığı, üretral yetmezliğe işaret edebilir. Üretranın gereğinden fazla asılmış olması da obstruktif semptomlar veya taşma tipi idrar kaçırma ile ilişkili olabilir. Devamlı veya habersiz idrar kaçırmaya olan hastalardaki muayenede üretral divertikül, ürogenital fistül veya periüretral enfeksiyon veya abseler açısından dikkat gereklidir.

**Ek testler:** Rekürren veya persistan STİK'de, alt üriner sistem bütünlüğü ve fonksiyonu da değerlendirilmeli ve bunun için sistoskopi ve ürodinami yapılmalıdır. İdrar analizinde lökosit veya hematüri saptanmasında, enfeksiyon ekarte edilmelidir. Üretra veya mesane erozyonu da sebepler arasında yer almaktadır ve tanısı için sistoskopi gereklidir. İşeme sonrası artık idrar tayini yapılmalı, 200 mL'nin üstünde olması durumunda, taşma idrar kaçırmaya araştırılmalıdır. Fistül şüphesinde uygun boyalarla test yapılmalıdır.

Ürodinamik incelemeler yapılarak, mesane kompliyansında azalma olup olmadığı, detrüsor instabilitesi, mesane kapasitesi ve üretral sfinkter basıncının yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Translabial, endovajinal veya transrektal ultrason yapılarak, yerleştirilen sling materyalinin, mesane boynu ile üretra meası arasındaki yerleşim yeri ve derinliği değerlendirilebilir. Mesane içinde yabancı cisim varlığını düşündüren semptomlar mevcutsa, sistoskopi yapılmalı ve erozyon değerlendirilmelidir.

## Tedavi

Bu hastaların tedavisi ile ilgili veriler sınırlıdır ve tedavi kararı hastanın semptomlarının hayat kalitesi üzerine etkisine dayalı olarak verilmeli, hastaya potansiyel riskler ve faydalar iyice açıklanmalıdır. Hastanın rahatsızlık duyduğu semptomun STİK mi yoksa aciliyet hissi ile birlikte idrar kaçırma mı olduğu net olarak ortaya konulmalıdır. Tedavi seçiminde, semptom derecesi, pelvik organ desteği, yapılan incelemelerin sonuçları, cerrahi öyküsü, eşlik eden komorbid durumlar ve hastanın beklentileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalarda ileri yaş, üretral mobilitenin olmaması, morbit obezite, düşük fonksiyonel kapasite veya vulva/vajen anatomisinin bozulmuş olması gibi durumların varlığı cerrahi tedaviden uzaklaştıran nedenlerdir.

Cerrahi tedavi istemeyen veya komorbid durumlarından dolayı cerrahi uygulanamayacak hastalarda, pelvik taban egzersizleri, vajinal pesserler, periüretral enjeksiyon tedavileri veya aralıklı kateterizasyon tedavileri uygulanabilir. Bu yöntemlerin temel avantajı, hastaya ciddi bir ek morbidite getirmemeleri ve daha sonra uygulanacak invaziv cerrahileri engellemeleridir.

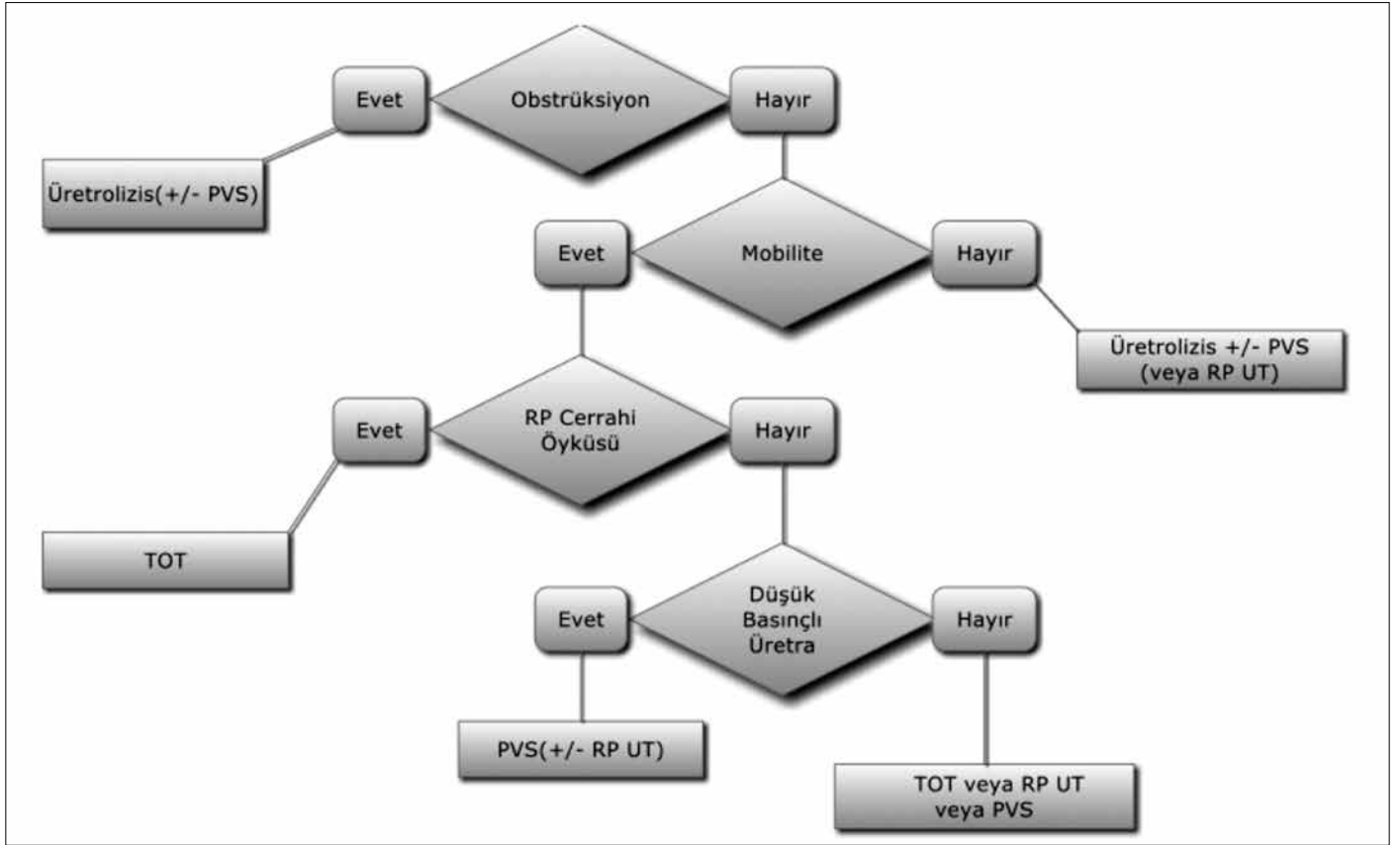
## Cerrahi Tedaviler

Persistan veya rekürren STİK olan kadınların çoğunda, ikincil cerrahi girişimler başarılı olmaktadır. Cerrahi için uygun adaylar, uygulanacak işlemi tolere edebilecek, işlemin başarısız olma riskini ve cerrahinin getirebileceği ek morbiditeleri kabul eden hastalardır.

Geleneksel olarak, birçok uzman, rekürren veya persistan STİK'de, otolog fasya kullanarak pubovajinal sling uygulamayı tercih etmektedir. Ancak, persistan STİK hastalarında, tekrardan OÜS uygulanmasının başarısına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Genel olarak, retropubik üretropeksinin kullanımı artık terk edilmiştir ve rekürren STİK'de kullanımı önerilmemektedir.<sup>[34]</sup>

Cerrahi planlamasında, ürodinamik incelemeler önemli bir yere sahiptir. Bir obstrüksiyonun olup olmadığını ortaya koymak uygun cerrahi yöntemin belirlenmesinde en önemli noktadır. Obstrüksiyon saptanan olgularda öncelikle üretrolizis yapılmalıdır. Üretrolizis yapılan hastalarda eş zamanlı kontinans cerrahisi de yapılabileceği gibi bu ikinci seans olarak da gereken hastalarda uygulanabilir (Şekil 1).

Eğer muayenede, üretral mobilite kısıtlı ve ürodinamik inceleme bulguları intrinsek sfinkter yetmezliği ile uyumlu ise, OÜS yerine, mesane boynu askısı tercih edilmelidir. Eğer muayenede üretral mobilite saptanmış ve ürodinamik incelemede, üretral fonksiyon normal olarak bulunmuşsa,



Şekil 1. Rekürren veya persistan STİK olan hastalardaki cerrahi tedavi için algoritim. Bu algoritim stres tipte idrar kaçırma için cerrahi planlanan, başarısız cerrahi öyküsü olup tedavi isteği olan, cerrahi için herhangi bir tıbbi problemi olmayan, herhangi bir semptomatik vajinal prolapsus, üretral veya mesane bozukluğu olmayan, detrüsör fonksiyonu normal olan, cerrahi tedavi gerektiren herhangi bir abdominal veya pelvik komorbiditesi olmayan ve cerrah tarafından önerilecek tüm operasyon tekniklerini kabul eden hastalar için uygun bir algoritimdir. Yine cerrahın tüm STİK cerrahi tekniklerinde eşit oranda deneyimli olduğu varsayılmıştır.

RP: Retropubik; PVS: Ototolog Pubovajinal Sling; RP UT: Retropubik Midüretral Tape; TOT: Transobturatuar Bant

pubovajinal sling yerine OÜS tercih edilmelidir (Şekil 1). Karar aşamasında, pubovajinal sling sonrasında işeme disfonksiyonu gelişebileceği veya aralıklı kateterizasyon ihtiyacı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

### Mesane Boynu Askısı

Mesane boynu askıları, proksimal üretra veya mesane boynuna yerleştirilen subüretral askılardır. Bu askıların primer cerrahi olarak kullanımı azalmış ve yerini OÜS'ye bırakmıştır. Bu askılar, fasyal askılar veya pubovajinal askılar olarak da adlandırılmaktadırlar.

Mesane boynu askıları genellikle otolog fasya kullanılarak yapılmaktadır.

### Orta Üretra Bant

Rekürren STİK tedavisinde OÜS kullanımı, etkili bir yöntem olarak görünmektedir. Daha önceki operasyonda da OÜS yapılmış olması, tedavi etkinliğini hafifçe azaltmaktadır.

Retrospektif olarak yapılan üç farklı geniş serili çalışmada, tekrarlayan OÜS işlemi yapılmış hastalarda, başarı oranlarının primer olarak bu işlemler uygulanan hastalara kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir.<sup>[35-37]</sup>

Ayarlanabilir OÜS, başarıyı artırmak üzere kullanıma sunulmuş yeni çözümlerdir. Yine bu amaçla spiral slingler de kullanıma sunulmuştur. Ancak bu tedavilerin rekürren veya persistan STİK'de kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Birçok çalışmada, bu tedavilerin kullanımı ile anlamlı derecede düşük başarı oranları bildirilmiştir.

### Retropubik Üretropeksi

Burch kolposuspansiyonu veya Marshall Marchetti Kranz operasyonu olarak da bilinen bu operasyonun rekürren STİK'de kullanımına ait veriler sınırlıdır. Bir vaka serisinde, bir, iki ve üç defa idrar kaçırma cerrahisi geçirmiş hastalarda, Burch kolposuspansiyonunun başarısının sırasıyla %81, %25 ve 0 olduğu bildirilmiştir.<sup>[38]</sup>

### Refrakter STİK

Daha önceden bir veya daha fazla idrar kaçırma cerrahisi geçirmiş ve ciddi derecede rahatsızlık veren semptomları olan, invaziv işlemleri tolere edebilecek hastalarda, artifiyel sfinkter yerleştirilmesi veya üriner diversiyon önerilebilir. Bu seçenekler, hiçbir tedaviye cevap alınamayan hastalarda son seçenek olarak uygulanmalıdır.

**Artifiyel üriner sfinkter:** Bu tedavi, komplikasyonların sık görülmesi nedeniyle kadınlarda nadiren kullanılmaktadır. Ancak, ağır idrar kaçırması olan ve diğer tedavilere refrakter hastalarda, abdominal veya transvajinal olarak yerleştirilen artifiyel sfinkterler fayda sağlayabilir. Mekanik hasar, erken enfeksiyon, erozyon, geç erozyon ve geç dönemde rekürren idrar kaçırma görülebilecek komplikasyonlardır.<sup>[39]</sup> Ancak, artifiyel sfinkter, seksüel aktivite veya gebeliği engellememektedir. Yüksek komplikasyon oranı ve tekrar cerrahi girişim gereksinimi nedeniyle, bu tedavinin kullanımı, ağır, rekürren idrar kaçırması olan, komplikasyonlar ve tekrar cerrahi girişim gereksinimi konusunda bilgilendirilmiş ve bunları kabul eden hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bu vakaların sadece vaka sayısının çok olduğu deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir.

### Üriner Diversiyon

Üriner diversiyon, rekürren STİK'nin en invaziv tedavisidir ve bu endikasyonda nadiren uygulanmaktadır. Kontinans veya inkontinans diversiyonlar uygulanabilir. Ancak bu tedavilerde, stoma stenozu, ureter hasarı, beslenme problemleri ve metabolik dengesizlikler gibi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

### Sonuç

Kadınlardaki STİK cerrahi olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekle birlikte, vakaların yaklaşık %15'inde rekürren veya persistan STİK nedeniyle ileri tedaviler gerekmektedir. Bu hastalarda değerlendirmenin temel hedefi, üriner idrar kaçırmanın stres dışı etyolojilerinin ekarte edilmesi, semptom düzeyinin ve bunların hayat kalitesine etkisinin belirlenerek, tedavi gereksinimi olup olmadığına karar verilmesi, tıbbi öykü ve cerrahi tedavi öyküsünün alınarak, hangi tedavi tiplerinin uygun olacağına karar verilmesidir. Cerrahi tedavi istemeyen veya komorbit durumlarından dolayı cerrahi uygulanamayacak hastalarda, pelvik taban egzersizleri, vajinal pesseler, periüretal enjeksiyon tedavileri veya aralıklı kateterizasyon tedavileri uygulanabilir. Cerrahi tedavi olarak ise, üretrolizis, retropubik üretropeksi, OÜS veya mesane boynu askıları kullanılabilir. Bu tedavilere cevapsız hastalarda komplikasyonlar konusunda iyice bilgilendirilmek koşuluyla artifiyel sfinkter yerleştirilmesi veya üriner diversiyon uygulanabilir.

### Kaynaklar

- Hilton P, Stanton SL. Urethral pressure measurement by microtransducer: the results in symptom-free women and in those with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:919-33. [\[CrossRef\]](#)
- Enhörning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand Suppl* 1961;Suppl 276:1-68.
- DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1713-23. [\[CrossRef\]](#)
- Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990;153:7-31. [\[CrossRef\]](#)
- McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, Bloom D, Sanvordenker J, Ritchey M, et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol* 1993;150:1452-4.
- Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Invest Urol* 1980;17:343-7.
- Keane DP, O'Sullivan S. Urinary incontinence: anatomy, physiology and pathophysiology. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:207-26. [\[CrossRef\]](#)
- Rud T. Urethral pressure profile in continent women from childhood to old age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;59:331-5. [\[CrossRef\]](#)
- Clobes A, DeLancey JO, Morgan DM. Urethral circular smooth muscle in young and old women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:587. [\[CrossRef\]](#)
- Herzog AR, Fultz NH. Prevalence and incidence of urinary incontinence in community-dwelling populations. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:273-81.
- Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S; Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol* 2000;53:1150-7. [\[CrossRef\]](#)
- Waetjen LE, Subak LL, Shen H, Lin F, Wang TH, Vittinghoff E, et al. Stress urinary incontinence surgery in the United States. *Obstet Gynecol* 2003;101:671-6. [\[CrossRef\]](#)
- Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for urinary incontinence in the United States, 1979-1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:70-5. [\[CrossRef\]](#)
- Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol* 2012;62:1118-29. [\[CrossRef\]](#)
- Jonsson Funk M, Siddiqui NY, Kawasaki A, Wu JM. Long-term outcomes after stress urinary incontinence surgery. *Obstet Gynecol* 2012;120:83-90. [\[CrossRef\]](#)
- Fialkow M, Symons RG, Flum D. Reoperation for urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:546. [\[CrossRef\]](#)
- Chen HY, Yeh LS, Chang WC, Ho M. Analysis of risk factors associated with surgical failure of inside-out transobturator vaginal tape for treating urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:443-7. [\[CrossRef\]](#)

18. Cetinel B, Demirkesen O, Onal B, Akkus E, Alan C, Can G. Are there any factors predicting the cure and complication rates of tension-free vaginal tape? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15:188-93. [\[CrossRef\]](#)
19. Barber MD, Kleeman S, Karram MM, Paraiso MF, Ellerkmann M, Vasavada S, et al. Risk factors associated with failure 1 year after retropubic or transobturator midurethral slings. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:666. [\[CrossRef\]](#)
20. Ankardal M, Heiwall B, Lausten-Thomsen N, Carnelid J, Milsom I. Short- and long-term results of the tension-free vaginal tape procedure in the treatment of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:986-92. [\[CrossRef\]](#)
21. Richter HE, Diokno A, Kenton K, Norton P, Albo M, Kraus S, et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Predictors of treatment failure 24 months after surgery for stress urinary incontinence. *J Urol* 2008;179:1024-30. [\[CrossRef\]](#)
22. Daneshgari F, Moore C, Frinjari H, Babineau D. Patient related risk factors for recurrent stress urinary incontinence surgery in women treated at a tertiary care center. *J Urol* 2006;176:1493-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM, Kenton K, Norton PA, Sirls LT, et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. *N Engl J Med* 2010;362:2066-76. [\[CrossRef\]](#)
24. Nager CW, FitzGerald M, Kraus SR, Chai TC, Zyczynski H, Sirls L, et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Urodynamic measures do not predict stress continence outcomes after surgery for stress urinary incontinence in selected women. *J Urol* 2008;179:1470-4. [\[CrossRef\]](#)
25. Ohkawa A, Kondo A, Takei M, Gotoh M, Ozawa H, Kato K, et al; Tension-Free Vaginal Tape Trial Group. Tension-free vaginal tape surgery for stress urinary incontinence: a prospective multicentered study in Japan. *Int J Urol* 2006;13:738-42. [\[CrossRef\]](#)
26. Lo TS, Horng SG, Chang CL, Huang HJ, Tseng LH, Liang CC. Tension-free vaginal tape procedure after previous failure in incontinence surgery. *Urology* 2002;60:57-61. [\[CrossRef\]](#)
27. Goktolga U, Atay V, Tahmaz L, Yenen MC, Gungor S, Ceyhan T, et al. Tension-free vaginal tape for surgical relief of intrinsic sphincter deficiency: results of 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:78-81. [\[CrossRef\]](#)
28. Sanses TV, Brubaker L, Xu Y, Kraus SR, Lowder JL, Lemack GE, et al. Preoperative hesitating urinary stream is associated with postoperative voiding dysfunction and surgical failure following Burch colposuspension or pubovaginal rectus fascial sling surgery. *Int Urogynecol J* 2011;22:713-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Hellberg D, Holmgren C, Lanner L, Nilsson S. The very obese woman and the very old woman: tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:423-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Rafii A, Daraï E, Haab F, Samain E, Levardon M, Deval B. Body mass index and outcome of tension-free vaginal tape. *Eur Urol* 2003;43:288-92. [\[CrossRef\]](#)
31. Mohamad Al-Ali B, Hutterer GC, Puchwein E, Pummer K, Novara G, Primus G. Clinical impact of body mass index on the outcome of the SPARC-sling system for the treatment of female stress urinary incontinence. *World J Urol* 2013;31:875-80. [\[CrossRef\]](#)
32. Daneshgari F, Moore C, Frinjari H, Babineau D. Patient related risk factors for recurrent stress urinary incontinence surgery in women treated at a tertiary care center. *J Urol* 2006;176:1493-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, Schierlitz L, Lim YN, Lee J. Risk factors of treatment failure of midurethral sling procedures for women with urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2010;21:149-55. [\[CrossRef\]](#)
34. Lee RA, Symmonds RE. Repeat Marshall-Marchetti procedure for recurrent stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:219-29.
35. Parden AM, Gleason JL, Jauk V, Garner R, Ballard A, Richter HE. Incontinence outcomes in women undergoing primary and repeat midurethral sling procedures. *Obstet Gynecol* 2013;121:273-8.
36. Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, Schierlitz L, Lim YN, Chao F, et al. Repeat synthetic mid urethral sling procedure for women with recurrent stress urinary incontinence. *J Urol* 2010;183:241-6. [\[CrossRef\]](#)
37. Smith AL, Karp DR, Aguilar VC, Davila GW. Repeat versus primary slings in patients with intrinsic sphincter deficiency. *Int Urogynecol J* 2013;24:963-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Dainer M, Hall CD, Choe J, Bhatia NN. The Burch procedure: a comprehensive review. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:49-60. [\[CrossRef\]](#)
39. Hussain M, Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. The current role of the artificial urinary sphincter for the treatment of urinary incontinence. *J Urol* 2005;174:418-24. [\[CrossRef\]](#)



## Aşırı Aktif Mesane Medikal Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Cemal Taşdemir, İbrahim Topçu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

### ÖZET

Aşırı aktif mesane (AAM), altta yatan lokal, metabolik ve hormonal durumlar olmadan; sık idrara gitme, sıkışma hissi veya sıkışma tipi idrar kaçırması ile karakterize klinik bir sendromdur. AAM'nin farmakoterapisinde kullanılan ajanlar antimuskarinikler ve  $\beta_3$  agonisti olan mirabegron'dur. AAM' de yeni terapotik ajanlar araştırılmaya devam etmektedir. Bu derlemede, aşırı aktif mesanenin ilaç tedavisindeki yeni gelişmelerin yanısıra, yeni terapotik yaklaşımlarda özetlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Aşırı aktif mesane, medikal tedavi, yeni ajanlar

### Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM), yaşam kalitesini düşüren ve toplumda oldukça sık görülen kronik bir hastalıktır. AAM, altta yatan lokal bir patoloji ya da metabolik bir durum olmadan, sık idrara gitme, sıkışma hissi (urgency) ve/veya idrar kaçırma (urge inkontinans) ile karakterize bir sendromdur.<sup>[1]</sup> Sık idrara gitme en sık semptom (%85) iken urgency %54 ve urge inkontinans %36 oranında görülmektedir.<sup>[2]</sup> İdrar kaçırma, düşmelere dolayısı ile travma ve hatta kırıklara neden olup ölümlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle mutlaka tedavisi edilmesi önerilmektedir. Tedavinin amacı, AAM semptomlarını; normal işemeyi bozmadan ve diğer organları etkilemeden düzeltebilmektir. AAM detrusör aşırı aktivitesi ile eş anlamlı değildir, detrusör aşırı aktivitesi ürodinamik bir tanı iken AAM semptomuna dayalı bir tanıdır.<sup>[3]</sup> AAM olan hastaların %64 ünde ürodinamik olarak detrusör aşırı aktivitesinin olduğu kanıtlanmış, detrusör aşırı aktivitesinin olduğu hastaların %83'ünde ise AAM'yi andıran semptomlar bulunmaktadır.<sup>[4]</sup>

AAM'nin medikal tedavisi esas olarak antimuskarinikleri ve bir  $B_3$  adreseptör olan mirabegronu içerir. Günümüzde AAM'in medikal tedavisi için yeni tedavi seçenekleri araştırılmakta ve geliştirilmektedir. Bu derleme, mevcut tedavilerin yanı sıra yeni geliştirilmekte olan umut verici ajanları özetlemektedir. Aynı zamanda, kullanımda olan medikal ajanların AAM semptomlarını daha iyi tedavi etmek için bulunan son kanıtları ile yeni tedavi yaklaşımlarını özetlemektedir (Tablo 1).

### Antikolinergikler (Antimuskarinikler)

Mesane kasılması temel olarak asetilkolinin indüklediği postganglionik parasempatik muskarinik kolinerjik reseptörler üzerinden olmaktadır. Muskarinik reseptörler M1-M5 olmak üzere 5 tiptir. M1, M2 ve M3 mesanede, M2 ve M3 reseptörler, detrusörle beraber tüm mesane yapılarında bulunurlar. Mesane kasılmasında en önemli reseptör M3'tür. M2 reseptör fonksiyonu net olmamakla beraber, M3 etkisini düzenlediği ileri sürülmektedir. Ayrıca M2 reseptörün uyarılmasının, sempatik aracılı düz kas gevşemesini önlediği gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, mesanenin bazı hastalıklarından M2 reseptörlerin mesane kasılmasına doğrudan katkı sağladığı da gösterilmiştir.

Yeni bir molekül olan imidafenasin dünyada birkaç ülkede kullanıma girmiştir. Antikolinergiklerin yan etkilerini azaltarak, M1 ve M3 reseptörlerine selektif olarak üretilmiştir. Randomize klinik çalışmalarla etkisi ve güvenilirliği iyi ortaya konmasına rağmen, diğer antikolinergiklerden fazla avantajının olmadığı ortaya çıkmıştır.<sup>[5]</sup> Antimuskarinik yan etkileri azaltmak için kullanılan bir method olarak; muskarinik reseptör agonisti olan pilokarbinin bir antimuskarinik olan tolterodin ile sabit dozda kombinasyonunu kullanmaktır. Bir faz 2 çalışmasında, kombinasyon tedavisinin tolterodinin yalnız kullanımına göre ağız kuruluğunu %60 oranında azalttığı ve plaseboya oranla bu kombinasyonun AAM ve urge inkontinans semptomlarında ciddi azalmaya yol açtığı görülmüştür.<sup>[6]</sup> Antimuskarinik tedavinin bazı hastalarda semptomları azaltmakta neden başarısız olduğunu açıklayan bazı ilginç araştırmalar literatürde bulunmaktadır. Deneysel modellerden elde edilen kanıtlar göstermiştir ki, antimuskarinik ajanların (oksibutin veya fesoterodin) kronik maruziyeti ile muskarinik reseptör sayısı azalmakta ve muskarinik reseptörden purinerjik reseptöre kayma olmaktadır.<sup>[7]</sup> Bu da bazı hastalarda antimuskarinik tedavinin aralıklı yapılmasına dair bir kanıt olarak sunulabilir.

Yeni bir molekül olan imidafenasin dünyada birkaç ülkede kullanıma girmiştir. Antikolinergiklerin yan etkilerini azaltarak, M1 ve M3 reseptörlerine selektif olarak üretilmiştir. Randomize klinik çalışmalarla etkisi ve güvenilirliği iyi ortaya konmasına rağmen, diğer antikolinergiklerden fazla avantajının olmadığı ortaya çıkmıştır.<sup>[5]</sup> Antimuskarinik yan etkileri azaltmak için kullanılan bir method olarak; muskarinik reseptör agonisti olan pilokarbinin bir antimuskarinik olan tolterodin ile sabit dozda kombinasyonunu kullanmaktır. Bir faz 2 çalışmasında, kombinasyon tedavisinin tolterodinin yalnız kullanımına göre ağız kuruluğunu %60 oranında azalttığı ve plaseboya oranla bu kombinasyonun AAM ve urge inkontinans semptomlarında ciddi azalmaya yol açtığı görülmüştür.<sup>[6]</sup> Antimuskarinik tedavinin bazı hastalarda semptomları azaltmakta neden başarısız olduğunu açıklayan bazı ilginç araştırmalar literatürde bulunmaktadır. Deneysel modellerden elde edilen kanıtlar göstermiştir ki, antimuskarinik ajanların (oksibutin veya fesoterodin) kronik maruziyeti ile muskarinik reseptör sayısı azalmakta ve muskarinik reseptörden purinerjik reseptöre kayma olmaktadır.<sup>[7]</sup> Bu da bazı hastalarda antimuskarinik tedavinin aralıklı yapılmasına dair bir kanıt olarak sunulabilir.

**Tablo 1. Aşırı aktif mesane tipi üriner inkontinans tedavisinde kullanılan ilaçlar**

İlaçlar	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
<b>Antimuskarinik ilaçlar</b>		
Atropin, Hiyosiyamin	3	C
Darifenasin	1	A
Propantelin	2	B
Solifenasin	1	A
Tolterodin	1	A
Trospiyum	1	A
<b>Miks etkili ilaçlar</b>		
Oksibutinin	1	A
Propiverin	1	A
Disiklomin	3	C
Flavoksat	2	
<b>Beta-reseptör agonistleri</b>		
Terbutalin, Salbutamol	3	C
YM-178	2	B
<b>Membran kanallarına etki edenler</b>		
Kalsiyum kanal blokerleri	2	
K kanal açılımı yapanlar	2	
<b>Toksinler</b>		
Botulinum toksin (nörojenik), mesane duvarına enjeksiyonu	2	A
Botulinum toksin (idiyopatik), mesane duvarına enjeksiyonu	3	B
Kapsaisin (nörojenik), intravezikal	2	C
Resiniferatoksin (nörojenik), intravezikal	2	C

Kanıt düzeyi: 1: Randomize kontrollü çalışmalarla, 2: Randomize olmayan iyi dizayn edilmiş bir çalışmayla, 3: İyi dizayn edilmiş deneysel olmayan çalışma ile (karşılaştırmalı, korelasyon çalışması, olgu takdimli), 4: Uzman komite raporu, yazarların klinik deneyimleriyle hazırlanmış hazırlanmış çalışmalar.

Öneri düzeyi: A: En az bir randomize kontrollü çalışmayı içeren kaliteli ve tutarlı spesifik önerilerin olduğu klinik çalışmalar, B: Randomize olmayan iyi düzenlenmiş çalışmalar, C: Doğrudan uygulanabilir çalışmalar olmasa da kaliteli çalışmalar.

### **Oksibutinin**

AAM tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan birisidir. Oksibutinin M3'e diğer reseptörlere oranla daha çok bağlanır. Ayrıca, direkt spazmolitik ve lidokaine benzer etkisinden dolayı lokal anesteziye etki de gösterir.<sup>[8,9]</sup> Özellikle hızlı salınımlı (IR) formunda yüksek oranda yan etki oluşur. Düzenli salınım sağlayan oksibutinin ER (uzamış salınımlı) ve transdermal oksibutinin henüz ülkemizde bulunmamaktadır.<sup>[10]</sup> Oksibutinin IR ve ER formlarının karşılaştırıldıkları bir çalışmada; etkinliklerinin benzer olduğunu, yan etkilerin oksibutinin ER'de daha az olduğunu bildirmiştir.<sup>[11]</sup>

### **Tolterodin**

İlk selektif antimuskariniktir.<sup>[12]</sup> Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı oksibutinin IR'den daha azdır.<sup>[13,14]</sup> Tolterodin IR ve oksibutinin IR'nin karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışmada, semptomlarda iyileşme benzer, yan etkiler ise oksibutinin grubunda daha fazla tespit edilmiştir (sırasıyla %13 ve %28).<sup>[15]</sup> Tolterodin ER ile oksibutinin ER'nin karşılaştırıldığı çalışmada ise; inkontinansa başarıları benzer bulunmuş, idrar sıklığını azaltmada tolterodin daha başarılı saptanmış, ve ağız kuruluğu oksibutinin grubunda daha fazla olmasına rağmen tolere edilebilecek düzeyde olduğu bildirilmiştir.<sup>[16]</sup>

**Trospiyum**

Nonselektif hidrofilik kuarternler amin yapısındadır. Yapılan plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, trospiyumun semptomları azaltmada plaseboya göre anlamlı düzeyde başarılı olduğu, yan etkilerde ise anlamlı bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Genel olarak, klinik çalışmalarda trospiyum ile ilgili yan etkiler açısından ağız kuruluğu %20, konstipasyon %10, başağrısı %4, halsizlik %2 ve dispepsi %1 olarak bildirilmiştir.<sup>[17]</sup>

**Darifenasin**

Darifenasin M3 reseptörleri için seçicidir. Darifenasinin santral sinir sistemi yan etkileri daha azdır ve bu durum özellikle kan-beyin bariyer geçirgenliği daha fazla olan yaşlılarda fayda sağlar. Darifenasin ile Oksibutinin ER'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, darifenasinin oksibutinine benzer etkinlik ancak daha az yan etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>[18]</sup>

**Solifenasin**

Solifenasin kompetitif, selektif M1 ve M3 reseptör antagonistidir. Solifenasinin; tolterodin, darifenasin ve oksibutinine göre, detrusör reseptörlerine parotisten daha fazla afinite gösterdiği öne sürülmektedir.<sup>[19]</sup> Solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin ER 4 mg karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik, tolerabilite ve güvenlik açısından benzer sonuçlar elde edilmiş, konstipasyonun solifenasinde daha fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>[20]</sup>

**Fesoterodin**

Fesoterodin kompetitif nonselektif bir antimuskariniktir. Tolterodinle benzer özelliklere sahiptir.

**Propiverin**

Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokeridir. Mesaneyeye selektif olmadığından antikolinergik yan etkiler görülebilir. Ancak tolerabilitesi oksibutininden daha iyi, tolterodin ile benzerdir. Propiverin, oksibutininin ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada yan etkilerin oksibutininden daha az, plasebodan daha fazla olduğunu bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Propiverin ile tolterodinle karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada etkinlikleri ve yan etkileri benzer bulunmuştur.<sup>[22]</sup>

 **$\beta$  Agonistler**

Geçmişte  $\beta$  agonistlerin (subtip farkı olmadan) mesane gevşemesinde ve mesane kapasitesinin artmasında etkilerinin olduğu gösterilmiştir<sup>[23]</sup> ve terbutalin gibi  $\beta_2$  agonistlerin detrusör aşırı aktivitesinde etkili oldukları kanıtlanmıştır.<sup>[24]</sup> Daha sonraları yapılan bazı çalışmalarda, detrusör kasında ve ürotelyumda  $\beta_3$  agonist alt tipinin ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$ ) olduğu tanımlanmıştır.<sup>[25,26]</sup>  $\beta_3$  agonistler adenil siklazı aktive ederek siklik AMP seviyesinde artışa yol açarak, mesane relaksasyonunu indüklemekte ve rezidüel idrar kapasitesi

ile işeme basıncını etkilemeden mesane kapasitesini arttırmaktadır.<sup>[27]</sup> Şu anda  $\beta_3$  agonist olan mirabegronun ve solabegronun AAM tedavisinde kullanımı ile çeşitli araştırmalar devam etmektedir.<sup>[28]</sup>

Mirabegron piyasaya çıkan ilk yeni kuşak  $\beta_3$  agonistdir. Kuzey Amerika'da mirabegronun kullanımı ile ilgili, 1329 AAM'li hastayı içeren randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada mirabegronun etkisi araştırılmıştır.<sup>[29]</sup> Mirabegronun 50 ve 100 mg dozlarının, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha etkili oldukları görülmüştür. Mirabegronun antimuskariniklerin tipik yan etkilerine sahip olmadığı ve ağız kuruluğu oranlarının plasebo, 50 ve 100 mg mirabegron kullanılan gruplarda sırasıyla %1,5, %0,5 ve %2,1 olarak saptanmıştır.

Diğer  $\beta_3$  agonist olan solabegronun 50 ve 125 mg'lik kullanımı ile ilgili 258 kadın üzerinde çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü faz 2 çalışması yapılmıştır.<sup>[30]</sup> 125 mg dozu plasebo ile kıyaslandığında inkontinans ataklarını ve işeme sıklığını anlamlı derecede düşürdüğü görülmüş. İlaç iyi tolere edilmesinin yanında kan basıncı ve kalp hızında çalışma süresince anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bütün bu çalışmalara dayanarak  $\beta_3$  agonist kullanımı antimuskarinik tedaviye göre yan etki profilinin daha iyi olması ile antimuskarinik tedaviye alternatif olabileceği düşünülmektedir.

**Kombinasyon Tedavisi**

$\beta_3$  adrenoseptörler etkisini adenil siklaz ve potasyum kanallarının aktivasyonu ile göstermektedir. Adenil siklaz ile siklik adenosin monofosfatlar artarken kanallarda hiperpolarizasyon oluşur ve bu ikisinin sonucu olarak relaksasyon meydana gelir. Bu mekanizmalar AAM tedavisi için kullanılan antimuskariniklerden farklıdır. Bu yolların kontrol edilmesinin bazı yararlı etkileri vardır: spontan aktivasyonun inhibisyonu, mesane kompliansının artması (dolum fazında azalmış mesane tonusu), işeme refleksini sağlamak için gerekli distansiyonun artması (mesane kapasitesinin artması) ve işeme kontraksiyonuna etki etmeden afferent aktivitenin azalmasıdır (üriner retansiyon için risk olmaması).

Bu iki farklı tip ilaç kombinasyonunun kabul edilebilir güvenilirliği ve tolere edilebilmesi halen araştırılmaktadır. AUA'nın 2013 toplantısında, hayvan modelleri ile çalışan araştırmacıların bu terapi hakkındaki yorumu: 'antimuskarinik ile  $\beta_3$  agonistlerinin kombinasyonu etkiyi ve gücü artırır' şeklindedir.<sup>[31]</sup> Solifenasin ile mirabegron kombinasyonunun kullanıldığı 1307 hastanın bulunduğu faz 2 çalışmasında; mirabegron ile solifenasin kombinasyon tedavisi (5 mg dan fazla dozda), 5 mg solifenasinin tek başına kullanımına göre



işenen ortalama miktar ve işeme sıklığında çok daha etkili bulunmuştur. Ayrıca kombine tedavi monoterapiye kıyasla güvenlik endişesi olmadan kullanılabilceği ve yan etkilerde belirgin azalma sağladığı görülmüştür.<sup>[32]</sup>

### Alternatif Mekanizmalar

Alternatif mekanizmaların etkinliği sayesinde hastaların tolerasyonu arttırılabilmektedir. Karışık tip üriner inkontinansı olan 361 hastada transdermal oksibutinin ile tolterodin ER karşılaştırılmıştır. Her iki ajanın da plasebo ile karşılaştırıldığına anlamlı olarak inkontinans ataklarını azalttığı, işenen hacmi arttırdığı ve hayat kalitesinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Transdermal oksibutinin kullanan hastalarda ağız kuruluğu %4,1 iken tolterodine kullanılanlarda %7,3 olarak saptanmış, ancak transdermal oksibutinin kullananlarda en sık görülen yan etki olarak hastaların %14'ünde uygulama alanında kaşıntı rapor edilmiştir.<sup>[33]</sup>

Transdermal oksibutinin antimuskariniğe bağlı yan etkileri azaltmakta oldukça etkili olmakla beraber, deride anlamlı derece yan etkiye yol açabilmektedir. Son zamanlarda Kuzey Amerika'da AAM'si olan 789 hasta içeren çok merkezli randomize plasebo kontrollü çalışmada, topikal oksibutin jelin kullanımı araştırılmıştır.<sup>[34]</sup> Oksibutinin jel plasebo ile karşılaştırıldığında urge inkontinans ve işeme sıklığında anlamlı oranda azalma, ve işeme hacminde anlamlı artış sağladığı görülmüştür. Ağız kuruluğu plaseboya göre oksibutinin kullananlarda daha sık (sırasıyla %2,8 ve %6,9), ayrıca deri reaksiyonları yamadan daha düşük saptanmıştır (sırasıyla %1 ve %5,4). Bu bulgular AAM olan kadınlar üzerinde yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü başka bir çalışma ile de desteklenmiştir. Sonuçta inkontinans ataklarında ve işeme sıklığında anlamlı azalma ile beraber hayat kalitesinde düzelme sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında oksibutinin jel kullanımı ile ağız kuruluğu oranı daha yüksek (sırasıyla %7,4 ve %2,8; p=0,0062) ancak oral kullanımdan daha düşük bulunmuştur.<sup>[35]</sup>

Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, çift kör başka bir çalışmada 719 kadın hastada vajinal oksibutinin halkanın etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında vajinal oksibutin halka kullanan kadınlarda (4 mg ve 6 mg) inkontinans ataklarında ve işeme sıklığında yüksek oranda azalma kaydedilmiştir. Ağız kuruluğu ise plaseboda, 4 mg ve 6 mg vajinal oksibutinin halkası kullananlarda sırasıyla %2,6, %4,9 ve %10,2 olarak rapor edilmiştir. Konstipasyon oranları ise %5'in altında saptanmıştır.<sup>[36]</sup>

### Farklı Mekanizmalarla Etkili Araştırılan Tedaviler

AAM tedavisinde prelinik çalışma düzeyinde, potansiyel etkili olabilecek birçok farklı yol mevcuttur (Tablo 2). Bunlar purinerjik reseptör antagonistleri, TRP kanalı antagonistle-

**Tablo 2. AAM tedavisinde gelecekte kullanılabilecek ilaçlar**

- Kalsiyum antagonistleri
- K kanalı açıcıları
- Kanabinoid sistemleri
- Vitamin D3 reseptör agonistleri
- Nörokinin (NK) antagonistleri

ri, kanabinoid reseptör agonistleri, melatonin modülasyonunu ve apoptozisi indükleyici ajanlardır.

Bugüne kadar laboratuvarında üretilerek klinik deneylerde araştırılmış ajanlar apoptozisi indükleyen NX-1207 ve PRX302 olup, BPH olan erkeklerde intraprostatik enjeksiyon yolu ile uygulanmıştır. NX-1207 ile yapılan faz 2 çalışmalarında kısa ve uzun dönemde prostat volümünde azalmaya bağlı olarak semptomatik iyileşme saptanmıştır.

### Kalsiyum Antagonistleri

Mesane düz kasının kontraktilesi ekstraselüler kalsiyum iyonunun hücre içine girmesi ile meydana gelmektedir. Bu kalsiyum iyonunun hücre içine girmesinin engellenmesi spontan ve uyarılmış mesane kontraksiyonunu engelleyebilir.<sup>[37]</sup> Bu engelleme L tipi Ca kanallarını engelleyen nifedipin gibi ilaçlarla sağlanabilmektedir. Nifedipinin detrusör aktivitesinin amplitüdünü ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir.<sup>[38]</sup> Diltiazemin mesane kapasitesini arttırdığı, mesane kontraktilesini azalttığı ve inkontinans atak sıklığını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir.<sup>[39]</sup>

Çalışmalar kalsiyum kanal blokörlerinin mesane üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu gösterse de, günümüzde AAM tedavisinde kalsiyum kanal blokörleri için yetersiz kanıt bulunmaktadır.

### Potasyum (K) Kanal Açıcı Ajanlar

Membrandaki K kanallarının açılması ile detrusör hücrelerinden dışarıya doğru K çıkışı olmakta ve bu da membran depolarizasyonuna neden olmaktadır.<sup>[40]</sup> K kanal açıcılarının mesanenin dolum fazında aktif oldukları, spontan detrusör kontraksiyonlarını azalttıkları ancak mesane kontraksiyonları üzerine etkilerinin olmadığı düşünülmektedir. Kullanımları her ne kadar kardiyovasküler etkilerinden dolayı sınırlı da olsa, kromokalimin ve pinasidilin vasküler preparatlarda detrusör kasından 200 kere daha potent oldukları gösterilmiştir.<sup>[41]</sup> Yapılan klinik deneylerde bu ilaçların kan basıncını düşüren dozlarında detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda mesane üzerine etkilerinin olmadığı saptanmıştır.<sup>[42]</sup> Sonuç olarak K kanal açıcılarının kullanımı destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır.

### D Vitamini Reseptörü Analogları

Geniş kapsamlı, randomize bir çalışmada İngiltere’de yaşayan 6371 kadın üzerinde vitamin D alımı ile AAM semptomlarının azaldığı gösterilmiştir.<sup>[43]</sup> Bu sonuçlar laboratuvar da bir vitamin D analogu olan thatelokalsitriolun RhoA/Rho kinaz yolağı üzerinde inhibitör etki göstermesi ile kanıtlanmış ve bu yolağın aktivitesinin artmasının detrusör aşırı aktivitesine yol açtığı gösterilmiştir.<sup>[44,45]</sup> Bu çalışmadan elde edilen kanıtlara göre vitamin D desteğinin AAM olan kadınlara önerilebileceği fakat bunun klinik pratikte kullanılması için daha fazla sayıda ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

### Kanabinoidler

Kanabinoidlerin CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinden işlemeyi kontrol ettikleri hakkında artan sayıda kanıt bulunmaktadır, ancak bu etkilerine periferik mi yoksa santral etki ile mi yaptıkları bilinmemektedir. Klinik kanıtlar bu ajanların kullanımını sınırladıysa da, 630 AAM’si olan MS hastalarında çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Kanabinoid ekstresi olan delta (9)-tetrahidrokannabinol (THC) kullanan grup plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi alan grupta inkontinans ataklarında anlamlı azalma gözlenmiştir.<sup>[46]</sup> Bu bulgular AAM’ si olan 135 MS hastası üzerinde nabiximol kullanılarak yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmada da desteklenmiştir.<sup>[47]</sup> Sonuç olarak kanabinoidlerin nörojenik detrusör aşırı aktivitesinde kullanımı önerilmesine rağmen klinik kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Nörokinin (NK) Antagonistleri

AAM patofizyolojisinde duyuşal yolların önemi gittikçe artmaktadır. Endojen taşikinin, subtrans P, nörokinin A ve nörokinin B santral sinir sisteminde tanımlanmış ve bunların işlemeyi kontrol etmede rol aldıkları düşünülmektedir.<sup>[48]</sup> Hayvan deneylerinde hem nörokinin A hem de nörokinin B antagonistlerinin işlemeyi inhibe ettikleri, işeme basıncını azalttıkları ve mesane kapasitesini arttırdıkları gösterilmiştir.<sup>[49]</sup>

Bir nörokinin 1 reseptör antagonisti olan aprepitantın AAM semptomlarında iyileşme sağladığını gösteren randomize kontrollü pilot bir çalışmada; plasebo ile karşılaştırıldığında işeme sıklığında ve urgency ataklarında anlamlı gerileme olduğu gözlenmiştir.<sup>[50]</sup> Çok merkezli, çift kör bir faz 2 çalışmasında ise; AAM hastalarında netupitant (50, 100 ve 200 mg) ile plasebo ile karşılaştırıldığında, işeme sıklığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.<sup>[51]</sup> Sonuçta nörokinin antagonistlerinin AAM tedavisinde potansiyel rolü olduğu düşünülse de, hala antimuskariniklerden daha etkili bir ajan olduğu gösterilememiştir.

### Sonuç

AAM, hastaların hayat kalitesini ileri derecede etkileyebilen ve sık rastlanan bir patolojidir. Konservatif tedaviler genellikle ilk başvuru olan yöntem olup, ilaç tedavisi AAM olan hastaların tedavisinde tamamlayıcı nitelikte olmaktadır. Antimuskarinik ilaçlar bir takım yan etkilerine rağmen en sık kullanılan ilaçlardır. Tedavi için yeni yolların bulunması ve geliştirilmesinin yanında, araştırmacılar halen tedavide kullanılan ajanların tek başına veya kombinasyonları ile ilgili çalışmalara devam etmektedirler. Yeni tedavi stratejilerine rağmen, antimuskarinik tedavinin altın standart olarak kalacağı düşünülmektedir.

### Kaynaklar

1. Abrams, P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49. [\[CrossRef\]](#)
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Giarenis I, Mastoroudes H, Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. Is there a difference between women with or without detrusor overactivity complain-ing of symptoms of overactive bladder? *Int Urogynec J* 2012;23(Suppl 2):186-7.
4. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006;175:191-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Ferrero S. Imidafenacin for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1383-97. [\[CrossRef\]](#)
6. Dmochowski R, Duchin K, Tremblay T. Tolenix™ (THVD-201), a novel combination of muscarinic agonist (tolterodine) and muscarinic agonist (pilocarpine), is efficacious in OAB with less dry mouth compared to tolterodine alone. *Eur Urol Suppl* 2013;12:402-3. [\[CrossRef\]](#)
7. Uvin P, Boudes M, Menigoz A, Franken J, Pinto S, Gevaert T, et al. Why anticholinergics fail: oxybutynin and fesoterodine induce a shift from muscarinic to purinergic transmission in the rat bladder. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e441. [\[CrossRef\]](#)
8. Moore KH. Step-by-step guide to treatment of overactive bladder (OAB)/Detrusor overactivity. In: *Urogynecology: Evidence-Based clinical practice*. Ed. Springer-Verlag London Ltd. 2006;77-89.
9. Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006;33:439-45. [\[CrossRef\]](#)
10. Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once a day controlled release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:289-96.
11. Sand PK. The evolution of transdermal therapy for overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2009;10:338-41. [\[CrossRef\]](#)
12. Appell RA, Abrams P, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol* 2001;19:141-7. [\[CrossRef\]](#)

13. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21. [\[CrossRef\]](#)
14. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 2000;165:1452-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Azimineko E, Ghanbari Z, Hashemi S, Nemati M, Haghollahi F, Shokuhi N. Oxybutynin and tolterodine in a trial for treatment of overactive bladder in Iranian women. *J Family Reprod Health* 2014;8:73-6.
16. Chu FM, Dmochowski RR, Lama DJ, Anderson RU, Sand PK. Extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine exhibit similar central nervous system tolerability profiles: a subanalysis of data from the OPERA trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1849-54. [\[CrossRef\]](#)
17. Lam S, Hilas O. Pharmacologic management overactive bladder. *Clin Int Aging* 2007;2:337-45.
18. Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005;23:248-52. [\[CrossRef\]](#)
19. Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging* 2005;22:1061-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70. [\[CrossRef\]](#)
21. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Höfner K. A placebo controlled multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999;84:646-51. [\[CrossRef\]](#)
22. Madersbacher H, Mürtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (nonneurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001;19:324-35. [\[CrossRef\]](#)
23. Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile/erectile tissues. *Pharmacol Reviews* 1993;45:253.
24. Lindholm P, Lose G. Terbutaline (Bricanyl) in the treatment of female urge incontinence. *Urologia Int* 1986;41:158. [\[CrossRef\]](#)
25. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004;84:935-6. [\[CrossRef\]](#)
26. Otsuka A1, Shinbo H, Matsumoto R, Kurita Y, Ozono S. Expression and functional role of beta-adrenoreceptors in the human bladder urothelium. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008;377:473-81. [\[CrossRef\]](#)
27. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Kaidoh K, Akahane M, Ajisawa Y, et al. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urology* 2001;165:240. [\[CrossRef\]](#)
28. Colli E, Digesu GA, Oliveri L. Overactive bladder treatments in early phase clinical trials. *Expert Opin on Invest Drugs* 2007;16:999-1007. [\[CrossRef\]](#)
29. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomised Phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urology* 2013;189:1388-95. [\[CrossRef\]](#)
30. Ohlstein EH, von Keitz A, Michel MC. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, trial of the 3adrenoceptor agonist solabegron for overactive bladder. *Eur Urol* 2012;62:834-40. [\[CrossRef\]](#)
31. Rouget C, Rekić M, Camparo P, Botto H, Rischmann P, Lluell P, et al. Effects of combining antimuscarinics and  $\beta$ 3-adrenoceptor agonists on contractions induced by electrical field stimulation of rat isolated urinary bladder strips. *J Urol* 2013;189:115-6. [\[CrossRef\]](#)
32. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, ET AL. Combination Treatment with Mirabegron and Solifenacin in Patients with Overactive Bladder: Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Phase 2 Study (Symphony). *Eur Urol* 2014;pii: S0302-2838(14)00131-6.
33. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW; Transdermal Oxybutynin Study Group. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62:237-42. [\[CrossRef\]](#)
34. Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, Macdiarmid SA, Caramelli KE, Thomas H, et al. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2009;181:1764-72. [\[CrossRef\]](#)
35. Sand PK, Davila GW, Lucente VR, Thomas H, Caramelli KE, Hoel G. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for women with overactive bladder syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:168.e1-6.
36. Gittelman M, Reape KZ, Dasen S, Hait HI. A phase II study evaluating the safety and efficacy of two doses of a monthly oxybutynin vaginal ring in women with symptoms of overactive bladder. *Intern Urogyn J* 2011;22:138-9.
37. Levin RM, Kitada S, Hayes L, Kau ST, Fromm-Freeck S, Howe BB, et al. Experimental hyperreflexia: effect of intravesical administration of various agents. *Pharmacology* 1991;42:54-60. [\[CrossRef\]](#)
38. Rud T, Andersson KE, Ulmsten U. Effects of nifedipine in women with unstable bladders. *Urol Int* 1979;34:421-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Faustini S, Salvini A, Pizzi P, Conti M, Magistretti MJ, Vescovini R. Experimental study on the action of diltiazem on detrusor muscle and clinical evaluation in patients with detrusor hyperactivity. *Arzneimittelforschung* 1989;39:899-903.
40. Andersson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997;50(6A Suppl):74-89.
41. Edwards G, Henshaw M, Miller M, Weston AH. Comparison of the effects of several potassium-channel openers on rat bladder and rat portal vein in vitro. *Br J Pharmacol* 1991;102:679-86. [\[CrossRef\]](#)
42. Hedlund H, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of pinacidil on detrusor instability in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 1991;146:1345-7.
43. Dallosso HM1, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. Nutrient composition of the diet and the development of overactive bladder: a longitudinal study in women. *Neurourol Urodyn* 2004;23:204-10. [\[CrossRef\]](#)

44. Morelli A, Vignozzi L, Filippi S, Vannelli GB, Ambrosini S, Mancina R, et al. BXL-628, a vitamin D receptor agonist effective in benign prostatic hyperplasia treatment, prevents RhoA activation and inhibits RhoA/Rho kinase signaling in rat and human bladder. *Prostate* 2007;67:234-47. [\[CrossRef\]](#)
45. Christ GJ, Andersson KE. Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn* 2007;26(6 Suppl):948-54. [\[CrossRef\]](#)
46. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:636-41. [\[CrossRef\]](#)
47. Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1349-59. [\[CrossRef\]](#)
48. Lecci A, Maggi CA. Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Pept* 2001;101:1-18. [\[CrossRef\]](#)
49. Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE. Role of supraspinal tachykinins for micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;361:543-8. [\[CrossRef\]](#)
50. Green SA, Alon A, Ianus J, McNaughton KS, Tozzi CA, Reiss TF. Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. *J Urol* 2006;176:2535-40. [\[CrossRef\]](#)
51. Haab F, Braticevici B, Krivoborodov G, Palmas M, Zufferli Russo M, Pietra C. Efficacy and safety of repeated dosing of netupitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in treating overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014;33:335-40. [\[CrossRef\]](#)



## Kontinans Cerrahisi Öncesinde Üroodinaminin Yeri

Kadir Önem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

### ÖZET

Kadın stres üriner inkontinans tedavisi özellikle transobturator ve minisling uygulamaları ile ürologlar arasında oldukça hız kazanmış ve günlük pratikte etkin ve güvenilir olarak kullanılmaya başlamıştır. Bununla birlikte retropubik yaklaşımlar halen kurtarma cerrahileri ve primer cerrahi seçenekleri olarak birinciliğini korumaya devam etmektedir. Stres üriner inkontinanslı hastaların cerrahi stratejisi hastanın objektif, subjektif iyileşmesi, yan etkiler ve hayat kalitesi üzerindeki etkileri açısından önem kazanmaktadır. Bu nedenle hasta seçimi ve cerrahi yöntem seçimi önemlidir. Hasta seçimi ofis bazlı olarak fizik muayene, üroflow, rezidü idrar tayini, stres test ve sorgulama ile yapılabildiği gibi, ürodinamik çalışma da yapılabilir. Ürodinamik çalışmaların enfeksiyon ve ek maliyet gibi dezavantajları düşünüldüğünde ofis bazlı hasta seçiminin önemi artmaktadır. Yapılan geniş vaka serili randomize çalışmalarda stres üriner inkontinanslı hastaların seçiminde üroodinaminin toplamdaki başarı oranını değiştirmediği, sadece tanıda birtakım değişiklikleri sağladığı görülmektedir. Bu nedenle komplike olmayan pür stres inkontinanslı hastalarda üroodinaminin ek faydasının oldukça sınırlı olduğunu söylemek mümkündür.

**Anahtar sözcükler:** Stres inkontinans, cerrahi tedavi, ürodinami

### Giriş

Stres üriner inkontinans (SUI) intraabdominal basıncın artışı ile detrusor kontraksiyonu olmaksızın meydana gelen istemsiz idrar kaçırma durumudur.<sup>[1]</sup> Ürodinamik çalışma, SUI'ı incelemek için altın standart olarak kabul edilmiştir. Fakat ürodinamik çalışma beraberinde %3-5 enfeksiyon riskini getirmekle birlikte, invaziv ve ek maliyeti bulunmaktadır.<sup>[2]</sup> SUI için ofis değerlendirmesi; anamnezi, fizik muayeneyi, hayat kalitesinin değerlendirilmesini, işeme günlükünü, stres testini, üroflow'u ve postmiksiyonel rezidü idrar hacminin hesaplanmasını kapsamaktadır. SUI'ta cerrahi öncesi üroodinaminin hastanın yönetiminde ve cerrahi başarıyı etkilemeye katkı sağlayıp sağlamadığı halen tartışma konusudur. SUI cerrahisi öncesi yapılmayan bir ürodinami, detrusor aşırı aktivitesini (DAA) ve disfonksiyonel işeme gibi patolojileri atlama anlamına gelir ki, pür SUI hikayesi olan kadın hastaların yaklaşık %20'sinde DAA mevcuttur.<sup>[3]</sup>

SUI tanısı; urgency, urge inkontinans, frequency ve ya işeme zorluğu gibi diğer alt üriner sistem semptomları varlığında da konulabilir. SUI'lı hastanın ürodinamik incelenmesi; SUI tanısını koymak ve diğer nedenleri dışlamak için uygulanabilir. Fakat bu durum yukarıda da belirttiğimiz gibi ek bir enfeksiyon riski ve maliyeti beraberinde getirecektir. Geisler ve ark.<sup>[4]</sup> çalışmasında; pür SUI olan ve ofiste tanısı konulup opere edilen hastaların tüm maliyetinin, ürodinamik olarak SUI tanısı konulan ve opere edilen

hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ürodinamik çalışmanın bir takım patolojileri göstermede üstünlüğü olsa da, yanlış pozitif veya negatif sonuçları olabilmektedir. Örneğin %10-%18 kadar hastada asemptomatik detrusor kontraksiyonları görülürken, urge inkontinansı olan hastaların %40'ında DAA gösterilemeyebilir.<sup>[5]</sup>

### Ürodinamik Değerlendirme

Ürodinamik çalışma bir dizi fizyolojik test olarak tanımlanabilmekte, sıklıkla multikanal sistometrik değerlendirme olarak bilinmektedir. Bu değerlendirme; intravezikal basınç, intraabdominal basınç, mesane kapasitesi, sensasyon, komplians ve işeme paterni hakkında bilgi verir. Üretral fonksiyon en iyi şekilde ürodinamik çalışma ile anlaşılır. Ürodinamide normal üretral kapanma gözlemlenebilirken, intraabdominal basınç artışı olmadan veya basınç artışı ile idrar kaçırma gözlemlenebilir. Ürodinamik SUI değerlendirmesinde; valsava kaçırma noktası basıncı (VLPP) veya abdominal kaçırma noktası basıncı (ALPP) kullanılır. Ürodinamik olarak kaçırma basıncı noktalarının tespiti yanında SUI'la beraber görülebilecek; aşırı aktif mesane (dolum fazında), underaktif mesane (boşaltım fazında), disfonksiyonel işeme veya mesane çıkım obstruksiyonunun da tanısı konulabilir.

Ürodinami öncesi hasta hakkında doktora ait birkaç senaryo vardır. Bunlar SUI'nın klinik olarak görülüp görülmemesi ve stres dışı semptomların olup olmaması şeklinde dört kombinasyonda sınıflayabiliriz. Birinci senaryoda hastanın

SUI'ı kanıtlanmıştır ve diğer semptomlardan hasta şikayetçi değildir veya yoktur. İkincinde SUI olduğu klinik olarak konfirme edilmiştir, fakat diğer semptomlar dışlanmamıştır. Üçüncüsü SUI'tan şüphelenilmiştir fakat henüz konfirme edilmemiştir ve hastanın değerlendirilmesinde SUI dışında başka semptomu yoktur. Son senaryoda ise SUI şüphelenilmiş fakat konfirme edilmemiş, diğer semptomları da dışlanmamıştır. Eğer cerrah SUI' tan şüpheleniyor ve bu durum ortaya konulmamışsa ürodinamik inceleme gerekecektir. Genelde yukarıda bahsettiğimiz 3 ve 4. senaryoda ürodinami uygulanmaktadır.

**Sorgulama:** Ürodinamik çalışmanın SUI cerrahisi öncesi yapılıp yapılmaması sorgulanmaya başlanmıştır, çünkü ek maliyet gerektirmekte ve tanı koymada kesin olmayan doğruluğu bulunmaktadır. Eğer ürodinami hastayı küratif tedavi modalitelerine yöneltmeyi sağlayacaksa ve hastanın cerrahi sonuçlarının başarısını artıracaksa uygulanmalıdır, aksi halde ek bir maliyet ve enfeksiyon riski doğacaktır.

Ürodinamik çalışma öncesi bazı soruların sorulması gerekmektedir. Bunlardan birincisi ürodinamide hangi bilgiyi almak istediğimiz ve neyi görmek istediğimizdir. İkincisi ise görmek istediğimiz durumun hangi ürodinamik inceleme ile daha iyi saptayabileceğimizdir. Ürodinamik bulgular ışığında hasta için düşünülen cerrahiden vazgeçilebilir veya cerrahi tedavi seçiminde yol gösterici olabilir.

### Çalışmaların Değerlendirilmesi

Van Leijssen ve ark.<sup>[6]</sup> 59 SUI'ı veya stres ağırlıklı miks üriner inkontinans (MUI)'ı olan kadın hastalar üzerindeki yaptıkları klinik çalışmada; hastaları randomize ederek cerrahi öncesi ürodinami yapılan ve yapılmayan gruplara ayırmışlardır. Örneklem sayısı az ve gücü düşük olan çalışmanın bulgularına göre; hastaların semptomlarının düzelmesi 12 aylık takipte ürodinami yapılmayan grupta daha iyi görülmektedir. Ek olarak bu hasta grubuna ürodinami yapılması postoperatif de novo sıkışma oranını azaltmamaktadır. Diğer bir değişle ürodinami yapılması ve ürodinamik bulgular ışığında hasta seçilmesi, de novo sıkışma oranını etkilememektedir.

Daha fazla vaka sayılı ve çok merkezli Value çalışmasında 630 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların SUI'ları mevcut olup, tanı bir grupta ofis değerlendirilmesiyle, diğer grupta ürodinamik değerlendirme ile konulmuştur. Hastaların tümünde preoperatif stres test pozitif olarak rapor edilmiştir. Çalışmanın bir yıllık takipleri sonucunda ofis değerlendirilmesi ile cerrahiye alınan hastaların sonuçlarının ürodinamik inceleme sonucu cerrahiye alınan hastalara göre daha kötü olmadığı ortaya konulmuştur. Ürodinami ile değerlendirilen grupta başarı oranı %76,9 iken, ofis değerlendirmesi yapılan

hastalarda başarı oranı ise %77,2 olarak rapor edilmiştir. Bunun yanında gruplar arasında hasta tatmini, hayat kalitesi, provakatif stres test oranları ve disfonksiyonel işeme oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Ürodinamik inceleme ile cerrahi tedavi %1,4 vakada iptal edilirken, genel tedavi planında %14 değişim olduğu görülmüştür. %5,4 oranında cerrahi yöntem değişikliğine gidilmiştir. Bu değişiklikler daha iyi başarı oranını getirmemekle birlikte; sıkışma semptomunda 3. ve 12. ay takiplerde daha iyi düzelme olduğu rapor edilmiştir. Cerrahinin getirdiği komplikasyonlar açısından ise bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca ürodinami yapılan hastalarda preoperatif tanının daha büyük olasılıkla değişebileceği, fakat bu değişimin cerrahi yaklaşım açısından gerçekleşmediği belirtilmektedir. Yani ürodinamik inceleme, cerrahi yöntem oranlarını ve kararını değiştirmemektedir. Ek olarak ürodinami yapılan hastalarda daha az oranda intrinsik sfinkter yetmezliği ve aşırı aktif mesane tanısı (kuru ve ıslak), daha fazla oranda disfonksiyonel işeme tanısı konduğu bildirilmiştir.<sup>[7]</sup>

Clement ve ark.<sup>[8]</sup> Cochrane derlemelerine sekiz adet iki kola ayrılan çalışmayı dahil etmişlerdir. Bu çalışmalardan üç tanesi daha çok SUI baskın vakaları kapsamaktadır. Binyüz hastanın tarandığı ve 1036 hastanın değerlendirmeye alındığı analizde, 526 hastaya ürodinami yapıldığı görülmektedir. Ürodinami yapılan grupta klinik olarak karar vermenin veya hasta yönetiminin anlamlı derecede değiştiği bildirilmiştir. Bu analize alınan iki çalışmada ürodinami yapılan hastaların daha yüksek oranda ilaç tedavisine gittikleri görülmektedir. Metaanaliz sonucunda birincil hedef olarak üriner inkontinans düzelme göz önüne alındığında, cerrahi öncesi ürodinami yapılan ve yapılmayan grupların sonuçlarının birbirinden farksız olduğunu rapor edilmiştir. Ayrıca tedavi edilmesi gereken 100 hastaya ürodinami yapıldığında; bu 100 ürodinami bir yıl sonunda sadece bir vakanın kontinans olmasını sağlayacağı veya diğer bir değişle ürodinami yapılmadığı taktirde bir yıl sonunda sadece bir hastada daha inkontinans görüleceği düşünülmektedir. Metaanaliz sonucunda yazar ürodinaminin her ne kadar klinik karar vermede değişiklik yaptığını saptadıysa da, cerrahi tedavi sonuçlarını etkilemediğini vurgulamaktadır.

Ürodinaminin tedavi öncesi uygulanması açısından fayda sağlayıp sağlamadığı konusunda çocuk, nörojen mesane ve erkek hastalarda kanıt yoktur.

**İnkontinans Tipi:** Hastaların bir kısmı idrarının nasıl kaçtığını farkına varmadıklarından şikayetçidir. Bu tip hastalarda ürodinamik bulgular genelde SUI lehinedir ve ürodinamik inceleme tanı koydurur. Diğer yandan hastaların bir kısmında baskın inkontinans tipi tanımlanamaz ve MUI grubuna dahil edilir.

Heinonen ve ark.'nın<sup>[9]</sup> çalışmasında, ürodinami olmadan transvajinal teyp (TVT) cerrahisi yapılan, MUI ve SUI'lı hastaların kısa ve uzun dönem sonuçları incelenmiştir. MUI grubunun başarı oranı %69 rapor edilirken, SUI grubunda bu oran yüksek ve %97 olarak bildirilmiştir. MUI' ta yapılan sling prosedürü, pür SUI'ta yapılan prosedüre göre başarı şansı daha düşük olarak rapor edilmiştir. Ayrıca MUI'ta yapılan transobturator teyp (TOT) cerrahisi ile retropubik cerrahi arasında subjektif iyileşme ve sıkışma inkontinansı açısından farklılık bulunmadığı da belirtilmiştir.<sup>[10]</sup> Orta üretra sling cerrahisi yapılan TOMUS çalışmasında ise, ürodinami sonucundan habersiz olarak cerrahi prosedür uygulanmış hastalar takip edilmiştir. Her iki grupta objektif ve subjektif başarı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>[11]</sup>

Postoperatif dönemdeki komplikasyonlar ve ya işeme disfonksiyonlarına bakıldığında ise; Lemack ve ark.'nın<sup>[12]</sup> çalışmasında ürodinamik çalışma ile konfirme edilmiş SUI'lı olan hastalar değerlendirilmiş ve iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba burch kolposuspansiyon, diğer gruba pubovajinal sling yapılmıştır. Yapılan analizlerde postoperatif dönemde disfonksiyonel işemeye (katater gerektirecek ve ya cerrahi gerektirecek durum olarak tanımlanmıştır) hiçbir ürodinamik parametrenin etki etmediği saptanmıştır.

İntrinsik sfinkter yetmezliği veya üretral hipermobilité; SUI nedeni hakkında klinisyene bilgi verir. Maksimal üretral kapanma basıncı ile abdominal kaçırma basıncı arasında direkt bir ilişki yoktur. Ayrıca bu parametreler üretral hipermobilité ile de ilişkili değildir. Schierlitz ve ark. çalışmasında, 164 SUI ve intrensek sfinkter yetmezliği tanılı hastaları randomize etmişlerdir. Yazarlar intrensek sfinkter yetmezliğini; maksimal üretral kapanma basıncı 20 cmH<sub>2</sub>O'dan düşük veya VLPP 60 cmH<sub>2</sub>O'dan düşük olarak tanımlamışlardır. Bir gruba TVT diğer gruba TOT anti-inkontinans cerrahilerini uygulamışlardır. Fonksiyonel sonuçlara bakıldığında 6 ay sonunda TVT grubunda %21 oranında ürodinamik SUI, TOT grubunda ise %45 SUI gözlemlenmiştir (p=0,004). TOT grubundaki dokuz hastaya sling cerrahisi gerektiği, TVT grubunda ise hiçbir hastaya gerekmediği görülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde TOT yapılan her altı hastadan birinin, TVT yapılan her 16 hastadan birinin ikincil kontinans cerrahisi gerektireceği bildirilmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada, SUI ve intrensek sfinkter yetmezliği olan hastalarda TVT nin daha etkin olduğu belirtilmektedir.<sup>[13]</sup>

## Sonuç

SUI öncesi ürodinami kullanımı; cerrahin ürodinamik incelemede neyi kullanması ve hangi parametreye bakması gerektiğini bilmesi açısından önem kazanmaktadır. Cerrahin ürodinamiyi bilmesi ve neyi hedefleyerek ürodinami istediği, ürodinamik incelemeyi daha değerli kılar. Bu

ayrıntılara ek olarak deneyimli bir cerrahin; hangi hastaya ürodinamik inceleme gerektiği ve ürodinamik incelemeden fayda göreceğini tahmin etmesi sayesinde, hasta seçimi daha selektif olacaktır. Bu bize, yukarıda bahsettiğimiz ürodinami yapılan ve yapılmayan randomize çalışmalarda neden sonuçların birbirinde farksız olduğunu bir miktar açıklayabilir. Çünkü SUI tanısı, ofis değerlendirmesi ve çok sıkı kriterlere dayanarak konulmuştur. Komplike olmamış SUI' ta, ürodinamik çalışmanın yerinin sınırlı olduğu, ofis şartlarında SUI tanısı konulan komplike olmayan vakalarda fonksiyonel sonuçların ürodinami yapılan hastalarla benzer olduğu söylenebilmektedir.

## Kaynaklar

1. Lubner KM. The definition, prevalence, and risk factors for stress urinary incontinence. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 3):S3-9.
2. Foon R, Tooze-Hobson P, Latthe P. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008224.
3. Serati M, Cattoni E, Siesto G, Braga A, Sorice P, Cantaluppi S, et al. Urodynamic evaluation: can it prevent the need for surgical intervention in women with apparent pure stress urinary incontinence? *BJU Int* 2013;112:E344-50. [\[CrossRef\]](#)
4. Geisler JP, Drenchko R. Cost-effectiveness of urodynamics testing in women with predominant stress incontinence symptoms. *Obstet Gynecol* 2014;123(Suppl 1):197. [\[CrossRef\]](#)
5. Mahfouz W, Al Afraa T, Campeau L, Corcos J. Normal urodynamic parameters in women: part II—invasive urodynamics. *Int Urogynecol J* 2012;23:269-77. [\[CrossRef\]](#)
6. van Leijssen SA, Kluivers KB, Mol BW, Broekhuis SR, Milani AL, Bongers MY, et al. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2012;31:1118-23. [\[CrossRef\]](#)
7. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, Zyczynski HM, Varner RE, Amundsen C, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med* 2012;366:1987-97. [\[CrossRef\]](#)
8. Clement KD, Lapitan MC, Omar MI, Glazener CM. Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD003195.
9. Heinonen P, Ala-Nissila S, Kiilholma P, Laurikainen E. Tension-free vaginal tape procedure without preoperative urodynamic examination: long-term outcome. *Int J Urol* 2012;19:1003-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Jain P, Jirschele K, Botros SM, Latthe PM. Effectiveness of midurethral slings in mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2011;22:923-32. [\[CrossRef\]](#)
11. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM, Kenton K, Norton PA, Sirls LT, et al. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. *N Engl J Med* 2010;362:2066-76. [\[CrossRef\]](#)
12. Lemack GE, Krauss S, Litman H, FitzGerald MP, Chai T, Nager C, et al. Normal preoperative urodynamic testing does not predict voiding dysfunction after Burch colposuspension versus pubovaginal sling. *J Urol* 2008;180:2076-80. [\[CrossRef\]](#)
13. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1253-61. [\[CrossRef\]](#)



## Radyoterapi Uygulanan ve Uygulanmayan Üriner İnkontinanslı Hastalarda Artifiyel Üriner Sfinkter İmplantasyonu Sonrasındaki Komplikasyonlar

Ravier E, Fassi-Fehri H, Crouzet S, Gelet A, Abid N, Martin X.

Complications after artificial urinary sphincter implantation with or without prior radiotherapy.

BJU Int. 2014 Apr 15. doi: 10.1111/bju.12777.

Çeviri: Prof. Dr. Rahmi Onur,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Erkeklerde stres üriner inkontinans (SÜİ) genellikle iyatrojenik nedenlidir ve prostat cerrahisi ve/veya radyoterapi sonrası gelişir. En sık radikal prostat cerrahileri sonrası ortaya çıkar. Daha az oranda da; endoskopik cerrahilere ve benign nedenlerle uygulanan açık cerrahilere bağlı gelişir. Prostat ya da izole pelvik radyoterapi uygulamasına bağlı inkontinans nadirdir. Endoskopik ya da açık prostatektomi öncesinde ya da sonrasında radyoterapi uygulanması, radikal prostatektomi sonrası pozitif cerrahi sınır nedeni ile uygulanan radyoterapi erkek SÜİ gelişme insidansını artırabilir.

Erkek SÜİ tedavisinde rehabilitasyon çoğunlukla yetersizdir ve genellikle cerrahi gerekir. Radyoterapi uygulanmış hastalarda minimal invazif yöntemler olan subüretral teyp ve balon uygulamaları kullanılabilir ancak sonuçlar çoğunlukla yüz güldürücü değildir. Bu hastaların tedavisinde, yeterli fonksiyonel sonuçları ve kabul edilebilir morbiditeleri ile referans yöntem olarak artifiyel üriner sfinkter (AÜS) uygulaması önerilmektedir. Literatürde radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hasta popülasyonunda AÜS'in başarısını karşılaştıran çok az sayıda çalışmada bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; pelvik radyoterapi öykülü hastalar ile radyoterapi almamış hastalarda AÜS'e bağlı komplikasyonları ve fonksiyonel sonuçları retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasında şiddetli SÜİ nedeni ile perineal insizyonla AÜS (AMS 800, AMS, Minnetonka, MN) uygulanan 122 olgu çalışmaya alındı. Prostat cerrahisi öncesi radyoterapi uygulanmış olan hastalarla (n=61) radyoterapi uygulanmamış hastalarda (n=61) AÜS'in etkinliği ve ortaya çıkan komplikasyonlar incelendi. Cerrahi teknikte radyoterapi uygulanmış hastalarda çoğunlukla düşük basınçlı rezervuar, radyoterapi almamış olgularda ise normal basınçlı rezervuar daha çok kullanıldı. Sfinkter cuff çapı cerrahinin deneyim ve tercihinin göre seçildi. Kontinans, idrar kaçırmının kesilmesi ya da koruma amaçlı bir ped kullanacak

kadar azalması olarak kabul edildi. İşleme bağlı komplikasyonlar hasta dosyalarından incelendi.

Her iki gruptaki hastaların demografik verileri benzerdi. Yalnızca radyoterapi uygulanmış hastaların yaş ortalaması diğer hastalara oranla 3 yıl daha fazla idi. Ortalama takip süresi 37 (2.29) ay idi. Radyoterapi uygulanmamış hastalarda cuff çapı olarak 30 hastada 4-4,5, 26 hastada 5-5,5 ve 5 hastada >6 olarak kullanıldı. Radyoterapi alan hastalarda ise 26 hastada 4-4,5, 34 hastada 5-5,5 ve 1 hasta ise 6'dan büyük cuff kullanıldı. Radyoterapi almamış 2 hastada rezervuar basıncı 51-60 mmHg, 53 hastada 61-70 mmHg ve 5 hastada 61-70 mmHg arasında ayarlandı. Radyoterapi alanlarda ise 51-60 mmHg basınç 36 hastada, 61-70 mmHg basınç 23 hastada uygulandı.

Bu çalışmada, global kontinans oranı %68,9 olarak bulundu. Başarı oranı radyoterapi almayan hastalarda daha yüksekti. Radyoterapi almamış olguların %53,8'i, radyoterapi uygulanan hastaların ise %45,6'sında tam kontinans saptandı. Erken dönemde (ilk 1 ay) skrotal hematoma, retansiyon gibi komplikasyonlar her iki grupta benzer oranda görüldü. Radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalara ait komplikasyonlar ve başarı oranları tabloda özetlenmiştir.

Daha önce radyoterapi uygulandığı için potansiyel olarak zayıflamış olan bir üretrada bulbar üretraya AÜS yerleştirilmesi komplikasyonları ve başarısızlığı artırabilir. Radyoterapi uygulanan hipoksik dokuya cuff yolu ile sürekli bası uygulamak üretral atrofi ve erozyona yol açabilir. Literatürde radyoterapi uygulanan hastalarda AÜS başarısı ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Bu çalışma, geniş serili çalışmalardan biri olarak sonuçları sunmuştur. Sfinkter aktive edilmeden oluşan komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır. Literatürün aksine, bu çalışmada her iki grupta mekanik bozukluğa bağlı revizyon uygulanmamıştır. Öte yandan, literatürle benzer olarak üretral erozyon %9 olarak saptanmış ve radyoterapi alanlarda erozyon daha yüksek



	<b>Radyoterapi (-)</b>	<b>Radyoterapi (+)</b>	<b>İstatistiksel fark</b>
İnfeksiyon			
Erozyonla	2	8	Var
Erozyonsuz	0		
Toplam	2	10	
İnfeksiyon olmadan erozyon	1	0	Yok
Çıkarım			
Toplam	3	8	Var
Parsiyel	0	4	
Toplam	3	12	
Revizyon			
Mekanik olmayan sfinkter komplikasyonları	8	11	Yok
Fonksiyonel sfinktere rağmen inkontinansın nüks etmesi	7	12	
Mekanik bozulma	0	0	
Toplam	20	18	
Kontinan (%)	46 (75,4)	39 (63,9)	Yok
Memnuniyet (%)	54 (88,5)	49 (82)	

bulunmuştur. Aynı şekilde, parsiyel ve total sfinkter çıkartılması radyoterapi uygulanan grupta daha fazla saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarını kısıtlayan noktalar, çalışmanın retrospektif dizaynı, sfinkter cuff ve rezervuar seçimlerinin cerraha bırakılması, geçerliliği ispat edilmiş sorgulama formlarının kullanılmamasıdır.

Sonuç olarak, nörolojik olmayan nedenlerle SÜİ tedavisinde önceden radyoterapi uygulanmış hastalarda AUS başarısı, radyoterapi uygulanmayan hastalarla benzerdir. Ancak, radyoterapi uygulanmış hastalarda daha yüksek oranda sfinkterin çıkarılabileceği akılda tutulmalıdır.



## İdiyopatik ve Nörojenik Detrusor Aşırı Aktivitesi; Farklı Paternlerdeki Ürodinamik Özellikler Cinsiyet ve Nörolojik Durumla İlişkili mi?

Valentini FA, Marti BG, Robain G.

Idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: do the different patterns have urodynamic characteristics related to gender or neurological condition?

Int Braz J Urol. 2013 Sep-Oct;39(5):663-70. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.05.08.

Çeviri: Dr. Mete Özkıdık, Doç. Dr. Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### Giriş

Detrusor aşırı aktivitesi, dolun fazı sırasında inhibe edilemeyen kontraksiyonlardan oluşan ve hastalarda sıkışma semptomu ile karakterize olan, sık rastlanan ürodinamik bir bulgudur. ICS sınıflamasına göre iki tipi tanımlanmaktadır. Fazik detrusor aşırı aktivitesi; kaçırma olsun ya da olmasın fazik dalgalarla karakterizedir, terminal detrusor aşırı aktivitesi ise; baskılanamayan tek bir dalga şeklinde gelen ve kaçırma ile sonuçlanan bir durumdur. Ayrıca detrusor aşırı aktivitesi nedeni bilinmeyen (idiyopatik) ve bilinen bir nörolojik nedeni olan (nörojenik) şeklinde de ikiye ayrılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı cinsiyete göre idiyopatik ve nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalar arasında ürodinamik paternler açısından fark olup olmadığını tespit etmektir. Ayrıca eğer bir nörolojik defisit varsa lezyon yerine göre (santral, spinal, periferik) ürodinamik farklar olup olmadığını değerlendirmektir.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma da Ocak 2007 ile Aralık 2009 arasında alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeni ile ürodinami yapılan hastaların ürodinamik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Sadece ürodinamik olarak gösterilen detrusor aşırı aktivitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Detrusor aşırı aktivitesi, herhangi bir provakatif manevra yapılmadan istemsiz olarak gerçekleşen ve dolun fazında 5 cm H<sub>2</sub>O veya daha fazla olacak şekilde ortaya çıkan kasılmalar olarak kabul edilmiştir. Grade 2 veya daha fazla oranda pelvik organ prolapsusu, diabetes mellitusu, komplet spinal kord yaralanması olan ve antikolinergik tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmış.

Kadınlarda 48'i nörolojik hastalığı bulunan toplam 127 hasta, erkeklerde 43'ü nörolojik hastalığı olan toplam 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara en az 48 saat-

lik işeme günlüğü verilip, işeme zamanı ve hacmi, gece ve gündüz dahil olmak üzere kaydedilmiştir. Yine hastaların anamnezi ve kullandıkları rutin ilaçları kaydedilip idrar analizleri yapılmıştır.

Sistometri, tüm hastalara oturur pozisyonda oda sıcaklığında salin kullanılarak ve 7 F üç lümenli kateterden 50 mL/dk infüzyon hızıyla yapılmıştır. Basınç ölçerler simfizis pubisin tepe noktasında atmosfer basıncına göre sıfırlanmıştır ve rektal basınç balonu 2 mL salin ile doldurulup, 'İyi Ürodinami Uygulamaları Kılavuzları' (Good Urodynamic Practice Guidelines) raporu gereği bir rektal kateter kullanılarak ölçülmüştür.

Oluşan istemsiz fazik detrusor kasılmalarından ilki volüm ve amplitüd olarak kaydedilmiştir. Bazı hastalarda sadece bir fazik kontraksiyon olmuştur. Başka fazik kontraksiyonlar varsa onlar da kaydedilmiş ve her bir kontraksiyonun süresi, gerçekleştiği andaki mesane hacmi de hesaplanmıştır. Yine her hasta için toplam sistometrik kapasite ve işeme fazı parametreleri olan Q<sub>max</sub>, O<sub>max</sub> daki P<sub>d</sub>et , miksiyon hacmi ve rezidü idrar hacmi de kaydedilmiştir.

Çalışmada Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalınmış olup veriler varyans analizi (ANOVA) ve Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda p değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### Sonuçlar

Ensefalik lezyonu olan hastalarda fazik detrusor kontraksiyonunun olduğu mesane volümü terminal kontraksiyonun olduğu volümden az çıkmış olup, yine bu hastalarda terminal kontraksiyon spinal lezyonu olan hastalara göre daha az mesane hacimlerinde meydana gelmiştir. Cinsiyet ne olursa olsun detrusor aşırı aktivitesinin oluşum paterni ile nörolojik lezyon arasında bir bağlantı kurulamamıştır.

**Kadın populasyonu:** Fazik kontraksiyon görülen grup tüm populasyon içinde yaşça daha küçük bulunmuştur ( $p=0,0052$ ). Yine fazik kontraksiyonu olanlar nörolojik defisiti olan grup içinde de yaşça daha gençtir ( $p=0,0407$ ). Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olanlar, hem fazik ( $p=0,0468$ ) hem de terminal kontraksiyon ( $p=0,0223$ ) gösterenler içinde yaşça daha genç bulunmuştur.

**Fazik detrusor aktivitesi (65 kadın):** İlk kontraksiyonun gerçekleştiği volüm nörojenik grupta daha fazla izlenmiş ( $p=0,0223$ ). Ancak nörojenik ve idiyopatik grup arasında amplitüd veya kontraksiyon sayısı açısından fark izlenmemiş. Sadece yaş açısından bakıldığında yaşlı hastalarda kontraksiyonlar arası zamanın daha kısa olduğu izlenmiş ( $p=0,0103$ ).

**Terminal detrusor aktivitesi (62 kadın):** Terminal kontraksiyonun gerçekleştiği hacim idiyopatik grupta nörojenik gruba göre daha fazla izlenmiş ( $p<0,0001$ ). Yine terminal kontraksiyonun gerçekleştiği hacim hem nörojenik hem de idiyopatik grupta fazik kontraksiyon hacimlerine göre daha fazla olduğu belirtilmiş ( $p=0,0001$ ).

**Erkek populasyonu:** Fazik kontraksiyon gösteren erkekler yaşça daha genç olarak izlenmiş ( $p=0,0038$ ).

**Fazik detrusor aşırı aktivitesi (31 erkek):** Nörojenik ve idiyopatik grup arasında ilk detrusor kontraksiyonunun gerçekleştiği hacim, ilk ve son kontraksiyonların amplitüdüleri ve kontraksiyon sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmamış. Ancak nörojenik grup ve idiyopatik grup kendi arasında

incelendiğinde, ilk ve son detrusor kontraksiyonları arasında amplitüd olarak anlamlı fark saptanmış (Nörojenik grup için  $p=0,0250$  ve idiyopatik grup için  $p=0,0211$ ).

**Terminal detrusor aşırı aktivitesi (45 erkek):** Terminal kontraksiyon sırasındaki amplitüd; gerek nörojenik ( $p=0,0002$ ), gerek idiyopatik ( $p<0,0001$ ) grupta ilk kontraksiyondaki amplitüdden fazla bulunmuş.

## Tartışma

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda fazik ve terminal kontraksiyonun mekanizmalarının farklı olduğu ve ürokinamik parametrelerle ayırt edilebileceği, yine nörojenik ve idiyopatik kontraksiyonların da farklı mekanizmalara dayandığı ve ürokinamik olarak ayırt edilebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Önceki çalışmalarda fazik ve terminal kontraksiyonlar arasında ürokinamik olarak bir fark gösterilemediği gibi genellikle kadınlardan alınan sonuçlar incelenmiştir. Bu çalışmada ise her iki cinste de hem fazik hem de terminal kontraksiyonlar ayrı olarak incelenip kıyaslanmış, böylece literatüre yeni iki katkı yapılmıştır.

Bu çalışmada; fazik kontraksiyonun daha genç yaşlarda ortaya çıktığı, fazik veya terminal patern arasında cinsiyet ya da nörolojik lezyon olup olmamasına göre bir fark olmadığı görülmüştür. Diğer taraftan fazik kontraksiyonun inhibitör yol ile kontrol altına alınıp terminal kontraksiyonun alınamamasının sebebinin terminal kontraksiyonların fazik kontraksiyonlara göre daha yüksek mesane hacimlerinde gerçekleşmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.



## Normal, Anestezi Almış ve Spinal Kord Hasarı Olan Ratlarda B-3 Adrenoreseptör Agonistlerinin Mesane Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Beauval JB, Guilloteau V, Cappellini M, Westfall TD, Rischmann P, Palea S, Game X, Lluet P.

Comparison of the Effects of b3-Adrenoceptor Agonism on Urinary Bladder Function in Conscious, Anesthetized, and Spinal Cord Injured Rats. *Neurourol Urodyn*. 2014 Jun 17. doi: 10.1002/nau.22629.

Çeviri: Dr. Suheyb Süleyman, Dr. M. Murat Dinçer  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

### Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM) inkontinans olsun veya olmasın, sıkışma, idrara çıkma sıklığında artış ve nokturi ile karakterize edilen bir sendromdur. Epidemiyolojik çalışmalara göre yetişkinlerde görülme sıklığı %12-17 arasındadır. Bu sendrom hastaların yaşam kalitesini ileri derecede etkileyebilmektedir. Nörojenik kaynaklı AAM; santral sinir sistemi hasarlarında, inme, multipl skleroz, diyabet yada spinal kord lezyonlarında görülebilmektedir. Nörojenik detrüsor aşırı aktivitesi gelişen, spinal kord lezyonunun kronik fazındaki hastalar; antimuskarinik tedavi, botulinum toksin enjeksiyonu ve sakral nöromodulasyon yöntemleri ile tedavi edilmektedir.

Son birkaç yıla kadar, nörojenik detrüsor aşırı aktivitesinde antimuskarinik ajanlar tek medikal tedavi seçeneği olarak bilinmekteydi. Son zamanlarda alternatif medikal tedavi seçeneği olarak  $\beta$ -3 agonisti mirabegron; Avrupa, ABD ve Japonyada kullanımı onaylanıp reçete edilmeye başlanmıştır. Birçok  $\beta$ -3 agonisti ajan, nörojenik detrüsor aşırı aktivitesi tedavisi için geliştirilme aşamasındadır.  $\beta$ -3 adrenoreseptörler kalp, safra kesesi, gastrointestinal sistem, prostat, mesane ve ürotelium olmak üzere birçok yerde görülmektedirler.  $\beta$ -3 agonistlerinin bir çok model üzerine çalışması yapılmasına rağmen, SCI ile oluşturulan nörojenik mesane üzerine yayın bulunmamaktadır.

Çalışmada, anestezi uygulanan ve uygulanmayan ratlarda  $\beta$ -3 adrenoreseptör agonistinin (CL-316, 243); doza bağımlı olarak sistometrik parametrelere etkisinin karşılaştırılması ve nörojenik mesane hiperaktivitesi oluşturulan spinal kord lezyonlu (SCI) ratlarda bu etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Yöntem

Çalışma, kontrol grubu, anestezi uygulanan grup, ve uygulanmayan grup olarak; T8 seviyesinde komplet kesi yapılan

ratlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Jugular ven ve mesane kateterize edilip mesaneye serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır. CL- 316, 243 normal ve anestezi almış ratlarda 0,01, 0,03 ve 0,1 mg/kg dozlarında, kontrol grubu ve SCI ratlarda 0.01 mg/kg olarak verilmiştir. Mesane içi basıncı ilaç uygulandıktan 1 saat sonra ölçülmüştür. Anestezi ratlarda (üretan 1,2 g/kg, subcutan olarak), sistometri yapıldığı gün uygulanmıştır. Kontrol ve SCI grubu ratlarda sistometriden 2 gün önce izofloran verilerek suprapubik kateter yerleştirilmiştir. Spinal kord lezyonu anestezi altında sistometriden 5 hafta önce gerçekleştirilmiştir. İnterkontraksiyon intervali (ICI), işeme amplitüdü (AM), işeme sıklığı ve non-voiding kontraksiyonlar değerlendirilmiştir. Anestezi almış ratlara tedavi almamış grup da eklenerek, toplam 4 gruba 3 ayrı doz uygulanmıştır. Mesane içine devamlı serum fizyolojik tatbik edilmiştir. İşeme sonrası infüzyon 2 dakika süre ile durdurulup rezidü idrar ölçülmüştür. Yedi işeme siklusu sonrası  $\beta$ -3 agonisti uygulanmıştır (3 ayrı doz). Uygulamadan 60 dk sonra yukarıda belirtilen parametrelerin ölçümü yapılmıştır. Anestezi almayan ratlar da 4 gruba ayrılmış (3 ayrı doz ve kontrol grubu), bazal değerler son üç işeme siklusunun ortalama değerleri ile hesaplanmıştır.

### Sonuçlar

Normal ve anestezi almış ratlarda CL-316, 243; doza bağımlı olarak interkontraksiyon intervallerini arttırmıştır. İşeme amplitüdü ise anestezi almış ratlarda her dozda azalırken, anestezi almayan ratlarda bu azalma sadece uygulanan en yüksek dozlarda görülmüştür (0,1 mg/kg). Bazal ve ortalama basınç değerleri değişmezken, her iki grupta mesane kapasitesi infüzyon sonrası yükselmiştir. Doz yükselmesi ile her iki grupta işeme hacmi artmıştır.

CL-316, 243 infüzyonu; anestezi almayan ratlarda interkontraksiyon intervallerini arttırırken, ilaç verilmeyen kontrol grubunda intervalde değişiklik saptanmamıştır. Bu ratlarda infüzyon sonrası işeme sıklığı da azalmış olarak saptanmıştır.

SCI ratlarda ise CL-316, 243 uygulaması interkontraksiyon intervali arttırmış, aynı zamanda işeme amplitüdünü etkilemeden işeme sıklığını azaltmıştır. SCI ratlarda CL-316, 243; amplitüdü etkilemeden non-voiding kontraksiyonlarının sıklığını azaltmıştır. SCI yapılan ratlarda kontrol grubundaki ratlara göre mesane hacmi artmış, işeme amplitüdü daha yüksek olarak ölçülmüştür.

$\beta$ -3 adrenoreseptör agonistlerin mesane düz kası üzerine direkt etkisi kanıtlanmıştır. Yapılan elektrofizyolojik çalış-

malarda mesanenin distansiyona uğradığı durumlarda bu grup ilaçların afferent sinir fiber aktivitesinde azalma yaptıkları gösterilmiştir. Böylece dolum fazı esnasında mesane afferent aktivitesinde azalma olurken, miksiyon esnasında ortalama basınçlarda azalma meydana gelmekte ve sonuç olarak mesane kapasitesi artmaktadır. Bu çalışmadaki sonuçlara göre  $\beta$ -3 adrenoreseptör agonistlerin nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde faydalı olabilecekleri, ayrıca işeme basınçlarını etkilemeden mesane hiperaktivitesini inhibe ettikleri vurgulanmıştır.



## Erkeklerdeki Stres İnkontinansın Transobturator Sling ile Tedavisi-Uzun Dönem Sonuçlar

Zuckerman JM, Edwards B, Henderson K, Beydoun HA, McCammon KA.

Extended outcomes in the treatment of male stress urinary incontinence with a transobturator sling.

Urology. 2014 Apr; 83 (4): 939-45. doi: 10.1016/j.urology.2013.10.065.

Çeviri: Doç. Dr. Abdullah Demirtaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Cerrahi teknik ve deneyimdeki gelişmelere rağmen açık, laparoskopik veya robotik prostatektomi sonrası inkontinans, hastaların önemli bir kısmında sorun olmaya devam etmektedir. Artifiyel Üriner Sfinkter (AUS)'ün, hasta tatmini ve kontinans açısından uzun dönem sonuçları birçok çalışmada gösterilmiş ve kontinans cerrahisinde halen altın standart olmaya devam etmektedir. 2006 yılında Rehder ve Gozzi, Advance Male Sling ameliyatını, AUS yerleştirilmesine bir alternatif olarak tanıtmışlardır. Erken dönem sonuçlarının; çok düşük bir komorbidite ile AUS sonuçları ile karşılaştırılabilir olması, kullanım için el becerisi gerektirmiyor olması ve uzun dönemde mekanik aksamda bozulma riski taşıması gibi avantajları göze çarpmaktadır. Ancak male sling operasyonlarına ait uzun dönem sonuçlar bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, araştırmacılar erkeklerde transobturator sling sonrası uzun dönem sonuçları ve komplikasyon oranlarını değerlendirmişler ve slingin dayanıklılığını zaman içerisinde hastanın kuruluşuna göre analiz etmeyi amaçlamışlardır. Ağustos 2006-Haziran 2012 arası gerçekleştirilen AdVance transobturator sling (American Medical Systems, Minnetonka, MN) sonuçları prospektif olarak bir veri tabanında toplanmıştır. Bu veri tabanında hastaların, operasyon öncesi klinikopatolojik özellikleri, perioperatif sonuçları, operasyon öncesi ve sonrası ped kullanımı, gözlenen komplikasyonlar, ek yapılan kontinans işlemleri ve ürodinamik çalışmalar analiz edilmiştir. Ürodinamik çalışmalar ile stres inkontinans, yeterli mesane kapasitesi ve komplians gösterilmiş, sistoskopik yeterli sfinkter kontraksiyonuna sahip olan hastalar cerrahi için seçilmiştir. Sling öncesi bütün hastalar, özellikle yakın zamanda prostatektomi geçirmiş olanlar, öncelikle pelvik taban fizyoterapisine yönlendirilmiştir. Bütün operasyonlar tek bir cerrah tarafından gerçekleştirilmiş, bütün hastalar bir gece izlem için hastanede yatırılmıştır. Hastalarda posoperatif üriner retansiyon (PVR>200 mL) görüldüğünde, foley sonda ile eve gönderilmişlerdir. Bütün hastaların fiziksel aktiviteleri, operasyon sonrası altı hafta süre ile kısıtlanmıştır.

Bu çalışma için, operasyon sonrası en az 12 aylık takibi olan tüm hasta verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiş, inkontinans etiyojisine veya şiddetine, radyoterapi hikayesine veya diğer komplike edici faktörlere göre hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmamıştır. Ciddi inkontinansı olan hastalar AUS işlemine yönlendirilmiş ancak AUS istemeyen hastalar da geri çevrilmemiştir. Ek olarak univaryant ve multi-varyant regresyon analizleri yapılarak hangi hastaların tedaviden yarar sağlayabileceğini ve kimlerin tedavi başarısızlığı ile karşılaşabileceği yönündeki risk faktörleri irdelenmiştir.

Tedavinin başarısı;

- Kuru ped, günde birden az ped kullanımı (tedavi edilmiş)
- hastanın ped kullanımı ve tatmininde %50 düzelme (gelişme) olarak tanımlanmıştır.

Hasta tatmini, görüşmeler sırasında sözel olarak değerlendirilmiş, inkontinans için yeniden operasyon gerektiren hastaların hepsi tedavi başarısızlığı olarak kaydedilmiştir.

Ağustos 2006-Haziran 2012 arası, en az bir yıllık takibi olan 102 hastanın verilerine ulaşılmış, 24 aylık takipte hastaların %63'ünde başarı sağlandığı belirtilmiştir. Başarı sağlanan hastalar, %43 tedavi olan ve %20 gelişme sağlanan hastalardan oluşmaktaymış. Hastaların %5'i sling operasyonu sonrası daha da kötüleşmiş. Son takipte ise hastaların %62'sinde başarı (%40 tedavi, %22 gelişme) oranları bildirilmiştir. AdVance sling operasyonu sonrası başarının zaman içerisinde düşüş gösterdiği, ancak bu düşüş 30-36. aydan sonra plato çizdiği rapor edilmiştir.

Komplikasyon olarak; %2 üretral hasar, %2 korpus spongiosum hasarı, %11,8 üriner retansiyon, %5,9 skrotal veya inguinal ağrı, bir hastada ise cerrahi yara enfeksiyonu ve takip eden meş enfeksiyonu rapor edilmiştir. Ek olarak bir hastada üretra hasarı sonrası birkaç hafta süren hematurü

Ortalama yaş (yıl)	66,1±9,3
Diabet öyküsü (%)	%25
Radikal prostatektomi (RP) öyküsü (%)	%86,4
RP sonrası slinge kadar geçen zaman (yıl)	4,9±4,9
Mesane boynu darlığı öyküsü (%)	%18,5
Preop ped kullanımı (ped/gün)	4,2±2,3
Takip süresi-ay (median,min-max)	33,8 ay (12,1-71,7 ay)
Sonuçlar (%)	
• 12 aylık başarı	74
• 12 aylık tedavi	58
• 24 aylık başarı	70
• 24 aylık tedavi	48
• Toplam başarı	62
• Toplam tedavi	40

gözlenmiş. Toplamda 25 hastada (%24,5), slingden ortalama 22 ay sonra ek kontinans cerrahisi gerekmiş. Bu cerrahi girişimler; 14 hastada (%13,6) yeniden sling operasyonu, 6

(%5,9) hastada AUS, 7 hastada (%7,8) üretral madde enjeksiyonu (Coaptite veya Macroplastique) olarak belirtilmiştir. İki hastaya ise sıkışma inkontinansı için nöromodülasyon uygulanmıştır (Interstim, Medtronic, Minneapolis, MN).

Yapılan istatistiksel analizler ile, laparoskopik veya robotik prostatektomi öyküsünün, operasyon öncesi fazla ped kullanımının, detrusor aşırı aktivitesinin ve artmış PdetQmax değerinin operasyon başarısını negatif yönde etkilediği gösterilmiş. Radyoterapi öyküsünün ise bu analizlerde negatif faktör olarak etkisi gösterilmemiştir.

AdVance sling tekniği, erkeklerdeki stres idrar kaçırmayı için erken dönem sonuçları ile makul bir tedavi seçeneği olmaya adaydır. İşlem minimal morbidite ile seyretmekte, erken postoperatif dönemdeki başarısı AUS ile karşılaştırılabilecek düzeydedir. Fakat bu ve benzer diğer çalışmalarda gösterildiği üzere, bu yüksek başarı oranları zamanla düşmektedir. AdVance sling operasyonu ile ancak hastaların %40'ında devamlı bir kür (tam kuruluk veya günde bir den az ped kullanımı) sağlanabilmektedir.



## Kadınlarda Aşırı Aktif Mesane Semptomlarının Azaltılmasında Oksibutinlinli Vajinal Halkanın; Faz 2, Randomize, Çift Kör Etkinlik ve Güvenilirlik Çalışması

Gittelman M, Weiss H, Seidman L.

A phase 2, randomized, double-blind, efficacy and safety study of oxybutynin vaginal ring for alleviation of overactive bladder symptoms in women. J Urol. 2014 Apr; 191(4): 1014-21. doi: 10.1016/j.juro.2013.11.019.

Çeviri: Uzm. Dr. Osman Ergün

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Konya

Dünya çapında aşırı aktif mesane (AAM) prevalansının 2013 yılında 500 milyonu aşarak önemli bir sosyal yük oluşturacağı tahmin edilmektedir. Toplum kaynaklı kesitsel çalışmalar kadınların erkeklerden iki kat daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Dünya çapında AAM tedavisinde en sık reçete edilen ilaç grubu antimuskariniklerdir. Oksibutin mesane detrusöründeki muskarinik reseptörleri yarışmalı bir şekilde inhibe eder ve düz kaslarda direkt antispazmodik aktivite gösterir. Aynı zamanda oral etkili antimuskarinikler; ağız kuruması, kabızlık ve santral sinir sistemi yan etkileri oluşturarak tedaviye uyumu ve devami azaltmaktadır.

Oral yoldan kullanılan oksibutin büyük oranda farmakolojik olarak aktif form olan N-desethyl oksibutin'e metabolize olur ve bu form büyük oranda yan etki oluşumundan sorumludur. Oksibutin yavaş salınımlı (ER) formu hızlı salınımlı formundan daha iyi tolere edilir. Buna rağmen ağız kuruluğu hastaların %29 ile %61'inde gözlemlenmektedir. Transdermal bant (Oxytrol®) ve topikal jel (Gelnique®) gibi alternatif metotlar oksibutin tolerabilitesini artırmak için geliştirilmişlerdir. Bu metotlar ilk emilim esnasındaki metabolizasyonu azaltarak daha az ağız kuruluğu oluşumuna neden olurlar ancak sık olarak uygulama bölgesinde kaşıntı ve kızarıklığa neden olabilmektedirler.

Oral veya cilt yolu ile antimuskarinik kullanamayan kişilerde, mesaneye olan anatomik yakınlığı ve paylaşılan ortak damarsal ve lenfatik akımı nedeni ile vajina, potansiyel bir alternatif uygulama yolu olarak gözükmektedir. Bu faz 2 çalışmada sıkışma tipi idrar kaçırması olan bayan hastalara 4 veya 6 mg oksibutin içeren vajinal halka (Oksi VH) tedavisi 12 hafta boyunca uygulanmış ve bu tedavi metodunun etkinlik ve güvenilirliği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Primer etkinlik; 12 haftalık tedavi sonunda ortaya çıkan haftalık toplam idrar kaçırma sayısındaki azalma olarak kabul edilmiştir. Güvenilirlik değerlendirmesinde ise ilaca bağlı ortaya çıkan yan etkiler, laboratuvar verileri, fizik ve

jinekolojik muayene ve gözlemler, EKG ve yaşamsal veriler kullanılmıştır.

Araştırmacılar randomizasyon sonrası 3 haftalık hazırlık fazında; hastalara (n:720) ilaç içermeyen, sadece vajinal halkalar (Plasebo) uygulamışlardır. Tedavi fazına 445 hasta geçmiştir. Bu hastaların AAM'ye özgü 3 semptomun (haftada 10 veya daha fazla sıkışma tipi idrar kaçırma atağı, işeme sıklığının 24 saatte 8 veya daha fazla olması, 24 saatlik idrar çıkışının 3 litre veya daha az olması) hepsini karşılayanları 323 kişi olarak tespit edilmiş. Bu 323 hastanın 112'sine plasebo vajinal halka, 115'ine 4 mg oksibutinli vajinal halka, 96'sına 6 mg oksibutinli vajinal halka uygulanmıştır. Haftalık idrar kaçırma atağının plaseboyla yapılan karşılaştırmasında; 4 mg ve 6 mg oksibutinli vajinal halka gruplarında daha az olduğu bildirilmiştir (sırası ile p=0,036 ve p=0,018). Tedavi kollarında plaseboya göre işeme sıklığında da istatistiksel anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir.

Tedavi fazında ortaya çıkan en sık yan etkiler; üriner trakt enfeksiyonu, ağız kuruluğu ve vajinal akıntı şeklinde rapor edilmiş. Bu yan etkiler daha çok 6 mg oksibutinli vajinal halka kolunda görülmüştür. Santral sinir sistemi yan etkisi çok az gözlemlenmiştir. 6 mg oksibutinli vajinal halka kullanan gruptan 1 hastada, plasebo alan 2 hastada baş dönmesi gözlemlenmiştir. Hiçbir hastada kognitif fonksiyonlarda bozulma saptanmamıştır.

AAM tedavisinde kullanılan ürünlerin etkinliğinin doz bağımlı olduğu bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte hastalar tarafından rahat tolere edilebilen doz miktarlarında ise bu ürünler semptomları geriletmede yetersiz kalmaktadırlar. Yazarlar uyguladıkları 4 ve 6 mg oksibutinli vajinal halka tedavisinin plaseboya göre, kesin olarak daha fazla haftalık idrar kaçırma sayısını azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca menopoz durumundan bağımsız olarak hastaların bu tedaviye mükemmel uyum sağlayarak, rahatça tolere edebildiklerini belirtmişlerdir. Sadece bir olgunun (6 mg



oksibutinli vajinal halka) antikolinerjik yan etkilerden (kabızlık) dolayı tedaviyi bıraktığını rapor etmişlerdir.

Araştırmacılar diğer oral antimuskariniklere ve oksibutinli diğer formlarına karşı, oksibutinli vajinal halkanın daha düşük sistemik yan etki profiline sahip olduğunu ifade etmektedirler. Ağız kuruluğu diğer oksibutin ürünlerinde olduğu gibi doz bağımlı olarak rapor edilmektedir. Plaseboya göre oksibutinli vajinal halka kullananlarda, daha sık üriner sistem enfeksiyonu bildirilmiştir. Ancak bu

enfeksiyonlar idrar kültürü ile doğrulanmadığı için, aktif tedavi ile enfeksiyon arasında net bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesinin yapılamadığı belirtilmiştir.

Araştırmacılar tüm bu veriler ışığında, özellikle oral ajanları sistemik yan etkilerden dolayı kullanamayan bayan hastalarda, oksibutinli vajinal halkanın AAM semptomlarının tedavisinde etkin bir seçenek olarak uygulanabileceğini vurgulamışlardır.



## Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörü Olan Tadalafilin Sıçanlardaki Kontinans Refleksi Üzerine Etkileri

Hideaki Izumi, Yasuhiro Kaiho, Minoru Miyazato, Naoki Kawamorita, Haruo Nakagawa, Yoichi Arai.  
Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitor, tadalafil, on continence reflex in rats.  
Int Urogynecol J DOI 10.1007/s00192-014-2453-3

Çeviri: Doç. Dr. Cemal Taşdemir, Arş. Gör. Dr. İbrahim Topçu  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya

Üretral kontinans refleksi, eksternal üretral sfinkter ve pelvik taban çizgili kasları innerve eden somatik sinir sistemi aktivasyonu ile gerçekleşir. Erkek erektil disfonksiyonu tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5i), aşırı aktif mesane (AAM) ve alt üriner sistem semptomları (LUTS) olan erkeklerde de faydalı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. PDE5 erkek sıçanların üretrasındaki çizgili kaslardan, korpus kavernosumlarından ve mesanelerinden de yaygın olarak salınmaktadır, bu sayede PDE5i'nin üretral fonksiyonları etkiledikleri ileri sürülmektedir. Bu çalışmada sıçan modelleri üzerinde hapşırma ile indüklenen üretral kontinans refleksi üzerine tadalafilin etkisi araştırılmıştır.

Bu çalışma için erişkin tip 213-300 g ağırlığında toplam 68 tane dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Bu ratlardan 42'sinde hapşırma refleksi oluşturulup üretral bazal basınç (UBP) ve hapşırma esnasındaki üretral bazal cevap amplitüdü (A-URS) kaydedildi. Ortalama UBP, hapşırma cevabından hemen önce kaydedilen basıncın plato kısmından elde edildi. A-URS ise UBP'deki maksimum basınç değişiklikleriyle ölçüldü. Hapşırma refleksi en az 10 ölçülebilir cevap elde etmek için tekrar tekrar oluşturuldu. İlk olarak bazal hapşırma cevapları ilaç uygulamaksızın ölçüldü. Birkaç dakika sonra tadalafil 0,02, 0,2, 0,6, 2,0, ve 6,0 mg/kg dozlarında 0,5 mg/kg'dan iv olarak verildi, hapşırma refleksi tekrar indüklendi ve tadalafilin A-URS ve UBP üzerine etkileri değerlendirildi. Hapşırma, normal sıçanlarda üriner kaçağa neden olmadığından dolayı diğer 26 tane sıçanda hapşırma kaçırma ani basıncı (S-LPP) ölçmek için vajinal distansiyon yoluyla stres üriner inkontinans oluşturuldu. Vajinal distansiyon yaratmak için ratlara pentobarbital ile (50 mg/kg i.p) anestezi yapılarak 10 F balonlu kateter ratların vajenine yerleştirildi ve daha

sonra kateter balonu 4 ml SF ile şişirildi. Bu şişirilen kateter 3 saat süreyle vajende tutuldu.

Tadalafilin test edilen bütün dozları (0,02, 0,2, 0,6, 2,0, 6,0 mg/kg) A-URS 'yi anlamlı olarak düşürdü. Bu doza bağımlı düşüşler daha çok tadalafilin 0,02 ve 0,6 mg/kg dozlarında gerçekleşti. A-URS'deki azalmalar tadalafilin 0,6, 2,0 ve 6,0 mg/kg dozlarında daha düşük dozlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazlaydı. Ancak bu dozlar (0,6, 2,0 ve 6,0 mg/kg) arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. En yüksek konsantrasyonda (6,0 mg/kg) A-URS yaklaşık olarak %35 düştü ve bu en fazla düşüş olarak not edildi. Tadalafil hiçbir dozda UBP ve abdominal basıncı anlamlı olarak değiştirmede. Öte yandan, Tadalafil test edilen bütün dozlarda S-LPP'yi anlamlı olarak düşürdü. S-LPP'deki düşüş en yüksek dozda (6,0 mg/kg) oluştu ve bu oran %31 değerindeydi. Bu sonuçlara göre tadalafil hapşırma ile indüklenen kontinans refleksini inhibe ederek AAM'nin kötüleşmesine neden olabildi. Diğer yandan UBP tadalafilin hiçbir dozunda anlamlı olarak değişmedi. Bu da UBP'nin dinlenme anında üriner kontinansı, hipogastrik sinir aktivasyonunun sonucu olarak internal üretral sfinkterdeki düz kasların aktivasyonu sonucu oluşturduğunu gösterdi. Sonuçlara göre PDE5i'leri hapşırma ile indüklenen üretral kontinans refleksini azaltsa da ve AAM'yi kötüleştirse, klinikte AAM için reçete edilen PDE5i'leri AAM'yi etkileyemeyebilir. Çünkü dinlenme esnasında üriner kontinansı sağlayan UBP değeri çalışmadaki hiçbir dozda değişmemiştir.

Sonuç olarak, PDE5i'leri rat modellerinde eksternal üretral sfinkterin çizgili kaslarını gevşeterek hapşırma ile indüklenen üretral kontinans refleksini zayıflatmaktadır. PDE5i'nin stres inkontinansı olan insanlarda klinik potansiyel etkileri hakkında emin olmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.