



NÖROÜROLOJİ

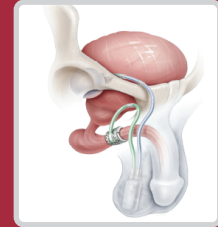
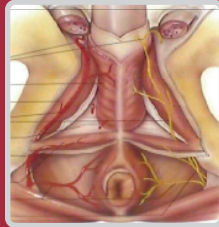
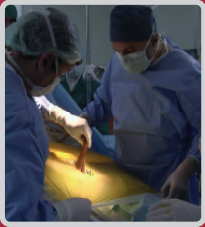
Editörler

Prof. Dr. Ömer BAYRAK

Doç. Dr. Murat DİNÇER

Doç. Dr. Kadir ÖNEM

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 63



Nöroüroloji

Editörler

Prof. Dr. Ömer BAYRAK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. M. Murat DİNÇER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Kadir ÖNEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 63

© 2024 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Nöroöroloji

Editörler:

Prof. Dr. Ömer BAYRAK

Doç. Dr. M. Murat DİNÇER

Doç. Dr. Kadir ÖNEM

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

ISBN: 978-625-94396-1-7

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 63

<i>Yayımcı</i>	: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Ökten Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 48021
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır
<i>E-kitap yayın tarihi</i>	: Mart 2024 - İstanbul



Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89

Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden 'Nöroüroloji Kitabı' isimli kitap meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji' de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", "Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını" Nöroüroloji'de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", "Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler", Rekonstrüktif Cerrahi'de "Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu", "Uretra Darlıklarına Yaklaşım", Androloji'de "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilite-sindeki Yeri", "Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi", "Tribulu Terrestis (TT)'in Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım", "Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu", "Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi", "Sorularla Tadalafil", Üroonkoloji'de, "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanseri İnt-ravezikal Tedaviler Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu", "Prostat Kanseri Multi-parametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu", "Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar", "Üroonkoloji Operatif Atlas", "Pediatrik Üroloji'de "Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", Genel Üroloji'de "BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı", "Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası", "Ürolojide Tıp Hukuku", "TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", "Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", "Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?", "Genital Siğil Kılavuzu", "Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", "Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi", "Ürolojik Aciller", 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022, "Ürolojide Ameliyat Notları", "Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi", "Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı kitaplarını kullanıma sunmuştur.

“Nöroöroloji” kitabı Prof. Dr. Ömer Bayrak, Doç. Dr. M. Murat Dinçer, Doç. Dr. Kadir Önem ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız ve tıp fakóltesi öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Kemal Atilla

Türk Üroloji Derneği Başkanı

İçindekiler

KISIM 1

NÖROJENİK ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONLARINDA TANI VE DEĞERLENDİRME

Bölüm 1

Pelvik Nöroanatomi 3
Vahit Güzelburç

Bölüm 2

İşeme Nörofizyolojisi. 7
Burhan Coşkun

Bölüm 3

Epidemiyoloji 13
Ferhat Keser, Ahmet Tahra

Bölüm 4

Sınıflandırma 19
Mehmet Gökhan Çulha

Bölüm 5

Genel Değerlendirme: Öykü, Fizik Muayene ve Genel Laboratuvar Testleri . 23
Metin Savun

Bölüm 6

Ürodinamik Değerlendirme. 27
Serhat Yentür, M. Murat Dinçer

Bölüm 7

Elektrofizyolojik Değerlendirme ve Nörolojik Görüntüleme 39
Tülay Alışkan Oral

Bölüm 8

Endoskopik Değerlendirme. 45
Muharrem Baturu, Ömer Bayrak

KISIM 2

NÖROJENİK ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONLARINDA TEDAVİ

Bölüm 9

Konservatif Tedaviler 51
Yunus Çolakoğlu

Bölüm 10

Farmakoterapi 55
Cenk Gürbüz

Bölüm 11

İntravezikal Farmakoterapi ve İntravezikal Elektrostimulasyon 61
Yavuz Onur Danacıoğlu, Salih Polat

Bölüm 12

Temiz Aralıklı Kateterizasyon, Daimi Kateterizasyon ve Diğer Cihazlar. 75
Kenan Toprak, Ahmet Tahra

Bölüm 13

Otonomik Disrefleksinin Tedavisi 81
Emel Sabaz Karakeçi, Ahmet Karakeçi

Bölüm 14

Cerrahi Yaklaşımlar 89

Bölüm 14a

Mesanenin Depolama Fonksiyonlarını Artırmaya Yönelik Cerrahiler 89
Kadir Önem, Burak Yavuz Kara

Bölüm 14b

**Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunda Mesane Çıkım
Obstrüksiyonuna Yönelik Cerrahiler**120
Mesut Şengül, Burak Yavuz Kara, Kadir Önem

Bölüm 14c

Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunda Üriner Diversiyonlar138
Mehmet Çetinkaya, Burak Yavuz Kara, Kadir Önem

Bölüm 14d

Nöromodulasyon: Sakral, Pudental ve Tibial Sinir.161
Özgür Güçtaş, Rahmi Onur

Bölüm 14e

Kök Hücre Tedavisi	173
Hakan Polat, Emre Şam	

Bölüm 14f

Gelecek Tedavi Seçenekleri	182
Kadir Önem, Abdullah Açıkgöz, Mesut Şengül	

Bölüm 15

Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonlarının Komplikasyonları	193
Anıl Erdik, Deniz Gül, Osman Köse	

Bölüm 16

Seksüel Disfonksiyona Yaklaşım ve Tedavi	211
Samet Şenel, Ahmet Halil Sevinç, Murat Dursun, Ateş Kadioğlu	

Bölüm 17

Erkek İnfertilitesine Yaklaşım ve Tedavi	221
Selahittin Çayan, Erdem Akbay	

Bölüm 18

Nörojenik Barsak Hastalıkları Yönetimi ve Tedavisi	227
Nihat Buğdaycı, Atilla Çelik	

Bölüm 19

Prognoz ve Takip	235
Ufuk Çağlar, Fatih Yanaral	

KISIM 3

ÖZEL DURUMLAR**Bölüm 20**

Spinal Şok Dönemi Patofizyolojisi	245
Emel Sabaz Karakeçi, Ahmet Karakeçi	

Bölüm 21

Beyin Sapı ve Beyin Sapı Seviyesi Üzerindeki Hastalıklar	253
Bedriye Müge Kaynar, Senad Kalkan	

Bölüm 22

Spinal Kordu Tutan Hastalıklar	259
Ahmet Keleş, Vahit Güzelburç	

Bölüm 23

Spinal Kord Distalini Tutan Hastalıkları265

Gökhan il, M. Murat Dinçer

Bölüm 24

Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonlarına Yol Açan Çeşitli Nörolojik Hastalıklar273

Ahmet Keleş, Ahmet Karakeçi

Bölüm 25

Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi277

Nahide Kerim, Mithat Ekşi

Bölüm 26

Detrusor Underaktivitesi / Akontraktilitesi285

Erkan Sadioğlu, Ömer Bayrak

Yazarlar*

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Açıkgöz

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdem Akbay

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Muharrem Baturu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Bayrak

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Nihat Buğdaycı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Genel Cerrahi Kliniği

Prof. Dr. Burhan Coşkun

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Ufuk Çağlar

Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Atilla Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Mehmet Çetinkaya

Medikalpark Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Atakum, Samsun

Dr. Gökhan Çil

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Dr. Yunus Çolakoğlu

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Mehmet Gökhan Çulha

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil
Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Yavuz Onur Danacıoğlu

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

*Soyadı Sıralamasına Göre

Doç. Dr. M. Murat Dinçer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Doç. Dr. Murat Dursun

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mithat Ekşi

Bakırköy Dr.Sadi Konuk SUAM

Dr. Anıl Erdik

Sakarya Sadıka Sabancı Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Özgür Güçtaş

Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Deniz Gül

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma
Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Cenk Gürbüz

İstanbul Gedik Üniversitesi

Dr. Vahit Güzelburç

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Senad Kalkan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Burak Yavuz Kara

Medibafra Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Bafra, Samsun

Dr. Emel Sabaz Karakeçi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fethi Sekin Şehir
Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Kliniği, Elazığ

Doç. Dr. Ahmet Karakeçi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Bedriye Müge Kaynar

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Keleş

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Göztepe Prof Dr. Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Nahide Kerim

Bakırköy Dr.Sadi Konuk SUAM

Dr. Ferhat Keser

Hakkari Yüksekova Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Osman Köse

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rahmi Onur

Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji
Anabilim Dalı

Dr. Tülay Alışkan Oral

Kocaeli Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Kadir Önem

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Hakan Polat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi
Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Salih Polat

İzmir Demokrasi Üniversitesi Burca Seyfi
Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Erkan Sadioğlu

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştır-
ma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Metin Savun

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura
Şehir Hastanesi

Dr. Ahmet Halil Sevinç

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Emre Şam

Erzurum Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Samet Şenel

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Mesut Şengül

Gazi Devlet Hastanesi, Samsun

Doç. Dr. Ahmet Tahra

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Kenan Toprak

Gaziantep Nizip İlçe Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Fatih Yanaral

İstanbul Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul
Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Serhat Yentür

İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KISIM 1

NÖROJENİK ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONLARINDA TANI VE DEĞERLENDİRME

Pelvik Nöroanatomi

1

Vahit Güzelburç

Giriş

Memeli evriminin ayırt edici özelliklerinden biri, mesanenin doğrudan bir kloaka boşalması yerine bir idrar kesesi-üretral kompleksin geliştirilmesidir. Alt üriner sistem (AÜS)'in işlevi idrarı toplamak, depolamak ve ardından mesane dolduğunda ve çevresel olarak uygun olduğunda periyodik olarak idrarı dışarı atmaktır. Bu iki olay, depolama ve boşaltma, işeme döngüsü olarak bilinir. AÜS iki bileşeni normal kontinans ve işeme için gereklidir: (1) ürotelyum, subürotelyum, düz detrusor kası ve serozadan oluşan rezervuar işlevinde idrar kesesi ve (2) idrar çıkışını sağlayan üretra ve çizgili kaslardan oluşan dış üretral sfinkter (DÜS)'dir.

Depolama ve işeme döngüsü, mesane, üretral sfinkter ve sinir sistemi arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Bu yapıların eylemleri, yüksek kortikal merkezlerden inhibitör kontrolünde omurilik ve beyin sapını içeren refleksler aracılığıyla koordine edilir. Merkezi sinir sistemi (MSS), idrarın depolanması ve periyodik olarak atılması sırasında asendan

ve desendan yollar aracılığıyla mesaneyi ve DÜS'ü kontrol eder. MSS, idrarın depolanması sırasında mesanenin relaksasyonu ve sfinkterin kontraksiyonunu sağlar. İdrarın atılması gerektiğinde ve gerçekleştirilmesi güvenli olduğunda, MSS mesaneyi kontrakte eder ve tek bir inen yol aracılığıyla sfinkteri aynı anda gevşetir. Mesane ve DÜS arasındaki bu antagonistik koordineli eylem beyin, omurilik ve periferik otonomik ganglionlardaki bir hiyerarşik ağ tarafından kontrol edilir.

Anatomi

AÜS distal üreterler, trigon, idrar kesesi ve üretradan oluşur. Üreterler mesane tabanına girer ve trigon ile birleşir. Trigon, proksimal üretranın dorsoline doğru uzanan, üreteral ve mesane düz kaslarından oluşan özelleşmiş bir bölgedir.

Mesane

Mesane konkav, musküler bir organdır. İki ana fonksiyonu bulunmaktadır:

- İdrarın düşük basınçta depolanması
- İdrarın uygun zaman ve yerde dışarı atılması

Mesane histolojik olarak üç ayrı tabakadan oluşmaktadır:

1. Seroza: Mesane duvarı, seroza ile çevrili bir mukozal ve bir kas tabakasından oluşur. Seroza en dışta yer alan adventisyial bağ doku tabakasıdır.
2. Detrüsör kası: Her yöne dağılım gösteren kas lifleri içeren, iç içe geçmiş düz kas paketlerinin oluşturduğu, fonksiyonel bir tabakadır. Detrusor kası üç düz kas katmanından oluşur. Bunlar tipik düz kas hücreleridir. Dış ve iç tabakaların hücreleri uzunlamasına, orta tabakanın hücreleri ise dairesel olarak yönelme eğilimindedir. İnsan detrusorunda, farklı boyutlardaki kas hücresi demetleri kollajen bakımından zengin bağ dokusu ile çevrilidir. Bu kas demetlerinin boyutları değişkenlik göstermekle beraber insan detrusorunda, genellikle birkaç milimetre çapında ve birkaç küçük alt demetten oluşur.
3. Ürotel: Mukoza, üç katmandan oluşan tabakalı bir epitel olan ürotelyum ile kaplıdır; Bazal hücre katmanı, ara katman ve şemsiye hücrelerinden oluşan apikal katman. Transizyonel hücre epitelinin oluşturduğu, idrara geçirgen olmayan bir elastik bariyer olan en iç tabakanın metabolik hızı yüksektir ve mesane fonksiyonunun kontrolünde önemli yer tutmaktadır.
4. Sub-ürotelyal tabaka: Lamina propria fibroblastlar, mast hücreleri, duysal sinir uçları ve miyofibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri içerir. Ayrıca afferent ve efferent sinir uçları, vasküler ve

lenfatik damarlar, kollajen ve elastik lifler ve düz kas fasikülleri bakımından da zengindir. Ürotelin hemen altında olan bu tabaka da metabolik olarak oldukça aktiftir ve ürotel ile uyumlu halde önemli bir afferent rol üstlenir.

Sfinkter

Mesane çok ince olan ancak üretrada çok daha belirgin olan sirkumferansiyel düz kas tabakası ve sirkumferansiyel çizgili kasın dış tabakası (rabdosfinkter) üretrada kontinansı sağlamaktadır.

Üretra

Üretra, kadınlarda vulvar vestibülde doğrudan vücut dışına açılırken, erkeklerde ventral penisten ilerleyerek açılır.

Üretranın iki ana fonksiyonu bulunmaktadır:

1. Ağırlıklı olarak (zamanın çoğu kısmında) etkili kontinans mekanizması sağlar (depolama fazı).
2. İşeme esnasında mesanenin minimal direnç ile düzgün boşalmasına olanak tanır.

Üretranın halen hipotez olarak kabul edilen ancak muhtemel olan bir diğer görevi de mesane fonksiyonunu önemli düzeyde etkileyebilecek olan afferent geri dönüş sağlamasıdır. Her iki cinsiyette de en içteki mukozal tabaka uzunlamasına katlantılardan oluşmaktadır ve üretranın kapalı olduğu depolama fazında bu katlantılara kesitsel inceleme yapıldığında yıldız şeklinde bir yapıda oldukları görünür. Bu yapılanma üretranın açılması sırasında önemli bir genişleme kapasitesi sağlar.

Submukozal tabakada bulunan vasküler pleksusun üretranın kapanması sırasında üretral kaslardaki gerilimi mukozal katlantılara ileterek tam kapanmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Periferik Afferent Sinirler ve Merkezi İzdüşümleri

Afferent aksonlar idrar kesesi ve üretradan gelen bilgileri lumbosakral omurilikteki internöronlara iletir. Mesane ve üretrayı innerve eden pelvik, hipogastrik ve pudental sinir afferentleri lumbosakral dorsal kök ganglionlarından kaynaklanır ve iki popülasyona ayrılır: ince miyelinli (A δ) ve miyelinsiz C lifleri.

Mesane duvarından gelen A δ sinirleri mesane bilgilerini pelvik ve hipogastrik sinirler aracılığıyla lumbosakral omuriliğe iletir. Mesane boynu ve üretradan gelen afferent bilgiler pudental ve hipogastrik sinirler aracılığıyla lumbosakral omuriliğe iletilir. Bu alt üriner sistem afferentleri dorsal boynuzun lateralinde ve lumbosakral kordun ara bölgesinde internöronlar üzerinde sonlanır.

Internöronların çoğu propriyosepsiyon için intraspinal bağlantılar yapar, ancak diğer spinal internöronlar pons ve orta beyindeki belirli bölgelere asendan lifler gönderir. Bu supraspinal projeksiyon yapan internöronlardan bazıları mesane dolumu hakkında bilgi aktarımında rol oynar. Diğer lumbosakral internöronlar talamus ve hipotalamus dahil olmak üzere ön beyin yapılarına bilgi aktarır. Spinotalamik ve spinohipotalamik yolların temel işeme refleksinde spesifik bir rol oynamadığı, ancak ürogenital ağrı, sıcaklık, dokunma hissi ve mesane dolumu ve işemenin bilinçli farkındalığı gibi duyuusal süreçlerde

yer aldığı düşünülmektedir. Duyusal korteks, spinotalamik kanal aracılığıyla idrar kesesinin dolum durumu hakkında sürekli olarak bilgilendirilir.

İnnervasyon

Üç sinir grubu (sakral parasempatik, torakolomber sempatik ve somatik sinirler) mesaneyi innerve eder. Bu sinirler torakolomber ve sakral spinal seviyelerden çıkan efferent ve afferent aksonlardan oluşur. Mesanenin kontrolü, istemli somatik sinir sistemi ile istemsiz olarak çalışan otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümleri arasındaki etkileşime iyi bir örnek teşkil eder.

Genel olarak, idrar depolama sempatik sinir sisteminin bir fonksiyonuyken, işeme parasempatik sinir sisteminin bir fonksiyonudur. Somatik sinir sistemi, dış idrar sfinkterinin kontrolünden sorumludur ve mesane fonksiyonunun istemli kontrolüne izin verir.

Miksiyon döngüsünün temel süreci ve ilgili periferik sinir yolları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- İdrarın depolanması (detrusor gevşemesi ve internal sfinkter kasılması), T10-L2 seviyesinde omurilikten kaynaklanan hipogastrik sinir yoluyla iletilen uyarılar yoluyla sempatik kontrol altındadır. Hipogastrik sinirdeki sempatik sinir lifleri noradrenalin salgılar, bu da mesaneyi gevşetmek için detrusor kasındaki β 3-adrenerjik inhibitör reseptörleri ve üretra ve mesane boynundaki α -adrenerjik eksitatör reseptörleri aktive eder.
- İşemenin istemli olarak başlaması somatik sinir sisteminin kontrolü altındadır ve omurilikte S1-S4 seviyesinde Onuf çekir-

değinden çıkan pudendal sinir aracılığıyla gerçekleşir. Pudendal sinir, dış üriner sfinkterin (çizgili pelvik taban kaslarının bir parçası olan) istemli olarak gevşetilmesiyle sorumludur.

- Mesanenin boşaltılması (detrusor kasılması ve düz sfinkter gevşemesi) S1-S4 seviyesinde omurilikten kaynaklanan pelvik sinir yoluyla parasempatik kontrol altındadır. Parasempatik sinir lifleri- pelvik sinir yoluyla - hem kolinerjik (ACh) hem de adrenerjik olmayan, kolinerjik olmayan iletiler salgılar. Kolinerjik iletim, insan mesanesinde detrusor kasılmasına ve bunun sonucunda idrar akışına neden olan başlıca uyarıcı mekanizmadır. Bu etkiye esas olarak M3 muskarinik reseptör aracılık etmesine rağmen mesane düz kası M2 reseptörlere de sahiptir. Kolinerjik olmayan uyarıcı iletime detrusor kasındaki P2X pürinerjik reseptörler üzerindeki ATP aracılık ederken, üretral düz kasa inhibisyoncu nitrik oksit (NO) aracılık eder.

Kaynaklar

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA Campbell-Walsh 11th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. P. 1761-1795.
2. EAU Neuro-Urology Guidelines 2023. <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology>.
3. Dmochowski R, Heesakkers J. Neuro-urology. Switzerland: Springer; 2018. P.3-13.
4. Heesakkers J, Chapple C, De Ridder D, Farag F. Practical Functional Urology. Switzerland: Springer; 2016. P.1-19.
5. Cardoza L, Staskin D. Textbook of Female Urology and Urogynecology. FL: Taylor & Francis Group; 2017. P.335-353.
6. Stoffel JT, Dray AV. Urological Care for Patients with Progressive Neurological Conditions. Switzerland: Springer; 2020. P. 17-23.
6. Abrams P. Urodynamics. Third Edition. London: Springer-Verlag; 2005. P. 7-17.
7. Peterson A, Fraser M. Practical Urodynamics for the Clinician. Switzerland: Springer; 2016. P. 1-9.
8. Mosiello G, Del Popolo G, Wen JG, De Gennaro M. Clinical Urodynamics in Childhood and Adolescence. Switzerland: Springer; 2018. P. 3-11.
9. Giancarlo Vignoli. Urodynamics A Quick Pocket Guide. Switzerland: Springer; 2017. P. 1-9
10. Giancarlo V. Urodynamics for Urogynecologists. Switzerland: Springer; 2018. P. 1-17
11. Chapple C, MacDiarmid S, Patel A. Urodynamics Made Easy. Third Edition. Elsevier. 2009. P. 7-19

İşeme Nörofizyolojisi

2

Burhan Coşkun

Giriş

Her ne kadar “işeme” kelime anlamıyla idrarı boşaltma anlamını taşısa da “işeme nörofizyolojisi” kavramı çerçevesinde bu bölümde idrarın mesanede depolama ve boşaltım süreçlerinin nöronal kontrolüne yer verilecektir. Oldukça karmaşık olan ve ciddi bir koordinasyon gereken bu süreçte normal işemenin gerçekleşmesi için birkaç temel gereksinimin karşılanması gerekir. Merkezi ve periferik sinir sistemleri sağlam ve işlevsel olmalıdır. Beyin, omurilik ve periferik sinirler, mesane fonksiyonunun depolama ve işeme aşamalarını dengelemek için koordine bir şekilde çalışmalıdır. Mesanenin yapısal olarak uygun bir kompliyansa sahip olmalı ve kasılabilme yeteneği yerinde olmalıdır. İnternal ve eksternal sfinkterler depolama fazı sırasında kapalı bir durumu korumalı ve ardından idrarın geçmesine izin vermek için işeme sırasında uygun şekilde gevşeyebilmelidir. Mesane duvarındaki duyu reseptörler, sinir sistemine mesane doluluğuna ilişkin doğru bilgi sağlamalıdır. Detrusor ve üretral sfinkterler,

miksiyon sırasında detrusorun kasıldığı ve sfinkterlerin gevşediği koordineli bir şekilde çalışmalıdır. Çıkımda herhangi bir obstrüksiyon olmamalıdır. Tüm bunlarla birey, işeme ihtiyacını fark edebilecek bilişsel yeteneğe ve uygun bir zaman ve yerde işemeyi kontrol edip başlatabilecek sosyal farkındalığa sahip olmalıdır. Normal işeme bu unsurların hassas etkileşimine dayanır ve bu sistemin herhangi bir bölümündeki bozulma çeşitli işeme işlev bozukluklarına yol açabilir ¹⁻³.

Mesane Fonksiyonları

Mesane iki ana fonksiyona hizmet eder: idrarın depolanması ve boşaltılması. Depolama aşamasında, detrusor artan idrar hacimlerini karşılamak için gevşek kalırken, internal ve eksternal sfinkterler kontinansı sağlamak için kontrakte durumdadır. Bu mekanizma detrusor kasını gevşek tutan sempatik sinir sistemi tarafından desteklenir ¹.

Boşaltma aşamasında, belirli bir idrar hacmine ulaşıldığında ve birey boşaltmaya hazır olduğunda, merkezi sinir sistemi parasem-

patik sinir sistemine detrusor kasını kasılması için sinyal verir. Eş zamanlı olarak sfinkterler gevşer. Bu koordineli eylem idrarın mesaneden üretra yoluyla vücut dışına atılmasını mümkün kılar. Mesanenin bu iki mod (depolama ve boşaltma) arasında geçiş yapabilmesi normal işeme için gereklidir¹⁻³.

İnternal ve eksternal sfinkterlerin rolleri idrar depolama ve miksiyon süreçlerinde oldukça önemlidir. İnternal sfinkter, otonom sinir sisteminin kontrolü altında istemsiz olarak çalışan bir düz kastır. Depolama fazı sırasında hipogastrik sinir yoluyla sempatik çıkış, internal sfinkterin düz kası üzerindeki alfa-1 adrenerjik reseptörlere bağlanarak kasılmasına ve idrarı mesanede tutmasına neden olan norepinefrin salgılar. Boşaltma kararı verildiğinde, pelvik sinirler yoluyla parasempatik aktivasyon asetilkolin ve nitrik oksit salınımına yol açar, bu da iç sfinkterin gevşemesini sağlayarak idrarın posterior üretraya akmasına izin verir. Eksternal sfinkter çizgili kastan oluşur ve istemli kontrol altındadır, bu da somatik sinir sistemi tarafından, özellikle pudental sinir yoluyla innerve edildiği anlamına gelir. Bu sfinkter somatik motor nöronlar tarafından tonik kasılma durumunda tutulur ve idrar kontinansını desteklemeye yardımcı olur. Miksiyonun başlatılması sırasında, frontal lobdan gelen istemli sinyaller pudental sinirin ateşleme hızını azaltarak dış sfinkter kasının gevşemesine ve idrarın geçişine olanak sağlar¹⁻³.

Üretranın Rolü

Üretra, alt idrar yolu sisteminin bir parçası olarak idrarın hem depolanmasında hem de atılmasında çok önemli bir rol oynar. Birincil

işlev olarak idrarın vücuttan çıktığı son geçit olarak hizmet eder. Miksiyon sırasında idrarı mesaneden eksternal üretral meaya taşır¹⁻⁴.

Üretra, intrinsik sfinkterik mekanizması aracılığıyla idrar kontinansına katkıda bulunur. Üretra istirahat halindeyken katlanmış olan üretral mukoza, koaptasyon sağlayarak inkontinansı önler. Üretranın bu işlevleri etkili bir şekilde yerine getirebilmesi, periüretral alan ile birlikte bütünlüğüne, çevresindeki kas sistemine ve sfinkterlerini kontrol eden nöral yollarına bağlıdır. Üretral yapı veya işlevdeki herhangi bir anormallik, idrar kaçırma veya obstrüksiyona yol açabilir⁴.

Nöral Kontrol Mekanizmaları

Alt üriner sistemin nöral kontrolü frontal korteks, anterior singulat ve hipotalamusun oluşturduğu üst merkez, afferent ve efferent yolların oluşturduğu spinal yol ve sempatik, parasempatik, somatik sinirlerin oluşturduğu periferik sinirlerin kordine çalışması sonucu gerçekleşir⁵.

Frontal lob mesane boşaltımının istemli kontrolü için gerekli olan üst düzey işlevlerde yer alır. Frontal lob, özellikle de prefrontal korteks, idrara çıkmayı başlatma veya ertelemeye yönelik bilinçli karardan sorumludur. Pontin miksiyon merkezi (PMC) tarafından yönetilen miksiyon refleksinin inhibe edilmesine yardımcı olarak ne zaman idrara çıkılacağı konusunda istemli kontrol sağlar. İşeme için uygun zaman ve yeri belirlemek için gereken planlama ve muhakeme konusunda görevlidir. Aynı zamanda mesane dolarken işeme ihtiyacının öngörülmesinde de rol oynayabilir⁶. Frontal lobdaki hasar veya işlev bozukluğu, mesane kontrolünün bu

yönleriyle ilgili sorunlara yol açarak inkontinans ile sonuçlanabilir. Bu durum genellikle travmatik beyin hasarı, inme veya kognitif disfonksiyon gibi frontal lobu etkileyen nörolojik bozukluklarda görülür⁷.

Pons, genellikle pontin işeme merkezi (PMC) veya Barrington çekirdeği olarak adlandırılan yapı aracılığıyla miksiyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. PMC, beyin ve alt üriner sistem arasında tıpkı bir röle istasyonu gibi görev görür ve idrar sfinkterlerinin ve mesanenin faaliyetlerini koordine etmekten sorumludur⁵. Pons, üretral sfinkterler gevşerken mesanenin detrusor kasının kasılmasını sağlayarak verimli işemeye izin verir. Miksiyon refleksinin başlatılmasında rol oynar. Belirli bir mesane distansiyonu eşliğine ulaşıldığında, mesane gerilme reseptörlerinden gelen afferent sinyaller PMC'ye iletilir. PMC refleks olarak miksiyonu başlatabilirken, eylemi daha yüksek beyin merkezleri, özellikle de frontal lob tarafından inhibisyona tabidir ve miksiyonun zamanlaması üzerinde gönüllü kontrole izin verir. PMC, aldığı duysal girdiyi ve serebral korteksten gelen sinyallere bağlı olarak depolama ve eliminasyon durumları arasında geçiş yapan bir anahtarlama mekanizması görevi görür. PMC'deki hasar veya lezyonlar, detrusor sfinkter dissinerjisine yol açarak üst üriner sistem hasarına sebep olabilirler⁸.

Spinothalamik yollar hem beyinden mesaneyeye ve sfinkterlere sinyal gönderen efferent lifleri hem de mesaneden beyne geri duysal bilgi gönderen afferent lifleri içerir⁵.

Afferent Yollar

Afferent yollar, mesane doluluğunun hissedilmesi ve bilinçli işeme isteğine yol açan ref-

leksin başlatılması için görev yaparlar. Mesane doldukça, mesane duvarı içindeki gerilme reseptörleri dolumu algılar. Bu reseptörler detrusor ve ürotelyum içinde bulunur. Germe reseptörleri pelvik sinirler aracılığıyla spinal korda doğru afferent sinyaller gönderir. Bu sinyaller merkezi sinir sistemini dolgunluk seviyesi hakkında bilgilendirir. Omuriliğe girdikten sonra bu duysal sinyaller spinal yollardan, özellikle de spinobulbospinal kandan beyne yükselir^{5,6}. Bu sinyaller için kritik bir aktarım noktası, duysal bilgileri entegre eden ve diğer beyin merkezleriyle koordine eden PMC'dir. Sinyaller daha sonra serebral kortekse, özellikle de insula ve prefrontal kortekse iletilir ve burada idrar yapma dürtüsü olarak algılanır. Bu afferent sinyaller, sonunda detrusor kasılmasına ve işemeye izin vermek için sfinkterlerin gevşemesine yol açacak efferent (motor) yollarla koordine edilmelidir^{5,6}.

Periferik kontrol, mesane ve internal sfinkterin istemsiz hareketlerini düzenleyen otonom sinir sistemini (sempatik ve parasempatik) ve istemli eksternal sfinkteri kontrol eden somatik sinir sistemini içerir^{5,6}.

Afferent sinyalizasyondaki bozulmalar, aşırı aktif mesane, idrar kaçırma veya idrar retansiyonuna yol açan his eksikliği dahil olmak üzere bir dizi mesane bozukluğuna neden olabilir⁶. Miyelinli A lifleri aksonu izole eden ve elektriksel uyarıların daha hızlı iletilmesini kolaylaştıran yağlı bir tabaka olan miyelin kılıflı kaplı sinir lifleridir. Tipik olarak motor kontrol, dokunma ve basınç hissi gibi sinyallerin hızlı iletilmesinde rol oynar. Miksiyon bağlamında, miyelinli A lifleri mesanenin gerilme reseptörlerinden gelen duysal bilgiyi omuriliğe hızlı bir şekilde taşıyarak

mesanenin doluluk hissine ve ilk işeme isteğine katkıda bulunur. Miyelinsiz C lifleri ise miyelin kılıfından yoksundur ve uyarıları miyelinli liflere kıyasla daha yavaş iletir. Genellikle ağrı, sıcaklık ve kaşıntı ile ilgili sinyaller taşırlar^{5,6}. Mesane içinde, miyelinsiz C lifleri inflamasyon veya enfeksiyon gibi patolojik koşullar altında aktif hale gelebilir ve aciliyet ve ağrı hissinden sorumlu olabilir⁹.

Efferent Yollar

Efferent yollar, merkezi sinir sisteminden kaynaklanan ve idrara çıkmayı kontrol etmek için mesane ve üretral sfinkterlere giden motor sinyallerdir. Miksiyonun başlatılması beyinde başlar, motor korteks tarafından uygulanan istemli kontrol ile beyin sapından, özellikle de pontin miksiyon merkezinden (PMC) gelen sinyallerle kolaylaştırılır. PMC'den gelen efferent sinyaller omurilikten mesaneyi ve sfinkterleri innerve eden nöronlara doğru ilerler. Detrusora giden efferent sinyaller, sakral omurilikten (S2-S4 seviyeleri) çıkan pelvik splanknik sinirler yoluyla ilerler. Bu sinirler mesane kasılmasını uyaran parasempatik lifler taşıyır. Hipogastrik sinirler torakolomber bölgeden (T10-L2) internal üretral sfinktere sempatik lifler taşıyarak miksiyon sırasında gevşemesine katkıda bulunur. Eksternal sfinkter, sakral omurilikteki Onuf çekirdeğinden somatik motor lifleri taşıyan pudental sinir tarafından kontrol edilir. Bu sinir sfinkter üzerinde istemli kontrol sağlar. Mesanenin boşalması için efferent sinyaller detrusor kasının kasılmasına neden olur. Buna asetilkolin salınımı ve muskarinik reseptörlerin aktivasyonu aracılık eder. Muskarinik reseptör alt tiplerinden M3 bu etkiden asıl sorumlu

olandır. Eş zamanlı olarak üretral sfinkterlerde de gevşeme olmalıdır. Parasempatik lifler internal sfinkterin gevşemesine neden olurken, eksternal sfinkterin istemli gevşemesine pudental sinir aktivitesinin inhibisyonu aracılık eder. Efferent sinyalizasyonda bozulma inkontinansa veya retansiyona yol açabilir¹⁰.

Dolum Dinamikleri ve İdrar Hissi

Mesane dakikada yaklaşık 0.5 ila 1 mililitre hızla dolar ve ilk mesane dolum hissi tipik olarak hacim yaklaşık 150 santimetre küpe ulaştığında yaşanır, bu da tipik bir yetişkin için toplam mesane kapasitesinin kabaca üçte biridir. Çok fazla rahatsızlığa neden olmayan ve kolayca göz ardı edilebilen hafif bir histir. İlk boşaltma isteği, mesane yaklaşık %60-75 oranında dolduğunda fark edilir. Bu noktada, koşullar uygunsa kişi idrarını yapabilir, ancak gerekirse işemeyi geciktirebilir. Güçlü idrar hissi, mesane %90'dan fazla dolu olduğunda ortaya çıkar. Ertelenmesi zor olan ısrarlı bir idrar yapma isteğini temsil eder, ancak idrar kaçırma korkusu yoktur. Dolum sırasında detrusor basıncı (Pdet) 15 cm H₂O'yu geçmemelidir¹¹.

Mesane kompliyans mesane içi basınçta önemli bir artış olmadan artan idrar hacimlerini barındırma yeteneğini ifade eder. Bu özellik normal idrar depolaması için çok önemlidir ve mesane duvarındaki düz kas ve bağı dokusunun pasif viskoelastik özelliklerinden etkilenir. Dolum fazı sırasında, detrusor kas demetleri yeniden düzenlenir ve bu da kas normal uzunluklarının dört katına kadar gerilmesini sağlar. Detrusor kasının bu yeniden düzenlenmesi ve esneme kabiliyeti, idrar hacmi arttıkça düşük mesane basıncını

korumak için gereklidir. Düşük kompliyans, küçük hacimli idrarda bile yüksek mesane basınçlarına yol açabileceğinden ve bu da potansiyel böbrek hasarına, inkontinansa veya diğer alt üriner sistem semptomlarına neden olabileceğinden, kompliyans mesane fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir faktördür ¹².

Mesane yavaş yavaş idrarla dolarken, çeşitli eşiklerde farklı duyumlar kapasitesini gösterir. İlk mesane dolum hissi tipik olarak mesane toplam kapasitesinin yaklaşık %35-40'ına ulaştığında ortaya çıkar, bu genellikle rahatsızlığa neden olmayan ve genellikle göz ardı edilebilen bir seviyedir. Dolum mesane kapasitesinin yaklaşık %60-75'ine ilerledikçe, ilk bilinçli işeme isteği ortaya çıkar; bu, kişinin uygunsa işlemeyi seçebileceği noktadır, ancak önemli bir rahatsızlık duymadan işlemeyi geciktirme olasılığı da vardır. Mesanenin doluluk oranı %90'ı aştığında, güçlü ve ısrarlı bir idrar yapma dürtüsü belirgin hale gelir ve kişiyi, istemsiz bir sızıntı riski olmasına rağmen, kendini rahatlatmak için acil bir fırsat bulmaya zorlar. Mesane hissini bu aşamaları, bireyin işlemek için uygun zaman ve yerleri seçerek kontinans ve sosyal kontinans sürdürmesini sağlamada kritik öneme sahiptir ^{11,13}.

Mesane fonksiyonunun depolama fazı sırasında, koruma refleksi (guarding refleksi) kontinansın korunmasında çok önemli bir rol oynar. Bu refleksi, hipogastrik pleksusun uyarılmasıyla elde edilen mesane çıkım basıncında bir artış ve ardından proksimal üretral basınçta bir artış ile karakterize edilir. Ek olarak, pudendal sinir dış üretral sfinkterin kasılmasını tetikler ve böylece mesane çıkışının kapanmasını güçlendirir ¹⁴.

Normal işeme sırasında mesane, idrar depolamaya elverişli olan yaklaşık 10 cm H₂O'luk düşük bir iç basınç durumunda başlar. Bu aşamada mesane boynu, genellikle 70 cm H₂O civarında yüksek bir dirençle sıkıca kapanarak kontinansı sağlar. İdrar yapmaya başladığında, mesanenin iç basıncı idrarın dışarı atılmasını sağlamak için 20-30 cm H₂O'ya yükselir. Eş zamanlı olarak, mesane boynundaki direnç, mesane iç basıncına uyacak şekilde önemli ölçüde azalır ve böylece idrarın dışarı doğru akışını kolaylaştırır. Bu süreç, detrusor kasılması ve mesane boynunun gevşemesi arasındaki koordineli etkileşimi gösterir ve idrarın etkili bir şekilde atılması için çok önemlidir ¹⁰.

İşeme Dinamikleri

İdrar yapma sırasında, tipik olarak, üretra içindeki basınç sabit kalır ve miksiyon başladıktan sonra bunu sürdürmek için gereken minimum çaba ile tutarlı bir idrar akışına izin verir. Basıncı sabit tutmak için detrusor kas liflerinin uzunluğu giderek kısalır. Bu kısalma, idrarı mesaneden üretra yoluyla dışarı atmak için gerekli basıncı sürdüren uyumlu bir kasılmadır. Bu mekanizma, verimli ve etkili işeme için gereklidir ve sürecin bir kez başlatıldığında çok az bilinçli çaba gerektirmesini sağlar ^{15,16}.

Miksiyonun sonunda, idrar akışının kesilmesine mesaneden gelen afferent uyarılarda azalma eşlik eder. Eş zamanlı olarak, proksimal üretra içindeki gerginlik ve sürtünmeyi algılayan duyuşal reseptörler de deşarjlarını azaltır. Bu değişiklikler beyindeki işeme merkezlerine mesanenin boşaltıldığı sinyali verir. Buna yanıt olarak, işeme merkezleri

vücudun durumunu bekleme veya dolum aşamasına geri döndürerek mesaneyi tekrar idrar depolamaya hazırlar. Bu geçiş, idrar döngüsünün kritik bir bileşenidir ve mesanenin yeniden dolum sürecine başlamak için işeme sonrası bir dinlenme dönemine girmesini sağlar^{15,16}.

Kaynaklar

- Hill WG. Control of Urinary Drainage and Voiding. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(3):480-492.
- Vaughan CW, Satchell PM. Urine storage mechanisms. *Prog Neurobiol*. 1995;46(2-3):215-237.
- Ikeda Y. Neurophysiological control of urinary bladder storage and voiding—functional changes through development and pathology. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(5):1041-1052.
- Shah AP, Mevcha A, Wilby D, et al. Continence and micturition: An anatomical basis. *Clinical Anatomy*. 2014;27(8):1275-1283.
- Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):453-466.
- Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: Evidence from functional brain imaging. *Neurourology and Urodynamics*. 2008;27(6):466-474.
- Andrew J, Nathan PW. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. *Brain*. 1964;87(2):233-262.
- De Groat WC, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 130. Elsevier; 2015:61-108.
- Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology*. 2003;62(5):3-10.
- Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):935-986.
- Eastham JE, Gillespie JI. The concept of peripheral modulation of bladder sensation. *Organogenesis*. 2013;9(3):224-233.
- Wyndaele JJ, Gammie A, Bruschini H, et al. Bladder compliance what does it represent: Can we measure it, and is it clinically relevant? *Neurourology and Urodynamics*. 2011;30(5):714-722.
- De Wachter SG, Heeringa R, Van Koevinge GA, Gillespie JI. On the nature of bladder sensation: The concept of sensory modulation. *Neurourology and Urodynamics*. 2011;30(7):1220-1226.
- Park JM, Bloom DA, McGuire EJ. The guarding reflex revisited. *British Journal of Urology*. 1997;80(6):940-945.
- Bhatia NN. Dynamics of voiding in women: Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2000;12(5):383-386.
- Riehmman M, Bayer WH, Drinka PJ, et al. Position-related changes in voiding dynamics in men. *Urology*. 1998;52(4):625-630.

Ferhat Keser, Ahmet Tahra

Giriş

Nöroürolojik disfonksiyon, birçok nörolojik bozukluk sonucu oluşmaktadır. Lezyonun nörolojik akstaki yeri, alt üriner sistem disfonksiyonunun (AÜSD) şeklini belirler (1). En kabul edilen sınıflamalardan biri, nörolojik lezyonun yerine bağlı olarak yapılan sınıflamadır (2). Altta yatan nörolojik bozukluğun prevalansı ve insidansı hakkındaki veriler, hastalığın evresindeki değişiklikler, hasta sayısının sınırlı olması ve genelde düşük kanıt düzeyinde çalışmalar olması nedeniyle çok fazla değişiklik göstermektedir. Bu nedenle dünya çapında kesin rakamları tahmin etmek zordur. Nörojenik AÜSD, pek çok nörolojik hastalık ya da yaralanma sonucu görülmektedir. Bu bölümde sıklıkla görülen nörolojik hastalıkların epidemiyolojisi ayrıntılı olarak verilecektir.

Multiple Skleroz

Multiple skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) en sık nöroinflamatuvar bozukluğudur.

MS hastalarında, santral ve periferel sinir sistemi arasındaki nöral entegrasyonun bozulması sonucu AÜSD gelişmektedir. SSS'nin belirli bölgelerindeki lezyonlarda (ensefalik, spinal suprasakral bölgeler), üriner semptom gelişme olasılığı daha yüksek olabilir (3). AÜSD, genellikle tanıyı takip eden ilk 10 yıl içinde fark edilir ve hastanın sakatlık düzeyi kötüleştikçe AÜSD artma eğilimindedir (4). MS tanılı hastaların sadece %10'unda, hastalık başlangıcında AÜSD görülmekte olup; 10 yıldan fazla süredir hastalığı olanların %80'inden daha fazlasında en az bir AÜSD gelişmektedir (5). MS hastalarında, depolama semptomları %37-%99 oranında, boşaltım semptomları %34-%79 oranında bildirilmektedir (6). MS hastalarının %50 ila %90'ında mesane aşırı aktivitesi, %20 ila %30'unda detrüsrör arefleksisi gelişebilir (3). AÜSD, MS tanılı hastalarda günlük aktivitede önemli sınırlamalara yol açabilir. Aciliyet hissi ve yetişememe şeklinde idrar kaçırma, en rahatsız edici semptomlar olarak düşünülmektedir (7). Boşaltım semptomları, genellikle

detrüsör sfinkter dissinerjisi ve/veya detrüsör mesane boynu dissinerjisine ikincil olarak görülmektedir. MS tanılı erkeklerin %59'unda ve kadınların %51'inde hem depolama hem de boşaltım semptomları olduğu bildirilmiştir (4, 8). Bu hastalarda mesane semptomları sıklıkla yanlış yönetilebilmektedir. Bunun sonucunda üriner retansiyon ve idrar yolu enfeksiyonu gelişmektedir. AÜSD'nin erken ve doğru değerlendirilmesi, üst üriner sistemi korumak, hastalık yönetimini optimize etmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için oldukça önemlidir (3).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH), ağırlıklı olarak motor semptomlarla ilişkili ekstrapiramidal nörolojik bir sendrom olarak ortaya çıkar (3). Bununla birlikte parkinsonizmde, motor semptom dışı belirtiler de saptanmıştır ve üriner semptomlar bunlardan biridir (9). İPH'da otonomik yetmezliğin bir göstergesi olarak AÜSD %38-%71 arasında bildirilmiştir (10). Bu hastalarda, depolama semptomları (sık idrara gitme [frequency], aciliyet hissi [urgency], sıkışma tipi idrar kaçırma [urge inkontinans]) %57-%83 oranında; boşaltım semptomları (idrara akımında zayıflık, idrara başlarken bekleme [hesitancy], tam boşaltamama) %17-%27 oranında görülmektedir (9). Çoğu hastada AÜSD, motor semptomlar ortaya çıktıktan sonra görülür. AÜSD, hastalık süresinden ziyade nörolojik bozukluk oranı arttıkça artma eğilimindedir (11). Yine bu hastalıkta da üriner işlev bozukluğu fark edilmez ve düzeltilmez ise, hastanın böbrek işlevi ve uzun vadede genel sağlığı tehlikeye girebilir. İPH'da AÜSD semptomları; idrar yolu enfeksi-

yonu, diyabet ve iyi huylu prostat büyümesi gibi eş zamanlı var olan hastalıkların sonucu olabilir ve bu durum doğru teşhisi zorlaştırabilir. Doğru tanı, İPH'da AÜSD yönetiminin anahtarıdır, bunun için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (11). İPH'da detrüsör aşırı aktivitesi, %51-%58 oranında görülmektedir. Basınç-akım çalışmasında, en sık bildirilen ürodinamik bulgu, detrüsör yetersiz aktivitesidir (%50). Nokturi, en sık görülen üriner semptomdur (>%60). Detrüsör sfinkter dissinerjisi tanısı hastaların %8'inde bulunmuştur (12). İdrar kaçırma, AÜSD yanı sıra hareket kısıtlılığı ve motor becerilerde zayıflığa bağlı fonksiyonel sebeplerle de olabilir.

Multisistem Atrofi

Multisistem atrofide (MSA), AÜSD hastalığının erken dönemlerinde, genellikle nörolojik belirtilerden ve hatta ortostatik hipotansiyondan önce ortaya çıkar (13). İdrar kaçırma ve idrara sık çıkma; hastalığın erken dönemlerinde detrüsör aşırı aktivitesine bağlı olarak görülür. Hastalık ilerledikçe, mesanenin tam boşalamaması ve idrar retansiyonu baskın özellik haline gelir (14). Kateterizasyon gerektiren üriner retansiyon; hastalığın başlangıcından itibaren 5 yıl içinde %14 olarak rapor edilmektedir (15). MSA hastalarında ilk başvuruda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvurma oranı %18 civarında bildirilmiştir. İlk başvuruda AÜSS sorgulandığında, %96'sında bu şikayetlerin olduğu, detrüsör aşırı aktivitesinin %56, detrüsör sfinkter dissinerjisinin %45 oranında olduğu bildirilmiştir (13). Bu hastalarda, mesane çıkımı tıkanıklığı için cerrahi geçirmemiş erkeklerde video-ürodinami çalışmalarında mesane boynunun

açık görülmesi, mesane boynunun sempatik denervasyonunu düşündürür (16).

Spinal Kord Yaralanması

Ülkeler arasında, aynı ülke içinde kentsel ve kırsal bölgeler arasında spinal kord hasarının etkenlerinde önemli farklılıklar görülmektedir. Genel olarak insidans, yılda 12-65 vaka/milyon olarak rapor edilmektedir (17). ABD'de 2016'da yapılan güncel çalışmada, 314 milyonluk popülasyonda yıllık insidans yaklaşık 54 vaka/milyon veya yılda yaklaşık 17000 yeni vaka olarak göstermektedir. Yıllık insidans (milyonda kişi sayısı) ülkelere göre değişiklik göstermektedir: Japonya'da 27, İsviçre'de 13.4, Fransa'da 12.7, Güney Afrika'da 16.7'dir (2). AÜSD, spinal kord hasarı olan hastalarda, hasar gelişimi sonrası ilk 1 yıl içinde yaklaşık %81 oranında görülmektedir (18). Alabama'da Ulusal Spinal Kord Yaralanması İstatistik Merkezi verilerine göre: yılda 12000 yeni vaka görülmekte ve bu vakalarda erkek:kadın oranı 4:1'dir. Yaralanma sırasında ortalama yaş 40, en sık yaralanma şekli kısmi tetrapleji (%30), ardından sırasıyla tam parapleji (%25,6), tam tetrapleji (%20,4) ve kısmi paraplejidir (%18.5) (2). Önceki yıllarda spinal kord yaralanmalarında en sık ölüm nedeni böbrek yetmezliği iken, günümüzde en sık sebepler: pnömoni, pulmoner emboli ve sepsistir (2).

Spinal kord hasarı, Uluslararası Spinal Kord Topluluğu (ISCOS) tarafından tanımlandığı gibi travmatik ve travmatik olmayan sebeplere bağlı olabilir (19). Çalışmalara göre travmatik spinal kord yaralanması, yaş olarak iki pik göstermektedir. İlk pik, 15-29 yaş arasında genç erkeklerde; ikinci pik, yaşlı erişkinlerde (çoğu 65 yaş ve üzeri kadınlar) görülmektedir. (20). Travmatik yaralanmalar için

en sık görülen etken trafik kazaları, ardından özellikle yaşlı popülasyon için düşmelerdir (23). Travmatik olmayan yaralanmalarda etken, insidans ve prevalans istatistikleri çok farklılık göstermektedir. Hindistan'da prevalans 2130/milyon iken Kanada'da prevalans 1120/milyondur. Gelişmekte olan ülkelerde en sık sebep, enfektif etkenler (tüberküloz ve Human Immunodeficiency Virus), gelişmiş ülkelerde en sık sebep, dejeneratif ve neoplastik etkenler olarak görülmektedir (24).

Travmatik beyin yaralanması olup geçici komaya giren hastalar üzerine yapılan çalışmada; %85.9 hastada üriner semptomlar, %61.2 hastada aşırı aktif mesane semptomları, %14.3 hastada boşaltım semptomları ve %24.5 hastada her iki semptomun bir arada olduğu bildirilmiştir (21). Travmatik spinal kord yaralanmalarında ise, suprasakral yaralanması olan çoğu hasta (%94,9), detrüsr sfinkter dissinerjisi olsun veya olmasın, detrüsr aşırı aktivitesi göstermiştir. Sakral yaralanması olan hastaların %14.3'ünde ve kombine suprasakral ve sakral yaralanması olan hastaların %69.7'sinde detrüsr aşırı aktivitesi bildirilmiştir. Suprasakral yaralanmaların %3.1'inde akontraktilite gösterilmiştir ve bu hastaların hepsinde lomber yaralanma mevcuttur. Sakral yaralanmalarda akontraktilite %85.7, kombine suprasakral ve sakral yaralanması olan hastalarda akontraktilite %27.3 oranında gösterilmiştir (22).

Spina Bifida

Dünya genelinde görülme sıklığı 1000 doğumda 0.3-4.5 olarak tahmin edilen yaygın bir nörolojik anomalidir (25). Bu bozukluk, doğum öncesi folat eksikliği ile ilişkilidir ve ABD'de devlet tarafından gıdalara zorunlu

folat takviyesi getirilmesi sonrası spina bifida insidansı azalmıştır (26). Spina bifidalı çocukların %90'ından fazlasında AÜSD olduğu bildirilmiştir. Disfonksiyon anne karnında başlar ve semptomlar genellikle doğumdan hemen sonra ortaya çıkar. Bazen yetişkin döneme kadar gecikebilir. Ürodinamik çalışmada en sık görülen bulgular; detrüör aşırı aktivitesi, detrüör aktivitesinde azalma veya düşük kompliyans, detrüör sfinkter dissinerjisi, fiks eksternal üretral sfinkterdir. Genç kişilerde, gergin omurilik (tethered kord) nedeniyle ileri yaşlarda AÜSD gelişebilir (10).

Kauda Ekuina Sendromu

Kauda ekuina sendromunda, detrüör kontraksiyonlarının azalması veya olmaması (akontraktilite) sıklıkla görülür. Hastalarda, mesane dolgunluğu hissinin azalması, istemli olarak işemeyi başlatamama ve taşma şeklinde idrar kaçırmaya kadar varabilen mesane distansiyonu bulguları görülmektedir. İlk 48 saat içinde cerrahi müdahale ile kaybedilen mesane fonksiyonunun 2 yılda geri kazanılma olasılığı %70 iken, müdahale süresinin uzaması ile bu oran %40'a düşmektedir. Zamanında müdahale edilen hastaların %90'a yakını, 5 yıl içinde kaybedilen mesane fonksiyonunu geri kazanabilmektedir (27). Bazı hastalarda detrüör aşırı aktivitesi meydana gelebilir. Bunun nedeni, periferik postganglionik nöronların zarar görmemesi nedeniyle oluşan "mesane desantralizasyonu" olabilir (10).

Diyabetes Mellitus

Diyabetik mesane disfonksiyonu, hem depolama hem de boşaltım semptomlarını içeren

bir klinik durumdur. İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda AÜSD prevalansının %43 ile %87 arasında, oral hipoglisemik ajan kullananlarda bu oranın %25 civarında olduğu tahmin edilmektedir (28, 29). Diyabetik hastalarda görülen ürodinamik bulgular; detrüör aşırı aktivitesi (%55), detrüör kontraktilesinde azalma (%23), mesane duyusunda artış (%14), rezidü idrarda artış ve mesane duyusunda azalmadır (12). Diyabetiklerde yetişememe şeklinde idrar kaçırmaya riski %40-%80, taşma şeklinde idrar kaçırmaya riski ise %30-%80 arasında bildirilmektedir (30).

Demans

İdrar kaçırmaya, demans hastalarında en sık görülen semptomdur (%11-%93) (31). İdrar kaçırmaya, sadece detrüör aşırı aktivitesinden değil, aynı zamanda bilişsel ve davranışsal problemlerden, ürolojik komorbiditelerden ve hareket kısıtlılığından kaynaklanabilir (10). Demans hastalarında, yetişememe şeklinde idrar kaçırmaya %44, fonksiyonel idrar kaçırmaya %25 oranında bildirilmiştir (31). Fonksiyonel idrar kaçırmaya, normal basınçlı hidrosefali, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans ve frontotemporal demansta erken ortaya çıkarken, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığına bağlı demansta geç ortaya çıkar (31). Demans hastalarında idrar kaçırmaya en sık sebebi olan detrüör aşırı aktivitesi, Lewy cisimcikli demansta %92, Alzheimer hastalığında %40 oranında görülmektedir (31).

Serebrovasküler Hastalık

İnme hastalarının yarısından fazlası, inmenin akut fazında idrar kaçırmaya şikayetinde bulunur. Bu hastaların %25'inde, taburculuk

sonrası kaçırma şikayeti devam ederken, %15'inde, 1 yıl sonra dahi idrar kaçırma sebat etmektedir (32). İnkontinans için risk faktörleri: lezyon büyüklüğü, diyabet ve ileri yaş olarak sıralanabilir. Anteromedial frontal lob, periventriküler beyaz madde ve putamen-deki lezyonlar AÜSS ile ilişkilidir. En sık semptomlar; noktüri (%76), aciliyet hissi (%70) ve sık idrara gitmedir (%59) (33). Ürodinami çalışmalarında en yaygın bulgu, detrüör aşırı aktivitesidir. İskemik ve hemorajik inme hastaları arasında kıyaslama yapıldığında; iskemik hastalarda detrüör aşırı aktivitesi %70, detrüör aktivite azlığı %29 oranında görülürken, hemorajik hastalarda detrüör aşırı aktivitesi %35, detrüör aktivite azlığı %65 oranında gözlenmiştir (34). İnkontinans ile nörolojik bozukluğun şiddeti, hastaneye yatış ve mortalite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (35).

Enfeksiyonlar

Nöral enfeksiyonlarda AÜSD gelişme riskini artıracak ana faktörler: immün yetmezlik, malnütrisyon, diyabet, ileri yaş, transplantasyona bağlı immünsüpresif tedavi alımıdır (36). Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili AÜSD'nin, nörolojik komplikasyonları olan hastaların %16-%45'ini etkilediği tahmin edilmektedir (37). Ayrıca AIDS hastalarında AÜSD, kötü prognoza işaret etmektedir. Varisella-zoster virüsü ile ilişkili AÜSD insidansı %4 olarak rapor edilmiş, kranyal sinir tutulumu olanlar dışlandığında bu oranın neredeyse %9 olduğu gösterilmiştir (38). Anogenital herpes simpleks virüs enfeksiyonu olanlarda AÜSD prevalansı %1'den daha az olduğu bildirilmiştir (39). Pol-

yo myeliti üzerine yapılan bir çalışmada, akut dönemde idrar retansiyonu prevalansı %11 olarak gösterilirken %34 hastada, akut dönem düzeldikten sonra kronik üriner semptomların devam ettiği bildirilmiştir (40).

Kaynaklar

1. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):720-732.
2. Hamid R, Averbeck MA, Chiang H, et al. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol*. 2018;36(10):1517-1527.
3. Ginsberg D. The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder. *Am J Manag Care*. 2013;19(10 Suppl):s191-s196.
4. Pentyala S, Jalali S, Park J, et al. Urologic problems in multiple sclerosis. *Open Androl J*. 2010;2:37-41.
5. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B; GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-928.
6. Amarenco G, de Sèze M, Ruffion A, Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamical evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(5):277-287.
7. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Armstrong EP, Malone DC, Burks J. Lower urinary tract symptom prevalence and management among patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2015;17(1):14-25.
8. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol*. 2016;13(5):275-288.
9. Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):415-424.
10. Panicker JN. Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Semin Neurol*. 2020;40(5):569-579.
11. Kapoor S, Bourdouis A, Mambu L, Barua J. Effective management of lower urinary tract dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Int J Urol*. 2013;20(1):79-84.
12. Dmochowski R, Heesakkers J. *Neuro-Urology*. Switzerland: Springer International Publishing; 2018. p. 68-94.
13. Sakakibara R, Panicker J, Simeoni S, et al. Bladder dysfunction as the initial presentation of multiple

- system atrophy: a prospective cohort study. *Clin Auton Res*. 2019;29(6):627-631.
14. Panicker JN, Fowler CJ. The bare essentials: uro-neurology. *Pract Neurol*. 2010;10(3):178-185.
 15. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it?. *Mov Disord*. 2006;21(6):816-823.
 16. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):600-606.
 17. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med*. 2010;33(4):439-440.
 18. Ku JH. The management of neurogenic bladder and quality of life in spinal cord injury. *BJU Int*. 2006;98(4):739-745.
 19. New PW, Sundararajan V. Incidence of non-traumatic spinal cord injury in Victoria, Australia: a population-based study and literature review. *Spinal Cord*. 2008;46(6):406-411.
 20. Fitzharris M, Cripps RA, Lee BB. Estimating the global incidence of traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2014;52(2):117-122.
 21. Giannantoni A, Silvestro D, Siracusano S, et al. Urologic dysfunction and neurologic outcome in coma survivors after severe traumatic brain injury in the postacute and chronic phase. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(7):1134-1138.
 22. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*. 2000;55(4):490-494.
 23. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol*. 2014;6:309-331. Published 2014 Sep 23.
 24. New PW, Cripps RA, Bonne Lee B. Global maps of non-traumatic spinal cord injury epidemiology: towards a living data repository [published correction appears in *Spinal Cord*. 2014 May;52(5):417]. *Spinal Cord*. 2014;52(2):97-109.
 25. de Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):889-896.
 26. Mourtzinou A, Stoffel JT. Management goals for the spina bifida neurogenic bladder: a review from infancy to adulthood. *Urol Clin North Am*. 2010;37(4):527-535.
 27. Bednar DA. Cauda equina syndrome from lumbar disc herniation. *CMAJ*. 2016;188(4):284.
 28. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior S, Thuroff JW. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urologe A*. 2003;42(12):1556-63.
 29. Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 2):323-326.
 30. Brown JS, Nyberg LM, Kusek JW, et al. Proceedings of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases International Symposium on Epidemiologic Issues in Urinary Incontinence in Women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):S77-S88.
 31. Na HR, Cho ST. Relationship between Lower Urinary Tract Dysfunction and Dementia. *Dement Neurocogn Disord*. 2020;19(3):77-85.
 32. Thomas LH, Coupe J, Cross LD, Tan AL, Watkins CL. Interventions for treating urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD004462. Published 2019 Feb 1.
 33. Tibaek S, Gard G, Klarskov P, Iversen HK, Dehendorff C, Jensen R. Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a cross-sectional, clinical survey. *NeuroUrol Urodyn*. 2008;27(8):763-771.
 34. Han KS, Heo SH, Lee SJ, Jeon SH, Yoo KH. Comparison of urodynamics between ischemic and hemorrhagic stroke patients; can we suggest the category of urinary dysfunction in patients with cerebrovascular accident according to type of stroke?. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29(3):387-390.
 35. Kuchel GA, Moscufo N, Guttmann CR, et al. Localization of brain white matter hyperintensities and urinary incontinence in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(8):902-909.
 36. Kim JH. Textbook of the Neurogenic Bladder. 3rd ed. *Int Neurourol J*. 2015;19(4):295.
 37. Staiman VR, Lowe FC. Urologic problems in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *ScientificWorldJournal*. 2004;4 Suppl 1:427-437. Published 2004 Jun 28.
 38. Chen PH, Hsueh HF, Hong CZ. Herpes zoster-associated voiding dysfunction: a retrospective study and literature review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(11):1624-1628.
 39. Greenstein A, Matzkin H, Kaver I, Braf Z. Acute urinary retention in herpes genitalis infection. Urodynamic evaluation. *Urology*. 1988;31(5):453-456.
 40. Howard RS, Wiles CM, Spencer GT. The late sequelae of poliomyelitis. *Q J Med*. 1988;66(251):219-232.

Sınıflandırma

4

Mehmet Gökhan Çulha

Giriş

Mesane fizyolojisi incelenirken, ilk olarak mesane fonksiyonları sakral işeme merkezinin etkisine göre iki tip olarak ayrılmaktaydı. Bunlardan ilki korunmuş sakral işeme refleksi olan mesane ve diğeri işeme refleksi olmayan mesaneydi[1]. Ardından “refleks mesaneye karşı otonom mesane” terminolojisi gelişti. Başka bir mesane tipi olarak, sıkışma ve sıkışma tipi idrar kaçırma ile kendini gösteren, merkezi inhibisyonun azalmasına neden olan, bir mesane tipi tanımlandı. Bu durum için “inhibe edilmeyen mesane” terimi kullanıldı. Son olarak ise sakral segmentlerin refleks miksiyon merkezi için önemine ilişkin bu kavram izlenerek, lezyonlar supranükleer (=suprasakral), nükleer (=sakral) ve infranükleer (=subsakral) olarak farklılaştırıldı[2].

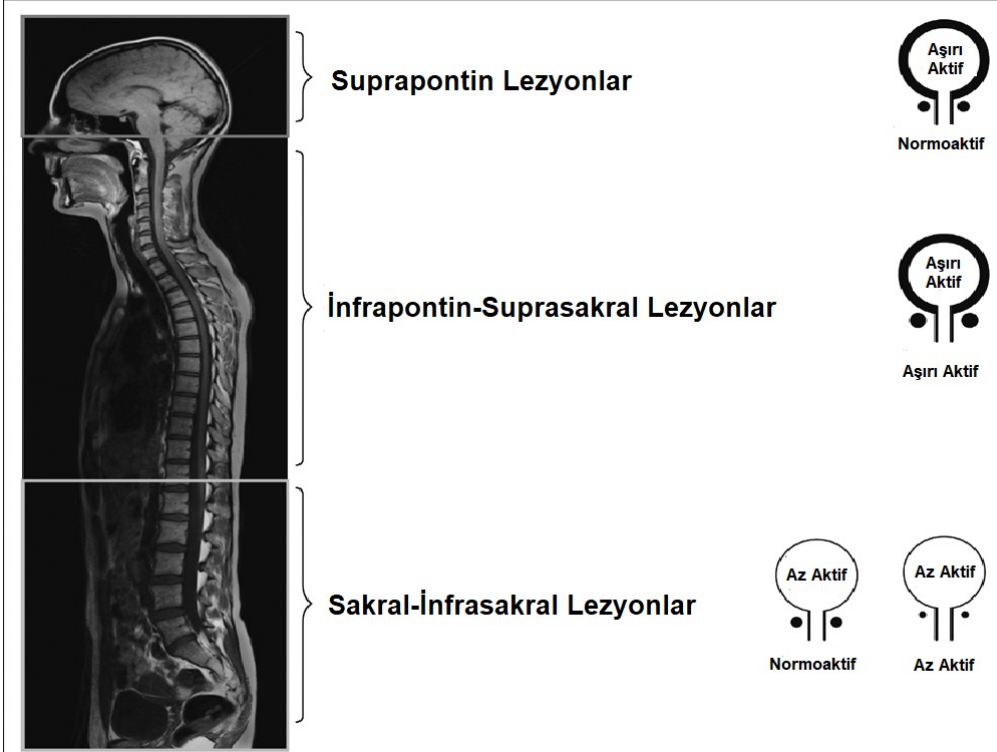
Bu terimler, suprasakral omurilik, beyin sapı ve serebral lezyonlar dahil olmak üzere Üst Motor Nöron Lezyonu (UMNL) ile sakral, subsakral, periferik sinir lezyonları ve karışık lezyonları içeren Alt Motor Nöron Lezyonu (LMNL) arasında ayırım yapmaya izin

vermektedir. Bu önemli bir basitleştirme ve anatomik olarak yanlıştır, bu nedenle alt motor nöron lezyonlarına karşı üst motor nöron lezyonları kategorizasyonu artık desteklenmemelidir. ICI (2017), tam suprasakral lezyonları “distal otonom kord” ve tam sakral/subsakral lezyonları “distal otonom kord olmayan” olarak sınıflandırır[3].

Lezyonların sınıflandırması ve etkileri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 1).

Suprapontin Lezyonlar:

Suprapontin ve pontin lezyonlar, depolama disfonksiyonu sırasında pontin işeme merkezinin üzerindeki serebral merkezlerden azalmış veya eksik inhibisyonu ile karakterize edilir, Ürodinamik olarak fazık veya terminal detrusor aşırı aktivitesi (DO) gözlemlenebilir[4]. Serebral hastalıklara bağlı DO'nun, üst üriner sistem hasarı riskleri, tedavi amaçları ve terapötik stratejiler dahil olmak üzere birçok açıdan suprasakral omurilik lezyonlu DO'dan farklı olduğu unutulmamalıdır.



Şekil 1. Nörojenik detrüsr ve sfinkter disfonksiyonunun modelleri.

Suprapontin lezyonlarda (SPL) detrüsr ve sfinkter arasındaki koordinasyon (sinerji) korunur ve özellikleri şu şekilde özetlenebilir: işeme doğrudur ancak işemenin yeri ve zamanlaması yanlıştır. Bu durum nörojenik lezyonun doğrudan bir sonucu olabilir, aynı zamanda fonksiyonel inkontinansa neden olan bilişsel motor eksikliklerden (demansta olduğu gibi) kaynaklanabilir. Bu nedenle SPL, ponsun (ön beyin veya orta beyin) üzerinde nörolojik bir lezyondur. NLUD, bozulmuş serebral düzenleme ve merkezi inhibisyonla birlikte detrüsrün refleks kasılmasını ve genellikle sinerjistik işeme/mesane boşalmasını içerir. Pontin işeme merkezinin (PMC) korunmasıyla birlikte serebral veya beyin sapı lezyonundan kay-

naklanan lezyonlar, serebrovasküler hastalık, dejeneratif hastalık, hidrosefali, intrakraniyal neoplazmlar, travmatik beyin hasarıdır.

Bu, işemeyi başlatamamaya, mesane boşaltmanın uygun olmayan zamanlamasına, detrüsr aşırı aktivitesine (DO) ve DO inkontinansına yol açabilir.

Pontin Lezyonlar:

Pontin lezyonlar (PL) yaşla nadiren uyumlu olduğundan nadir görülür. Ancak hastalar hayatta kalırsa lezyonun lokalizasyonu ve yaygınlığına göre DO veya detrüsr kontraktile yetersizliği görülebileceği gibi detrüsr-sfinkter-dissinerjisi (DSD) de görülebilir.

Suprasakral Spinal Kord Lezyonları:

Pons/medulla oblongata'nın altında ve sakral kordun üstünde omurilikte yer alan bir lezyon, DSD ile birlikte spinal nörojenik DO bulguları gösterebilir. Klinik olarak inkontinansla birlikte veya inkontinans olmadan kontrol edilemeyen aşırı aktif detrüör kasılmalarına (spinal refleks işeme) yol açan yaygın bir bulgudur[5]. Bu refleks afferent tarafta C lifleri ve büyük olasılıkla NGF tarafından etkilenir. Detrüör kasılmaları depolama fazının erken dönemlerinde ortaya çıkabilir, sıklıkla zayıf şekilde sürdürülür ve DSD ile birlikte yetersiz işemeye neden olur. DSD, alt ve üst üriner sistemde önemli sonuçlar doğuran fonksiyonel bir çıkışı tıkanıklığı yaratır. Bu nedenle SSL suprasakral omurilik ve/veya ponsta nörolojik bir lezyondur. Lezyonlarda sıklıkla işeme sonrası önemli miktarda rezidü (PVR) ve "yüksek basınçlı" mesane görülmektedir[6].

Spinal şokun düzelmesinden sonra tam kesi olmayan lezyonlarda mesane hissi bir şekilde korunmuş olabilir ancak işeme refleks arkının istemli kontrolü kaybolur[7]. Torakolomber omurilikteki sempatik omurilik merkezinin değişen fonksiyonu kan basıncı kontrolünü değiştirebilir. T6'nın üzerindeki tam suprasakral spinal kord lezyonları, artık sempatik çekirdek fonksiyonu olduğunda otonomik disrefleksi ile ilişkili olabilir.

Otonomik Disrefleksi, üst torasik (T6'nın üzerinde) veya servikal omurilik yaralanmasından kaynaklanan, otonom sempatik çekirdeğin dağıtım alanındaki bir uyarıyla ortaya çıkan, lezyonun altındaki düzensiz sempatik fonksiyon ve telafi edici otonomik yanıtlarla karakterize edilen bir sendromdur. Hipertansiyon, bradikardi, şiddetli baş ağrıları ve

yüzde kızarma, kord lezyonunun altında solukluk ve bazen konvülsiyonlarla karakterize edilen tıbbi bir acil durumdur[7].

Sakral Spinal Kord Lezyonları:

Sakral Spinal Kord Lezyonu (SSCL), sakral omurilikte nörolojik bir lezyondur. NLUD bulguları, azalmış mesane kompliyansı olması ve genellikle sfinkter aktivitesinde bozulma ile birlikte olan akontraktıl detrüörü içermektedir. Detrüörün parasempatik kontrolünde kayıp ve dış üretral sfinkterin somatik denervasyonu vardır. Duyusal bozukluk tipik olarak tam bir lezyonla ilişkilidir[8].

Hipogastrik afferentlerin potansiyel olarak korunması nedeniyle bazı afferent yollar sağlam kalabilir. Bazı hastalarda sfinkter eksikliğine (Onuf çekirdeğinin kaybı) bağlı olarak stres üriner inkontinans (SUI) görülebilir[9].

Infrasakral Lezyonlar:

Infrasakral (kauda ekuina ve periferik sinirler) Lezyon (CEPNL), kauda ekuina ve/veya periferik sinirleri etkileyen nörolojik bir lezyondur. NLUD, akontraktıl detrüör ve/veya SUI'nin mevcut olabileceğini gösterir. Diyabetik nöropatide detrüör aşırı aktivitesi beraberinde kontraktilite yetersizliği görülebilir. Periferik sinirler ve alt spinal merkezler genellikle "alt motor nöronlar" terimi altında gruplandırılır, çünkü bu yapıların hasar görmesi kasılma fonksiyonunun kaybına neden olur[10].

Nörologlar bu tip lezyonları "subsakral lezyonlar" terimiyle özetlemektedir. Konus-taki lezyonlarda büyük olasılıkla pelvik sinirlerin çekirdekleri tahrip olur, bu da arefleksik

(akontraktıl) detrusor ile desantralizasyona neden olur ve Onuf çekirdeği de dahil olduğunda gevşek bir sfinkter ve pelvik tabanda parezi mevcuttur. Duyarlılıkla ilgili olarak, hipogastrik sinirler boyunca uzanan bazı aferent yolların, ağrıyı hissetme ve mesane dolumunun hafif hissini hissetme olasılığını koruması olabilir.

Kaynaklar

1. Giertz G, Lindblom K. Urethrocytographic studies of nervous disturbances of the urinary bladder and the urethra; a preliminary report. *Acta radiol*, 1951. 36(3): p. 205-16.
2. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia*, 1990. 28(4): p. 217-29.
3. Powell CR. Not all neurogenic bladders are the same: a proposal for a new neurogenic bladder classification system. *Transl Androl Urol*, 2016. 5(1): p. 12-21.
4. Averbeck MA, Madersbacher H. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. *BJU Int*, 2015. 115 Suppl 6: p. 39-46.
5. Taweel WA, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol*, 2015. 7: p. 85-99.
6. Gajewski JB, Schurch B, Hamid R, et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37(3): p. 1152-1161.
7. Hagen EM, Eide GE, Rekan T, et al. Traumatic spinal cord injury and concomitant brain injury: a cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2010(190): p. 51-7.
8. Singhal B, Mathew KM. Factors affecting mortality and morbidity in adult spina bifida. *Eur J Pediatr Surg*, 1999. 9 Suppl 1: p. 31-2.
9. Pizzi A, Falsini C, Martini M, et al. Urinary incontinence after ischemic stroke: clinical and urodynamic studies. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33(4): p. 420-5.
10. DeVivo MJ, Black KJ, Stover SL. Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 1993. 74(3): p. 248-54.

Genel Değerlendirme: Öykü, Fizik Muayene ve Genel Labarotuvlar Testleri

5

Metin Savun

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (NAÜSD) olan hastaların değerlendirilmesinde öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri doğru tanının konulması ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için kritik öneme sahiptir.

Öykü

Tıbbi durumların çoğunda olduğu gibi, nöroürolojik patolojilerin değerlendirilmesinde de hastanın öyküsü çok önemli bir yer tutmaktadır. Öykü hastanın kişisel deneyimini ve semptomlarını anlamak, alta yatan nedenleri tanımak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak için gereklidir. Ayrıntılı bir öykü yalnızca mevcut nöroürolojik durumlar için değil hastanın bütüncül sistematik değerlendirilmesini içermelidir^{1,2}

Ürolojik öykü, depolama ve işeme ile ilgili semptomları kapsmalıdır. İlk olarak hastanın idrar hissi olup olmadığı, idrarı boşaltmak

için kalıcı üretral katater ya da temiz aralıklı katater (TAK) kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Hastaların değerlendirilmesi için aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir.

1. İdrar şikayetleri: İdrar yaparken zorlanma, idrarı boşaltamama, sık idrara çıkma (pollaküri), gece idrara kalkma (noktüri) gibi şikayetler
2. İnkontinans: Ani idrara sıkışma (urgency) ile birlikte veya ani sıkışma olmadan üriner inkontinans, enürezis nokturna, taşma inkontinansı
3. İdrar rengi ve kokusu: İdrarın rengi, koku ve görünümünde değişiklikler
4. Ağrı: İdrar yaparken veya sonrasında ağrı, yanma veya rahatsızlık hissi
5. Geçmiş tıbbi durumlar: Nörolojik hastalıklar, diyabet, omurilik yaralanması ve geçirilmiş cerrahi öyküsü
6. İlaçlar: Şu anda veya geçmişte kullanılan ilaçlar

Üriner semptomlarını değerlendirmenin bir diğer yöntemi de mesane günlükleridir. Mesane günlükleri tercihen birbirini takip eden üç gün boyunca doldurulmalıdır. Mesane günlükleri; 24 saatlik idrar sayısı, idrar volümü, maksimum işenen idrar volümü, inkontinans ve urge sayısı hakkında veriler sağlar³.

Disüri, ağrı, ateş gibi idrar yolu enfeksiyonu (İYE) düşündürülen durumlar veya hematüri ayrıntılı incelenmelidir. Ürolojik şikayetlerle birlikte dışkılama (kabızlık, dışkılama şekli, gaita inkontinansı) ve seksüel fonksiyonlar [erkeklerde erektil disfonksiyon, prematür ejakülasyon, kadınlarda ağrılı cinsel ilişki (disparoni), her iki cinsiyette orgazm semptomları, libido eksikliği] da sorgulanmalıdır. Kadınlarda jinekolojik şikayetler, her iki cinsiyette de fertilitate beklentisi değerlendirilmelidir^{4,5}.

Hastaların semptomlarının yaşam kalitesini ne kadar etkilediğini değerlendirmek için yaşam kalitesi ölçekleri (YKÖ) kullanılabilir. YKÖ'leri hasta takiplerinde tedaviye yanıtı değerlendirmede yol göstericidir. Nöroürolojik durumları ve eşlik eden bağırsak/cinsel semptomları değerlendirmek için birçok YKÖ geliştirilse de altın standart bir YKÖ mevcut değildir⁶. Multipl Skleroz (MS) ve Spinal Kord Hasarı (SKH) olan hastalarda kullanılmak üzere geliştirilen Qualiveen geçerliliği araştırılmış ve çeşitli dillere çevrilmiş bir YKÖ'dür⁷. Nörojenik Mesane Semptom Skoru (NBSS) nörolojik hastalarda üriner semptomları ve bunların sonuçlarını ölçmek için kullanılabilecek bir diğer YKÖ'dür⁸. Bağırsak Yönetimi (QoL-BM) ile ilgili YKÖ, MS ve SKH hastalarında bağırsak disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir⁹. Nöroüro-

lojik hastalarda cinsel işlevi değerlendirmek için çeşitli YKÖ'leri mevcuttur. Ancak, yalnızca Multipl Skleroz Yakınlık ve Cinsellik Anketi-15 ve -19 (MSISQ-15 ve MSISQ-19) kanıtlarla desteklenmektedir¹⁰.

Fizik muayene

Fizik muayene, nöroürolojik hastaların klinik durumunu değerlendirmek ve semptomların altında yatan nedenleri anlamak için temel bir araçtır. Ayrıntılı bir fizik muayene, genel bir sistemik muayeneyi, ürolojik ve nörolojik muayeneyi içermelidir.

Sistemik muayenede hastanın genel görünüşü, inspeksiyonda göze çarpan patolojiler, geçirilmiş ameliyat skarları not edilmelidir. Batın muayenesinde abdominal distansiyon varlığına ve hassasiyetine dikkat edilmelidir. Abdominal distansiyon batın içi kitlelerin, glob vezikalenin belirtisi olabilir. Yatalak hastalarda bası yaraları olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Ürolojik muayene her iki cinsiyette de dış genitalerin muayenesini içermelidir. Kadınlarda vajinal muayenede pelvik organ prolapsusu, stres üriner inkontinans varlığı tespit edilebilir. Erkeklerde penis muayenesinde meanın lokalizasyonu (hipospadias varlığı) ve görünümü (mea darlığı), skrotal muayenede testislerin durumu (boyutu, lokalizasyonu), varikosel veya hidrosel varlığı değerlendirilmelidir. Kalıcı kateterlerin (üretral kataterler ya da sistostomi kataterleri) varlığına dikkat edilmelidir. Kalıcı üretral kateteri olan hastalarda üretral travma ve erozyon not edilmelidir. Parmakla rektal muayene, anal tonusu değerlendirmek için yararlıdır. Erkeklerde eş zamanlı olarak pros-

tat bezinin değerlendirilmesine de olanak sağlar¹¹.

Nörolojik muayene duyuşsal ve motor işlevleri değerlendirmelidir. Hastanın hareket kabiliyeti, bilişsel fonksiyonları, kaba motor hareketleri ilk değerlendirmede not edilmelidir. Ayrıntılı olarak kas gücü değerlendirilmesi yapılabilir. Nörolojik muayene ayrıca, S2-S5 dermatomlarındaki duyuları (hafif dokunma ve iğne batması), refleksleri (kremasterik, diz kapağı, bulbokavernöz ve anal), anal sfinkter kas tonusunu ve pelvik taban kaslarının kasılma gücünü içermelidir¹².

Refleksler, perinenin duyuşsal uyarımını takiben uyarılan motor tepkilerdir. Normal refleks muayenesi hem duyuşsal hem de motor fonksiyonların normal olduğuna işaret eder. Stimülasyon fiziksel veya elektriksel olarak sağlanabilir. Klinik uygulamada en sık kullanılan refleksler aşağıda detaylandırılmıştır.

Kremasterik refleks: L1ve L2 segmentlerini değerlendirir. Uyluğun superiormedialine uyarı verilerek, genitofemoral sinirin femoral dalının duyu lifleri ve ilioinguinal sinir uyarılır. Sonrasında genitofemoral sinirin genital dalının motor lifleri etkinleşerek kremaster kasının kasılmasına ve testisin yükselmesine sebep olur.

Diz kapağı refleksi: L2, L3 ve L4 segmentlerini değerlendirir. Ligamentum patellaeya bir refleks çekici ile vurulduğunda, kuadriseps kası uyarılır. Aktifleşen duyuşsal nöronlar L2, L3 ve L4' te direk motor nöronla sinaps yaparak uyarı üretir. Bu uyarı kuadriseps kasının kasılmasını tetikleyerek bacağıın tekmeleme hareketi yapmasına neden olur.

Bulbokavernöz (Bulbospongiyoz) refleks: S2, S3 ve S4 segmentlerini değerlendirir. Pe-

nis başı/clitoris sıkılarak ya da foley katater çekilerek nervus dorsalis penis uyarılır ve tepki olarak anal sfinkter kasılır.

Anal refleks: S2, S3, S4 ve S5 segmentlerini değerlendirir. Anüs çevresindeki derinin uyarılmasıyla pudendal sinir aktive olur ve tepki olarak anal sfinkter kasılır¹².

Genel Laboratuvar Testleri

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda tanıya yardımcı olabilecek rutin kullanımda olan bir laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Bununla birlikte ürolojik şikayeti olan her hastanın değerlendirilmesinde olduğu gibi idrar yolu enfeksiyonunu ekarte etmek nöroürolojik değerlendirmenin de bir parçası olmalıdır. Her hastadan tam idrar tahlili (TİT) yapılmalı, enfeksiyon düşünülen hastalarda antibiyotik başlanmadan önce idrar kültürü ve antibiyogram çalışılmalıdır. TİT'de her büyük büyütmede üçten fazla eritrosit bulunması hematüri açısından ileri incelemeyi gerektirir. TİT'de piyüri, lökositüri ve nitrat pozitifliği İYE düşündürür. Renal fonksiyonların değerlendirilmesi için üre ve kreatinin bakılmalıdır¹³.

Kaynaklar

1. Associates G, Ecclestone H, Musco S, Padilla-Fernández B, Sartori A, Office G, et al. Guidelines on Neuro-Urology. Eur Urol. 2023.
2. Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, et al. The AUA/SUFU Guideline on adult neurogenic lower urinary tract dysfunction: Diagnosis and evaluation. J Urol. 2021; 206(5), 1097-1105.
3. Konstantinidis C, Kratiras Z, Samarinas M, Skriapas K. Optimal bladder diary duration for patients with suprapontine neurogenic lower urinary tract dysfunction. Int Braz J Urol. 2016; 42(4), 766-772.
4. Cameron AP, Rodriguez GM, Gursky A, He C, Clemens JQ, Stoffel JT. The severity of bowel dysfunction

- tion in patients with neurogenic bladder. *J Urol.* 2015; 194(5), 1336–1341.
5. Vodusek DB. Lower urinary tract and sexual dysfunction in neurological patients. *Eur Neurol.* 2014; 72(1–2), 109–115.
 6. Patel DP, Elliott SP, Stoffel JT, Brant WO, Hotaling JM, Myers JB. Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: A systematic review of the current literature. *NeuroUrol Urodyn.* 2016; 35(1), 8–14.
 7. Bonniaud V, Bryant D, Parratte B, Guyatt G. Development and validation of the short form of a urinary quality of life questionnaire: SF-Qualiveen. *J Urol.* 2008; 180(6), 2592–2598.
 8. Welk B, Lenherr S, Elliott S, Stoffel J, Gomes CM, de Bessa J et al. The creation and validation of a short form of the Neurogenic Bladder Symptom Score. *NeuroUrol Urodyn.* 2020; 39(4), 1162–1169.
 9. Gulick EE. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: psychometric evaluation of the QoL-BM measure. *Int J Nurs Stud.* 2011; 48(9), 1066–1070.
 10. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, Marrie RA, Cutter G, Tyry T et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire - re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler.* 2013; 19(9), 1197–1203.
 11. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: Clinical assessment and management. *Lancet. Neurol.* 2015; 14(7), 720–732.
 12. Podnar S, Vodusek DB. Protocol for clinical neurophysiologic examination of the pelvic floor. *NeuroUrol Urodyn.* 2001 20(6), 669–682.
 13. Urinary incontinence in neurological disease: Assessment and management. NICE Clinical Guideline. 2012.

Ürodinamik Değerlendirme

6

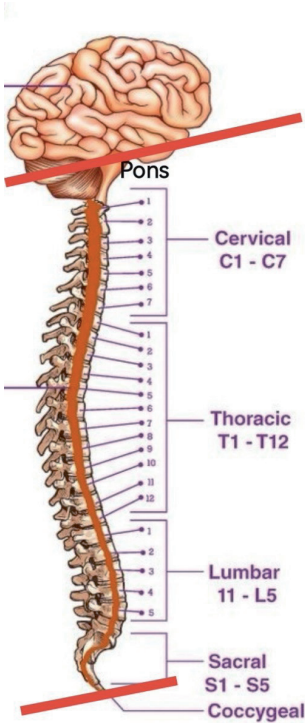
Serhat Yentür, M. Murat Dinçer

ÜRODİNAMİK DEĞERLENDİRME

Mesane dolum ve boşaltım evrelerinde karmaşık bir sinir ağı ile donatılan, serebral korteks ile istemli kontrol altında olan düz kastan oluşan tek organdır. İşeme fonksiyonu hem somatik hem otonom sinirlerin duysal ve motor uyarıları arasındaki karmaşık

etkileşime bağlıdır. Merkezi sinir sistemini ya da alt üriner sistem (AÜS)' in periferik sinirlerini tutan hastalıklarına ve travmalarına bağlı olarak mesane ve üretral sfinkterlerin işlevlerinde meydana gelen bozulmalara nörojenik mesane disfonksiyonu denilmektedir.

Patolojinin yerine ve tipine göre oluşabilecek işeme disfonksiyonları 3 sınıfa ayrılmıştır.



Intrakranial (Suprapontin)

Serebrovasküler hastalık
Parkinson hastalığı
Beyin tümörleri
Demans (Alzheimer, Vasküler)
Mental Retardasyon, Serebral Palsi
Travmaya Bağlı Beyin Hasarı
Ensefalit

Spinal (İnfrapontin-Suprasakral / Üst Motor Nöron)

Spinal Kord Yaralanması
Multipl Skleroz (MS)
Nöral Tüp Defektleri
Pernisyöz Anemi
Spinal Kord Tümörleri ve Enfarktları
Akut Transfer Myelit
Poliomyelit

İnfrasakral (Periferik / Alt Motor Nöron)

Lomber Disk Hernisi
Spinal Kord Yaralanması
Spinal Stenoz
Sakral Agenezi
Diabetes Mellitus (Periferik Nöropati)
Radikal Pelvik Cerrahi
Gullian Barre Sendromu
Herpes Virüs Enfeksiyonları
Metastatik Karsinomlar

AÜS'na neden olan patolojiler lezyonun yerine göre karakteristik fiziksel ve ürodinamik bulgular verir. İşeme bozukluğunun belirlenmesinde altın standart ürodinamidir (1). Uluslararası Kontinans Derneği'nin (International Continence Society) standardizasyon komitesi nörojenik işeme bozuklarının kolay anlaşılması için sınıflandırma geliştirmiştir.

Mesane duyusu: Normal, artmış, azalmış, yok

Detrusor aktivitesi: Normoaktif, aşırı aktif, hipoaktif, atonik

Çizgili sfinkter: Sinerjik, dissinerjik

İNTRAKRANİYAL (SUPRAPONTİN)

İşeme kontrolü üzerindeki kortikal inhibisyonun azalmasından dolayı bu lezyonlarda en sık görülen işeme bozukluğu detrusor aşırı aktivitesidir. Ponsdaki depolama ve boşaltım merkezlerinin etkilenmemesi nedeniyle detrusor ve sfinkter işlevi uyumludur. Bu alan-

daki lezyonlarda detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) görülmez. Bazı hastalarda mesane doluluk ve sıkışma duygusu kaybolmuş olabilir.

Serebrovasküler Hastalıklar

Avrupa'da her yıl 450/100.000 serebrovasküler hastalık vakası görülmektedir (2). İnmeden 1 ay sonra %57-83 oranında nörolojik semptomlar gelişir ve 6 ay sonra %80'i spontan iyileşir (3). Akut dönemde detrusor atonisi olabilmesine rağmen en sık görülen bozukluk detrusor aşırı aktivitesidir.

Atak öncesi AÜS olan hastalarda tedavi zorlaşmaktadır. Detrusor aşırı aktivitesi tedavisinde kullanılan ve kan-beyin bariyerini geçen M1 muskarinik reseptör inhibitörü ajanlar konfüzyon ve dezoryantasyon gibi mental problemleri kötüleştirebilir.



Şekil 1. Detrusor aşırı aktivitesi izlenen intrakranial hastalığın ürodinamik incelemesi (SBÜ Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Arşivinden)

Parkinson Hastalığı

Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nöro-dejeneratif hastalık olan parkinson hastalığının 65 yaş üstü kişilerde yaygınlığı %1.5'dur. AÜS semptomları tanı anında %30, 5 yıl sonra %70 oranında görülür. Parkinson hastalarında dolun ve boşaltım semptomlarının prevalansı sırasıyla % 35-83 ve % 17-27 oranında görülmektedir (4). Bu hastalarda en sık gözlenen semptomlar noktüri, ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve urge (sıkışma) tipi inkontinanstır. En sık rastlanan ürodinami bulgusu detrusor aşırı aktivitesidir. Basınç-akım çalışmalarında ise detrusor hipoaktivitesi öne çıkmaktadır (5).

Parkinson hastalığı ve benign prostat hiperplazisi (BPH) birlikteliği yaşlı insanlarda yaygındır. Bu hastalarda öncelikle yaşam tarzı değişikliği, sıvı alımını düzenlenmesi, tuvalet alışkanlığının düzenlenmesi gerekir. Medikal tedavide ilk planda alfa blokerler ve 5 alfa-redüktaz inhibitörleri ve bunların kombinasyonları tercih edilir. Başarısız farmakolojik tedaviden sonra prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP) ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Bununla birlikte, parkinsonlu hastalarda TURP, yüksek postoperatif de novo idrar kaçırma insidansı nedeniyle genellikle kontrendike olarak kabul edilir (6). Son dönemde yapılan çalışmalarda multipl sistem atrofi olmayan parkinsonlu hastalarda TURP yapılabileceği lehinidir (7).

Multisistem atrofi, parkinson hastalığı ile karışabilen ilerleyici dejeneratif bir nörolojik bozukluktur. Detrusor aşırı aktivitesine ek olarak internal (düz) sfinkter yetmezliği ve eksternal (çizgili) sfinkter denervasyonu görülür. Erektile disfonksiyon, artmış rezidü idrar, işemenin başlaması ve sürdürülmesinde zor-

lanma vardır ve kötü prognoz göstergesidir (1).

Beyin Tümörleri

Özellikle frontal lobu tutan tümörlerde işleme disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. 19 yaş üzeri kişilerde yaygınlığı yıllık 26.8/ 100.000'dir (8). Detrusor aşırı aktivitesi ve üriner inkontinans sık görülen bulgulardır.

Demans

Yaygınlığı 65 yaş üzeri kişilerde %6.4' dür. En sık görülen tipi Alzheimer hastalığıdır (%80) [vasküler nedenler (%10) ve diğer nedenler (%10)]. Alzheimer hastalarının %25'inde detrusor aşırı aktivitesi, urge (sıkışma) tipi inkontinans gibi nörojenik mesane disfonksiyon bulguları görülebilir (9).

Mental Retardasyon ve Serebral Palsi

Mental retarde hastalar ve ileri derecede engelli yaşlı hastalarda inkontinans görülme oranı %65' dir. Serebral palsi, hipoksi ya da enfeksiyon sonucu yaşamın ilk yılında oluşan non-progresif bir klinik tablodur. Toplumda yaygınlığı 8 yaş altında 3/1000'dir (10). Serebral palsili hastalara yapılan ürodinami incelemelerinde %89 detrusor aşırı aktivitesi ve sfinkter sinerjisi görülür. Bu hastaların %10'unda üriner sistem anomalileri eşlik edebilir (11).

Travmaya Bağlı Beyin Hasarı

Travma sonrası serebral şok döneminde detrusor arefleksisi görülebilir. Kronik dönemde

lezyon pontin işeme merkezi üzerindeyse en sık görülen bulgu detrusor aşırı aktivitesidir. Ponsun altındaki lezyonlarda sfinkter dissinerjisi tabloya eklenebilir (1).

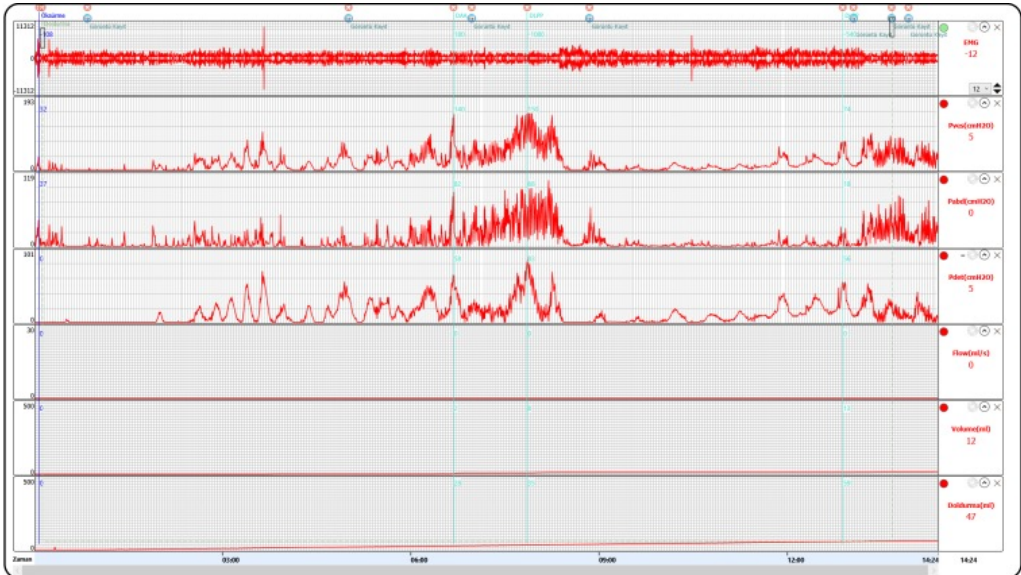
SPİNAL (İNFRA PONTİN- SUPRASAKRAL / ÜST MOTOR NÖRON)

Detrusor ve sfinkter aktivitesinin koordinasyonu ponstan gelen sinir yolları ile sağlanır. Ponstan gelen uyarılar mesane kasılması esnasında sempatik ganglionları ve distal sakral korddaki aktiviteyi bloke eder. Bu bölgenin lezyonlarında mesane üzerinde inhibisyon ve işeme koordinasyonu bozulacağından tipik olarak DSD ve detrusor aşırı aktivitesi birlikte görülebilir.

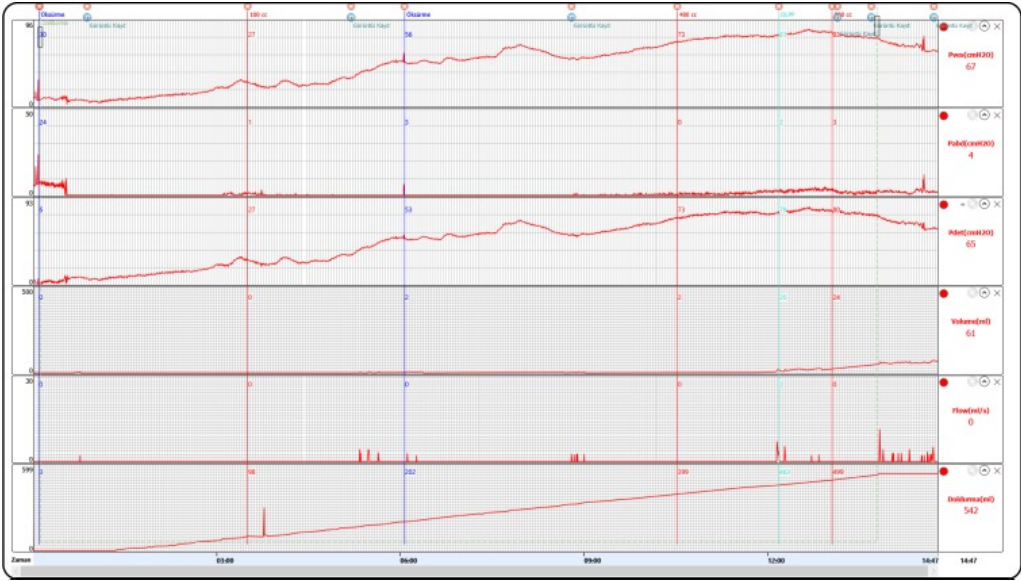
Spinal kord yaralanmasında tam kişi varsa ek olarak mesane duyusu da kaybolur.

Bu durum mesanede yüksek basınç oluşturarak üst üriner sistemde bozulmalara yol açabilir.

Lezyon T6 üzerinde olursa detrusor-internal sfinkter uyumsuzluğu görülür. Otonom disrefleksi olarak adlandırılan bu disfonksiyon; mesanenin ve barsakların aşırı distansiyonu nedeniyle ortaya çıkan sempatik sinirlerin kontrol edilemeyen aşırı aktivitesi ve parasempatik sinir sistemince oluşturulan kompensatuar reaksiyon sonucudur. Lezyon seviyesinin altında sempatik sinir hakimiyeti, lezyon seviyesi üzerinde parasempatik sinir hakimiyeti vardır. Hipertansiyon, bradikardi, parasempatik uyarılara bağlı yüz kızarıklığı (flushing), başağrısı ve terleme olabilir. Lezyon seviyesi altındaki sempatik uyarılara bağlı pilo-ereksiyon, vazokonstrüksiyon sonucu alt ekstremitelerde solukluk ve soğukluk görülür (12). Sistoskopi, ürodinami gibi ta-



Şekil 2. Detrusor aşırı aktivitesi ve EMG alanında detrusor sfinkter dissinerjisi görülen spina bifidalı hastanın ürodinamisi (SBÜ Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Arşivinden).



Şekil 3. Detrusorun artmış aktivitesini gösteren spinal kord yaralanmalı hastanın ürodinamisi (SBÜ Bağıclar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Arşivinden).

nısal işlemler sırasında oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Dolan organın boşaltılması ilk yapılacak müdahale olmalıdır. İşlem sırasında genel ve spinal anestezi tercih edilmeli, işlemten 30 dk önce ya da işlem sırasında 10 mg nifedipin verilmesinin koruyucu olduğu gösterilmiştir (12).

Spinal Kord Yaralanması

Parsiyel ve komplet spinal kord yaralanmaları eşdeğer şiddette nörojenik mesane disfonksiyonuna neden olabilir. Nörolojik bozukluk derecesi spinal kordun yaralanma seviyesi ve şiddetine göre değişir. Sakral bölgenin üzerinde ve sempatik çıkışın altındaki tam spinal kord hasarında; detrusor aşırı aktivitesi, internal (düz) sfinkter sinerjisi, eksternal (çizgili) sfinkter dissinerjisi ve lezyon seviyesi altında duyu kaybı görülebilir.

Spinal Şok Evresi; spinal kord yaralanmasını takiben lezyonun altında somatik refleks yokluğu ve flask paralizi ile karakterize dönemdir. Mesane atonik ve idrar retansiyonu mevcuttur. Mesane boynu salimdir, internal düz sfinkterler korunmuştur. Refleks aktiviterin korunduğu gözlemlenir.

Anal Refleks: Rektal muayene sırasında anüs sfinkterinde kasılmanın varlığı.

Bulbokavernöz Refleks: Glans penis ya da klitoris sıkılması sırasında anal sfinkterde kasılma.

Bu reflekslerin varlığı parasempatik işleme merkezinin (conus medullaris / sakral 2-4) sağlam olduğunun ve mesane fonksiyonlarının geri döneceğinin göstergesidir. Spinal şok döneminden sonra konal reflekslerin olmaması durumunda lezyonun infra-sakral olma olasılığı yüksektir.

Spinal şok aşaması birkaç haftadan 6 aya kadar sürebilir. Mesane basıncı $>40\text{cmH}_2\text{O}$, üreteral reflü ve buna bağlı olarak sepsise kadar varabilen üriner sistem enfeksiyonu, taş oluşumu gibi geniş bir etki oluşturabilir. Böbrek fonksiyonlarını korumak için temiz araklı kateter (TAK) ile mesane boşaltılmalıdır. TAK kullanımı kalıcı sonda kullanımından üstündür (13).

Stabil Evre; detrusor hipoaktif ya da detrusor aşırı aktivitesi ve eksternal (çizgili) sfinkter dissinerjisi gibi lezyon seviyesine göre farklı klinik tablonun oturduğu evredir. Bu aşamalar ürodinamik incelemeler ile yakından izlenmelidir.

T6 üzerindeki yaralanmalarda görülen otonom disrefleksi genellikle kronik dönemdeki hastalarda ve sıklıkla ilk 6 ay ile bir yıl içinde görülmekle birlikte, yaralanmayı takip eden herhangi bir dönemde de görülebilmektedir, spinal şok döneminde görülme sıklığının %5.2 olduğu belirtilmektedir (14). Otonom disrefleksi, hem komplet hemde parsiyel yaralanmalarda görülmekle birlikte, komplet lezyonu olanlarda görülme sıklığı daha fazladır (12,14). Parsiyel yaralanmalı tetraplejiklerin %27'sinde otonom disrefleksi semptomları görülürken, komplet tetraplejiklerin %91'inde otonom disrefleksi semptomları ortaya çıkmaktadır (12,14).

Multipl Skleroz

20-40 yaş arası yetişkinlerde yaygınlığı 83/100.000 görülen beyin ve medulla spinaliste sinir demiyelinizasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Detrusor aşırı aktivitesi ürodinamik olarak en sık tespit edilen patolojidir. Hastaların %30-65'inde eksternal

(çizgili) sfinkter dissinerjisi izlenirken, internal (düz) sfinkter çoğunlukla sinerjiktir (15). Beyaz cevherde intrakranial, spinal veya infrasakral plaklar çeşitli tipte nörojenik mesane disfonksiyonuna neden olabilir (16), mesanenin duyuşsal, motor, sfinkter fonksiyonları etkilenebilir (17).

Nöral Tüp Defektleri

Spinal korda ait kemiklerin ve sinirlerin bütünleşmesini tam veya kısmi tamamlayamaması durumlarında oluşan patolojilerdir. Spina Bifida Occulta (sadece vertebral defekt) ve Spina Bifida Cystica (vertebral defekt ve nöral tüp defekti birlikte) olarak ikiye ayrılır. Myelomeningosel, spina bifida cystica'nın %90'ndan fazlasını oluşturur ve en yıkıcı durumdur. Spina bifidalı hastalarda nörojen mesane gelişme oranı %96'nın üzerindedir. Ürodinamik değerlendirmede, detrusor dolum basınçlarında yükselme, detrusor sfinkter dissinerjisi ve yüksek boşaltma veya kaçırma anı basınçları tespit edilmektedir. Alt üriner sistem fonksiyon bozukluklarına neden olurken, hastaların %5-10'unda doğum sırasında üst üriner sistem değişiklikleri görülebilmektedir (18). 3 aylık aralıklarla üriner ultrasonografi (USG) ile takip, reflü tanısı amacıyla voiding sistoüretrografi (VCUG) ve yıllık ürodinami ile tetkik edilmelidir. Üriner sistem fonksiyonlarını korumak için TAK ile mesane boşaltılmalı ve detrusor aşırı aktivitesi için antikolinergik ajanlar uygulanan tedavi yöntemleridir.

Pernisyöz Anemi

Spinal kordun dorsolateral sütunlarında yavaş ilerleyen dejenerasyona neden olabilir.

Bunun sonucunda detrusor aşırı aktivitesi ve eksternal sfinkter dissinerjisi bulguları ortaya çıkabilir.

Akut Transfer Myelit

Spinal kordda lokal inflamasyon sonucu ortaya çıkan motor, duyu ve otonom disfonksiyon ile karakterize immun kaynaklı nöronal yalanmaya yol açan bir hastalıktır. Detrusor aşırı aktivitesi ve eksternal sfinkter dissinerjisi, işemeye başlamada zorlanma, artmış rezidü idrar, taşma inkontinansı ve erektil disfonksiyon gibi geniş semptomları vardır. Hastalığın başlangıcından itibaren 10 gün içinde klinik tablo yerleşir. Nörojenik mesane disfonksiyonu hemen hemen hastaların tamamında görülür. Akut dissemine ensefalomyelit olgularının %70'ten fazlasında ilk 6 ayda iyileşme görülür (19). Hastalarda

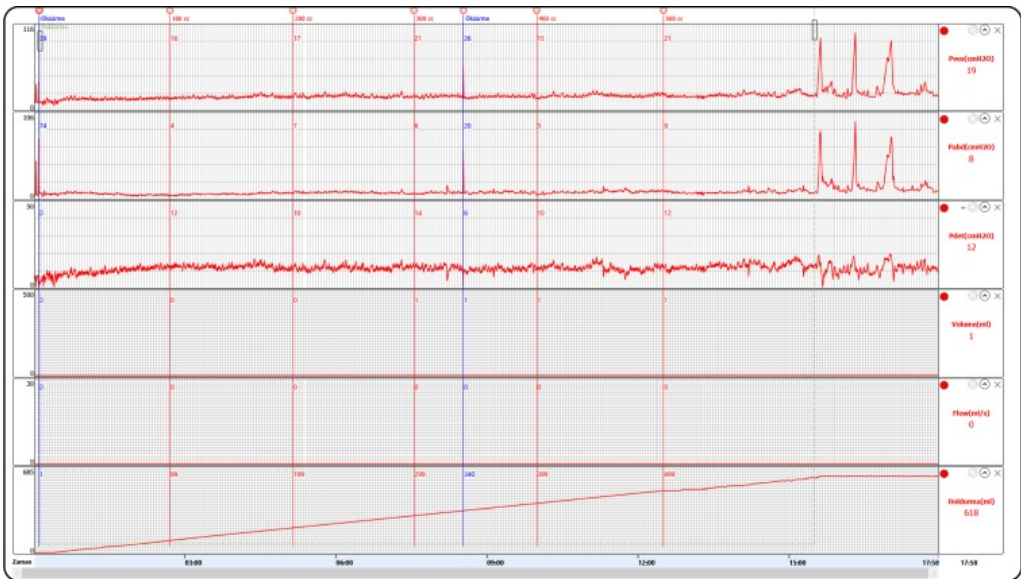
%11-30 arası değişen derecelerde nörolojik sekel kalabilir.

Poliomyelit

Çocuk felci olan hastalarda mesane etkilenirse detrusor atonisi ve bozulmamış duyu ile ortaya çıkan motor nörojenik mesane kliniği ortaya çıkabilir.

İNFRAKRAL (PERİFERAL / ALT MOTOR NÖRON)

Alt motor nöron tipi işeme bozuklukları T12-L1 seviyesi ve altındaki lezyonlarda ortaya çıkar. Periferik alt motor nöronlar etkendiğinden dolayı tipik olarak mesane atonisi ya da hipoaktivitesi gelişebilir. Normal veya gevşemiş bir mesane çıkımı (denerve ya da düşük aktiviteli sfinkter) görülebilir.



Şekil 4. Mesane içerisinde basınç artmasına rağmen detrusor fonksiyonu görülüyor. Mesane atonisi izlenen hastanın ürodinamisi (SBÜ Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Arşivinden).

Lomber Disk Hernisi

Disk prolapsusları genellikle L4-5 veya L5-S1 vertebral boşlukların postero-lateral yöne doğru gelişir. Lomber disk prolapsusu bulunan hastalarda en sık görülen ürodinamik bulgu normal kompliyanslı atonik mesane-dir ancak bazı çalışmacılarda hastalarda sinir köklerinin irritasyonuna bağlı olarak detrusör hiperrefleksisi görülebildiğini belirtmişlerdir (20). Pelvik taban kasları etkilenmez, bu hastalar işeme zorluğu ve idrar retansiyonu ile başvurabilir (21).

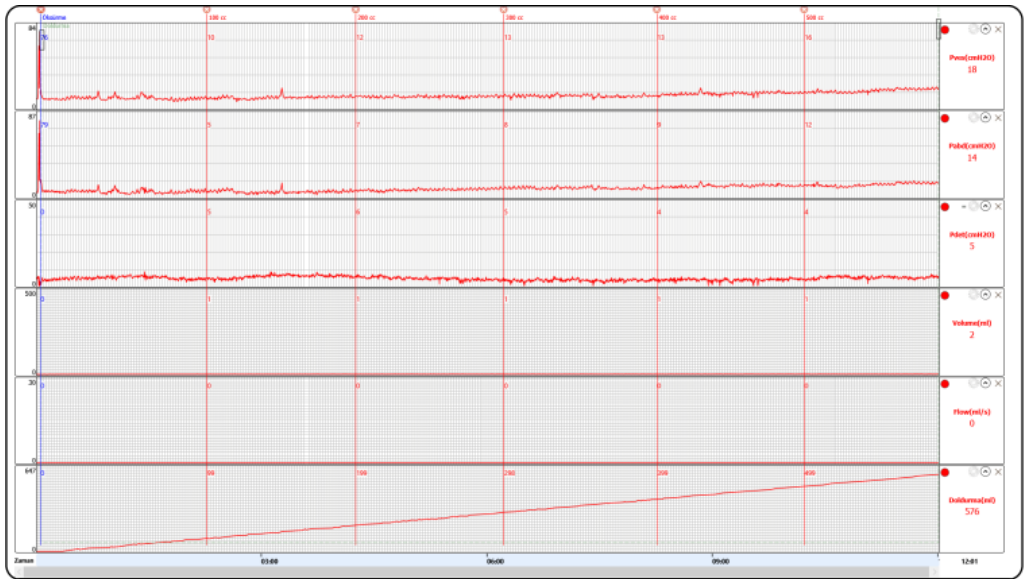
Cauda Equina Sendromu

En sık neden orta hat yerleşimli lomber disk hernisinin basısı sonucu olmakla beraber spinal stenoz, tümör, hematoma, fraktür, infeksiyon, ankilozan spondilit de etyolojide yer

alır (22). Anal ve üretral sfinkterlerin istemli kontrolünün kaybı, perineal duyu kaybı ve impotans birlikte görülebilir. Lomber disk herniasyonu nedeni ile ortaya çıkan kauda ekuina sendromu, disk hernisi nedeni ile opere olmuş hastaların % 1-6'sını oluşturur. Kauda ekuina sendromu erken cerrahi müdahale gerektiren bir tablodur (23). İlk 24-48 saat içinde yapılan cerrahi tedavi ile dekompresyon sonrasında klinik tablonun dramatik şekilde düzeldiği belirtilmiştir (22,23). Operasyon öncesi ürodinami yapılması önerilmektedir. Disk hastalığına bağlı sekel ya da cerrahiye sekonder değişikliklerin ayırt edilmesinde tek veri olacaktır (1).

Spinal Kord Yaralanması

Alt motor nöronlarda yaralanmalarda detrusor hipoaktivitesine bağlı mesane atonisi



Şekil 5. Tam spinal kord yaralanması olan hastanın mesane atonisini gösteren ürodinami (SBÜ Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Arşivinden).

gelişir. Tam kesi olursa mesane duyusu da kaybolur. Tam kesi olmayan lezyonlarda etkilenen yere göre detrusor aktivitesinde azalma görülebileceği gibi sadece sfinkter yetmezliği de görülebilir. İnfrasakral bölgedeki yaralanmalarda tipik olarak anal ve bulbokavernozal refleksler görülmez. Hem eksternal (çizgili) hem de internal (düz) kas tonus kaybı görülür.

Spinal Stenoz

Santral stenoz, spinal kanalın sagittal veya koronal çapındaki daralmanın sonucunda gelişen stenozdur. Genişlemiş faset eklemler, kalınlaşmış lamina, kısa pediküller, hipertrofiye ligamentum flavum ve disk taşması ayrı ayrı veya birlikte kanal çaplarını daraltabilirler. Genç yaşlarda görülebilirse de hastaların çoğu 50 yaş üzerindedir. Ağrı, güçsüzlük, uyuşukluk, soğukluk ve karıncalanma hissi en sık semptomlarıdır. Spinal kanalın çapı kritik değerlerin altına düşerse kauda ekina sakral sinir kökleri mekanik kompresyona maruz kalabilir. Bunun sonucunda mesane ve barsak disfonksiyonu, empotans ve yürüyeme şeklinde semptomlar görülebilir. Perianal anestezi ve anal refleks kaybı vardır (24).

Sakral Agenezi

Sakral agenezi sakrum veya diğer omurga segmentlerindeki ageneziye ek olarak spinal kord malformasyonları, sıklıkla genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalilerinin eşlik ettiği oldukça nadir görülen konjenital bir anomalidir (25). Mesane atonisi, idrar retansiyonu ve buna bağlı etkilenmiş hidronefrotik üst üriner sistem mevcuttur.

Diabetes Mellitus

En sık periferik nöropati nedenidir. Diyabetli hastalarda periferik ve otonomik nöropatiye bağlı %5-59 oranında alt üriner sistem bozuklukları tespit edilmiştir (26). Mesane duyusu bozulur, artmış mesane kapasitesi, azalmış mesane kontraktilesitesi ve idrar akımında bozulma şeklinde bulguları vardır.

Radikal Pelvik Cerrahiler

Ameliyat sonrası üriner retansiyon görülme oranı, cerrahinin türü ve nedenlerine göre değişiklik göstermekle birlikte %5 ile %70 arasında değişmektedir (27). Ek olarak kemoterapi ve radyoterapi tedavileri de katkıda bulunur. Genel olarak mesane atonisi ya da hipotonisi, eksternal (çizgili) kaslarda istemli gevşemenin sağlanamamasına sekonder idrar retansiyonu gelişir. İnternal (düz) sfinkter çoğu zaman fonksiyonunu korur. Alt motor nöron hasarına mı bağlı yoksa diğer nedenlere mi bağlı ortaya çıktığı ayırt edilmelidir. Diğer nedenlere bağlı üriner retansiyon gelişiminde risk faktörleri 15 yıldan fazla diyabet, akut konfüzyon, hareketsizlik, mesane problemi öyküsü, prostat büyümesi, üretral darlık, ağrı ve konstipasyon kullandığı ilaçlar, cerrahi süresi, uygulanan anestezi türü olarak belirtilmiştir (28).

Gullian-Barre Sendromu

Periferik somatik ve otonom sinir sisteminde inflamatuvar demyelinizasyonla giden ilerleyici güçsüzlük ve ağrı ile başlayan akut inflamatuvar immün aracılı bir poliradikülönöropatidir. Görülme sıklığı 0.4-3.25/100.000'dir (29). En iyi bilinen mikroorganizmalar

Campylobacter jejuni, Cytomegalovirus ve Epstein-Barr virüsüdür (29). Son yıllarda Zika virüs sonrası gelişen GBS vakaları bildirilmiştir (30). En sık görülen bulgular üriner retansiyon, urge inkontinans, işemede zorlanmadır. Akut evrede nörojenik mesane tedavisi foley sonda ya da TAK kullanımı ve antikolinergik tedavidir. Semptomlar geri dönüşümlüdür (1).

Herpes Virüs Enfeksiyonları

Enfekte olan sakral ganglionlara bağlı gelişen detrusor atonisi ve idrar retansiyonu gelişebilir. 1-2 ay içinde spontan iyileşme beklenir.

Kaynaklar

- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED. Campbell-Walsh Urology, 11. edition, Chapter 75. 2016; p. 1761-1795.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update. Eur Heart J, 2015; Oct 21;36(40):2696-2705.
- Marinkovic SP, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. J Urol 2001; 165(2): 359-370.
- Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. Int Urol Nephrol 2012; 44(2): 415-424.
- Liu Z, Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T. Underactive and overactive bladders are related to motor function and quality of life in Parkinson's disease. Int Urol Nephrol 2015; 47(5): 751-757.
- Staskin DS, Vardi Y, Siroky MB. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: he significance of poor voluntary sphincter control. J Urol 1988; 140(1): 117-118.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71(5): 600-606.
- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol 2013; 15(5): 646-647.
- Na HR, Park MH, Cho ST, Lee BC, Park S, Kim KH, et al. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living. Asia Pac Psychiatry 2015; 7(1): 113-120.
- Christensen D, Braun KVN, Doernberg NS, Maenner MJ, Arneson CL, Durkin MS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. Dev Med Child Neurol 2014. 56(1): 59-65.
- Samijn B, Laecke EV, Renson C, Hoebeke P, Plasschaert F, Walle JV, et al. Lower urinary tract symptoms and urodynamic findings in children and adults with cerebral palsy: A systematic review. Neurourol Urodyn 2017 Mar;36(3):541-549.
- Krassioukov AV, Karlsson AK, Wecht JM, Wuermser LA, Mathias CJ, Marino RJ. Assessment of autonomic dysfunction following spinal cord injury:Rationale for additions to International Standards for Neurological Assessment. J Rehabil Res Dev 2007;44(1): 103-112.
- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Campbell MF. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its treatment. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.953-1006.
- Krassioukov A, Warburton DE, Teasell R, Eng JJ. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2009; 90(4): 682-695.
- Al Dandan HB, Coote S, McClurg D. Prevalence of lower urinary tract symptoms in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Int J MS Care 2020; 22(2): 91-99.
- Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, Van Kerrebroeck PE. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. J Urol 1995; 154(1): 169-173.
- Kragt JJ, Hoogervorst ELJ, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Relationship between objective and subjective measures of bladder dysfunction in multiple sclerosis. Neurology 2004; 63(9): 1716-1718.
- Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. Pediatr Nephrol 2008; 23(4): 541-551.
- Andreula CF, Angelo NM, Recchia L, Milella D. MRI in the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis. Int J Neuroradiol 1997; 3: 21-34.
- Özorak A, Güzel A, Şenol N. Disk hernili ve spinal stenozşu hastalarda üriner sistem işlev bozuklukları Kadın ve İşlevsel Üroloji Bülteni 2012; 2(3): 29-30.
- Bartolin Z, Gilja I, Bedalov G, Savic I. Bladder function in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. J Urol 1998; 159(3): 969-971.

22. Ahn UM, Ahn NU, Buchowski JM, Garrett ES, Sieber AN, Kostuik JP. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Spine* 2000; 25(12): 1515-1522.
23. Shapiro S. Medical realities of cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Spine* 2000; 25(3): 348-352.
24. Wilson CB. Significance of the small lumbar spinal canal: cauda equina compression syndromes due to spondylosis. Part 3: intermittent caludication. *J Neurosurg* 1969; 31(5): 499-506.
25. Pang D. Sacral agenesis and caudal spinal cord malformations. *Neurosurgery* 1993; 32(5): 755-778.
26. Said G. Diabetic neuropathy-A Review. *Nat Clin Prac Neurol* 2007; 3(6): 331-340.
27. Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2009; 110(5): 1139-1157.
28. Johansson R, Christensson L. Urinary retention in older patients in connection with hip fracture surgery. *Journal Of Clinical Nursing* 2010; 19: 2110-2116.
29. Wijdicks EF, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(3): 467-479.
30. Doets AY, Verboon C, Van Den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; 141(10): 2866-2877.

Elektrofizyolojik Değerlendirme ve Nörolojik Görüntüleme

7

Tülay Alışkan Oral

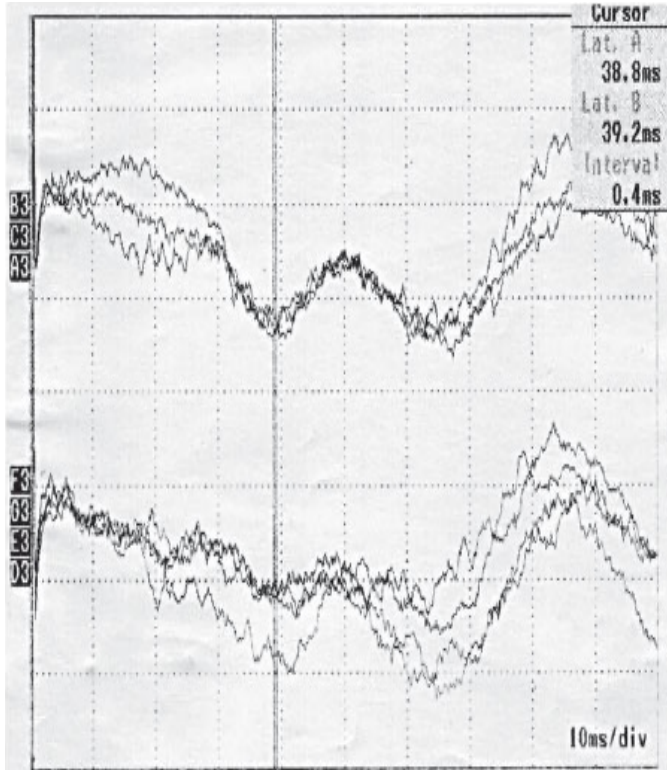
Giriş

Yaşamın ilk yıllarında gelişen idrak ile üriner sistem kontrolü sağlanır. Çeşitli hastalıklar kazanılmış bu kontrolü etkileyebilir. Alt üriner sistem kontrolünün etkilenme sebebi-ne, düzeyine ve yaygınlığına karar vermede yararlandığımız tetkikler; elektrofizyolojik değerlendirmeler ve nöro-görüntüleme çalışmalarıdır. Nöral aksı taramak için kranial-servikal-lomber manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi istenebilir. Nörofizyolojik tetkikler çoğu zaman tamamlayıcı tetkiklerdir. (Şekil-1)

Pelvis organları başlıca sakral omurilik ile sıkı bir bağlantı içindedir. (1) Buradan ve omuriliğin alt lomber bölgesinden çıkan spinal kökleri vertebral kanal içindeki kauda ekuina denen oluşumu meydana getirir. Sakral omurilik ve koksigeal spinal segmentler ağırlıklı olarak ürogenital sistem, rekto-anal kanal innervasyonu ve işlevi ile ilgilidir. Miksiyon, defekasyon, kontinans ve seksüel işlevlerin nöral kontrolünün önemli bir basa-

mağını oluştururlar. Pelvis organları ağırlıklı olarak otonomik sistemin kontrolü altında olmakla birlikte, çizgili anal ve uretral sfinkterler ve pelvis tabanı kasları gibi istemli kaslar ile birlikte uyum içinde çalışırlar.

Bu işlevlere suprasegmental / supraspinal mekanizmalarda katılmaktadır. Anato-mo-fizyolojik olarak bu sistemin yaygınlığı ve karmaşık bağlantıları nedeni ile miksiyon, defekasyon ve potens bozukluklarda lezyon yer, seviye tespiti her zaman kolay değildir. (Şekil-2) Konus medullaristen çıkan sakral spinal köklerin çevresel uzantıları pudendal siniri oluşturur. Bu sinirin innervasyon alanı pelvis tabanı kaslarıdır. (2) Bölgenin parasempatik efferenti pelvik sinir ve sempatik efferenti hipogastrik-sempatik sinirdir. Pudendal sinir bu bölgede en hızlı aktiviteye sahiptir. Buna karşın pelvik-parasempatik, hipogastrik-sempatik sinirler ise ağırlıklı olarak daha yavaş ileten C liflerinden oluşmuşlardır. Bu nedenle nörofizyolojik incelemeleri daha güçtür.



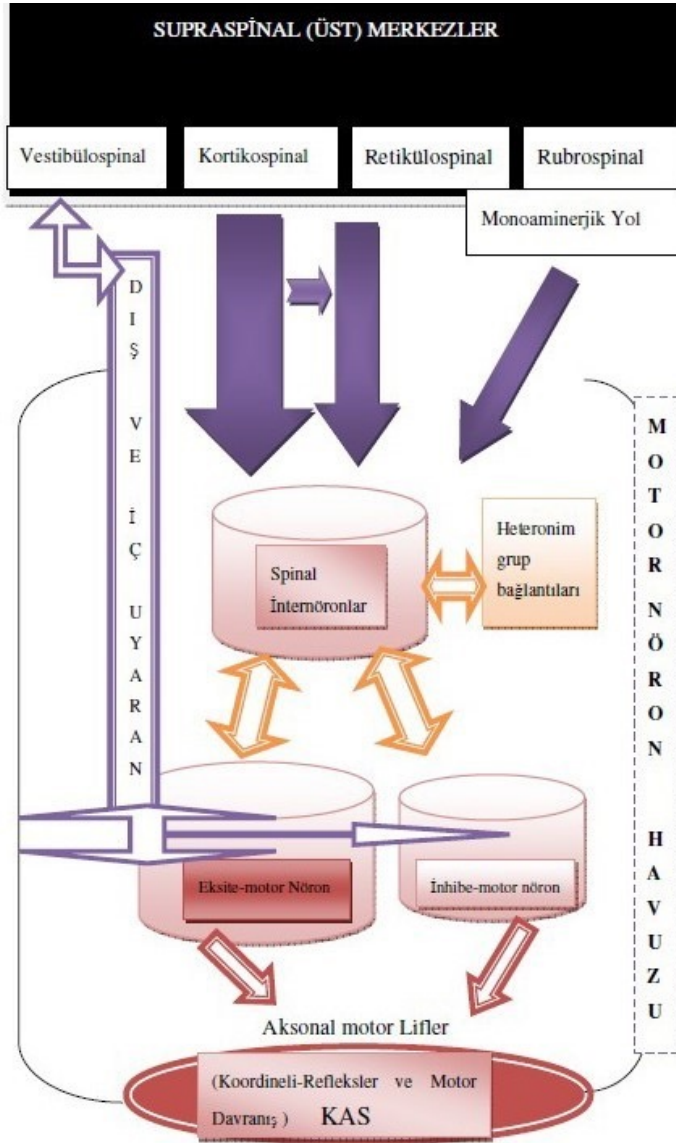
Şekil 1. Pudendal SEP (P1 hattı).

Pelvis taban kasları perine bölgesinde yayılmış çizgili kaslardır. Başlıca 2 tabakadan oluşurlar: a-Pelvik diyafragma b- Ürogenital diyafragma. Eksternal uretral sfinkter ve eksternal anal sfinkter kasları devamlı bir tonik aktivite içindedirler. Sfinkterlerin tonik aktivitesi sadece miksiyon ve defekasyon sırasında tamamen kesilir. Sfinkterler ve pelvik taban kasları innervasyonu sakral omurilik ön-boynuzunda ventro-medial yerleşimli Onuf çekirdeğidir. Perikaryonları iskelet kası motor nöronlarına göre daha küçüktür ve parasempatik preganglioner nöronlara benzer özellikler taşır. Shy Drager Sendromunda gelişen parkinsonizm bulguları ile idiopatik parkinson hastalığını ayırt etmede sfinkter elektromyografi (EMG) tetkiki tercih edilir.

Shy Drager hastalığında seçici olarak Onuf çekirdeği tutulumu mevcuttur.

Pudendal sinirde motor iletim hızı bacak sinirlerine göre daha yavaştır. Bu lifler karşı yarıya geçerek parsiyel bir çapraz yapabilmektedir. Pudendal motor sinir uçlarından çıkan transmitter asetilkolindir. Pudendal afferentlerin uyartılması ile pelvik taban kaslarından oligosinaptik bulbokavernöz refleksi veya polisaptik anal refleksi elde edilir. İkinci önemli görevi de kopulasyon ile ilgilidir.

Pelvik Taban Kası EMG: İğne elektrot ve yüzeyel elektrot kullanılarak yapılmaktadır. En sık incelenen kaslar eksternal anal sfinkter, levator ani ve bulbokavernöz kaslardır. Bu kaslara erişmek kolaydır. En önemli bulgu özellikle sfinkterlerden devamlı bir tonik akti-



Şekil 2. Suprasegmental / supraspinal mekanizmalar.

vitenin alınmasıdır. Sakral motor kökler veya pudendal liflerin zedelenmesi durumunda sfinkterler ve diğer pelvik taban kaslarında parsiyel veya total denervasyon bulguları görülür. Bu veriler, bacak kaslarının EMG' si ve sakral refleksler ile birlikte nörofizyolojik olarak değerlendirilmelidir. (3)

Yaratılmış uyarımlara karşı, pelvik taban kasları ve çizgili sfinkterlerin verdiği tüm refleks yanıtlar sakral refleksdir. Refleks merkezi sakral omurilikte, afferent ve efferent yolun çoğu kez S2-S4 kökenli pudendal sinirdir. Bulbokavernöz refleks (BCR) ile erken ve geç 2 komponentli cevap alınır. Klinikte kullanımı

kauda ekuina ve konus medullarisin travma ve basıya bağlı lezyonlarında, ilk günlerde BCR alınamaması kötü prognoz belirtisidir. Hastadaki nörojenik mesane ve empotansın uzun süreli bir sorun olacağını telkin eder. BCR kaybı ve zedelenmesi; radikal prostatektomi operasyonu sonrası gelişebilir. Polinöropatilerde BCR sonuçları tartışmalıdır.

Pudendal Somatosensorial Evoked Serebral Potansiyeller (Pudendal SSEP): Median ve tibial sinirin elektrik uyarımı ve kafa saçlı derisinde uygun bölgeden ortalama bilgisayar yöntemi ile yazdırma sonucu SSEP ler negatif/pozitif dalga serileri şeklinde elde edilirler. Hızlı komponentli yanıtlar, dorsal funikulus-lemniskal sistem aracılığı ile talamus ve oradan da karşı parietal kortekse taşınırlar. Omurilik, beyin sapı, talamus ve hemisferlerde somatosensorial yolları etkileyen herhangi bir lezyonda SSEP' ler gecikir, ufalır veya kaybolabilir.

İnsanda pudendal sinirin çevreden serebral kortekse dek olan afferent sinyallerinin tüm nöronal aksta takılmaksızın geçişini objektif olarak incelemek amacı ile pudendal SSEP yöntemi geliştirilmiştir. Yöntem basittir. (4) Penis veya klitoris üzerine yüzeysel bipolar uyarıcı elektrotlar yerleştirilir. Genellikle duyum eşliğinin 2-4 katı bir uyarım şiddetinde elektrik şoklar saniyede 1-5 frekanslı eşit aralıklı monoton şoklar halinde verilir. 256 yanıtın ortalamasını almak yeterlidir. Kafa saçlı deriden aktif elektrot ile yanıt kaydedilir. Toprak hattı elektrotu bacağa bağlanır. EMG cihazının averajöründe kullanılacak analiz 100 veya 200 milisn' dir. Amplitüd değerlerinin net olarak belirlenebilmesi için sensitivite uygun bir düzeye ayarlanır. Sistemik bir tutuluşu ekarte etmek için aynı seansta genel

EMG taraması, peroneal SSEP ile Pudendal SSEP birlikte incelenir.

Pudendal SSEP önce belirgin bir pozitivite ile başlar, P1 adını alır. (5) P1 sonrası negatif tepe oluşur buna N1 denir. Her ikisinin latansı (yani yanıtın ilk ortaya çıktığı saniye) ve P1-N1 amplitüdü (yükseklik) standart olarak ölçülür.

Normalde Pudendal SSEP'ler duyum eşği aşıldıktan sonra belirirler ve BCR ortaya çıkmadan çok önce maksimale yakın şekillenirler. Uyarı akım şiddeti arttıkça BCR yoğunluğu artarken Pudendal SSEP amplitüdü de belirgin şekilde artar.

Otonom sinir sisteminin sağlam kaldığı ve dorsal penis siniri veya ilişkili afferent yolların leze olduğu seçici tutuluşlarda sensorial tipte empotans olur. Bu olgularda penil ereksiyon olabilir. Ancak ereksiyon devamı için çevresel bilgilerin (çift yönlü bir otoban akışı gibi) devamlı, kesintisiz, ardışık olarak spinal ve serebral merkezlere engelsiz olarak gitmesi ve efferent erektil mekanizmaları çalıştırması gerekir. Aktivite esnasında bu tekrarlayan bilgi akışı olmadığı ve/ veya kesintisiz olarak ulaştırılmadığı için hastalarda sensoriyel empotans gelişir. Bu hastalar yanlışlıkla psikojen empotans tanısı alabilirler. Pudendal SSEP ayırdetmede çoğu zaman faydalıdır. Normalden sapan, uzun latanslı, düşük amplitüdü SSEP'ler alınır. Kauda/Konus bölgesi travma ve bası durumlarında bazı hastalarda peroneal SSEP'ler normal olduğu halde, sadece Pudendal SSEP'de anormallik saptanabilir.

Nörojenik empotansı olan hastalarda BCR ve Pudendal SSEP anormallikleri farkı ile lezyon lokalize edilebilir. (6) BCR tutuluşu segmental periferik tutulum lehine değer-

lendirilirken, Pudental SSEP'in tek başına tutulması spinal suprasegmental ve/veya supraspinal lezyon lehinedir. En sık görüldüğü hastalık multipl skleroz hastalığıdır.

Pudental SSEP kullanım alanlarından birisi de mesane anormallikleri ile giden spinal disraphismdir. Anormallik olan afferent iletim bozukluğu ortaya konabilir. Operasyonlar sırasında omurilik operasyonel-monitöring esnasında Pudental SSEP iyi bir test olacaktır. Muhtemelen bölgedeki diğer yolaklar ve iletiler anestezi etkisinde sessizleşirken, Pudental SSEP daha yüksek verilere ulaşabilmektedir.

Pelvik organlar ve perine derisindeki otonomik sinir liflerinin değerlendirilmesi önemlidir. (7) Çünkü empotans, idrar retansiyonu veya inkontinans gibi bazı klinik sorunlarda en önemli patogeneze, pelvik otonomik ve visseral efferent liflerin tutuluşu ve bu liflerin santral bağlantılarının desorganizasyonu ile ilişkilidir. Otonomik afferent sinir liflerinin bütünlüğü ve işlevsel durumu iki bölgeden incelenebilir. 1- Genital bölge derisi termal duyum algılamasıdır. Genellikle soğuk uyarımlar A-delta, sıcak uyarımlarda myelinsiz C lifleri ile taşınmaktadır. 2- Sakral lifler ve SEP'leri içeren inceleme yoludur. Öncelikli olarak mesane duvarı, posterior uretra mukozasının uyarımı gibi yöntemler vardır. Çünkü bu bölge mukozası pelvik ve /veya hipogastrik sinirlere katılan visseral afferent A-delta ve C liflerinden innerve olmaktadır. Visseral afferentleri inceleyen eski bir klinik yöntem de testisin hafifçe sıkılması ile hafif bir ağrı duyumunun ortaya çıkıp çıkmadığının araştırılmasıdır. Bu duyum testisin efferent sempatetik lifleri, hipogastrik sinirler yolu ile 10. dorsal spinal segmentten omuriliğe ulaşır. Genital

bölge derisinden elde edilen potansiyellere "Genital Sempatik Deri Potansiyelleri veya Yanıtı (Genital SSP veya SSR)" denir.

Genital SSR: Terleme ve ter bezlerinin sekresyonu deride elektrolit değişimlerine yol açar. Eğer deriye bir elektrot ikilisi yerleştirilir ve kayıtlama sistemine bağlanırsa, sempatetik sinir sistemini aktive eden tüm uyarılar (gürültü, ısı değişimi, mental aritmetik, çeşitli elektrik ve fotik uyarılar vb.) deride bir iletkenlik değişkenliği şeklinde yazdırılır. Sonuç sempatik sinir liflerinin ter bezlerini aktive etmesidir. Disotonomik belirtilerle giden polinöropatilerde kaybolur. Bu yöntem ile sakral bölgeye ait lokalize efferent sempatik aktiviteyi incelemek olanaklı hale gelir. Birçok diyabetik empotans olgusunda tek ve en erken elektrofizyolojik bulgu genital SSR yitimi olabilir. İlginç olarak: travmatik kauda ekuina lezyonu olan olgularda, pelvik taban kaslarında total innervasyon olmasına karşın pelvik SSR'ler normal olarak elde edilirler. Bu durum genital SSR'lerin efferent yolunun dorso-lomber omurilik ve lomber ganglionlar aracılığı ile hipogastrik sempatik liflerden geçtiğini belirleyen bir bulgudur. Genital SSR'ler pelvik otonomik nöropatiyi ortaya koymada yardımcı pratik bir yöntem olmakla beraber duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek değildir. Çünkü afferent yolları çok değişken ve komplekstir. Bugünkü bilgilerimizle, SSR yokluğu en güvenilir anormallik belirtisi olarak kabul edilmelidir.

Diyabetik polinöropati olan ve diyabetik empotans gösteren hastalarda genital SSR'lerin yitimi şeklindeki anormallikler hastaların %50'e yakınında saptanmıştır. Diğer nörolojik, nörofizyolojik yöntemlere göre bu daha yüksek bir orandır. Pelvik taban so-

runu olan hastalarda genital SSR'leri incelemek yararlı görünmektedir.

Genital SSR'ler aynı zamanda otonomik efferent sempatik aktiviteyi gösterdikleri için ereksiyon, ejakülasyon ve miksiyon fizyolojisi ile fizyopatolojisini inceleme yöntemi olarak kullanılabilir. Örneğin ereksiyon sırasında lokal sempatik aktivitenin azaldığı bilinmektedir. İntrakavernöz papaverin ile yaratılmış ereksiyonda normopotent bireylerde ereksiyon sırasında Genital SSR amplitüdü azalırken, el derisinden elde edilen SSR anlamlı değişim göstermez. Bu durum ereksiyon esnasında lokalize efferent sempatik aktivite azalmasının dolaylı bir göstergesidir. Buna karşılık erken ejakülasyonlu hastalarda bu fizyolojik özelliğin bozulduğu; hem el SSR, hem de genital SSR'lerin birlikte inhibe olduğu saptanmıştır. Sonuçlar, bireyde genel sempatik aktivite dalgalanmalarına bağlı olarak genital sempatik aktivitenin kontrol edilemediğini gösterir.

Kaynaklar

1. Ertekin C, Çolakoğlu Z. Nöroürolojide Nörofizyolojik Tanı Yöntemleri. Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları. 1994; 4: 1-72.
2. Ertekin C, Yurtseven O, Reel F. Bulbocavernosus reflex in benign hypertrophy of the prostate. Int J Nephrol. 1981; 13: 69-76.
3. Oral TA. Juvenil Miyoklonik Epilepsili Hastalarda H Refleksi ve F Dalgası Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, 30, 2011.
4. Ertekin C, Almis S, Ertekin N. Sympathetic skin potentials and bulbocavernosus reflex in patients with chronic alcoholism and impotence. European Neurology. 1990; 30: 334-337.
5. Bradley WE. Urethral Electromyography. J Urol. 1972; 108: 563-564,.
6. Chancellor MB, Blawas JG. Practical Neuro-urology. Butterworth-Heinemann. Boston. 1995.
7. Ertekin C, et al. Kadında pudendal somatosensorial serebral evoked potansiyeller. Nöropsikiyatri arşivi. 1993; 30. 436-440.

Endoskopik Değerlendirme

8

Muharrem Baturu, Ömer Bayrak

Santral ve/veya periferik sinir sistemi hastalıklarına bağlı gelişen nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonları (NAÜSD), üroloji pratiğinin en zorlu sorunlarından biridir (1). Bu durum yaşam kalitesini düşürdüğü gibi farklı komplikasyonlara da neden olabilmektedir (2).

Medikal teknolojiadaki gelişmeler, hastalığın tanı ve yönetiminde yeni bir sayfa açmıştır. Her ne kadar NAÜSD' nun değerlendirilmesinde ürodinamik değerlendirmenin çok önemli bir yeri olsa da, endoskopik değerlendirme belirli hasta gruplarında hastalığın tanısı ve komplikasyonları konusunda yararlı bilgiler sağlamaktadır(3).

Sistoüretroskopi

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonlarının değerlendirilmesinde primer endoskopik prosedür olan sistoüretroskopiyle üretra ve mesane vizualize edilmektedir. Sistoüretroskopiyle, NAÜSD olan hastalarda gözlemlenen; üretral darlığın, mesanede selül ve

divertikül oluşumunun, mesane duvar kalınlığının, mesanede trabekulasyon artışının, mesane kanserinin ve vezikoüretral reflüye müsait üreter orifislerin görüntülenmesi amaçlanmaktadır.

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) Kılavuzlarında, NAÜSD olan hastaların takiplerinde eşlik eden hematüri, rekürren üriner sistem enfeksiyonu ve anatomik anomaliden/patolojiden (üretral darlık, üretral false pasaj) şüphelenilmesi durumunda sistoüretroskopi yapılması önerilmektedir. Ağrısız gros hematüriyle başvuran hastalarda üst üriner sistem görüntülemesiyle birlikte sistoüretroskopi yapılması gerekmektedir. Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) kullanan hastalarda, kateter travması sistoüretroskopi yapılmadan saptanamamakla birlikte; üretral darlıklar, mesane taşı ve benign / malign mesane lezyonlarının tanısında da sistoüretroskopi önemli bir yeri bulunmaktadır. Ancak semptom olmadan rutin sistoüretroskopi ile takip önerilmemektedir (4).

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalardaki bakteriüri, rekürren üri-

ner sistem enfeksiyonları ve TAK nedeniyle mikroskobik hematüri atlanabilmektedir. 50 yaşın üzerinde spinal kord yaralanması (SKY) olan hastalarda tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, TAK, yaş faktörü ve atlanılan mikroskobik hematüri nedeniyle mesane kanseri insidansında normal popülasyona göre artış gözlenmektedir (5).

Normal popülasyonda mesane tümörü 50 yaşın üzerinde daha sık izlenirken, NA-ÜSD olan hastalarda mesane tümörü 35 yaş sonrası izlenebilmektedir. Bu hastalarda kronik irritasyon zemininde (rekürren üriner enfeksiyon, mesane taşı) gelişen daha agresif bir tümör olan skuamoz hücreli karsinom saptanmaktadır. Bu nedenle mesane kanseri tanısını atlama için mikroskobik hematürisi olan hastalarda sistoüretroskopik değerlendirme önemli bir yer tutmaktadır (6,7).

Augmentasyon sistoplasti yapılan hastalarda, mesane taşı ve mesane kanseri görülebilmektedir. Augmentasyon sistoplastinin 10. yılından sonra mesane tümörü saptanma olasılığı artmakla beraber, sıklığı % 6-12 arasında değişmektedir. Bu hastalarda skuamoz hücreli karsinom insidansı daha yüksek olduğundan, hastaların yarısından çoğuna radikal sistektomi gerekmektedir. Özellikle augmentasyon sistoplastinin 10. yılından sonra gözlenen makroskopik hematüri sonrası, mesane kanserinin atlanmaması için sistoüretroskopi yapılması gerekmektedir. Bazı kaynaklarda augmentasyon sistoplasti yapıldıktan 10 yıl sonra semptom olmasa dahi sistoüretroskopi yapılabileceğinden bahsedilmektedir (7).

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda yaşla birlikte benign prostat hiperplazisi (BPH) de eşlik edebilmektedir.

Bu hasta grubunda semptomlar normal popülasyona farklılık göstermektedir. TAK kullanan hastalarda; ağrı ve kateterizasyonda zorlanma, crede manevrası ya da valsalva ile işemede güçlük, işeme sonrası rezidüel idrar volümünde artış, üriner sistem enfeksiyonları ve hematüri oranlarında artış BPH'dan şüphelendirmelidir. Bu hastalarda da tanıyı doğrulamak için sistoüretroskopi yapılabilir (8).

Spinal kord yaralanması olan hasta grubunda, mesane çıkım obstrüksiyonu cerrahi tedavisi belirgin fayda sağlarken, diğer NA-ÜSD olan hastalarda bu grup kadar olumlu etki görülmeyebilir. Cerrahi planlanan hastalarda lezyon seviyesine göre üretral sfinkterik fonksiyonu değerlendirmek için preoperatif ürodinamik ve sistoüretroskopi incelemeler yapıp, hastalar postoperatif üriner inkontinans açısından değerlendirmeli ve cerrahiye karar verilmelidir (9).

Medikal tedavi yanıtız nörojenik detrüsr sfinkter dissinerjisi olan hastalarda eksternal üretral sfinktere botulinum toksin enjeksiyonu ya da sfinkterotomi yapılabilir (10). Bu işlemlerden fayda görmeyen hastalarda rekürren üriner sistem enfeksiyonları ve üst üriner sistem hasarı gerçekleşebilmektedir. Sfinkterotomi ya da eksternal üretral sfinktere botulinum toksin enjeksiyonu sonrası refleks işemesi olan hastalarda, işeme sonrası rezidü idrar miktarında artış gözlenmesi durumunda endoskopik değerlendirme yapılabilir (10). Sistoüretroskopi ile; sfinkterotomi sekeli olan sfinkter sklerozu varlığı değerlendirilerek tekrar sfinkterotomi yapıp yapılmayacağına karar verilebilir.

Genellikle T5-T6 ve üzerindeki spinal kord lezyonları olan hastalarda sistoskopi esna-

sında otonomik disrefleksi meydana gelebilmektedir. Spinal kord lezyonlarında, beyin üst merkezinin kontrolü ortadan kalktığı için abartılmış sempatik deşarj gözlenebilmektedir. İşlem esnasında hastada hipertansiyon (sistolik kan basıncının bazalden > 20mmHg yükselmesi), bradikardi, ciddi baş ağrısı, yüz kızarıklığı, terleme, titreme, anksiyete hissi gelişir. Otonomik disrefleksi acil bir tablodur. Hemen müdahale edilmelidir. İlk olarak bu duruma sebep olabilecek neden ortadan kaldırılmalıdır. Dolu olan organ boşaltılmadır veya sistoskopik çalışma hemen durdurulmalıdır. Tablo devam ederse kalsiyum kanal blokeri veya alfa bloker ile müdahale edilmelidir (11).

Kaynaklar

1. Przydacz M, Chlosta P, Corcos J. Recommendations for urological follow-up of patients with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *International Urology and Nephrology*. 2018; 50:1005–1016.
2. Myers JB, Lenherr SM, Stoffel JT, et al. Patient reported bladder related symptoms and quality of life after spinal cord injury with different bladder management strategies. *The Journal of Urology*. 2019; 202: 574–583.
3. Liao L, Madersbacher H. *Neurourology: Theory and practice*. Neurourology: Theory and Practice. 2019; 1–583.
4. Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, et al. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Diagnosis and Evaluation. *The Journal of Urology*. 2021; 206:1097–1105.
5. Elliott SP. Screening for bladder cancer in individuals with spinal cord injury. *The Journal of Urology*. 2015; 193:1880–1881.
6. Mühlbauer J, Stein R, Younsi N. Bladder cancer in patients with spina bifida: A serious risk. *World Journal of Urology*. 2021; 39:1531–1537.
7. Ismail S, Karsenty G, Chartier-Kastler E, et al. Prevalence, management, and prognosis of bladder cancer in patients with neurogenic bladder: A systematic review. *Neurourology and Urodynamics*. 2018; 37:1386–1395.
8. Faure Walker N, Gill B, Olsburgh J, et al. Age-related urologic problems in the complex urologic patient. *World Journal of Urology*. 2021; 39:1037–1044.
9. Noordhoff TC, Groen J, Scheepe JR, Blok BFM. Surgical management of anatomic bladder outlet obstruction in males with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. *European Urology Focus*. 2019; 5:875–886.
10. Lepoittevin L, Leon G, Perrouin-Verbe B, et al. External sphincterotomy in neurological patients with detrusor sphincter dyssynergia: Short and mid-term results. *Progres en Urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2022; 32: 40–46.
11. Eldahan KC, Rabchevsky AG. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: Systemic pathophysiology and methods of management. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*. 2018; 209:59–70.

KISIM 2

NÖROJENİK ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONLARINDA TEDAVİ

Konservatif Tedaviler

9

Yunus Çolakoğlu

Giriş

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (NAÜSD) homojen bir şekilde tarif edilmesine rağmen bu hastalar altta yatan nedene bağlı olarak çok geniş bir semptom spektrumuyla klinikte karşımıza çıkmaktadır. Bazı nörolojik patolojiler depolama, bazıları boşaltım semptomlarına neden olurken, ne yazık ki çoğu zaman hem depolama hem de boşaltım şikayetleri birlikte ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanına hastaların beklentisi ve yaşam kalitelerinin yükseltilmesi gerekliliği de eklendiğinde tedavi hem hastalar hem de klinisyenler için zorlu bir sürece neden olmaktadır. Hastanın sahip olduğu nörolojik patoloji ve buna bağlı üriner disfonksiyonu farklılık gösterse de tedavide öncelikli ana amaçlar;

- Üst üriner sistemin korunması
- Üriner kontinansın sağlanması
- Alt üriner sistem fonksiyonunun restorasyonu
- Hastaların yaşam kalitelerinin arttırılması şeklinde özetlenebilir.

Ayrıca hasta uyumunun arttırılması, maliyet ve olası komplikasyonların önlenmesi de ek olarak göz önünde bulundurulması gereken hususlardır (1, 2).

Bu amaçlar doğrultusunda hastaların mesanesinin düşük basınçta dolmasının sağlanması, düşük basınçta işemenin sağlanması, enfeksiyona yatkınlığı ve diğer patolojilere katkısı nedeniyle rezidü idrar miktarının azaltılması, idrar kaçırma ataklarının azaltılması tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Konservatif tedaviler, tedavi amacıyla hem tedaviye başlangıç basamağı olarak değerlendirilebilecek hem de uygun görülen tüm hastalara önerilebilen yöntemler olması nedeniyle önem arz etmektedirler.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Davranışsal Tedaviler

NAÜSD olan hastaların birinci basamak tedavisi yaşam tarzı değişiklikleri ve davranış terapisinden oluşmaktadır. Hastaların mesane günlüklerine dayanarak, işemenin zaman-

laması ve sıvı alımının düzenlenmesi; mesanenin aşırı distansiyonunun önlenmesini sağlayarak mesane basınçlarının düşük kalmasına ve rezidü idrarın azalmasına sıklıkla önemli faydalar sağlayabilir (3). Tekrarlayan aşırı distansiyon detrüsör kasında kalıcı hasara yol açarak flask ve genişlemiş bir mesaneyeye neden olabilir. Özellikle, tedavilerinin bir parçası olarak aralıklı kateterizasyona ihtiyaç duyan hastalarda sıvı alım programı önemlidir (3, 4). Bu hastaların işeme günlüğünden elde edilen kataterizasyonu yapma sıklıkları, yaptıklarındaki idrar miktarlarına göre hastaların sıvı alımının düzenlenmesi ve bunun öneminin hastalara öğretilmesi davranışsal tedavinin bir parçasıdır.

Mesane Egzersizleri

Mesane egzersizleri, mesanenin uygun boşaltılması için önerilebilecek invaziv olmayan bir stratejidir. Burada ana amaç mesane kapasitesini ve işemeler arasındaki zaman aralığını arttırırken, aynı zamanda istemsiz mesane kasılmalarını baskılamaktır (5). Nörojenik mesane yönetimi sırasında mesane eğitiminin etkinliğini arttırmak için kişiye özel hasta eğitimi önemlidir. Mesane günlüklerine ve hastaların işeme kabiliyetine göre başlangıç işeme aralığı seçilebilir (4). İstemsiz detrüsör kasılması ve düşük rezidüsü olan hastaların mesaneleri daha fazla idrar tutacak şekilde yeniden eğitilebilir ve dolum fazı sırasında uygunsuz detrüsör kasılmalarını engellemek amacıyla işeme aralığı kademeli olarak artırılabilir. Mesane duyusunun önemli ölçüde azaldığı nörojenik mesane hastalarında zamanlanmış işeme uygulanabilir.

Credé tekniği veya Valsalva manevrası

Mesanenin tam olarak boşaltılamaması; idrar yolu enfeksiyonu, yüksek intravezikal basınç ve idrar kaçırma için ciddi bir risk faktörüdür. Bu nedenle işeme sürecini iyileştirecek yöntemler uygulanabilmektedir.

Alt karın bölgesine suprapubik kompresyon (Credé) veya abdominal ıkmama (Valsalva) manevrası bazı özenle seçilmiş hastalarda uygun olsa da genellikle önerilmez. Bu manevraların intravezikal basınçta bir artışa yol açarak mesane boşaltılmasına katkıda bulunacağı düşünülse de, genellikle refleks sfinkter kasılmasına da neden olur (6,7). Bu durumda mesane çıkış direncini artırabilir ve verimsiz boşalmaya yol açarken aynı zamanda oluşan yüksek basınç üst üriner sisteme reflüye yol açarak tehlike arz edebilir (4,8). Bu nedenle, ürodinami ile intravezikal basıncın güvenli sınırlar içinde kaldığını gösterilmediği sürece bunların kullanımı önerilmez (2).

Tetiklenmiş refleks işeme ise üst motor nöron lezyonu olan hastalarda sakral veya lomber dermatomların uyarılarak, refleks detrüsör kasılması sonucu mesaneyi boşaltmaya dayalı bir yöntem olarak tanımlanmıştır (4). Bu hastalarda mesane çıkış direncinin düşük olması gereklidir veya düşürülmesi için girişim gerekebilir (9). Yüksek spinal kord yaralanması olan hastalarda da otonom disrefleksiye tetikleyebileceği bilinmelidir (10). Bu yöntem de diğer mesane basıncı arttırılarak sağlanan işeme yöntemleri gibi üst üriner sistem basınçlarının yükselmesi riskine sahiptir ve bu nedenle hastaların özel eğitime ve yakın ürodinamik ve ürolojik gözetime ihtiyaçları vardır.

Pelvik Taban Kas Egzersizleri

Konservatif davranış terapisinin temel taşlarından bir diğeri, biyofeedback olsun veya olmasın, pelvik taban kas egzersizleridir (PTKE). Bunun temelinde, pelvik taban kaslarının istemli kasılmasına hakim olmanın üretral basıncı artırmaya, detrüsör kasılmalarını engellemeye ve idrar kaçırmayı önlemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. 1940'ların sonlarında Arnold Kegel tarafından tariflenen bu egzersizlerin mekanizması üretral basıncı arttırmak, mesane boynunu desteklemek ve pelvik taban kasları ile transversus abdominis arasındaki koordineli kasılmalar yoluyla transversus abdominis ile etkileşime girerek nihayetinde mesane fonksiyonunu iyileştirmektir (11). Çok sayıda kılavuz PTKE'yi tavsiye etse de kliniklerdeki PTKE uygulamaları büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Bu nedenle de standartlaştırılmış bir PTKE programı oluşturmak için yeterli kanıt yoktur.

Biyofeedback, bilgisayar tarafından sağlanan, hastaların PTKE sırasında kas kasılma ve gevşemelerini gözlemlemesine yardımcı olan görsel geri bildirim ve sık sözlü geri bildirim olarak tanımlanmaktadır. PTKE'yi standardize etmek maksadıyla ve egzersizlerden alınacak verimi arttıracak düşüldüğünden PTKE'ye biyofeedback eklenmesi oldukça sık kullanılan bir uygulamadır. Nörojenik hastalarda PTKE kullanımıyla ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. 2019 yılında yapılan bir meta-analizde Multiple Skleroz kaynaklı alt üriner sistem semptomu (AÜSS) olan hastalarda PTKE etkinliği araştırılmıştır. PTKE'nin üriner inkontinans ataklarını ve nörojenik mesane semptomlarını azalttığı ve pelvik taban kas gücünün arttırdığı gösterilmiştir (12). Parkinson hastalığına bağlı AÜSS olan hastalarda da, PTKE'nin inkontinans ataklarını

azaltmasa da aşırı aktif mesane semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (13,14). İnme sonrası hastalarda PTKE'nin etkinliği değerlendirildiğinde de aşırı aktif mesane semptom skorlarının arttığı, işeme günlüğü parametrelerinin düzeldiği ve pelvik taban kas gücünün arttığı gösterilmiştir (15,16).

PTKE bariz bir yan etkisinin olmaması, farklı nörolojik hastalıklara bağlı NAÜSD olan hastalara faydası olduğu gösterilmiş bir yaklaşımdır. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde konservatif yaklaşımın bir parçası olarak her zaman akılda tutulmalıdır.

İnkontinans Pedleri ve Eksternal Cihazlar

İnkontinans durumunda idrarı toplamak maksatlı ped veya prezervatif sonda kullanımı sosyal kontinansı sağlayabilir. Bu uygulamalar oldukça yaygın kullanılmasına rağmen önerilmemektedir. İnkontinans ped kullanımı cilt bütünlüğünün bozulmasına, maserasyonuna yol açmakta ve idrar yolu enfeksiyonunu riskini yaklaşık 4 kat artırabilmektedir (17). Kullanılmaya devam edilecekse pedlerin sık sık değiştirilmesiyle bu durum hafifletilebilir. Prezervatif sondalar, idrar retansiyonu olmayan ve önemli fonksiyonel bozuklukları olan inkontinan erkekler için uygundur (18). Yüksek basınçlı olmayan, retansiyon gelişmeyen ve mobilizasyonunda kısıtlılık olan hastalarda alternatif olarak akılda tutulabilir.

Penil klemp, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi durumunda veya hipokompliyan mesanelerde yüksek intravezikal basınca neden olabildiğinden kesinlikle önerilmemektedir. Yine nörojenik hadiseye bağlı duyu kaybı durumlarında basınca bağlı nekroza yol açabileceği de akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Cameron AP, Wallner LP, Tate DG, Sarma AV, Rodriguez GM, Clemens JQ. Bladder management after spinal cord injury in the United States 1972 to 2005. *J Urol.* 2010; 184(1): 213-217.
2. Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, Birder L, Bliss D, Brubaker L, et al. Members of the committees. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(7): 2271-2272.
3. Dorsher PT, McIntosh PM. Neurogenic bladder. *Adv Urol.* 2012; 2012: 816274.
4. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 159-164.
5. Koch T, Kelly S. Identifying strategies for managing urinary incontinence with women who have multiple sclerosis. *J Clin Nurs.* 1999; 8(5): 550-559.
6. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(4): 541-551.
7. Barbalias GA, Klauber GT, Blaivas JG. Critical evaluation of the Credé maneuver: A urodynamic study of 207 patients. *J Urol.* 1983; 130(4): 720-723.
8. Reinberg Y, Fleming T, Gonzalez R. Renal rupture after the Credé maneuver. *J Pediatr.* 1994; 124(2): 279-281.
9. Menon EB, Tan ES. Bladder training in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1992; 40(5): 425-429.
10. Furusawa K, Tokuhira A, Sugiyama H, Ikeda A, Tajima F, Genda E, et al. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2011; 49(1): 49-54.
11. Bø K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004; 15(2): 76-84.
12. Kajbafvala M, Ashnagar Z, Lucio A, Firoozeh F, Salehi R, Pashazadeh F, et al. Pelvic floor muscle training in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 59: 103559.
13. McDonald C, Rees J, Winge K, Newton JL, Burn DJ. Bladder training for urinary tract symptoms in Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2020; 94(13): e1427-e1433.
14. Vaughan CP, Burgio KL, Goode PS, Juncos JL, McGwin G, Muirhead L, et al. Behavioral therapy for urinary symptoms in Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38(6): 1737-1744.
15. Tibaek S, Gard G, Jensen R. Pelvic floor muscle training is effective in women with urinary incontinence after stroke: a randomised, controlled and blinded study. *Neurourol Urodyn.* 2005; 24(4): 348-357.
16. Tibaek S, Gard G, Dehlendorff C, Iversen HK, Biering-Soerensen F, Jensen R, et al. Is pelvic floor muscle training effective for men with poststroke lower urinary tract symptoms? A single-blinded randomized, controlled trial. *Am J Mens Health.* 2017; 11(5): 1460-1471.
17. Omli R, Skotnes LH, Romild U, Bakke A, Mykletun A, Kuhry E. Pad per day usage, urinary incontinence and urinary tract infections in nursing home residents. *Age Ageing.* 2010; 39(5): 549-554.
18. Ouslander JG, Greengold B, Chen S. External catheter use and urinary tract infections among incontinent male nursing home patients. *J Am Geriatr Soc.* 1987; 35(12): 1063-1070.

Cenk Gürbüz

Normal miksiyon mekanizması mesane ve üretral sfinkterin uyumlu çalışması ile sağlanır. Miksiyon mekanizması ve idrar kontinansı santral sinir sistemi tarafından sempatik ve parasempatik sinir sistem aktivasyonu ve somatik sinir sistem koordinasyonunda gerçekleşir.(1) Bu koordinasyonun her hangi bir yerinde bozulma nörojenik mesane olarak adlandırılır.

Mesanenin normal fonksiyonu; idrarı düşük basınçta depolamak ve işeme hissi oluştuğunda, isteğe bağlı olarak kontrollü bir şekilde, idrarı boşaltmaktır. Bu işlev, mesanenin ve mesane çıkımının aktivitesini koordine eden santral sinir sistemi tarafından düzenlenir. Bu fonksiyonu sağlayan sinir sisteminin herhangi bir yerindeki bozukluk nöroürolojik semptomlar ile sonuçlanabilir.

Bozukluğun derecesi ve yeri disfonksiyonunun tipini belirler. Bozukluk semptomatik veya asemptomatik olabilir. Nöroürolojik semptomlar çeşitli uzun dönem komplikasyonlara yol açabilir. Bunların en önemlisi böbrek fonksiyonlarının kötüleşme-

sidir. Semptomlar ve uzun dönem komplikasyonlar korele olmadığından nöroürolojik semptomları olan hastaları belirlemek ve gelecekteki komplikasyonlar açısından düşük veya yüksek risk gruplarına atamak gerekir. (2) Bu konuda gerek görüntüleme yöntemleri gerekse de ürodinamik incelemeler faydalı olur.

Nöroürolojik semptomlar için tek, optimal bir medikal tedavi her zaman mevcut değildir. Özellikle suprasakral spinal kord hasarı veya Multiple Skeroz (MS) hastalarında, idrar yolu hasarını önlemek ve uzun dönem sonuçları iyileştirmek için farklı tedavilerin kombinasyonu önerilir. (3,4) Tedavi yönetiminde ana amaçlar böbrek fonksiyonlarının korunması ve hayat kalitesinin korunması gözetilerek yapılır. Dinamik olan bu yöntemde beklenen ya da beklenmeyen komplikasyon yönetimleri tedaviye eklenebilir. Nöroürolojik bozukluklar genellikle stabil değildir ve semptomlar nispeten kısa bir süre içinde bile önemli ölçüde değişebilir. Madersbacher temelde tedavi sonuçlarına odaklanan

çok basit bir sınıflandırma sunmuştur. (5,6) Mükemmel bir risk sınıflama sistemi henüz bulunmamaktadır. Nörolojik sınıflandıma sistemleri, doğası gereği tamamen açıklayamaz veya tam tersi de yeterli değildir. Özgül nörolojik lezyona bağlı olarak nörolojik alt üriner istem disfonksiyonları (NAÜSD) arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle her bir hasta için NAÜSD tanımı kişiselleştirilmelidir.

Bu bölümde nörojenik mesane tanılı hastalarda alt üriner sistem sorunlarında medikal tedavi seçenekleri değerlendirilecektir. Kullanılan ilaçların çoğu problemlerin bir kısmını çözmek veya diğer tedbirleri desteklemek amacıyla kullanılır. (7,8)

Depolama Semptomları İçin Farmakoterapi

1-Antimuskarinik ilaçlar

Nörojenik detrusör aşırı aktivitesini (NDAA) tedavi etmek, mesane kapasitesini arttırmak ve parasempatik yolların inhibisyonu yoluyla NDAA'ya sekonder üriner inkontinans epizodlarını azaltmak için kullanılan antimuskarinik ajanlar, ilk tedavi seçeneğidir. Her bir hastanın antimuskarinik tedaviye verdiği yanıt değişkendir. Yanıt değerlendirmesinde American Spinal Injury Association mesane günlüğü ve doğrulanmış semptom skoru gibi standart klinik değerlendirme araçları kullanılması tavsiye edilir. Nörolojik hastalarda daha iyi sonuçlar elde etmek için daha yüksek dozlar veya antimuskarinik ilaçların kombinasyonu bir seçenek olabilir. (9) Bununla birlikte; bu ilaçlar, tedavinin erken bırakılmasına yol açabilecek yüksek yan etki insidansına sahiptir. Buna rağmen, NDAA hastaları, idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi

hastalarına kıyasla genellikle tedaviye daha iyi uyum göstermişlerdir. (10)

Oksibutin (11,12,13) trospium (14,15) tolterodin (16) ve propiverin (17) etkili ve uzun süreli kullanımda bile iyi tolere edilen ajanlardır. Darifenasin (18,19) ve solifenasin (20) spinal kord hasarı ve MS'e sekonder NDAA olan hastalarda değerlendirilmiş ve diğer antimuskariniklere benzer başarıya sahip oldukları gösterilmiştir. Parkinson hastalığına bağlı olarak gelişen NDAA' da solifenasin kullanılan bir pilot çalışmada, üriner inkontinansla iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. (21) Tolterodin aktif bir metaboliti olan fesoterodin ile ilk sonuçlar umut vericidir. (22, 23) İmidafenasin ile suprapontin ve spinal kord hasarı hastalarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. (24, 25)

Kontrollü salınımlı antimuskariniklerin minör yan etkileri bulunmaktadır. Ağız kuruluğu ve konstipasyon ön plandadır.(26) Farklı uygulama yollarının yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür.(27) Kognitif yetilerin azalması ve olası ek sorunlar monitorize edilmelidir. İmidafenasin, kognitif fonksiyonda bozulmaya neden olmadan nörolojik hastalarda güvenle kullanılmıştır. Bununla birlikte, potansiyel demans riski göz önünde bulundurulmalıdır. Kan beyin bariyeri geçimi daha az olan su bazlı moleküller tanımlanmış olsa dahi antikolinergiklerin uzun ve kısa vade kognitif yan etkileri takip edilmelidir.

2-Beta-3 adrenerjik reseptör agonistleri

Nöroürolojik hastalarda mirabegronun rolü hala belirsizdir. (28,29) Çok kısa takip süresi olan MS ve spinal kord hasarı (SKH) olan has-

talarda mirabegron, alt üriner sistem semptomlarında iyileşmeye rağmen detrusor basıncı veya sistometrik kapasite üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. (30,31) MS hastalarında mirabegron - desmopressin kombinasyon tedavisi umut verici sonuçlar göstermiştir; buna rağmen, nöroürolojik hastalarda klinik tecrübe hala çok sınırlıdır. (32)

İşeme Semptomları İçin Farmakoterapi

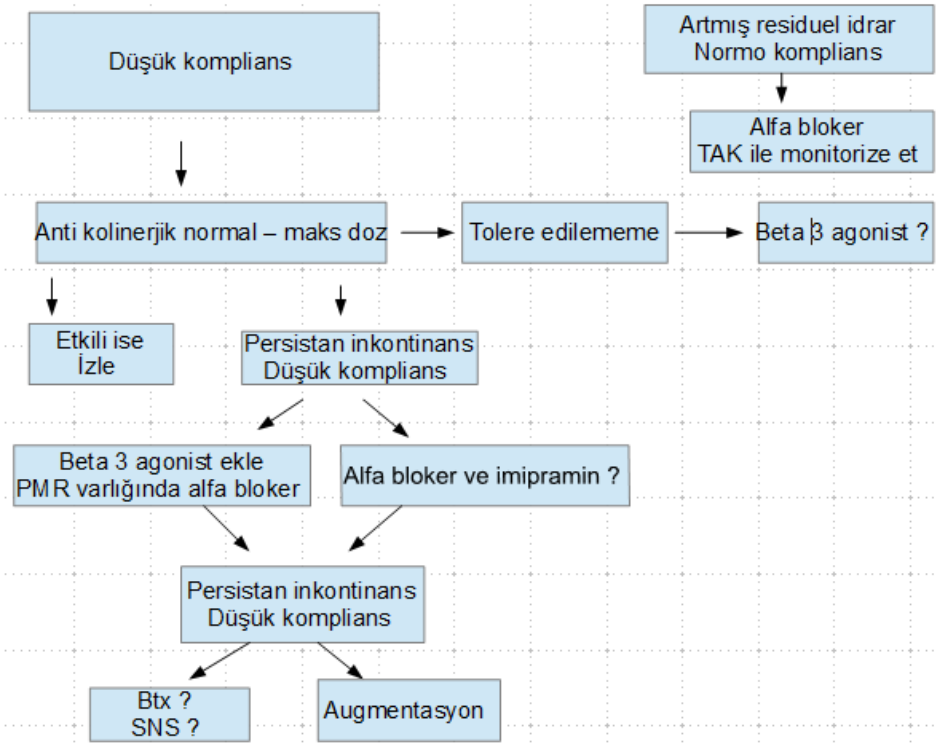
Detrusor yetersiz aktivitesi

Betanekol ve distigmin gibi kolinerjik ilaçların detrusor kontraktilesini ve mesanenin

boşalmasını arttırdığı düşünülmüştür, ancak klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmamaktadır. (33) Sadece prelinik çalışmalarda, kannabinoid agonistlerinin intravezikal yolla uygulandığında detrusor kontraktilesini arttırmada potansiyel yararları gösterilmiştir. (34,35)

Mesane çıkım direncinin azaltılması

Alfa blokerlerin (örn. tamsulosin, naftopidil ve silodosin) mesane çıkım direncini, işeme sonrası rezidüel idrar hacmini ve otonomik disrefleksiye azaltmada etkili olduğu görülmektedir. (36, 37) Şekil 1' de güncel kullanılan algoritma sunulmuştur.



Şekil 1. Nörojenik mesanede farmakolojik tedavi algoritması

BTX* botulinium toksin

TAK** temiz aralıklı kateterizasyon

Mesane çıkım direncinin artırılması

Düşük derece stres üriner inkontinansı olan seçilmiş vakalarda, duloksetin, imipramin ve psodoefedrin ile olumlu etkiler gösterilmiştir. Ancak nörolojik hastalarda yüksek kanıt düzeyine sahip çalışma bulunmamaktadır. (38)

Avrupa Üroloji Kılavuzu 2022 yılı güncel-lemesinde kanıt düzeylerine göre NAÜSD farmakoterapisi özetlemiştir. Buna göre;

1. Nörojenik detrusör aşırı aktivitesi için antimuskarinik tedavinin uzun süreli etkinliği ve güvenliği belgelenmiştir. (1a)
2. Mirabegron, nörojenik detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda ürodinami sonuçlarını iyileştirmemektedir. (1b)
- 3- Kombinasyon tedavisi göz önünde bulundurarak nörojenik detrusör aşırı aktivitesi tedavisinde sonuçlar en üst düzeye çıkarmalıdır. (3)

Mesane çıkım direncini azaltmak için α -blokerlerin önerilmesi (Öneri gücü; güçlü) ve azalmış detrusör aktivitesinde pasempatomimetiklerin kullanılmaması (Öneri gücü; güçlü) gerektiği bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Yoshimura N, Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. Rev Urol. 2003; 5:Suppl 8: S3-S10.
2. Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. Neurourol Urodyn. 2007;26(2):228-33.
3. Thomas LH, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton CJ, et al. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2008 Jan 23;2008(1):CD004462
4. Phe V, Chartier-Kastler E, Panickerj JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Urol, 2016; 13: 275-288.
5. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. Paraplegia 1990; 28: 217-229.
6. Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y, Chancellor M, Chartier-Kastler E, Kovindha A. Conservative management in neuropathic urinary incontinence. In: Incontinence, 2nd Edition, Abrams P, Khoury S, Wein A (eds.), Health Publication Ltd, Plymouth, 2002: 697-754.
7. Anaka H, Kakizaki H, Kobayashi S, Shibata T, Ameda K, Koyanagi T. The relevance of urethral resistance in children with myelodysplasia: its impact on upper urinary tract deterioration and the outcome of conservative management. J Urol 1999; 161: 929-932.
8. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self)vcatheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. Eur J Pediatr Surg 1995; 5 Suppl 1: 31-3.
9. Cameron, AP. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. Urol Clin North Am, 2010; 37: 495-506.
10. Tijnagel M, Scheepe JR, Blok BF. Real life persistence rate with antimuscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin. BMC Urol, 2017; 17: 13.
11. Bennett N, O'Leary M, Patel A, Xavier M, Erickson M, Chancellor B. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? J Urol. 2004; 171: 749.
12. Horstmann M, Aguilar Y, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. Neurourol Urodyn. 2006;25: 441.
13. Kennelly MJ, Deove W. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. Rev Urol. 2008; 10: 182-91.
14. Menarini M, Popolo G, Benedetto P, Haselmann J, Bödeker R, Schwantes U. Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 ;44: 623-32.
15. Isik AT, Celik T, Bozoglu E, Doruk H. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. J Nutr Health Aging. 2009; 13: 672-6.
16. Ethans KD, Nance P, Bard R, Casey A, Schryvers O. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. J Spinal Cord Med. 2004; 27: 214-18.

17. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012; 62: 816-30.
18. Bycroft J. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn.* 2003; 22:190-98.
19. Carl S. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). *Urology.* 2006; 68: 250.
20. Amarenco G, Sutory M, Zchoval R, Agarwal M, Popolo G, Tretter R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36(2):414-421.
21. Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21: 514-20.
22. Kaga K, Yamanishi T, Kaga M, Fuse M, Kamasako T, Ishizuka M. Urodynamic efficacy of fesoterodine for the treatment of neurogenic detrusor overactivity and/or low compliance bladder. *Int J Urol.* 2020; 27: 899-904.
23. Yonguc T, Sefik E, Inci I, Yilmaz O, Celik S, Aydin M, et al. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. *World J Urol.* 2020; 38: 201-2019.
24. Sakakibara R, Tateno F, Yano M, Takahashi O, Sugiyama M, Ogata T, et al. Imidafenacin on bladder and cognitive function in neurologic OAB patients. *Clin Auton Res.* 2013. 23: 189-195.
25. Sugiyama H, Uemura O, Mori T, Okisio N, Unai K, Liu M. Effect of imidafenacin on the urodynamic parameters of patients with indwelling bladder catheters due to spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2017; 55: 187-191.
26. Stohrer, M, Mürtz G, Kramer G, Warnack W, Primus G, Jinga V, et al. Efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended-release compared with immediate-release in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2013; 51: 419-423.
27. Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, Reitz A, Stein R. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35: 582-8.
28. El Helou E, Labaki C, Chebel R, El Helou J, Tayeh GA, Jalkh G, et al. The use of mirabegron in neurogenic bladder: a systematic review. *World J Urol.* 2020; 38: 2435-2442.
29. Glykas I, Fragkoulis C, Mitsikostas DD, Papatsoris A, Mitsogiannis I, Papadopoulos G, et al. B3 agonists or anticholinergics in the treatment of the lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis? A randomized study. *World J Urol ;* 2021. 39(8):3049-3056.
30. Krhut J, Borovička V, Bílková K, Sýkora R, Míka D, Mokriš J, et al. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity-Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37: 2226-2233.
31. Welk B, Hickling D, McKibbin M, Radomski S, Ethans K. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37: 2810-2817.
32. Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, Giannakis J, Dimitriadis F, Tsounapi P, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *Can J Urol.* 2017;24: 9107-9113.
33. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, Michel MC. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int.* 2007; 99: 749-52.
34. Apostolidis A. Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2012; 61: 107.
35. Gratzke C, Streng T, Stief CG, Downs TR, Alroy I, Rosenbaum JS, et al. Effects of cannabimor, a novel selective cannabinoid 2 receptor agonist, on bladder function in normal rats. *Eur Urol.* 2010; 57: 1093-100.
36. Abrams P. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol.* 2003; 170: 1242-51.
37. Sung HH. Efficacy and safety of naftopidil in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: An 8-week, active-controlled, stratified-randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, noninferiority, multicenter design. *Int Neurourol J.* 2020; 24: 163.
38. Apostolidis A. Neurologic Urinary and Faecal Incontinence, in *Incontinence 6th Edition*, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2017.

İntravezikal Farmakoterapi ve İntravezikal Elektrostimulasyon

11

Yavuz Onur Danacıoğlu, Salih Polat

1.1. Giriş

Spinal kord yaralanmaları, multipl skleroz, Parkinson hastalığı ve meningomyelozel gibi çeşitli nörolojik hastalıkları olan hastalarda, nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu gelişebilir. Bu durumda, mesane kapasitesi ve mesaneyi düşük basınç altında boşaltma yeteneği kısmen veya tamamen kaybolabilir (1). Bu hastalarda genellikle, sfinkter anormallileri eşlik etsin yada etmesin nörojenik detrüsr aşırı aktivitesi (DO) meydana gelebilir (2). DO'ne sahip hastalarda düşük mesane kompliyansı yaşam kalitesini olumsuz etkileyen üriner inkontinansa yol açabilir ve üst üriner sistem için riski oluşturabilir (3). Ayrıca, yetersiz tedavi görmüş nörojenik mesaneli çocuklarda ergenlik öncesi ve sonrası oluşan total böbrek yetmezliği prevalansının %18 ve %30 olduğu gösterilmiştir (4).

1.2. Tedavi

Aşırı aktif mesane (AAM) tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, temelde mesanede parasempatik ve sempatik sinirler tarafından salınan nörotransmitterler aracılığı ile hedef reseptörlere etki ederler. Nörojenik DO olan hastalarda genellikle ilk basamak tedavi olarak antikolinergik ilaçlar kullanılır. Ürodinamik çalışmalar ve hayvan deneyleri oral antikolinergik ilaçların etki alanının sadece detrüsr düz kas olmadığını daha çok mesane mukozası ve duyuşal afferent sinirler olduğunu göstermiştir (5-8). Benzer şekilde β 3-reseptörlerinin de mesane düz kası dışında mesane mukozasında da bulunduğu ve afferent sinirler üzerinden β 3-reseptör agonistlerinin mesane kontraktilesini etkilediği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (9).

Çok sayıda çalışma ile etkinliği bilinen, ucuz ve kolay ulaşılabilir oksibutinin, özellikle

Tablo 1. AAM tedavisinde intravezikal uygulanan ajanlar.

İlaçlar	Pre-klinik çalışmalar	Klinik çalışmalar	Referans
Muskarinik reseptör antagonisti			
Oksibutin	x	x	16
Atropin	x	x	17
β3-Adrenerjik agonist			
Mirabegron	x		18
Nörotoksinler			
Onabotulinumtoksin A	x	x	19
Kapsaisin	x	x	20
Resiniferatoksin	x	x	21

DO'lu hastalarda parasempatik sinir sistemi üzerinde etkili olması nedeniyle on yıllardır kullanılmaktadır. Oksibutin güçlü düz kas spazmolitik, analjezik, antikolinergik ve kalsiyum kanal bloker etkisine sahip olsa da düşük klinik yararı ve özellikle yaşlı hastalar için tolere edilebilirlik sorunları tedavi gören hastaların %75'ini bir yıl içinde tedaviyi kesmeye zorlamaktadır (10,11). Bu durum, yeni ilaç ve alternatif uygulama yöntemlerini araştırmaya teşvik etmiştir. Tablo 1'de AAM'nin intravezikal tedavisi için prelinik ve/veya klinik çalışmaları bulunan ajanlar gösterilmiştir.

1.3. İntravezikal tedavi seçenekleri

İşeme fazında detrusor kontraksiyonlarına aracılık eden M3 reseptörü ile tükürük bezlerindeki M3 reseptörleri yapısal olarak homolog olduklarından mesane spesifik bir muskarinik antagonist geliştirmek çok olası gözükmemektedir ve benzer durum β3 reseptörü için de geçerlidir (18,19). İntravezikal tedavi, nörojenik AAM ve idiyopatik AAM hastalarında mesanede maksimum reseptör doluluğuna ulaşmak için ilacın üretral ya da

suprapubik katater aracılığı ile mesaneye instilasyonu işlemidir (20).

Nörojenik alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) sahip hastalarda oksibutinine göre reseptör affinitesi daha yüksek olan ajanlar da (atropin ve trospium) çalışılmıştır. Atropinin intravezikal instilasyonunun (4x6 mg/gün) oral oksibutininden güvenlik ve etkinlik açısından iyi olduğu gösterilmiştir. Mesane kapasitesindeki artış oksibutin ve atropin için sırasıyla 55.5 ± 67.2 mL, 79.6 ± 89.6 mL olarak bulunmuştur (13). Oral etkinliği bilinen, ucuz, erişim kolaylığı ve düşük yan etki profili sayesinde birçok çalışması bulunan oksibutin intravezikal tedavide en çok kullanılan ajan olduğu bilinmektedir. Tablo 2'de günümüze kadar AAM tedavisinde intravezikal tedavi ile ilgili klinik çalışmalar ve kullanılan ajanlar gösterilmiştir.

1.3.1 İntravezikal ilaç uygulamalarının avantajları

Oral tedavinin uygulanabilirliği kolay olmakla birlikte ilk geçiş metabolizmasına uğraması nedeniyle biyoyararlanımı uygulanan dozun

Tablo 2. AAM tedavisinde kullanılan intravezikal ajanlar ve klinik çalışmalar.

Medyan/Ortalama yaş/Aralık (yıl)	İlaç	AAM	Klinik çalışmalar (referans)
45	Oksibutinin 5mg/30ml	Nörojenik	21
30	Oksibutinin 5mg/30ml	Nörojenik	22
-	Oksibutinin 6mg/10ml	Nörojenik	23
-	Oksibutinin 5mg/10ml	Nörojenik	24
12	Oksibutinin 5mg/15ml	Nörojenik	25
3-18	Oksibutinin 5mg/10ml	Nörojenik	26
9.3	Oksibutinin 0.5 mg/ml	Nörojenik	27
17-55	Oksibutinin 15mg/100ml yada EMDA	Nörojenik	28
17-55	Oksibutinin 5mg/10ml	Nörojenik	29
25	Tropium 15-30 mg/40ml	Nörojenik	30
-	Oksibutinin 5mg/30ml	Nörojenik	31
53.3	Oksibutinin polimer içinde	Nörojenik	32
-	Oksibutinin polimer içinde	Nörojenik	33
27.5	Atropin 0.6-10.2mg/20ml	Nörojenik	34
51	Atropin	Nörojenik	35
-	Atropin 2-6 mg	Nörojenik	36
51	Atropin 6 mg	Nörojenik	13
38.5	Oksibutinin 10mg/10ml	Nörojenik	37
53.8	OnabotulinumtoksinA jel instilasyonu	İdiopatik	38
59.6	OnabotulinumtoksinA 60 ml jel instilasyonu	İdiopatik	39

%6'sına düşmektedir. İntravezikal uygulamada ise biyoyararlanım %22 olarak saptanmıştır (44). Oral yol aracılığıyla elde edilebilecek maksimum konsantrasyonunun (Cmax) 1000 katından daha yüksek konsantrasyon intravezikal ilaç uygulaması ile sağlanabilmektedir. İntravezikal tedavinin sistemik emiliminin düşük olmasından dolayı metabolizma hızı yavaş, ilaç dağılım hacmi düşük olan yaşlı hastalarda ilaç yan etkisini arttırmadan doz titrasyonu yapmak mümkündür (41). Yetişkin ve çocuk hastaları karşılaştıran bir çalışmada etkinlik (iyileşme - kuru kalma) oranları (%76)

benzer bulunurken çocuk hastalarda düşük dağılım hacmine bağlı olarak yan etkilerinin arttığı görülmüştür. Yazarlar bu hastalarda dilüe edilmiş dozlarda tedavi ile toksik etkiden kaçınılması gerektiğini vurgulamıştır (42).

Muskarinik radyoligand yer değiştirme (displacement) çalışmasında oral oksibutinin ile karşılaştırıldığında intravezikal oksibutininin mesanede 5 kat daha fazla reseptör doluluğuna eriştiği, tükürük bezlerinde ise eş zamanlı reseptör doluluğunun azaldığı gösterilmiştir (18). Mesane içerisinden emilen

dozun %70'sinden fazlasının mesane dokusunda lokal etkileşme (afferent duyuşal sinirler aracılığıyla uptake) amacıyla ile biriktiği saptanmıştır. Bu nedenle hastalarda rahatlıkla yan etkiler arttırılmadan doz artımı yapılabilmektedir (43).

1.3.2. İntravezikal yol ile emilim

Mesane içerisine verilen ilacın emilimi yüksek yoğunluktan düşük yoğunluğa doğru pasif difüzyon ile gerçekleşir. Mukozaya geçen ilacın bir kısmı detrusor kasına geçer bir kısmı ise mukozal kan akımı ile uzaklaştırılır. Mukozal kan akımı mukozal ilaç konsantrasyonunu düşürerek difüzyonun devamlılığını sağlamaktadır. Çalışmalarda mukozada detrusordan iki kat daha fazla ilaç kontrasyonu bulunduğu saptanmıştır. Vazokonstriktör ajanların mukozal kan akışını azaltarak intravezikal ilaçların sistemik emilimini azaltığı ve detrusor kasına ilaç geçişini arttırdığı bunun bir kanıtı olarak sunulmuştur. Ayrıca EMDA ile oksibutinin pasif difüzyonunun arttırılarak etkinliğinin yükseltildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada post-miksiyonel rezidüel (PMR) hacminin, ilacın detrusor kasındaki yoğunluğuna bağlı olarak arttığı da vurgulanmaktadır (44).

1.3.3. Antimuskariniklerin etki mekanizması

İntravezikal yolla antimuskariniklere sürekli maruziyet oral antimuskarinikler ile karşılaştırıldığında muskarinik stimulasyondan sonra bildirilen mekanizmalara aykırı bir dizi mekanizmayı aktive etmektedir (45). İnstilasyon süresinin ≥ 30 dakika olması intravezikal antimuskariniklerin pasif difü-

yonunu sağlamak için yüksek yoğunluktan düşük yoğunluğa doğru bir konsantrasyon gradyanı oluşturur (44). İlacın mesane mukozası içerisine difüze olması ile muskarinik reseptör bağlanma bölgelerini doyurur ve mesane afferent duyu sinirlerinin hücre gövdelerine retrograd taşınmayı takiben alternatif etki mekanizmalarını ve nöroplastik değişiklikleri tetiklemek için duyu sinirlerini uyarır (43,46,47). Bununla beraber yüksek mukozal oksibutinin konsantrasyonları sadece M3 reseptörünü antagonize etmekle kalmaz, aynı zamanda spazmolitik etki için daha düşük affiniteli M2 reseptörünü de antagonize eder, bu da mesane duyuşal sinirleri üzerindeki etki ile birleşmektedir (46,47).

1.3.4. İntravezikal oksibutininin farmakodinamik özellikleri

Oral ve intravezikal oksibutinin, nörojenik hastalarda inhibe edilemeyen detrusor kontraksiyonlarını benzer şekilde azaltırken, intravezikal uygulamadan sonra hastalarda mesane kompliyansının önemli ölçüde daha iyi bir iyileşme gösterdiği gözlenmiştir. Bu, mesane mukozasının antimuskariniklerle önden yükleme (front loading) yapılarak, oral yolla güvenli bir şekilde uyarılamayan etki mekanizmalarını harekete geçirdiğini göstermektedir (28). İntravezikal oksibutinin nörojenik AAM'li hastalarda yaygın olarak çalışılmıştır. İntravezikal oksibutinin ortalama mesane kapasitesini 224 mL'den 360 mL'ye çıkarırken ortalama maksimum dolum basıncını 33 cm H₂O'dan 24 cm H₂O'ya düşürdüğü tespit edilmiştir (21). Benzer sonuçlar randomize, prospektif, kontrollü, açık etiketli, çok merkezli çalışmalarda baş-

ka birçok grup tarafından da bildirilmiştir (44). Randomize, çift kör, kesitsel 14 günlük bir çalışmada nörojenik AAM'li dokuz hastaya oksibutinin (3x5 mg/30 mL/gün) ya da plasebo damlatılmıştır. Oksibutinin günlük ortalama işeme sıklığını 6.9'dan 5.7'ye düşürmüştür (31). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, intravezikal oksibutininin nörojenik AAM hastalarında maksimum mesane kapasitesinde 110.8 mL artış (%95 CI 58,95-162,7) ve detrusor basıncında - 23.2 cmH₂O (%95 CI - 32,6 ila - 13,8) azalma ile semptomlarda %76.9 iyileşme sağladığını bildirmiştir (16). Ayrıca intravezikal oksibutininin kullanımı, nörojenik AÜSS'a sahip birçok pediatrik hastada mesane augmentasyon ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır (26).

Birçok çalışma intravezikal oksibutininin oral oksibutinine göre terapötik ve güvenlik avantajlarını karşılaştırmıştır. Nörojenik AAM tanılı 35 yetişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada 18 hastaya 28 gün süreyle günde üç kez intravezikal 10 mL %0.1 oksibutinin hidroklorür ve 17 hastaya 28 gün süreyle günde üç kez oral oksibutinin hidroklorür 5 mg uygulanmıştır. İntravezikal oksibutininin 4 haftalık tedaviden sonra oral oksibutinine kıyasla maksimum mesane kapasitesinde beş kat artış sağladığı şeklinde raporlanmıştır (sırasıyla 117 mL vs 18 mL p=0.0002) (43,44). İntravezikal oksibutininin, oral oksibutinin ile karşılaştırıldığında daha iyi bir güvenlik profili sunmasının ana nedeni, mesane ve aferent duyuusal sinirlerde yüksek muskarinik reseptör yoğunluğuna sahip olması ve ayrıca tükürük bezleri ve diğer dokularda reseptör yoğunluğunu en az %50 oranında azaltmasıdır (18,43,44).

1.3.5. İntravezikal oksibutininin sürekli salınımı

İntravezikal oksibutininin %20'sinden fazlası uygulamadan yaklaşık 60 dakika sonra ilk işlem ile atılmaktadır (28). Bu nedenle, instile edilen ilaçların idrarla atılmasını geciktirmek için ilaçları en az 8 saat boyunca sürekli salınım sağlayan polimer içine hapsetmek için birçok girişimde bulunulmuştur (39). İki bin dört yılında oksibutinin ve hidroksipropil selülozun karıştırılmasıyla (2x5 mg/10 mL/gün) nörojenik AÜSS'li altı hastada sürekli intravezikal uygulama için klinik bir çalışma planlanmıştır. Etkinlik, tedaviden önce ve 3 yıl sonra ürodinami ve hasta memnuniyeti ile değerlendirilmiştir. Hastalar 4 hafta ve hatta 3 yıl sonra yüksek memnuniyet bildirmiştir. Ürodinami verilerine göre inhibe edilemeyen detrusor kontraksiyonları, altı hastanın ikisinde 1 haftalık tedavi ile ortadan kalkmıştır. Başlangıçtaki mesane kapasitesi 129.7 ± 19.4 mL, 1 haftada 283.5 ± 40.4 mL'ye ve 3 yılda 286.8 ± 38.1 mL'ye yükselmiştir (52). Bu polimer ayrıca nörojenik AÜSS hastası çocuklara günde iki kez uygulanmış ve 10 yıl süren bir takibin ardından umut verici sonuçlar elde edilmiştir (49).

1.3.6. İntravezikal nörotoksinler ile Kemodenervasyon

Başlangıçta, kemodenervasyon için vaniloidler araştırılmış ve bazı başarılar elde edilmiştir ancak hastalar yan etkileri tolere edilemez bulmuştur. Şu anda antikolinergiklerin konservatif oral tedavisine dirençli nörojenik AÜSS ve idiyopatik AAM için onaylanmış tek tedavi, sistoskopi kılavuzluğunda intradetrusör onabotulinumtoksin A enjeksiyonudur [39].

Lipozomların mesaneye alınmasının endositoz yoluyla gerçekleştiği ve lipozomların büyük moleküler ağırlıklı nörotoksinlerin iletimini artırdığı bilgisinden yola çıkarak, Tayvan'daki araştırma grupları onabotulinumtoksin A'yı lipozomlarla kompleks hale getirerek lipozomal onabotulinumtoksin A'nın mesaneden emilimini artırmıştır. Daha sonra, iki merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, antimuskarinik ilaçlarla yetersiz tedavi edilen AAM olan hastalar lipozomal onabotulinumtoksin A'nın idrar retansiyonu riski olmadan idrar sıklığını ve ani sıkışma hissini azalttığını rapor etmişlerdir (50,51).

İntravezikal olarak uygulanan onabotulinumtoksin A'nın, muhtemelen ürotelyumu innerve eden afferent sinirler tarafından endositoza uğradığı, bu durumun da dorsal kök ganglionlarına retrograd taşınmayı başlatarak mesane kapasitesinin artması için nöroplastik değişiklikleri tetiklediği düşünülmektedir (44). Bu nedenle onabotulinumtoksin A'nın instilasyonu ardından idrar sıklığında meydana gelen değişiklikler, instile edilen mirabegron için de olduğu gibi detrüsrö kontraktilesi üzerinde doğrudan bir etkisi olmaksızın mesane mukozasını innerve eden afferent sinirler üzerindeki doğrudan etkiden kaynaklandığı düşünülmüştür (52).

1.3.7. Nörotoksinlerin sürekli intravezikal salınımı

Sürekli intravezikal salınım için ısıya duyarlı hidrojel kullanımının varlığı çalışmalarda belirtilmektedir (53). Isıya duyarlı polimerin hacimce %30 ağırlıktaki sulu dispersiyonu oda sıcaklığında (25 °C) sıvı iken 37 °C'de idrarla yıkanmaya direnç gösteren yapışkan bir yarı

katıya dönüşür. Isıya duyarlı polimer teknolojisinin geliştirilmesinin ardından girişimciler, idiyopatik AAM olan 39 kadın hastayı (yaşları 30-65 arasında, ortalama 53.8 yıl) içeren plasebo kontrollü bir Avrupa çalışması için onabotulinumtoksin A'yı ısıya duyarlı hidrojel (TC-3) ile karıştırarak uygulamışlardır (54). Avrupa çalışmasında hastalar 50 mL normal salin (n = 11), sadece dimetil sülfoksit (DMSO) (n = 9), jel ile 200 U onabotulinumtoksin A karışımının DMSO'lu (n = 10) ya da DMSO'suz (n = 9) kombinasyonu olmak üzere dört gruba randomize edilmiştir. Tedaviden bir ay sonra semptomatik iyileşme grupları arasında farklı bulunmuştur, jel içinde onabotulinumtoksin A uygulanan hastalarda ani sıkışma, inkontinans sayılarında, Aşırı Aktif Mesane Sorumluluğu Formu skoru (OAB-V8) ve Mesane Durumunun Gösteren Hasta Algısı skorunda (PPBC) daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir (38).

Faz II, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, tedaviye dirençli AAM tanısı olan 294 hasta onabotulinumtoksin A 100-500 U veya plasebo (0.9 mg sodyum klorür) trans üretral instilasyon için 60 mL hidrojel ile karıştırılarak uygulanmıştır. AÜSS'li yetişkin hastalar, instilasyon jeli ile ilgili herhangi bir güvenlik endişesi bildirmezken, onabotulinumtoksin A'nın intradetrüsör enjeksiyonuna kıyasla iki katından fazla doz artışına rağmen 12 hafta sonra idrar kaçırma ataklarında herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir (43). Etkinlik muhtemelen onabotulinumtoksin A'nın sıkı bir şekilde jelle hapsedilmesiyle bağlantılıdır veya toksinin ürotelyal endositozu toksinin jelden yavaş salınmasını engellemektedir.

Özetle nörojenik DO olan hem yetişkinlerde hem de pediatrik hastalarda, oral ilaçları tolere edemeyen veya ciddi yan etkiler

nedeniyle kullanamayan hastalar için intravezikal oksibutininin potansiyel bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmektedir. Özetle intravezikal tedavi ortalama detrusör kompliansını, maksimum mesane kapasitesini ve basıncını iyileştirmektedir. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu intravezikal oksibutininin tedavisini oral tedaviyi tolere edemeyen hastalarda güçlü öneri derecesi ile önermektedir. Şu ana kadar, intravezikal oksibutinin tedavisinin nörojenik DO olan hastalarda botulinum toksin-A enjeksiyonları, diğer antikolinerjik ilaçlar veya cerrahi gibi diğer tedavilere göre üstün olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak, intravezikal oksibutinin tedavisi iyi çalışılmış, ekonomik ve kolay ulaşılabilir bir seçenek olup hem yetişkinler hem de çocuklar için uygundur. Gelecekte bu bulguları doğrulamak için yüksek kaliteli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

2. İntravezikal Elektrostimulasyon

2.1. Giriş

Literatürde ilk intravezikal elektriksel stimülasyon (IVES) denemeleri 1878 yılında üriner retansiyon tedavisinde transüretal mesane stimülasyonuna dayanmaktadır. Katona ve Berenji, 1956 yılında ilk olarak mesanenin IVES işlemini gerçekleştirmişler. Bu teknik 1975 yılında Katona tarafından nörojenik miksiyon disfonksiyonunun tedavisi için tekrar tanımlanmış ve uygulanabilirliği Maddebacher ve ark.'ları tarafından 1982 yılında kanıtlanmıştır. Bu işlem, vücutta kalıcı olarak implante edilebilir cihazları yerleştirmek yerine mesaneyi intravezikal yolla rehabilite etmeye yönelik ilk girişimdir (55, 56). İnvaziv ve

non-invaziv tıbbi yöntemler nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonuna (NAÜSD) sahip hastalarda ürodinamik parametreleri ve yaşam kalitesi sonuçlarının her ikisini de iyileştirmeyi amaçlamaktadır (57). Mesane fonksiyonunun iyileştirilmesi, NAÜSD hastalarının rehabilitasyon süreçlerinde ana hedeflerden biridir. Birçok NAÜSD hastası geleneksel olarak antikolinerjikler ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ile tedavi edilmektedir. Ayrıca parasempatomimetikler, alfa adrenerjik blokerler, botulinum toksin A ve prostoglandin E2 gibi tedavi alternatifleri de bulunmaktadır. Ancak birçok hastada bu profilaktik tedaviler üst üriner sistem bozulmasını ve idrar kaçırmayı önlemede yetersizdir (58). Mevcut konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda latissimus dorsi detrusor myoplasti, transüretal mesane boynu insizyonu, Mitrofanoff prosedürü veya mesane augmentasyonuna ihtiyaç duyulmakta ancak vücut bütünlüğünü bozan bu yöntemlerin uzun dönem riskleri ve yüksek komplikasyon ihtimalleri ile hastalar karşılaşabilmektedir (59). Üst sistemin zarar görmemesi, miksiyon fonksiyonlarının restorasyonu, kontinansın kazanılması ve hayat kalitesinin artırılmasını hedefleyen çeşitli elektriksel stimülasyon yöntemleri mevcuttur (60). Bu tedaviler, nörojenik mesane fonksiyon bozukluğunu tedavi etmek için kullanılan terapötik yöntemlerdir. Literatürde akım tipi, elektrot seçimi ve elektrot yerleşim yeri açısından NAÜSD hastalarında elektriksel stimülasyona yönelik çok çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri olan IVES yöntemi son yıllarda daha çok kabul görmektedir (55). IVES, mesane sensasyonunu, mesane boşalmasını artırmayı ve postmiksiyonel rezidünün (PMR)

azaltılmasını amaçlayan NAÜSD hastaları için konservatif bir tedavi yöntemini temsil etmektedir (61).

2.2. Etki Mekanizması

Günlük hayatta miksiyon, intramural mekanoreseptörlerin depolarizasyonu ile başlatılır ve karmaşık merkezi sinir sistemi refleksi yoluyla detrusor kasılmaları sağlanır. İVES'in etki mekanizması, miksiyon refleksinin başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumlu sensoryel sistemin mesane mekanoreseptörlerinden Aδ afferentlerinin yapay aktivasyonu ile daha düşük eşik değerlerde depolarize edilmesini sağlamaktır. Miksiyon refleksinin uzun süreli modülasyonu, İVES'in miksiyon disfonksiyonunun tedavisinde ki altta yatan faydalı etkilerin kliniğe yansımaları olduğu düşünülmektedir (62). Mesane mekanoreseptörleri ve afferentlerinin İVES prosedürünün ana hedefleri olduğu da iyi bilinmektedir (63). İVES'in mesane afferentlerini indüklemesine bağlı oluşan mesane mekanoreseptörlerinin sensasyonunda ki artış miksiyon eşik değeri hacminde azalmaya yol açar, böylece hasta daha düşük mesane hacimlerinde daha kuvvetli yanıt vermektedir. Bunun merkezi miksiyon refleks yolağındaki uyarıcı sinaptik iletimin artırılması veya baskılanması gibi sinaptik iletimin modülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (64). Ayrıca İVES ile alternatif olarak, merkezi miksiyon refleks yollarındaki uyarılabilirlik artırılabilir veya periferik motor sisteminin tepkisi güçlendirilebilir (62). Bu etkinlikleri sağlayabilmek için özellikle merkezi sinir sistemi hasarı olmayan hasta grubunun başarı şansının daha yüksek olduğu akıldan tutulmalıdır (64).

2.3. Uygulama Yöntemi

Tüm mesane salin ile doldurulur, düşük empedansı nedeniyle salin iletken bir ortam olarak kullanılır ve akımı mesanenin tamamına dağıttığı varsayılmaktadır. Ardından uretra aracılığı ile mesaneye steril elektrotlar iletilir ve bu problemlerin genellikle titanyum materyal kaplı olması tercih edilmektedir (65). Nötral elektrot ise batin cildine, pubik kemiğin üzerine yerleştirilir. Mesane içi elektrotlar aracılığı ile verilen uyarıların atım frekansı 10-25 Hz, atım genişliği 200-800 µs ve atım amplitüdüleri 1-30 mA arasında tercih edilmektedir. Sinyaller hastalara günlük 30-90 dakikalık uyarı seanslarında en az bir hafta her gün uygulanır. İVES tedavisi detrusor yanıtının sadece stimülasyon sırasında değil sonrasında da güçlendirilmesini gerektirir. Aslında, tekrarlanan günlük stimülasyon seanslarının, stimülasyonun sona ermesinden sonra uzun süreler boyunca bile idrar kontinansının yeniden sağlanmasına yol açabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (64). Bu uyarılar monofazik veya bifazik şekilde verilebilir. İşlem sonrasında değerlendirilen hastalar çeşitli sorgulama formları ve sistometrik ölçümler ile tetkik edilirler. Hastaların işlem sonrası PMR değerlerinde %50'den fazla azalma ve kontinans olmaları başarı olarak kabul edilmektedir (61).

Elektrotların mesane duvarına yakınlığı ve mesane içi konumu tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Bununla birlikte, daha düşük stimülasyon amplitüdünde algılanan duyu ile elektriksel algılama eşiği yüksekliğinin anlamını yorumlamada zorluklar ortaya çıkmaktadır, çünkü üriner semptomlar ile mesane eşik değeri arasında tutarlı bir korelasyon bulunamadığı gibi dolmuş parametre-

leri ile mesane mukozasının elektriksel eşik değeri arasında da bulunamamıştır. Ayrıca mesane eşik değerleri intravezikal stimülasyon bölgesine bağlı olarak çok fazla farklılık gösterebildiğinden, dolum hissi parametreleri ile mesane elektriksel eşik değerlerinin yüksekliği arasında henüz bir korelasyon bulunamamıştır (66).

2.4. Deneysel Sonuçlar

Jiang ve ark.'larının ratlar üzerindeki çalışmasında İVES uygulaması sonrasında ratlarda miksiyon eşik hacim değerinin anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca miksiyon kontraksiyonlarının hemen öncesine kadar efferent aktivite izlenmemiş, mesanenin kontraktilesi veya efferent aktivite ile kontraktıl yanıtı arasındaki ilişki İVES ile değişmemiştir. Bulgular, miksiyon refleksinin İVES kaynaklı modülasyonunun, merkezi miksiyon refleks yolundaki artan uyarıcı sinaptik iletimden kaynaklandığını göstermektedir. Bu çalışmada İVES'in sadece Aδ afferentlerini uyarabildiğini, mesanenin C afferentlerini uyaramadığı da belirtilmektedir (62). Sıçanlarda yapılan ultrastrüktürel çalışmalar, mesanedeki mukozal duyu aksonlarının homojen olmadığını göstermiştir. Subepitelyal sensoryel pleksus en çok mesane kaudalinde ve en az da ekvatoryel bölgede bulunmaktadır. Ayrıca mesane apeksi'nin de hemen hemen hiç sensoryel hassasiyete sahip olmadığı tespit edilmiştir (66).

Cao ve ark.'larının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, düşük frekanslı İVES'in transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonundan (TENS) sistometrik ve histokimyasal sonuçlar açısından daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.

İVES grubunda detrusor hiperaktivitenin azaldığı ve mesane kompliyansının daha fazla arttığı gözlenmiştir. Ayrıca İVES grubunda miksiyon zamanlarının, PMR ölçümlerinin azaldığı belirtilirken, TENS grubunda PMR'de herhangi bir değişiklik sağlanamamıştır. Histokimyasal açıdan değerlendirildiğinde İVES grubunda epitelyum ve transizyonel hücrelerin kalınlığının anlamlı derecede arttığı ancak TENS grubunda anlamlı bir değişikliğin sağlanamadığı saptanılmıştır. Ayrıca İVES grubunda düz kas aktinlerinin ekspresyonu sayesinde detrusor kasında kalınlaşma olmuştur. İVES'in submukozal fibroblastları azaltarak mesane hiperaktivitesini düzenlediği de belirlenmiştir (65).

2.5. Klinik Sonuçlar

Hagerty ve ark.'larının İVES tedavisi uyguladıkları 372 NAÜSD tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmalarında; %76.9 hastada mesane kapasitesinde artış, %74.4 hastada mesane dolum basıncında azalma, %81.2 hastada ise tedavi sonrasında normal mesane dolum basıncı sağlanabilmiştir. Hastaların %61.6'da mesane sensasyonunda artış olduğu gözlenmiştir. Yirmi iki yıllık takip süreçlerinde sadece %59.1 hastanın TAK'a ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. Ancak on hastada takip sürecinde mesane augmentasyon gerekliliğinin olduğu tespit edilmiştir (67). Bu bulguların kliniğe yansması mesane kompliyansının artmasına, daha iyi idrar kontinansına, mesane kateterizasyonları arasındaki aralığın artmasına, antikolinergik ilaca daha az ihtiyaç duyulmasına ve düşük mesane kompliyansına sahip olan hastalarda mesane augmentasyon işleminden olası kaçınılmasına olanak tanımayı sağlamaktadır.

Ayrıca mesane sensasyonundaki artış, hastalarda mesane boşaltımı için uygun zaman tercih etme kabiliyetini de artırmaktadır. Bu durum, TAK arasındaki inkontinans epizodlarının potansiyel olarak azaltılmasına ve zamanlı miksiyon ihtiyacının azaltılması açısından avantajlıdır. Ancak İVES tedavisinin uygulanmasının operatöre bağlı olduğu akılda tutulmalıdır. Tedavi süresince sürekli olarak hayat kalitesi ve klinik sonuçları önemli ölçüde etkileyebilecek ayarlamalar yapılmalıdır. Bu süreçler göz önüne alındığında, bu tedavi yöntemiyle ilişkili bir öğrenme eğrisi varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaplan ve ark.'larının 336 hastalık serilerinde, %18 hastanın tamamen mesane kontrolünü sağlayabildiği, %87 hastanın ise sensasyonunda veya mesane kompliyasında artış olduğu belirtilmektedir. Mesane kontrolünü tamamen sağlayan hastaların bu iyileşmeyi 10 yıl kadar sürdürdükleri gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada idrar kontinansı TAK ve farmakoterapi ile uygun bir şekilde kontrol altına alınan ve bu tedaviyi yalnızca kontrollü miksiyon amacıyla isteyen yaşlı hastalar için İVES kullanılmasının önerilmediği belirtilmiştir (68).

İVES'in kontrendike olduğu durumlar; mesane augmentasyonu planlanan hastalar, grade V veziköretal reflüsü olan hastalar, komplet spinal kord yaralanması olan hastalar, açık vezikostomisi olan hastalar, şiddetli üriner sistem enfeksiyonu olan hastalardır (68).

Kaynaklar

1. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol* 2008;23(5):717–725.
2. Tijnagel MJ, Scheepe JR, Blok BF. Real life persistence rate with antimuscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin. *BMC Urol* 2017;17(1):30.
3. MacDiarmid SA. Overactive bladder: improving the efficacy of anticholinergics by dose escalation. *Curr Urol Rep* 2003;4(6):446–451.
4. Woodhouse CRJ. Myelomeningocele in young adults. *BJU Int* 2005; 95(2):223–230.
5. Xu R, Yang TX, Fang KW, Wang G, Li P. Efficacy, according to urodynamics, of OnabotulinumtoxinA compared with antimuscarinic drugs, for neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):17905.
6. Bschleipfer T, Nandigama R, Moeller S, Illig C, Weidner W, Kummer W. Bladder outlet obstruction influences mRNA expression of cholinergic receptors on sensory neurons in mice. *Life Sci.* 2012;91(21–22):1077–81.
7. Nandigama R, Bonitz M, Papadakis T, Schwantes U, Bschleipfer T, Kummer W. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes expressed by mouse bladder afferent neurons. *Neuroscience.* 2010;168(3):842–50.
8. Ness TJ, McNaught J, Clodfelder-Miller B, Su X. Medications used to treat bladder disorders may alter effects of neuromodulation. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(5):1313–20.
9. Kullmann FA, Downs TR, Artim DE, Limberg BJ, Shah M, Contract D, et al. Urothelial beta-3 adrenergic receptors in the rat bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(1):144–50.
10. Wein AJ (1998) Pharmacologic options for the overactive bladder. *Urology* 51(2A Suppl):43–47.
11. Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1311–8.
12. Shen SH, Jia X, Peng L, Zeng X, Shen H, Luo DY. Intravesical oxybutynin therapy for patients with neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(4):737–47.
13. Fader M, Glickman S, Haggar V, Barton R, Brooks R, Malone-Lee J. Intravesical atropine compared to oral oxybutynin for neurogenic detrusor overactivity: a double-blind, randomized crossover trial. *J Urol.* 2007;177(1):208–13 (discussion 13).
14. Kwon J, Lee EJ, Park HR, Cho HJ, Jang JA, Yang H, et al. Continuous administration of mirabegron has advantages in inhibition of central sensitization compared with short-term treatment cessation in a mouse model of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2022;41(6):1355–63.

15. Reynolds WS, Suskind AM, Anger JT, Brucker BM, Cameron AP, Chung DE, et al. Incomplete bladder emptying and urinary tract infections after botulinum toxin injection for overactive bladder: Multi-institutional collaboration from the SUFU research network. *Neurourol Urodyn*. 2022;41(2):662–71.
16. Mahawong P, Chaiyaprasithi B, Soontrapa S, Tappayuthapajarn P. A role of intravesical capsaicin instillation in benign prostatic hyperplasia with overactive bladder symptoms: the first reported study in the literature. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(11):2301–9.
17. Phe V, Schneider MP, Peyronnet B, Abo Youssef N, Mordasini L, Chartier-Kastler E, et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*. 2018;37(1):67–82.
18. Yamada S, Kuraoka S, Osano A, Ito Y. Characterization of bladder selectivity of antimuscarinic agents on the basis of in vivo drug-receptor binding. *Int Neurourol J*. 2012;16(3):107–15.
19. Yamada S, Chimoto J, Shiho M, Okura T, Morikawa K, Wakuda H, et al. Possible involvement of muscarinic receptor blockade in mirabegron therapy for patients with overactive bladder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;377(2):201–6.
20. Vaidyanathan S, Ward J, Soni BM, Hughes P, Oo T. Persistent urine leakage around a suprapubic catheter: the experience of a person with chronic tetraplegia. *Spinal Cord Ser Cases*. 2018;4:31.
21. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol*. 1989;141(6):1350–2.
22. Madersbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia*. 1991;29(2):84–90.
23. Yokoyama O, Ishiura Y, Nakamura Y, Ohkawa M. The use of intravesical oxybutynin hydrochloride in patients with neurogenic bladder managed by intermittent catheterization. *Hinyokika Kiyo*. 1995;41(7):521–4.
24. Mizunaga M, Miyata M, Kaneko S, Yachiku S, Chiba K. Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride therapy for patients with a neuropathic bladder. *Paraplegia*. 1994;32(1):25–9.
25. Haferkamp A, Staehler G, Gerner HJ, Dorsam J. Dose escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. *Spinal Cord*. 2000;38(4):250–4.
26. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol*. 1996;156(2 Pt 2):753–6.
27. Amark P, Eksborg S, Juneskans O, Bussman G, Palm C. Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the paediatric neurogenic bladder. *Br J Urol*. 1998;82(6):859–64.
28. Di Stasi SM, Giannantoni A, Navarra P, Capelli G, Storti L, Porena M, et al. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. *J Urol*. 2001;166(6):2232–6.
29. George J, Tharion G, Richar J, Macaden AS, Thomas R, Bhattacharji S. The effectiveness of intravesical oxybutynin, propantheline, and capsaicin in the management of neuropathic bladder following spinal cord injury. *Sci World J*. 2007;22(7):1683–90.
30. Walter P, Grosse J, Bihl AM, Kramer G, Schulz HU, Schwantes U, et al. Bioavailability of trospium chloride after intravesical instillation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: a pilot study. *Neurourol Urodyn*. 1999;18(5):447–53.
31. Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E, Hakonen T, Tammela TL. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(1):18–24.
32. Saito M, Watanabe T, Tabuchi F, Otsubo K, Satoh K, Miyagawa I. Urodynamic effects and safety of modified intravesical oxybutynin chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: 3 years experience. *Int J Urol*. 2004;11(8):592–6.
33. Hayashi A, Saito M, Okada S, Hanada T, Watanabe T, Satoh K, et al. Treatment with modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children. *J Pediatr Urol*. 2007;3(6):438–42.
34. Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ. Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder: a preliminary study. *Paraplegia*. 1995;33(1):36–9.
35. Deaney C, Glickman S, Gluck T, Malone-Lee JG. Intravesical atropine suppression of detrusor hyperreflexia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(6):957–8.
36. Fader M, Barton R, Malone-Lee J, Glickman S, Gluck T, Fowler C, et al. New use for an old drug: results of a dose titration study of intra-vesical atropine. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(4):375.
37. Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, Reitz A, Stein R. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: a randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):582–8.

38. Krhut J, Navratilova M, Sykora R, Jurakova M, Gartner M, Mika D, et al. Intravesical instillation of onabotulinum toxin A embedded in inert hydrogel in the treatment of idiopathic overactive bladder: a double-blind randomized pilot study. *Scand J Urol.* 2016;50(3):200–5.
39. Chermansky CJ, Richter HE, Jacoby K, Titanji W, Jenkins B, Geib T, et al. Intravesical instillation of onabotulinumtoxinA in the treatment of refractory overactive bladder in participants with urinary incontinence. *J Urol.* 2022;208(4):855–862.
40. Kretschmar M, Suleiman AA, Krause P, Albrecht U, Stein R, Rubenwolf P, et al. A population pharmacokinetic model of (R)- and (S)- oxybutynin and its active metabolites after oral and intravesical administration to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(7):961–71.
41. Madersbacher H, Knoll M. Intravesical application of oxybutynine: mode of action in controlling detrusor hyperreflexia: preliminary results. *Eur Urol.* 1995;28(4):340–4.
42. Graham G, Gupta S, Aarons L. Determination of an optimal dosage regimen using a Bayesian decision analysis of efficacy and adverse effect data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2002;29(1):67–88.
43. Oki T, Kimura R, Saito M, Miyagawa I, Yamada S. Demonstration of bladder selective muscarinic receptor binding by intravesical oxybutynin to treat overactive bladder. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):2059–64.
44. Ganguly A, Tyagi S, Chermansky C, et al. Treating Lower Urinary Tract Symptoms in Older Adults: Intravesical Options. *Drugs Aging.* 2023;40(3):241–261. doi:10.1007/s40266-023-01009-5
45. Gillespie JI, Rouget C, Palea S, Korstanje C. The actions of prolonged exposure to cholinergic agonists on isolated bladder strips from the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2015;388(7):737–47.
46. Sabbir MG, Fernyhough P. Muscarinic receptor antagonists activate ERK-CREB signaling to augment neurite outgrowth of adult sensory neurons. *Neuropharmacology.* 2018;143:268–81.
47. De Angelis F, Marinelli S, Fioretti B, Catacuzzeno L, Franciolini F, Pavone F, et al. M2 receptors exert analgesic action on DRG sensory neurons by negatively modulating VR1 activity. *J Cell Physiol.* 2014;229(6):783–90.
48. Saito M, Watanabe T, Tabuchi F, Otsubo K, Satoh K, Miyagawa I. Urodynamic effects and safety of modified intravesical oxybutynin chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: 3 years experience. *Int J Urol.* 2004;11(8):592–6.
49. Honda M, Kimura Y, Tsounapi P, Hikita K, Saito M, Takenaka A. Long-term efficacy, safety, and tolerability of modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children. *J Clin Med Res.* 2019;11(4):256–60.
50. Chuang YC, Kaufmann JH, Chancellor DD, Chancellor MB, Kuo HC. Bladder instillation of liposome encapsulated onabotulinumtoxinA improves overactive bladder symptoms: a prospective, multicenter, double-blind, randomized trial. *J Urol.* 2014;192(6):1743–9.
51. Kuo HC, Liu HT, Chuang YC, Birder LA, Chancellor MB. Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxinA for patients with overactive bladder: a single-center study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1117–24.
52. Nguyen NM, Song KM, Choi MJ, Ghatak K, Limanjaya A, Kwon MH, et al. Three-dimensional reconstruction of neurovascular network in whole mount preparations and thick-cut transverse sections of mouse urinary bladder. *World J Mens Health.* 2021;39(1):131–8.
53. Tyagi P, Chancellor MB, Li Z, De Groat WC, Yoshimura N, Fraser MO, et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical capsaicin delivery using thermosensitive hydrogel and liposomes. *J Urol.* 2004;171(1):483–9.
54. Stav K, Vinshtok Y, Jeshurun M, Ivgy-May N, Gerassi T, Zisman A. Pilot study evaluating safety and feasibility of intravesical instillation of botulinum toxin in hydrogel-based slow release delivery system in PBS/IC patients. *J Urol.* 2015;193(4S).
55. Katona F, Berenyi M. Intravesical transurethral electrotherapy in meningomyelocele patients. *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae.* 1975;16(3-4):363-74.
56. Madersbacher H, Pauer W, Reiner E. Rehabilitation of micturition by transurethral electrostimulation of the bladder in patients with incomplete spinal cord lesions. *Paraplegia.* 1982;20(4):191-5.
57. Romo PGB, Smith CP, Cox A, Averbek MA, Dowling C, Beckford C, et al. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World journal of urology.* 2018;36:1555-68.
58. Lendvay TS, Cowan CA, Mitchell MM, Joyner BD, Grady RW. Augmentation cystoplasty rates at children's hospitals in the United States: a pediatric health information system database study. *The Journal of urology.* 2006;176(4S):1716-20.
59. Guven A, Onal B, Kogan BA. Spontaneous bladder perforations following augmentation cystoplasty in children. *Nature Clinical Practice Urology.* 2006;3(11):584-5.
60. Choi EK, Hong CH, Kim MJ, Im YJ, Jung HJ, Han SW. Effects of intravesical electrical stimulation therapy on urodynamic patterns for children with spina bifida: A 10-year experience. *Journal of Pediatric Urology.* 2013;9(6):798-803.

61. Deng H, Liao L, Wu J, Chen G, Li X, Wang Z, et al. Clinical efficacy of intravesical electrical stimulation on detrusor underactivity: 8 years of experience from a single center. *Medicine*. 2017;96(38).
62. Jiang CH. Modulation of the micturition reflex pathway by intravesical electrical stimulation: an experimental study in the rat. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*. 1998;17(5):543-53.
63. Ebner A, Jiang C, Lindström S. Intravesical electrical stimulation—an experimental analysis of the mechanism of action. *The Journal of urology*. 1992;148(3):920-4.
64. Chen H, Zeng J, Zeng P, Jiang C, Xie K, Lindström S. Repeat periods of electrical stimulation prolong the modulation of the micturition reflex in the rat. *Neurourology and Urodynamics*. 2018;37(8):2480-6.
65. Cao T, Xie B, Yang S, Wang J, Yang X, Shen B, et al. Low-frequency intravesical electrical stimulation for the treatment of acute urinary retention: a promising therapeutic approach. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:572846.
66. De Wachter S, Wyndaele JJ. Quest for standardisation of electrical sensory testing in the lower urinary tract: the influence of technique related factors on bladder electrical thresholds. *Neurourology and urodynamics*. 2003;22(2):118-22.
67. Hagerty JA, Richards I, Kaplan WE. Intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction: a 22-year experience. *The Journal of urology*. 2007;178(4):1680-3.
68. Kaplan WE. Intravesical electrical stimulation of the bladder: pro. *Urology*. 2000;56(1):2-4

Temiz Aralıklı Kateterizasyon, Daimi Kateterizasyon ve Diğer Cihazlar

12

Kenan Toprak, Ahmet Tahra

Sağlıklı bir metabolizma sahip erişkinin günlük işeme sayısı ortalama 5 ila 8 arasındadır. İşeme merkezi beynin frontal lobunda bulunmaktadır.. Primer fonksiyonu detrüör kasılmasını inhibe etmektir. Mesane detrüör kası ve sfinkter koordinasyonu pons tarafından sağlanır. Sağlıklı işeme için otonom ve somatik sinirlerin afferent ve efferent liflerinin sağlıklı çalışması gerekir. Sempatik inervasyon T10-L2 intermediolateral nükleus ile sağlanır. Parasempatik uyarı preganglionik parasempatik nöronlarla sağlanır. S2-S4'ten çıkan pelvik sinirlerle mesaneye ulaşır. Somatik motor inervasyon S2-S3'ün ön boy-nuzundaki onuf nükleusundan köken alır. Pudendal sinir ile mesaneye ulaşır. Depolama fazında frontoparietal loblar ve singulate girus alt işeme merkezlerini inhibe eder. Mesane duvarındaki propioseptif gerilme reseptörlerinin afferent uyarıları S2-S4 üzerindeki lateral spinotalamik yol ile subkortikal merkezlere taşınmaktadır. Detrüör aktivitesi

bilinç dışı inhibedir. Mesane doluluğu ile oluşan şiddetli işeme isteği viseral aferent lifler ve sempatik sinirler yolu ile beyin korteksine ulaşır. Hipotalamus istemli işemeyi detrüör kasılması ve sfinkter gevşemesi ile başlatır. Mesaneden gelen aferent impulsların azalması ve proksimal üretradaki gerilme deşarjının azalmasıyla detrüör gevşemesi ve sfinkter kasılması ile mesane yeniden dolum fazına geçer (1).

Nöroürolojik semptomlar birçok hastalık ve alt üriner sistemi kontrol eden sinir sistemini etkileyen olaylardan kaynaklanabilir. Nöroürolojik semptomlar nörolojik lezyonun nerede olduğuna ve nereye uzanım gösterdiğine bağlı olarak değişebilir. Daha çok spinal (infrapontin-suprasakral) ve sakral/infrasakral lezyonları olan hastalarda işeme disfonksiyonuna bağlı olarak artmış post miksiyonel rezidü(PMR) izlenmektedir. Yetersiz mesane boşalması üriner sistem enfeksiyonları, artmış intravezikal basınç ve

inkontinans için ciddi risk faktörüdür. Bu hastalarda tedavinin birincil amacı ve öncelikleri üst üriner sistemin korunması, üriner sistem enfeksiyonlarından korunmak ve hastanın hayat kalitesini arttırmaktır. Minimal invaziv tedavide mesanelerini etkili bir şekilde boşaltamayan nöroüroloji hastaları için işeme fizyolojisine en benzer şekilde mesane dolumunu takiben mesane boşaltılmasını sağlamak için kullanılan yöntem temiz aralıklı kateterizasyon(TAK)dur (2,3). Kateterizasyon üretra ya da cerrahi olarak alt batında oluşturulmuş stoma yoluyla uygulanabilir. Kateterizasyonu hasta kendisi uygulayabileceği gibi hastaya bakım veren kişi uygulayabilir (4). TAK ayrıca üretral darlıklarda dilatasyon amacıyla, cerrahi sonrası görülen akut üriner retansiyonda, ortotopik mesane ya da mitrofanoff gibi mesane rekonstrüksiyonu sonrasında da kullanılabilir. Teknik ilk olarak spinal kord hasarı olan hastalar için 1947 yılında bir beyin cerrahı olan Sir Ludwig Guttmann tarafından Birleşik Krallık'ta steril koşullarda uygulanmıştır. Steril teknik hastane dışında uygulanması çok güç, zahmetli ve pahalı bir yöntemdir (5). 1972 yılında Amerikalı bir ürolog olan Jack Lapides tarafından çoklu kullanımı olan PVC kateter ile temiz aralıklı kateterizasyon olarak uygulanmıştır. PVC kateter kullanım sonrası durulanmış, temizlenmiş ve dezenfekte edilmiştir (6). İlerleyen teknoloji ve imkanlar ile kateterin, içinde kateterin uygulanmasını sağlayacak kayganlaştırıcı sıvı paketi ve katetere dokunulmadan uygulanmasını sağlayacak kılıf ile paketlenmesi ile özel olarak paketlenerek üretilmesi ile uygulanan kateterizasyon tekniği tanımlanmıştır. Bu teknik ile dışarıdan kontaminasyon riski minimale inmektedir (7). 1983'te Jan Utas

tarafından geliştirilen ürotonik yüzey teknolojisi hidrofilik kateterlerin temeli olarak bilinmektedir. Kateter yüzeyinin su ile temas ederek kayganlaşması nedeni ile işlem ağrısız ya da minimal ağrı ile gerçekleştirilebilir (8). Ortalama kateterizasyon sayısı sıvı alımına göre değişmekle beraber günde 4-6 kez olup, kateter ölçüsü yaşa göre değişmekle beraber erişkin hastalarda genellikle 12-16 Fr kullanılmaktadır (9). Kadın hastalar için özellikle tedavinin başlangıcında işlemin doğru yapılmasını sağlamak amacıyla üretral meatusun görülebilmesi için işlem bir ayna karşısında uygulanabilir. Kateterizasyon aralıklarının kural olarak boşaltılan mesane hacminin 400-500 mililitreyi geçmeyecek şekilde ayarlanması ideal olmaktadır. Pelvik travma, üretra yaralanması, sürekli drenaj gerektiren çok yüksek basınçlı mesanesi olanlarda, bilinç bulanıklıkları ve üriner fistül durumlarında kullanılmaz. Yine engelli hastalarda yetersiz el işlevi tedavinin kesilmesi için bağımsız risk faktörüdür (10).

Temiz aralıklı kateterizasyonun en sık görülen komplikasyonları tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, üretral mukozal lezyonlar, üretral darlık ve üretral mukozanın bütünlüğünün bozulması ile normal üretral pasaj harici kör sonlanan pasajlar ile karakterize 'false root'tur (11,12). Daha nadir olarak ağrı, hematüri, mesane taşı, mea darlığı, mesane perforasyonu, epididimit, mesane kompliyansının kaybı, hidronefroz ve veziko-üretral reflü görülebilir (13,14). TAK kullanan nöroüroloji hastalarında asemptomatik bakteriyüri sık izlenen bir bulgu olmakla beraber hastaya endoskopik ya da cerrahi bir müdahale yapılması planlanmıyorsa tedavi edilmemelidir (15,16). Yine bu hasta grubunda

rutin antibiyotik profilaksisinin asemptomatik bakteriüri görülme sıklığını azaltmakla beraber üriner sistem enfeksiyonunu azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır (17). Rando-mize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği sistematik bir derleme ve metaanalizde hid-rofilik kateter kullanımının hidrofilik olma-yanlara göre düşük insidansla (OR=.36; 95% CI, 24%-54%; P<.0001) üriner sistem enfeksi-yonuna neden olduğu bildirilmiştir. Yine he-matüri açısından da insidansın (OR=.57; 95% CI, 35%-92%; P=.001) hidrofilik kateter lehine olduğu düşük bildirilmiştir (18).

Sürekli kateterizasyon ile de temiz aralık-lı kateterizasyona benzer komplikasyonlar görülmeyle beraber sürekli kateterizasyon uygulanan hastalarda sistit, piyelonefrit, mesane mukozasında kalınlaşma ve fibro-zise sekonder hidronefroz, üretral travma ve kanama, üretrit ve mesane taşı daha sık görülmektedir. Yine sürekli kateterizasyon ile üretral fistül, mesane boynu disfonksiyonu ve sfinkter erozyonu izlenebilmektedir. Uzamış hastane yatışlarında sürekli katete-rizasyon ile dekübit ülserleri de daha sık iz-lenmektedir (19). Sürekli kateterizasyon ile temiz aralıklı kateterizasyona göre 6 kata kadar artmış oranda üriner sistem enfeksiyo-nu görülmektedir (20,21). Uzun süreli takip-lerde erkek hastalarda sürekli kateterizasyon ile epididimoorşit izlenme oranı %67 olarak bildirilmişken bu oran temiz aralıklı katete-rizasyon uygulanan hastalarda %25'tir (22). Spinal kord hasarı olan hastalarda yapılan bir çalışmada sürekli kateterizasyon uygula-nanlarda spontan miksiyon olan ya da temiz aralıklı kateterizasyon uygulanan hastalara göre böbrek taşı oluşumunun daha sık oldu-ğu bildirilmiştir (23). Yine uzun süreli sürekli

kateterizasyon ile takip edilen hastalarda mesane taşı görülme sıklığı %30'lara varan oranda bildirilmiştir. Sürekli kateterizasyon uygulanan hastalarda (üretral sonda ya da suprapubik sistostomi ile) hidronefroz %30-38, vezikoüretral reflü ise %22-28 oranlarında bildirilmişken bu oran TAK hastalarında sırasıyla %18 ve %8 civarında bildirilmiştir [4]. Nö-rojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan sürekli sondalanan kadın hastalarda üretra ya da sfinkter erozyonuna bağlı olarak sonda çevresinden idrar kaçakları görülebilmektedir. Spinal kord hasarı olan 35 hastanın 2-12 yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada sürekli kateter ile izlenen 13 hastanın %92'sinde 2 ila 4 yıl içerisinde üretral erozyon, sfinkter ve mesane disfonksiyonu nedeniyle sonda çev-resinden idrar kaçırma şeklinde inkontinans geliştiği bildirilmişken TAK uygulanan 22 hastada inkontinans gelişmediği bildirilmiş-tir (24). Bu nedenlerle daimi sonda ve daha nadir olarak kullanılmakla beraber suprapu-bik sistostomi özellikle artmış üriner sistem enfeksiyonu riski gibi bir çok komplikasyonla ilişkili olduğundan bu iki prosedür de müm-kün olduğunca TAK'a tercih edilmemelidir. Daimi kateterizasyon yapılacaksa daha az kolonizasyon riski ve nöroürolojik hastalarda daha sık görülen lateks alerjisi nedeniyle sili-kon kateterler tercih edilmelidir (25).

Azalmış detrusor aktivitesi olan kadın-larda inFlow™ intraurethral kapak pompası ve aktivatörü cihazı kullanılmış olup aylık değişim ve el becerisi gerektirmektedir(26). Deneysel olarak çoğunlukla in vivo çalışma-lar ile ortaya konulsa da mekano-nöromo-dulatörler, elektriksel kas stimülatörleri, op-togenetik stimülatörler underaktif mesane modellerinde devam eden çalışmalar mev-

cuttur (27). Bu tedaviler haricinde perineal olarak uygulanan aparatlar, inkontinans olan hastalarda inkontinans kaynaklanan komplikasyonları azaltmaya yönelik elektro-manyetik cihazlar ve yine TAK yapan hastalarda idrar hacmi ve basıncını ölçerek TAK'ın etkinliğini arttırmayı amaçlayan monitörizasyon sistemleri üzerine yapılmış çalışmalar olmakla beraber bu enstrümanların etkinliğinin daha iyi ortaya konması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir(28,29,30).

KAYNAKLAR

1. Çanakçı C, Gürbüz C, Üroloji Ders Kitabı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ; 2023; p.127-129
2. Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, Karsenty G, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol.* 2016 ;69:324-33.
3. Mazzo A, Souza-Junior VD, Jorge BM, Nassif A, Bizziolo CF, Cassini MF, et al. Intermittent urethral catheterization-descriptive study at a Brazilian service. *Appl Nurs Res.* 2014 ;27 :170-4.
4. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *J Urol.* 2000;163:768-72.
5. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia.* 1966;4:63-84.
6. Lapedes J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 1971;63:92-6.
7. Hudson E, Murahata RI. The 'no-touch' method of intermittent urinary catheter insertion: can it reduce the risk of bacteria entering the bladder? *Spinal Cord.* 2005;43:611-4.
8. Lundgren J, Bengtsson O, Israelsson A, Jönsson AC, Lindh AS, Utas J. The importance of osmolality for intermittent catheterization of the urethra. *Spinal Cord.* 2000;38(1):45-50.
9. Woodbury MG, Hayes KC, Askes HK. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. *Can J Urol.* 2008;15:4065-71
10. Elliott CS, Stoffel JT, Myers JB, Lenherr SM, Welk B, Elliott SP, et al. Validation of Upper Extremity Motor Function as a Key Predictor of Bladder Management After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100:1939-1944
11. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup. *J Urol.* 1990; 143:906-8.
12. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, Mauduyt de la Greve I, Buzelin JM, et al. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia.* 1995;33:619-24
13. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord.* 2002;40:536-41.
14. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol.* 2008;15:481-5.
15. Lewis RI, Carrion HM, Lockhart JL, Politano VA. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology.* 1984;23:343-7.
16. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-54.
17. Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C. Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999;6:1-3.
18. Li L, Ye W, Ruan H, Yang B, Zhang S. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:782-7.
19. Cameron AP, Wallner LP, Forchheimer MB, Clemens JQ, Dunn RL, Rodriguez G, et al. Medical and psychosocial complications associated with method of bladder management after traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:449-56.
20. Esclarin De Ruz A, Garcia Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol.* 2000;164:1285-9.
21. Larsen LD, Chamberlin DA, Khonsari F, Ahlering TE. Retrospective analysis of urologic complications in male patients with spinal cord injury managed with and without indwelling urinary catheters. *Urology.* 1997;50:418-22.
22. Ku JH, Jung TY, Lee JK, Park WH, Shim HB. Influence of bladder management on epididymo-orchitis in patients with spinal cord injury: clean intermittent catheterization is a risk factor for epididymo-orchitis. *Spinal Cord.* 2006;44:165-9.

23. Ku JH, Choi WJ, Lee KY, Jung TY, Lee JK, Park WH, et al. Complications of the upper urinary tract in patients with spinal cord injury: a long-term follow-up study. *Urol Res.* 2005;33:435-9.
24. McGuire EJ, Savastano J. Comparative urological outcome in women with spinal cord injury. *J Urol.* 1986;135:730-1.
25. Hollingsworth JM, Rogers MA, Krein SL, Hickner A, Kuhn L, Cheng A, et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:401-10.
26. Siobhan M. Hartigan & Roger R. Dmochowski. The inFlow intraurethral valve-pump for women with detrusor underactivity: A summary of peer-reviewed literature, *The Journal of Spinal Cord Medicine,* 2022; 45, 489-497.
27. Holmes-Martin, K.; Zhu, M.; Xiao, S.; Arab Hassani, F. Advances in Assistive Electronic Device Solutions for Urology. *Micromachines* 2022; 13, 551.
28. Huang C, Wang J, Chen J, Du Y, Chen Ji. Development of an assistant system oc clean intermittent catheterization for neurourogenic bladder dysfunction patients. *Appl. Sci.* 2019; 9,1433: 2-9
29. Jeong H, Choi H, Jung H, Kim K, Park S. An automatic urine disposal system for urinary incontinence: A pilot study with long term users for effectiveness and safety. *Technology and Health Care.* 2016(24): 753-760
30. Lima S, Calisto F, Pinto F, Aragao D, Lustosa E, Schots H, et al. A new device for intermittent emptying of the bladder in children and adults: A long term fallow-up. *Open journal of Urology.* 2023;13:161-172

Otonomik Disrefleksinin Tedavisi

13

Emel Sabaz Karakeçi, Ahmet Karakeçi

Otonomik disrefleksi (OD), T6 seviyesinde veya üzerinde meydana gelen omurilik yaralanmasından hemen sonra ortaya çıkan bir durumdur. Nörolojik yaralanma seviyesinin altından kaynaklanan, genellikle mesane veya barsak distansiyonu gibi bir uyarana yanıt olarak kan basıncında ani, abartılı refleks artışı içeren bir sendrom olarak tanımlanır (1). Genellikle şiddetli bir baş ağrısı, anksiyete, görme bulanıklığı, nazal konjesyon, arteriyel hipertansiyon (yetişkinlerde bazal tansiyonun 20-40 mm Hg çocuklarda 15 mm Hg üzerinde), bradikardi ve yüz kızarması ile birlikte solgunluk, yaralanmanın üzerinde piloereksiyon ve terleme, yaralanmanın altında kuru/soluk cilt kliniğe eşlik eder. Potansiyel olarak duyarlı bireylerin yaklaşık yarısında meydana gelen önemli bir durum olup, genellikle hızlı tanı koyulabilen ve nispeten basit düzeltici prosedürlerle kolayca hafifletilebilen, potansiyel olarak mortalite riski içeren I bir patolojidir (2). Omurilik yaralanmasının seviyesi ne kadar yüksek ve komplet ise, otonomik disrefleksi geliştirme riski o denli fazladır.

Servikal spinal veya yüksek torasik omurilik yaralanması olan hastaların %90'a varan oranı risk altındadır. Otonomik disrefleksi ile birlikte travmatik omurilik yaralanması olan hastalar, olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek ölüm oranına sahiptir (3, 4).

TEDAVİ

Hastaların çoğu önceden benzer ataklar geçirmiş olduğundan, bu kişilere veya bakıcılarına en yaygın tetikleyici olayın sorulması gerekmektedir. Bu duruma yatkın hastaların kendisi veya bakıcılarına acil durumlarda müdahale için bilgilendirme kartı veya uygun farmakolojik tedavileri içeren bir acil tedavi paketi veya kiti taşımaları şiddetle tavsiye edilir (5).

Acil Müdahale

Akut atak sırasında ilk adım, hastayı bacakları yatak seviyesinden aşağıya sarkacak şekilde dik bir şekilde oturtmak ve olası tetikleyici-

ci uyarıları ortadan kaldırmanın yanı sıra karın ve alt ekstremitelerde kan birikmesini sağlayarak ortostatik olarak kan basıncını düşürmeye yardımcı olacak sıkı giysileri veya daraltıcı cihazları çıkarmak olmalıdır (6). Vital bulgular yakından izlenmeli ve tetikleyici uyarı hemen belirlenmeye çalışılıp düzeltilmeli. Kan basıncı en az 5 dakikada bir kontrol edilmeli ve damar yolu açılmalıdır. Hastanın Foley sondası yoksa hemen takılmalıdır. İşlemden önce anestezi gel doğrudan üretraya uygulanmalı ve mümkünse en az iki dakika bekletilmelidir. Artan sempatik tonus üretral sfinkteri kasabileceğinden, foley yerleştirilmesi sırasında kılavuz tele ihtiyaç duyulabilir (7). Mesane aşırı distansiyonu olduğu bilinen hastalarda mesane drenajı sırasında kan basıncı dikkatle izlenmelidir (6). Mesane ve/veya barsak distansiyonu en yaygın tetikleyici nedendir ve bu nedenle, eğer hastanın üretral kateteri varsa derhal mesane drenajının kontrol edilmesi önemlidir. Bu nedenle kateterin minimal hacimli (yetişkinlerde 10-15 ml, çocuklarda 5-10 ml) normal izotonik (mümkünse vücut sıcaklığında) irrigasyonu yapılabilir. Foley kateterin işlevselliği ile ilgili herhangi bir şüphe varsa hemen değiştirilmelidir. Disrefleksi şiddetlendirebileceğinden, mesaneye aşırı suprapubik baskı yapmaktan veya palpe etmekten kaçınılmalıdır. Obstrükte olamayan kateterlerin etrafındaki idrar kaçağı genellikle disrefleksi epizotlarıyla ilişkili olabilen mesane spazmlarından kaynaklanır. Akut olarak, bir belladonna alkaloid ve opium (B & O) içeren suppozituarlar mesane spazmları için genellikle etkili, acil tedavi yöntemidir. Oksibutinin, trospium, vibegron ve mirabegron gibi aşırı aktif mesane ilaçları da hem terapötik hem

de profilaktik olarak kullanılabilir (8). İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) da kateter tıkanması olmadan mesane spazmlarına neden olabilir, ancak bu tür spazmlar genellikle geçicidir ve İYE başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde kaybolur (1).

Optimal mesane yönetimine rağmen kan basıncı yüksek kalırsa, özellikle de kan basıncı <150 mmHg ise, tetikleyici etyoloji olarak potansiyel bir barsak problemi düşünülmelidir. Ancak sistolik kan basıncı >150 mmHg veya hastanın başlangıç değerinin 40 mmHg üzerindeyse, rektal muayeneden önce sistolik basıncı azaltmak için farmakolojik tedavi kullanılmalıdır. Fekal impaktı değerlendirmek için bir rektal muayene yapılabilir ancak, rektal uyarımın disrefleksi krizini hızlandırabileceğinden bu işlem dikkatli yapılmalıdır. Gereksiz rektal uyarımı en aza indirmek için doğrudan rektuma uygulanan bir topikal anestezi gel (%2 lidokainli jel ile iki dakika beklenir) uzun süredir önerilmektedir birlikte bunun müdahaleyi uzatıp otonomik disrefleksiye kötüleştirebileceğini öne süren randomize bir klinik çalışma da bulunmaktadır (5, 9, 10). Eğer rektumda fekal impakt var ise nazikçe dışarı çıkarılmalıdır. Otonomik disrefleksi kötüleşirse manuel tahliye durdurulmalıdır. Ek topikal anestezi gel verip yaklaşık 20 dakika sonra rektum dışı varlığı açısından tekrar kontrol edilmeli. Büyük hacimli lavmanlardan ve şiddetli manuel veya dijital rektal uyarımlardan kaçınılmalıdır.

Otonomik disrefleksinin tetikleyici nedeni olarak mesane ve barsak sorunları düşünülüyorsa, diğer nedenler için sistematik bir araştırma yapılmalıdır. Nispeten sık görülen diğer tetikleyici nedenler arasında mide veya bağırsak rahatsızlıkları, kolelitiazis,

epididimit veya torsiyonlar gibi testis problemleri, pyosistit, güneş yanığı veya böcek ısırıkları ve daha önce fark edilmeyen yeni travmalar cilt lezyonları, enfekte veya batık ayak tırnakları, enfekte bası yaraları, kalça çıkıkları, kırıklar, venöz trombozlar, rektal fissürler veya apseler, ilaç etkileri (nazal dekonjestanlar, sempatomimetik ilaçlar, misoprostol, vb.), özellikle kuadriplejik hastalarda görülen "sessiz" kalp krizi yer alır (5).

Acil Antihipertansif Tedavi

Tetikleyici neden bulunamaz ise ve ilk müdahaleler sistolik kan basıncını yetişkinlerde 150 mmHg'nin veya hastanın olağan başlangıç değerinin 40 mmHg'nin altına çekemez ise, acil antihipertansif farmakolojik tedavi başlatılmalıdır. Bir çocuğun kan basıncı eşiği, hasta büyüdükçe artacaktır; OD müdahalesi sistolik kan basıncı 5 yaşından önce 120 mmHg'nin, 12 yaşından önce 130 mmHg'nin ve ergenlerde 140 mmHg'nin üzerinde olduğunda başlamalıdır. (11).

Hipertansiyon, hızlı etkili ancak etki süresi kısa olan ajanlarla düzeltilmelidir. %2'lik Nitrogliserin jel, otonomik disrefleksi hastalarında şiddetli hipertansiyonun önerilen ilk acil tedavisidir. Etkisi 3-5 dakika içinde başlayıp 8 saat kadar devam etmektedir. Omurilik yaralanması seviyesinin üzerindeki cilde tatbik edilmeli. Hipertansif kriz bittiğinde kolayca çıkarılabilir. Uygulama alanını korumak ve yerinde tutmak için plastik sargı veya su geçirmez bant ile kapatılmalıdır (12). Son 24 saat içinde Sildenafil veya benzeri ilaçları (veya tadalafil aldıktan sonraki 48 saat içinde) almış hastalara, sinerjistik etki gösterdikleri için ve ciddi hipotansiyon potansiyeli

nedeniyle nitratlar uygulanmamalıdır. Nitrat tedavisi göreceli olarak yüksek oranda hipotansiyon riskine sahiptir (11).

İlk acil tıbbi farmakoterapi olarak hızlı salımlı nifedipin 10 mg da gerektiğinde önerilmektedir. Bu, yaşlılarda ve beraberinde diğer antihipertansif ilaçları kullananlarda 5 mg olarak verilmelidir (13). Tedavi, her 20 ila 30 dakikada bir tekrarlanabilmekle beraber maksimum doz 40 mg/24 saate olmalıdır. Nifedipin koroner arter hastalığı olan hastalarda önerilmemektedir. Emilimindeki öngörülemez etkiler nedeniyle dilatı nifedipin önerilmemektedir (5).

Kronik hipotansiyonu olan yüksek seviyeli SCI hastalarında alfa 1 reseptör blokörü olan Prazosin kardiyak fonksiyonlar ve istirahat kan basıncı üzerindeki minimal etkisi nedeniyle, tercih edilebilir (14). Diğer antihipertansif tedavi seçenekleri arasında dilatı ve çığnenebilir nitratlar, dilatı kaptopril 25 mg (etki başlangıcı: 20 ila 30 dakika - Gerektiğinde 1 saat içinde tekrarlanabilir. 1 saat içinde en yüksek etki. Etki süresi 4 saattir. Maksimum doz 50 mg'dır.) dilatı klonidin (başlangıçta 0,2 mg, ardından gerektiğinde saatte bir 0,1 mg, etki başlangıcı: 10 ila 20 dakika, 1 saat içinde en yüksek etki. Etki süresi 12 saattir. Maksimum doz 0.8 mg'dır), intravenöz hidralazin (10 ila 20 mg yavaş IV), intravenöz labetalol (kalp hızı çok yavaş değilse), fentolamin 5 mg IV, sodyum nitroprussid (0,5 ila 3 mcg/kg/dk), diazoksit (20 mg IV bolus), yer almaktadır (9).

Antihipertansif ilaçların, özellikle nitratların uygulanmasından beş saat sonra rebound hipotansiyon meydana gelebilir, bu nedenle bu ilaçlar yakından monitörize edilmelidir (5). Acil hipertansif tedaviden sonra hastanın

kan basıncı en az iki saat daha izlenmelidir. Hastalar, tıbbi tedavinin taşikardi, rebound hipotansiyon, bulantı, kusma, uyuşukluk, kızarma ve kardiyak aritmiler gibi olası yan etkileri konusunda uyarılmalıdır (1).

Klinik Seyir:

Hastanın tedaviye yanıtı istenen seviyede değil ise, atak nedeni bilinmiyorsa veya hasta gebe ise hastaneye yatış önerilir. Otonomik disrefleksi ve buna bağlı hipertansif kriz 30 dakika içinde kontrol altına alınamazsa yoğun bakım ünitesine transfer düşünülmelidir. Taburculuk, altta yatan nedenin belirlenmesine ve/veya atakların sona ermesine bağlıdır (13).

Gebelikte Otonomik Disrefleksi:

Gebelerin bakım verenleri ve doktorları yukarıda belirtilen tüm önlemleri uygulamalı ve uygun uzun süreli ilaç tedavisi için kadın doğum uzmanlarına danışılmalıdır (15). Bir OD atağı ortaya çıkarsa, en iyi seçenek, hamile bir kadını kalan gebelik süreci, doğum ve doğum sonrası dönemde sürekli izleme için bir sağlık kuruluşuna sevk etmektir (16). T6 veya daha yüksek omurilik yaralanması olan gebe kadınlar, gebelik ve doğum sırasında disrefleksi atağı açısından riskli altındadırlar. Omurilik yaralanması olan kadınlarda, doğumun semptomları sadece karında biraz rahatsızlık, artan spastisite ve otonomik disrefleksi olabilir. OD'nin preeklampsiyi taklit edebileceği ve her iki durumun da gebelik boyunca dikkatle değerlendirilmesi akılda tutulmalıdır (17). Epidural anestezinin doğum sırasında otonomik disrefleksiye kontrol etmek için en iyi seçenek

olduğu bildirilmiştir. Sezaryen veya aletli doğumlar için spinal veya epidural anestezi kullanılabilir. Otonomik disrefleksi riskini en aza indirmek için anestezik düzeyi T10 seviyesine çıkarılmalıdır (1).

Cerrahi İşlem

Omurilik yaralanması ve otonomik disrefleksi olan hastalarda sıklıkla disrefleksi epizotlarını tetikleyebilen ürolojik operasyonlar gerekebilir. Bu işlemler için mümkünse genel veya bölgesel anestezi tercih edilmeli. Spinal anestezi, refleks arkın her iki yönünü bloke etme avantajına sahiptir ve böylece otonomik disrefleksiye önler. Bununla birlikte, anestezi seviyesinin belirlenmesi zor olabilir ve omurilik yaralanması olan hastalarda rejyonel anestezi zor olabilmektedir. Daha uzun vakalarda epidural anestezi tercih edilmeli. Genel anestezi uygulanacaksa ve hipertansiyon veya disrefleksi atağının diğer kanıtları gelişirse, anestezik ajan dozunu artırarak anestezi düzeyini derinleştirmek genellikle atağı hafifletir. Anestezi derinleştirilerek hipertansiyon düzelmezse, atak sona erene kadar antihipertansif ilaçlar kullanılmalıdır. Sistoskopi ve ürodinami işlemlerinde hasta yakından takip edilmeli (12, 18). Bir hastada ürolojik bir işlem veya muayene sırasında otonomik disrefleksi gelişirse, aktivite derhal sonlandırılmalı ve mesane derhal boşaltılmalıdır. Bu önlemlere rağmen atak devam ederse tedavi uygun farmakoterapi ile sürdürülmelidir (12).

Otonomik Disrefleksi Profilaksisi

Otonomik disrefleksiye eğilimli omurilik yaralanmalı hastaların ideal tedavisi, genellikle

le bir spinal rehabilitasyon uzmanı, ürolog, gastroenterolog ve bu vakalarda deneyimli diğer uzmanları içeren multidisipliner bir ekip tarafından gerçekleştirilmeli. Hastalar otonomik disrefleksiye meyilli değil ise daha sık (günde 5-6 kez) aralıklı kendi kendine katterizasyon yapmaları istenebilir. Konstipasyon tedavisi, karın masajı, periyodik dikkatli dijital rektal stimülasyon, düzenli laksatifler ve rutin müshilleri içerebilir. Yalnızca otonomik disrefleksi profilaksisi için günlük antihipertansif ilaçlar genellikle önerilmemektedir. Rutin Foley kateter değişikliklerinden 4-6 dakika önce intravezikal olarak uygulanan 10 ml %2'lik lidokain kullanımının, yüksek risk altındaki hastalarda otonomik disrefleksi epizotlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (19).

İnvazif ürodinami çalışmaları duyarlı hastalarda OD'nin güçlü bir tetikleyicisidir ve ürodinami yaparken kan basıncının izlenmesi, çalışma başlangıcında, rektal ampullada dışkı olup olmadığının ve mesanenin vücut sıcaklığında izotonik ile yavaş bir dolum hızında doldurulduğunun kontrol edilmesi tavsiye edilir (20, 21). Sistoskopi prosedürlerinden önceki gece bir alfa-bloker ile ve/veya prosedürden sonraki 1 saat içinde bir antikolinergik ilaç ile OD profilaksisi, yüksek risk altındaki bireyler için düşünülmelidir. Ürodinami için OD bu tür profilaksisi önerilmez, çünkü çalışmanın önemli bir yönü mesanenin dolmasına ve işemesine yönelik yanıtları gözlemlemektir (11).

Botulinum toksin enjeksiyonlarının da duyarlı bireylerde otonomik disrefleksi insidansını azalttığı gösterilmiştir (22, 23). Hayvan test modellerinde Minosiklin'in nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu bildirilmesine

rağmen ancak insanlarda benzer bir klinik faydaya sahip olduğu henüz gösterilmemiştir (24-26). Gabapentinin bazı omurilik yaralanmalı hastalarda profilaktik bir ajan olarak faydalı olabileceğine dair bazı kanıtlar gösterilmiştir (27, 28). Kanada da yapılan sınırlı bir ön çalışmada, invaziv olmayan transkutanöz omurilik stimülasyonunun, otonomik disrefleksi döneminde hipertansiyon derecesini önemli ölçüde azalttığı ve hatta tamamen önlediği gösterilmiştir (29).

Prognoz ve komplikasyon

Otonomik disrefleksi prognozu, durum fark edildiği, uygun önlemler alındığı ve derhal acil düzeltici tedavi başlatıldığı sürece genellikle iyidir. Ölüm nadir olmakla birlikte, tanımayan veya tedavi edilmeyen otonomik disrefleksi, potansiyel olarak yıkıcı sonuçlara yol açabilir. Otonomik disrefleksi'nin en ciddi komplikasyonu, ciddi ve hatta ölümcül olabilen hemorajik inmedir. Uygun önlem veya tedavi yokluğunda miyokardiyal iskemi veya enfarktüs, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, retina kanaması veya potansiyel olarak sekel bırakan veya ölümcül inme ile sonuçlanan beyin kanaması gibi çeşitli problemlerle sonuçlanabilecek sürekli, şiddetli bir hipertansiyona neden olur. Otonomik Disrefleksinin komplikasyonlarının değerlendirildiği 32 olguluk vaka serisinin %22'si doğrudan bir otonomik disrefleksi epizoduyla ilgili problemlerin ani sonucu olarak kaybedilirken, ciddi komplikasyonların çoğu (%72) merkezi sinir sistemini, %22'si kardiyovasküler ve %6'sı pulmoner sistemi ilgilendiriyordu (30). Diğer potansiyel komplikasyonlar, bası yaralarına bağlı dekübit ülserleri, kabızlık

ve idrar yolu enfeksiyonları gibi altta yatan omurilik yaralanmalarıyla ilişkilidir.

Kaynaklar

- Allen KJ, Leslie SW. Autonomic Dysreflexia. 2023 May 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29494041.
- Cowan H, Lakra C, Desai M. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury. *BMJ*. 2020; 371: m3596.
- Ghajarzadeh M, Rahimi Foroushani A, Nedjat S, Sheikhrezaei A, Saberi H. Survival Analysis in Patients with Chronic Traumatic Spinal Cord Injury. *Iran J Public Health*. 2019; 48(12): 2260-2269.
- Morgan S. Recognition and management of autonomic dysreflexia in patients with a spinal cord injury. *Emerg Nurse*. 2020; 28(1): 22-27.
- Lakra C, Swayne O, Christofi G, Desai M. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury. *Pract Neurol*. 2021; 21(6): 532-538.
- Trop CS, Bennett CJ. Autonomic dysreflexia and its urological implications: a review. *J Urol*. 1991; 146(6): 1461-9.
- Ghaffary C, Yohannes A, Villanueva C, Leslie SW. A practical approach to difficult urinary catheterizations. *Curr Urol Rep*. 2013; 14(6): 565-79.
- Haynes BM, Osburn NC, Yang CC. Ancillary benefits of bladder chemodenervation for SCI neurogenic bladder. *Spinal Cord Ser Cases*. 2018; 4: 83.
- Wecht JM. Management of blood pressure disorders in individuals with spinal cord injury. *Curr Opin Pharmacol*. 2022; 62: 60-63.
- Lucci VM, McGrath MS, Inskip JA, Sarveswaran S, Willms R, Claydon VE. Clinical recommendations for use of lidocaine lubricant during bowel care after spinal cord injury prolong care routines and worsen autonomic dysreflexia: results from a randomised clinical trial. *Spinal Cord*. 2020; 58(4): 430-440.
- Krassioukov A, Linsenmeyer TA, Beck LA, Elliott S, Gorman P, Kirshblum S et al. Evaluation and Management of Autonomic Dysreflexia and Other Autonomic Dysfunctions: Preventing the Highs and Lows: Management of Blood Pressure, Sweating, and Temperature Dysfunction. *Top. Spinal Cord Inj. Rehabil*. 2021, 27(2): 225–290.
- Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, et al. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Diagnosis and Evaluation. *J Urol*. 2021; 206(5): 1097-1105.
- Novak P. Autonomic Disorders. *Am J Med*. 2019; 132(4): 420-436.
- Phillips AA, Elliott SL, Zheng MM, Krassioukov AV. Selective alpha adrenergic antagonist reduces severity of transient hypertension during sexual stimulation after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2015; 32(6): 392–396.
- Consortium for Spinal Cord Medicine. Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities. *J Spinal Cord Med*. 2002; 25 Suppl 1: S67-88.
- Soh SH, Lee G, Joo MC. Autonomic dysreflexia during pregnancy in a woman with spinal cord injury: a case report. *J Int Med Res*. 2019; 47(7): 3394–3399.
- Robertson K, Dawood R, Ashworth F. Vaginal delivery is safely achieved in pregnancies complicated by spinal cord injury: a retrospective 25-year observational study of pregnancy outcomes in a national spinal injuries centre. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 56.
- Shergill IS, Arya M, Hamid R, Khastgir J, Patel HR, Shah PJ. The importance of autonomic dysreflexia to the urologist. *BJU Int*. 2004; 93(7): 923-6.
- Solinsky R, Linsenmeyer TA. Intravesical lidocaine decreases autonomic dysreflexia when administered prior to catheter change. *J Spinal Cord Med*. 2018; 42(5): 1-5.
- Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients. *J Urol*. 2000; 163(4): 1228–33.
- Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Goren J, Hamid R, Karsenty G, et al. EAU guidelines on neuro-urology. 2023. <http://uroweb.org/guideline/neuro-urology/>.
- Fougere RJ, Currie KD, Nigro MK, Stothers L, Rapoport D, Krassioukov AV. Reduction in Bladder-Related Autonomic Dysreflexia after OnabotulinumtoxinA Treatment in Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2016; 33(18): 1651-7.
- Jung IY, Mo KI, Leigh JH. Effect of intravesical botulinum toxin injection on symptoms of autonomic dysreflexia in a patient with chronic spinal cord injury: a case report. *J Spinal Cord Med*. 2019; 42(6): 806-809.
- Squair JW, Ruiz I, Phillips AA, Zheng MMZ, Sarafis ZK, Sachdeva R, et al. Minocycline Reduces the Severity of Autonomic Dysreflexia after Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2018; 35(24): 2861-2871.
- Kupfer M, Kucer BT, Kupfer H, Formal CS. Persons With Chronic Spinal Cord Injuries in the Emergency Department: a Review of a Unique Population. *J Emerg Med*. 2018; 55(2): 206-212.
- Lofters A, Chaudhry M, Slater M, Schuler A, Milligan J, Lee J, et al. Preventive care among primary care

- patients living with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2019; 42(6): 702-708.
27. Eldahan KC, Williams HC, Cox DH, Gollihue JL, Patel SP, Rabchevsky AG. Paradoxical effects of continuous high dose gabapentin treatment on autonomic dysreflexia after complete spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2020; 323: 113083.
 28. Rabchevsky AG, Patel SP, Lyttle TS, Eldahan KC, O'Dell CR, Zhang Y, et al. Effects of gabapentin on muscle spasticity and both induced as well as spontaneous autonomic dysreflexia after complete spinal cord injury. *Front Physiol.* 2012; 3: 329.
 29. Sachdeva R, Nightingale TE, Pawar K, Kalimullina T, Mesa A, Marwaha A, et al. Noninvasive Neuroprosthesis Promotes Cardiovascular Recovery After Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics.* 2021; 18(2): 1244-1256.
 30. Wan D, Krassioukov AV. Life-threatening outcomes associated with autonomic dysreflexia: a clinical review. *J Spinal Cord Med.* 2014; 37(1): 2-10.

14a. Mesanenin Depolama Fonksiyonlarını Artırmaya Yönelik Cerrahiler

Kadir Önem, Burak Yavuz Kara

Giriş

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu tedavisinde hedeflenen amaçlar renal fonksiyonları korumak, sosyal olarak kabul edilebilir kontinans sağlamak ve hastanın hayat kalitesini artırmaktır. Bu hedefle mesane hacminin artırılmasına yönelik işlemler sadece hastanın kontinansının sağlanması değil aynı zamanda düşük basınçlı ve yüksek volümlü daha doğrusu yüksek komplianslı bir rezervuar sağlamaktır.

Medikal ve minimal invaziv tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi tedavilere geçmek hastanın mesane kapasitesini

artırırken inkontinanslarını azaltmakta ve hayat kalitesini de düzeltmektedir. Bu bağlamda Minimal invaziv tedavilerden cerrahi tedavilere kadar olan tedavi seçeneklerini inceleyelim. Transkutanöz, perkutanöz ve mesaneye transuretral elektrik stimülasyonları bölüme dahil edilmemiştir.

İntravezikal Botulinumtoksin Enjeksiyonu

Mesaneye direkt enjeksiyonun avantajları hedef organa direkt daha yüksek dozda istenilen ajanı enjekte etmek ve sistemik etkiden uzak daha fazla lokal etkisini görmektir.

Intravezikal botulinumtoksin enjeksiyonu medikal tedaviye yanıtız ve ya antimuskarınik tedaviyi tolere edemeyen nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonuna bağı inkontinansta ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Botulinum toksini (BTX), Clostridium botulinum bakterisi tarafından üretilen bir nörotoksindir. BTX'in yedi alt tipi vardır (A'dan G'ye). Alt tip A, en uzun etki süresine sahiptir ve bu da onu klinik kullanım için en uygun hale getirir. A alt tipinin yanı sıra detrusor enjeksiyonu B alt tipi olan rimabotulinumtoksin B'nin (ülkelere göre özel isimleri Miobloc™ veya Neurobloc™'dir) etkisi de bazı çalışmalarda araştırılmıştır (1). BTX-A, Botox®, Dysport®, Xeomin® ve Prosigne'nin tescilli isimleriyle farklı ticari formlarda mevcuttur. Toksin aynı olmasına rağmen, her markanın göreceli gücünü değiştiren farklı proteinler tarafından sarılır. BTX-A'nın intravezikal uygulamasına ilişkin mevcut bilgilerin çoğu onabotA'nın (Botox®) kullanımından kaynaklanmaktadır. Buna rağmen Abobotulinumtoksin'in faz 3 çalışması tamamlanmış ve muhtemelen bu formuna ilişkin daha fazla çalışma ilerleyen dönemlerde yapılacaktır (2). Her toksin markasının etkisi birim (U) cinsinden ifade edilmesine rağmen dozlar birbirinin yerine geçemez ve farklı markalar arasında dönüşüm oranları mevcut değildir. İskelet kasında yapılan çalışmalardan elde edilen tahminler, onabotA'nın abobotA'dan kabaca üç kat daha güçlü ve incobotA'ya eşdeğer olduğunu göstermektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, 1 U onabotA ve 1 U abobotA'nın SNAP25'i parçalama kapasitesi, mesane duvarına tek bir enjeksiyondan sonra karşılaştırıldı. Bu çalışmada OnabotA ve abobotA arasındaki dö-

nüşüm oranının 1:1.6 civarında olduğu görülmektedir (3, 4).

BTX, bir disülfid bağıyla bağlanan bir ağır ve bir hafif zincirde arkadan bölünmüş tek zincirli bir protein (150 kD) olarak sentezlenir. Amino asit bileşimindeki %15'e varan varyasyona göre sınıflandırılan dört A alt tipi vardır. BTX-A hafif zincirinin amino asit dizisi, katalitik bir Zn'ye bağımlı endopeptidaz alanını oluşturur. Ağır zincir üç kısma bölünmüştür (HN, HCN ve HCC), ancak yalnızca ikisinin net işlevleri vardır. HCC, hem nörona özgü alanların tanınmasıyla hem de toksinin içselleştirilmesiyle ilişkilidir. HN, hafif zincirin sinaptik veziküllerden nöronal sitoplazmaya translokasyonundan sorumludur. Sinaptik yarıқта BTX-A ağırlıklı olarak sinaptik vezikül proteininin izoform C'sine veya SV2'ye (SV2C) veya ağır zincir aracılığıyla FGF reseptörü 3'e bağlanır.

Toksinin SV2'ye bağlanmasından sonra sinaptik veziküllerin geri dönüşüm süreci sırasında sinir terminali tarafından içeri alınır. Daha sonra iki zincir ayrılır ve hafif zincir sitozole geçer ve burada, nörotransmitter salınımı için gerekli olan sinaptik veziküllerin sitoplazmatik membrana füzyon mekanizmasıyla ilgili bağlanma proteinlerini ayırır. Bağlanma proteini (SNARE veya çözünür N-etilmaleimide duyarlı füzyon bağlanma proteini reseptörü), sinaptozomla ilişkili protein 25 kD'yi içerir (SNAP 25), sinaptobrevin (vezikülle ilişkili membran proteini -VAMP) ve syntaxin BTX-A, SNAP 25'i bölerek SNARE kompleksini etkisiz hale getirir. Alt tip B, tercihen VAMP'ın inaktivasyonu yoluyla etki eder. Aktif olmayan SNAP-25 (bölünmüş), BTX-A enjeksiyonundan sonra hızla ortaya çıkar. Kobayda bölünmüş SNAP 25'in güçlü

bir etkisi 12 saatte tespit edilmiştir i ve maksimum yoğunluk 24 saatte tespit saptanmıştır. Preganglionik ve postganglionik hemen hemen tüm parasempatik lifler etkilenirken, duyuusal liflerin yarısından azı bölünmüş proteini eksprese eder. Schulte-Baukloh ve ark., nörojenik detrusör aşırı aktivitesi (NDO) hastalarında, BTX-A enjeksiyonundan 11 ay sonraya kadar idrar kesesinde SNAP 25'in parçalandığını tespit etmiştir (5-7).

BTX-A uygulaması çizgili kasta kapsamlı olarak değerlendirildi. Bu dokuda kolinerjik motor sinir uçlarından asetilkolin (Ach) salınımının engellenmesiyle felç meydana gelir. Sinaptik vezikülleri içeren nörotransmitterlerin birikimini terminal aksonal dejenerasyon takip eder. Çizgili kas felci 2-4 ay içinde iyileşir. Bu süre zarfında aksonlar yanallı filizler geliştirir ve sonunda tamamen yenilenir (8).

BTX-A mesane enjeksiyonunun nihai etkisinde mesane duyu bozukluğunun da önemli bir rol oynaması beklenmektedir. Peptiderjik duyuusal liflerin yaklaşık yarısı SV2 ve SNAP25'i eksprese eder. BTX-A'nın ayrıca TRPV1 veya P2X3 için suburotelium immünoaktivitesini azalttığı da gösterilmiştir [18]. BTX-A ayrıca hücre içi veziküllerden nöronal membrana kadar TRPV1 trafiğini de engeller, çünkü bu süreç aynı zamanda SNARE proteinlerine de bağlıdır (9). BTX-A uygulamasından sonra ürotelyal fonksiyonun da tehlikeye girdiği görülmektedir. BTX-A'nın omurilik yaralanmalı hayvan modellerinde ürotelyumdan ATP salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (10, 11).

BTX-A enjeksiyonlarını takiben mesane ve/veya idrarda Nerve Growth Factor (NGF) ve Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) düzeylerindeki azalma da BTX-A'nın

nihai etkisine katkıda bulunabilir. çünkü her iki nörotrofin de duyu sinirlerinin büyümesi ve idamesi ile ilgilidir (12, 13). Bugüne kadar OnabotA'nın detrusör kasına tekrarlanan enjeksiyonlarının mesane duvarında histolojik değişikliklere neden olduğuna dair bir kanıt yoktur. Mesane duvarı içinde inflamatuvar aktivite, fibrotik aktivite veya apoptoz olduğuna dair hiçbir kanıt tanımlanmamıştır. Tam tersi, bir çalışma BTX-A ile tedavi edilen NDO hastalarında tedavi edilmeyen hastalara göre daha az fibrozis meydana geldiği gösterilmiştir (14).

Stohrer ve ark. 1999'da NDO hastaları için mesane duvarına BTX-A enjeksiyonlarının ilk sonuçlarını bildirdiler (15). 2000 yılında Schurch ve ark. metodolojiyi tanımlamıştır: bu raporda onabotA, 10 U/mL'lik bir konsantrasyon elde etmek amacıyla normal salinde seyreltilmiştir (15). Rijit bir sistoskop ve esnek bir 6 Fr enjeksiyon iğnesi aracılığıyla görsel kontrol altında, veziko-üreteral reflüyü önlemek için trigonunu koruyarak 30 farklı mesane duvarına 1 mL'lik (10 U botulinum-A toksini) 30 enjeksiyon tanımlamıştır. Takip eden yıllarda bu tekniğe, lokal anestezi ajanı (%4 lidokain) ve flexible bir sistoskopun kullanımı da dahil olmak üzere iyileştirmeler eklenmiştir.

700'den fazla NDO hastasını içeren önemli çalışmalar (DIGNITY çalışmaları) (16, 17), trigonu koruyarak yapılan 30 enjeksiyon bölgesine uygulanan onabotA 200 U dozunun onaylanmasının çalışması kabul edildi (her biri 6,66 U/mL 1 mL izotonik NaCl). Çalışmalar, 300 U'nun aynı sonuçları verdiğini ve aynı etki süresine sahip olduğunu ancak 200 U dozuna göre daha fazla yan etkiye neden olduğunu gösterdi. Bu çalışmalarda veziko-

üreteral reflünün oluşmaması için trigonun korunması teorik olarak benimsenmiş olsa dahi botulinumtoksinle yapılan çalışmalarda trigon korunmasa dahi enjeksiyon sonrasında vezikoüreteral reflü meydana geldiği gösterilememiştir(18).

İncelenmekte olan bir diğer değişken ise her noktadaki dozu arttırırken enjeksiyon bölgelerinin sayısının azaltılmasıdır. Bir çalışmada, NDO hastalarını 10 veya 30 bölgede 300 U alacak şekilde randomize edilmiştir (19). Yazarlar, 10 bölgeye enjeksiyonun daha hızlı ve daha az ağırlı olduğunu ve 24 haftaya kadar iki işlem arasında etkinlik açısından bir fark tespit edilemediğini bildirmiştir. Abobotulinumtoksin ise toplam 500–1000 U olarak intravezikal enjekte edilmektedir (20).

Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) uygulanan SCI hastalarında botulinum toksin enjeksiyonu öncesi antibiyotik profilaksisinin önemi, onabotA ile toplam 273 tedavi döngüsüne giren 154 hastada araştırıldı. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) klinik belirtisi olmayan hastalara antibiyotik profilaksisi olmadan enjeksiyon uygulandı. Semptomatik İYE, steril idrar kültürü olan vakaların %7'sinde (5/73) ve bakteriyürlü vakaların %5'inde (9/200) meydana geldi. Bu sonuçlar, CIC programındaki asemptomatik SCI hastalarında BTX enjeksiyonundan önce rutin antibiyotik profilaksisinin vazgeçilebilir olabileceğini düşündürmektedir (21).

Etkinlik

Onabot A 200 ve 300 U'nun etkinliği ve güvenliği, NDO'ya bağlı idrar kaçırması ve multipl sklerozun (EDSS \leq 6,5) veya T1'in altında omurilik yaralanmasının neden olduğu idrar

kaçırması olan yaklaşık 700 hastada iki büyük pivot faz 3 çalışmayla araştırılmıştır (16, 17). OnabotA 200 U'nun FDA ve Avrupa tarafından bu çalışmalar sonucunda Nörojenik alt üriner sistem bozukluğundaki inkontinansa onaylanmıştır. OnabotA'nın 200 U'nun altındaki dozları ise, SCI'si T1'in altında olan hastalarda kullanılmış ve daha az etkili olduğu 50 U ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir etkisi olmadığı raporlanmıştır (22).

İki önemli çalışmada onabotA'nın 200 ve 300 U'luk iki dozu plaseboyla karşılaştırıldı. Birincil sonlanım noktası tedaviden sonraki 6. haftada idrar kaçırma ataklarının haftalık epizodlarında başlangıca göre değişiklikti. İkincil sonlanım noktası maksimum sistometrik kapasitenin başlangıca göre değişimi, ilk istemsiz detrusör kasılması sırasında maksimum detrusör basıncını ve I-QOL toplam skoru kullanılarak yaşam kalitesini içeriyordu. Her iki çalışmada da benzer bulgular elde edilmiş, 200 ve 300 U'nun aynı etkiyi sağladığı ve aynı etki süresine sahip olduğu belirtilmiştir.

Cruz ve arkadaşlarının çalışmasında (16) onabotulinumtoksinA, hem MS hem de SCI hastalarında üriner inkontinansı önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği; iki doz arasında klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. 6. haftada haftalık inkontinans epizodlarında başlangıca göre ortalama değişiklik onabotA 200 U ile -21,8, 300 U ile -19,4 ve plasebo ile -13,2 idi ($p < 0,01$). Aynı zamanda plasebo, 200 U ve 300 U OnabotA gruplarındaki hastaların sırasıyla %7,6, %38,0 ve %39,6'sı tam kontinansı sağladılar. Detrusör kontraksiyonu olmayan hastaların oranı OnabotA 200 ve 300 gruplarında enjeksiyondan sonra %60 civarında iken plasebo

grubunda bu oran sadece %17,4 olarak saptanmıştır(17).

Bu iki pivot çalışmaya protokolüne göre hastalar ilk tedaviden 12 hafta sonra yeniden tedavi talebinde bulunabilme hakkına sahiptir. Plasebo ile tedavi edilen hastalar için ortalama süre yaklaşık 90 gün, 200 veya 300 OnabotA ile tedavi edilenler için ise 250-300 gündü; iki doz arasında fark yoktu. OnabotA'ya klinik yanıt açısından SCI veya MS hastaları arasında hiçbir fark bulunmadı. İntravezikal BTX-A enjeksiyonundan sonra semptomatik iyileşme, enjeksiyondan hemen sonra oluşmamakla birlikte inkontinans epizodlarının sayısında plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma enjeksiyondan sonraki ikinci haftada tespit edilmiştir.

Haftalık istemli işeme sayısındaki değişiklik yalnızca MS hastalarında incelenmiştir; bunların çoğunluğu çalışmaya girişte temiz aralıklı kateterizasyon kullanmayanlardı. OnabotA 200 U tedavisini takiben, 6. haftada günde iki işeme ve 12. haftada ise günde yaklaşık üç işeme düzeyinde başlangıca göre bir azalma tespit edilmiştir (23). Antikolinergik ilaç alan ve almayan hastalar arasında kontinans açısından fark yoktu (23).

NDO hastalarında BTX-A tedavisi ciddi idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığını azaltmaktadır. 30 SCI hastasında Game ve ark. OnabotA 300 U'dan önceki 6 ayda hasta başına $1,75 \pm 1,87$ olan piyelonefrit, orşit ve prostatit sayısının tedaviden sonraki ilk 6 ayda $0,2 \pm 0,41$ 'e düştüğünü gözlemlemiştir (24). 6 yıllık bir süre boyunca OnabotA enjeksiyonu alan 17 SCI hastasında, altıncı yılda idrar yolu enfeksiyonu sayısı yılda $1,8 \pm 0,5$ idi; bu, tedaviden önceki yılda $6,7 \pm 2,1$ ataktan çok daha düşüktü (25). Yedi Alman merke-

zinde tedavi edilen 214 NDO hastasını içeren çok merkezli, kesitsel, retrospektif bir kohort çalışmasında, OnabotA'dan önceki 12 ayda ve onu takip eden 12 ayda idrar yolu enfeksiyonlarının oranı sırasıyla %68 ve %28 idi (26).

OnabotA enjeksiyonundan önce kateterizasyon yapılmayan MS hastalarında 100 U OnabotA'nın etkinliği ve güvenliği yakın zamanda plaseboyla karşılaştırıldı. Her birine 1 mL'lik enjeksiyonlar, onabotA (n = 66) veya salin (n = 78) içeren trigonu koruyarak 30 noktaya gerçekleştirildi. OnabotA 200 U, plaseboyla karşılaştırıldığında günde UI ataklarını önemli ölçüde iyileştirdi ($-3,3$ 'e karşı $-1,1$; $P < 0,001$) ve maksimum sistometrik kapasite ve maksimum detrüsör basıncı gibi tüm önemli ürodinamik parametreleri iyileştirdi. OnabotA ile I-QOL toplam skorundaki iyileşmeler plaseboya göre 4 kat daha yüksekti ($40,4$ 'e karşı $9,9$; $P < 0,001$). Medyan etki süresi OnabotA için 11,9 ve plasebo için 2,9 aydı ($P < 0,001$). 100 U OnabotA sonrasında İYE (%25,8) ve de novo CIC (%15,2) riski 200 U toksin enjeksiyonu ile gözlemlenenin yarısı kadardı (27).

Abobotulinumtoksin-A ile yapılan CONTENT I ve CONTENT II iki randomize, çift kör faz 3 çalışmaya (CONTENT1, NCT02660138; CONTENT2, NCT02660359), temiz aralıklı kateterizasyon (CIC) uygulayan ve oral tedaviyle yetersiz şekilde tedavi edilen NDOI'lu (MS ve SCI) hastalar dahil edildi. Plasebo (n=162) , 600 UI (n=161) ve 800 IU (n=160) abobotulinumtoksin-A intravezikal olarak uygulanmış ve üriner inkontinans, hayat kalitesi ve ürodinamik parametreler incelenmiştir.

Bu çalışmalarda 6. haftada, haftalık NDO bağlı inkontinans epizodları her aboBoNT-A

grubunda plaseboya kıyasla önemli ölçüde azaldı (her ikisi de $p < 0,001$) ve işeme başına hacim önemli ölçüde arttı. Her aboBoNT-A doz grubundaki hastaların yaklaşık üçte biri hiçbir NDOI epizodu bildirmezken, plasebo grubundaki hastaların %3'ü rapor etti. Üriner inkontinanstaki (UI) azalmalar, plaseboya kıyasla aboBoNT-A gruplarında UI ile ilişkili QoL'de anlamlı derecede iyileştirmiştir. Ürokinamik parametreler (mesane kapasitesi ve detrusör basıncı), plaseboya kıyasla her aboBoNT-A dozuyla anlamlı düzeyde iyileşti. Her aboBoNT-A dozu iyi tolere edildi. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu, tedaviyle ortaya çıkan en sık görülen advers olaydı ve insidans, aboBoNT-A ve plasebo grupları arasında karşılaştırılabilir. Çalışmalar, yavaş katılım nedeniyle zamanından önce sonlandırıldı ve iki aboBoNT-A dozu arasında istatistiksel karşılaştırma için tasarlanmamıştır (2).

6. haftada haftalık üriner inkontinans sıklığında değişim plasebo grubunda -12.7, aboBoNT-A 600 U grubunda -22.7, aboBoNT-A 800 U grubunda ise -23.6 olarak rapor edilmiştir ($p < 0,001$). CIC ile elde edilen idrar miktarlarındaki artış ilse plasebo, aboBoNT-A 600 ve aboBoNT-A 800 gruplarında sırasıyla -5.9 ml, 85.1 ml ve 98.1 ml olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$). Maksimal sistometrik kapasite aynı sıra ile -4 ml, +164 ml ve +175 ml olarak değişmiştir ($p < 0,01$). Mesane kompliansı ise plasebo grubunda 2.8 ml/cm₂H₂O aboBoNT-A 600 U grubunda 29.3 ml/cm₂H₂O, aboBoNT-A 800 U grubunda ise 28.6 ml/cm₂H₂O artmıştır ($p < 0,01$) (2).

Ek olarak 6. Haftada plasebo grubunda ürokinamike dolum fazında istemsiz detrusor aşırı aktivitesi %7 oranında görül-

mezken aboBoNT-A 600 U grubunda %44, aboBoNT-A 800 U grubunda ise %55 oranında istemsiz detrusor kontraksiyonu görülmemiştir (2).

İlk enjeksiyondan yeniden enjeksiyona kadar geçen ortalama süre aboBoNT-A 600 U grubunda (47 hafta, %95 güven aralığı [CI] 36-61) ve aboBoNT-A 800 U grubunda (39 hafta, %95 CI 34-46) plasebo grubuna göre (22 hafta, %95 GA 18-25) daha uzundur. AboBoNT-A dozundan bağımsız olarak hastaların >%40'ı, ilk aboBoNT-A tedavisinden 48 hafta sonrasına kadar yeniden tedavi görmedi.

Semptomatik İYE, enjeksiyondan sonraki 12. haftaya kadar ve tüm çalışma boyunca tüm gruplarda en sık görülen yan etkiydi. AboBoNT-A 600 U ve 800 U gruplarında plaseboya kıyasla benzer oranlar vardı (enjeksiyondan sonra 12 haftaya kadar: plasebo %17, AboBoNT-A 600 U %14, AboBoNT-A 800 U karşı %15) Tüm tedavi süresi boyunca hastaların <%3'ünde ciddi İYE meydana geldi.

Denervasyon

En iyi bilinen mesane denervasyon tekniği Ingelman-Sundberg tarafından geliştirilmiştir (28, 29). Teknik, ters U şeklinde bir vajinal insizyon yoluyla mesane ile temas halindeki alt hipogastrik pleksusun rezeksiyonundan ve mesanenin mümkün olduğu kadar geniş bir şekilde lateral ve posterior olarak diseke edilmesinden oluşur. Denervasyon prosedürleri ile ilgili makalede, yazarlar yaklaşık üç yıllık ortalama takipte %54'e kadar yeniden inervasyon bildirmektedir. Yayınlanan her seri aynı gruptandır, retrospektif ve yalnızca küçük bir örneklem büyüklüğü rapor

etmektedir. Nörojenik DO'da yalnızca ara sıra kullanılmıştır(29).

Deaferantasyon

Yıllar süren araştırma ve deneylerden sonra, insanlarda sakral ön köklerin (S.A.R.S) nörostimülasyonu, 1970'lerin başında Londra'dan Giles S. Brindley tarafından tanıtıldı. Omurilik yaralanmasına bağlı nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda, sakral sinirlerin (S2-S4) elektriksel stimülasyonu yoluyla idrar yapmanın yeniden sağlanmasını hedeflendi. Bu amaçla sakral köklerin seçici olarak uyarılmasıyla, detrüsrör kasılmasıyla işeme başlatıldı. Harici bir vericiden gelen elektromanyetik iletimle uyarılabilen deri altı bir alıcıya bağlanan, bir dizi elektrottan oluşan silikon gömülü bir implant bu işlem için kullanılmıştır.

İlk implant 1976 yılında insana uygulandı (30). Ancak o andaki bu tedavi detrüsrör kasılmaları ve işeme epizodları arasındaki idrar kaçırma sorununu çözmüyordu. Daha sonra Brindley, Bad Wildungen'den D. Sauerwein ile birlikte elektrotların implantasyonunu S2-S4 seviyelerinde yaparak ek olarak posterior rizotomi uyguladılar. Bu rizotomiler, sakral sensöryal (SDAF) kesintiye uğradığından denervasyona neden olur, dolayısıyla mesanenin düşük dolumdaki refex kasılmaları ortadan kalkar ve dolayısıyla idrar yapma epizodları arasındaki idrar kaçırma da ortadan kalkar ve ya azalır. Brindley stimülatörü ve posterior rizotomi kullanılarak sakral anterior kök stimülasyonunun kombinasyonu Brindley prosedürü olarak bilinmeye başlandı.

Suprasakral lezyonlarda detrüsrör aşırı aktivitesi (DO) ve detrüsrör-sfinkter dissinerjisi (DSD) tipik ürodinamik paternlerdir

ve yüksek üst üriner sistem bozulma riski ile ilişkilidir. Oral medikal tedavisi ve botulinum toksin A enjeksiyonları dahil olmak üzere farklı terapötik stratejiler, depolama fonksiyonunun yeniden sağlanmasında etkili olabilir ancak hastaların yalnızca yaklaşık %70'inde önemli iyileşme sağlayabilir. Detrüsrör aşırı aktivitesinin konservatif tedavilerine yeterince yanıt vermeyen hastalar için, SARS implantasyonu ile birlikte sonunda sakral deaferantasyon, augmentasyon sistoplastisi ve ya üriner diversiyon gibi diğer geri dönüşü olmayan prosedürlere uygun bir alternatif olabilir.

Mesane fonksiyonu açısından bakıldığında, posterior rizotomi ve SARS implantasyonu için gereksinimler şunlardır (31):

- Motor ve duyuşsal komplet omurilik lezyonu (S2-S5 segmentlerinde duyu kaybı oluşacağından bilgilendirilmiş onam alınmalıdır)
- Eğer lezyon ilerleyici değilse veya çok yavaş ilerliyorsa paraplejili hastalar aday olabilir.
- S2-S4 segmentlerindeki sağlam spinal reflex.
- Detrüsrör fonksiyonu sağlam olması
- Omurilik yaralanmalı hasta için uzun vadeli bir tedavi programında olması.
- Erkek hastalarda reflex ereksiyon kaybıyla birlikte rizotomilerin geri döndürülemez doğası göz önüne alındığında aile desteği ve anlayışı.

Dorsal rizotomilerin avantajları arasında; kontinansı sağlayan detrusor arefleksisi, mesane kapasitesi ve kompliyansında belirgin artış, detrusorsfinkter dissinerjisinin düzeltilmesi ve mesane ve rektumdan tetiklenen

otonomik disrektik atakların ortadan kaldırılması sayılabilir. Bunu sensoryal iletinin kesilmesi ile sağlamaktadır. Bununla birlikte, S2-S4 posterior rootların altısının tamamının kesiti reflex ereksiyonunu ortadan kaldırır. Ayrıca varsa genital duyu ve ejakülasyon kaybolur ve hasta bu sonuçlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Brindley, dış sfinkterin, detrüsör düz kasından çok daha hızlı gevşeme eğiliminde olan çizgili kaslardan oluştuğunu fark etti ve bu farklı tepkilere dayanarak, belden aşağısı felçli babunlarda ventral sakral sinir köklerini (100 ms süren, her 1,5 saniyede bir tekrarlanan 12 atım/sn'lik patlamalarla) uyararak sürekli maksimum detrüsör kasılmasını ve dış sfinkterin aralıklı kasılmasını ve gevşemesini sağladı. Bu stimülasyon şekli, dış sfinkterin aralıklı kasılmaları arasında idrara çıkma ile sonuçlandı ve mesanenin iyi bir şekilde boşaltılmasını sağladı.

Rizotomileri ve elektrot implantasyonunu gerçekleştirmek için farklı yaklaşımlar tanımlanmıştır; bunların başlıcaları intradural ve ekstradural tekniktir. Kombine yaklaşımlar (intradural rizotomiler ve ekstradural elektrot yerleştirme) tarif edilmiştir ancak sıklıkla kullanılmamaktadır.

Bu cerrahi teknik, S2-S4 dorsal köklerine yönelik rizotomileri (SDAF) artı S2-S4 ventral köklerine bir elektrikli nörostimülatör implantasyonunu içerdiğinden, hem depolama hem de işeme bozuklukları tek bir prosedürle tedavi edilir: tedavinin ilk kısmını oluşturan duysal deaferantasyon mesane hiperefleksisini ve detrüsör-sfinkter dissinerjisini baskılar, böylece düşük mesane basıncı elde edilir ve aynı zamanda otonomik disrefleksi azalır. Ameliyatın ikinci kısmı (SARS) ile hastalar,

uyarılan mesane kasılmasının aracılık ettiği idrar boşaltma işlemini yeniden kazanır, böylece üretral kateterizasyon, antikolinergik ve profilaktik antibiyotik kullanımı ortadan kalır veya azalır.

Son 40 yılda 2000'den fazla hastaya implant uygulanmıştır. Pek çok grup Brindley prosedürüyle ilgili deneyimlerini bildirmiştir; bunlardan bazıları 12 yıla varan takip sürelerine sahiptir. Tedavinin %57-100 kontinans oranına ulaşabildiği, mesane kapasitesini %122-375 artırabildiği, hastaların %70-91'inde rezidüel idrar hacmini 50 mL'nin altına düşürebildiği ve mesane kapasitesini %122-375 oranında artırabildiği rapor edilmiştir. İYE görülme sıklığında azalmıştır. (31-34) Vignes ve ark. cihazın hastaların %60'ında ereksiyonda etkili olmasına rağmen %30'unun sadece bu amaçla kullanıldığını bildirmektedir (35).

Castaño ve ark. hastaların %88'inin cihazı bağırsak fonksiyonuna yardımcı olmak için kullandığını bildirirken, diğer yazarlar stimülatörün hastaların %91'e varan oranda bağırsak boşaltılması için kullanıldığını belirtmektedir(32).

SARS fonksiyonel sonuçları ve vaka serileri Tablo 1'de veilmiştir.

Sakral Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon farmakoterapiye dirençli aşırı aktif mesane, non obstrüktif üriner retansiyon ve interstisyel sistit (mesane ağrı sendromu) tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir.

Sakral nöromodülasyon (SNM) ilk olarak 1980'li yıllarda Dr. Tanagho ve Schmidt tarafından kullanılmaya başlanmıştır (46). Çalışmalarında nörojenik işeme bozukluklarında

Tablo 1. Sakral anterior root stimülasyonu posterior rizotomi serileri ve sonuçları:

	Hasta Sayısı	Erkek/ Kadın oranı	Kanit Düzeyi	Takip Süresi	Pre-op kontinans	Postop Kontinans	Preop Mesane Kapasitesi	Portop Mesane kapasitesi (ml)	% Komplet işeme (PVR < 50 ml)	Preop disrefleksi (%)	Postop disrefleksi (%)	Preop. IVE (%)	Postop. İYE(%)
Brindley et al. (1994) (36)	500	271/229	3	4 yıl	-	-	-	-	82	-	-	-	-
Barat et al. (1992) (37, 38)	40	26/14	3	2,5 yıl	2,5	90	210 (50-500)	463 (200-600)	82	-	-	100	30
Van Kerrebroeck et al. (1996) [31]	52	29/23	3	3,5 yıl		81	285	592	87	14	4	4,2/ year	1,4/year
Schurch et al. (1997) (39)	10	3.Tem	3	3,4 yıl	0	80	160	> 500 ml	100	60	60	80	30
Egon et al. (1998) (40)	96	68/28	3	5,5 yıl (0,5-14)	1	88	200 (40-600)	565 (300-600)	89	22	0	100	32
Van der Aa et al. (1999) (41)	37	33/4	3	(0,4-12)	-	84	75% < 400 ml	95% > 400 ml	91	-	-	-	-
Creasey et al. (2001) (42)	23	16.Tem	3	> 1 yıl	65	87	243 (30-450)	> 400 ml	69	35	7	82	78
Bauchet et al. (2001) (43)	20	Haz.14	3	4,5 yıl (1-8,5)	0	90	190 (40-600)	460 (350-800)	90	15	0	100	-
Vignes et al. (2001) (44)	32	-	3	8 yıl (4-11)	0	90	220 (50-600)	550 (350-600)	80	18	2	100	30
Kutzenberger (2005) (31)	464	244/220	2	6,6 (6-17)	-	83	173	470	81	-	-	6,3/yr	1,2/yr
Martens (2011) (45)	46	36/10	3	13(1-19)	-	52	-	-	-	-	-	-	50 (>1 yr)
Krasnik (2014) (34)	137	81/56	3	15(0-25)	51	32	272	475	-	61	2	88	51
Castano-Botero (2015) (32)	104	95/9	3	-	0	86	-	263 (SD 108)	91	66	6	91	16

detrusör ve sfinkterde düzelleme olduğunu rapor etmişlerdir. Daha sonra Londra'dan Dr. Craggs ve Dr. Fowler, Pittsburg Üniversitesinden Dr. DeGroat ve Dr. Chancellor tarafından nörojen olmayan aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılmıştır (47-49). Bu kullanımdan sonra Amerika *Food And Drug Administration (FDA)* 1997'de SNM'nin urge inkontinans tedavisi için kullanılmasına onay vermiştir. Ardından aşırı aktif mesane ve non obstrüktif üriner retansiyondaki kullanımını 1999'da onaylamıştır (50).

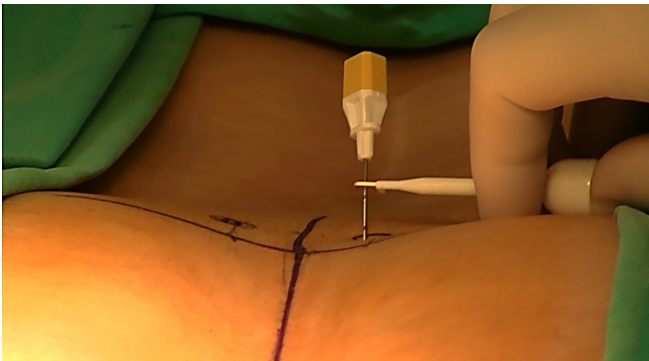
Nöromodülasyon Etki Mekanizması Teorileri:

Nöromodülasyonun işeme refleksi üzerindeki net etkisi henüz net olmasa da birtakım teoriler ve bulgular mevcuttur. Bu teorilerden biri aşırı aktif mesaneli hastalarda daha az olduğu öne sürülen inhibitör somatik afferent sinyallerin augmentasyonu yani güçlendirilmesi veya artırılmasıdır (51). Bu afferent lifler pontin işeme merkezine ulaşmakta ve kronik bir stimülasyonla işeme refleksini düzenlemektedir (52). Ayrıca kronik sakral nörostimülasyonun posterior tibial sinir ve ya pudandal sinirdeki uyarılmış potansiyellerin

somatosensörial kortikal cevaplarını artırdığı gösterilmiştir (53). Bu bağlamda posterior tibial sinir stimülasyonlarının da sakral nöromodülasyona benzer etki yapmaları çokta sürpriz değildir.

Hayvan çalışmalarında kronik sakral nöromodülasyonun eksternal uretral sfinkterde hipertrofi meydana getirdiği ve uretral kapanma basıncında artış oluşturduğu gösterilmiştir. Fakat bu etkiyi Onuf nükleusu direkt uyararak mı yoksa norömodülasyon etkisinden dolayı mı oluşturduğu net değildir (54).

İdeal hasta seçiminden sonra teknik olarak geçici elektrotla (monopolar) ve ya kalıcı dişli (quadripolar) elektrotla (PNE) yapılabilen bir test periyodu vardır Şekil 1,2. Bu test periyodu genellikle 10 gün -15 gün arasında değişir. Eğer test periyoduna hastanın klinik cevabı %50 den fazla olduysa kalıcı pil için ikinci aşama implantasyon yapılır ve quadripolar elektrod ile birlikte kalıcı stimülator ve ya jeneratör (IPG) konulur. Alternatif olarak muayenehane veya poliklinik şartlarında konulan geçici monopolar elektrod yerine ameliyathanede ikinci aşamada takılan elektrotun ilk aşamada takılma işlemi yapılabilir (1.aşama:quadripolar elektrotun ilk imp-



Şekil 1. Foramen iğnesi vasıtasıyla stimülasyon.



Şekil 2. Floroskopinin yan (transvers ve ya lateral) kullanımı

lantasyonu). Daha sonra aynı şekilde eğer hasta test periyodundan %50'den fazla fayda görmüşse 2. aşamaya geçilir (var olan bir dişli elektrotta ek olarak IPG implantasyonu). Bu şekilde yapılan alternatif yöntemde yani quadripolar elektrot yerleştirilen yöntemde 2. aşamada sadece IPG yerleştirilir çünkü quadripolar elektrod 1. aşamada konulmuş olur.

Sakral implant 2. aşama bittikten sonra test periyodundaki alınan en iyi yanıtta programda stimülasyona devam edilir ve hasta kontrollerle görülür.

Motor ve Duyusal Cevap:

İntraoperatif motor ve duyusal cevabın değerlendirilmesi elektrotların doğru yerde

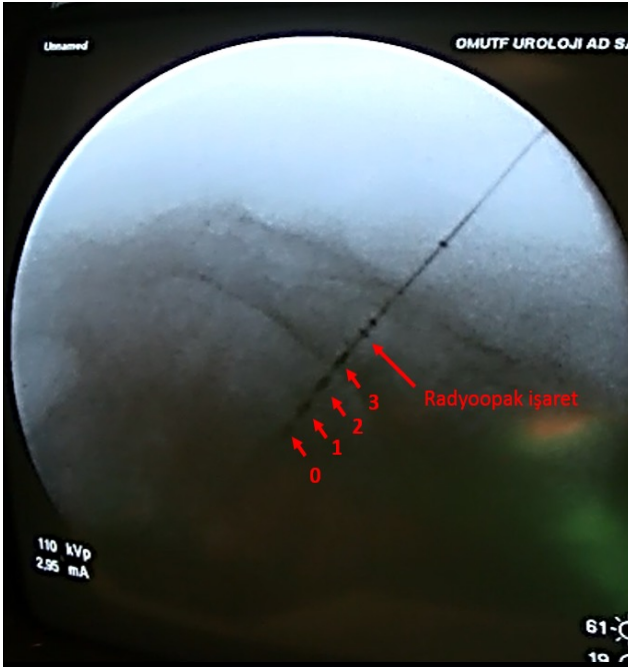
olup olmadığı konusunda bize bilgi vermektedir. Duyusal cevap genellikle bayanlarda vajina ve rektumda karıncalanma, çekiştirme ve vibrasyon olarak hissedilir. Erkeklerde ise fallus, rektum ve skrotumda hissedilir. Motor cevap ise levator aninin refleks kontraksiyonu ve ayak büyük parmağının plantar fleksiyonu şeklinde olmalıdır. Bazen büyük parmak yerine bütün parmaklarda plantar fleksiyon gözlemlenebilir. Bazı hastalarda S4'te daha uygun cevap alınabilir Tablo 2. İdeal olarak 3 numaralı elektrod sakral kemiğin içinde görülmelidir (Şekil 3).

Yan Etkiler:

Literatürdeki derlemeler gözönüne alındığında tek bir hasta grubu için yan etkilerden

Tablo 2. Sakral sinirlerin uyarısı ile alınan motor ve duyusal cevaplar.

Sakral sinir	Motor	Duyusal
S2	Tüm parmakların plantar fleksiyonu ve lateral rotasyon Anal sfinkterin kontraksiyonu	Bacak ve kalçada his
S3	Ayak başparmağında plantar fleksiyon, anal çekilme (Şekil 10,11,12,13)	Rektum skrotum ve ya vajinada parastezi ve ya çekilme hissi
S4	Anal çekilme	Sadece rektumda çekilme hissi



Şekil 3. Floroskopik lateral görünüm: Quadripolar elektrod kılıf içinden ittirilmiş. 0,1 ve 2 numara sakrumun altındayken 3 numara sakrumun içinde.

bahsetmek zordur. Daha sıklıkla urge, urge inkontinans ve üriner retansiyonun dahil edildiği sonuçlar mevcuttur. Brazzelli ve ark. derlemesinde 855 sakral implant yapılan hastanın 282'sinin (%33) revizyona gittiği rapor edilmektedir (Tablo 3) (55). En sık reoperasyon endikasyonu stimülatörün yer değişik-

Tablo 3. SNM yan etkileri

Yan Etki	n /toplam (%)
Tekrar girişim	282/855 (33)
IPG değiştirilmesi	42/279 (15)
Tümüyle çıkarılması	44/514 (9)
IPG problemleri	18/399 (5)
Elektrot problemleri	129/785 (16)
Ağrı	162/653 (25)
Enfeksiyon	35/727 (5)
Yara yeri problemleri	19/273 (7)
Barsak fonksiyon bozuklukları	20/353 (6)

tirmesi ve ağrıya neden olması, elektrodun migrasyonu ve enfeksiyondur. Enfeksiyonlar genellikle antibiyoterapi ile kontrol altına alınabilirler fakat daha derin enfeksiyonlarda sistemin çıkartılması gerekebilir. İmplantasyon bölgesinde ağrı hastaların %25'inde görülmektedir. Elektrot migrasyonu %16, yara yeri problemi ise %7 hastada görülmektedir. Ek olarak barsak fonksiyonlarında değişiklik %6, enfeksiyon %5 ve IPG problemleri %5 oranında saptanmıştır (55). %15 hastada IPG değiştirilmiştir. %9 hastanın IPG'si ise tümüyle çıkarılmıştır. Bir vakada şüpheli sinir hasarı ve başka bir hastada da nedeni belli olmayan generalize fasikülasyon saptanmıştır (55).

Peters ve ark. çalışmasında nörojenik ve non nörojenik hastalar üzerinde yaptığı SNM sonuçlarını derlemiştir. 71 nörojenik ve 269 non-nörojen hastayı karşılaştırmışlardır. Nörojenik grupta 17 inme, 13 multilpe skleroz,

10 parkinson hastalığı 4 inkomplet spinal kord travmalı ve bir serebral palsy'li hasta bulunmaktadır. Her iki grupta ta IPG implantasyonu sonrası işeme günlüklerinde anlamlı derecede düzelme olduğu rapor edilmiştir. Nörojen mesaneli hastaların ortalama idrar yapma sıklığı ve urgency sıklığı implantasyon öncesi $11,6\pm 4,1$ ve $4,5\pm 2,9$, olarak bildirilirken 24 ay sonraki skorları sırayla $10,6\pm 2,8$ ($p=0,01$) ve $3,1\pm 1,9$ ($p=0,02$) olarak bildirilmiştir. İnkontinans epizotları ve inkontinans derecesinde anlamlı iyileşme

gözlenmemiştir (preimplant: $6,7\pm 5,3$ ve $4,1\pm 2,3$ sonrası-24ay-: $5,5\pm 4,8$ ve $5,0\pm 5,7$, $p=0,06$ ve $p=0,2$). Ek olarak nörojen mesaneli hastaların aşırı aktif mesane skorlarında (preimplant: 68 ± 24 , 24.ay: 34 ± 16 , $p<0,0001$) ve hayat kalite skorunda (preimplant: 43 ± 23 , 24.ay: 73 ± 21 , $p<0,0001$) anlamlı derecede düzelme sağlanmıştır (56).

Kessler ve ark. çalışmasında sakral nöromodülasyon yapılan nörojen mesaneli hastalar derlenmiştir (tablo 4)(53).Bu derlemede 43 multiple skleroz hastası, 6 parkin-

Tablo 4. Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunda Sakral Nöromodülasyon başarı oranları (57).

	Test Periyodu		Kalıcı implant	
	(n) pozitif test/ Toplam	%	(n) pozitif test/ Toplam	%
Etyoloji				
Multiple Skleroz	36/43	84	46/52	92
Parkinson	4/6	67	6/6	100
Myelomeningosel	2/4	50	1/2	50
İnme	5/12	42	6/10	60
Serebral Palsi	2/2	100	2/2	100
Pelvik Cerrahi	19/23	83	14/23	61
Disk Hastalığı	18/30	60	10/18	56
Spinal Kord Travması	11/31	35	47/61	77
Komplet	2/5	40	10/12	83
İnkomplet	5/17	29	30/37	81
Bilinmeyen	4/9	44	7/12	58
Diğer Nörolojik Hastalıklar	48/80	60	38/52	73
Tipe Göre				
Üriner Retansiyon	67/119	56	65/89	73
Sıkışma/sık idrara çıkma	6/8	75	12/14	86
Sıkışma inkontinansi	46/77	60	62/84	74
Kombinasyon	26/29	90	31/37	84

son, 4 myelomeningosel, 12 inme, 2 serebral pals, 23 pelvik cerrahi, 30 disk hastalığı, 31 spinal kord yaralanması (5 komplet, 17 inkomplet, 9 bilinmeyen) derlemeye alınmıştır. Semptomatolojik olarak ayırdıklarında ise ; 119 kronik üriner retensiyon, 8 urgency-frequency, 77 urge inkontinans ve 29 kombine semptom olarak sınıflandırılmıştır. Test periyoduna %68 oranında pozitif cevap alınmıştır. Hastalar ortalama 26 ay takip edilmişlerdir. %87 tek taraflı %13 çift taraflı IPG implante edilmiştir. Toplamda %92 oranında kalıcı implant sonrası başarı elde edilmiştir (Tablo 5). Elektrot migrasyonu 5 hastada ağrı bir hastada oluşmuştur. Test fazında toplamda %0 oranında yan etki bildirilmiştir. Kalıcı SNM safhasında 69 hasta yan etki bildirmiş (%24) ve bunların 45'i revizyona gitmiştir. En sık yan etki elektrot migrasyonu (15 hasta) ve ağrıdır (12 hasta) (57)

SNM'nin komplet veya komplete yakın omurilik yaralanmalı (SCI) hastalarda yararlı bir etkisi olmadığı görülmektedir (58, 59). Tek istisna, omurilik yaralanmasından sonraki akut fazda iki taraflı stimülasyonun sağlanmasıdır. Tam SCI'li dört hastada, iki taraflı sakral nöromodülasyon, ortalama 26 aylık takiple nörojenik detrusör aşırı aktivitesinin gelişmesini önledi (60). Sadece dört hasta çalışmada olduğundan bu sonuçların daha büyük bir çalışmada tekrarlanması gerekmektedir, ancak eğer SCI sonrası akut fazda iki taraflı SNM etkililiği doğrulanırsa, AÜS'nin bozulmasını önlemek için yeni bir minimal invaziv tekniği gündeme getirebilir. İnkompakt SCI lezyonları olan hastalarda SNM'nin pozitif etkilerinin test aşamasında %29 ile %40 arasında ve kalıcı implantasyondan sonra %58 ile %80 arasında değişen

başarı oranlarıyla rapor edildiği bildirilmiştir (57). Benzer şekilde, SNM bu hastalarda %59 ile %92 arasında değişen başarı oranıyla fekal inkontinansı da iyileştirmektedir (61).

Pudental Nöromodülasyon:

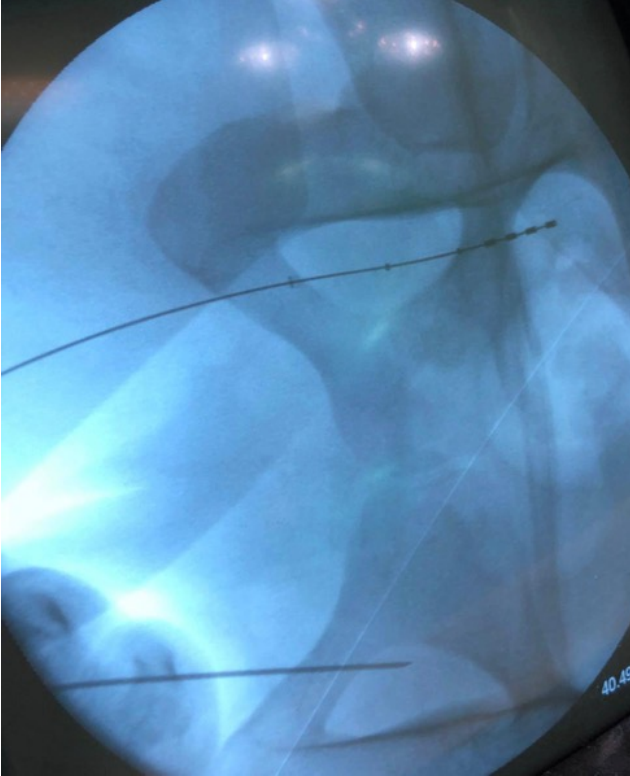
Pudental sinir, pelvik taban kaslarını, dış üretral ve anal sfinkterleri ve pelvik organları uyaran ana sinirlerden biri olduğundan, bu sinir, özellikle nörojenik AAM hastalarında bir tedavi seçeneği olarak giderek daha fazla araştırılmaktadır.

Vodusek ve ark. suprasakral omurilik lezyonları ve detrusör hiperrefleksisi olan on hastada pudental sinir afferentlerinin uyarılmasıyla indüklenen detrusör inhibisyonunu tanımladı (62). Yazarlar, nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda, sakral sinir ve pudental sinirin elektrostimülasyonunun intra üretral kapanma basınçlarını belirgin şekilde arttırdığını göstermiştir. Floreskopik kılavuzu stimülasyon sırasında anal EMG ile pudental sinir uyarısı konfirme edilebilir ve ya anal çekilme görülebilir (Şekil 4 Şekil 5).

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyon düşmüştür ($p < 0,02$). Sekiz hasta kontinan hale geldi, ikisi %88'den fazla iyileşme gösterdi (günde 9'dan 1'e inkontinans epizodu düşmüştür) ve iki hasta inkontinans epizodlarının sayısını %50 azaldığı bildirilmiştir. Daha sonra bu 12 hastaya implante edilebilir puls üreteci (IPG) implante edildi. İyileşme sağlanamayan üç hasta ikinci aşamaya devam etmedi. İmplant implante edilmiş hastalarda 6 aylık takipte, ürodinamik değerlendirme maksimum sistometrik kapasitede $153,3 \pm 49,9$ 'dan $331,4 \pm 110,7$ ml'ye yükselen objektif bir iyi-



Şekil 4. Pudental Nöromodülasyon: Bilateral stimülasyon



Şekil 5. Quadripolar Lead'in Pudental Nöromodülasyonda Kullanımı.

leşme gösterdi ($P < 0,01$). Maksimum detrusor basıncı $66 \pm 24,3$ 'ten $36,8 \pm 35,9$ cmH₂O'ya düştü ($P = 0,059$). Sekiz hasta bağırsak fonksiyonunda anlamlı iyileşme bildirdi (63).

İmplant Edilebilir Tibial Sinir Stimulasyonu:

Her ne kadar cerrahi olmasa da perkütan ve ya transkütanöz elektrik stimülasyonu posterior tibial sinir için tanımlanmış ve nörojenik hastalarda kullanılmıştır. Gelişen teknolojinin nörostimülatörleri güncellemesi ile daha küçük imğlante edilebilir ywni nesil stimülatörler kullanıma girmiştir.

McGuire ve ark. nörojenik AAM'li 22 hastada PTNS kullanımını ilk bildiren kişilerdi. PTNS semptomlarında tam veya kısmi iyileşme gösteren hastaların %87'sinde etkili olduğunu bildirmiştir(64). PTNS'nin etkisini detrüör aktivitesinin inhibisyonu ve bunun sonucunda işeme semptomlarının iyileşmesi olarak tanımladılar. Daha sonraki klinik çalışmalarda, 2005 yılında idrar urgency/sıklık ve idrar kaçırma tedavisi için PTNS FDA'nın (Urgent® PC Nöromodülasyon Sistemi, Cogentix Medical Inc., MN, ABD) onaylanmasına yol açtı. Bu cihaz aynı yıl içerisinde benzer endikasyonlar ve hatta dışkı kaçırma nedeniyle CE işaretini almıştır. Yakın zamanda Medtronic Inc., NUROTM sistemini geliştirdi ve pazarlama için onay aldı ancak bunların hepsi akut tedavi seçeneği olarak kaldı.

Başlangıç PTNS genellikle 10-12 haftalık bir periyot boyunca haftalık 20-30 dakikalık seanslar halinde geçici bir prosedür olarak gerçekleştirilir ve bunu genellikle optimal özellikleri tam olarak belirlenemeyen bir tedavisi periyodu takip eder. 12 hafta boyunca haftalık 30 dakikalık PTNS alan 19 MS hastası

üzerinde yapılan bir çalışmada maksimum sistometrik kapasite (199,7'den 266,8 mL'ye yükseltilmiş; $P < 0,001$), maksimum detrüör basıncı dahil olmak üzere ürodinamik parametrelerde anlamlı bir iyileşme ortaya çıkmıştır. maksimum sistometrik kapasitedeki basınç 48,8'den 35,8 cm H₂O'ya düştüğü bildirilmiştir ($P = 0,001$). Üroflow da maksimum akış hızı 11,6'dan 13,2 mL'ye artmış ($P = 0,003$) ve işeme sonrası rezidüel hacim ise 82,9'dan 48 mL'ye azalmıştır ($P = 0,006$) (65).

Kronik kullanım amacıyla cilt altına implante edilebilen stimülatörler geliştirilmiştir. Bioness cihazı lokal anestezi altında implante edilebilir ve entegre bir alıcı, çapa ve posterior tibial sinire bitişik üç elektrot temasına sahip implante edilmiş bir elektrot telinden oluşur. Kablosuz lead, harici bir pulse jeneratörden transdermal olarak iletilen stimülasyon enerjisini yakalar ve posterior tibial siniri uyarır. Bu cihazla birlikte RENOVA® adı verilen implant pilsiz, kablosuz olarak çalıştırılmakta ve tibial sinire uyarı göndermektedir (BlueWind Medical). Bu cihazda da benzer şekilde kablosuz olarak bağlantı kuran ve bileğe sarılan bir external jeneratör mevcuttur. Benzer şekilde StimGuard Implant Entegre çentiklere sahiptir pasif mikro boyutlu bir cihaz 14–16 GA iğnenin içinden geçen 6 cm'lik uzunluğundadır. Şu anda yalnızca denemelerde kullanılmasına rağmen daha uzun olan model, SNM için CE ve FDA onayını almıştır.

Nörojenik hastalar için mevcut olan sınırlı veriler, 2015 yılındaki Uluslararası Kontinans Derneği'nin yıllık toplantısında rapor edilmiştir (66). İlk aşamada iki nörojenik erkeğe iki taraflı StimWave® implantları uygulandı: son 6 yıldır Parkinson hastalığı olan 82 yaşında bir erkek ve son 16 yıldır Multipl Skleroz

(MS) hastası olan 69 yaşında bir erkeğe uygulanmıştır.. Lokal anestezi altında hastalara, floresan ve intraoperatif uyarı (ayak başparmağının hareketi) ile doğrulanan implantları uygulandı. 2 hafta içinde her iki hasta da birincil şikayetleri olan urgency ve noktüri ile ilgili önemli iyileşme bildirdi. Parkinson hastasında fonksiyonel mesane kapasitesi anlamlı derecede arttı (370-510 mL) ve işeme sonrası rezidüel miktarda (0-30 mL) bir artış olmaksızın işeme hacmi arttı (370-480 mL). Başlangıçtaki detrüsör aşırı aktivitesi ameliyattan iki ay sonra çözüldü. Parkinson hastası iyileşmenin devam ettiğini bildirmesine rağmen hasta endişe duyduğu için tedaviyi durdurdu(66).

Augmentasyon Sistoplasti

Mesane augmentasyonu veya büyütme sistoplastisi (AC), küçük hacimli, yüksek basınçlı mesane için genellikle kabul edilebilir bir tedavidir. AC'nin amacı mesane depolama kapasitesini artırmak, mesane basıncını azaltmak, mesane kompliansını (BC) iyileştirmek, üst üriner sistem (UUT) fonksiyonunu korumak, kontinansı sağlamak, enfeksiyonları azaltmak için uygun bir yöntemdir. Teknik 100 yılı aşkın bir süredir varlığını sürdürüyor ve yakın zamanda laparoskopik veya robotik olarak uygulanmaktadır. Günümüzde klinik pratikte mevcut olan AC teknikleri arasında ince bağırsak sistoplastisi (ileum), kolositoplasti (sigmoid), gastrosistoplasti (mide), ureterosistoplasti, otoaugmentasyon, seromüs-küler augmentasyon ve doku mühendisliği sistoplastisi yer almaktadır.

AC ilk kez köpeklerde 1888'de Tizzoni ve Fogg tarafından, insanlarda ise 1889'da von

Mikulicz tarafından rapor edilmiştir (67, 68). 1950'de Couvelaire AC'yi ilk kez küçük fibrotik tüberküloz mesanelerinin tedavisi olarak tanımlamıştır (69). Gastrointestinal sistemin farklı bölümlerinin kullanımı şu şekilde tarif edilmiştir: 1912'de Charghi tarafından kolon (70); 1943'te Bisgard tarafından yapılan sigmoid (71) ; Couvelaire tarafından çekum (69); 1956'da Sinaiko tarafından mide (72) ; ve Goodwin'in 1959'da yaptığı klasik detübülerize ileal yama (73). 1993 yılında Bellingger, mesaneyi büyütme için dilate ureterin detübülerize bir segmentinin kullanıldığı ureterosistoplasti tekniğini tanımladı (74). Otoaugmentasyon veya vezikomiyotomi ilk olarak 1955'te Couvelaire tarafından tanımlandı (75).

Yapay malzeme (biyolojik olarak parçalanabilen ve alloplastik yapı iskeleleri) kullanılarak mesane defektini onarmaya yönelik ilk girişim 1955'te Bohne ve arkadaşları tarafından rapor edildi(76). Doku mühendisliği stratejileri, mesane rejenerasyonunda ekilmemiş ve hücre ekilmiş matrislerin kullanımını içerir. 2006 yılında Atala ve ark. insan vücuduna nakledilen ilk laboratuvar yapımı organı bildirdiler (77). Bu küçük klinik çalışma insanlarda organ yenilenmesi için doku mühendisliğiyle üretilmiş ürünlerin kullanılma olasılığını ortaya koydu.

AC'nin temel endikasyonu, küçük kapasiteli, düşük komplianslı mesane ve yüksek mesane depolama basınçları (detrüsör) nedeniyle üst üriner sistemin riske girmesi yüksek detrüsör kaçırma basıncı gibi nedenlerden dolayı idrar kaçırma (UI) semptomlarıdır (Detrüsör kaçırma basıncı > 40 cm H₂O). Mesane kompliansı <10 mL/cm H₂O ve ya bazı yazarlara göre 20 mL/cm H₂O olarak kabul

edilebilir. Diğer endikasyonlar arasında üst üriner sistem bozulmasıyla birlikte yüksek dereceli ve/veya düşük basınçlı vezikoüretal vezikoüretal reflü (VUR).

AC'nin rölatif kontrendikasyonları arasında enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, radyoterapili bağırsak, kısa bağırsak sendromu, mesane tümörleri ve karaciğer yetmezliği) yer alır. Belirgin böbrek yetmezliği tartışmalı bir göreceli kontrendikasyondur; ancak mesane disfonksiyonu böbrek yetmezliğine yol açtığına AC'yi takiben böbrek fonksiyonu stabil hale gelebilir.

Mesane augmentasyonunda hastalara augmentasyona ek olarak yapılan kontinan kutanöz diversiyonlara üriner diversiyonlar bölümünde değinilecektir.

İleum:

İleum AC için en yaygın kullanılan bağırsak segmentidir. İleum rölatif olarak geniş, hareketli, kolay erişilebilir ve kullanımı kolaydır. İyi bir düşük basınçlı rezervuar oluşturmak amacıyla detübülerize edilmiş ileum segmenti genellikle yeterli olmaktadır. İzolasyonu kolaydır, mesaneye yakındır ve kolaylıkla bir sferik rezervuar olarak şekillendirilebilir. İleum geniş bir mezentere ve zengin bir kan kaynağına sahiptir; ancak ileosistoplasti kolayca metabolik bozukluklara (A, D, E ve K vitaminleri dahil lipit malabsorbsiyonu) ve B12 vitamini eksikliğine (anemi) yol açar. İleoçekal bölgeden 25-40 cm uzaklığın alınmasının bu tür metabolik bozuklukların riskini azaltabileceği rapor edilmiştir. Bağırsak obstruksiyonu görülme sıklığı kolondan daha sık görülürken, safra geri emiliminin olmaması (ishal) ve metabolik asidoz oranı nispeten

yüksektir. Ayrıca mezenterin kısa olduğu durumlarda veya belirgin adezyonları olan, ince bağırsak rezeksiyonu öyküsü olan veya pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalarda ileum uygun olmayabilir. Kadınlarda AC sırasında ileum mezenteri uterusu kapatabilir ve sezaryen doğum zor olabilir.

Mesaneyi augmentasyona hazırlamak amaçlı mesane ön/üst/kubbe yüzeylerinde transvers veya sagittal düzlemde açılır (clam sistoplasti). Bu şekilde detübülerize edilmiş segment ile anastomoz için iyi bir mesafe sağlar. Augmentasyon sırasında vezikoüretal reflü (VUR) onarımı bazı vakalarda düşünülmalıdır. Mesane kompliansındaki iyileşmenin ve mesane basıncının azalmasını, üreteral reimplantasyon ihtiyacını ortadan kaldırdığı ve grade V hariç vezikoüretal reflü için %85'lik bir iyileşme sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tekrarlayan ateşli İYE'si olan veya grade V hariç vezikoüretal reflü hastalarında reimplantasyon hala düşünülmalıdır.

AC sırasında UR endikasyonları rölatif olarak şunlar olabilir (1) Depolama sırasında VUR \geq derece III ; (2) Düşük basınçlarda başlayan VUR (<10 cm H₂O); (3) UUT dilatasyonu (UUTD) \geq derece III ve/veya üreterovezikal bileşke stenoza varlığı.

Teknik olarak mesane askıya alınarak ön arka yönünde ve ya transvers planda mesane sağ-sol yönünde orifislere kadar insize edilerek açılır. Genelde mesane çok fibrotik enfekte değilse supratrigonal sistektomi yapmaya gerek kalmaz. Supratrigonal sistektomi, mesane gövdesinin rezeksiyonu ancak trigonun korunmasını içerir. Mesane peritonun altından serbest bırakılır ve superior vezikal arterler bağlanıp kesilir. Mesane pedikülleri

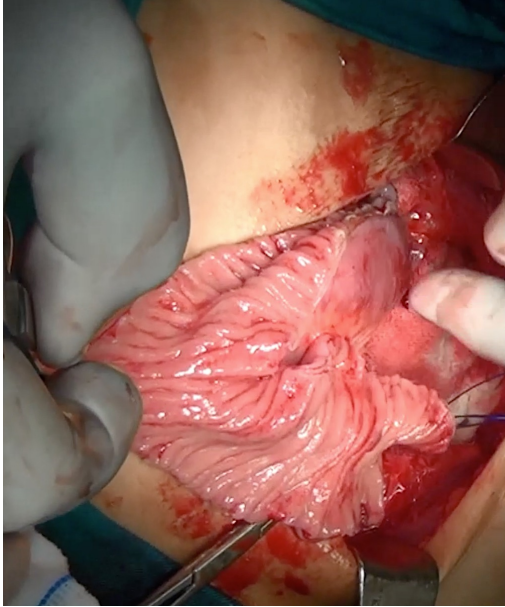
bağlanır ve korunmuş olan trigona kadar yanal olarak kesilir. Mesane gövdesi trigonun yukarisından eksize edilir. Mesane diseksiyonu sırasında üreter vaskülarizasyonunun korunmasına dikkat edilmelidir.

Terminal ileumdan 15 cm lik bir kısım bırakılarak ileumdan 30-35 cm bir ileum izole edildikten sonra ileum kendi içinde devamlılık için anastamoz edilir. Elimizde kalan 35 cm lik ileum antimezenterik taraftan detubulerize edilerek tümüyle açılır (Şekil 6). Daha sonra hemisferik hale getirmek için önce U şeklindeki forma getirmek amacıyla ileum ortadan ikiye katlanarak 3-0 poliglactin sütür ile dikilir (Şekil 7). Tercihen ikinci katlama yapılarak mesaneye yama yapılacak ileum hemisferik hale getirilebilir ve ya U şeklindeki ileum mesane kubbesine 2-0 ve

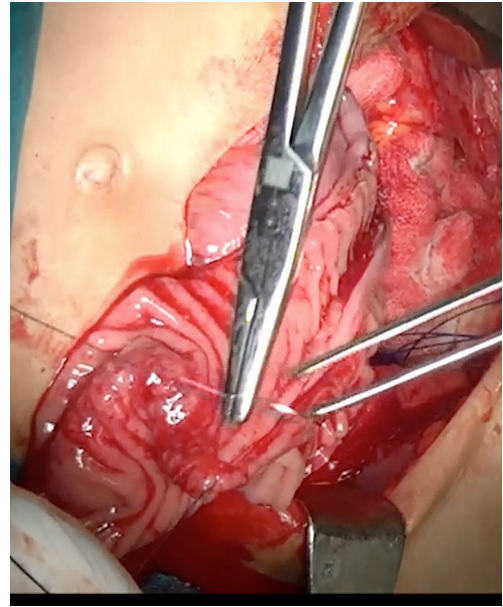
ya 3-0 poliglactin sütür ile olarak anastamoz edilir (Şekil 8). Tercihen mesane detrusor kasından geçecek şekilde bir adet sistostomi (foley ve ya malekot) konularak loja bir adet diren yerleştirilir. Mesaneye konulan uretral foley postoperatif dönemde 3 hafta tutulur. Postoperatif erken dönemde günde 3 ve ya 4 kez 30cc izotonik ile mesane irigasyonu ile mesanenin ileum debrislerinden arındırılması özellikle sondanın tıkanmaması açısından gereklidir.

İleal augmentasyon sonuçları değerlendirildiğinde kontinans oranlarının %45-95 oranında olduğu görülmektedir (78). Hastaların hayat kalitesi % 92 oranında artmaktadır(79).

Augmentasyonla ilgili genel sonuçlar Tablo 5 de verilmiştir.

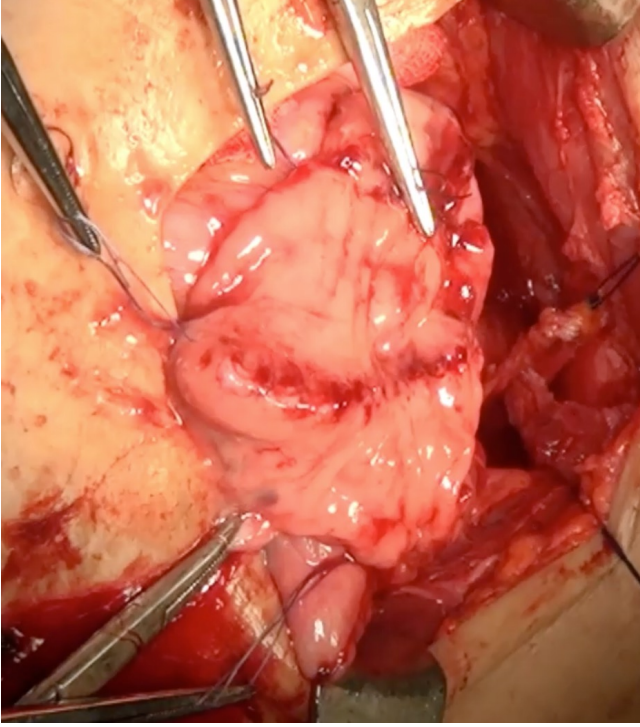


a

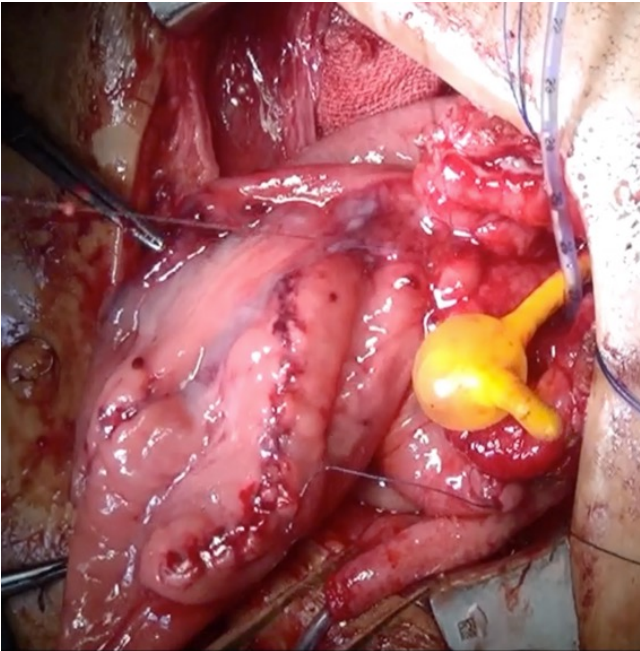


b

Şekil 6. İleumun detubularize edilmesi (a) ve detubularize edilmiş ileum (b).



Şekil 7. Detubularize edilmiş ileumun U şeklinde katlanması



Şekil 8. Hazırlanan ileumun mesaneğe anastomozu

Tablo 5. Augmentasyon serilerinde augmentasyontipi ve fonksiyonel sonuçları:

Yazar	Kamıt Düzeyi	Hasta sayısı (Nörojen Hasta Sayısı)	AC Tipi	Max Kapasite preop	Max Kapasite postop	PDet Max pre-op	PDet Max post-op	Takip (ay)	Komplansta artış (% hasta)	Post-op Konti-nanans durumu	Hayat Kalitesi
Gurung ve ark. (79)	3	19	ileum	-	-	-	T-	176.4	NP	92%	92% Memnun
Gundeti ve ark. (80)	3	6	ileum	-	250- 450	NP	NP	18	NP	100%	NP
Chen ve ark. (81)	3	40 (34)	ileum	115	513	NP	NP	93.6	NP	90%	NP
Shakeri ve ark. (82)	3	10	çecum	171.4	263.7	62.2	13	23.8	100	90%	NP
Blaivas ve ark. (83)	3	76 (41)	lleum, çekum	166	572	53	14	108	NP	Kür 70%/ Düz-zelme: 18%	NP
Mor ve ark. (84)	3	11(11)	lleum	NP	NP	NP	NP	115	NP	Kür/Düzelve: 82%	NP
Quek ve ark. (85)	3	26(26)	lleum	201	615	81	20	96	92	Kür: 69%/I Düz-zelme: 27%	NP
De Foor ve ark. (86, 87)	3	105 (47)	Mide, ileum, kolon	NP	NP	NP	NP	88,8	NP	Kür/Düzelve: 92%	NP
Medel ve ark. (88)	3	26(26)	Mide, ileum, kolon	NA	NA	NA	NA	45.6	100	Kür: 84,6% Düz-zelme: 5,4%	NP
Nomura ve ark. (89)	3	21(21)	lleum	149	396	>60	NP	66	100	Kür/Düzelve: 95%	NP
Shekarriz ve ark. (90)	3	133(100)	lleum, sigmoid, otoaug-mentasyon	NP	NP	NP	NP	64	NP	Kür/Düzelve: 95%	NP
Arikan et al. (91)	3	18(18)	Sigmoid	86	370	NP	NP	40	NP	Kür/Düzelve: 95%	NP
Chartier-Kastler et al. (92)	2	17	ileum	174.1	508	65.5	18.3	75.6	100	Kür/Düzelve: 88.5%	NP

Tablo 5. Augmentasyon serilerinde augmentasyontipi ve fonksiyonel sonuçları-Devamı

Venn et al. (93)	3	267 (152)	ileum	NP	NP	NP	NP	36	NP	NP	Kür/Düzelme: 86.6%	NP
Herschorn et al. (94)	2	59(59)	ileum, çekum, sigmoid	220	531	48.9	15.8	72.6	100	100	Kür: 67% Düzelme: 28.8%	Çok iyi: 69.5% İyi: 20.3%
Flood et al. (95)	2	122(59)	ileum, sigmoid	NP	NP	NP	NP	37	95	95	Kür: 75% Düzelme: 20%	NP
Hasan et al. (96)	2	48 (13)	ileum	307	588	NP	NP	38	69	69	Kür/Düzelme: 92%	İyi: 83% Orta: 15%
Mast et al. (97)	3	28(24)	ileum	235	511	72	46	30	95	95	Kür/Düzelme: 95%	NP
McInerney et al. (98)	3	100(50)	ileum	196	867	NP	NP	24	92	92	NA	NP
Singh & Thomas (99)	3	78	ileum, çekum, sigmoid	NP	NP	NP	NP	100	NP	NP	Kür/Düzelme: 93.6%	NP
Khoury et al. (100)	3	100	ileum, çekum, sigmoid	NP	NP	NP	NP	37	NP	NP	Kür/Düzelme: 91.7%	NP
Luangkhot et al. (101)	3	21(21)	ileum, çekum	185	595	53	16	37	100	100	Kür/Düzelme: 95%	NP
Nasrallah et al. (102)	3	14(14)	Sigmoid	101	383	61	NP	25	NP	NP	Kür/Düzelme: 86%	NP
Robertson et al. (103)	3	25(19)	ileum, çekum	122	659	23	7	14	NP	NP	Kür/Düzelme: 40%	NP
Hendren et al. (104)	3	129	ileum, mide, sigmoid	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Kür/Düzelme: 94%	NP
Sidi et al. (105)	3	12(12)	çekum, sigmoid	134	562	NP	<30	1.3	NP	NP	Kür/Düzelme: 100%	NP
Lockhart et al. (106)	3	15(15)	ileum, çekum, sigmoid	<150	330- 480	>40	18-38	NP	NP	NP	Kür/Düzelme: 86%	NP

Augmentasyon sistoplasti yapılan hastalardaki diğer bir konu ise mesanede gelişebilecek malign transformasyondur. Augmentasyonun mesane kanseri riskini artırdığına dair kesin bir konsensüs yoktur (107). Higuchi ve arkadaşları, augmentasyon sistoplasti yapılmış 153 hastayı inceleyerek, augmentasyon yapılan hastalarda (yedi hasta [%4,6]) kontrollere (dört hasta [%2,6] göre) mesane kanseri insidansında hiçbir fark bulunamamıştır ($p = 0,54$)(108).

Adenokarsinomların olağan lokalizasyonu bağırsak mukozasının ürotelyumla birleştiği yerdir. En yaygın tümörler transizyonel epitel hücreli karsinomlar ve adenokarsinomlardır; ara sıra desmoid tümörler ve tuberoz adenom vakaları da bildirilmiştir (109, 110). Tüm bu tümörlerin mortalite oranı yüksektir ve erken teşhis önemlidir ancak rutin taramanın mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir. Yıllık sistoskopi kullanıldığında bile hastalarda ölümcül mesane kanseri geliştiği gösterilmiştir (111, 112).

Sistoplasti perforasyonu bu hastalarda meydana gelebilecek en ciddi komplikasyonlardan biridir ve kullanılan bağırsak segmentinden bağımsız olarak ölümcül sonuçlar doğurabilir (86). Travmatik kateeterizasyon veya ürodinamik manipülasyon esnasında perforasyon oluşabilir. Ayrıca yüksek basınçlar elbette sistoplasti yırtılmalarına neden olabilir, ancak yüksek basınç sistoplasti duvarında iskemi oluşmasına ve daha az vaskülarize olan mesane-bağırsak anastomozunda zayıflamaya neden olabilir ve bu da perforasyonla sonuçlanabilir. Perforasyon olduğu durumda acil laparotomi ile birlikte batının idrardan boşaltılması yıkanması ve perfore olan kısmın sütürasyonu

nu ve bir diren konularak kapatılması gerekmektedir.

Stephany ve ark. 52 hastayı kapsayan 10 yıllık retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında, nörojenik mesanesi olan hastaların idrar yolu taşları açısından yüksek risk altında olduğu sonucuna varmıştır. Augmentasyon, mukus üretimi olarak litogeneze ek bir yatkınlık katar. Mesane taşları, mesane augmentasyon işleminin bir komplikasyonu olarak giderek daha fazla tanınmaktadır; mesane taşı oluşumu hastaların %11-52'sini etkilemektedir ve genellikle tedavisi için cerrahi bir prosedür gerektirmektedir (113).

Mesane taşlarında açık sistolitotomi veya endoskopik tedavi alternatif tedavi yöntemleri olsa da üretra yoluyla yapılan endoskopi bazı hastalarda üretraya zarar verme riski taşımaktadır. Ek olarak taş fragmentasyonu sonrasında mesanede kalan kalıntı parçalar, mesane taşı nüksünün nidusu haline gelebilir. Bu nedenle tedavi hastanın durumuna ve ekipman olanaklarına göre bireyselleştirilmelidir. Mesane taşı nüksü yüksek olan hastalarda ampirik olarak izotonik ile periyodik mesane lavajı yapılabilir. Aralıklı kateterizasyonda kronik bakteriüri genelde görülür ve ancak rezervuarın fonksiyonel veya anatomik bozuklukları veya klinik semptomlar varlığında tedavi edilmesi gereken bir sorun olarak kabul edilebilir. Piyüri tek başına tedavi endikasyonu olmasa da ateş, başka nedene bağlı olmayan kanama veya bakteriyeminin eşlik ettiği durumlarda tedavi edilmelidir. Profilaksi kompleks ürolojik manipülasyon yapılacaksa kullanılabilir. İdrar yolu enfeksiyonuna (İYE) zemin hazırlayan risk faktörleri arasında mukus birikimi ve staz yer alır. İYE profilaksisine ilişkin olarak, mukusu

temizlemek ve zararlı bakterilerin üremesini azaltmak için hastalardan mesanelerini iyodoforlu veya iyodoforsuz izotonikle düzenli olarak yıkamaları önerilir. Augmentasyon sonrasında taş oluşumuna ilişkin riskler eksik boşaltmayı, aşırı mukus üretimini, metabolik anormallikleri ve kronik bakteriüriyi içermektedir. Önleme stratejileri arasında sıvı alımının artırılması, uygun temiz aralıklı kateterizasyon (TAK), düzenli mesane irrigasyonu ve İYE'lerin hızlı tedavisi yer alır.

Teorik olarak distal ileumun kullanılması hastayı B12 vitamini eksikliğine maruz bırakır ancak bu sorun klinik olarak nadiren görülür. Başta çocuklar olmak üzere hastalar megaloblastik anemi varlığı açısından periyodik olarak kontrol edilmelidir (114).

Metabolik açıdan bağırsak mukozasında idrar rezorpsiyonu vakaların %15'ine kadar hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir.

Kolon

Kolonun AC için ileuma alternatif olduğu düşünülmektedir. Sigmoidin kalın kas duvarı, mesaneye yakınlığı, geniş lümeni ve bol mezenter gibi bazı avantajları vardır; bu nedenle sigmoid mesane için yeterli kapasite ve manevra kabiliyetini garanti edecek ve bağırsak fonksiyonu üzerinde ileositoplastiye göre daha az yan etkiye sahiptir. Sigmoidin dezavantajları arasında daha fazla miktarda mukus, daha yüksek idrar yolu enfeksiyonu ve taş oluşumu riskiyle birlikte bakteri kolonizasyonu ve malignite gelişme potansiyeli yer alır. Nörojenik bağırsak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sigmoid kolonun rezeksiyonu genellikle dirençli kabızlığın iyileşmesiyle sonuçlanır; seçilmiş

vakalarda sigmoid ileumdan daha uygun bir seçim olabilir.

Ek olarak çekum en sık terminal ileum ile birlikte kateterize edilebilecek bir kanal olarak kullanılabilir (Indiana augmentasyon gibi). İleo-çekal valf kontinansı sağlama konusunda uygundur. Ancak bu işleme tabi tutulan hastalar malabsorbsiyon ve ishale karşı bir parça daha fazla duyarlıdır.

Mide

Mide, bağırsak mevcut olmadığına veya uygun olmadığına gastrosistoplasti bir alternatiftir. Midenin avantajları arasında daha az mukus üretimi, daha düşük bakteriüri insidansı ve zengin bir kan kaynağı yer alır, ancak midenin AC için kullanımı, hematüri-dizüri sendromu riski gibi dezavantajlar nedeniyle önemli ölçüde azalmıştır.

Leonard ve ark. ortalama yaşı 10 olan ve gastrositoplasti uygulanan 23 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. Nörojenik mesane tanısı alan 15 hastada ortalama takip süresi 45 ay olarak bildirilmiştir. 21 hastanın 18'inde üst üriner sistemlerin stabil kaldığı veya iyileştiği, gastrosistoplasti uygulanan 21 hastanın 19'unda sosyal olarak kabul edilebilir bir idrar kontinansının sağlandığı gözlemlenmiştir. İki hastada spontan voiding yaparken, 19 hasta boşaltma için temiz aralıkla kateterizasyona ihtiyaç duymuştur (115).

Mesane ülserleri ve delinmeleri, B12 vitamini malabsorbsiyonu ciddi komplikasyonlardır. Geleneksel anlayış, ileal sistoplasti ile karşılaştırıldığında gastrosistoplasti vakalarında augmente mesanedeki malignite riskinin daha düşük olduğu yönündeydi. Bu sonuç gastrik augmentasyonda daha düşük

enfeksiyon, bakteriyüri, nitrozamin oluşumu, mesane taşı vb. oranlarına atfedilmiştir. Bu faktörlerin hepsinin malignite gelişimi için risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan iki uzun süreli çalışma gastrositoplasti düşünülen çok daha yüksek bir malignite riskinin (%14,3-27,3) olduğunu göstermiştir (116, 117).

Asit ve klorür salgılanması genel olarak böbrek fonksiyonu azalmış ve sistemik asidozu olan hastalar için faydalı olsa da, bazı gastrositoplasti vakalarında hipokloremik, hipokalemi bir metabolik alkaloz ortaya çıkabilir. Gosalbez ve ark. mide ile gastrositoplasti/kontinan diversiyon yapılan 34 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, nöbet bozukluğu ve solunum depresyonu ile birlikte mental durum değişikliği ile başvuran iki hastada ciddi metabolik alkaloz gözlemlenmiştir (118).

Jejunum

Ciddi elektrolit anormallikleri, derin dehidratasyon riski ve demir ve kalsiyum eksiklikleri gibi önemli dezavantajlar nedeniyle jejunumun AC için neredeyse hiç kullanımı yoktur.

Üreter

Üreterin doğal özelliklerinden dolayı (elastisite, düz kas ve ürotelyum) augmentasyon için iyi bir materyaldir. Üreterosistoplasti sırasında mesanenin augmentasyonu için önceden var olan dilate üreter kullanılır. Üreter aynı zamanda renal transplantasyon öncesi AC için de kullanılmıştır (119). Üreterin avantajları arasında mukus üretimi olmayan ürotelyal epitel elektrolit anormalliklerinin olmaması ve bağırsak rezeksiyonuna gerek

olmaması sayılabilir. Üreterin dezavantajları ise kapasite ve kullanılabilirlik açısından sınırlı kazanç ve ara sıra nefrektomiye ihtiyaç duyulmasıdır.

Otoaugmentasyon

Detrüsör tabakası otoaugmentasyon (vezi-komiyotomi / vesikomiyomektomi) sırasında kesilir veya eksize edilir, böylece mesane kapasitesini ve kompliyansını arttırmak için geniş bir mukozal divertikül oluşturulur. Bu tekniğin tatmin edici olmayan bir etkinlik sağladığı öne sürülmektedir, bu nedenle teknik son yıllarda nadiren rapor uygulanmaktadır.

Seromüsküler kolosistoplasti sırasında açığa çıkan ürotelyum kolonik submukoza ile kaplanır ve teknik olarak bağırsak sistoplastisinden daha zordur. Seromüsküler augmentasyonun avantajları arasında mukus üretimi olmadan ürotelyal kaplı augmentasyon ve elektrolit anormalliklerinin olmaması yer alır. Seromüsküler augmentasyonun dezavantajları kapasite ve uyumdaki sınırlı kazanım ve teknik açıdan daha zorlu prosedürdür.

Doku Mühendisliği

Oto-augmentasyon ve üreterosistoplasti endikasyonlarının sınırlı olması nedeniyle, enterosistoplasti altın standart tedavi olarak kalmaya devam etmektedir. Ancak enterosistoplasti ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu komplikasyonları önlemek için, yerine başka malzemeler konularak kompozit sistoplasti önerilebilir.

Aselüler doku matrisleri, ince bağırsak submukozası (SIS) ve mesane aselüler matrisi (BAM) gibi hücreleştirilmiş dokulardır. Me-

sane augmentasyonu amacıyla bu dokular denenmiştir. Domuzlardan elde edilen ince bağırsak submukozası (SIS) çeşitli ürolojik prosedürler için kullanılmıştır. SIS çok katmanlı hücre büyümesine ve ürotelyal yapıya izin verebilir. SIS insanda çokkatmanlı hücre büyümesini transizyonel farklılaşmaya izin vermektedir. Ayrıca SIS hızlı ve biyoiskele olarak kullanıldığında büyük oranda bozunur. Tavşanlarda, sıçanlarda ve köpeklerde yapılan çalışmalar SIS'nin mesane rejenerasyonu sağladığı gözlemlenmiştir (120, 121).

Sekiz nörojenik hastanın çalışmaya alındığı SIS ile yapılan bir klinik çalışmada hastalara SIS ile augmentasyon yapılmıştır. Mesane kapasitesi ortalama preop dönemde 170.1 ± 75.7 ml olarak hesaplanırken postop 3. Ayda 365.6 ± 68.71 ml ve 12. Ayda 385.5 ± 52.8 ml'ye ulaşmıştır. Mesane komplians preoperatif dönemde ortalama 5.9 ± 4.0 ml/cm H₂O ve 1.2 ayda ise 36.3 ± 30.0 ml/cmH₂O olarak rapor edilmiştir (122). Maksimal detrusör basıncının ise başlangıçtaki değeri 43.6 ± 35.7 cm H₂O'den 12 ay sonrasında 15.1 ± 7.6 cm H₂O ya azaldığı görülmüştür. 12 aylık takipte hastaların hiçbirinde metabolik bozukluk oluşmamış ve üriner sistem taşları saptanmamıştır. Hastaların renal fonksiyonlarının korunduğu da ek olarak bildirilmiştir.

Kaynaklar

- 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(6):319-28.
- Kennelly M, Cruz F, Herschorn S, Abrams P, Onem K, Solomonov VK, et al. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Incontinence Performing Regular Clean Intermittent Catheterization: Pooled Results from Two Phase 3 Randomized Studies (CONTENT1 and CONTENT2). *Eur Urol.* 2022;82(2):223-32.
- Oliveira R, Coelho A, Charrua A, Avelino A, Cruz F. Expression of cleaved SNAP-25 after bladder wall injection of onabotulinumtoxinA or abobotulinumtoxinA: A comparative study in the mice. *NeuroUrol Urodyn.* 2017;36(1):86-90.
- Moore DC, Cohn JA, Dmochowski RR. Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature. *Toxins (Basel).* 2016;8(4):88.
- Coelho A, Cruz F, Cruz CD, Avelino A. Effect of onabotulinumtoxinA on intramural parasympathetic ganglia: an experimental study in the guinea pig bladder. *J Urol.* 2012;187(3):1121-6.
- Coelho A, Cruz F, Cruz CD, Avelino A. Spread of onabotulinumtoxinA after bladder injection. Experimental study using the distribution of cleaved SNAP-25 as the marker of the toxin action. *Eur Urol.* 2012;61(6):1178-84.
- Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie.* 2000;82(5):427-46.
- de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(6):3200-5.
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol.* 2005;174(3):977-82; discussion 82-3.
- Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int.* 2004;45(7):987-93.
- Smith CP, Gangitano DA, Munoz A, Salas NA, Boone TB, Aoki KR, et al. Botulinum toxin type A normalizes alterations in urothelial ATP and NO release induced by chronic spinal cord injury. *Neurochem Int.* 2008;52(6):1068-75.
- Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol.* 2009;56(4):700-6.
- Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol.* 2010;58(3):360-5.
- Compérat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F,

- Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2006;50(5):1058-64.
15. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):692-7.
 16. 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(4):742-50.
 17. 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(6):2131-9.
 18. Mascarenhas F, Cocuzza M, Gomes CM, Leão N. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(4):311-4.
 19. Karsenty G, Carsenac A, Boy S, Reitz A, Bardot P, Tournebise H, et al. 890 BOTULINUM TOXIN-A (BTA) IN THE TREATMENT OF NEUROGENIC DETRUSOR OVERACTIVITY INCONTINENCE (NDOI) -A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY TO COMPARE 30 VS. 10 INJECTION SITES. *European Urology Supplements.* 2007;6(2):245.
 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(5):1013-19.
 21. Leitner L, Sammer U, Walter M, Knüpfer SC, Schneider MP, Seifert B, et al. Antibiotic prophylaxis may not be necessary in patients with asymptomatic bacteriuria undergoing intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for neurogenic detrusor overactivity. *Sci Rep.* 2016;6:33197.
 22. Apostolidis A, Thompson C, Yan X, Mourad S. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol.* 2013;31(6):1469-74.
 23. Ginsberg D, Cruz F, Herschorn S, Gousse A, Keppenne V, Aliotta P, et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity [corrected] regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther.* 2013;30(9):819-33.
 24. Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudé I, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol.* 2008;53(3):613-8.
 25. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol.* 2009;55(3):705-11.
 26. Wefer B, Ehilken B, Bremer J, Burgdörfer H, Domurath B, Hampel C, et al. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX) therapy in Germany. *World J Urol.* 2010;28(3):385-90.
 27. Chartier-Kastler E, Rovner E, Hepp Z, Khalaf K, Ni Q, Chancellor M. Patient-reported goal achievement following onabotulinumtoxinA treatment in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(5):595-600.
 28. Westney OL, Lee JT, McGuire EJ, Palmer JL, Cespedes RD, Amundsen CL. Long-term results of Ingelman-Sundberg denervation procedure for urge incontinence refractory to medical therapy. *J Urol.* 2002;168(3):1044-7.
 29. Cespedes RD, Cross CA, McGuire EJ. Modified Ingelman-Sundberg bladder denervation procedure for intractable urge incontinence. *J Urol.* 1996;156(5):1744-7.
 30. Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN. Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia. *Paraplegia.* 1982;20(6):365-81.
 31. Kutzemberger J, Domurath B, Sauerwein D. Spastic bladder and spinal cord injury: seventeen years of experience with sacral deafferentation and implantation of an anterior root stimulator. *Artif Organs.* 2005;29(3):239-41.
 32. Castaño-Botero JC, Ospina-Galeano IA, Gómez-Illanes R, Lopera-Toro A. Extradural implantation of sacral anterior root stimulator in spinal cord injury patients. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(8):970-4.
 33. Martens FM, Heesakkers JP. Clinical results of a brindley procedure: sacral anterior root stimulation in combination with a rhizotomy of the dorsal roots. *Adv Urol.* 2011;2011:709708.
 34. Krasnik D, Krebs J, van Ophoven A, Pannek J. Urodynamic results, clinical efficacy, and complication rates of sacral intradural deafferentation and sacral anterior root stimulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction

- resulting from complete spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(8):1202-6.
35. Vignes JR, Bauchet L, Ohanna F. Dorsal rhizotomy combined with anterior sacral root stimulation for neurogenic bladder. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 1):323-31.
 36. Brindley GS. The first 500 patients with sacral anterior root stimulator implants: general description. *Paraplegia*. 1994;32(12):795-805.
 37. Van Kerrebroeck PE, Koldewijn EL, Rosier PF, Wijkstra H, Debruyne FM. Results of the treatment of neurogenic bladder dysfunction in spinal cord injury by sacral posterior root rhizotomy and anterior sacral root stimulation. *J Urol*. 1996;155(4):1378-81.
 38. Barat M, Egon G, Daverat P, Colombel P, Guerin J, Ritz M, et al. [Electrostimulation of anterior sacral nerve roots in the treatment of central neurogenic bladders. G.S. Brindley's technique. Results of the 40 first French cases]. *J Urol (Paris)*. 1993;99(1):3-7.
 39. Schurch B, Rodic B, Jeanmonod D. Posterior sacral rhizotomy and intradural anterior sacral root stimulation for treatment of the spastic bladder in spinal cord injured patients. *J Urol*. 1997;157(2):610-4.
 40. Egon G, Barat M, Colombel P, Visentin C, Isambert JL, Guerin J. Implantation of anterior sacral root stimulators combined with posterior sacral rhizotomy in spinal injury patients. *World J Urol*. 1998;16(5):342-9.
 41. van der Aa HE, Alleman E, Nene A, Snoek G. Sacral anterior root stimulation for bladder control: clinical results. *Arch Physiol Biochem*. 1999;107(3):248-56.
 42. Creasey GH, Grill JH, Korsten M, U HS, Betz R, Anderson R, et al. An implantable neuroprosthesis for restoring bladder and bowel control to patients with spinal cord injuries: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(11):1512-9.
 43. Bauchet L, Segnarbieux F, Martinazzo G, Frerebeau P, Ohanna F. [Neurosurgical treatment of hyperactive bladder in spinal cord injury patients]. *Neurochirurgie*. 2001;47(1):13-24.
 44. Vignes JR, Liguoro D, Sesay M, Barat M, Guerin J. Dorsal rhizotomy with anterior sacral root stimulation for neurogenic bladder. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;76(3-4):243-5.
 45. Martens FM, den Hollander PP, Snoek GJ, Koldewijn EL, van Kerrebroeck PE, Heesakkers JP. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(4):551-5.
 46. Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J Urol*. 1989;142(2 Pt 1):340-5.
 47. Sheriff MK, Shah PJ, Fowler C, Mundy AR, Craggs MD. Neuromodulation of detrusor hyper-reflexia by functional magnetic stimulation of the sacral roots. *British journal of urology*. 1996;78(1):39-46.
 48. Lavelle JP, Teahan S, Kim DY, Chancellor MB. Medical and minimally invasive treatment of urinary incontinence. *Reviews in urology*. 1999;1(2):111-9.
 49. deGroat WC. Neuroanatomy and neurophysiology: innervation of the lower urinary tract. In: Raz S, editor. *Female Urology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 28-42.
 50. Van Kerrebroeck PE, Marcelissen TA. Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *World J Urol*. 2012;30(4):445-50.
 51. Fall M, Lindstrom S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *The Urologic clinics of North America*. 1991;18(2):393-407.
 52. Amend B, Matzel KE, Abrams P, de Groat WC, Sievert KD. How does neuromodulation work. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(5):762-5.
 53. Malaguti S, Spinelli M, Giardiello G, Lazzeri M, Van Den Hombergh U. Neurophysiological evidence may predict the outcome of sacral neuromodulation. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2323-6.
 54. Bazeed MA, Thuroff JW, Schmidt RA, Wiggin DM, Tanagho EA. Effect of chronic electrostimulation of the sacral roots on the striated urethral sphincter. *J Urol*. 1982;128(6):1357-62.
 55. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):835-41.
 56. Peters KM, Kandagatla P, Killinger KA, Wolfert C, Boura JA. Clinical outcomes of sacral neuromodulation in patients with neurologic conditions. *Urology*. 2013;81(4):738-43.
 57. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2010;58(6):865-74.
 58. Hohenfellner M, Humke J, Hampel C, Dahms S, Matzel K, Roth S, et al. Chronic sacral neuromodulation for treatment of neurogenic bladder dysfunction: long-term results with unilateral implants. *Urology*. 2001;58(6):887-92.
 59. Schurch B, Reilly I, Reitz A, Curt A. Electrophysiological recordings during the peripheral nerve evaluation (PNE) test in complete spinal cord injury patients. *World J Urol*. 2003;20(6):319-22.

60. Sievert KD, Amend B, Gakis G, Toomey P, Badke A, Kaps HP, et al. Early sacral neuromodulation prevents urinary incontinence after complete spinal cord injury. *Ann Neurol*. 2010;67(1):74-84.
61. Worsøe J, Rasmussen M, Christensen P, Krogh K. Neurostimulation for neurogenic bowel dysfunction. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:563294.
62. Vodusek DB, Light JK, Libby JM. Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourology and Urodynamics*. 1986;5(4):381-9.
63. Spinelli M, Malaguti S, Giardiello G, Lazzeri M, Tarantola J, Van Den Hombergh U. A new minimally invasive procedure for pudendal nerve stimulation to treat neurogenic bladder: description of the method and preliminary data. *Neurourol Urodyn*. 2005;24(4):305-9.
64. McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER, Lytton B. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol*. 1983;129(1):78-9.
65. Kabay S, Kabay SC, Yucel M, Ozden H, Yilmaz Z, Aras O, et al. The clinical and urodynamic results of a 3-month percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment in patients with multiple sclerosis-related neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(8):964-8.
66. Kessler TM KS, De Wachter S, Kozomara M, Sievert K. Tibial neuromodulation: novel chronic implantable device achieves urinary continence in initial cases. *Neurourol Urodynam*. 2015;34(S3):S380 (abstract: 474). Abstract Montreal 2015.
67. Tizzoni G FADwdhZC.
68. 1899;26:641-3. vMJZOdaBCC.
69. Couvelaire R. [The "little bladder" of genito-urinary tuberculosis; classification, site and variants of bladder-intestine transplants]. *J Urol Medicale Chir*. 1950;56(6):381-434.
70. Charghi A, Charbonneau J, Gauthier GE. Colocystoplasty for bladder enlargement and bladder substitution: a study of late results in 31 cases. *J Urol*. 1967;97(5):849-56.
71. Bisgard JD. SUBSTITUTION OF THE URINARY BLADDER WITH A SEGMENT OF SIGMOID: AN EXPERIMENTAL STUDY. *Ann Surg*. 1943;117(1):106-9.
72. Sinaiko E. Artificial bladder from segment of stomach and study of effect of urine on gastric secretion. *Surg Gynecol Obstet*. 1956;102(4):433-8.
73. Goodwin WE, Winter CC, Barker WF. Cup-patch technique of ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution. *Surg Gynecol Obstet*. 1959;108(2):240-4.
74. Bellinger MF. Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. *J Urol*. 1993;149(4):811-3.
75. R. C. Agrandir a vessie. In: *Chirurgie de la Vesie*. Paris: Masson; 1955:p. 200-21.
76. Bohne AW, Osborn RW, Hettle PJ. Regeneration of the urinary bladder in the dog, following total cystectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;100(3):259-64.
77. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*. 2006;367(9518): 1241-6.
78. Szymanski KM, Cain MP, Whittam B, Kaefer M, Rink RC, Misseri R. All Incontinence is Not Created Equal: Impact of Urinary and Fecal Incontinence on Quality of Life in Adults with Spina Bifida. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 2):885-91.
79. Gurung PM, Attar KH, Abdul-Rahman A, Morris T, Hamid R, Shah PJ. Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury: a minimum of 10 years of follow-up. *BJU Int*. 2012;109(8):1236-42.
80. Gundeti MS, Acharya SS, Zagaja GP, Shalhav AL. Paediatric robotic-assisted laparoscopic augmentation ileocystoplasty and Mitrofanoff appendicovesicostomy (RALIMA): feasibility of and initial experience with the University of Chicago technique. *BJU Int*. 2011;107(6):962-9.
81. Chen JL, Kuo HC. Long-term outcomes of augmentation enterocystoplasty with an ileal segment in patients with spinal cord injury. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(6):475-80.
82. Shakeri S, Aminsharifi A, Jahanabadi Z. Application of appendiculi-based cecal flap for less invasive augmentation cystoplasty: a novel technique. *Urol Int*. 2009;83(3):271-6.
83. Blaivas JG, Weiss JP, Desai P, Flisser AJ, Stemmer DS, Stahl PJ. Long-term followup of augmentation enterocystoplasty and continent diversion in patients with benign disease. *J Urol*. 2005;173(5):1631-4.
84. Mor Y, Leibovitch I, Golomb J, Ben-Chaim J, Nadu A, Pinthus JH, et al. [Lower urinary tract reconstruction by augmentation cystoplasty and insertion of artificial urinary sphincter cuff only: long term follow-up]. *Prog Urol*. 2004;14(3):310-4.
85. Quek ML, Ginsberg DA. Long-term urodynamics followup of bladder augmentation for neurogenic bladder. *J Urol*. 2003;169(1):195-8.
86. DeFoor W, Tackett L, Minevich E, Wacksman J, Sheldon C. Risk factors for spontaneous bladder perforation after augmentation cystoplasty. *Urology*. 2003;62(4):737-41.
87. DeFoor W, Minevich E, Reeves D, Tackett L, Wacksman J, Sheldon C. Gastrocystoplasty: long-term followup. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 2):1647-9; discussion 9-50.

88. Medel R, Ruarte AC, Herrera M, Castera R, Podesta ML. Urinary continence outcome after augmentation ileocystoplasty as a single surgical procedure in patients with myelodysplasia. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1849-52.
89. Nomura S, Ishido T, Tanaka K, Komiya A. Augmentation ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder due to spinal cord injury or spina bifida. *Spinal Cord.* 2002;40(1):30-3.
90. Shekarriz B, Upadhyay J, Demirbilek S, Barthold JS, González R. Surgical complications of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. *Urology.* 2000;55(1):123-8.
91. Arikan N, Türkölmez K, Budak M, Gögüş O. Outcome of augmentation sigmoidocystoplasty in children with neurogenic bladder. *Urol Int.* 2000;64(2):82-5.
92. Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 2000;38(8):490-4.
93. Venn SN, Mundy AR. Long-term results of augmentation cystoplasty. *Eur Urol.* 1998;34 Suppl 1:40-2.
94. Herschorn S, Hewitt RJ. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. *Urology.* 1998;52(4):672-8.
95. Flood HD, Malhotra SJ, O'Connell HE, Ritchey MJ, Bloom DA, McGuire EJ. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. *Neurourol Urodyn.* 1995;14(4):297-309.
96. Hasan ST, Marshall C, Robson WA, Neal DE. Clinical outcome and quality of life following enterocystoplasty for idiopathic detrusor instability and neurogenic bladder dysfunction. *Br J Urol.* 1995;76(5):551-7.
97. Mast P, Hoebeke P, Wyndaele JJ, Oosterlinck W, Everaert K. Experience with augmentation cystoplasty. A review. *Paraplegia.* 1995;33(10):560-4.
98. McInerney PD, DeSouza N, Thomas PJ, Mundy AR. The role of urodynamic studies in the evaluation of patients with augmentation cystoplasties. *Br J Urol.* 1995;76(4):475-8.
99. Singh G, Thomas DG. Enterocystoplasty in the neuropathic bladder. *Neurourol Urodyn.* 1995;14(1):5-10.
100. Khoury JM, Timmons SL, Corbel L, Webster GD. Complications of enterocystoplasty. *Urology.* 1992;40(1):9-14.
101. Luangkhot R, Peng BC, Blaiwas JG. Ileocecycystoplasty for the management of refractory neurogenic bladder: surgical technique and urodynamic findings. *J Urol.* 1991;146(5):1340-4.
102. Jones JA, Mitchell ME, Rink RC. Improved results using a modification of the Young-Dees-Leadbetter bladder neck repair. *Br J Urol.* 1993;71(5):555-61.
103. Robertson AS, Davies JB, Webb RJ, Neal DE. Bladder augmentation and replacement. Urodynamic and clinical review of 25 patients. *Br J Urol.* 1991;68(6):590-7.
104. Hendren WH, Hendren RB. Bladder augmentation: experience with 129 children and young adults. *J Urol.* 1990;144(2 Pt 2):445-53; discussion 60.
105. Sidi AA, Becher EF, Reddy PK, Dykstra DD. Augmentation enterocystoplasty for the management of voiding dysfunction in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1990;143(1):83-5.
106. Lockhart JL, Bejany D, Politano VA. Augmentation cystoplasty in the management of neurogenic bladder disease and urinary incontinence. *J Urol.* 1986;135(5):969-71.
107. Drake MJ AA, Emmanuel A, Gajewski J, Harrison SCW, Heesakkers J, Lemack G, Madersbacher H, Panicker J, Radziszewski P, Sakakibara R, Wyndaele JJ. Neurologic urinary and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence.* 5th ed. Paris: Health Publications, Ltd; 2013. p. 827-1000.
108. Higuchi TT, Granberg CF, Fox JA, Husmann DA. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. *J Urol.* 2010;184(6):2492-6.
109. Isharwal S, Desai V, Horn A, Lele SM, Lagrange CA. Desmoid tumor: an unusual case of gross hematuria. *Ther Adv Urol.* 2015;7(1):49-51.
110. Hayashi Y, Shiyonagi S, Nagae I, Ishizaki T, Kasuya K, Katsumata K, et al. A case of tubular adenoma developing after bladder augmentation: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2016;19:17-20.
111. Higuchi TT, Fox JA, Husmann DA. Annual endoscopy and urine cytology for the surveillance of bladder tumors after enterocystoplasty for congenital bladder anomalies. *J Urol.* 2011;186(5):1791-5.
112. Castellan M, Gosalbez R, Perez-Brayfield M, Healey P, McDonald R, Labbie A, et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1771-4; discussion 4.
113. Stephany HA, Clayton DB, Tanaka ST, Thomas JC, Pope JC, Brock JW, 3rd, et al. Development of upper tract stones in patients with congenital neurogenic bladder. *J Pediatr Urol.* 2014;10(1):112-7.

114. Rosenbaum DH, Cain MP, Kaefer M, Meldrum KK, King SJ, Misseri R, et al. Ileal enterocystoplasty and B12 deficiency in pediatric patients. *J Urol.* 2008;179(4):1544-7; discussion 7-8.
115. Leonard MP, Dharamsi N, Williot PE. Outcome of gastrocystoplasty in tertiary pediatric urology practice. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 2):947-50.
116. Castellan M, Gosalbez R, Bar-Yosef Y, Labbie A. Complications after use of gastric segments for lower urinary tract reconstruction. *J Urol.* 2012;187(5):1823-7.
117. Boissier R, Di Crocco E, Faure A, Hery G, Delaporte V, Lechevallier E, et al. What is the outcome of paediatric gastrocystoplasty when the patients reach adulthood? *BJU Int.* 2016;118(6):980-6.
118. Gosalbez R, Jr., Woodard JR, Broecker BH, Warsaw B. Metabolic complications of the use of stomach for urinary reconstruction. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 2):710-2.
119. Biers SM, Venn SN, Greenwell TJ. The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int.* 2012;109(9):1280-93.
120. Badylak SF, Kropp B, McPherson T, Liang H, Snyder PW. Small intestinal submucosa: a rapidly resorbed bioscaffold for augmentation cystoplasty in a dog model. *Tissue Eng.* 1998;4(4):379-87.
121. Ayyildiz A, Akgül KT, Huri E, Nuhoglu B, Kiliçoğlu B, Ustün H, et al. Use of porcine small intestinal submucosa in bladder augmentation in rabbit: long-term histological outcome. *ANZ J Surg.* 2008;78(1-2):82-6.
122. Zhang F, Liao L. Tissue engineered cystoplasty augmentation for treatment of neurogenic bladder using small intestinal submucosa: an exploratory study. *J Urol.* 2014;192(2):544-50.

14b. Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunda Mesane Çıkım Obstrüksiyonuna Yönelik Cerrahiler

Mesut Şengül, Burak Yavuz Kara, Kadir Önem

Giriş

İşeme, mesane çıkımının tıkanması ya da detrüsrün yetersiz kontraktilesi nedeniyle bozulabilmektedir. Buna karşılık mesane çıkım tıkanıklığı anatomik veya fonksiyonel kökenli olabilir. Anatomik tıkanmaya sıklıkla prostat büyümesi, idrar yolu tümörleri, mesane boynu stenozu veya üretral darlık neden olur. Her ne kadar tam olarak anlaşılamamış olsa da, fonksiyonel etiyojiler arasında detrüsr dış sfinkter dissinerjisi veya detrüsr mesane boynu dissinerjisi yer alır. Ek olarak, pelvik taban disfonksiyonu detrüsr fonksiyonunun inhibisyonuna neden olabilir, bu da mesanenin boşaltılmasının zorlaşmasına ve değişen derecelerde idrar retansiyonuna neden olabilir (1).

Nöroürolojik alt üriner sistem semptomlarına sahip hastalardaki tedavi hedeflerimizi şu şekilde sıralayabiliriz;

- Üst üriner sistemin korunması
- Üriner kontinansın sağlanması
- Alt üriner sistemin fonksiyonlarının sağlanması
- Hastanın yaşam kalitesinin artırılması.

Avrupa üroloji Derneği (EAU) klavuzunda anatomik mesane çıkış tıkanıklığını tedavi etmek için endoskopik teknikler için öneriler şu şekildedir:

- Benign prostat büyümesine bağlı tıkanıklıkta AÜSS semptomları olan erkek hastalarda prostatın transüretral rezeksiyonu endikedir (2).
- PVR'si yüksek olan hastalarda ve sistoskopi sırasında mesane boynundaki sklerotik halka nedeni ile belirgin bir tıkanıklık tespit edildiğinde mesane boynu rezeksiyonu endikedir. Rezeksiyon saat üç veya dokuz konumu arasında veya tam daire olarak gerçekleştirilebilir (3).
- Üretral darlığı olan hastalarda internal üretrotomi endikedir. Saat on iki pozisyonunda soğuk bıçak veya neodim:YAG lazer üretrotomi gerçekleştirilebilir (4). Tekrarlayan darlıklarda açık cerrahi düşünülebilir.
- Sfinkterotomi hidronefroz ve tekrarlayan İYE'nin tedavisinde ve detrüsr basıncını, PVR'yi ve veziköüretoral reflüyü azaltmak için etkili bir tekniktir. Aşamalı insizyonla üretranın kapanma fonksiyonu tamamen kaybedilmeden mesane çıkış direnci azaltılabilir (5). Soğuk bıçakla (6) veya neodimyum:YAG lazerle (7) saat on iki yönündeki sfinkterotomi en az komplikasyona sahip olan yöntemdir. Birçok hastada sfinkterotominin düzenli aralıklarla tekrarlanması gere-

kebilir (8) buna rağmen etkili ve ciddi yan etkileri olmayan bir seçenektir (9). Mesane boynunda sekonder darlıklar meydana gelebilir ve bu darlıkların tedavisi için de kombine mesane boynu insizyonu düşünülebilir (10).

- Mesane boynu insizyonu: Bu sadece mesane boynundaki ikincil değişiklikler (fibrozis) için endikedir. Mesane boynunun kalınlaşmasına neden olan detrüsör hipertrofisi olan hastalarda bu prosedür önerilmemektedir (11).

Intermittant Kateterizasyon

Mesane fonksiyon bozukluklarının tedavisi genel itibarıyla idrar tutmayı ve mesane işlevselliğini iyileştirmeyi, üst üriner sistemi korumayı ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Antimuskarinik ajanlar, depolama disfonksiyonu olan hastalar için tercih edilen tedavi iken, aralıklı kateterizasyon (İngilizce: *Intermittent Catheterisation-IC* ve ya Türkçe olarak: Temiz Aralıklı Kateterizasyon- TAK) işeme problemleri olan ya da daha net bir ifade ile idrarını boşaltamayan nörojenik alt üriner sistem hastalar için tercih edilen yöntemdir (12). Mesanenin tam boşaltılamaması kalıcı üretral/suprapubik kateter veya TAK ile yönetilebilir. Nörojenik alt üriner sistem fonksiyon bozukluklarına odaklanan Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları (13) özellikle omurilik travmalı (SCI) hastalar için, yüksek post-void rezidüel hacimlere yol açan hastalar için TAK'ın tercih edilen seçenek olduğunu bildirmektedir (14). TAK hastanın kendisi veya bakıcısı tarafından günde dört ila altı kez düzenli olarak gerçekleştirilen manuel mesane boşaltma

teknikidir; hasta tuvalete gider, ellerini yıkar, daha sonra temiz aralıklı kateterizasyon için kullanacağı kateter üretradan sokulur ve mesane boşaltıldıktan sonra bu kateter geri çekilerek çıkartılır. Bu yöntem nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonlu hastaların genel komplikasyonlarını sınırlar ve hastaların prognozunu iyileştirir (15). TAK'ın en büyük avantajlarından biri, kateter kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu riskinin önemli ölçüde azalmasıdır, bu da üriner traktın ve böbreklerin korunmasını sağlar (16). 2010 yılında Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu, TAK'ın mesaneyi hem kısa hem de uzun vadede boşaltmak için etkili ve güvenli olduğu, ancak uzun vadede mesane ve üretral komplikasyonları arttırdığı sonucuna varmıştır (17). Bu komplikasyonlar çoğunlukla nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastaların en önemli sorunlarından biri olan tekrarlayan İYE'lerle temsil edilmektedir. Bu enfeksiyonlar, uygun şekilde tedavi edilmezse böbrek enfeksiyonlarına yol açarak böbrek yetmezliğine ve sepsis riskine neden olabilir (18). İYE'ler ayrıca yüksek morbiditeye neden olur ve sık sık hastaneye yatışlarla sonuçlanabilmektedir (19). Ayrıca, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda gerekli olan tekrarlanan antibiyotik tedavisi kürleri, enfeksiyona dahil olan çeşitli mikroorganizma türlerinde "antibiyotik direncinin" başlamasına neden olur (18). Günde birkaç kez gerçekleştirilen IC, kişiyi genellikle hematüri oluşumuyla ölçülen üretral travmaya da neden olabilir. Bununla birlikte TAK sırasında oluşabilecek üretral travmada İYE riskindeki artışla ilişkilidir (20).

TAK için hidrofilik polimer yüzey kaplamalı tek kullanımlık kateterler, önceden paketlenmiş su bazlı kayganlaştırıcı tek kullanımlık

kateterler ve kaplanmamış kateterler olmak üzere farklı kateterler vardır. Kaplamasız kateterler kullanımdan sonra atılabilir veya yıkanıp farklı günlerde yeniden kullanılabilir. Hidrofilik kaplı kateterlerin kaplanmamış olanlara göre iki olası avantajı üretral travmanın (örneğin hematüri) azaltılması ve semptomatik İYE görülme sıklığının azaltılmasıdır (21). Şu anda, kısa vadede İYE'ler açısından hidrofilik kaplı kateterler lehine eğilimler olmasına rağmen, hangi kateter tipinin en iyi olduğu konusunda fikir birliği henüz yoktur. Hidrofilik kaplı kateterlerin (ve diğer kateter türlerinin) TAK uygulayan hastalarda İYE oranı ve üretral travma üzerindeki etkisini araştıran dört meta-analiz yayınlanmıştır (22). İki meta-analiz, hidrofilik kaplı kateterlerin, hidrofilik olmayan kateterlerle karşılaştırıldığında İYE ve travma riskinde azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varırken (23), diğer iki meta-analiz sonuçsuz kalmaktadır ve kateter türleri veya teknikleri arasında ayırım yapamamıştır (22). Clark ve arkadaşlarına göre İYE azalmasını hastane ortamında %21 ve uzun vadeli toplumsal ortamda %53 olarak rapor ederken, Li ve ark. hidrofilik kaplamalı kateterlerle ilişkili olarak %64'lük bir risk azalması bildirmiştir (24).

Üretral Sfinktere Botulinum toksin A

OnabotulinumtoksinA'nın (BoNT-A) alt üriner sistem hastalıklarının (AÜSD) tedavisinde kullanımı son yıllarda belirgin şekilde artmıştır. BoNT en güçlü biyolojik toksindir ve ilk kez 100 yıldan daha uzun bir süre önce izole edilmiştir (25). Yedi farklı *Clostridium botulinum* suşu, immünolojik olarak farklı yedi nörotoksin (tip A'dan G'ye) üretir (26) ve tıbbi olarak en yaygın kullanılan tip BoNT-A'dır.

Mesane çıkışının anatomik yapıları erkeklerde mesane boynu, üretral sfinkter ve prostattır. Bu yapıların hem anatomik hem de fonksiyonel tıkanması idrar akışının yavaşlamasına ve mesane içi basıncın artmasına neden olur (27). Disfonksiyonel işeme (DV) veya dış üretral sfinkterin zayıf gevşemesi gibi fonksiyonel problemler, geleneksel tedaviler başarısız olduğunda sıkıntı yaratabilir. Detrusor Sfinkter dissinerjisi (DSD) pontin işeme merkezi ile sakral omurilik arasındaki hasarının neden olduğu detrusör kasılması sırasında dış üretral sfinkterin istemsiz kasılmaları ile karakterizedir (28). Üretral sfinkterden kaynaklanan mesane çıkış direnci azaldığında DSD'li hastalarda işeme etkinliğinin arttığı görülmektedir. BoNT-A'nın DSD üzerindeki etkisinin, nöromusküler kavşaktaki presinaptik veziküllerden asetilkolin salınımının bloke edilmesine atfedilebileceği düşünülmektedir. BoNT-A tarafından sağlanan bu geçici, geri dönüşümlü kemo-denervasyon, DSD'li SCI hastalarında spastik dış üretral sfinkteri gevşetir (29). Çalışmalarda, BTX-A transperineal veya transüretral enjeksiyon şeklinde önerilir.

Sfinkter enjeksiyonları tarihsel olarak alt üriner sistemde BoNT/A'nın ilk uygulamasıydı. Sıklıkla enjekte edilen hacim, onabotulinumtoksinA veya abobotulinumtoksinA preparatlarının 4 mL'dir. Genellikle 100 ünite onabotulinumtoksinA veya 150 ünite abobotulinumtoksinA transperineal veya transüretral olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyon tekniklerinin doğrudan bir karşılaştırması mevcut değildir.

Botulinum toksini dış üretral sfinktere, en yaygın olarak saat 12, saat 3, saat 6 ve saat 9 pozisyonlarına 4 enjeksiyonluk bir seri halinde

de enjekte edilir. Üretral direnci azaltmak ve işemeyi iyileştirmek amacıyla 100 U BoNT-A dozu önerilmiştir. Bazı çalışmalarda 50-200 U'luk dozların eşit derecede etkili olduğu ve hastaların yaklaşık %50'sinde tekrar enjeksiyona ihtiyaç duyulduğu bulunmuştur (30). Genellikle bir gün içinde düzelen hafif hematüri dışında BoNT-A enjeksiyonuyla ilgili hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir (31). Botulinum enjeksiyonunu takiben semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığında bir azalma olabilmektedir (32). Tekrarlanan enjeksiyonların etkinliği ilk enjeksiyona benzerdir; dolayısıyla hastalar ilk enjeksiyona yanıt vermediyse sonraki enjeksiyonlara da yanıt verme olasılıkları düşüktür (33). Enjeksiyondan 1 ay sonra BoNT-A, omurilik travmalı (SCI), multipl skleroz (MS) veya üst motor nöron (ÜMN) fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birçok ürodinamik parametreyi önemli ölçüde iyileştirir. Goel ve ark 353 hastayı inceledikleri meta-analizde detrusor-eksternal sfinkter dissinerjisinde eksternal sfinktere yapılan botulinumtoxin etkinliği incelemiştir. Rezidüel idrarın istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı (*pooled random-effects effect size* = 1.10; 95%CI = 1.54, 0.66; $P < .0001$), ortalama detrusör basıncının azaldığı (*pooled random-effects effect size* = 0.30; 95%CI = 0.53, 0.06; $P = .0126$), Detrusör kaçırma basıncının azaldığı (*pooled random-effects effect size* = 0.55; 95%CI = 1.05, 0.06; $P = .0281$) ortalama üretral basıncı azaldığı (*pooled random-effects effect size* = 0.83; 95%CI = 1.48, 0.18; $P = .0119$) hastaların ve genel olarak hastaların %60-78'inde etkili olduğu bildirilmiştir (32, 34). Genel olarak detrusor eksternal sfinkter dissinerjisi (DESD) hastalarında enjeksiyondan bir ay sonra ürodinamik para-

metreleri iyileştirebilir ve iyileşen yaşam kalitesi ile ilişkilidir. DESD'de BoNT-A'nın gerçek hasta memnuniyetini belirlemek için farklı enjeksiyon yöntemlerini, dozlarını ve tekrarlanan sfinkter enjeksiyonlarının uzun süreli takibini inceleyen daha prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Çoğu hastaya ortalama 4-9 ay sonra yeniden enjeksiyon gerekir (34).

Balon Dilatasyon

Balon dilatasyonu, detrusor eksternal sfinkter dissinerjisinin tedavisinde potansiyel bir yaklaşım olarak önerilmiştir (35). Bu teknik ilk olarak Chancellor ve ark. 1992'de omurilik yaralanmalı 7 erkekte oluşan bir grupla deneyimlerini bildirdiler. Sfinkteri değerlendirmek ve mesane anormalliklerini dışlamak için sistoskopi ile işleme başlanır. Daha sonra sistoskoptan bir kılavuz tel geçirilir ve telin üzerinden mesaneye bir prostat balonu dilatasyon kateteri yerleştirilir. Rehberlik etmesi için floroskopi kullanılır; konumlandırma balonu önce prostatik üretrada şişirilir, ardından dış sfinkterin 1-2 cm distaline oturuncaya kadar geri çekilir. Dilatasyon balonu daha sonra dış sfinkter orta noktasında olacak şekilde kademeli olarak şişirilir. Balon dış sfinkter boyunca düzgün bir şekilde konumlandırıldığında, balon 4 atm basınca kadar şişirilir. Şişirilen balon 10 dakika kadar yerinde bırakılır ve daha sonra çıkarılır. 22 Fr üç yollu foley kateter yerleştirilir ve ekstrasvazasyonu değerlendirmek için retrograd üretrogram yapılır. Tipik olarak bu retrograd uretrografide, dış sfinkterdeki çok sayıda yırtılmadan kaynaklanan az miktarda ekstrasvazasyon gözlemlenebilir. İdrar kanlı ise sürekli mesane

irrigasyonu başlatılabilir. Aksi halde kateter doğrudan drenaja bırakılır. Hasta genellikle 24-48 saat sonra taburcu edilir ve kateter yaklaşık bir hafta içinde çıkarılır. Yaşları 21 ila 39 arasında değişen ve balon dilatasyonu öncesinde mesanelerinin kateter drenajına ihtiyaç duyan yedi erkekte oluşan bir grupta, tüm denekler dört aylık takipte, stress inkontinansı veya böbrek fonksiyonunda azalma olmaksızın işlem sonrası başarılı olarak idrara çıkmışlardır. Otonomik disrefleksi semptomları tüm hastalarda düzelmiştir. Bir erkekte ameliyat sonrası kanama nedeniyle transfüzyon gerektiği rapor edilmiştir (9). DESD tedavisinde balon dilatasyonunun etkinliğini ve komplikasyonlarını eksternal sfinkterotomi ile karşılaştıran çok sayıda iyi tasarlanmış çalışma bulunmaktadır. Prosedürün ilk tanımlanmasından sonra, Chancellor ve ark. balon dilatasyonunu saat 12 yönünde sfinkterotomi ve Urolume endoüretral stent yerleştirilmesiyle karşılaştırdılar (36). Bu çalışma randomize değildi ve gruplar arasında temel özellikler açısından önemli farklılıklar vardı. Ancak sonuçlar, hem balon dilatasyonunun hem de stentlemenin, 12 aylık takipte işlem

sonrası ateşli idrar yolu enfeksiyonu sıklığı (%15-20) ve hidronefrozun düzelmesi (%50-100) açısından sfinkterotomi ile karşılaştırılabilir olduğunu gösterdi. Bu çalışmada balon dilatasyonunun komplikasyonları kan transfüzyonunu (%5), bulber üretral darlığı (%5) ve tekrarlayan darlığı (%15) içermiştir. Balon dilatasyonu uygulanan hastaların hiçbirinde erektil fonksiyonda azalma görülmemiştir. 12. ayda PVR'ler ve maksimum işeme basınçları gruplar arasında benzer olduğu rapor edilmiştir (33-67 mL ve 27-36 cm H₂O).

Üretral/Prostatik stentler

1990'da Shaw ve ark. DSD ile başvuran omurilik yaralanmalı hastaların tedavisinde tel örgü stent (Urolume) kullanılmasını önermiştir (LE 3). O zamandan beri çeşitli stentler kullanılmıştır. Tablo 1, sınıflandırma kriterlerine göre DSD için kullanılan stent türlerini listelemektedir. Prostatik üretraya, çizgili sfinkter yoluyla veya subsfinkterik üretranın daha distaline yerleştirilebilirler. Stentler ve genel özellikleri Tablo 1a ve 1b de özetlenmiştir.

Tablo 1. Nörojenik DSD'de kullanılan stentler **1a:** Geçici stentler

Geçici stentler					
Stent	Genişletme yöntemi	Kalibre (French)	Uzunluk (mm)	Materyal	Maksimum süre (ay)
Çizgili sfinktere özgü olmayan Birinci nesil					
Urospiral (37)	Genişletilemez	21	40-80	Paslanmaz çelik	<12
IUC (38)	Genişletilemez	16-18	25-80	Poliüretan	<6
İkinci Nesil					
Memocath (39)	Sıcaklık	22/34	30-70	Nitinol	<36

Tablo 1b : Kalıcı stentler

Kalıcı stentler					
Stent	Genişletme yöntemi	Kalibre (French)	Uzunluk (mm)	Materyal	Maksimum süre (ay)
Urolume Wall-stent (40)	Kendi kendine genişleme	42	20-40	Çelik alaşım	
Titan (41)	Balon	43	19-58	Titanyum	
Memotherm (42)		42	20-80	Nitinol	
Ultraflex (43)		42	20-50	Nitinol	

Sfinkterotomi

Cerrahi sfinkterotomi, üst idrar yollarını korumak, idrar yolu enfeksiyonu riskini azaltmak ve nörojenik DESD karşısında otonomik disrefleksi oranlarını azaltmak için mesane çıkış direncini azaltmayı amaçlamaktadır (35). Endikasyonlar arasındaki hidronefrozun kötüleşmesi, vezikoüreteral reflü, otonomik disrefleksi vardır. Tekrarlayan İYE'lerin mesanenin yetersiz boşaltılmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu prosedür, eksternal üretral sfinkterin liflerini tamamen veya kısmen kesmek amacıyla transüretral olarak gerçekleştirilir (36). Kesmek için elektrokoter veya lazer enerjisinin kullanılabilir. Tipik olarak insizyon saat 12 hizasında orta prostatik üretradan bulbo-membranöz bileşkeye kadar uzatılır. Derinliği ölçmek zor olabilir, ancak prosedürün

ilk öncüleri bunun periüretral venöz sinüslerin düzlemi görülene kadar sürdürülmesi gerektiğini bildirmektedir (44). Eşlik eden mesane boynu disfonksiyonu olan hastalar için, prostatın geleneksel transüretral insizyonunda olduğu gibi, mesane boynuna saat 6 yönünde ilave bir insizyon yapılması önerilmiştir. Daha sonra idrar drenajına ve gerekirse mesanenin sürekli irrigasyonuna izin vermek için büyük kalibreli üç yollu bir kateter yerleştirilir. Bunlar genellikle ameliyattan 24-48 saat sonra çıkarılır. Lazer sfinkterotomiyi elektrokoter yaklaşımıyla karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamakla birlikte, lazer yaklaşımının savunucuları lazerin bunun daha düşük kanama riski taşıdığına inanmaktadır.

Endoskopik sfinkterotomi çalışmaları (tüm çalışmalardaki SCI hastalarının sonuçları verilmiştir) Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2: Endoskopik sfinkterotomi çalışmaları ve özeti

	ÖD	Hasta sayısı	Ortalama Takip (ay)	Başarı Kriterleri	Yineleme oranı (%)
Pan ve ark. 2009 (45)	3	84	76	<ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu sepsisinin olmaması • Videoürodinamide DSD kanıtı yok • Görüntülemelerde stabil üst sistem • Detrüör aşırı aktivitesinin ortadan kaldırılması • Birincil prosedür başarı oranı: %32 • İkincil prosedür başarı oranı: %43 	35.78
Perkash ve ark. 2007 (46)	3	46	65	<ul style="list-style-type: none"> • * %32,6'sında geçirilmiş sfinkterotomi • Ürodinami sırasında sistolik ve diyastolik kan basıncında azaltma • Geliştirilmiş otonomik disrefleksi (%91,3) • Ortalama PVR'de azalma • Maksimum işeme basıncında azalma (istatistiksel olarak önemli değil) 	4.35
Chancellor ve ark. 1999 (47)	2	26	24	<ul style="list-style-type: none"> • PVR düşüşü • Hidronefroz (%100), VUR azalması (%100) • İyileştirilmiş işeme konforu (%80) • Geliştirilmiş otonomik disrefleksi (%100) 	8
Catz ve ark. 1997 (48)	3	32	NR	<ul style="list-style-type: none"> • * %43,75'inde geçirilmiş sfinkterotomi • PVR'de önemli düşüş (%84) • İYE'de azalma (%74) • Hidronefrozun (%66) ve VUR'un (%40) kaybolması • Geliştirilmiş otonomik disrefleksi (%100) 	NR
Fontaine ve ark. 1996 (49)	2	92	20,6	<ul style="list-style-type: none"> • Hidronefroz ve VUR'da azalma (%100, %90) • PVR'de ve işeme basıncında (%83,7) anlamlı azalma • Ateşli İYE'de azalma (%76,7) • Otonomik disreflekside iyileşme (%93,2) • %73 kişisel iyileşme 	8.10

Tablo 2: Endoskopik sfinkterotomi çalışmaları ve özeti-Devamı

	ÖD	Hasta sayısı	Ortalama Takip (ay)	Başarı kriterleri	Yineleme oranı (%)
Noll ve ark. 1995 (50)	3	105	55,2	Verilerin istatistiksel yönetimi yoktur, ancak: • Otonomik disreflekside iyileşme (%42 ila %17) • Ortalama PVR'de azalma (180 ila 70 mL) • Sızıntı noktası basıncında azalma (97'den 37 cmH ₂ O'ya) • IYE sıklığında azalma (yılıda 8,1'den 3,6'ya)	standart sfinkterotomi %30, lazer sfinkterotomi %15
Rivas ve ark. 1995 (51)	2	22	14	• Otonomik disreflekside iyileşme (%44) • PVR'de anlamlı azalma, işeme basıncı • Hidronefrozda azalma (%40)	13.60
Juma ve ark. 1995 (52)	3	63	132	• Böbrek fonksiyonu (kreatinin): hastaların %97'sinde normal • Hastaların %30'unda üst idrar yolu komplikasyonları: VUR, böbrek taşı, böbrek skarlaşması, hidronefroz, böbrek atrofisi	50.80
Vapnek ve ark. 1994 (53)	3	16	39	• Sekiz hasta rezervatif kateteri kullanıyor • Suprapubik sistostomili sekiz hasta: tekrarlayan IYE (yüksek PVR), otonom disrefleksi, cilt problemleri	31.30
Carrion ve ark. 1979 (54)	3	60	6,12	• VUR ortadan kalktı (%86) • VUR'da önemli düşüş: %75 • PVR'de azalma: %65	1.60

Kalıcı protez sfinkterotomi

Kalıcı stentler üretral duvarla bütünleşecek şekilde tasarlanmıştır. Dış sfinktere direnç gösterirler ve refleks kasılma sırasında kapanmasını engellerler. Çizgili sfinkter kasılmasının düzelmesiyle birlikte gerekirse veya hastanın isteği üzerine çıkarılabilirler. Kalıcı stentler nitinol (nikel ve titanyum alaşımı) ve titanyum gibi biyolojik uyumlu malzemelerden yapılır. Genellikle tek bir iplikten (örneğin Urolume) veya birkaç iplikten (örneğin Ultraflex) oluşan bir ağdan oluşurlar. Stentlerin hiçbiri dış üretral sfinkter için özel olarak uyarlanmamıştır. DSD'li nörolojik hastaların tedavisi için Urolume, Memotherm ve Ultraflex rapor edilmiştir (Tablo 3). Hepsisi lokal anestezi altında yerleştirilebilir.

Mesane Boynu İnsizyonu

Bazı ürologlar, DESD'yi cerrahi olarak düzeltmek için eksternal sfinkterotomiye mesane boynu insizyonu ile birleştirmişlerdir. Mesane boynu insizyonları klasik olarak üretral orifislerin hemen distalinden mesane boynu lifleri boyunca prostatik üretraya uzanan iki insizyon ile gerçekleştirilir. Mesane boynu insizyonunun bugüne kadar DESD tedavisinde kullanılması ile ilgili yayınlanmış bir seri bulunmamaktadır. Vainrib ve meslektaşları, omurilik yaralanması rehabilitasyon merkezinde takip edilen yetişkin hasta serilerinde "mesane boynu insizyonu (BNI) ve dış sfinkterotomi (ES) uygulanan 97 hastayı bildirmişlerdir (65). Bunlardan %47'si en az bir BNI/ES revizyonu gerektirmiştir. Revizyon için yaygın endikasyonlar arasında otonomik disrefleksi, yüksek detrüör basınçları, tekrarlayan İYE'ler, yüksek PVR'ler, hidronefroz ve yeni

başlayan böbrek yetmezliği vardı. Serilerinde, tek başına ES, tek başına BNI veya kombine prosedür uygulanması kararı, alt üriyer sistem tıkanıklığının yerini gösteren ürodinamik ve radyografik bulgulara dayanıyordu. Bununla birlikte, serilerinin başlarında tüm hastalara kombine BNI/ES uygulandığını, çünkü bu onların uygulamalarında başlangıçtaki standartlarının olduğunu belirtmişlerdir. Başarı oranlarının (106 ayda %53) ve iyileşmenin kalıcılığının (105-148 ay) BNI'nın ES'ye standart bir eşlik olmadığı diğer çalışmalara benzer olması dikkat çekicidir. En sık görülen komplikasyon kanamaydı, ancak hiçbir hastaya kan transfüzyonu gerekmedi. BNI'ya özgü ek komplikasyonlar arasında mesane boynu kontraktürü yer alıyordu, ancak Vainrib, çalışmasında revizyon gerektiren 46 hastanın hiçbirinde mesane boynu kontraktürü veya üretral darlık olmadığını bildirmiştir.

TUR- mesane boynu rezeksiyonu (TUR-BN)

TUR-BN için sonlanım noktaları ve değerlendirme zamanının standartlaştırılmadığı ve birçok çalışmanın ardışık sfinkterotominin yanı sıra eş zamanlı sfinkterotomi yapılan hastaları kapsadığı unutulmamalıdır. Bildirilen çalışmalardaki genel olarak etkililik sonuçları şu şekildedir:

- Katetersiz: %75 veya %35 (tek başına TURBN) ile %58 (TURNB ve ardından sfinkterotomi)
- Stabil mesane: %12 (tek başına TURBN) ile %58 (TURBN'yi takiben sfinkterotomi)
- İdrar yolu enfeksiyonu düzelmesi: %60
- Steril idrar: üst motor nöron lezyonunda %17 (erkek) ve %33(kadınlar); alt motor

Tablo 3. Kalıcı protez sfinkterotomisinin ana serileri

	Stent	Yıl	ÖD	n	Etki (%)	Ortalama takip (Ay)	Migrasyon (%)	Komplikasyonlar
Pannek ve ark. 2011 (55)	Memokath	2011	3	22	78	10	18	32
Mehta ve ark. (56)	Memokath	2006	3	29	89	21	23	42
Hamid ve ark. (57)	Memokath	2003	3	25	89	20	28	48
Vaidyanathan ve ark. 2002 (58)	Memokath	2002	4	10	90	20	10	100
Low ve ark. 1998 (59)	Memokath	1998	3	24	54	16	33	38
Shah ve ark. 1997 (60)	Memokath	1997	3	14	78	24	NA	NA
Game ve ark. 2007 (61)	Nissenkorm/Diabolo	2007	3	147	NR	10	29	30
Denys ve ark. 2004 (43)	Ultraflex	2004	3	47	81	19	22	15
Juan Garcia ve ark. 1999 (42)	Memotherm	1999	3	24	100	15	16	17
Rivas ve ark. 1994 (62)	Urolume versus sphincterotomy	1994	2	46	79	16	15	0
Chancellor ve ark. 1999 (47)	Urolume	1999	2	160	84	60	28	20
Chancellor ve ark. 1999 (47)	Urolume versus sphincterotomy	1999	1	54	81	24	9	0
Hamid ve ark. 2003 (63)	Urolume	2003	3	12	77	144	NR	16
Abdul-Rahman ve ark. 2010 (64)	Urolume	2010	3	12	80	144	0	80

nöron lezyonunda %50 (erkek) ve 25 (kadın)

- PVR <100 mL: %20 ila %55 (tek başına TURBN) ve %50 ila %79 (sfinkterotomi ile birlikte TURBN), üst motor nöron lezyonunda, %67 (erkek) ve %17 (kadın); alt motor nöron lezyonunda %50 (erkek) ve %75 (kadın)
- Hidronefroza iyileşme: %74

Yeniden ameliyat oranı değişkenlik göstermektedir. O'Flynn ve ark. sfinkterotomi de dahil olmak üzere mesane çıkış ameliyatı geçiren 139 omurilik travmalı (SCI) hastanın 72'sine (%52) çeşitli ikincil prosedürler uygulandığını bildirmişlerdir. Bu 72 hastanın yüzde 56'sına başlangıçta TURBN yapılırken, %31'ine başlangıçta sfinkterotomi ile birlikte TURBN uygulandı. Üstelik tam ve yüksek seviyeli lezyonlarda ikincil prosedürlerin gerekli olma olasılığı daha yüksekti; Tam servikal lezyonların %59'u, tam torasik lezyonların %57'si ve tam lomber lezyonların %50'si ikincil bir ameliyat gerektirmiştir (66).

Atıf yapılan literatürde komplikasyonlar standart bir şekilde bildirilmemesine rağmen, postoperatif kanama, ejakülatuar disfonksiyon, sepsis ve böbrek fonksiyon bozukluğu düşük sıklıkta ortaya çıkmıştır.

Fellows ve ark. sistoüretrogramda mesane boynunun kapalı olmasının TURBN'nin etkinliğini öngörmediğini, maksimum üretral kapanma basıncı 100 cmH₂O'dan yüksek olan servikal SCI hastalarının ise TURBN'den hiçbir zaman fayda görmediğini bildirmişlerdir. Al-Ali ve ark. önceki ameliyat sonuçlarına dayanarak, tam SCI veya T9'un üzerinde SCI için sfinkterotomi ile birlikte TURBN ve T9'un altındaki inkomplet SCI için TURBN yapmayı

planladıklarını bildirdi. Sonuç olarak, PVR'de azalma (320 mL'den 30 mL'ye) ve idrar yolu enfeksiyonunda azalma (%70'den %23'e) rapor edilmiştir. TURBN sonrası hiçbir hastada ek sfinkterotomi gerekmemiştir (67).

Sakral Nöromodülasyon

Nöroürolojik semptomları tedavi etmek için sakral nöromodülasyonun kullanımına ilişkin vaka serilerine dayanan kanıtlar artmaktadır, ancak RKÇ'ların eksikliği nedeniyle hangi nörolojik hastaların en uygun olduğu belirsizliğini korumaktadır. MR uyumlu puls jeneratörler ve elektrotların geliştirilmesiyle, nörolojik hastalıklarının takipleri için MRI gibi görüntüleme tekniğine ihtiyaç duyan hastalarda sakral nöromodülasyondan sakınmasına artık gerek kalmamıştır.

Sakral Nöromodülasyon (SNM), geleneksel müdahalelerin başarısızlığını takiben aşırı aktif mesane, non obstruktif üriner retansiyonu olan hasta grubuna yönelik minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Hasta seçimi, elektrot yerleştirme ve test tekniği, başarı oranlarını optimize etmede önemli unsurlardır (68). SNM, 1980'lerin başında Tanagho ve Schmidt tarafından geliştirildi. Sakral kök S3'ün implante edilmiş bir puls jeneratöre bağlı bir elektrotla sürekli uyarılmasının, detrüsrör ve sfinkter aktivitesini modüle edebildiğini ve işeme reflekslerini stabilize edebildiğini gösterdiler (69). SNM'nin fonksiyonel idrar retansiyonu olan hastalar için etkili bir tedavi olduğu kabul edilmiştir. 1999'daki büyük, çok merkezli bir klinik çalışma, idiyopatik, obstruktif olmayan kronik idrar retansiyonunu tedavi etmek için SNM'nin FDA tarafından onaylanmasıyla sonuçlanmıştır ve

artık non obstrüktif üriner retansiyonu olan hastalar için köklü bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (70).

Her ne kadar SNM'nin kesin mekanizması tam olarak anlaşılmasada, detrüsör veya üretral sfinkterin motor tepkisinin doğrudan uyarılmasından ziyade, omurilik reflekslerinin ve beyin ağlarının periferik afferentler tarafından modülasyonunu içerdiği görülmektedir. Üriner retansiyon için, SNM'nin guarding refleksi baskıladığı, üretral sfinkter tonusunun azalmasına neden olduğu ve dolayısıyla işlemeyi kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Hayvan çalışmaları, guarding reflekslerinin afferent sinir aktivasyonu ile modüle edilebileceğini ve mesane aktivitesinin spinal veya supraspinal yollar yoluyla inhibe edilebileceğini göstermiştir (71).

Sakral Nöromodülasyon Tekniği

SNM için sakral sinirlerden biri (genellikle S3), sakral foramene yerleştirilen bir dört kutuplu elektrot (Model 3889, Medtronic Inc.) ile uyarılır. Lead, implante edilebilir, yeniden programlanabilir bir puls jeneratöre (Interstim I veya II, Medtronic Inc.) bağlanır. Puls jeneratör alt karın bölgesinde veya kalçada bir deri altı cebi oluşturularak hastaya implante edilebilir. Hastalar, geçici elektrotla yapılan test stimülasyonuna verdikleri yanıtla göre SNM tedavisi için seçilir. Test prosedürü sırasında üçüncü sakral foramene bir iğne batırılır. Daha sonra harici bir jeneratöre bağlanır ve akım uygulanır. Doğru yerleştirme, stimülasyona verilen duysal ve motor tepkilerin değerlendirilmesiyle doğrulanır. Tipik tepkiler anal, vajinal veya perineal bölgede his, levator ani kasının kasılması ve uyarının

aynı tarafındaki ayak başparmağının fleksiyonudur. Ayrıca iğnenin doğru pozisyonu floroskopi ile doğrulanabilir. Yeterli yanıtlar elde edildiğinde elektrot iğnenin içinden geçirilir ve iğne çıkarılır. Bundan sonra elektrot harici bir jeneratöre bağlanır. Ortalama 3 hafta süren deneme stimülasyonu sırasında subkronik stimülasyona verilen yanıt değerlendirilebilir.

Başlangıçta test stimülasyonu, temel elektrotun harici bir stimülatöre bağlandığı perkütan sinir değerlendirmesi (PNE) ile gerçekleştirilebilir. Ancak bildirilen başarı oranı %40 ila %50 arasındadır (72). Bu yüzden monopolar elektrot (PNE) daha fazla kullanılmamıştır. Bunun yerine ilk aşamada başarı oranları nerdeyse %80 lere çıkan quadripolar lead kullanılmıştır ve ilk aşamada kalıcı elektrotla test yapılmasını sağlayan iki aşamalı implantasyon prosedürü tanımlanmıştır(73). Hastanın kalıcı SNM için uygun görülmesi durumunda, ikinci aşamada implante edilebilir nörostimülatör (IPG) yerleştirilir. Bu iki aşamalı quadripolar lead ile yapılan prosedür bir aya kadar uzatılmış teste olanak tanır ve yaklaşık %80'lik bir başarı oranıyla sonuçlanır; bu oran monopolar PNE testinden önemli ölçüde daha yüksektir (73). Çentikli quadripolar lead'in kullanılmaya başlanmasından önce, kalıcı lead doğrudan görüş altında implante ediliyor ve açık cerrahi teknikle sakral periost'a sabitleniyordu. Spinelli ve diğerleri. 2002 yılında, telin radyolojik x-ray kılavuzluğu altında perkütan olarak yerleştirilmesine olanak tanıyan, kendiliğinden sabitlenen 'tırnaklı' ve ya "çentikli" bir teli tanımlamıştır (74). Tırnaklı elektrodun potansiyel avantajları arasında daha kısa ameliyat süresi, daha az enfeksiyon riski, daha az ağrı

ve ameliyat sonrası iyileşme süresinin daha kısa olması yer almaktadır. Ek olarak, elektrot lokal anestezi altında yerleştirilebilir ve böylece akut stimülasyona verilen duyuşsal yanıtların değerlendirilmesi sağlanır.

İmplantasyondan hemen sonra implante edilebilir nörostimülatör (INS) etkinleştirilir ve farklı kombinasyonlara verilen duyuşsal yanıt değerlendirilerek en uygun stimülasyon ayarları seçilir. İmplant edilen lead'in ucu 4 stimülasyon noktası içerir ve her biri katot veya anot olarak kullanılabilir. Ayrıca, stimülatörün kasası bir anot olarak kullanılabilir, bu da tek kutuplu tipte bir stimülasyonla sonuçlanır. Kablonun kendisi hem katot hem de anot için kullanıldığında, sonuç bipolar uyarıdır. En düşük amplitüdde en iyi duyuşsal tepkiyi (anal, vajinal veya perineal) veren stimülasyon ayarının (tek veya bipolar) optimal olduğu kabul edilir. Stimülasyonun genliğı normalde duyuşsal eşliğin hemen üstüne ayarlanır. Kronik stimülasyon ile optimal nabız hızı hakkında fazla bir şey bilinmemektedir. Genellikle hızının 10 ila 16 Hz arasında ayarlanması tavsiye edilse de, farklı hızlarının tedavi etkinliğı üzerindeki etkisi klinik çalışmalarda hiçbir zaman değerlendirilmemiştir. Bu aynı zamanda 210 ms olarak ayarlanması önerilen darbe genişliğı için de geçerlidir. Hastalara, gerektiğinde IPG'yi açmak veya kapatmak için kullanabilecekleri bir 'hasta programlayıcısı' verilir. Ayrıca programlayıcı stimülasyon genliğinde küçük değışiklikler yapma yeteneğini de verir. Hastalara IPG'yi gündüz ve gece açık tutmaları önerilir.

Nörostimülatörün implantasyonundan sonra hasta takibi 6 hafta, 6 ay ve sonrasında yıllık olarak planlanır. Her takip ziyaretinde

hasta uyumunu ve hasta programlayıcısının doğru kullanımını değerlendirmek amacıyla stimülasyon parametreleri kontrol edilir. Ayrıca empedans da ölçülebilir. Empedans 50 Ohm'un altında veya 4.000 Ohm'un üzerindeyse kablonun hasar görmesi sonucunda kısa devre veya açık devre meydana gelebilir. Kablonun hasar belirtisi olmadan verimin azalması durumunda parametre ayarları yapılabilir. Etkinliğin kalıcı olarak kaybolması durumunda, kablo migrasyonunu dışlamak için bir röntgen çekilmesi önerilir. Tüm bu değışiklikler herhangi bir iyileşmeye yol açmıyorsa ve tüm parametreler ve duyuşsal tepkiler doğruysa tatmin edici bir çözüm bulmak çoğı zaman zordur. Her şeyden önce, özellikle birkaç yıldır SNM ile tedavi edilen hastalarda, tedavi başarısızlığının diğler nedenlerini (örneğin, stres inkontinansı, nörolojik hastalık) dışlamak için hastaların semptomlarının yeniden değerlendirilmesi gerekir. Daha sonra elektrot telinin değıştirilmesi veya karşı tarafa yeni bir elektrot yerleştirilmesi düşünülebilir. Sonunda, iki taraflı uyarım denenebilir.

Hastayı rahatsız eden ağrı uzun süreli takipte %24-34 oranında ortaya çıkabilir ve INS bölgesinde veya uyarı hissinin algılandığı bölgede lokalize olabilir. Bu genellikle stimülatörün kapatılmasıyla ayırt edilebilir. Ağrı semptomları devam ederse, bunlar genellikle IPG'nin mekanik rahatsızlığının bir sonucudur. Ağrı semptomları azalır, bunlar genellikle uyarımla ilişkilidir. Doktor, stimülasyon ayarlarını değıştirerek ağrı semptomlarını hafifletmeye çalışabilir. Ağrının azalması olmazsa IPG'nin veya quadripolar kablonun yeniden konumlandırılması gerekli olabilir.

SNM Klinik Sonuçları

SNM'nin klinik etkinliği hakkında çok sayıda rapor yayınlanmıştır. Tanagho ve ark. SNM, suprasakral omurilik yaralanmasına bağlı detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda kontinansın restorasyonu ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir (75). 1995 yılında Bosch ve ark. urge üriner inkontinansı olan 18 implantasyon hastasını değerlendirdi (76). Bu hastaların işeme günlükleri, ortalama işeme hacminde önemli bir artışla birlikte, sızıntı atakları ve sıklığında oldukça anlamlı bir düşüş gösterdi. Günde kullanılan ped sayısı da önemli ölçüde azaldı. Etki kalıcıydı; 2 yıldan fazla takip edilen 13 hasta aynı başlangıçtaki iyileşmeyi sürdürdü. Ek olarak, non obstrüktif üriner retansiyonu olan hastalarda işemenin restorasyonu için SNM'nin kullanımına ilişkin ilk çalışmalar rapor edildi. Gajewski ve ark. implant uygulanan hastaların %70'inde uzun süreli iyileşme bildirdiler (77). Jonas ve ark. ayrıca bu hastalarda yüksek bir başarı oranı bildirmiştir (70).

Alt üriner sistem disfonksiyonu için SNM'nin uzun vadeli sonuçları birçok klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalar SNM tedavisinin idrar retansiyonu olan hastaların yanı sıra AAM hastalarında da güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir ve çoğu çalışma retansiyon grubunda daha yüksek başarı oranı göstermiştir. Dünya çapında 17 merkezin dahil olduğu en büyük prospektif çalışma, yaklaşık %70'lik bir uzun süreli başarı oranı bildirmiştir (78).

Kessler ve ark. çalışmasında sakral nöromodülasyon yapılan nörojen mesaneli hastalar derlenmiştir (tablo 4)(53). Bu derlemede 43 multiple skleroz hastası, 6 parkinson, 4 myelomeningosel, 12 inme, 2 serebral pals, 23 pelvik cerrahi, 30 disk hastalığı, 31 spinal

kord yaralanması (5 komplet, 17 inkomplet, 9 bilinmeyen) derlemeye alınmıştır. Semptomatolojik olarak ayrıldıklarında ise; 119 kronik üriner retensiyon, 8 urgency-frequency, 77 urge inkontinans ve 29 kombine semptom olarak sınıflandırılmıştır. Test periyoduna %68 oranında pozitif cevap alınmıştır. Hastalar ortalama 26 ay takip edilmişlerdir. %87 tek taraflı %13 çift taraflı IPG implante edilmiştir. Toplamda %92 oranında kalıcı implant sonrası başarı elde edilmiştir (Tablo 5). Elektrot migrasyonu 5 hastada ağır bir hastada oluşmuştur. Test fazında toplamda %0 oranında yan etki bildirilmiştir. Kalıcı SNM safhasında 69 hasta yan etki bildirmiş (%24) ve bunların 45'i revizyona gitmiştir. En sık yan etki elektrot migrasyonu (15 hasta) ve ağrıdır (12 hasta) (79).

SNM'nin komplet veya komplete yakın omurilik yaralanmalı (SCI) hastalarda yararlı bir etkisi olmadığı görülmektedir (80, 81). Tek istisna, omurilik yaralanmasından sonraki akut fazda iki taraflı stimülasyonun sağlanmasıdır. Tam SCI'li dört hastada, iki taraflı sakral nöromodülasyon, ortalama 26 aylık takiple nörojenik detrusör aşırı aktivitesinin gelişmesini önledi (82). Sadece dört hasta çalışmada olduğundan bu sonuçların daha büyük bir çalışmada tekrarlanması gerekmektedir, ancak eğer SCI sonrası akut fazda iki taraflı SNM etkinliği doğrulanırsa, AÜS'nin bozulmasını önlemek için yeni bir minimal invaziv tekniği gündeme getirebilir. Inkomplet SCI lezyonları olan hastalarda SNM'nin pozitif etkilerinin test aşamasında %29 ile %40 arasında ve kalıcı implantasyondan sonra %58 ile %80 arasında değişen başarı oranlarıyla rapor edildiği bildirilmiştir (79). Benzer şekilde, SNM bu hastalarda %59 ile %92 arasında değişen başarı oranıyla fekal inkontinansı da iyileştirmektedir (83).

Tablo 4. Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunda Sakral Nöromodülasyon başarı oranları (79).

	Test Periyodu		Kalıcı implant	
	(n) pozitif test/Toplam	%	(n) pozitif test/ Toplam	%
Etyoloji				
Multiple Skleroz	36/43	84	46/52	92
Parkinson	4/6	67	6/6	100
Myelomeningosel	2/4	50	1/2	50
İnme	5/12	42	6/10	60
Serebral Palsi	2/2	100	2/2	100
Pelvik Cerrahi	19/23	83	14/23	61
Disk Hastalığı	18/30	60	10/18	56
Spinal Kord Travması	11/31	35	47/61	77
Komplet	2/5	40	10/12	83
İnkomplet	5/17	29	30/37	81
Bilinmeyen	4/9	44	7/12	58
Diğer Nörolojik Hastalıklar	48/80	60	38/52	73
Tipe Göre				
Üriner Retansiyon	67/119	56	65/89	73
Sıkışma/sık idrara çıkma	6/8	75	12/14	86
Sıkışma inkontinansi	46/77	60	62/84	74
Kombinasyon	26/29	90	31/37	84

Kaynaklar

1. Swinn MJ, Fowler CJ. Isolated urinary retention in young women, or Fowler's syndrome. *Clinical Autonomic Research*. 2001;11:309-11.
2. Moisey C, Rees R. Results of transurethral resection of prostate in patients with cerebrovascular disease. *British journal of urology*. 1978;50(7):539-41.
3. Elsaesser E, Stoephasius E. Urological operations for improvement of bladder voiding in paraplegic patients. *Spinal Cord*. 1972;10(1):68-77.
4. Cornejo-Dávila V, Durán-Ortiz S, Pacheco-Gahbler C. Incidence of Urethral Stricture in Patients With Spinal Cord Injury Treated With Clean Intermittent Self-Catheterization. *Urology*. 2017;99:260-4.
5. Schurch B, de Sèze 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(1):196-200.
6. Madersbacher H, Scott FB. Twelve o'clock sphincterotomy: technique, indications, results. (Abbreviated report). *Urol Int*. 1975;30(1):75-6.
7. Perkası I. Laser sphincterotomy and ablation of the prostate using a sapphire chisel contact tip firing neodymium:YAG laser. *J Urol*. 1994;152(6 Pt 1):2020-4.
8. Noll F, Sauerwein D, Stöhrer M. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term-follow-up. *NeuroUrol Urodyn*. 1995;14(4):351-8.
9. Chancellor MB, Rivas DA, Abdill CK, Karasick S, Ehrlich SM, Staas WE. Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in

- spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(3):297-305.
10. Derry F, al-Rubeyi S. Audit of bladder neck resection in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 1998;36(5):345-8.
 11. Perkası I. Use of contact laser crystal tip firing Nd:YAG to relieve urinary outflow obstruction in male neurogenic bladder patients. *J Clin Laser Med Surg*. 1998;16(1):33-8.
 12. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):720-32.
 13. Stöhrer 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(1):81-8.
 14. Johansen TB, Hultling C, Madersbacher H, Del Popolo G, Amarengo G, Group LPS. A novel product for intermittent catheterisation: its impact on compliance with daily life—international multicentre study. *European urology*. 2007;52(1):213-20.
 15. Newman DK, Willson MM. Review of intermittent catheterization and current best practices. *Urologic nursing*. 2011;31(1).
 16. Turi MH, Hanif S, Fasih Q, Shaikh MA. Proportion of complications in patients practicing clean intermittent self-catheterization (CISC) vs indwelling catheter. *JPMA*. 2006;56(401).
 17. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):213-40.
 18. Nicolle LE. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(1):390.
 19. McKibben MJ, Seed P, Ross SS, Borawski KM. Urinary Tract Infection and Neurogenic Bladder. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):527-36.
 20. Heard L, Buhner R. How do we prevent UTI in people who perform intermittent catheterization? *Rehabil Nurs*. 2005;30(2):44-5, 61.
 21. Cardenas DD, Moore KN, Dannels-McClure A, Scelza WM, Graves DE, Brooks M, et al. Intermittent catheterization with a hydrophilic-coated catheter delays urinary tract infections in acute spinal cord injury: a prospective, randomized, multicenter trial. *Pm r*. 2011;3(5):408-17.
 22. Bermingham SL, Hodgkinson S, Wright S, Hayter E, Spinks J, Pellowe C. Intermittent self catheterisation with hydrophilic, gel reservoir, and non-coated catheters: a systematic review and cost effectiveness analysis. *Bmj*. 2013;346.
 23. Li L, Ye W, Ruan H, Yang B, Zhang S, Li L. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(4):782-7.
 24. Li L, Ye W, Ruan H, Yang B, Zhang S. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(4):782-7.
 25. Schiavo G, Santucci A, Dasgupta BR, Mehta PP, Jontes J, Benfenati F, et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS letters*. 1993;335(1):99-103.
 26. Franciosa G, Floridi F, Maugliani A, Aureli P. Differentiation of the gene clusters encoding botulinum neurotoxin type A complexes in *Clostridium botulinum* type A, Ab, and A (B) strains. *Applied and environmental microbiology*. 2004;70(12):7192-9.
 27. Dmochowski RR. Bladder outlet obstruction: etiology and evaluation. *Reviews in urology*. 2005;7(Suppl 6):S3.
 28. Blaivas J, Sinha H, Zayed A, Labib K. Detrusor-external sphincter dyssynergia: a detailed electromyographic study. *The Journal of urology*. 1981;125(4):545-8.
 29. Mahfouz W, Corcos J. Management of detrusor external sphincter dyssynergia in neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011;47(4):639-50.
 30. Kuo H-C. Effect of botulinum toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology*. 2003;61(3):550-4.
 31. Eldred-Evans D, Dasgupta P. Use of botulinum toxin for voiding dysfunction. *Translational Andrology and Urology*. 2017;6(2):234.
 32. Kuo HC. Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*. 2008;27(8):793-6.
 33. Soler J, Prevaire J, Hadji N. Predictors of outcome for urethral injection of botulinum toxin to treat detrusor sphincter dyssynergia in men with spinal cord injury. *Spinal cord*. 2016;54(6):452-6.
 34. Goel S, Pierce H, Pain K, Christos P, Dmochowski R, Chughtai B. Use of Botulinum Toxin A (BoNT-A) in Detrusor External Sphincter Dyssynergia (DESD): A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2020;140:7-13.
 35. Chancellor MB, Hirsch IH, Kiilholma P, Staas WE. Technique of external sphincter balloon dilatation. *Urology*. 1992;40(4):308-10.
 36. Chancellor MB, Rivas DA, Abdill CK, Karasick S, Ehr-

- lich SM, Staas WE. Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in spinal cord injured men. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1994;75(3):297-305.
37. Fabian K. Der intraprostatiche "Partielle Katheter" (urologische Spirale). *Urologe A*. 1980;19:236.
 38. Nissenkorn I. Experience with a new self-retaining intraurethral catheter in patients with urinary retention: a preliminary report. *The Journal of urology*. 1989;142(1):92-4.
 39. Soni B, Vaidyanatham S, Krishnan K. Use of Memokath, a second generation urethral stent for relief of urinary retention in male spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 1994;32(7):480-8.
 40. Juma S, Niku S, Brodak P, Joseph A. Urolume urethral wallstent in the treatment of detrusor sphincter dyssynergia. *Spinal Cord*. 1994;32(9):616-21.
 41. Parra RO. Treatment of posterior urethral strictures with a titanium urethral stent. *The Journal of urology*. 1991;146(4):997-1000.
 42. Garcia FJ, Salvador S, Montoto A, Lion S, Balvis B, Rodriguez A, et al. Intraurethral stent prosthesis in spinal cord injured patients with sphincter dyssynergia. *Spinal Cord*. 1999;37(1):54-7.
 43. Denys P, Thiry-Escudie I, Ayoub N, Even-Schneider A, Benyahya S, Chartier-Kastler E. Urethral stent for the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: evaluation of the clinical, urodynamic, endoscopic and radiological efficacy after more than 1 year. *The Journal of urology*. 2004;172(2):605-7.
 44. Perakash I. An attempt to understand and to treat voiding dysfunctions during rehabilitation of the bladder in spinal cord injury patients. *The Journal of Urology*. 1976;115(1):36-40.
 45. Pan D, Troy A, Rogerson J, Bolton D, Brown D, Lawrentschuk N. Long-term outcomes of external sphincterotomy in a spinal injured population. *The Journal of urology*. 2009;181(2):705-9.
 46. Perakash I. Transurethral sphincterotomy provides significant relief in autonomic dysreflexia in spinal cord injured male patients: Long-term followup results. *The Journal of urology*. 2007;177(3):1026-9.
 47. Chancellor MB, Gajewski J, DOUGLAS ACKMAN C, Appell RA, Bennett J, Binard J, et al. LONG-TERM FOLLOWUP OF THE NORTH AMERICAN MULTICENTER UROLUME* TRIAL FOR THE TREATMENT OF EXTERNAL DETRUSOR-SPHINCTER DYSSYNERGIA. *The Journal of urology*. 1999;161(5):1545-50.
 48. Catz A, Luttwak Z, Agranov E, Ronen J, Shpaser R, Paz A, et al. The role of external sphincterotomy for patients with a spinal cord lesion. *Spinal Cord*. 1997;35(1):48-52.
 49. Fontaine E, Hajri M, Rhein F, Fakacs C, Le Mouel M-A, Beurton D. Reappraisal of endoscopic sphincterotomy for post-traumatic neurogenic bladder: a prospective study. *The Journal of urology*. 1996;155(1):277-80.
 50. Noll F, Sauerwein D, Stohrer M. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: Long-term-follow-up. *Neurourology and urodynamics*. 1995;14(4):351-8.
 51. Rivas DA, Chancellor MB, Staas Jr WE, Gomella LG. Contact neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser ablation of the external sphincter in spinal cord injured men with detrusor sphincter dyssynergia. *Urology*. 1995;45(6):1028-31.
 52. Juma S, Mostafavi M, Joseph A. Sphincterotomy: Long-term complications and warning signs. *Neurourology and urodynamics*. 1995;14(1):33-41.
 53. Vapnek JM, Couillard DR, Stone AR. Is sphincterotomy the best management of the spinal cord injured bladder? *The Journal of urology*. 1994;151(4):961-4.
 54. Carrion HM, Brown BT, Politano VA. External sphincterotomy at the 12 o'clock position. *The Journal of Urology*. 1979;121(4):462-3.
 55. Pannek J, Göcking K, Bersch U. Clinical usefulness of the Memokath stent as a second-line procedure after sphincterotomy failure. *Journal of endourology*. 2011;25(2):335-9.
 56. Mehta S, Tophill P. Memokath® stents for the treatment of detrusor sphincter dyssynergia (DSD) in men with spinal cord injury: The Princess Royal Spinal Injuries Unit 10-year experience. *Spinal cord*. 2006;44(1):1-6.
 57. Hamid R, Arya M, Patel H, Shah P. The mesh wall-stent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in men with spinal cord injury: a 12-year follow-up. *BJU international*. 2003;91(1):51-3.
 58. Vaidyanathan S, Soni BM, Oo T, Sett P, Hughes PL, Singh G. Long-term result of Memokath urethral sphincter stent in spinal cord injury patients. *BMC urology*. 2002;2(1):1-4.
 59. Low A, McRae P. Use of the Memokath® for detrusor-sphincter dyssynergia after spinal cord injury—a cautionary tale. *Spinal Cord*. 1998;36(1):39-44.
 60. Shah N, Foley S, Edhem I, Shah P. Use of Memokath Temporary Urethral Stent in Treatment of Detrusor—Sphincter Dyssynergia. *Journal of Endourology*. 1997;11(6):485-8.
 61. Gamé X, Chartier-Kastler E, Ayoub N, Even-Schneider A, Richard F, Denys P. Outcome after treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by temporary stent. *Spinal Cord*. 2008;46(1):74-7.
 62. RIVAS DA, CHANCELLOR MB, BAGLEY D. Prospective comparison of external sphincter prosthesis placement and external sphincterotomy in men with spinal cord injury. *Journal of endourology*. 1994;8(2):89-93.

63. Hamid R, Arya M, Wood S, Patel H, Shah P. The use of the Memokath™ stent in the treatment of detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients: a single-centre seven-year experience. *European urology*. 2003;43(5):539-43.
64. Abdul-Rahman A, Ismail S, Hamid R, Shah J. A 20-year follow-up of the mesh wallstent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *BJU international*. 2010;106(10):1510-3.
65. Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg DA. Long-term efficacy of repeat incisions of bladder neck/external sphincter in patients with spinal cord injury. *Urology*. 2014;84(4):940-5.
66. O'Flynn JD. An assessment of surgical treatment of vesical outlet obstruction in spinal cord injury: a review of 471 cases. *British Journal of Urology*. 1976;48(7):657-62.
67. Fellows G, Nuseibeh I, Walsh J. Choice of operation to promote micturition after spinal cord injury. *British journal of urology*. 1977;49(7):721-4.
68. Tilborghs S, De Wachter S. Sacral neuromodulation for the treatment of overactive bladder: systematic review and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2022;19(2):161-87.
69. Van Kerrebroeck PE. A treatment algorithm for the overactive bladder. *BJU Int*. 1999;83 Suppl 2:29-30.
70. Jonas U, Fowler C, Chancellor M, Elhilali M, Fall M, Gajewski J, et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: results 18 months after implantation. *The Journal of urology*. 2001;165(1):15-9.
71. De Groat W. Mechanisms underlying recurrent inhibition in the sacral parasympathetic outflow to the urinary bladder. *The Journal of physiology*. 1976;257(2):503-13.
72. 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. *The Journal of urology*. 2007;178(5):2029-34.
73. Kessler TM, Madersbacher H, Kiss G. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: a more reliable patient selection method? *European urology*. 2005;47(5):660-5.
74. Spinelli M, Giardiello G, Gerber M, Arduini A, van den HOMBERGH U, Malaguti S. New sacral neuro-modulation lead for percutaneous implantation using local anesthesia: description and first experience. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1905-7.
75. Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuro-pathic voiding disorders. *The Journal of urology*. 1989;142(2):340-5.
76. Bosch JR, Groen J. Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis. *The Journal of urology*. 1995;154(2):504-7.
77. Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU international*. 2011;107(8):1258-64.
78. Everaert K, De Ridder D, Baert L, Oosterlinck W, Wyndaele J. Patient satisfaction and complications following sacral nerve stimulation for urinary retention, urge incontinence and perineal pain: a multicenter evaluation. *International Urogynecology Journal*. 2000;11:231-6.
79. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2010;58(6):865-74.
80. Hohenfellner M, Humke J, Hampel C, Dahms S, Matzel K, Roth S, et al. Chronic sacral neuromodulation for treatment of neurogenic bladder dysfunction: long-term results with unilateral implants. *Urology*. 2001;58(6):887-92.
81. Schurch B, Reilly I, Reitz A, Curt A. Electrophysiological recordings during the peripheral nerve evaluation (PNE) test in complete spinal cord injury patients. *World J Urol*. 2003;20(6):319-22.
82. Sievert KD, Amend B, Gakis G, Toomey P, Badke A, Kaps HP, et al. Early sacral neuromodulation prevents urinary incontinence after complete spinal cord injury. *Ann Neurol*. 2010;67(1):74-84.
83. Worsøe J, Rasmussen M, Christensen P, Krogh K. Neurostimulation for neurogenic bowel dysfunction. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:563294.

14c. Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunda Üriner Diversiyonlar

Mehmet Çetinkaya, Burak Yavuz Kara, Kadir Önem

Giriş

Üriner sistem, böbreklerde oluşan idrarın üreter aracılığı ile mesaneye buradan da üretra aracılığı ile dışarı atılacak şekilde tasarlanmıştır. Üriner diversiyon, üriner traktın herhangi bir yerinde idrar akışının bir sebepten dolayı engellenmesi sonucunda veya bazı patolojilerden dolayı (mesane kanseri) idrarın dışarı atılması için yeni bir yol oluşturulması ve saptırılması için gerçekleştirilen cerrahi prosedürlerdir. Bu cerrahi prosedürler genellikle mesane tümörlerinin cerrahisinde karşımıza çıkmakla birlikte, pelvik tümörler, konjenital anomaliler, darlıklar, nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu mesane, üriner sistem travmaları, inatçı interstisyel sistit ve inkontinansın tedavisinde de bir seçenek olarak olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

Diversiyonlar için çeşitli sınıflamalar yapmak mümkündür

Diversiyon Tipleri;

- Geçici – Kalıcı diversiyonlar
- Tüplü – Tüpsüz diversiyonlar (Nefrostomi, Pyelostomi, sistostomi, vezikostomi)
- Supravezikal – Vezikal diversiyonlar
- Kontinan – Non-kontinan diversiyonlar

Üriner Diversiyon Tipleri;

- Mesane kateterizasyonu

- Sistomi
- Nefrostomi
- Ürostomi
- Kontinan üriner diversiyonlar

Sistektomi sonrası yapılan diversion ameliyatları 150 yıl önceki diversiyon anlayışımıza devrim niteliğinde katkı sağlamıştır. Neoplastik, fonksiyonel veya anatomik aberasyon durumunda mesanenin fizyolojik kullanımı tehlikeye girdiğinde, böbrek fonksiyonunu ve hastanın sağkalımını korumak amacıyla üriner diversiyonlu sistektomi sıklıkla endikedir.

Simon 1852'de kalın bağırsak segmentini kullanarak üriner diversiyonu tanımlayan ilk kişi olmuştur.(1, 2) O dönemlerde yeterli antibiyotik olamamasından dolayı diversiyonlar yüksek oranda peritonit riskine sahipti. 20.yüzyılın başlarında üreterosigmoidostomi en sık kullanılan teknik haline gelmiştir. Daha sonra 1911 yılında Zaayer tarafından ilk olarak ileal konduit tanımlanmış ve üreteroigmoidostomide karşılaşılan hiperkloremik metabolik asidoz gibi problemlerden dolayı 1950 de Bricker tarafından ileal konduit standart bir teknik olarak kabul edilmiştir.(3, 4) Kontinan üriner diversiyonlar geliştirmeye yönelik ilk girişimler 1888'de Tizzoni ve

Foggi tarafından gerçekleştirildi, Mauclore, 1895'te izole rektumu idrar rezervuarı olarak kullandı(5). Modern kontinan üriner diversiyonun gelişimi için iki şart gerekliydi bunlar Kock tarafından düşük basınçlı rezervuar için geliştirilen detübülizasyon ilkesi ve Lapides tarafından kullanılan temiz aralık katerizasyon kullanımıydı(6). Bu iki ilke çerçevesinde birçok kontinan üriner diversiyon çeşitleri tanımlanmıştır. Bunların çoğu ya Hautmann neobladder gibi ileal segmentleri ya da 'Le Bag' gibi ileoçekal segmentleri kullandı (7, 8). Sinaiko, 1956'da idrar rezervuarı oluşturmak için mideyi kullanan ilk kişiydi (Tablo 1) (9). Kontinan üriner diversiyon günümüzde çok sayıda hastada tercih edilen yöntemdir.

Marburg'da Küster 1891'de, lokalize mesane kanserinin tedavisi için total sistektomi uygulayan ilk kişiydi (10). Bu ameliyatta üriner diversiyonu, ureterlerin rektumun ön duvarına implantasyonu ile gerçekleştirildi ve hasta postoperatif 5. günde enfeksiyondan öldü. Üriner diversiyon uygulanan hastalarda antibiyotik ve yoğun bakım şartlarının ve ilaçlarının yetersiz olması nedeniyle, peritonit ve piyelonefrit bu hastalarda en yaygın ölüm nedenleriydi (11).

A) Kontinan Kutanöz Diversiyon

Bazı hastalar için üretral kateterizasyon kabul edilemez, hatta imkansız olabilir. Bu hasta grubunu tam kapsamlı olmasada daha sık görülen nedenlerini aşağıdaki şekilde gruplayabiliriz.

- Üst ekstremitelerin fonksiyonel sınırlamaları (tetrapleji tek taraflı veya iki taraflı pleksus sorunları, kas-iskelet sistemi travma sorunları) (17)
- Bilişsel bozukluklar (unutkanlık, kavrayamama, reddetme)
- Hareket etme ve/veya soyunma açısından zorluklar (spastisite, gövde dengesini korumada zorlukla sonuçlanan üst SCI ve/veya üst ekstremitelerde sınırlı kontrol, obezite).
- Üretraya bağımsız olarak ulaşamama (kadınlarda daha yaygın olup, pelvisin eğilmesi ve hareket zorluğuna neden olan diğer tüm faktörlerle birleşir.)
- Üretral yaralanmalar (stenoz, fistüller, hiperestezi), üretral ağrı.

Bu durumlarda yaklaşım dikkatli bir değerlendirme gerektirir; bazılarında kontinan sistostomi bir seçenek olabilir. Genel prensip, karnın alt yarısının duvarına bağlanan efferent bir tüp yoluyla dolu mesanenin temiz

Tablo 1. Diversiyon kronolojik gelişim

Yıl	Yazar	Tarihi olay
1851	Simon (1)	İlk üriner diversiyon
1878	Smith (12)	İlk doğrudan üretrointestinal implantasyon
1892	Maydl (13)	Trigonun tamamının sigmoide implantasyonu
1896	Fowler (14)	İlk antireflüks üreterointestinal implantasyon
1911	Coffey (15)	İlk başarılı antireflüks üreterointestinal implantasyon
1951	Leadbetter (16)	Reflü ve stenozu önleyen ilk üreterointestinal implantasyon

aralıklı kateterizasyon (TAK) ile kolay bir şekilde boşaltılmasına izin vermektir. Sistostomiden herhangi bir sızıntının olmaması kontrol edilir ve bu, rezervuarın kapasitesi ve kompliansın geri dönüşü ile ilişkilidir. Bu, özellikle üst ekstremitelerde herhangi bir işlev bozukluğu (omurilik travması) olduğunda hasta adaylarının dikkatli seçilmesini gerektirecektir (18-20).

Hastanın değerlendirilmesi preop dönemde esastır ve hastanın motivasyonunu, giyinme ve soyunma yeteneklerini, planlanan stoma bölgesinde kateterizasyon yeteneğini ve mevcut rahatsızlığına karşı zaman toleransını içermelidir. Çok ciddi bilişsel güçlükler olması durumunda, eğer ciddi bir üst ekstremitte disfonksiyonu mevcutsa veya hastanın uyumu imkansız ise kontinan diversiyon endike değildir. Böbrek fonksiyonunun bozulması da kontinan diversiyonlar için bir rezervuar barındırması nedeniyle kontrendike olabilir (17, 21).

Nöroürolojide, heterotopik kontinan neo-rezervuar için teknikler (örneğin Koch pouch, Benchekroun, Mainz, Miami pouchları) başlangıçta nadiren kullanılır. Bunlar VUR hastalarına, mesane geniş olmasına rağmen native üretradan idrar kaçırma sorunu yaşayanlara veya mesane boynunun kapatılmasının gerekli olacağı durumlarda (örn. üreterovajinal fistül) bu hastalara önerilebilir.

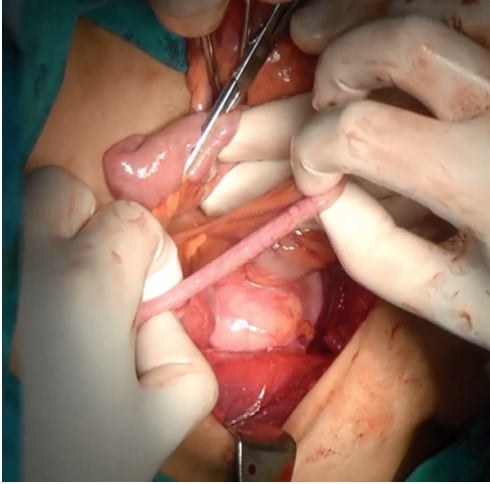
Farklı diversiyon türlerinin sonuçları:

Seriler çoğunlukla retrospektif olup (LOE 3) genellikle kombine edilmiş birkaç tekniği içerir. Kateterize edilebilir tüpün sağlam veya genişletilmiş mesaneye nüfuz edebilmesi ve ameliyat öncesi değerlendirmede hasta-

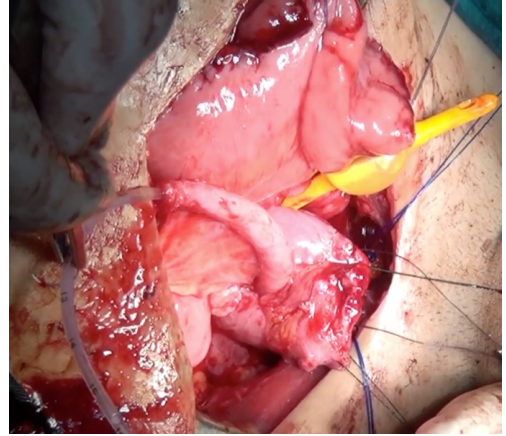
nın bu uygulamayı yapabilme kabiliyetinin olması gerekir. Self kateterizasyonu kolaylaştırmak için tüpün yolu doğrudan olmalıdır. Teknikler iki ana kategoride gruplandırılabilir: anti-reflü sistemle implante edilen basit tüpler ve bağırsak loop invajinasyonları.

a) Basit tüpler: Tüp şeklinde veya tüp şekline getirilebilen vaskülarizasyonu korunmuş bir otolog yapının kontinan, kateterize edilebilir hale getirmek için kullanılabilen bir anatomik şeklidir (21). Kullanımı en basit olan iki yapı şunlardır:

- **Apendiks:** Mitrofanoff (Şekil 1) prosedürüne göre trans-apendiküler sistostomi uzun zamandır en çok kullanılan teknik olmuştur. Özellikle çekal cuff çıkarılmasıyla daha fazla uzunluk elde etmek için farklı modifikasyonlar önerilmiştir.
- **Kısa, yeniden şekillendirilmiş bir bağırsak bölümü** (ince bağırsak, daha az sıklıkla sigmoid veya sağ kolon). Yang ve Monti basit veya double monti tekniği ve double tüpten kaçınarak uzunluk kazanmak için tek pedikülde tanımlanan iki spiral fleple oluşturulan Casale'ye (Şekil 2) göre değiştirilmiş Yang-Monti tekniği.
- **Daha uzun yeniden şekillendirilmiş bağırsak bölümü:** Kliniğimizde tanımladığımız ONEM conduit 8 cm bir barsak segmentinden oluşturulan 17-19 cm bir tüp oluşturulabilen bir yöntemdir. Özellikle tekerlekli sandalyeye bağımlı obez ve erişkin nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunda kontinan kutanöz diversiyon yapılacaksa tercih edilebilecek bir diversiyondur (Şekil 3). Her iki 5 cm lik distal

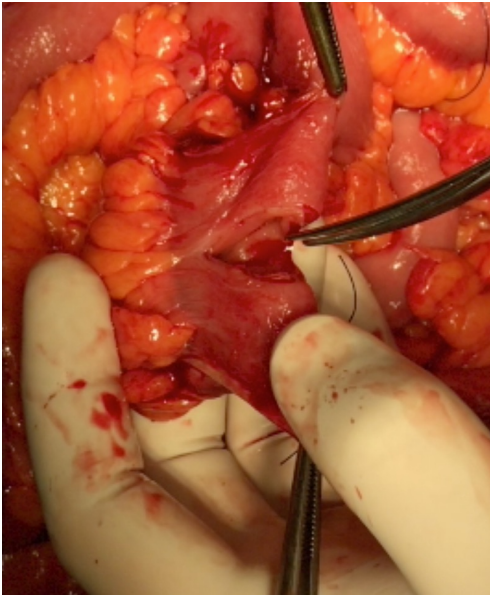


1a

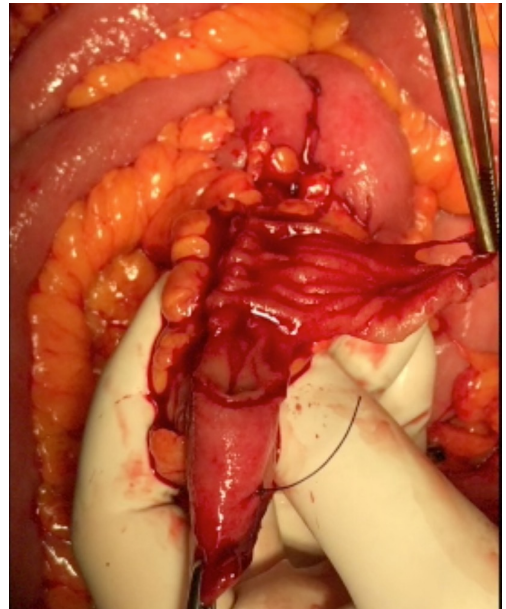


1b

Şekil 1. Mitrofanoff apendikovezikostomi. 1a: Apendix'in hazırlanması **1b:** apendix'in mesaneye submukozal tünel ile anastomoz yapılmış hali ve augmentasyon için açılmış mesane ve hemisferik ileal segment.

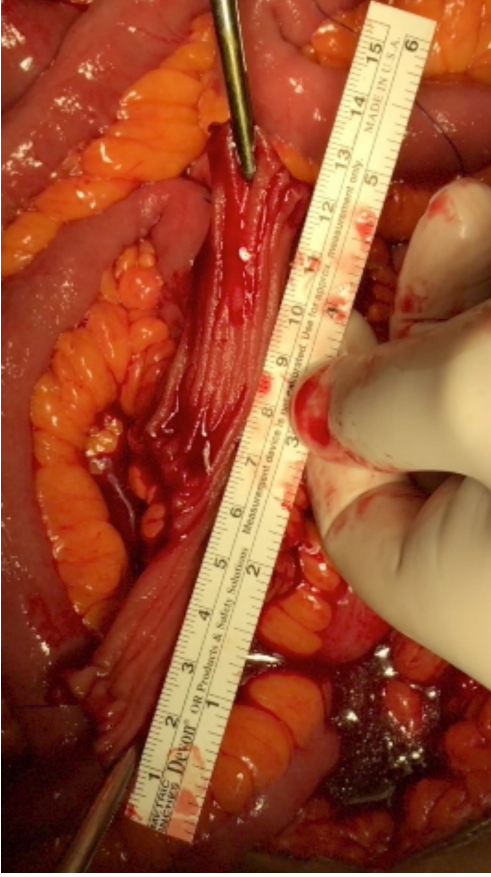


2a

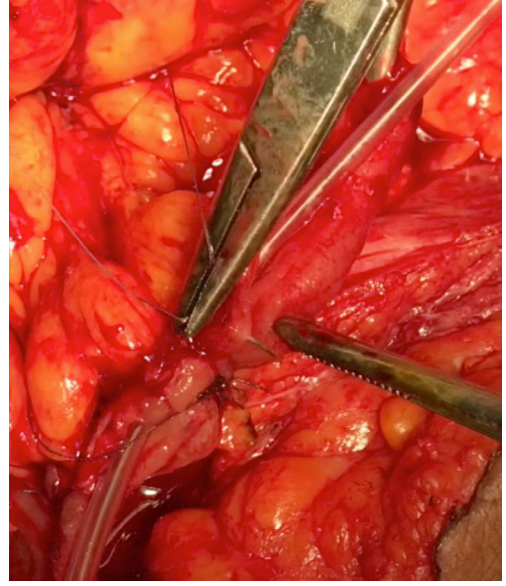


2b

Şekil 2. Casale (spiral mont) tüp; 2a,b: Spiral flaplerin hazırlanması, 2c: spiral montinin açılmış hali, 2d: 14 Fr kateter üzerinden tubularize edilmesi ve yaklaşık 12 cm uzunluğunda bir tüp oluşturulması.



2c



2d

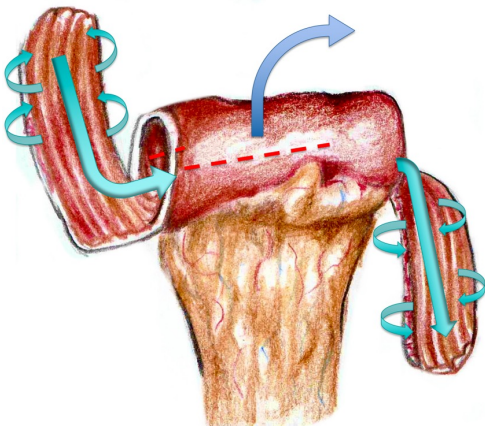
Şekil 2. Casale (spiral montin) tüp; 2c: spiral montinin açılmış hali, **2d:** 14 Fr kateter üzerinde tubularize edilmesi ve yaklaşık 12 cm uzunluğunda bir tüp oluşturulması.

ve proksimal ucunda mezenter olmayışı mesanede antireflü için oluşturulan tünelin daha uzun olmasını ve mezentersiz bir tüneli sağlarken ciltteki anastomozda fasyayı geçtikten sonraki kısmı da mezentersiz olması tüpün cilde çok daha rahat yaklaştırılmasına olanak sağlamaktadır.

ONEM conduit ile hastanemizde yaptığımız 10 vakanın %95 inde stomal stenoz ve ya inkontinans oluşmazken bir hastada stomal inkontinans saptanmıştır. Bu hastaya intrave-

zikal olarak tünel altına dextranomer enjeksiyonu yapılmış ve kuru kalması sağlanmıştır (22). Diğer yapılar, özellikle çocuklarda daha anekdotsal bir şekilde kullanılmıştır: çekum ve apendiks monoblok, mesane, mide, distal üreter, Meckel divertikülü veya prepusyal veya klitoral cilt (18, 23-28).

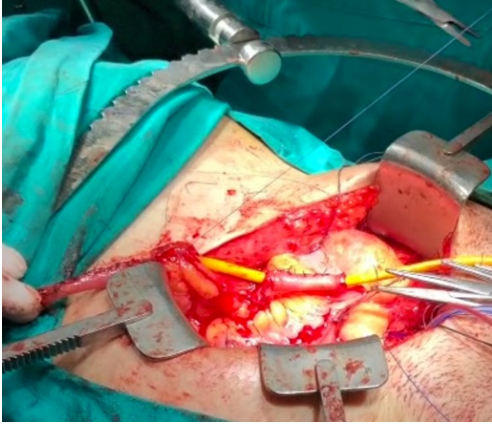
Çoğu yazara göre tüpün kontinansı, native mesaneye implantasyon ile veya VUR için üreteral reimplantasyonda kullanılabenzer bir submukozal yol aracılığıyla ve mesane kapasitesini artırmak için augmentasyon ile sağlandı. Submukozal yol uzunluğu en az



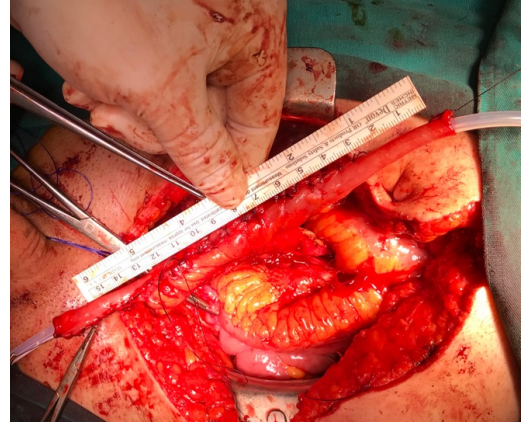
3a



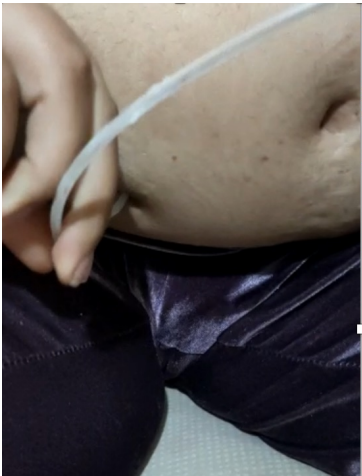
3b



3c



3d



3e

Şekil 3. ONEM Conduit; 3a,b: Şematik çizimi, toplam 8 cm ileum izole edilerek her iki ucundan spiral flapler hazırlanır. Ortada kalan 5 cm lik kısmı antimezenenterik yarısı 14 Fr kateter üzerinden eksiz edilir (**3c**) ve tüpleştirilerek şekil 3d deki ONEM conduit elde edilir. **3e:** Hastanın oluşturulan stomadan TAK yapması.

2 cm olmalı ve tüpün çapına uyarlanmalıdır (çapın iki ila üç katı) (20). Posterior veya posterolateral mesane flebi (supratrigonal sistektomi durumunda tutulur), tüpün mesaneye daha sağlam bir şekilde implantasyonuna izin vermelidir (29). Sistoplastiye doğrudan implantasyon da rapor edilmiştir. Kutanöz anastomoz karnın alt yarısında, göbek bölgesinde veya sağ veya sol iliak fossaya yapılır. Üst ekstremitede fonksiyonel kısıtlılık bulunan hastalarda ameliyat öncesi stoma yerinin belirlenmesi önemlidir. Seçilen bölge, hastanın yeteneklerine ve kendi kendine kateterizasyon sırasındaki pozisyonuna (sandalyede otururken, sırtüstü yatarken, diğer pozisyonlar) göre seçilir. Seçilen bölge karın bölgesinin alt yarısındaki yapılabilecek bazı cerrahi işlemlerin erişimine izin vermelidir (30-32). Çoğu yazar, orifis ağzındaki stenozu en aza indirmek için tüpün distal ucuna bir deri flebinin yerleştirilmesini önermektedir. V, VQZ flep gibi çeşitli teknikler önerilmiştir (33, 34). Ancak şu anda yayınlanan sonuçlar herhangi bir teknikle darlık riskinin önlendiğini doğrulanmamıştır.

Aşağıdaki tabloda stoma kotinansı ve komplikasyonları açısından sonuçlar özetlenmiştir. Kontinans, stomaların genel olarak %75 ila %100'ünde elde edilir. Yedi çalışma, mesanenin otonom boşaltılmasında, kontinansın ve sex hayatının iyileşmesi sonrasında hayat kalitesinde anlamlı derecede iyileşme olduğunu göstermiştir (19, 29, 31, 32, 35-37).

Kontinan kutanöz diversiyonların genel bir fonksiyonel sonuçlarıyla birlikte genel bir özeti Tablo II'de özetlenmiştir.

Stoma komplikasyonlarının (%16-60) çoğunlukla basit bir dilatasyonla tedavi edilebilen stenozdan kaynaklanmaktadır. Birçok yazar bu komplikasyonun en sık ameliyatı takip eden yılda ortaya çıktığını vurgulamaktadır (44). Ancak Liard ve ark. 20 yıllık takiplerinde yüksek (%65) tekrar müdahale oranı bildirdiler (52). Çoğu yazar için tüp kontinansı ile ilgili komplikasyon oranı, kullanılan segment apendiks veya yeniden modellenen bağırsaklar olduğunda Yang-Monti'ye göre daha düşüktü (LOE3). Ancak bu iki plastisitinin komplikasyon oranları birbirine eşit gibi görünmektedir. Sadece Narayanaswamy ve arkadaşları, kateterizasyon zorluğu ve yeniden müdahale açısından Yang-Monti tüpünü apandis tüpüne göre daha yüksek orana sahip olduğunu bildirmişlerdir (51). Bu çalışmadaki Monti tüpleri vakaların %68 (17/25)'inde double tüptü ve komplikasyonların çoğu stoma stenozu ile ilgili değildi, iki hemi-tübün bağlantı bölgesi ile ilişkiliydi. Bu nedenle bu uzatma yönteminin dikkatli kullanılması gerektiği görülmektedir. Tüp uzunluğu ile ilgili bir sorun varsa, Casale tarafından önerilen yöntem, tüp üzerinde bir anastomozun veya iki tüpün birleşim yerinde bükülmüş bir yolun önlenmesi gibi teorik bir avantaja sahiptir (55).

Stomanın umbilical anastomoz bölgesi, stoma stenozunun sıklığının artışı ile ilişkili olabilir (24, 49). Umblikusun daha zayıf vaskularizasyonu bir açıklama olarak öne sürülmüştür (49). Ancak bu konudaki çalışmalar daha yeni olan çalışmalar ile çelişmektedir (29).

Tablo II. Kontinan Kutanöz Diversiyonlar ve Fonksiyonel Sonuçları

Yazar	Yıl	LOE	n (nörojenik mesane)	Takip süresi (ay)	Teknik	Fonksiyonel kontinans (%)	Stoma komplikasyonu (%)	Stomak operasyon gerekliliği
Wille ve ark. (38)	2011	3	? 11	20 (ortanca)	Mitrofanoff (robot-yardımlı)	100 (başlangıçta 91)	27	3
Spahn ve ark.(39)	2010	3	6	68	Mitrofanoff 8 ileal intussusepsiyon valv 9	100 (başlangıçta 82)	23	7
Nguyen ve ark. (40)	2009	4	Toplam 10 hasta	14.2 (ortanca)	Mitrofanoff (9 robot-yardımlı)	100 (başlangıçta 70)	30	2
Vian ve ark. (41)	2009	3	32	21.6	Mitrofanoff 17	86	33	11
Welk ve ark. (42)	2008	3	67 (?)	28	Mitrofanoff 54 Ileovesicostomy 13	94	26	13
Mhiri ve ark. (43)	2007	3	20(28)	53	Mitrofanoff	100	13	3
Karsenty ve ark.(29)	2007	2	13(13)	44	Mitrofanoff 7 Yang-Monti 6	100	0	0
Touma ve ark. (37)	2007	3	12(12)	33	Casale	100	17	0
Franc-Guimond ve ark. (34)	2006	3	12(12)	18	Mitrofanoff	100	8	8
Thomas ve ark. (44)	2006	3	78 (62)	28,4	Mitrofanoff:33 Yang-Monti: 30 Mesane: 16	98	23	8
Castellan ve ark. (27)	2005	3	135 (100)	38	Mitrofanoff 74 Yang-Monti 45 Mide tüp 8 Meane tüp 2 Meckel tüp 1	NP	23,5	8
Blaivas ve ark. (45)	2005	3	98(15)	108	NP	87	42	16
Chulamorkodt ve ark. (46)	2004	3	54 (48)	30	Mitrofanoff 47 Yang-Monti 7	95	16	NP
Barqawi ve ark. (47)	2004	3	109 (60)	46	Mitrofanoff 114 Yang-Monti ileac 21 Ureter 11 Others 5	92	36	NP

Tablo II. Kontinan Kutanöz Diversiyonlar ve Fonksiyonel Sonuçları-Devamı

Lemelle ve ark. (48)	2004	3	46(32)	64	Mitrofanoff 23 Yang-Monti 18	96	46	NP
Walsh ve ark. (31)	2004	4	6(6)	44	Mitrofanoff 3 Hemi Kock 2	NP		NP
Zommick ve ark. (19)	2003	3	1(21)	59	Mitrofanoff 7 Hemi Kock 2 Kock 6 Indiana 2	70	11	NP
De Ganck ve ark. (49)	2002	3	53(45)	32	Mitrofanoff 45 Yang-Monti 8	90	36	NP
Cain ve ark. (24)	2002	3	31 (15)	41	Mesane	100	45	NP
Tekant ve ark.(35)	2001	4	46(11)	28	Mitrofanoff 38 Yang Monti 6	86	19,5	NP
Kochakarn ve ark. (50)	2001	4	12(12)	12	Mitrofanoff 10 Yang Monti 2	100	NP	NP
Narayanaswamy ve ark.(51)	2001	4	92 (21)	30	Mitrofanoff 69 Yang Monti 25 (17 çift, 8 tek)	NP	Appendix 26 Yang Monti 60	NP
Liard ve ark.(52)	2001	4	23(22)	240	Mitrofanoff 20 Mesane flap 2 Ureter 1	75	39	65
Harris ve ark.(53)	2000	4	31/50	51	Mitrofanoff	96	16	16
Cain ve ark.(54)	1999	4	69/100	48	Mitrofanoff 57 Yang Monti 22 Mesane tüp 21	98	20	Appendix 21 Yang Monti 10 Mesane tüp 29
Mollard ve ark.(18)	1997	4	56(46)	120	Mitrofanoff 48 Distal ureter 8	92	16	NP
Sylora ve ark.(30)	1997	4	7(7)	NP	Mitrofanoff 5 Yang-Monti ileac 2	86	14	NP

b) Diğer kontinan üriner stoma türleri:

Teknikler son derece çeşitlidir. Burada iki teknik yaklaşım genel olarak özetlenebilir:

- İnvajinasyonlu valfler (Koch pocket, Benchekroun, Mainz), buradaki kontinans mekanizması, neo-rezervuarda biriken idrar aracılığı ile invagine valfin düzleşmesine bağlıdır;
- ileal-çekal rezervuarlar, ileumun bir kısmının ve ileal-çekal valfin kontinans mekanizması olarak kullanıldığı rezervuarlar (Indiana poşu (Şekil 4), Charleston poşu, Miami poşu)
- Karındaki kılız bir bölgeden cerrahi olarak kaldırılan, tüp haline getirilen ve ön karın duvarından doğrudan mesaneye geçirilen pediküllü kutanöz flebin kullanıldığı yeni bir teknik (Daoud tekniği) (56).

Literatürdeki veriler bir stoma tipinin diğerlerine üstünlüğü konusunda bir tespit yapılmasına izin vermemektedir. Ancak apendiks kullanan stomalarda kateterizasyon zorlukları daha az, metal zımba (stapler) kullanılarak yapılan stomalarda taş oluşumu riski daha yüksek görünmektedir (57). Birkaç yazar spesifik olarak nörolojik hastalardaki sonuçları da bildirmiştir (32, 45, 56, 58-62). Stomanın kontinans oranları %63-100 arasında değişmektedir. Stoma komplikasyon oranları %10-23 arasındadır.

Mesane çıkımı yönetimi; prospektif çalışmalar eksik olmasına rağmen, retrospektif analizlerden elde edilen kanıtlar, benzer morbiditeye sahip olmakla birlikte, mesane boynu kapatma ile kombine edilmiş kontinan diversiyonunun fonksiyonel sonuçları açık mesane boynu ile kombine edilmiş kontinan diversiyona göre daha üstün olduğunu gös-

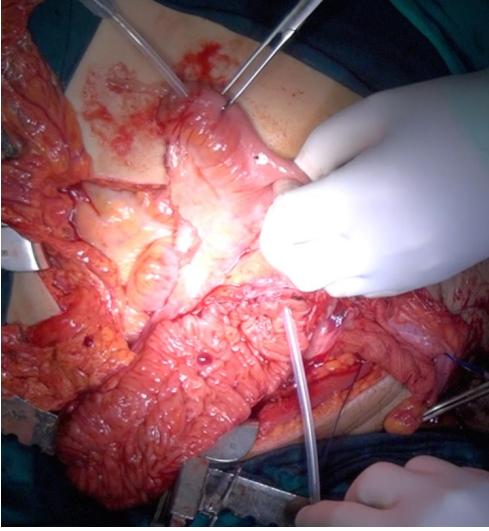
termektedir (63). Başka bir seride mesane boynu kapatılması ve kontinan vezikostomi sonrası primer kontinans oranının %82 olduğu bildirilmektedir (39). Ancak her iki seri de heterojen bir hasta popülasyonunu rapor etmektedir.

Tavsiye ve Öneriler

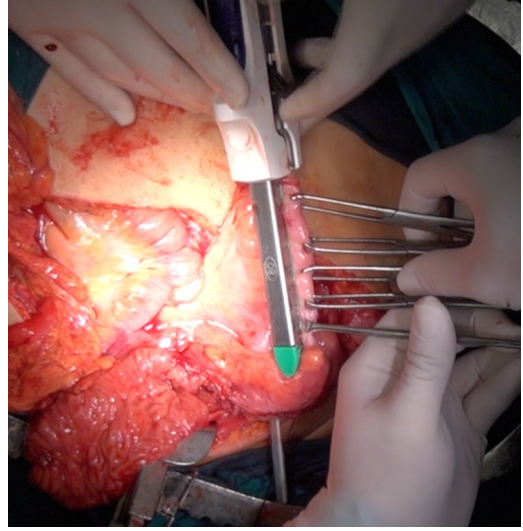
- Sistostomi endikasyonu, hastanın kateterizasyon yeteneklerini tahmin etmek için ürolog ve nörolog veya eğitim doktorunun yanı sıra stomaterapi hemşireleri veya mesleki terapistlerin de dahil olduğu multidisipliner bir değerlendirmeyi gerektirir
- Kontinan kutanöz diversiyon gerçekleştirmek için apendiks kullanılması çocuklarda standart yöntemdir, ancak yetişkinlerde çok az uzun vadeli veri mevcuttur. Apendiks kısa bir mezentere sahip olabilir, bu nedenle yeniden yapılandırılmış bir ileal segmente sıklıkla ihtiyaç duyulur.
- Hasta apendektomi geçirmişse, ince bağırsağın bir bölümünün kullanılması biraz daha zayıf kısa vadeli sonuçlarla öne-rilebilir.
- Çeşitli prosedürlerin uzun vadeli sonuçları hakkında daha iyi fikir sahibi olmak için kontinan sistostomi sonrası uzun dönem takip gereklidir.

B) Non-Kontinan Kutonöz Üriner Diversiyon

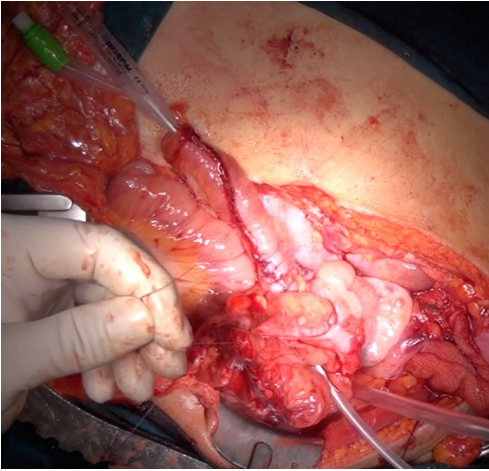
Non-kontinan kutonöz üriner diversiyon, idrarı yönlendirmek için kullanılan ve inkontinansın devam ettiği yani idrar akışının sürekli olduğu ve idrarı toplamak için deriye yapışan



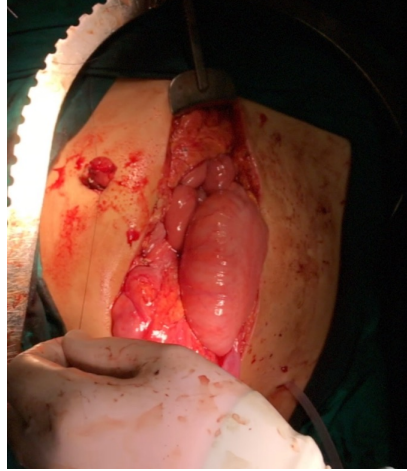
4a



4b



4c



4d

Şekil 4. İndiana augmentasyon: Çıkan kolon mesaneye augmentasyonu (**3a:** açılmış çıkan kolon ve ileoçekal valv) için kullanılırken Terminal ileum kontinan kutanöz diversiyon için kullanılır. **3b:** Terminal ileumun kontinan kutanöz diversiyon için stappler ile hazırlanması. Kontinans ise doğal ileoçekal valv ile sağlanır. **3c:** Hazırlanmış efferent tüp. **3d:** İndiana efferent tüpünün cilde ağızlaştırılması.

bir araç gerektirdiği durumlarda kullanılan tüm yöntemleri ifade eder. Nörojenik mesane bağlamında bu diversiyonlar, düşük mesane basıncının elde edilmesini ve üst üriner sistemin korunmasını mümkün kılar. Bu tip cerrahi, diğer tedavilerin yardımcı olmadığı hastalarda nörojenik mesaneye (ve alt üriner sistemin konjenital anomalileri) bağlı birçok komplikasyon için son seçenektir. Bununla birlikte, bazı nörolojik hasta gruplarında ve dirençli nörojen mesane tedavisinde üriner diversiyon tekniklerinin yerini büyük oranda augmentasyon sistoplastisi almıştır. 1998-2005 yılları arasında spina bifidalı hastalara ilişkin ABD ulusal veri tabanının analizine göre, üriner diversiyon ile tedavi edilen 772 hastanın aksine, 3.403 hastanın augmentasyon sistoplastisi ile tedavi edildiğini gösterdi. Üstelik, üriner diversiyon uygulanan hastalar daha fazla sağlık hizmetine ihtiyaç duyuyordu; hastanede kalış süreleri daha uzundu, toplam ücretler daha yüksekti ve taburcu olduktan sonra evde sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanılıyordu (64).

Nörolojik sfinkter bozuklukları olan hastalarda non-kontinan kutanöz üriner diversiyonlar için dört teknik tanımlanmıştır. Sıklık sırasına göre bunlar; ileal konduit üriner diversiyon, ileovesikostomi, sistostomi ve kutanöz üreterostomidir.

İleal konduit üriner diversiyon

İleal konduit üriner diversiyon, mesane disfonksiyonu olan nörolojik hastalarda en sık uygulanan derivasyon türüdür. Amaçlanan stoma bölgesinin ameliyat öncesi konumu çok önemlidir ve hastanın ana pozisyonuna (tekerlekli sandalye veya yatak) göre uyar-

lanmalıdır; Stoma bölgesine erişim kolay olmalıdır. İleal segment stazın önlenmesi için mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır (65). Bu tekniğin, jejunal loop'un bir bölümünün çıkarıldığı ve abdomenin sol tarafına stomanın yapıldığı bir çeşidi vardır. Bu teknik pelvis minöre radyoterapiden sonra önerilebilir, eğer ileum bozulmuşsa ve metabolik bozukluğu (jejunal konduit sendromu: hiperkalemi, hiponatremi, hipokloremi, asidoz) önlemek için kısa bir loop kullanılması gerekiyorsa (yaklaşık 10 cm) önerilebilir.

Nörolojik hastalarda laparoskopi ve robot yardımcı laparoskopi ile ileal konduit üriner diversiyon tarif edilmiştir (66-70). Hastalar prosedürden fayda görüyor gibi görünse de bunun orta ve uzun vadede doğrulanması gerekmektedir (71). Donör üreterinin gerilimsiz bir üreteroileal anastomoz elde edemeyecek kadar kısa olduğu nörolojik transplant alıcılarında da konduit diversiyon yoluyla üretero-üreterostomi tarif edilmiştir (72). Ortalama 5,3 yıllık takipte greftlerin sağlıklı kalma oranları %83 idi.

Bazı nörolojik hasta serileri erken ve geç komplikasyonların başlangıcını belirlemek için değerlendirilmiştir (71, 73-78). Yakın zamanda tanıtılan Clavien sistemini kullanan ilk çalışma, bir dizi multipl skleroz hastası (n=53) üzerinde raporlandı; bunların %43'ünde minör komplikasyonlar (Clavien derece I-II) ve %11'inde majör komplikasyon (derece III-IV) gelişti (79). Uzun bir süre boyunca (20 yıla kadar) üriner diversiyon sonrası üst üriner sistem morfolojisini ve böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için çocukların erken serileri değerlendirilebilir (2, 80-84). Komplikasyonlara rağmen, hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda hastaların yaşam kalite-

sinde önemli iyileşmeler kaydedildi (2, 71). Ancak ikincisi, genel QOL'nin değil, yalnızca üriner problemlerin neden olduğu sınırlamalar ve kısıtlamalarla ilişkili QOL yönlerinin iyileştirildiğini belirtti.

Ölüm oranının %0-3,4 arasında olduğu tahmin edilmektedir. En yaygın erken komplikasyon bağırsak obstrüksiyonudur (%4-12,6), genellikle uzun süreli bağırsak drenajından sonra geri dönüşümlüdür (71, 73, 74, 76, 78). Gastrointestinal fistül riski de dikkate alınmalıdır (%0-3,3). Enterosistoplastiye gelince, mevcut eğilim nazogastrik tüp drenaj süresini birkaç saate indirmeye çalışmaktadır (85). Karşılaşılan en sık tıbbi komplikasyonlar (%3-8) ateşli idrar enfeksiyonları ve tromboembolizmdir (%2-3). Diğer önemli komplikasyonlar arasında şunlar yer almaktadır: hastaların %0,3-3,4'ünde yaklaşık on gün süreyle üreter kateteri yerleştirilerek önlenilen idrar fistülü. Bu komplikasyon daha sonra üretero-ileal anastomoz darlığı için bir risk faktörü olabilir.

Uzun süreli bağırsak obstrüksiyon riski %5-7 arasında değişmektedir. Kısa bağırsak segmenti kullanıldığında bile, bazı hastalarda yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyebilecek geçici kabızlık veya ishal görülebilir (86). Yerinde bırakılan mesaneyi etkileyen komplikasyonlar. Mesane disfonksiyonu olan nörolojik hastaların özel endikasyonu için, birkaç yazar potansiyel morbid cerrahiye önlemek amacıyla sistektomi yapılmamasını önermiştir. Şu anda bu, birkaç nedenden dolayı tartışmalıdır:

- Kullanılmayan mesanede pyosistis oluşma riski vardır (%21-50) (73, 74, 78, 87). Konservatif tedavilerin denendiği durumlarda bile (antibiyoterapiyle ve-

ziküler irrigasyonu birleştirmek) yüksek oranda ikincil sistektomi gerekli olur (2, 74, 81). Kadınlar için cerrahi bir alternatif, etkili gibi görünen vajino-vezikostomidir (75, 81, 88).

- Kullanılmayan mesane sıklıkla enfekte olur ve özellikle omurilik yaralanması veya multipl sklerozu olan hastalarda "irritatif tahriş" oluşabilir (74, 89).
- Nörojenik hastalarda mesane neoplazisi riski daha yüksektir; temel risk faktörleri uzun süreli kalıcı kateterizasyon (8 yıldan fazla), mesane taşları ve sigara kullanılmasıdır (90-92). Üstelik sistoskopi-biyopsi ile tarama etkili değildir (93, 94).
- Sistektomi tekniğindeki gelişmeler (belirgin şekilde laparoskopik sistektomi) ilgili morbiditeyi önemli ölçüde azaltmıştır (71, 95). Supratrigonal sistektomi erkeklerde prostatı koruyarak ve herhangi bir genital ve cinsel komplikasyonları önleyerek yapılabilir.

Üst üriner sistem komplikasyonları:

Orta ve uzun vadede üretero-ileal anastomoz stenozu ortaya çıkabilir. Bu, üst üriner sisteme çok zarar verir ve düzenli izleme gerektirir. Güncel serilerde 10 yıl içinde vakaların %2-7,8'inde görülür (73-78). 10 yıldan fazla takip edilen vakalarda %16,5-50 arasında darlık bulgusu esasen erken pediatrik serilerdekilerle aynıdır (2, 80-84). Üst üriner sistem ve böbrek fonksiyonundaki bozulma esas olarak üretero-ileal anastomoz stenozu ile ilişkili gibi görünmektedir, fakat aynı zamanda uzun ileal greft ve piyelonefrite yol

açan stomal stenoz ile de ilişkili görünmektedir (80). Üretero-ileal anastomozun kötü işleyişi durumunda, bazı yazarlar anastomozun daha ileri cerrahi onarımından önce endoskopik dilatasyon yapılmasını önermektedir (77, 96-98). Fakat cerrahi yaklaşım referans tedavi olmaya devam etmektedir (98).

Bu hastalarda üst üriner sistem taşı riski (%3-31) her zaman mevcuttur (üretero-ileal anastomoz stenozu olmasa bile) Hasta takibi, herhangi bir taş oluşumunu tespit etmek ve zamanında tedavi uygulamak için üst üriner sistemin düzenli olarak taranmasını içermelidir. Kronik bakteriüri sık görülür ancak asemptomatikse tedavi edilmemelidir. Gereksiz antibiyotik uygulanmasından kaçınmak için hem hastalar hem de ilgili hekimler bilgilendirilmelidir. Bununla birlikte, ateşli enfeksiyon riski uzun vadede devam eder ve üretero-ileal stenoz (%12-%34) tarafından tetiklenebilir (73, 74, 77, 78).

Stoma komplikasyonları

Bunlar nispeten siktir (%18,6-30) ve çeşitlidir (74, 77, 78). Peristomal herniasyon riski en sık bildirilen risktir (%7,7-10 arasında). Stoma stenozu da meydana gelebilir. Obez hastalarda stoma komplikasyonlarının daha sık ortaya çıktığı görülmektedir (99).

Bazı hastalar, genellikle çocukken ameliyat olmuş ve daha sonra kontinan sistemi iyileşen veya kontinan olmayan üriner diversion komplikasyonları yaşayan erişkinler, diversionun kaldırılmasını isteyebilir (100-104).

İleovesikostomi

Bu teknik ilk kez 1957'de Cordonnier tarafından miyelomeningoseli olan üç çocuğun

tedavisi için tanımlandı (105, 106). Teorik avantajları göreceli basitliği, üreterde diseksiyon ve sütür olmaması, dolayısıyla üreteral komplikasyonları önlemesi ve mesanenin bütünlüğünü yeniden sağlama potansiyelidir (107). Ameliyat, ileoçekal valfin yaklaşık 15 ila 20 cm proksimalinden 10 cm'lik ileal segmentin çıkarılmasından oluşur. Segmentin bir tarafı mesanenin kubbesine, diğer tarafı iliak spine ile umblikus arasındaki düzlemin orta hizasında cilde anastomoz edilir. Rezervuar hacmini ve olası idrar durgunluğunu azaltmak için parsiyel sistektomi yapılır. Veziko-ileal sütürden önce ileumun basit kısmı detübülerizasyonu (108) veya ileumun kısmi detübülerizasyonu ile ilişkili mesane üzerinde modifiye bir Boari flebi oluşturulması ile cerrahi varyantlar tanımlanmıştır (107, 109-112). Bunlar ileal segmenti azaltarak drenajı iyileştirir. Laparoskopik ileovesikostomi mümkün gibi görünmektedir ve robotik ileovesikostomi tarif edilmiştir (113, 114). Küçük, retrospektif karşılaştırmalı bir çalışma, komplikasyonlar açısından açık cerrahi grubuyla benzer sonuçlar bildirmiştir, ancak robotik grupta daha az kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış eğilimi kaydedilmiştir (115, 116).

Özellikle kadınlarda ileovesikostomi ile ilgili sorunlardan biri, rezidüel idrar kaçağını önlemek için ileri cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmasıdır. Tüm yazarlar bunun ameliyat süresini önemli ölçüde uzattığı konusunda hemfikirdir. Bu ileri cerrahi, mesane boynunun kapatılmasını veya subüretral askı yerleştirilmesini içerebilir. Bazı yazarlar gerektiğinde bu ameliyatın daha sonra yapılmasını önermektedir (108).

Erken komplikasyonlar bu hastaların altta yatan ve genellikle kötü olan sağlık durumla-

rı ile ilişkilidir. Yayınlanan serilerde ameliyat sonrası mortalite vakası bildirilmemiştir (105, 107-112, 115-120). Diğer erken komplikasyonlar hastaların uretral kontinansını sağlamak için yapılan ameliyatın kötü sonuçlarına bağlıdır. Bu tip problemi olan hastaların ileal divertiyon ile sistektomiye başvurma olasılıkları en yüksektir (%3-6) (107, 117).

Geç komplikasyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Bugüne kadar sadece bir serinin beş yıldan fazla takibi vardır (120). Özellikle kronik üst sistem enfeksiyonları ve taş oluşumuyla ilişkili komplikasyon oranlarındaki azalmaya rağmen, bu serideki hastaların hiçbirinin komplikasyonsuz kalmadığına dikkat edilmelidir (119). Bugüne kadarki en büyük seriler aynı zamanda yüksek komplikasyon oranlarını (%74'e kadar) bildirmektedir, ancak bu oranlar ameliyat öncesi oranlarla karşılaştırıldığında azalmıştır (117). En sık görülen yeni yan etkiler, stoma stenozu veya ileovezikal anastomoz ile ilişkili yetersiz boşalma gibi görünmektedir. Yalnızca bir grup yazar, hastaların yaklaşık %38'inde meydana gelen stoma ekipmanı ile ilgili sorunlardan özellikle bahsetmektedir (117). Renal veya veziküler taş oluşumu insidansı, bazı serilerde %25'e kadar çıkabilmektedir ve birçok yazar, etkilenen hastalarda taş hastalığı öyküsü bulunduğunu bildirmektedir (119).

Bu prosedürle en az beş yıllık ortalama takipte böbrek fonksiyonunun korunduğu görülmektedir (107-112, 117, 118, 121). Böbrek fonksiyonunda bozulma veya hatta ameliyat sonrası üreterohidronefroz vakası bildirilmemiştir. Uzun dönem takipli bir serideki iki hastada mesane tümörü geliştiği rapor edilmiştir (112). Tablo III'te ileovezikostomi serileri özetlenmiştir.

Vezikostomi

Vezikostomi 1957'de Blocksom tarafından tanımlanmış ve daha sonra Lapides tarafından detaylandırılmıştır (122, 123). Teknik, Retzius aralığına ulaşmak için transvers bir suprapubik insizyon yapılarak cilde anastomozlanmış bir mesane tüpü oluşturulmasından oluşur. Stoma, umblikus ile kesi yerinin ortasında yer alır. Temel avantajı, özellikle çocuklarda basitlik ve geri döndürülebilirliktir, akut ürolojik bir sorunu tedavi etmek için geçici cerrahiye öngörmeyi mümkün kılar (124-130). Pediatrik serilerde enfeksiyon semptomlarında iyileşme olduğu, hastaların %6-20'sinde mesane taşı ve %6-18'inde stoma stenozu görüldüğü rapor edilmiştir. Hidronefroz çoğu durumda iyileşti veya stabilize oldu. Ortalama 6-7 yıllık takiplerde son dönem böbrek yetmezliği oranı %6-18 arasında değişiyordu.

Günümüzde vezikostomi uzun vadede muhafaza etmek nadirdir. Lapides'in (6) uzun dönem sonuçları bu nedenle daha da ilginçtir. İki yıllık takipte hastalarında idrar enfeksiyonu yoktu, %16 drenaj zayıftı, %12 taş vardı ve böbrek fonksiyonu korunmuştu. Ancak 10 yılda, esas olarak taşlara ve tekrarlayan üst üriner sistem enfeksiyonuna bağlı son dönem böbrek yetmezliği ve mortalite rapor edilmiştir (6, 131). 20 yıla varan aralıklarla yapılan takiplerde kronik böbrek yetmezliği oranının %16,6 civarında olduğu görüldü (6, 122-132).

Son zamanlarda nörojenik mesanesi olan 10 çocuktan oluşan bir seride Mitrofanoff'a geçici bir alternatif olarak endoskopik kontrol altında perkütan buton vezikostomi yerleştirilmesi önerildi. Yazarlar prosedürün etkinliğini değil, yalnızca fizibilitesini tartışmaktadırlar (133).

Tablo III: ileovesikostomi serilerinin sonuçları

	LOE	n	Orta- lama takip (ay)	Re- operasyon (%)	Stoma sorun- ları (%)	Böbrek taşı (%)	Mesane Taşı (%)	Uretral konti- nans (%)	Post-op hid- ronefrozis (%)	Semptomatik İVE (%)
Zimmerman ve ark., 2011 (120)	4	7	26	40	0	0	0	60	0	16
Hellenthal ve ark., 2009 (119)	3	12	66	42	17	17	25	92	0	67
Tan ve ark., 2008(117)	3	50	26,3	54	38	2	6	72	0	10
Gauthier & Winters ve ark., 2003 (118)	4	7	37,4	NP	14	14	0	NP	0/7	1/7
Atan ve ark., 1999 (109)	3	15	23,2	NP	16	33	20	67	0	20
Gudziak ve ark., 1999 (111)	3	13	23	23	8	8	0	92	0	8
Leng ve ark., 1999 (112)	3	38	52	NP	13	10	5	NP	3	3
Mutchnik ve ark., 1997 (108)	4	6	12	1/6	1/6	0	0	6/6	0/6	0
Rivas ve ark., 1995 (110)	3	11	24	NP	NP	NP	NP	100	0	0
Schwartz ve ark., 1994 (107)	3	23	45	NP	21	0	0	NP	0	NP

Kutanöz üreterostomi

Kutanöz üreterostomi ilk kez 1960'larda spina bifidalı ve ciddi üst idrar yolu bozukluğu olan çocukları tedavi etmek için uygulandı (134, 135). Bu teknik aynı zamanda malformatif üropatileri (mesane ekstrofisi ve posterior üretral valf) tedavi etmek için de geliştirilmiştir (135-138). Bu prosedür sırasında, üreterler, araya giren gastrointestinal sistem dokusu kullanılmadan doğrudan cilde anastomoz edilir. Bu yalnızca ciddi üreter dilatasyonu durumunda mümkündür ve o zaman bile sıklıkla kronik stentlemeye ihtiyaç duyulur. Gastrointestinal rezeksiyon/anastomozun olmaması önemli bir morbidite ve mortalite kaynağını ortadan kaldırır. Sistektomi yapılmadığı takdirde iliak fossada, anterior-üst iliak spine'nin yaklaşık 3-4 cm uzağında iki kısa yan kesi yapılır. Doğrudan retroperitoneal erişim yapılır ve iki üreter psoas kasının iç sınırında veya iliak damarların üzerinde bulunur. Periüreteral bölgenin korunması ve üreterin mümkün olduğu kadar aşağıdan kesilmesi önemlidir. Üreter daha sonra kateterize edilir ve cilde kaldırılır. Stoma, üreterin cilde tutturulması veya sütüre edilmiş üreterin V şeklinde bir kutanöz insizyon (ince emilebilir iplik ile ayrı dikişler) üzerine spatüle edilerek yerleştirilmesiyle oluşturulur. Üreterokutaneostominin çeşitli varyantları tanımlanmıştır: Y-transüretero-üreterostomi, her iki üreterin tek bir stomaya implantasyonu ve tek bir üreterin implantasyonu (daha az fonksiyonel olan böbreğin üreteri, hatta nefrektomi). Kutanöz plastilerin kullanımı üreteral kateterizasyon ihtiyacını ortadan kaldırabilir (139).

Kutanöz üreterostomilerin komplikasyonları şu şekilde özetlenebilir: stomanın

stentsiz bırakılması durumunda kutanöz darlık, üst idrar yolu enfeksiyonları ve kateter çevresinde kireçlenme. Ayrıca sıklıkla çift stoma yapılması gerekmektedir. Yetişkinlerde, genellikle obstrüktif pelvik kanseri (mesane, uterus, rektum) olanlarda palyatif üriner diversiyon bağlamında ve nadiren nörolojik hastalarda kullanılmaktadır (135-140). Ortalama 8 yıllık takip ile uzun vadeli sonuçlarsa şu şekildedir: %8,7-11 arasında stenoz oranları, %6,6-10 arasında enfeksiyonlar ve %10-15,5 arasında taş oluşumu (138, 140). Kısa takip süreleri boyunca böbrek fonksiyonu korunmuştur ancak uzun süreli takip sırasında çocukların %26,6'sına kadar ölümcül son dönem böbrek yetmezliği meydana gelmiştir (137).

Bu teknik artık mesane disfonksiyonu olan nörolojik hastalarda neredeyse hiç kullanılmamaktadır çünkü konservatif tedaviler (aralıklı kateterizasyon, ürolojik endoskopi) gelişmiştir ve spina bifidadan muzdarip veya alt idrar yolunda karmaşık malformasyonla başvuran çocukların sayısı giderek azalmıştır. Ayrıca yeni üriner diversiyon teknikleri geliştirilmiştir.

Öneriler:

- Nörojenik mesanesi olan hastalar için non-kontinan üriner diversiyon son seçenek olarak tercih edilmelidir.
- Bu bölgede daha sonra komplikasyon gelişme riski nedeniyle işlem sırasında mesanenin çıkarılması gerekir.
- Ürolojik fonksiyon bozukluklarında veya diğer işeme şekillerini engelleyen motor bir engel durumunda endike olabilir
- İleal konduit üriner diversiyon, aşağıdaki ameliyat öncesi ve perioperatif önlemler

alınırsa, non-kontinan üriner diversiyon için en iyi uzun vadeli sonuçlara sahiptir:

- Gerekirse tekerlekli sandalye testiyle stoma bölgesi için en uygun konumun ameliyat öncesi belirlenmesi.
- Kısa bağırsak segmentinin kullanılması (maksimum 10 cm).
- Üreterlerin minimal diseksiyonu.
- İleovesikostominin iyi sonuçlarına ilişkin çeşitli raporlar mevcuttur, ancak orta vadeli sonuçların uzun vadede doğrulanması gerekmektedir. Yaşam kalitesi çalışmaları da yapılmalıdır
- Vezikostomi yararlı bir geçici çözüm olabilir, özellikle çocuklar için
- Uzun vadeli komplikasyon oranı nedeniyle erişkin hastalarda kontinan olmayan üriner diversiyon için kutanöz üreterostomi kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Simon S. Thomas's Hospital. Ectropia Vesicae;(absence, of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parietes); operation for directing the orifices of the ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. *Lancet*. 1852;60:568-70.
2. Malek RS, Burke EC, Deweerdt JH. Ileal conduit urinary diversion in children. *J Urol*. 1971;105(6):892-900.
3. Zaayer E. Discussion: intra-abdominale Plastik. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1911;65:836.
4. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surgical Clinics of North America*. 1950;30(5):1511-21.
5. Maucclair P. De quelques essais de chirurgie expérimentale applicables au traitement de l'exstrophie de la vessie et des anus de nature complexe. *Ann Mal Org Génitourin*, 13: 1080. 1895;1081.
6. Lapidés J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *The Journal of urology*. 1972;107(3):458-61.
7. Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K. [The ileal neobladder]. *Urologe A*. 1987;26(2):67-73.
8. Light JK, Engelmann UH. Le bag: total replacement of the bladder using an ileocolonic pouch. *J Urol*. 1986;136(1):27-31.
9. Sinaiko E. Artificial bladder from segment of stomach and study of effect of urine on gastric secretion. *Surg Gynecol Obstet*. 1956;102(4):433-8.
10. KÖstner E. Total extirpation der prostata und blase. *Arch Kiin Chir*. 1891;42:858.
11. Hinman F. A critical study of the different principles of surgery which have been used in uretero-intestinal implantation. *Trans Am Assoc Genitourin Surg*. 1936;29:15-156.
12. Smith T. An account of an unsuccessful attempt to treat extroversion of the bladder by a new operation. *St Barth Hosp Rep*. 1879;15:29-35.
13. Maydl K. Ueber die Radikaltherapie der Ectopia vesicae urinariae. *Wiener Med Wochenschrift*. 1894;44:1297-301.
14. FOWLER GR. IMPLANTATION OF THE URETERS INTO THE RECTUM IN EXSTROPHY OF THE BLADDER, WITH A DESCRIPTION OF A NEW METHOD OF OPERATION. 1. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)*. 1898;115(3):270.
15. Coffey R. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine. *Journal of the American Medical Association*. 1911;56(6):397-403.
16. Leadbetter W. Consideration of problems incident to performance of uretero-enterostomy: report of a technique. *The Journal of Urology*. 1951;65(5):818-30.
17. Asayama K, Kihara K, Shidoh T, Shigaki M, Ikeda T. The functional limitations of tetraplegic hands for intermittent clean self-catheterisation. *Paraplegia*. 1995;33(1):30-3.
18. Mollard P, Gauriau L, Bonnet JP, Mure PY. Continent cystostomy (Mitrofanoff's procedure) for neurogenic bladder in children and adolescent (56 cases: long-term results). *Eur J Pediatr Surg*. 1997;7(1):34-7.
19. Zommick JN, Simoneau AR, Skinner DG, Ginsberg DA. Continent lower urinary tract reconstruction in the cervical spinal cord injured population. *J Urol*. 2003;169(6):2184-7.
20. Koyle M, Mingin G, Furness III P, Malone P. The Mitrofanoff (flap valve) principle: application in contemporary continent urinary and gastrointestinal reconstruction. *AUA Update Ser*. 2004;23:273-9.
21. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol*. 1999;161(4):1057-66.
22. Onem K KM, Resorlu B, Germiyanoglu R. Catheterizable Continent Cutaneous Diversion with Extended Spiral Monti(ONEM):Video Presentation ICS 2020 Online.

23. Dodat H, Denis E, Pelizzo G, Dubois R, Carlioz P, Chavrier Y. Continent urinary diversion using a tubulized sigmoid segment. An alternative to trans-appendicular diversion. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie.* 1998;8(1):58-61.
24. Cain MP, Rink RC, Yerkes EB, Kaefer M, Casale AJ. Long-term followup and outcome of continent catheterizable vesicostomy using the Rink modification. *J Urol.* 2002;168(6):2583-5.
25. Close CE, Mitchell ME. Continent gastric tube: new techniques and long-term followup. *J Urol.* 1997;157(1):51-5.
26. Mor Y, Kajbafzadeh AM, German K, Mouriquand PD, Duffy PG, Ransley PG. The role of ureter in the creation of Mitrofanoff channels in children. *J Urol.* 1997;157(2):635-7.
27. Castellan MA, Gosalbez R, Labbie A, Ibrahim E, Disandro M. Outcomes of continent catheterizable stomas for urinary and fecal incontinence: comparison among different tissue options. *BJU Int.* 2005;95(7):1053-7.
28. Perovic S. Continent urinary diversion using preputial penile or clitoral skin flap. *J Urol.* 1996;155(4):1402-6.
29. Karsenty G, Chartier-Kastler E, Mozer P, Even-Schneider A, Denys P, Richard F. A novel technique to achieve cutaneous continent urinary diversion in spinal cord-injured patients unable to catheterize through native urethra. *Spinal Cord.* 2008;46(4):305-10.
30. Sylora JA, Gonzalez R, Vaughn M, Reinberg Y. Intermittent self-catheterization by quadriplegic patients via a catheterizable Mitrofanoff channel. *J Urol.* 1997;157(1):48-50.
31. Walsh K, Troxel SA, Stone AR. An assessment of the use of a continent catheterizable stoma in female tetraplegics. *BJU Int.* 2004;94(4):595-7.
32. Moreno JG, Chancellor MB, Karasick S, King S, Abdill CK, Rivas DA. Improved quality of life and sexuality with continent urinary diversion in quadriplegic women with umbilical stoma. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76(8):758-62.
33. Mor Y, Quinn FM, Carr B, Mouriquand PD, Duffy PG, Ransley PG. Combined Mitrofanoff and antegrade continence enema procedures for urinary and fecal incontinence. *J Urol.* 1997;158(1):192-5.
34. Franc-Guimond J, González R. Simplified technique to create a concealed catheterizable stoma: the VR flap. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):1088-91.
35. Tekant G, Emir H, Eroğlu E, Esentürk N, Büyükcünal C, Danişmend N, et al. Catheterizable continent urinary diversion (Mitrofanoff principle)--clinical experience and psychological aspects. *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11(4):263-7.
36. Watanabe T, Rivas DA, Smith R, Staas WE, Jr., Chancellor MB. The effect of urinary tract reconstruction on neurologically impaired women previously treated with an indwelling urethral catheter. *J Urol.* 1996;156(6):1926-8.
37. Touma NJ, Horovitz D, Shetty A, Caumartin Y, De Maria J, Luke PP. Outcomes and quality of life of adults undergoing continent catheterizable vesicostomy for neurogenic bladder. *Urology.* 2007;70(3):454-8.
38. Wille MA, Zagaja GP, Shalhav AL, Gundeti MS. Continence outcomes in patients undergoing robotic assisted laparoscopic mitrofanoff appendicovesicostomy. *J Urol.* 2011;185(4):1438-43.
39. Spahn M, Kocot A, Loeser A, Kneitz B, Riedmiller H. Last resort in devastated bladder outlet: bladder neck closure and continent vesicostomy--long-term results and comparison of different techniques. *Urology.* 2010;75(5):1185-92.
40. Nguyen DH, Mitchell ME, Horowitz M, Bagli DJ, Carr MC. Demucosalized augmentation gastrocystoplasty with bladder autoaugmentation in pediatric patients. *J Urol.* 1996;156(1):206-9.
41. Vian E, Soustelle L, Viale S, Costa P. [A technique of continent vesicostomy with ileocystoplasty: study of 32 patients]. *Prog Urol.* 2009;19(2):116-21.
42. Welk BK, Afshar K, Rapoport D, MacNeily AE. Complications of the catheterizable channel following continent urinary diversion: their nature and timing. *J Urol.* 2008;180(4 Suppl):1856-60.
43. Mhiri MN, Bahloul A, Chabchoub K. [Mitrofanoff appendicovesicostomy in children: indication and results]. *Prog Urol.* 2007;17(2):245-9.
44. Thomas JC, Dietrich MS, Trusler L, DeMarco RT, Pope JcT, Brock JW, 3rd, et al. Continent catheterizable channels and the timing of their complications. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 2):1816-20; discussion 20.
45. Blaivas JG, Weiss JP, Desai P, Flisser AJ, Stember DS, Stahl PJ. Long-term followup of augmentation enterocystoplasty and continent diversion in patients with benign disease. *J Urol.* 2005;173(5):1631-4.
46. Chulamorkodt NN, Estrada CR, Chaviano AH. Continent urinary diversion: 10-year experience of Shriners Hospitals for Children in Chicago. *J Spinal Cord Med.* 2004;27 Suppl 1:S84-7.
47. Barqawi A, de Valdenebro M, Furness PD, 3rd, Koyle MA. Lessons learned from stomal complications in children with cutaneous catheterizable continent stomas. *BJU Int.* 2004;94(9):1344-7.
48. Lemelle JL, Simo AK, Schmitt M. Comparative study of the Yang-Monti channel and appendix for continent diversion in the Mitrofanoff and Malone principles. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1907-10.

49. De Ganck J, Everaert K, Van Laecke E, Oosterlinck W, Hoebeke P. A high easy-to-treat complication rate is the price for a continent stoma. *BJU Int*. 2002;90(3):240-3.
50. Kochakarn W, Muangman V. Mitrofanoff procedure in combination with enterocystoplasty for detrusor hyperreflexia with external sphincter dyssynergia: one-year experience of 12 cases. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(7):1046-50.
51. Narayanaswamy B, Wilcox DT, Cuckow PM, Duffy PG, Ransley PG. The Yang-Monti ileovesicostomy: a problematic channel? *BJU Int*. 2001;87(9):861-5.
52. Liard A, Séguier-Lipszyc E, Mathiot A, Mitrofanoff P. The Mitrofanoff procedure: 20 years later. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 2):2394-8.
53. Harris CF, Cooper CS, Hutcheson JC, Snyder HM, 3rd. Appendicovesicostomy: the mitrofanoff procedure—a 15-year perspective. *J Urol*. 2000;163(6):1922-6.
54. Cain MP, Casale AJ, King SJ, Rink RC. Appendicovesicostomy and newer alternatives for the Mitrofanoff procedure: results in the last 100 patients at Riley Children's Hospital. *J Urol*. 1999;162(5):1749-52.
55. Casale AJ. A long continent ileovesicostomy using a single piece of bowel. *J Urol*. 1999;162(5):1743-5.
56. Pons M, Messaoudi R, Fiquet C, Jolly C, Chaouadi D, Lefebvre F, et al. Use of cutaneous flap for continent cystostomy (daoud technique). *J Urol*. 2010;184(3):1116-21.
57. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol*. 2006;24(3):315-8.
58. Carr LK, Webster GD. Kock versus right colon continent urinary diversion: comparison of outcome and reoperation rate. *Urology*. 1996;48(5):711-4.
59. Pazooki D, Edlund C, Karlsson AK, Dahlstrand C, Lindholm E, Törnqvist H, et al. Continent cutaneous urinary diversion in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2006;44(1):19-23.
60. Stein R, Wiesner C, Beetz R, Pfitzenmeier J, Schwarz M, Thüroff JW. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part II: Continent cutaneous diversion using the Mainz pouch I. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(7):926-31.
61. Plancke HR, Delaere KP, Pons C. Indiana pouch in female patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999;37(3):208-10.
62. Abdallah MM, Bissada NK, Hamouda HM, Bissada AN. Long-term multi-institutional evaluation of Charleston pouch I continent cutaneous urinary diversion. *J Urol*. 2007;177(6):2217-20.
63. De Troyer B, Van Laecke E, Groen LA, Everaert K, Hoebeke P. A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children. *J Pediatr Urol*. 2011;7(2):209-12.
64. Wiener JS, Antonelli J, Shea AM, Curtis LH, Schulman KA, Krupski TL, et al. Bladder augmentation versus urinary diversion in patients with spina bifida in the United States. *J Urol*. 2011;186(1):161-5.
65. Pfister C, Prapotnich D, Mombet A, Veillon B, Brisset J, Vallancien G. Technique and results of the "Mini-Bricker" urinary tract diversion after total cystectomy for bladder tumors. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*. 1994;4(6):953-8.
66. Hubert J, Chammas M, Larre S, Feuillu B, Cheng F, Beis JM, et al. Initial experience with successful totally robotic laparoscopic cystoprostatectomy and ileal conduit construction in tetraplegic patients: report of two cases. *J Endourol*. 2006;20(2):139-43.
67. Hubert J, Feuillu B, Beis JM, Coissard A, Mangin P, Andre JM. Laparoscopic robotic-assisted ileal conduit urinary diversion in a quadriplegic woman. *Urology*. 2003;62(6):1121.
68. Potter SR, Charambura TC, Adams JB, 2nd, Kavoussi LR. Laparoscopic ileal conduit: five-year follow-up. *Urology*. 2000;56(1):22-5.
69. Yohannes P, Khan A, Francis K, Sudan R. Robot-assisted Bricker ileoureteral anastomosis during intracorporeal laparoscopic ileal conduit urinary diversion for prostaticutaneous fistula: case report. *J Endourol*. 2004;18(3):269-72.
70. Ramalingam M, Senthil K, Ganapathy Pai M. Laparoscopy-assisted ileal conduit in sacral agenesis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008;18(2):335-9.
71. Guillotreau J, Game X, Castel-Lacanal E, Mallet R, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Laparoscopic cystectomy and transileal ureterostomy for neurogenic vesicosphincter disorders. Evaluation of morbidity. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*. 2007;17(2):208-12.
72. Chaykovska L, Deger S, Wille A, Friedersdorff F, Kasper A, Dragun D, et al. Kidney transplantation into urinary conduits with ureteroureterostomy between transplant and native ureter: single-center experience. *Urology*. 2009;73(2):380-5.
73. Kato H, Hosaka K, Kobayashi S, Igawa Y, Nishizawa O. Fate of tetraplegic patients managed by ileal conduit for urinary control: long-term follow-up. *Int J Urol*. 2002;9(5):253-6.

74. Chartier-Kastler EJ, Mozer P, Denys P, Bitker MO, Haertig A, Richard F. Neurogenic bladder management and cutaneous non-continent ileal conduit. *Spinal Cord*. 2002;40(9):443-8.
75. Malone PR, Stanton SL, Riddle PR. Urinary diversion for incontinence--a beneficial procedure? *Ann R Coll Surg Engl*. 1985;67(6):349-52.
76. Samellas W, Rubin B. MANAGEMENT OF UPPER URINARY TRACT COMPLICATIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS BY MEANS OF URINARY DIVERSION TO AN ILEAL CONDUIT. *J Urol*. 1965;93:548-52.
77. Hetet J-F, Rigaud J, Karam G, Glémain P, Le Normand L, Bouchot O, et al. Complications of Bricker ileal conduit urinary diversion: analysis of a series of 246 patients. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*. 2005;15(1):23-9; discussion 9.
78. Singh G, Wilkinson JM, Thomas DG. Supravescical diversion for incontinence: a long-term follow-up. *Br J Urol*. 1997;79(3):348-53.
79. Legrand G, Rouprêt M, Comperat E, Even-Schneider A, Denys P, Chartier-Kastler E. Functional outcomes after management of end-stage neurological bladder dysfunction with ileal conduit in a multiple sclerosis population: a monocentric experience. *Urology*. 2011;78(4):937-41.
80. Schwarz GR, Jeffs RD. Ileal conduit urinary diversion in children: computer analysis of followup from 2 to 16 years. *J Urol*. 1975;114(2):285-8.
81. Heath AL, Eckstein HB. Ileal conduit urinary diversion in children. A long term follow-up. *J Urol (Paris)*. 1984;90(2):91-6.
82. Pitts WR, Jr., Muecke EC. A 20-year experience with ileal conduits: the fate of the kidneys. *J Urol*. 1979;122(2):154-7.
83. Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later: analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. *J Urol*. 1975;114(2):289-95.
84. Arnarson O, Straffon RA. Clinical experience with the ileal conduit in children. *J Urol*. 1969;102(6):768-71.
85. Erickson BA, Dorin RP, Clemens JQ. Is nasogastric tube drainage required after reconstructive surgery for neurogenic bladder dysfunction? *Urology*. 2007;69(5):885-8.
86. Somani BK, Kumar V, Wong S, Pickard R, Ramsay C, Nabi G, et al. Bowel dysfunction after transposition of intestinal segments into the urinary tract: 8-year prospective cohort study. *J Urol*. 2007;177(5):1793-8.
87. Fazili T, Bhat TR, Masood S, Palmer JH, Mufti GR. Fate of the leftover bladder after supravescical urinary diversion for benign disease. *J Urol*. 2006;176(2):620-1.
88. Bennett CJ, Young MN, Adkins RH, Diaz F. Comparison of bladder management complication outcomes in female spinal cord injury patients. *J Urol*. 1995;153(5):1458-60.
89. Cass AS, Luxenberg M, Gleich P, Johnson CF. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. *J Urol*. 1984;132(3):529-31.
90. Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson AL, Cox CE. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1996;155(4):1248-50.
91. Djavan B, Litwiller SE, Milchgrub S, Roehrborn CG. Mucinosa adenocarcinoma in defunctionalized bladders. *Urology*. 1995;46(1):107-10.
92. Yap RL, Weiser A, Ozer O, Pazona J, Schaeffer A. Adenocarcinoma arising from a defunctionalized bladder. *J Urol*. 2002;167(4):1782-3.
93. Yang CC, Clowers DE. Screening cystoscopy in chronically catheterized spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 1999;37(3):204-7.
94. Hamid R, Bycroft J, Arya M, Shah PJ. Screening cystoscopy and biopsy in patients with neuropathic bladder and chronic suprapubic indwelling catheters: is it valid? *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):425-7.
95. Neulander EZ, Rivera I, Eisenbrown N, Wajzman Z. Simple cystectomy in patients requiring urinary diversion. *J Urol*. 2000;164(4):1169-72.
96. Laven BA, O'Connor RC, Gerber GS, Steinberg GD. Long-term results of endoureterotomy and open surgical revision for the management of ureteroenteric strictures after urinary diversion. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1226-30.
97. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, Becht E. Cold-knife endoureterotomy for nonmalignant ureterointestinal anastomotic strictures. *Urology*. 2003;61(3):512-7; discussion 7.
98. Watterson JD, Sofer M, Wollin TA, Nott L, Denstedt JD. Holmium: YAG laser endoureterotomy for ureterointestinal strictures. *J Urol*. 2002;167(4):1692-5.
99. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS. Incidence and risk factors of stomal complications in patients undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 1):950-4.
100. Ahmed S, Boucaut HA. Urinary undiversion in 35 patients with neurogenic bladder and an ileal conduit. *Aust N Z J Surg*. 1987;57(10):753-61.
101. Ahmed S, Carney A. Urinary undiversion in myelomeningocele patients with an ileal conduit diversion. *J Urol*. 1981;125(6):847-52.
102. Borden TA, Woodside JR. Urinary tract undiversion in a patient with an areflexic neurogenic blad-

- der: management with intermittent catheterization. *J Urol.* 1980;123(6):956-8.
103. Menon M, Elder JS, Manley CB, Jeffs RD. Undiverting the ileal conduit. *J Urol.* 1982;128(5):998-1000.
 104. Breza J, Hornák M, Bárdös A, Zvara P. Transformation of the Bricker to a continent urinary reservoir to eliminate severe complications of uretero-ileostomy performed in eight patients among 200 Bricker. *Ann Urol (Paris).* 1995;29(4):227-31.
 105. Cordonnier JJ. Ileocystostomy: followup evaluation of 14 cases. *J Urol.* 1962;87:60-2.
 106. Cordonnier JJ. Ileocystostomy for neurogenic bladder. *J Urol.* 1957;78(5):605-10.
 107. Schwartz SL, Kennelly MJ, McGuire EJ, Faerber GJ. Incontinent ileo-vesicostomy urinary diversion in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol.* 1994;152(1):99-102.
 108. Mutchnik SE, Hinson JL, Nickell KG, Boone TB. Ileovesicostomy as an alternative form of bladder management in tetraplegic patients. *Urology.* 1997;49(3):353-7.
 109. Atan A, Konety BR, Nangia A, Chancellor MB. Advantages and risks of ileovesicostomy for the management of neuropathic bladder. *Urology.* 1999;54(4):636-40.
 110. Rivas DA, Karasick S, Chancellor MB. Cutaneous ileocystostomy (a bladder chimney) for the treatment of severe neurogenic vesical dysfunction. *Paraplegia.* 1995;33(9):530-5.
 111. Gudziak MR, Tiguert R, Puri K, Gheiler EL, Triest JA. Management of neurogenic bladder dysfunction with incontinent ileovesicostomy. *Urology.* 1999;54(6):1008-11.
 112. Leng WW, Faerber G, Del Terzo M, McGuire EJ. Long-term outcome of incontinent ileovesicostomy management of severe lower urinary tract dysfunction. *J Urol.* 1999;161(6):1803-6.
 113. Abrahams HM, Rahman NU, Meng MV, Stoller ML. Pure laparoscopic ileovesicostomy. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):517-8.
 114. Hsu TH, Rackley RR, Abdelmalak JB, Tchetgen MB, Madjar S, Sasavada SP. Laparoscopic ileovesicostomy. *J Urol.* 2002;168(1):180-1.
 115. Vanni AJ, Cohen MS, Stoffel JT. Robotic-assisted ileovesicostomy: initial results. *Urology.* 2009;74(4):814-8.
 116. Vanni AJ, Stoffel JT. Ileovesicostomy for the neurogenic bladder patient: outcome and cost comparison of open and robotic assisted techniques. *Urology.* 2011;77(6):1375-80.
 117. Tan HJ, Stoffel J, Daignault S, McGuire EJ, Latini JM. Ileovesicostomy for adults with neurogenic bladders: complications and potential risk factors for adverse outcomes. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(3):238-43.
 118. Gauthier AR, Jr., Winters JC. Incontinent ileovesicostomy in the management of neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2003;22(2):142-6.
 119. Hellenthal NJ, Short SS, O'Connor RC, Eandi JA, Yap SA, Stone AR. Incontinent ileovesicostomy: Long-term outcomes and complications. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(6):483-6.
 120. Zimmerman WB, Santucci RA. Ileovesicostomy: update. *Arch Esp Urol.* 2011;64(3):207-18.
 121. Petrou SP. Incontinent ileovesicostomy in the management of neurogenic bladder dysfunction. *Int Braz J Urol.* 2003;29(2):185-6.
 122. Blocksom BH, Jr. Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. *J Urol.* 1957;78(4):398-401.
 123. Lapedes J, Ajemian EP, Lichtwardt JR. Cutaneous vesicostomy. 1960. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 2):1147-51; discussion 52.
 124. Allen TD. Vesicostomy for the temporary diversion of the urine in small children. *J Urol.* 1980;123(6):929-31.
 125. Cohen JS, Harbach LB, Kaplan GW. Cutaneous vesicostomy for temporary urinary diversion in infants with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 1978;119(1):120-1.
 126. Lee MW, Greenfield SP. Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy. *Urology.* 2005;65(3):568-71.
 127. Mandell J, Bauer SB, Colodny AH, Retik AB. Cutaneous vesicostomy in infancy. *J Urol.* 1981;126(1):92-3.
 128. Morrisroe SN, O'Connor RC, Nanigian DK, Kurzrock EA, Stone AR. Vesicostomy revisited: the best treatment for the hostile bladder in myelodysplastic children? *BJU Int.* 2005;96(3):397-400.
 129. Snyder HM, 3rd, Kalichman MA, Charney E, Duckett JW. Vesicostomy for neurogenic bladder with spina bifida: followup. *J Urol.* 1983;130(4):724-6.
 130. Jayanthi VR, McLorie GA, Khoury AE, Churchill BM. The effect of temporary cutaneous diversion on ultimate bladder function. *J Urol.* 1995;154(2 Pt 2):889-92.
 131. Sonda LP, Solomon MH. Twenty-year outcome of cutaneous vesicostomy. *J Urol.* 1980;124(3):326-8.
 132. Pannek J. Vesicostomy in adult meningomyelocele patients. Reappraisal of an old technique. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(5):643-5.
 133. Lacreuse I, Becmeur F, Dheu C, Moog R, Terzic J, Fischbach M. Endoscopic Mic-Key button placement for continent vesicostomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010;20(3):297-9.

134. Johnston JH. Temporary cutaneous ureteros-
tomy in the management of advanced ;con-
genital urinary aobstruction. Arch Dis Child.
1963;38(198):161-6.
135. Lister J, Cook RC, Zachary RB. Operative ma-
nagement of neurogenic bladder dysfunc-tion
in children: ureterostomy. Arch Dis Child.
1968;43(232):672-8.
136. Kogan BA, Gohary MA. Cutaneous ureterostomy
as a permanent external urinary diversion in
children. J Urol. 1984;132(4):729-31.
137. MacGregor PS, Kay R, Straffon RA. Cutaneous
ureterostomy in children--long-term followup. J
Urol. 1985;134(3):518-20.
138. Sarduy GS, Crooks KK, Smith JP, Wise HA, 2nd.
Results in children managed by cutaneous urete-
rostomy. Urology. 1982;19(5):486-8.
139. Chitale SV, Chitale VR. Bilateral ureterocutaneos-
tomy with modified stoma: long-term follow-up.
World J Urol. 2006;24(2):220-3.
140. Lindstedt E, Månsson W. Transureteroureteros-
tomy with cutaneous ureterostomy for perma-
nent urinary diversion. Scand J Urol Nephrol.
1983;17(2):205-7.

14d. Nöromodülasyon: Sakral, Pudental ve Tibial Sinir

Özgür Güçtaş, Rahmi Onur

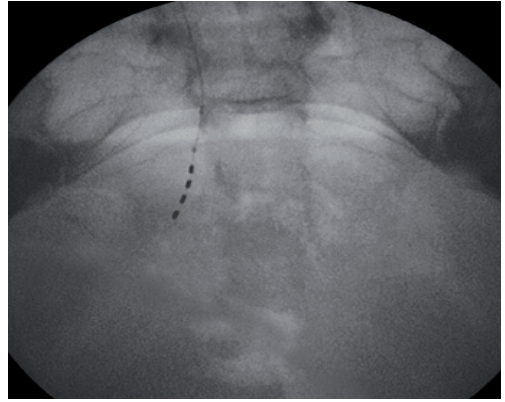
Alt üriner sistemin disfonksiyonu (AÜSD) nedeni ile uygulanan nöromodülasyonda amaç; mesanenin depolama ve işeme fonksiyonunu düzeltmektir. Bunun için disfonksiyona uğramış sinir sistemini restore etmek ana hedeftir. Nöromodülasyon temelde, mesane aşırı aktivitesini veya idiyopatik üriner retansiyonu tedavi etmek amacı ile kullanılmaktadır¹.

Bu bölümde nörojenik alt üriner sistem işlev bozukluklarının tedavisinde sakral nöromodülasyon (SNM), pudental sinir stimülasyonu (PNS) ve posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS) modalitelerinin kullanımı incelenecektir.

SAKRAL NÖROMODÜLASYON

Sakral nöromodülasyon literatürde ilk kez Schmidt ve Tanagho tarafından uygulanmıştır^{2,3}. Brindley prosedürü ile karşılaştırıldığında SNM birçok avantaj ve teknik farklılıklara sahiptir. SNM prosedürü genellikle S3 foramenine ekstradural elektrot yerleştirilmesini içerirken (Şekil 1), posterior rhizotomiye ihtiyaç duymaz. Böylelikle sinir kökü yaralanması ve serebrospinal sıvı kaçağı riski azalmış olur.

İlk SNM cihazı Interstim (Medtronic, Minneapolis ABD) firması tarafından geliştiril-



Şekil 1. Sakral üçüncü foramene yerleştirilmiş tırnaklı elektrot.

miştir. İlk olarak 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi(FDA) tarafından refrakter sıkışma tipi idrar kaçırma, 1999'da ise idiyopatik üriner retansiyon tedavisi için onay almıştır¹. 2015 yılında dünya çapında yaklaşık 150.000'den fazla implantasyon uygulandığı bildirilmiştir¹.

ETKİ MEKANİZMASI

Sakral nöromodülasyon ile anormal afferent ve efferent sinir akışının düzenlenmesi hedeflenir. Bu yolla; duysal ve motor lifler regüle edilir ve alt üriner sistem işleyişinde istemli kontrolün sağlanması ve normal

fonksiyonun restore edilmesi amaçlanır⁴. Sakral sinir kök stimülasyonu ile pelvik viseral ve spinal sinirler ile bağlantıları olan afferent ve efferent yolların elektriksel uyarılması sonucu bozuk sinirsel akışların restore edildiği düşünülmektedir. Stimülasyon periferik bir etki olmayıp, santral kök sinirlerine yakın bir alanda elektriksel bir yük oluşturarak bölgedeki aksiyon potansiyellerinin yeniden oluşmasını sağlar. Bu da sırasıyla, prefrontal korteks ve insula gibi üst işleme merkez kontrolünü modüle eden somatik aferentleri uyarır ve normal mesane fonksiyonunu geri kazandırarak aşırı aktif mesane gibi refleks mesane aktivitesini bastırabilir. Benzer şekilde multipl skleroz (MS), Parkinson hastalığı, spina bifida, iyatrojenik spinal kord travmaları gibi nörojenik AÜSD olgularında ortaya çıkan boşaltım semptomlarının düzeltilmesinde de SNM ile mesane-sfinkter kompleksi afferent/efferent modülasyonu denenmektedir. Farklı düzeylerde uyarı ile farklı sonuçlar mümkündür ancak bu tedavi ile üretral dirence doğrudan etki olmadığı bildirilmiştir¹.

Son yıllardaki çalışmalar; SNM'nin suprapontin düzeyde düzenleyici etkileri olduğunu göstermiştir¹. Pozitron emisyon tomografi ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemelerde, SNM sonrası orbitofrontal korteks, angulat gyrus, talamus bölgelelerinde azalmış fonksiyon bildirilmiştir¹.

ENDİKASYONLARI

Sakral nöromodülasyon endikasyonları FDA tarafından; 1997 yılında sıkışma tipi idrar kaçırma (refrakter aşırı aktif mesane(AAM)) ve sıklık/sıkışma sendromu, 1999 yılında ise tıkanıklık olmayan üriner retansiyon ola-

rak tanımlanmıştır¹. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) aşırı aktif mesane ve tıkanıklık olmayan üriner retansiyon için SNM tedavisini "A" kanıt seviyesinde önermekte ve bu tedaviyi 2. veya 3. düzey tedavi seçeneği olarak sunmaktadır. Mesane ağrı sendromu ve nörojenik alt üriner sistem semptomları için ise SNM düşük kanıt seviyesinde önerilmektedir (grade C/ level III)⁵. AUA/SUFU kılavuzlarında ise SNM, sıklık, sıkışma ve /veya sıkışma tipi idrar kaçırması olan nörojenik AÜSD olan hastalarda koşullu bir öneri derecesine sahipken(kanıt düzeyi: C), spina bifida veya spinal kord hasarlı AÜSD'lu hastalarda ise kullanılmasına dair orta düzeyde öneriye sahiptir(kanıt düzeyi: C)⁶.

Ülkemizde sağlık uygulama tebliğinde (SUT) sakral sinir stimülatör ve aksesuarları başlığı altında eğitim kliniği olan üçüncü basamak resmi sağlık kurumlarında üroloji, nöroloji ve psikiyatri kliniklerince oluşturulacak konsey kararınca ve bu 3 hekimin birlikte bulunduğu heyet raporuna istinaden bedeli karşılanmaktadır. Genel endikasyonlarda , hasta 55 yaş altında olmalı, hastanın cihazı kullanabilecek bilişsel ve psikolojik yetide olup olmadığı psikiyatri konsültasyonu ile belgelendirilmeli, nöroloji konsültasyonu ile işleme bozukluğuna neden olabilecek bir bozukluğunun olup olmadığı belgelendirilmeli, kalıcı implantasyona geçmek için, test aşamasında klinik semptom ve bulgularda en az %50 azalma saptanmış olmalıdır ibareleri bulunmaktadır. Tıbbi endikasyonlarda ise, obstrüksiyon bulunmayan kronik üriner retansiyon (en az 1 yıl devam eden), refrakter aşırı aktif mesane (en az 2 yıldır izlemde olan) ve ağrılı mesane sendromu (interstisyel sistit) tanımlı hastalar(tanıdan sonra en az 5 yıl geçmiş) ibareleri bulunmaktadır⁷. Dolayısıyla; şu

an için ülkemizde SUT kapsamında nörojenik alt üriner sistem bozukluğunda SNM tedavi bedeli karşılanmamaktadır.

KONTRENDİKASYONLARI

Kesin kontrendikasyonlar; test fazı süresince %50'den daha az bir klinik yanıt olması, hastanın veya bakıcısının SNM cihazını kullanabilecek kabiliyette olmaması, literatürde tartışmalar olsa da hamilelik olarak sıralanabilir (kanıt düzeyi:IV, öneri düzeyi:C)⁵. Rölatif kontraendikasyonlar, ciddi ve hızlı ilerleyen nörolojik hastalık, komplet spinal kord hasarı, MR uyumlu cihaz takılmadıysa kranium dışı görüntüleme yapılma ihtimali olan hastalar ve anormal sakral anatomi olarak sayılabilir (kanıt düzeyi:III, öneri düzeyi:C)⁵.

AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK

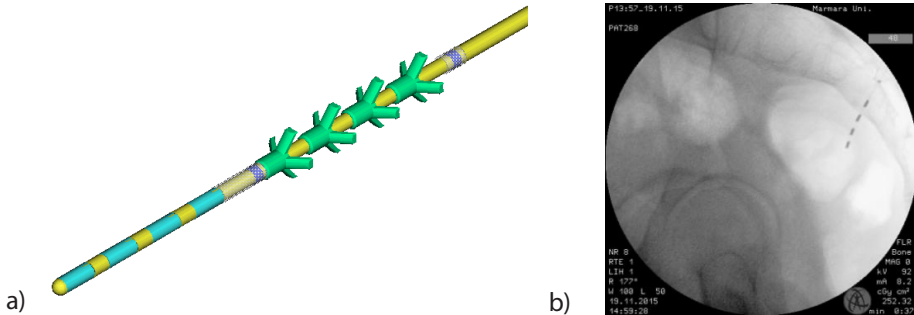
Tüm cerrahi işlemlerde olduğu gibi SNM uygulaması için de hasta bilgilendirmesi çok önemlidir. İmplant bölgesi ağrısı, enfeksiyon, parestezi, bacak ve kalça ağrısı, yerleştirilen elektrodun farklı bir yere kayması gibi etkiler konuşulmalıdır⁵. Kullanılan cihaza bağlı sorunlar nedeniyle revizyon cerrahileri gerekebileceği anlatılmalıdır.

SNM implantasyonu sırasında S3 foramenin yerinin tespiti ve yerleştirilecek elektrodun derinliğinin ve yönünün bulunmasında floroskopi kullanılır. Bir çalışmada S3 foramenin bulunmasında ultrason kılavuzluğunda elektrot yerleştirilmesinin iğne ponksiyon sayısını azalttığı fakat ameliyat süresini de-ğiştirmediği vurgulanmıştır⁸.

Profilaktik antibiyotik tedavisi deri flora patojenlerini hedef almalıdır. Sıklıkla amoksisilin veya geniş spektrumlu sefasporinler, bunlara alerji varlığında ise vankomisin ve klindamisin kombinasyonu tercih edilebilir⁹.

SNM UYGULAMA BASAMAKLARI

SNM cihazı elektrot (tinned-lead=tırnaklı), stimülatör (implante darbe jeneratörü; IPG) ve bağlantı kablolarından oluşur. Elektrot uyarı bölgesinin hemen bitimindeki tırnaklar elektrodun kemiğe tutunmasını ve yerinden oynamasını engellemektedir. Monopolar geçici elektrotta bu güvenlik unsuru bulunmayıp tek uyarı bölgesine sahiptir. Bu elektrot SUT'ta da geri ödeme kapsamında değildir. Kalıcı quadripolar elektrotta ise 4 adet elektrik uyarı bölgesi bulunur ve bunların farklı kombinasyonları ile programlama yapılabilir (Şekil 2a-b). Bu programlar dışarı-



Şekil 2. a-b. Kalıcı tırnaklı quadripolar elektrotta yer alan 4 adet elektrik uyarı bölgesi ve yerleşimi

dan bir kumanda yardımıyla ilk olarak cerrah ve programcı ile hasta üzerinde denendikten sonra uygun programlar kayıt edilir. Hasta sonrasında kumanda ile kayıtlı programlar arası geçişleri ve gerektiğinde cihazı kapatmayı uygulayabilir¹⁰.

PERKÜTAN SİNİR DEĞERLENDİRMESİ (PNE)

Ülkemizde tırnaklı elektrot ödemesi olduğu için hemen hemen tüm olgularda tırnaklı elektrot kullanılır ve PNE nadir uygulanır. Perkütan sinir değerlendirmesi ofis ortamında lokal anestezi ile uygulanabilir. Lokal anestezi altında yapılması hasta konforu açısından dezavantajdır. İşlemin tek aşamalı veya basamaklı yapılması tamamen maliyet hesabına dayanmaktadır.

Lokal anestezi mid-sakral bölgeye uygulanır. Prone pozisyonda tek elektrotlu bir iğne S3 forameni bulmakta kullanılır. S3 foramen floroskopik olarak ya da kadavra çalışmalarında ki bilgiler ışığında S3 foramenin superior bölgesi koksikse yaklaşık 9 cm mesafede ve orta sakral bölgenin 2 cm lateralini-



Şekil 3. Floroskopi ile sakral 3. foramen tespiti

de tespit edilebilir¹¹. Siatik çentik ve koksiks floroskopi ile veya muayene ile tespit edildikten sonra orta hattı ve çentiği birleştiren çizginin kesiştiği noktanın 2 cm laterali S3 foramen olarak düşünülür (Şekil 3). Foramen iğnesi ile yaklaşık 60 derecelik açı ile girilir (Şekil 4).

Giriş sonrası motor ve duyuusal yanıt için uyarı verilir. Floroskopi ile dik ve lateral görüntüler alınarak iğnenin derinliği ayarlanır. Uygun cevap alınırsa iğnenin stilesi çıkarılarak monopolar geçici elektrot yerleştirilir. Lokal anestezi uygulanmışsa; hastaya ayakta veya perineal bölgede bir hissiyat duyup duymadığı sorulur, genel anestezi uygulanmışsa ; ipsilateral ayakta ve kalça bölgesindeki motor yanıtlar gözlemlenir (Şekil 5a-b).

İKİ AŞAMALI İMPLANTASYONUN TEST AŞAMASI (1. AŞAMA)

Elektrot sağ ya da sol taraf S3 foramene nadiren bilateral şekilde yerleştirilir. Hastalar lokal veya genel anestezi olmasına göre farklı motor ve duyuusal yanıtlar hissederler (Tablo-1). Anestezi esnasında kas gevşeticininin



Şekil 4. S3 foramene 1.5-2 cm üstten ve 60 derecelik açı ile girilmesi.



a)



b)

Şekil 5. Motor yanıtların değerlendirilmesi **a.** Gluteal alan açık şekilde uyarı ile pelvik tabanda çökmenin değerlendirilmesi. **b.** İpsilateral baş parmak fleksiyon, plantar fleksiyon

Tablo 1. Sakral sinirlerin uyarılması ile alınan cevaplar

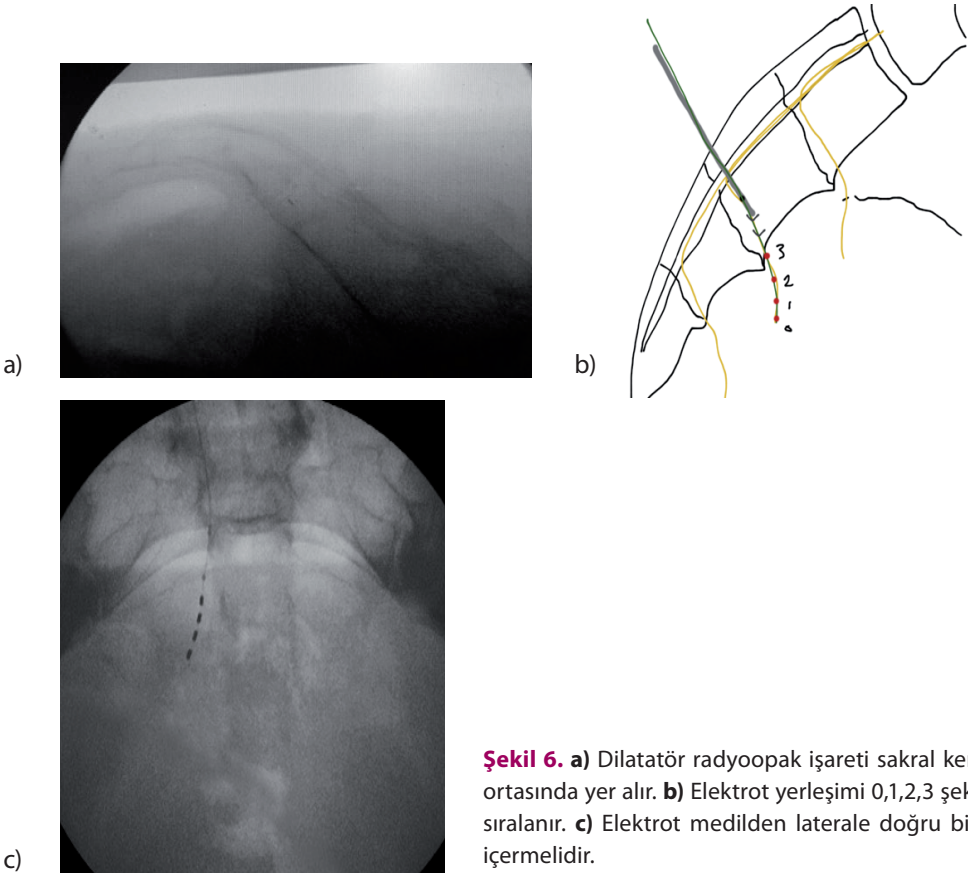
Sakral sinir	Motor	Duyusal
S2	Tüm parmakların plantar fleksiyonu ve lateral rotasyon, anal sfinkterin kontraksiyonu	Bacak ve kalçada his
S3	Ayak başparmağında plantar fleksiyon, anal kontraksiyon	Rektum skrotum veya vajinada parestezi veya çekilme hissi
S4	Anal kontraksiyon	Sadece rektumda çekilme hissi

başlangıçta çok kısa süreli yapılması motor yanıtı görmek açısından önemlidir.

Birçok merkezde PNE yerine aşama I quadripolar elektrot yerleştirilmesi yapılmaktadır. Daha önce anlatıldığı gibi foramen iğnesi ile yanıt alındıktan sonra iğnenin stilesi çıkarılıp içinden metal bir kılavuz tel gönderilir. Kılavuz telin pozisyonu skopi ile kontrol edilir ve çok fazla ilerletilmemelidir. Kılavuz tel sabit tutularak iğne çıkarılır ve cilde bistüri ile insizyon yapılır. Sonra dilatör kılavuz tel üzerinden floroskopi eşliğinde ilerletilir. Dilatör kılıfın radyoopak işareti lateral görüntü-

de sakral kemiğin ortalarına kadar gelmelidir (Şekil 6-a).

Skopi eşliğinde kılavuz tel ve dilatörün iç kılıfı birlikte çıkarılır. Quadripolar dişli elektrot kılıfın içinden ilerletilir ve skopi ile kontrol edilir. Yeni elektrotların uçları hafif kavislidir böylelikle elektrot medialden laterale doğru yerleştirilebilir (Şekil 6-c). Elektrodun ucu distalden proksimale doğru 0,1,2,3 şeklinde sıralanır (Şekil 6-b). Sonra bağlantı aşamasında genelde giriş yapılan taraf iliak kanat altına yaklaşık 4-5 cm'lik bir kesi yapılır. Burada oluşturulan kese daha sonra yerleşti-



Şekil 6. a) Dilatör radyopak işareti sakral kemiğin ortasında yer alır. b) Elektrot yerleşimi 0,1,2,3 şeklinde sıralanır. c) Elektrot medilden laterale doğru bir yön içermelidir.

rilecek stimülatör (IPG) içinde kullanılacaktır (Şekil-7). Kese insizyonundan 7-8 cm uzaklıkta veya karşı gluteal alanda olacak şekilde tünel oluşturma trokarı ile ayrı bir tünel oluşturulup geçici eksternal stimülatöre bağlanacak kablo buradan çıkarılır.

İki aşamalı implantasyon tekniğinde 2-4 haftalık bir test aşaması uygulanmaktadır. Bu süreler literatürde tartışmalıdır. Bir grup araştırmacı test fazında başarılı sonuç elde etmek için gereken süreyi ortalama 3 (1-9) gün olarak bulmuşlardır¹². Test periyodunun



Şekil 7. Cilt altı cep oluşturulması ve sakral foramenden çıkarılan elektrodun oluşturulan cepe tünel ile alınması

uzamasının hem enfeksiyon hem de elektrot yer değiştirmesiyle sonuçlanabileceği düşünülse de literatürde bununla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır¹.

Aşamalı implantasyonun dezavantajlarından biri de; sedasyona bağlı sadece motor yanıtla bakılabilmesi duysal yanıtların değerlendirilememesidir. Fakat SNM başarısını öngörmede motor yanıtın daha önemli olduğu ile ilgili yayınlar bulunmaktadır¹³.

II. AŞAMA (IPG İMPLANTASYONU)

Sakral nöromodülasyon tedavisine yanıt; hastanın kliniğinde %50 ya da daha fazla düzelme olması olarak kabul edilir. Eğer birinci aşamada PNE yapılmışsa ikinci aşamada quadripolar tırnaklı elektrot ve IPG takılır (Şekil -8). Ülkemizde ise hemen her olguda quadripolar tırnaklı elektrot önceden takılmış olduğu için lokal anestezi altında prone pozisyonda daha önce hazırlanmış olan gluteal alandaki cep alanı tekrar insize edilir. Plastik



Şekil 8. Quadripolar tırnaklı elektrot ve IPG

kılıf ve bağlantılar tornavida ile açılır ve geçici stimülatör tarafındaki kablo dışarı alınır. IPG kuru bir şekilde elektrot ile bağlanır ve yazılı taraf üste gelecek şekilde keseye yerleştirilir. Cilt kapatılmadan önce firma yetkilisi ölçümleri yaparak uygunluğu kontrol eder. Sonra cilt kapatılır.

NÖROJENİK ALT ÜRİNER SİSTEM BOZUKLUKLARINDA KULLANIMI

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), erişkin nörojenik alt üriner sistem bozukluğunu klinik olarak konfirme edilmiş ilgili nörolojik hastalığa bağlı anormal mesane, üretra (ve/veya prostat) fonksiyonu olarak tanımlar¹⁴. SNM tedavisi; inkomplet spinal kord hasarı (SKH), multiple skleroz (MS), parkinson hastalığı, serebrovasküler olaylar, serebral palsi ve beyin travması gibi farklı nörolojik hastalıklarda düşük öneri derecesi ile önerilmektedir (kanıt düzeyi III, öneri düzeyi C)⁵.

İnkomplet SKH hastalarla ilgili yapılan bir meta-analizde test ve kalıcı elektrot yerleştirilmesinde başarı sırasıyla; %46 ve %76 olarak bulunmuştur¹⁵. ICS mesane dolum hissiyatı korunmuş ASIA D ve E hastalarda uygulanmasını önermektedir⁵. Üst motor nöron hastalığı olanlarda alt motor nöron hastalığına göre SNM başarısı daha yüksek bulunmuştur¹⁶.

Detrusor aşırı aktivitesi (DAA) ve detrusor sfinkter disinerjisi (DSD) olan MS hastalarında SNM sonuçları nörojenik detrusor underaktivitesine bağlı üriner retansiyonu olanlara göre daha iyidir¹⁷. Puccini ve ark. yayınladığı derlemede MS hastalarında SNM test fazının başarı oranı yaklaşık %60, son aşamada subjektif tedavi oranı %45 olarak bulunmuştur¹⁸. Genellikle SNM ihtiyacı olan MS hastaları sü-

rekli MR ihtiyacı olmayan stabil hastalar olmalıdır ve hızlı ilerleyici hastalığı olanlar SNM için uygun adaylar değildir⁵.

Ortanca yaşları 74 olan ve çoğunluğu(%88) antimuskariniklere yanıtız nörojenik DAA sahip 20 Parkinson hastalığı hastasının incelendiği bir çalışmada; 13 hastada(%65) ortalama 8,7 günlük test periyodunda anlamlı yanıt (>%50 iyileşme) alınmış ve kalıcı implant yerleştirilmiştir. 20 aylık takiplerinde sadece 7 hastada(%35) depolama semptomlarındaki düzelmelerin devam ettiği görülmüştür. Dört hastada etkili olmaması ve rahatsızlık hissinden dolayı cihaz çıkarılmıştır¹⁹.

Spina bifida hastalarında SNM kullanımı ile ilgili büyük serilerde düşük tedavi yanıtı ve yüksek komplikasyon oranları bildirilmiştir²⁰. Okafor ve arkd. 80 hastalık vaka serilerinde hastaların %28,8'i spinal kord yaralanması, %23,7'si MS, %15'i inme, %12,5'i serebral palsy, %12,5'i periferik sinir sistemi hastalığı ve %7,5'i Parkinson hastalığı tanısı almıştır²¹. SNM için sıkışma tipi idrar kaçırma 50 hastada ana endikasyon olarak tanımlanmıştır. Hastaların %90'ında kalıcı implantasyona aşamasına geçilmiştir. Revizyon oranları %46 olarak bildirilmiş ve %33 hastada en sık sebep olarak cihaz etkinliğinin kaybolması bildirilmiştir²¹.

Liechti ve ark. 2022 yılında yaptığı sham kontrollü, çift kör multisentrik çalışmada refrakter nörojenik alt üriner sistem bozukluğu olan 124 hastaya SNM uygulamışlardır. 65 hastada(%52) alt üriner sistem fonksiyonlarında iyileşme saptanmış. 60 hasta SNM cihazı açık ve kapalı olan şeklinde randomize edilmiş. 2 ay sonunda SNM cihazı açık olan grupta başarı %76 iken kapalı olan grupta SNM sistemi kapalı olmasına rağmen %42

hasta SNM etkisinin devam ettiğini bildirmiştir²².

AUA/SUFU kılavuzu incelendiğinde klinisyenlerin sıkışma, sıklık ve /veya sıkışma tipi idrar kaçırma semptomlu nörojenik AÜSD olan hastalarda SNM tedavisini önerilebileceği belirtilmiştir.(kanıt düzeyi:C)²³. Kısıtlı hasta sayılı gözlemsel çalışmalarda, SNM tedavisi MS hastalarında sıklık, idrar kaçırma sayısı ve retansiyonu olan hastalarda rezidü ve işeme hacimlerine orta düzeyde etki etmiştir²³. MS hastalığının ilerleyici bir hastalık olması sebebiyle, Chaabe ve arkd. çalışmasında 7 hastanın 3'ünde MS alevlenmesine bağlı etkinlik kaybı bildirilmiştir²⁴.

Zhang ve arkd. çalışmasında nörojenik DAA, nörojenik retansiyon ve işeme bozukluğu olan karma tanılı(diyabet, Parkinson hastalığı gibi) 182 hastanın 107'sinde(%58.8) ikinci aşama SNM prosedürüne geçilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde şikayetlerde azalma raporlanmıştır²⁵.

Spinal kord yaralanmalı ve spina bifida hastalarında ise klinisyenlerin SNM tedavisini önermemesi gerektiğini belirtmektedir(orta düzeyde öneri, kanıt düzeyi:C)²³. Posterior rhizotomi yapılmamış spinal kord hasarlı hastalarda 3 gözlemsel SNM çalışması derlendiğinde, retansiyon olan hastalarda işeme hacimlerinde iyileşme saptanırken, aşırı aktif mesane semptomlarında özellikle sıkışma tipi idrar kaçırma ve dolum sonu basıncında azalma, mesane kapasitesinde ise artış saptanmıştır²³.

SAKRAL NÖROMODÜLASYONDA KISITLAMALAR VE YENİ GELİŞMELER

Sakral nöromodülasyon bataryaları genelde gluteal bölgede iyi tolere edilse de bazı

hastalar cihazı deri altında hissettiğini ve sırt üstü uzanırken rahatsız olduklarını ve cihaz kapalı olduğunda bile düzelmediğini belirtmişlerdir. Bu sebeple daha küçük batarya üretimi gündeme gelmiştir. Şarj edilemeyen InterStim II cihazı 14cm³, şarj edilebilen Axonics r-SNM sistemi 5,5cm³ iken yeni InterStim Micro sistemi sadece 2,8 cm³ boyutundadır²⁶.

Enfeksiyon oranları %3-10 arasındadır. Test fazının uzaması, yara hematomu, böbrek yetmezliği ve diyabet gibi komorbiditeler risk faktörü olarak sayılabilir²⁷. İlk olarak kalp pillerinde kullanılan Medtronic firmasına ait TYRX ürünü stimülatörü minosiklin ve rifampisin içeren emilebilir meş ile kaplayarak kullanmamızı sağlamıştır²⁷.

MR uyumlu olmayan SNM cihazıyla çekim yapıldığında teorik olarak elektrot migrasyonu ve ısınması olabilir. Sonuç olarak ağırlı stimülasyona, sinire ve SNM cihazının zarar görmesine sebebiyet verebilir²⁷. Eylül 2019 yılında FDA Axonics r-SNM sisteminin 1,5 Tesla tüm vücut MR görüntülemesinde kullanımını onayladı. InterStim II cihazı sadece 1,5 Tesla kranial MR görüntüleme onaylıydı. 2020'de ise Medtronic firması da MR uyumlu sistemleri kullanıma sunmuştur²⁷.

Bir başka önemli sorun da; batarya ömrünün sınırlı olmasıydı. Axonics firması en az 15 yıl performans sunan şarj edilebilir IPG sistemini, Medtronic firması ise InterStim Micro şarj edilebilir sistemi kullanıma sunmuştur²⁷.

PUDENTAL SINİR STİMÜLASYONU(PNS)

Son yıllarda sakral nöromodülasyona alternatif olarak, sakral kemik anomalili veya prone pozisyonda sakral implant yerleştirilmesine uygun olmayan olgularda pudental

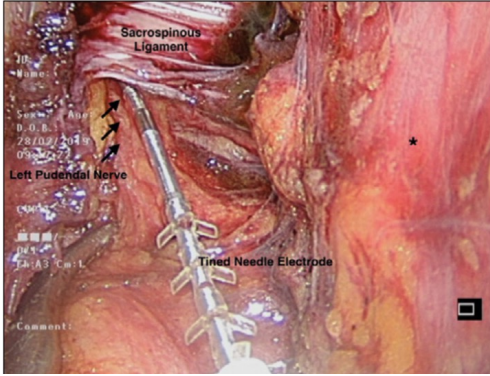
nöromodülasyon uygulaması gündeme gelmiştir²⁸. Yalnızca S3 sinir kökü uyarımından farklı olarak S2, S3 ve S4 sinirlerinden köken alan pudental sinir stimülasyonun, teorik olarak işeme refleksi inhibisyonu ve mesane kapasitesini artırmada ve inhibe edilemeyen detrusor kontraksiyonlarını kontrol ederek daha etkili bir sakral sinir stimülasyonu sağlayabileceği bildirilmiştir²⁹.

İşlem yine flüroskopi altında yarı litotomi pozisyonunda Alcock's kanalına transperineal veya posterior yaklaşım ile sakral ve pudental elektrot yerleştirilmesi ile devamlı elektriksel uyarı verilmesiyle uygulanır³⁰.

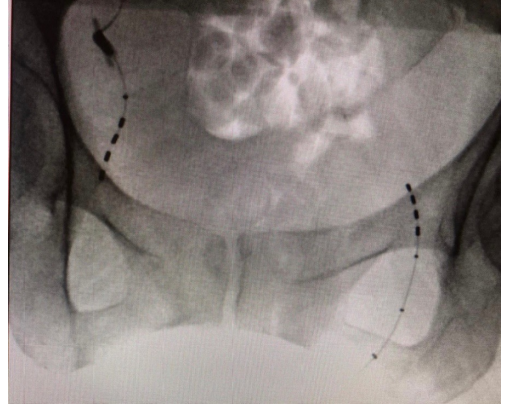
Bazı araştırmacılar, PNS ve SNM grupları arasında tedavi etkinliği açısından karşılaştırılabilir iyileşme olduğunu göstermişlerdir ve hastalar tarafından subjektif olarak PNS'nin daha iyi olduğunu iddia etmişlerdir²⁸. PNS'nin nörojenik hastalarda kontinansı iyileştirmenin yanında mesane kapasitesini de artırdığı gösterilmiştir³⁰. Yeni tedavi alternatiflerinden biride pudental sinirin anterior dalı olan dorsal genital sinir stimülasyonudur(DGN)³⁰.

Nörojenik mesanesi olan 15 hastaya dorsal transkütanöz pudental elektrot yerleştirilmesi ve 12 hastaya kronik IPG implant uygulanması yapılmış ve günlük inkontinans sayıları $7 \pm 3,3$ 'den $2,6 \pm 3,3$ 'e gerilemiştir³¹.

Tethered kord cerrahisi sonrası üriner retansiyon gelişen nörojenik AÜSD olan bir olguda ise Erdogru ve Onur, önce laparoskopik selektif pudental sinir elektrot yerleştirilmesi, daha sonra ise transgluteal olarak karşı tarafa elektrot yerleştirerek üriner retansiyonlu hastayı başarı ile tedavi etmişlerdir (Şekil 9, 10)³².



Şekil 9. Laparoskopik selektif pudendal sinir üzerine elektrot yerleştirilmesi (Erdogru & Onur izniyle)



Şekil 10. Laparoskopik selektif ve transgluteal pudendal sinir üzerine elektrot yerleştirilmesi

POSTERİOR TİBİAL SİNİR STİMÜLASYONU

Posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS) 1999 yılında uygulanmaya başlanmış ve 2000 yılında FDA tarafından onaylanmıştır³³. PTNS, posterior tibial sinirin bilekte medial malleolün posteriorundan geçerken indirekt ve retrograde olarak elektriksel uyarılmasını sağlar. Posterior tibial sinir L4 ve S3 sinir aralığından köken alır¹. PTNS medial malleol superolateraline iğne ve ayak tabanına top-raklama yastığı konularak uygulanır. İğne stimülatör cihaza bağlanır ve düşük voltajda uyarı verilir. Baş parmakta fleksiyon görülmesi ve hastanın ayak tabanından hissiyat alması doğru yerde olduğunun kanıtıdır³⁴. Tedavi seansları 12 hafta boyunca haftada bir kez 30 dakika şeklindedir. Tekrar eden seans döngüleri uygulanabilir³⁵.

PTNS'nin en önemli avantajlarından birisi SNM'den farklı olarak "carryover" etkisi denilen sinir stimülasyonu olmayan dönemde de semptomatik iyileşmenin devam etmesidir.

Diğer bir avantajıda iyi bir eğitim sonrası hastanın kendi kendine uygulayabilmesidir. Bu sebeple yeni micro implantlar geliştirilmiştir^{1,34}.

Tibial sinir stimülasyonu transkütanöz olarak ve implante edilebilir cihazlarla da yapılabilmektedir. Bu kategoride sunulan ilk cihaz RENOVA iStim sistemidir (BlueWind Medikal; Herzliya, İsrail)³³. Dorsthorst ve ark. çalışmasında aşırı aktif mesane tanılı hastaların implantasyon sonrası 3 yıllık takiplerinde hayat kalitesi skorlarında %73 iyileşme görülmüştür³⁶. Benzer şekilde eCOIN (Valencia teknolojileri; Valencia, CA) sistemi kullanıma sunulmuştur³³.

Schneider ve ark., PTNS'nin nörojenik AÜSD'da kullanımı ile 469 hastalık serilerinde; akut ve kronik PTNS ile sırasıyla maksimum sistometrik kapasite 56'dan 132 ml'ye ve 49'dan 150 ml'ye ve ilk detrusor aşırı aktivitesindeki mesane hacmi 44'den 92 ml'ye ve 93'den 121 ml'ye artmıştır. Dolum fazındaki maksimum detrusor basıncındaki ve 24 saatlik periyoddaki işeme ve kaçırma sayılarında ki azalma anlamlı bulunmuştur³⁷.

Sevim ve ark., multiple skleroz (MS)'a bağlı gelişen nörojenik AÜSD'da PTNS tedavisinin başlangıçtan itibaren 24 ay boyunca uygulama süre aralığının uzatılarak etkinliğinin belirlenmesi amaçlamışlardır. Bu çalışmada; 24 aylık tedavi protokolü başlangıçta 12 hafta süresince her hafta, sonraki 3 ay boyunca 14 günde bir, devam eden 3 ay boyunca 21 günde bir uygulandıktan sonra 24 aya kadar 28 günde bir olacak şekilde uygulanmış. Hastalar 3 günlük işeme günlüğü ile gündüz işeme sıklığı, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma, noktüri, işeme hacimlerini belirlemek için başlangıçta ve daha sonra 3, 6, 9, 12 ve 24'üncü aylarda değerlendirilmişler. PTNS tedavi protokolünü tamamlayan ve çalışmaya dahil edilen 57 hastanın işeme günlüğü parametrelerindeki anlamlı düzelme gözlemlenmiştir. Hastalarda 24 ay boyunca tedaviye bağlı yan etki bildirilmemiştir³⁸.

KAYNAKLAR

- Yaiesh, S. M., Al-Terki, A. E., Al-Shajji, T. F.: Neuromodulation in Urology: Current trends and future applications. *Neurostimulation and Neuromodulation in Contemporary Therapeutic Practice*, 2020
- Schmidt, R. A.: Applications of neurostimulation in urology. *Neurourology and Urodynamics*, **7**: 585, 1988
- Tanagho, E. A., Schmidt, R. A.: Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *The Journal of urology*, **140**: 1331, 1988
- Malde, S., Fry, C., Schurch, B. et al.: What is the exact working mechanism of botulinum toxin A and sacral nerve stimulation in the treatment of overactive bladder/detrusor overactivity? ICI-RS 2017. *Neurourology and urodynamics*, **37**: S108, 2018
- Goldman, H. B., Lloyd, J. C., Noblett, K. L. et al.: International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourology and urodynamics*, **37**: 1823, 2018
- Ginsberg, D. A., Boone, T. B., Cameron, A. P. et al.: The AUA/SUFU guideline on adult neurogenic lower urinary tract dysfunction: diagnosis and evaluation. *The Journal of urology*, **206**: 1097, 2021
- Kurumu, Ç. v. S. G. B. S. G.: Sağlık Uygulama Tebliği, p. 360, 2023
- Shakuri-Rad, J., Cicic, A., Thompson, J.: Prospective randomized study evaluating ultrasound versus fluoroscopy guided sacral InterStim® lead placement: a pilot study. *Neurourology and Urodynamics*, **37**: 1737, 2018
- Doublet, J., Sotto, A., Escaravage, L. et al.: Guidelines from the infectious disease committee of the French Association of Urology and the Neuro-Urology Committee of the AFU: antibiotic prophylaxis for sacral neuromodulation. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*, **23**: 849, 2013
- Önem, K.: Aşırı Aktif Mesane'de Sakral Nöromodülasyona Dair A'dan Z'ye Bilinmesi Gerekenler.
- Deveneau, N. E., Greenstein, M., Mahalingashetty, A. et al.: Surface and boney landmarks for sacral neuromodulation: a cadaveric study. *International urogynecology journal*, **26**: 263, 2015
- Jairam, R., Drossaerts, J., Marcelissen, T. et al.: Onset of action of sacral neuromodulation in lower urinary tract dysfunction—What is the optimal duration of test stimulation? *The Journal of Urology*, **199**: 1584, 2018
- El-Azab, A. S., Siegel, S. W.: Specific tips for general controversies in sacral neuromodulation. *Current urology reports*, **17**: 1, 2016
- Gajewski, J. B., Schurch, B., Hamid, R. et al.: An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurourology and Urodynamics*, **37**: 1152, 2018
- Hu, M., Lai, S., Zhang, Y. et al.: Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction in spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Urologia Internationalis*, **103**: 337, 2019
- Drossaerts, J., Rademakers, K., van Koeveeringe, G. et al.: The value of urodynamic tools to guide patient selection in sacral neuromodulation. *World Journal of Urology*, **33**: 1889, 2015
- Minardi, D., Muzzonigro, G.: Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World journal of urology*, **30**: 123, 2012
- Puccini, F., Bhide, A., Elneil, S. et al.: Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. *International urogynecology journal*, **27**: 347, 2016
- Peyronnet, B., Biarreau, X., Cornu, J.-N. et al.: Sacral neuromodulation in patients with Parkinson's disease: a multicenter study. Presented at the NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, 2019
- Lansen-Koch, S., Govaert, B., Oerlemans, D. et al.: Sacral nerve modulation for defaecation and mic-

turition disorders in patients with spina bifida. *Colorectal Disease*, **14**: 508, 2012

21. Okafor, H., Gill, B., Pizarro-Berdichevsky, J. et al.: MP17-10 sacral neuromodulation therapy in patients with neurologic lower urinary tract dysfunction- Should it remain an off label indication? Analysis of 80 consecutive cases. *The Journal of Urology*, **195**: e188, 2016
22. Liechti, M. D., van der Lely, S., Knüpfer, S. C. et al.: Sacral Neuromodulation for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *NEJM Evidence*, **1**: EVIDoa2200071, 2022
23. Ginsberg, D. A., Boone, T. B., Cameron, A. P. et al.: The AUA/SUFU guideline on adult neurogenic lower urinary tract dysfunction: treatment and follow-up. *The Journal of urology*, **206**: 1106, 2021
24. Chaabane, W., Guillotreau, J., Castel-lacanal, E. et al.: Sacral neuromodulation for treating neurogenic bladder dysfunction: clinical and urodynamic study. *Neurourology and urodynamics*, **30**: 547, 2011
25. Zhang, P., Wang, J.-Y., Zhang, Y. et al.: Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: five-year experience of a retrospective, multicenter study in China. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **22**: 730, 2019
26. De Wachter, S., Knowles, C. H., Elterman, D. S. et al.: New technologies and applications in sacral neuromodulation: an update. *Advances in therapy*, **37**: 637, 2020
27. Averbeck, M. A., Moreno-Palacios, J., Aparicio, A.: Is there a role for sacral neuromodulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? *International braz j urol*, **46**: 891, 2020
28. Peters, K. M., Feber, K. M., Bennett, R. C.: Sacral versus pudendal nerve stimulation for voiding dysfunction: a prospective, single-blinded, randomized, crossover trial. *Neurourology and Urodynamic*s: Official Journal of the International Continence Society, **24**: 643, 2005
29. Laviana, A., Jellison, F., Kim, J.-H.: Sacral neuromodulation for refractory overactive bladder, interstitial cystitis, and painful bladder syndrome. *Neurosurgery Clinics*, **25**: 33, 2014
30. Janssen, D. A., Martens, F. M., de Wall, L. L. et al.: Clinical utility of neurostimulation devices in the treatment of overactive bladder: current perspectives. *Medical Devices: Evidence and Research*: 109, 2017
31. Gilleran, J. P., Gaines, N.: Pudendal neuromodulation. *Adult and Pediatric Neuromodulation*: 89, 2018
32. Erdogru, T., Onur, R.: Laparoscopic selective pudendal neuromodulation for neurogenic bladder: a review of literature. *Central European Journal of Urology*, **73**: 39, 2020
33. Moore, C. K., Rueb, J. J., Derisavifard, S.: What is new in neuromodulation? *Current Urology Reports*, **20**: 1, 2019
34. Gupta, P., Ehler, M. J., Sirils, L. T. et al.: Percutaneous tibial nerve stimulation and sacral neuromodulation: an update. *Current urology reports*, **16**: 1, 2015
35. Sherif, H., Abdelwahab, O.: Posterior tibial nerve stimulation as treatment for the overactive bladder. *Arab journal of urology*, **11**: 131, 2013
36. Dorsthorst, M. J. t., Digesu, G. A., Tailor, V. et al.: 3-year followup of a new implantable tibial nerve stimulator for the treatment of overactive bladder syndrome. *The Journal of Urology*, **204**: 545, 2020
37. Schneider, M. P., Gross, T., Bachmann, L. M. et al.: Tibial nerve stimulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: a systematic review. *European urology*, **68**: 859, 2015
38. Sevim, M., Kabay, S. C., Aras, B. et al.: Long-Term Effects of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Treatment for Neurogenic Overactive Bladder Due to Multiple Sclerosis: 24-Month Results. *Grand Journal of Urology*, **3**, 2023

14e. Kök Hücre Tedavisi

Hakan Polat, Emre Şam

Giriş

Nörojenik mesane, nörolojik etiyojolojiye sahip mesanenin depolama veya boşaltım işlevlerindeki bozukluklar için kullanılan ortak bir terimdir. Bu bozukluklar inkontinans, idrar retansiyonu veya bunların kombinasyonu ile sonuçlanabilir. Klinik bulgu, lezyonun konumuna ve merkezi sinir sisteminin (MSS) üriner merkezleriyle olan ilişkisine bağlıdır. Nörojenik mesane disfonksiyonunun (NMD) en yaygın nedenleri omurilik yaralanması, multipl skleroz, Parkinson hastalığı ve inmedir. NMD, utanç, rahatsızlık ve sosyal izolasyon kaynağı olarak hastanın yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyebilecek çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. İdrarı kontrol edememenin yanı sıra, NMD idrar retansiyonuna bağlı idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE), hidronefroz ve buna bağlı ileri dönemde kronik böbrek yetmezliğine (KBY) ve üriner retansiyone sekonder mesane taşı oluşumuna neden olabilir. Ayrıca idrar kaçırma ve tutma ile ilgili sorunların yanı sıra, nörojenik mesane otonomik disrefleksiyeye de (omurilik yaralanması olan kişilerde ortaya çıkabilen potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durum olan ani ve şiddetli kan basıncı artışı) yol açabilir (1).

NMD için yönetim stratejileri arasında konservatif yöntemler (yaşam tarzı deği-

şiklikleri, mesane yeniden eğitimi ve pelvik taban kas eğitimi), farmakolojik (antikolinergikler ve β -adrenoseptör agonistleri) ve non-farmakolojik yaklaşımlar (elektrik stimülasyonu, temiz aralıklı kateterizasyon ve kalıcı kateterler) ve cerrahi müdahaleler (augmentasyon sistoplasti) bulunmaktadır (1,2). Mevcut konvansiyonel tedavilere rağmen, işeme disfonksiyonunda iyileşme tam olarak sağlanamamıştır ve buna çeşitli yan etkiler eşlik etmektedir (2). Bilinen yan etkiler nedeniyle, Kök Hücre Tedavisi (KHT) ve Doku Mühendisliği gibi alternatif tedavilere talep vardır. Kendini yenileme potansiyeli, çok hatlı farklılaşma, bölgeye özgü göç ve doku rejenerasyonu, KHT dejeneratif hastalıklar gibi çeşitli komplikasyonların tedavisinde faydalı bir terapötik araç haline getirmiştir (3). Önceki deneylerden elde edilen sonuçlara dayanarak, kök hücre transplantasyonu nöro-ürolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve umut verici sonuçlara eşlik etmektedir (2).

Kök Hücre Nedir, Kullanım Alanları Nelerdir?

Bir canlının vücudunda farklılaşmadan, çok uzun bir süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen, gereğinde farklılaşarak başka özel hücre tiplerine dönüşebilme

potansiyeline sahip hücrelere kök hücre (KH) denir (4). Embriyolojik gelişimini tamamlamış hücreler (karaciğer, cilt, kas hücreleri vb.) bölündükleri zaman yine kendileri gibi bir hücre oluştururlar. KH'lerin ise belirlenmiş bir işlevi yoktur ve aldıkları uyarı ve sinyallere göre farklı hücre tiplerine dönüşebilme (multipotensi) ve kendileri gibi yeni hücre oluşturabilme (yenilenebilme) yeteneğine sahip hücrelerdir (4). KH'lerin dört temel özelliği bulunmaktadır; sınırsız ve düzgün büyüme yeteneği (kendini yenileyebilme), özelleşmiş hücrelere dönüşebilme yeteneği (diferansiyasyon), yeni doku alanlarına göç edebilme ve doku oluşturabilme yeteneği (migrasyon ve doku onarımı) ve genetik programa göre önceki üç özelliği belli bir bölünme sayısında dengede tutabilme (hemostaztatik kontrol) dir (4).

Hücre bazlı tedavilerin temelini oluşturan KH çalışmalarının başlangıcını kemik iliği nakilleri oluşturur. İlk kez 1963'de başlayan kemik iliği nakillerinden sonra 1981 yılında iki farklı araştırma grubunun fare embriyosundan Embriyonik KH elde etmesi ve bunu takip eden çalışmalarda 1998'de ilk insan embriyo KH serilerine ulaşılması KH çalışmalarının kilometre taşlarıdır (5,6).

Hücre tedavisinde kullanılan KH'ler farklı kaynaklarda farklı sınıflandırılmış olsa da üroloji kaynaklarında genel olarak üç ana kategoride incelenmiştir (4). Bunlar;

- a. Embriyonik Kök Hücreler
- b. Fetal ve Yenidoğan Amniyotik Mayi ve Plesental Kaynaklı Kök Hücreler
- c. Erişkin Kök Hücreleri

Embriyonik KH'ler, KHT için her ne kadar ideal bir kaynak gibi görünse de etik sıkıntı-

ların yanında embriyonik KH'lerin allojenik olarak kullanılabilirdiğinden immün reaksiyon oluşturmaları, nakledilen dokuda potansiyel olarak kanser hücrelerine dönüşebilme ihtimalleri kullanımını kısıtlayan önemli etmenler olarak karşımıza çıkmaktadır (7). KH'nin özelliklerinden biri olan farklılaşma (diferansiyasyon), özelleşmemiş hücrelerin özelleşmiş hücrelere kaynaklık etmesidir. Bu kavramın içerisinde totipotent, pluripotent ve multipotent KH tanımları yer alır (7).

Totipotent bir hücre tam bir bireyi oluşturabilecek KH kavramıdır. Vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilme potansiyeline sahip, sınırsız farklılaşabilen bu hücreler erken embriyonik dönemin ilk 8 hücresidir (blastomerler). Erken embriyonik dönemin yaklaşık 5. gününde blastomerler blastokist denilen içi boş hücre topluluklarına dönüşürler. Blastokist, trofoblast denilen dış tabaka, blastosöl denilen iç boşluk ve embriyoblast adı verilen iç hücre kütlelerinden (inner cell mass- (ICM)) oluşur. ICM'den oluşan hücreler vücudun her üç embriyonik germ tabakasından (ektoderm, endoderm ve mezoderm) köken alan pek çok hücre çeşidine kaynaklık edebilirler. Bu hücreler pluripotent hücreler olarak adlandırılır. Pluripotent hücreler gebeliği destekleyen plasenta ve benzeri hücrelere de kaynaklık ederler ancak kendilerinden yeni bir birey meydana gelmez. Gelişimin ilerleyen dönemlerinde biraz daha özel görevlere sahip başka kök hücre tipleri oluşur. Biraz daha özelleşmiş olan bu KH tiplerine multipotent KH adı verilir. Bu hücreler tipik olarak yer aldıkları dokunun hücre tiplerini üretirler. Bunlara örnek olarak hematopoetik KH, endotelial KH ve mezenkimal KH verilebilir (8,9).

Mezenkimal Kök Hücreler (MKH) kök hücre çeşitlerinden biri olup, birçok doku ve organdan kolaylıkla elde edilebilir olmaları, mezodermal dokular dışında diğer germ tabakalarına da farklılaşma gibi yüksek diferansiyasyon potansiyelleri, hızlı çoğalma ve dayanıklılıklarıyla gen tedavisi kullanımına uygun olmaları, füzyon yeteneklerinin olması, stromal kaynaklı oldukları için tüm doku hücrelerine destek hücre olarak fonksiyon ve gelişimlerinde katkıda bulunmaları, kemokinler, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı ile hücre ve /veya dokuda destek hücre olarak onarım yapabilme, immunojenitelerinin düşük olması ve immunsupresif etki göstermeleri nedeniyle doku uygunluğunun aranmaması gibi özellikleri vardır. Ayrıca MKH'lerin sayısının yaşla ters orantılı olarak değiştiğinin gösterilmesiyle, fetal MKH'lerin sadece sayısal açıdan değil erişkin KH'lerden doku gelişiminde, hücre bölünmesinde ve immunolojik antijen sunumunda rol oynayan genler açısından da önemli farklılıklar taşıdığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı MKH'ler birçok alanda olduğu gibi ürolojik patolojilerde de umut verici tedavi seçeneği olarak görülmektedir (10-12).

Nörojen Mesane Disfonksiyonunda Kök Hücrenin Kullanımı ve Çalışmalar

Doku mühendisliğini ilk olarak 1991'de Narem ve Vacanti greft ve kontrakte yapıların hücre kültürlerinde hazırlanarak doku rejenerasyon ve replasmanı için kullanılabilmesini tanımladılar (13). 1999'da Oberpenning ve ark. köpek modellerinde mesane augmentasyonunda hücre bazlı scaffold kullanımını bildirdiler (14). 2006'da Atala ve arka-

daşları köpek modelleri üzerinde yapılan bu çalışmayı insan modellerinde uyguladı. Atala ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada nörojenik mesaneli 7 hastada, otolog üretelyal ve kas hücre kaynaklı PGLA/ kollojen scaffoldları mesane augmentasyonunda kullanıldı (15).

Üriner yollarda rejenerasyon ve rekonstrüksiyona en fazla uyumlu organ mesane olarak görülmektedir. Ancak mesane tümörü gibi en fazla sistektomi endikasyonuna neden malign hastalıklar ve immunityle ilişkili interstisyel sistit, aşırı aktif mesane gibi hastalıklarda otolog rekonstrüksiyon ve rejenerasyonu mümkün olamamaktadır. Bundan dolayı mesane KH teknolojisinde mezenkimal ve allojenik KH deneysel çalışmaları ön plana çıkmaktadır (16).

Onlarca yıllık araştırmalara rağmen KH ve doku mühendisliği, ürolojide devrim yaratmanın henüz ilk aşamalarındadır. Son zamanlarda NMD ile ilişkili bir derlemede, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinin hayvan modellerinde işleyen moleküler mekanizmalar incelenmiş ve NMD tedavisi ile ilgili araştırmalar için en çok hangi hayvan modellerinin kullanıldığına odaklanılmıştır (17). İnceleme sonuçlarına göre, NMD araştırmalarında en çok tercih edilen hayvan modelleri sıçanlar (%71) olmuş, bunu fareler (%23) ve tavşanlar (%4) izlemiş ve insan olmayan primatlar üzerinde sadece bir çalışma yapılmıştır (18). 2020 yılında yayınlanan kemirgen modellerinde NMD için KH tedavisine ilişkin sistematik bir incelemeye göre, incelemeye uygun 20 çalışmadan 15'i spinal kord hasarı (SKH), 2'si Parkinson hastalığı, 2'si inme ve 1'i multiple skleroz üzerinde yapılmıştır (19).

KHT ve doku mühendisliğinin onlarca yıllık prelinik araştırmaları ve neredeyse hiç klinik araştırma yapılmadığı göz önüne

alındığında, preklinik araştırmalardan klinik aşamalara geçiş bilim camiası için çok zor görünmektedir. Bunun nedeni muhtemelen KHT ve doku mühendisliğinin potansiyel risklerinin ve yan etkilerinin henüz tam olarak bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Potansiyel risklerden biri, KHT'nin kullanıldığı bazı klinik öncesi çalışmalarda gözlemlenen tümörlerin veya diğer anormal doku büyümelerinin meydana gelmesidir. Ayrıca, implante edilen KH'lere veya tasarlanmış dokulara karşı immum reaksiyon riski de vardır; bu da inflamasyona, doku hasarına veya diğer komplikasyonlara yol açabilir. Bir başka potansiyel risk de, özellikle hastanın bağışıklık sistemi zayıfsa, enfeksiyonların ortaya çıkmasıdır. İmplantasyon prosedürü sırasında cerrahi komplikasyon veya evre dokulara zarar verme riski de vardır. Son olarak, KH farklılaşmasını veya doku büyümesini teşvik etmek için kullanılan ilaçlara veya diğer ajanlara (büyüme faktörleri, sitokinler, immünomodülatör ilaçlar, vb.) karşı alerjik reaksiyonlar veya toksisite dahil olmak üzere advers reaksiyon riski vardır. Bu potansiyel riskler ve yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, klinik bir çalışma başlatmak zordur (20-23).

Mesane dokusunun doku mühendisliğindeki ana zorluklardan biri, fonksiyonel ürotelyal ve düz kas katmanlarının oluşturma ktır. Nöral KH'ler ve mezenkimal KH'ler mesane dokularının yenilenmesi için potansiyel KH'ler olarak belirlenmiştir. Nöral KH'ler düz kas hücreleri ve ürotelyal hücreler dahil olmak üzere birden fazla hücre tipine farklılaşabilirken, MKH düz kas hücrelerine farklılaşabilir ve doku onarımını ve rejenerasyonunu teşvik etmek için trofik destek sağlayabilir (24). Mesane onarımı ve rejenerasyonu için araştırılan çeşitli KH ve doku mühendisliği

yaklaşımları vardır: Bunlar Scaffold (iskele) tabanlı ve hücre tabanlı yaklaşımları, gen terapisi, 3D baskı yaklaşımları, nöral KH transplantasyonu, indüklenmiş pluripotent kök hücre tedavi (iPKHT) yaklaşımlarını içermektedir (25,26). Mesane dokularının doku mühendisliği için özellikle scaffold tabanlı yaklaşımlar önem arz etmektedir. Bu yaklaşımlar, hücrelerin büyümesini ve fonksiyonel mesane dokularına farklılaşmasını desteklemek için gözenekli biyomalzemelerin bir scaffold olarak kullanılmasını içerir. Ayrıca, 3D baskı teknolojisindeki gelişmeler, her hastanın özel ihtiyaçlarına göre uyarlanabilen hastaya özgü mesane yapılarının oluşturulmasına olanak sağlamıştır. Doku mühendisliği, hem hayvan modellerinde hem de klinik çalışmalarda, tohumlanmamış veya birincil hücrelerle tohumlanmış biyolojik olarak parçalanabilir scaffold'lar kullanılarak NMD'nin yönetimi için enterosistoplastiye bir alternatif olarak pediatrik rolojide araştırılmıştır (15,27-31). Deneysel ve klinik ortamlarda test edilen sentetik malzemeler arasında polivinil sn gerler, Teflon, kolajen matrisler, Vycryl (PGA) matrisler ve silikon bulunmaktadır; ancak bunların çoğu mekanik, yapısal, işlevsel ve biyoyuumluluk sorunları nedeniyle başarısız olmuştur. Mesane rekonstrüksiyonu için kullanılan biyolojik olarak parçalanamayan sentetik scaffold'ların genellikle mekanik başarısızlığa ve üriner taş oluşumuna eğilimli olduğu, biyolojik olarak paralanabilenlerin ise fibroblast birikimine, skarlaşmaya, greft kontraktürüne ve özellikle tohumlanmamış bir konfigürasyonda zamanla rezervuar hacminin azalmasına neden olabileceği kısa sürede anlaşılmıştır. Sonuç olarak, çalışmalar daha sonra idrar kesesi rekonstrüksiyonu için biyolojik olarak parçalanabilen iskelelere

(mesane submukozası, kolajen ve poliglukolik asit, ince bağırsak submukozası, mesane aselüler matrisi, amniyotik membran, vb) odaklanmış ve sonunda doku rejenerasyonunu artırmak için tohumlanmış hücrelerin kullanımını içermiştir. Bugüne kadar, idrar kesesini yeniden yapılandırmak için çeşitli iskele ve hücre türleri değerlendirilmiştir, ancak çeşitli hayvan modelleri ve cerrahi onarımlar da araştırılmıştır (27-31). İdeal çözüm henüz bulunamamış olsa da, biyolojik olarak parçalanabilirlik özellikle pediatrik alanda çok önemli bir özellik gibi görünmektedir. Ayrıca, ürotelyal rejenerasyon daha kolay elde edilebilse de, kas, sinir ve vasküler rejenerasyon, bir iskelelin önceden tohumlanması ve nihayetinde spesifik büyüme faktörlerinin kullanımı birleştirilmeden elde edilemez. Sonuç olarak, sağlıklı üriner dokularda iyi çalışan iskelelerin, grefti dolduracak hücrelerin genellikle anormal olduğu hastalıklı bir modelde aynı derecede etkili olamayacağı anlaşılmıştır. Bu nedenle, iskele için ana başarı ölçütü, sadece doku tabakası rejenerasyonunu değil, aynı zamanda mesanenin kapasitesini ve uyumunu iyileştirme yeteneğini de göstermek olmalıdır. Üriner sistemin konjenital malformasyonlarının etkilerini en aza indirmek halen bir zorluktur (32). Ürolojik doku mühendisliğinde kaydedilen ilerlemeye rağmen, kas rejenerasyonu, komplikasyonların sınırlandırılması ve özellikle pediatrik hastalar söz konusu olduğunda üretra ve mesanenin fonksiyonel restorasyonu açısından sonuçları iyileştirmek için hala birkaç soruna karşılaşılabilmektedir (25).

İlk grup çalışmalar göz önüne alındığında, Chen ve ark. Sprague Dawley sıçanlarının yağ dokusundan sıcaklığa duyarlı hücre kültürü kapları kullanarak adipoz kaynaklı

MKH tabakaları hazırlayarak aksomal rejenerasyonu teşvik etmek ve omurilik yaralanmasından sonra mesane fonksiyonunu eski haline getirmek amacıyla adipoz kaynaklı MHK tabakalarının SKH sıçan modeline implantasyonunu incelemişlerdir. Yetişkin dişi Sprague Dawley sıçanlara T10 seviyesinde transeksiyon yoluyla SKH uygulanmış ve adipoz kaynaklı MKH tabakaları veya jelatin sünger (kontrol grubu) uygulanmıştır. Adipoz kaynaklı MKH tabaka transplantasyonu, SKH sonrası sıçanlarda işeme fonksiyonunun iyileşmesini önemli ölçüde artırmıştır ve bu nedenle SKH ile ilişkili NMD için umut verici bir hücre tedavi seçeneği olmuştur (33).

Song ve ark. tarafından bir tavşan modelinde mesane onarımı için idrar kaynaklı KH'leri yakalamak amacıyla antikorla çapraz bağlanmış ince bağırsak submukozası kullanılmıştır. Yazarlar, idrar kaynaklı KH'leri spesifik olarak yakalayabilen ve sağlam biyoyumluluğa sahip bir ince bağırsak iskelesinin anti-CD29 antikor çapraz bağlı bir submukozasını geliştirdiler. Araştırma, ince bağırsak iskelesinin mesane epitelinin onarımını, düz kas rejenerasyonunu ve anjiyogenezi kolaylaştırarak in situ doku rejenerasyonunu desteklediğini ortaya koymuştur. Bu, mesane onarımı için yeni bir strateji sağlayan endojen KH yakalayıcı iskeleler için yeni bir uygulama ile yeni bir tasarım olarak öne çıkmıştır (34).

Akut SKH sonrası mesane fonksiyonunun restorasyonu için Li ve ark. insan göbek kordonu MKH'lerinin kullanımını incelemiştir. Sprague Dawley sıçan SKH modelinde, sağlıklı yenidoğan fetüslerden alınan üç taze göbek kordonu örneğinden hazırlanan MKH'ler SKH indüksiyonundan 8 gün sonra sıçanlarının omuriliğine enjekte edilmiştir. Araştırma,

MKH'lerin kord hasarı sonrası mesane fonksiyonunun yeniden yapılandırılmasına katkıda bulunduğunu ve yıkıcı lezyonları iyileştirerek sıçanlarının motor fonksiyonunu kısmen restore ettiğini ortaya koymuştur. Sham operasyonu geçiren kontrol sıçanlarıyla karşılaştırıldığında, SKH modeli sıçanların mesane kapasitesi ve idrar yapma hacmi, özellikle daha yüksek rezidüel idrar hacmi ve idrar yapma verimliliği ile yükselirken, MKH transplantasyonu ile sıçanların mesane kapasitesi artmış, rezidüel idrar miktarı azalmış ve idrar yapma verimliliğini artırmıştır. Bu araştırma, sadece bir hayvan türünü içeren çalışmanın küçük örneklem büyüklüğü gibi sınırlamalarına rağmen, MKH'lerin akut SKH sonrası mesane fonksiyonlarının yeniden yapılandırılmasında önemli roller oynayabileceğine dair ilk kanıt sağlamıştır (35).

2020'de yayınlanan bir çalışmada Liang ve ark. KH kaynağı olarak insan amniyotik sıvısını kullanmış ve insan amniyotik sıvı kök hücre (hASKH) transplantasyonunun SKH sıçanlarında mesane disfonksiyonunun iyileşmesi üzerindeki etkisini incelemiştir (26). Transeksiyon bölgesine transplantasyon, SKH ameliyatından sonraki 9. günde gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonuçları, hASKH transplantasyonundan sonra SKH sıçanlarının mesane ağırlıklarında iyileşme olduğunu göstermiştir. SKH indüksiyonundan sonraki işlev bozuklukları, mesane elastini ve kolajen seviyesi de hAFSC naklinden sonra iyileşmiştir. Bununla birlikte, yazarlar mesane ağırlığındaki artışın mesane duvarı kasının artması ve daha büyük bir ürotelyumdan kaynaklanabileceğine dikkat çekmişlerdir. Ayrıca, mesane duvarlarında biriken bağ dokusu ve fibrotik değişiklikler detrusor fonksi-

yonunu ve mesanenin boşalma kapasitesini olumsuz etkilemiş ve hASKH naklinden sonra bile geri dönüşü olmayan mesane hasarına yol açabilmiştir (36).

2020'de yayınlanan ve Zhu ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışma, bir sıçan modelinde nörojenik mesane üzerinde ölümsüzleştirilmiş mezenkimal kök hücreler (imMKH'ler) tarafından salgılanan stromal hücre kaynaklı faktör-1'i (SDF-1) aşırı ekspresyone ederek tasarlanmış KH'ler kullanarak pelvik sinir hasarından sonra nörojenik mesaneyi iyileştirmeye odaklanmıştır. Bilateral pelvik sinir (PN) transeksiyonu ile indüklenen nörojenik mesane sıçanları, mühendislik ürünü imMKH'ler veya sham operasyonu ile tedavi edildi. Tedavi nörojenik mesaneyi iyileştirmiş ve nörojenik mesane sıçanlarında mesane duvarının iyileşmesini belirgin şekilde uyarmıştır. Yaralı sinirlerin iyileşmesi tedavi edilen grupta diğer gruplara göre daha etkili olmuştur. Yüksek SDF-1 ekspresyonu vasküler endotelial büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörü seviyelerini iyileştirmiştir. Araştırma, SDF-1'in aşırı ekspresyonunun yaralı sinirlerin restorasyonunu hızlandırarak nörojenik mesaneyi iyileştirdiğini göstermiştir (37).

Salehi-pourmehr ve ark. bir sıçan modelinde kemik iliği MKH'lerin mesane duvarı içi naklinin sonuçlarını incelemiş ve naklin SKH sonrası mesane disfonksiyonunda iyileşmeye yol açtığı sonucuna varmıştır. Toplam 42 dişi Wistar sıçanı rastgele altı gruba ayrılmış ve laminektomi ile tam ve eksik omurilik transeksiyonuna tabi tutulmuştur. SKH operasyonundan dört hafta sonra, kemik iliği MKH'ler tam SKH ve hemi-SKH gruplarındaki sıçanlarda mesane kasının altı bölgesine

nakledilmiştir. Sham operasyonu, tam SKH ve hemi-SKH negatif kontrol gruplarındaki sıçanlara kemik iliği MKH'ler yerine normal salin enjekte edilmiştir. Hücre naklinden dört hafta sonra, sıçanlar işeme fonksiyonu değerlendirilmesi için bilinçli ürodinamiye tabi tutulmuştur. SKH ile ilişkili üriner disfonksiyon, kord hasarının kronik fazında mesane duvarına otolog kemik iliği MKH transplantasyonunun doğrudan enjeksiyonunu takiben iyileşmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç sadece hemi-SKH grubunda görülmüştür. Bu nedenle, kemik iliği MKH'nin SKH sonrası mesanenin yeniden yapılandırılması için başka bir potansiyel KH kaynağını temsil edebileceği düşünülmüştür (17).

Kök Hücre Geleceği

Gelecekteki zorluklar, greftin mekanik özellikleri (doğal bir mesanenin yapısını, biyomekaniğini ve fizyolojisini taklit etmek amacıyla), greftin boyutu (araştırmalarda greft boyutlarını bildirme tutarlılığı eksiktir ve greftin periferik bölgesinde geniş hücre rejenerasyonu meydana gelme eğilimindeyken, merkezdeki rejenerasyon her zaman yeterli değildir), greftin vaskülarizasyonu (daha büyük greftlerin neovaskülarizasyonunda zorluklar), greftin fibrotik reaksiyonu (mesane iskelelerinin implantasyonu tipik olarak fibrotik reaksiyonu tetikler) ve biyomühendislik ürünü mesanelerin innervasyonu (nörojenik mesanesi olan hastalarda idrar kesesi kapasitesini genişletmek ve mesane basıncını azaltmak için mesane ogmentasyonu yapılmasına rağmen) dahil olmak üzere çeşitli faktörleri çözmede yatmaktadır (38).

Sonuç

Preklinik çalışmaların hacminin az olması, önceki klinik çalışmaların çoğunun rando-mize çalışmalar olmaması nedeniyle söz konusu mevcut klinik çalışmalardan kesin sonuçlar çıkarmayı kısıtlamaktadır. Ayrıca, çalışmaların her birinde doz, uygulama yolu ve zamanlamanın farklı olması ortak bir konsensus oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Benzer şekilde, hiçbir çalışma KH tedavisinden sonra duysal ve motor fonksiyonlarda iyileşme göstermemiştir. Bu nedenle, KH tedavisine ilişkin net kanıtlar ortaya koymak ve tedavi yöntemlerinin standardizasyonu için uygun yönü belirlemek üzere daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Panicker JN. Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Semin Neurol.* 2020 Oct;40(5):569-579. doi: 10.1055/s-0040-1713876.
2. Salehi-Pourmehr H, Nouri O, Naseri A, Roshangar L, Rahbarghazi R, Sadigh-Eteghad S, Mahmoudi J, Mostafaei H, Roshandel MR, Hoseini L, Abolhasanpour N, Mostafaei A, Hajebrahami S, Hashim H. Clinical application of stem cell therapy in neurogenic bladder: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022 Aug;33(8):2081-2097. doi: 10.1007/s00192-021-04986-6.
3. Azizi, R.; Aghebati-Maleki, L.; Nouri, M.; Marofi, F.; Negargar, S.; Yousefi, M. Stem Cell Therapy in Asherman Syndrome and Thin Endometrium: Stem Cell- Based Therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 102, 333–343
4. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Feb 26;10(1):68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5.
5. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 1981;292 (5819):154-6.
6. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282 (5391):1145-7.

7. Biswas A, Hutchins R. Embryonic stem cells. *Stem Cells Dev.* 2007 Apr;16(2):213-22. doi: 10.1089/scd.2006.0081.
8. Cai J, Chen H, Xie S, Hu Z, Bai Y. Research Progress of Totipotent Stem Cells. *Stem Cells Dev.* 2022 Jul;31(13-14):335-345. doi: 10.1089/scd.2022.0061.
9. Bongso A, Lee EH. *Stem cells: from bench to bedside*: World Scientific; 2011.
10. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2011;20(1):5-14. doi: 10.3727/096368910X. PMID: 21396235.
11. Liu J, Gao J, Liang Z, Gao C, Niu Q, Wu F, Zhang L. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Aug 20;13(1):429. doi: 10.1186/s13287-022-02985-y.
12. Li P, Gong Z, Shultz LD, Ren G. Mesenchymal stem cells: From regeneration to cancer. *Pharmacol Ther.* 2019 Aug;200:42-54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.005.
13. Cima LG, Vacanti JP, Vacanti C, Ingber D, Mooney D, Langer R. Tissue engineering by cell transplantation using degradable polymer substrates. *Journal of biomechanical engineering.* 1991;113 (2):143-51.
14. Oberpenning F, Meng J, Yoo JJ, Atala A. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nature biotechnology.* 1999;17 (2):149-55.
15. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet.* 2006;367 (9518):1241-6.
16. Kim JH, Shim SR, Doo SW, Yang WJ, Yoo BW, Kim JM, Ko YM, Song ES, Lim IS, Lee HJ, Song YS. Bladder recovery by stem cell based cell therapy in the bladder dysfunction induced by spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Mar 17;10(3):e0113491. doi: 10.1371/journal.pone.0113491.
17. Salehi-Pourmehr, H.; Rahbarghazi, R.; Mahmoudi, J.; Roshangar, L.; Chapple, C.R.; Hajebrahimi, S.; Abolhasanpour, N.; Azghani, M.-R. Intra-Bladder Wall Transplantation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improved Urinary Bladder Dysfunction Following Spinal Cord Injury. *Life Sci.* 2019, 221, 20–28.
18. Pritchard, S.; Jackson, M.J.; Hikima, A.; Lione, L.; Benham, C.D.; Chaudhuri, K.R.; Rose, S.; Jenner, P.; Iravani, M.M. Altered Detrusor Contractility in MPTP-Treated Common Marmosets with Bladder Hyperreflexia. *PLoS ONE* 2017, 12, e0175797.
19. Salehi-Pourmehr, H.; Hajebrahimi, S.; Rahbarghazi, R.; Pashazadeh, F.; Mahmoudi, J.; Maasoumi, N.; Sadiq-Eteghad, S. Stem Cell Therapy for Neurogenic Bladder Dysfunction in Rodent Models: A Systematic Review. *Int. Neurourol. J.* 2020, 24, 241–257.
20. Baranovskii, D.S.; Klabukov, I.D.; Arguchinskaya, N.V.; Yakimova, A.O.; Kisel, A.A.; Yatsenko, E.M.; Ivanov, S.A.; Shegay, P.V.; Kaprin, A.D. Adverse Events, Side Effects and Complications in Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies. *Stem. Cell Investig.* 2022, 9, 7.
21. Herberths, C.A.; Kwa, M.S.G.; Hermsen, H.P.H. Risk Factors in the Development of Stem Cell Therapy. *J. Transl. Med.* 2011, 9, 29.
22. Harris, A.R.; Walker, M.J.; Gilbert, F. Ethical and Regulatory Issues of Stem Cell-Derived 3-Dimensional Organoid and Tissue Therapy for Personalised Regenerative Medicine. *BMC Med.* 2022, 20, 499.
23. Djouad, F.; Plence, P.; Bony, C.; Tropel, P.; Apparailly, F.; Sany, J.; Noël, D.; Jorgensen, C. Immunosuppressive Effect of Mesenchymal Stem Cells Favors Tumor Growth in Allogeneic Animals. *Blood* 2003, 102, 3837–3844.
24. Kikuno, N.; Kawamoto, K.; Hirata, H.; Vejdani, K.; Kawakami, K.; Fandel, T.; Nunes, L.; Urakami, S.; Shiina, H.; Igawa, M.; et al. Nerve Growth Factor Combined with Vascular Endothelial Growth Factor Enhances Regeneration of Bladder Acellular Matrix Graft in Spinal Cord Injury-Induced Neurogenic Rat Bladder. *BJU Int.* 2009, 103, 1424–1428.
25. Wang, X.; Zhang, F.; Liao, L. Current Applications and Future Directions of Bioengineering Approaches for Bladder Augmentation and Reconstruction. *Front. Surg.* 2021, 8, 664404
26. Topoliova K, Harsanyi S, Danisovic L, Ziaran S. Tissue Engineering and Stem Cell Therapy in Neurogenic Bladder Dysfunction: Current and Future Perspectives. *Medicina.* 2023; 59(8):1416.
27. Obara, T.; Matsuura, S.; Narita, S.; Satoh, S.; Tsuchiya, N.; Habuchi, T. Bladder Acellular Matrix Grafting Regenerates Urinary Bladder in the Spinal Cord Injury Rat. *Urology* 2006, 68, 892–897.
28. Shokeir AA, Harraz AM, El-Din AB. Tissue engineering and stem cells: basic principles and applications in urology. *Int J Urol.* 2010 Dec;17(12):964-73. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02643.x.
29. Urakami, S.; Shiina, H.; Enokida, H.; Kawamoto, K.; Kikuno, N.; Fandel, T.; Vejdani, K.; Nunes, L.; Igawa, M.; Tanagho, E.A.; et al. Functional Improvement in Spinal Cord Injury-Induced Neurogenic Bladder by Bladder Augmentation Using Bladder Acellular Matrix Graft in the Rat. *World J. Urol.* 2007, 25, 207–213.
30. Joseph, D.B.; Borer, J.G.; De Filippo, R.E.; Hodges, S.J.; McLorie, G.A. Autologous Cell Seeded Biodegradable Scaffold for Augmentation Cystoplasty: Phase II Study in Children and Adolescents with Spina Bifida. *J. Urol.* 2014, 191, 1389–1395.
31. Casarin, M.; Morlacco, A.; Dal Moro, F. Tissue Engineering and Regenerative Medicine in Pediatric

- Urology: Urethral and Urinary Bladder Reconstruction. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 6360.
32. Khan, K.; Ahram, D.F.; Liu, Y.P.; Westland, R.; Sampogna, R.V.; Katsanis, N.; Davis, E.E.; Sanna-Cherchi, S. Multidisciplinary Approaches for Elucidating Genetics and Molecular Pathogenesis of Urinary Tract Malformations. *Kidney Int.* 2022, 101, 473–484.
 33. Chen, J.; Wang, L.; Liu, M.; Gao, G.; Zhao, W.; Fu, Q.; Wang, Y. Implantation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Sheets Promotes Axonal Regeneration and Restores Bladder Function after Spinal Cord Injury. *Stem. Cell Res. Ther.* 2022, 13, 503.
 34. Song, Y.-T.; Li, Y.-Q.; Tian, M.-X.; Hu, J.-G.; Zhang, X.-R.; Liu, P.-C.; Zhang, X.-Z.; Zhang, Q.-Y.; Zhou, L.; Zhao, L.-M.; et al. Application of Antibody-Conjugated Small Intestine Submucosa to Capture Urine-Derived Stem Cells for Bladder Repair in a Rabbit Model. *Bioact. Mater.* 2022, 14, 443–455
 35. Li, J.; Huang, J.; Chen, L.; Ren, W.; Cai, W. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Contribute to the Reconstruction of Bladder Function after Acute Spinal Cord Injury via P38 Mitogen-Activated Protein Kinase/Nuclear Factor-Kappa B Pathway. *Bioengineered* 2022, 13, 4844–4856.
 36. Liang, C.-C.; Shaw, S.-W.S.; Ko, Y.-S.; Huang, Y.-H.; Lee, T.-H. Effect of Amniotic Fluid Stem Cell Transplantation on the Recovery of Bladder Dysfunction in Spinal Cord-Injured Rats. *Sci. Rep.* 2020, 10, 10030.
 37. Zhu, G.Q.; Jeon, S.H.; Lee, K.W.; Cho, H.J.; Ha, U.-S.; Hong, S.-H.; Lee, J.Y.; Kwon, E.B.; Kim, H.-J.; Lee, S.M.; et al. Engineered Stem Cells Improve Neurogenic Bladder by Overexpressing SDF-1 in a Pelvic Nerve Injury Rat Model. *Cell Transpl.* 2020, 29, 963689720902466
 38. Serrano-Aroca, Á.; Vera-Donoso, C.D.; Moreno-Manzano, V. Bioengineering Approaches for Bladder Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1796

14f. Gelecek Tedavi Seçenekleri

Kadir Önem, Abdullah Açıkgöz, Mesut Şengül

Giriş

Medikal, minimal invaziv ve invazif tedaviler; nörojenik alt üriner sistem semptomlarının giderilmesi ve işlevlerinin düzenlenmesi için günümüzde kullanılmaktadır. Tüm bu tedavi sürecindeki gelişmeler klinik kullanıma yansımaktadır. Bu bölümde nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunda geliştirilmekte olan pre-klinik ve klinik çalışmaları yapılan gelecekte kliniklerde belkide rutin olarak kullanılma potansiyeline sahip umut vadeden tedavi yöntemleri ele alınacaktır.

β 3-AR agonistlerinin, detrusör kasını gevşeterek, detrusördeki spontan kasılma aktivitesini inhibe ederek (in vitro: mikro kasılmalar; in vivo: non-voiding kasılmalar) ve mesane afferentini azaltarak aşırı aktif mesane (OAB) semptomlarını giderebileceği genel olarak kabul edilmiştir. β -AR'lerin çoğu türde adenilat siklazın aktivasyonu ve ardından cAMP oluşumu yoluyla detrusör gevşemesini indüklediğine inanılırken, adenilat siklaz inhibitörlerinin gevşeme tepkileri üzerinde herhangi bir etkisi varsa bile sadece az miktarda olduğu; aksine mesanedeki K⁺ kanallarının, özellikle BKCa kanallarının, β -AR aracılı gevşemede cAMP'den daha önemli olabileceğini öne süren kanıtlar vardır (1).

Yetişkin hastalarda nörojenik detrusör

aşırı aktivitesi (NDO) veya düşük kompliyanslı mesane için mirabegron'un etkinliği üzerine az sayıda çalışma vardır (2, 3) B3 agonistlerin NDO de kullanı için kesin bir öneri olamamakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Thiagamoorthy ve ark. (4, 5), solabegron, ritobegron, TRK-380, AJ-9677, BRL37344 ve CL-316243 dahil olmak üzere, OAB tedavisi için "yeni ve varsayılan" β 3-AR agonistlerini gözden geçirmiştir. Bazıları geliştirilme aşamasında olan bir dizi β 3-AR agonisti gelecek vaad edebilecek gibi görünmektedir. Ancak hangisinin piyasaya çıkacağı ve OAB'nin yönetimine smz sahibi olacağı henüz belirsizdir.

Solabegron (GW427353), KCl ile önceden kasılmış insan mesane şeritlerinde 1,9 nM'lik bir EC50 değerine sahipken, izoprenalinin 8,3 mM'lik bir EC50 değeri vardır (6, 7). Islak AAM'li 258 kadında yapılan Faz II çok merkezli, randomize, kavram kanıtı çalışmasında, ilaç, 24 saat boyunca idrar kaçırma ataklarında (birincil sonuç) başlangıçtan 8. haftaya kadar olan yüzde değişiminde plaseboyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (P = 0,025) ve iyi tolere edildi (8). Yeni bir formülasyonla iki ek Faz II doz aralığı çalışması tamamlandı ancak sonuçlar henüz açıklanmamıştır (NCT03475706, NCT03594058).

Ritobegronun (KUC-7483) β_3 -AR'ye yönelik seçiciliği, β_1 - ve β_2 - adrenoseptörlere göre sırasıyla 301 ve 32 kat daha yüksekti (9). İlk Faz III çalışmasında ritobegron, plaseboya kıyasla 24 saatteki ortalama işeme sıklığını anlamlı düzeyde iyileştirmedi. Daha sonra uzun vadeli bir güvenlik ve etkinlik çalışması geri çekilmiştir ve ritobegron daha fazla geliştirilmemiş gibi görünmektedir (4, 5).

Alt üriner sistem üzerine etkilerinden dolayı alfa blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, PDE5 inhibitörleri gibi ajanlar günümüze dek kullanılmıştır. Nörojenik alt üriner sistemdeki etkileri sınırlı sayıda çalışmalarda araştırılmıştır ve bu alandaki kullanımı oldukça kısıtlı ve net değildir.

Gabapentin ve pregabalin tipik olarak nöropatik ağrı için kullanılır (10, 11). Potansiyel bir etki mekanizması ise voltaj kapılı kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ -1 alt birimlerine yüksek bağlanma ile gerçekleşir (12). Bu nedenle AAM'deki etkinliğini değerlendirmek amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. AAM hastalarında yapılan randomize, çift kör, çift plasebo kontrollü bir çalışmada, Gabapentin ve solifenasin, esnek doz rejimleri kullanılarak plasebo ile karşılaştırıldı (13). Hem gabapentin (günde üç kez 300 mg'a kadar) hem de solifenasin (5 veya 10 mg), plaseboya kıyasla ortalama işeme sayısını ve aciliyet ataklarını iyileştirmiştir ancak gabapentin, nokturiyi iyileştirmede solifenasinden istatistiksel olarak daha iyi olmuştur. Olumsuz olaylar plasebo ve gabapentin ile solifenasin ile karşılaştırıldığında daha azdı. Nörojenik detrusör aşırı aktivitesi olanlarda gabapentin işeme günlüğünü ve ürodinamik parametreleri, özellikle de maksimum sistometrik kapasiteyi, ilk işeme isteği hacmini, ilk istemsiz kasılma hacmini ve dolmuş sistometrisi sırasındaki

maksimum detrusör basıncını başlangıca kıyasla iyileştirmiştir. (14). Çocuklarda yapılan bir araştırma da gabapentinin antimuskariniğe ek tedavi olarak kullanılabileceğini ve vakaların yaklaşık %50'sinde semptomların iyileştirilmesinde yardımcı olduğunu rapor edilmiştir (15). Son olarak, aşırı aktif mesaneli kadınlarda değerlendirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde iki kez tek başına pregabalin veya günde bir kez tek başına TOL-ER veya normal veya yarı dozda dozla kombinasyon değerlendirildi (16) Ortalama işeme hacmi, standart doz pregabalin / TOL-ER kombinasyonunda (39,5 mL), tek başına pregabalin (27,4 mL) veya TOL-ER'ye (15,5 mL) kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ve genel olarak tüm tedaviler iyi tolere edilmiştir.

Intravzikal Botulinumtoksin Enjeksiyonu:

Abobotulinumtoksin-A ile yapılan CONTENT I ve CONTENT II iki randomize, çift kör faz 3 çalışmaya (CONTENT1, NCT02660138; CONTENT2, NCT02660359), temiz aralıklı kateterizasyon (CIC) uygulayan ve oral tedaviyle yetersiz şekilde tedavi edilen NDOI'lu (MS ve SCI) hastalar dahil edildi. Plasebo (n=162) , 600 UI (n=161) ve 800 IU (n=160) abobotulinumtoksin-A intravezikal olarak uygulanmış ve üriner inkontinans, hayat kalitesi ve ürodinamik parametreler incelenmiştir.

Bu çalışmalarda 6. haftada, haftalık NDO bağlı inkontinans epizodları her aboBoNT-A grubunda plaseboya kıyasla önemli ölçüde azaldı (her ikisi de $p < 0,001$) ve işeme başına hacim önemli ölçüde arttı. Her aboBoNT-A doz grubundaki hastaların yaklaşık üçte biri

hiçbir NDOI epizodu bildirmezken, plasebo grubundaki hastaların %3'ü rapor etti. Üriner inkontinanstaki (UI) azalmalar, plaseboya kıyasla aboBoNT-A gruplarında UI ile ilişkili QoL'de anlamlı derecede iyileştirmiştir. Ürodinamik parametreler (mesane kapasitesi ve detrusör basıncı), plaseboya kıyasla her aboBoNT-A dozuyla anlamlı düzeyde iyileşti. Her aboBoNT-A dozu iyi tolere edildi. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu, tedaviyle ortaya çıkan en sık görülen advers olaydı ve insidans, aboBoNT-A ve plasebo grupları arasında karşılaştırılabilir. Çalışmalar, yavaş katılım nedeniyle zamanından önce sonlandırıldı ve iki aboBoNT-A dozu arasında istatistiksel karşılaştırma için tasarlanmamıştı (17).

6. haftada haftalık üriner inkontinans sıklığında değişim plasebo grubunda -12.7, aboBoNT-A 600 U grubunda -22.7 , aboBoNT-A 800 U grubunda ise -23.6 olarak rapor edilmiştir (p<0,001).. CIC ile elde edilen idrar miktarlarındaki artış ilse plasebo, aboBoNT-A 600 ve aboBoNT-A 800 gruplarında sırasıyla -5.9 ml, 85.1 ml ve 98.1 ml olarak hesaplanmıştır(p<0,001).. Maksimal sistometrik kapasite aynı sıra ile -4 ml, +164 ml ve +175 ml olarak değişmiştir (p<0,01). Mesane kompliansı ise plasebo grubunda 2.8 ml/cmH₂O aboBoNT-A 600 U grubunda 29.3 ml/cmH₂O , aboBoNT-A 800 U grubunda ise 28.6 ml/cmH₂O artmıştır (p<0,01) (17).

Ek olarak 6. Haftada plasebo grubunda ürodinamida dolum fazında istemsiz detrusor aşırı aktivitesi %7 oranında görülmezken aboBoNT-A 600 U grubunda %44, aboBoNT-A 800 U grubunda ise %55 oranında istemsiz detrusor kontraksiyonu görülmüştür (17).

İlk enjeksiyondan yeniden enjeksiyona kadar geçen ortalama süre aboBoNT-A 600

U grubunda (47 hafta, %95 güven aralığı [CI] 36-61) ve aboBoNT-A 800 U grubunda (39 hafta, %95 CI 34-46) plasebo grubuna göre (22 hafta, %95 GA 18-25) daha uzundur. AboBoNT-A dozundan bağımsız olarak hastaların >%40'ı, ilk aboBoNT-A tedavisinden 48 hafta sonrasına kadar yeniden tedavi görmedi.

Semptomatik İYE, enjeksiyondan sonraki 12. haftaya kadar ve tüm çalışma boyunca tüm gruplarda en sık görülen yan etkiydi. AboBoNT-A 600 U ve 800 U gruplarında plaseboya kıyasla benzer oranlar vardı (enjeksiyondan sonra 12 haftaya kadar: plasebo %17 , AboBoNT-A 600 U %14 , AboBoNT-A 800 U karşı %15) Tüm tedavi süresi boyunca hastaların <%3'ünde ciddi İYE meydana geldi.

İntravezikal Lipozomal Botulinumtoxin instilasyon:

Ürotelyum, idrar bileşenlerinin ve çözünen maddelerin submukozal tabakaya nüfuz etmesini önleyen bir bariyer görevi görmektedir. Maddeler ürotelyum boyunca bir yoldan hücrelere doğru, diğeri ise sıkı bağlantılardan ve yanal hücreler arası boşluklardan hareket eder(18). Hücresel veya sıkı bağlantı geçirgenliğindeki değişiklikler ürotelyum bariyerinin özelliklerini değiştirir (19). Lipozomlar, eşmerkezli fosfolipid katmanlarından ve sıvı bir çekirdekten oluşan, hücreler tarafından adsorbe edilme ve onlarla birleşme kabiliyetine sahip mikro düzeyde kürelerdir. Esnek bileşimleri, onları proteinler, nükleotidler ve küçük ilaç molekülleri dahil olmak üzere çeşitli moleküller için uygun bir araç haline getirir.

BoNT-A lipozomlar aracılığıyla kullanılması ilk olarak bir sıçan modelinde rapor

edilmiştir (20). Lipozomal BoNT-A ile tedavi edilen sıçanlarda BoNT-A'nın asetik asit (AA) ile indüklenen DO de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonuçları, lipozomal BoNT-A ön tedavisinin AA kaynaklı mesane aşırı aktivitesini baskılayabildiğini göstermiştir(20).

Klinik kullanıma yönelik lipozom kapsüllü BoNT-A sfgingomiyelin lipozomal dispersiyonunu ile oluşturulmuştur. Sfgingomiyelin lipozomları, 500 mM KCl içeren N/S'de 2 mg/mL (2,84 mM) konsantrasyonda hazırlanmıştır (LP-08, Lipella Pharmaceuticals Inc., Pittsburgh, PA, ABD). Lipotoksin, uygulamadan önce 80 mg dondurularak LP-08'in 40 mL N/S ve 200 U BoNT-A'nın (Botox, Allergan, Irvine, CA, ABD) 10 mL N/S içerisinde hidratlanmasıyla hazırlanmıştır (21).

Çift kör, randomize, kontrollü bu çalışmada, AAM'li 24 hastaya intravezikal lipozomal BoNT-A (80 mg lipozom ve 200 U BoNT-A) veya N/S (kontrol grubu) intilasyonu uygulandı (21). Lipozomal BoNT-A tedavisi, tedaviden 1 ay sonra sıklık ve urgency ataklarının sayısını azaltmada %50'lik bir oranda (12 hastadan 6'sı) etkili olmuştur. Çalışma süresi boyunca idrar retansiyonu, ciddi artmış PVR hacimleri veya idrar yolu enfeksiyonları (İYE) gibi hiçbir olumsuz olay bildirilmemiştir. İmmünohistokimyasal boyama ve Western blot analizinde yanıt verenlerde ve yanıt veremeyenlerde başlangıçta ve lipozomal BoNT-A tedavisinden 3 ay sonra sinaptik vezikül proteini 2A (SV2A) ve SNAP-25 ekspresyonlarında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Başka bir çok merkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaya, intravezikal lipozomal BoNT-A veya normal salin instilasyonu antimuskariniklerle yetersiz yanıtı azaltıcı aktif mesaneli 62 hastada kullanılmıştır

(22). Lipozomal BoNT-A ile tedavinin birinci ayında işeme sıklığını, urgency ve aşırı aktif mesane semptom skoru (OABSS) skorunu azalttığını ancak idrar kaçırmayı azaltmadığı gözlemlenmiştir. İdrar retansiyonu, PVR'de artış veya ilaca bağlı herhangi bir yan etki kaydedilmemiştir. BoNT-A enjeksiyonunu ve lipozomal BoNT-A instilasyonunu karşılaştıran bir çalışma, yanıt verenlerin ürotelyumunda iyonotropik purinerjik reseptör P2X3 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir, ancak lipozomal BoNT-A tedavisinden 1 ay sonra suburotelyumda hiçbir parçalanmış SNAP-25 tespit edilmemiştir [51].

Henüz nörojenik DO de uygulaması olmasa da klinik kullanılabilirliğini daha da arttırmak için, kısa tedavi süresi ve penetrasyon derinliği, instilasyon açısından teknik iyileştirmeler gerekmektedir.

İmplant Edilebilir Tibial Sinir Stimulasyonu:

Her ne kadar cerrahi olmasa da perkütan ve ya transkütanöz elektrik stimülasyonu posterior tibial sinir için tanımlanmış ve nörojenik hastalarda kullanılmıştır. Gelişen teknolojinin nörostimülatörleri güncellemesi ile daha küçük imğlante edilebilir ywni nesil stimülatörler kullanıma girmiştir.

McGuire ve ark. nörojenik AAM'li 22 hastada PTNS kullanımını ilk bildiren kişilerdi. PTNS semptomlarında tam veya kısmi iyileşme gösteren hastaların %87'sinde etkili olduğunu bildirmiştir(23). PTNS'nin etkisini detrüsör aktivitesinin inhibisyonu ve bunun sonucunda işeme semptomlarının iyileşmesi olarak tanımladılar. Daha sonraki klinik çalışmalarda, 2005 yılında idrar urgency/sıklık ve idrar kaçırmaya tedavisi için PTNS FDA'nın (Ur-

gent® PC Nöromodülasyon Sistemi, Cogentix Medical Inc., MN, ABD) onaylanmasına yol açtı. Bu cihaz aynı yıl içerisinde benzer endikasyonlar ve hatta dışkı kaçırma nedeniyle CE işaretini almıştır. Yakın zamanda Medtronic Inc., NUROTM sistemini geliştirdi ve pazarlama için onay aldı ancak bunların hepsi akut tedavi seçeneği olarak kaldı.

Başlangıç PTNS genellikle 10-12 haftalık bir periyot boyunca haftalık 20-30 dakikalık seanslar halinde geçici bir prosedür olarak gerçekleştirilir ve bunu genellikle optimal özellikleri tam olarak belirlenemeyen bir tedavisi periyodu takip eder. 12 hafta boyunca haftalık 30 dakikalık PTNS alan 19 MS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada maksimum sistometrik kapasite (199,7'den 266,8 mL'ye yükseltilmiş; $P < 0,001$), maksimum detrüör basıncı dahil olmak üzere ürodinamik parametrelerde anlamlı bir iyileşme ortaya çıkmıştır. maksimum sistometrik kapasitedeki basınç 48,8'den 35,8 cm H₂O'ya düştüğü bildirilmiştir ($P = 0,001$). Üroflow da maksimum akış hızı 11,6'dan 13,2 mL'ye artmış ($P = 0,003$) ve işeme sonrası rezidüel hacim ise 82,9'dan 48 mL'ye azalmıştır ($P = 0,006$) (24).

Kronik kullanım amacıyla cilt altına implante edilebilen stimülatörler geliştirilmiştir. Bioness cihazı lokal anestezi altında implante edilebilir ve entegre bir alıcı, çapa ve posterior tibial sinire bitişik üç elektrot temasına sahip implante edilmiş bir elektrot telinden oluşur. Kablosuz lead, harici bir pulse jeneratörden transdermal olarak iletilen stimülasyon enerjisini yakalar ve posterior tibial siniri uyarır. Bu cihazla birlikte RENOVA® adı verilen implant pilsiz, kablosuz olarak çalıştırılmakta ve tibial sinire uyarı göndermektedir (BlueWind Medical). Bu cihazda da benzer

şekilde kablosuz olarak bağlantı kuran ve bileğe sarılan bir external jeneratör mevcuttur. Benzer şekilde StimGuard Implant Entegre çentiklere sahiptir pasif mikro boyutlu bir cihaz 14–16 GA iğnenin içinden geçen 6 cm'lik uzunluğundadır. Şu anda yalnızca denemelerde kullanılmasına rağmen daha uzun olan model, SNM için CE ve FDA onayını almıştır.

Nörojenik hastalar için mevcut olan sınırlı veriler, 2015 yılındaki Uluslararası Kontinans Derneği'nin yıllık toplantısında rapor edilmiştir (25). İlk aşamada iki nörojenik erkeğe iki taraflı StimWave® implantları uygulandı: son 6 yıldır Parkinson hastalığı olan 82 yaşında bir erkek ve son 16 yıldır Multipl Skleroz (MS) hastası olan 69 yaşında bir erkeğe uygulanmıştır.. Lokal anestezi altında hastalara, floresan ve intraoperatif uyarı (ayak başparmağının hareketi) ile doğrulanan implantları uygulandı. 2 hafta içinde her iki hasta da birincil şikayetleri olan urgency ve noktüri ile ilgili önemli iyileşme bildirdi. Parkinson hastasında fonksiyonel mesane kapasitesi anlamlı derecede arttı (370-510 mL) ve işeme sonrası rezidüel miktarda (0-30 mL) bir artış olmaksızın işeme hacmi arttı (370-480 mL). Başlangıçtaki detrüör aşırı aktivitesi ameliyattan iki ay sonra çözüldü. Parkinson hastası iyileşmenin devam ettiğini bildirmesine rağmen hasta endişe duyduğu için tedaviyi durdurdu(25).

Kök Hücre:

İnsan embriyonik kök hücreleri (hESC), germ hatları da dahil olmak üzere insan vücudundaki tüm farklı dokulara farklılaşabilme yetenekleri nedeniyle (pluripotensi), hücre bazlı tedaviler için mükemmel bir kaynak gibi gö-

rünmektedir. Son araştırmalarda hESC, insülin salgılayan adacıklar, kardiyomiyositler ve nöron hücreleri gibi çok çeşitli fonksiyonel dokulara başarıyla dönüştürüldü. Bununla birlikte, etik kaygıların yanı sıra, hESC kullanımı tümör (teratom) ve bağışıklık reddi riskini de beraberinde getirir (26, 27). Transplantasyon için organ sıkıntısı, heterolog transplantasyonların immünolojik sorunları ve hESC ile ilgili etik kaygılar nedeniyle yetişkin kök hücreler daha fazla önem kazanmaktadır. Yetişkin kök hücreler çoklu potansiyelleri, otolog transplantasyon olasılıkları, görece bol bulunabilmeleri ve invaziv olmayan toplama olasılıkları ile karakterize edilir (28). Ayrıca yetişkin kök hücrelerinin malign bir fenotipe dönüştüğü bilinmemektedir (29). Bununla birlikte, temel araştırma raporlarının teşvik edilmesine rağmen, bunların iyi tıbbi uygulamalar (GMP'ler) ve iyi laboratuvar uygulamaları (GLP) düzenlemelerine göre klinik uygulamaya aktarılması halen devam etmektedir (30).

Yetişkin kök hücreler yağ dokusundan, kemik iliğinden, plasentadan, amniyotik sıvıdan veya testislerden elde edilebilir. Kemik iliğinden türetilen yetişkin kök hücreler (BMSC) en çok çalışılan hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler (MSC) kemik iliği hücrelerinde nadir olmasına rağmen, yaklaşık 10.000 kemik iliği hücresinden 1'ini temsil eder (31). Bu hücreler hala yeterli sayıda izole edilebilir ve in vitro çoğaltılabilir, böylece hücre bazlı tedavi için iyi bir kaynak sağlarlar. Yağdan türetilmiş kök hücreler (ADSC'ler) olarak adlandırılan bu hücreler, BMSC'lerden daha az invazif bir şekilde izole edilebilir.

Pre-klinik bir çalışmada rodent modelinde, postoperatif nörojenik mesane disfonk-

siyonu, pelvik pleksusun mesane dalının (BBPP) mekanik tahribatıyla oluşturulmuştur. Yaralanmanın hemen ardından kök hücreler hücreler BBPP'nin çevresine nakledildi. Sıçanlara kastan kökenli multipotent kök hücreler (Sk-34 ve Sk-DN) veya CD45+ kontrol hücreleri verildi. Yaralanma ve hücre naklinin dört hafta sonra hayvanlar, ürodinamik ölçümler ve immünohistokimyasal olarak fonksiyonel olarak değerlendirildi. Ameliyat öncesi intravezikal basınç 7,9–9,7 cmH₂O idi. Ameliyat sonrası basınç kontrol grubunda (n = 11) 2,2 cmH₂O, kök hücre grubunda (n = 8) 7,6 cmH₂O idi. Histolojik incelemede kök hücrelerin hasarlı sinirlere dahil olduğunu ve Schwann hücrelerine, perinöral hücrelere, vasküler düz kas hücrelerine, perisitlere ve ayrıca fibroblastlara farklılaştığını göstermektedir (32).

Serebral iskemi kaynaklı mesane disfonksiyonunun olduğu bir sıçan modelinde, serebral iskemiden 7 gün sonra mesane fonksiyonundaki bozulma (işeme basıncında artış ve işeme sonrası rezidüel hacimde artışla karakterize), göbek kordonu kanı CD34+'nın hücrelerin iskemi öncesi infüzyonu ile önlenbilir (33). Nigro-striatal yola stereotaktik enjeksiyonu yoluyla 6-hidroksidopamin ile oluşturulan Parkinson modelindeki sıçanlar ürodinamik olarak incelendi (34). İnsan amniyotik sıvı kök hücrelerinin veya kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelerin hasarlı beyin bölgesine enjeksiyonu, mesane fonksiyonunu geçici olarak eski haline getirebildiği rapor edilmiştir (14. gün), ancak bu etkiler zamanla azalmakta olduğu gözlemlenmiştir (28. gün). Yazarlar deneylerine dayanarak, kök hücrelerin geçici bir parakrin etkisine sahip olduğunu ve bu durumun do-

pamirerjik nöronların hayatta kalma oranının artmasına yol açtığını öne sürdüler (35).

Mesane çıkım tıkanıklığı (BOO) ile ilişkili mesane disfonksiyonunun rodent modellerinde, nakledilen kök hücrelerin mesane fibrozisini azalttığı ve fonksiyonu yeniden sağladığı gösterilmiştir (36, 37). Kemirgen BOO modellerinde kök hücreler yoluyla ilginç bir şekilde histolojik ve fonksiyonel iyileşme, lokal (mesaneyeye) olduğu kadar sistemik (intravenöz) enjeksiyonu takibinde gözlemlenmiştir (38). Kök hücre enjeksiyonunun mesane duvarındaki lokal endojen kök hücreleri uyardığı ve dolayısıyla kademeli benzeri etkili bir kazanıma neden olduğu görülmektedir (39). Pre-klinik düzeyde, kök hücre transplantasyonunun mesane fonksiyonu üzerindeki yararlı etkileri, iskemi kaynaklı mesane fonksiyon bozukluğu(40), hiperlipidemi kaynaklı mesane fonksiyon bozukluğu (41) ve ayrıca diyabetik mesane fonksiyon bozukluğunda gösterilmiştir (42).

Başka bir çalışmada, herpes simpleks vektörünü kullanarak, gama-aminobutirik asit (GABA) sentez enzimini, omurilik yaralanmasına (SCI) bağlı detrusör aşırı aktivitesine (DO) sahip sıçanların mesane duvarına aktardı. Spinalizasyondan 1 hafta sonra gen aktarımı gerçekleştirildi. GABA sentez enzimi gen transferinden üç hafta sonra ve yaralanmadan 4 hafta sonra sıçanlar sistometri ile değerlendirildi. Tedavi edilen grupta DO, kontrol omurgalı hayvanlarla karşılaştırıldığında %40 civarında azaldı. L6-S1 dorsal kök ganglionları, GABA reseptörleri için artmış boyama paternleri göstermiştir (43). Replikasyonu olmayan defektif herpes simpleks vektörü kullanan başka bir grup, aynı SCI-DO sıçan modelinde kinurenin aminotransferaz

II gen transferini değerlendirmiştir. Kynurenine aminotransferaz II, kinureninin, uyarıcı amino asit reseptörlerinin bir antagonisti olan kinurenik aside dönüşümünü katalize eder. Müdahaleden üç hafta sonra, kinurenin aminotransferaz II gen transferi, tedavi edilmeyen hayvanlarla karşılaştırıldığında üretral kapanma basıncında (-%24) ve maksimum işeme basıncında (-%30) önemli bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

Hodges ve ark. nörojenik mesaneli hastalardaki in vitro düz kas hücrelerinin (SMC), normal hastalardaki SMC'den daha fazla kollajen ürettiğini göstermiştir (PCR ile değerlendirildiğinde 4,1'e karşı 1,8 µg/mL). Histon deasetilaz inhibitörü trikostatin A ile yapılan epigenetik tedavi, hücre canlılığı üzerinde hiçbir etki olmaksızın nörojenik SMC'lerin kollajen düzeylerini normal seviyelere düşürmeyi başardığı rapor edilmiştir (tripan mavisi deneyleri). Yazarlar, epigenetik tedavinin nörojenik hastalarda mesane fibrozisini önleyebileceğini öne sürmektedir (44).

Re- İnervasyon:

1967'de Carlsson ve Sundin, torasik 10-11 ventral (motor) köklerinin S1-S2 ventral köklerine yeniden yönlendirildiği 4 yaşında bir spina bifida hastasını bildirmişlerdir. Sekiz aylık iyileşmeden sonra refleks işeme ve mesane hissi ortaya çıktığı rapor edilmiştir (45, 46). Nörojenik mesaneyi yeniden inerve için sinirlerin yeniden yönlendirilmesi konusuna olan ilgiye rağmen, bu kavramı daha da ileri götürenler Xiao ve Godec oldu (47). İlk kez hayvanlar üzerinde çalışmalar yapıldı ve mesanenin somatik bir sinir tarafından yeniden inerve edildiği ve yeniden boşaltmanın

meydana gelebileceği doğrulandı (48). Bunu, spina bifida'lı hastaların bazı erken klinik başarılarının raporları takip etti [5].

2003 yılında, 15 erkek SCI hastasının ventral kök (VR) mikroanastomozundan (L5-S2/3) 12-18 ay sonra tatmin edici mesane kontrolünü ve boşaltma fonksiyonlarını yeniden kazandığını bildirdiği bir insan çalışmasında %67'lik bir başarı oranı bildirilmiştir (49). Detrüsör hiperrefleksisi ve yüksek detrüsör basıncından normale yakın depolama basıncına dönüştüğü ve ürodinamik (VU) olarak doğrulanan sinerjik işemeye olduğu rapor edilmiştir (49). 2006 yılındaki bir incelemede Xiao ayrıca hiperrefleksif veya kontraktif mesanelerle başvuran 92 SCI hastasında %88'lik dikkat çekici bir başarı oranı bildirdi; bunların 81'i postoperatif bir yıl içinde mesane kontrolünü yeniden kazandığı bildirildi (50).

Yayınlanan sonuçlardan cesaret alan Avrupa ve ABD'deki dört merkezde hastalara düşük riskli ve olağanüstü başarı oranı beklenen bir tedavi önerildi (49, 51). Bu merkezlerde ameliyat iki ana endikasyona göre teklif edildi: SCI veya spina bifida. Protokol, multidisipliner bir ekip tarafından hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sırasında kombine ürodinamik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin sağladığı şekildeydi (49). En yüksek başarı olasılığını güvence altına almak için, dört merkezden üçünde tartışılan ilk tanımlayıcı olan protokol, somatik refleks arkı için gereken seviyenin üzerinde yeterli mesafe gösteren en iyi SCI/spina bifida adaylarını seçmiştir (her ne kadar Xiao spinal kordun mesane/sfinkter endorganlarına doğru seviyesi hasar görmediği sürece tüm SCI/spina bida tiplerinin uygun olacağını düşünmüş olsa da (50). Çünkü spina bifida endikasyo-

nunda sonucun kanıtlanması daha da zor görünmektedir.

Tampa merkezi (52) hastaları, omurilik detethering uygulanan 20 çocukta Xiao prosedürünün randomize, prospektif, çift-kör bir çalışmasına kaydetti. Detethering tek başına ve ya Xiao prosedürüyle birlikte yapıldı.. Yayınlanmış teori, aksonal rejenerasyonun anastomozdan pelvik ganglionlara kadar olan en kısa mesafesini belirlemiş ve tam sinir rejenerasyonunun 12-18 ay içinde gerçekleşeceğini tahmin etmiştir (50). Daha yaygın nörolojik teoriler aksonların yaklaşık 1 mm/gün hızla yenilendiğini desteklemektedir (53, 54). Hayvan modeli ve 120 mm'lik rejenerasyon mesafesi (S2 VR'den mesaneye) (47) dikkate alındığında, 150 mm için yaklaşık 11 ay tahmin edilmiştir (48, 50). Anastomozun deneyimli bir beyin cerrahı tarafından başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğinin altını çizen yazarlar kaşınma yoluyla istemli olarak başlatılan idrara çıkma ile ilgili yayınlanmış anlamlı sonuçlar gözlemlenmedi veya gösterilemedi (55). Yalnızca Peters ve ark. spina bifida'lı hastalarında tedavi başarısının tanımını 13 hastadan yedisinde (%54) rapor edebildiler, çünkü diğer bir hasta detethering ile ilişkili olarak yalnızca %47 verimlilikle işeme yaptığı bildirildi (56). Her iki endikasyon için bu genel sonuç, yeterli işeme yeteneğinin kazanılmasında %80'in üzerinde olan Xiao ve ark.'nın ilk yayını kadar ikna edici olmadığı gözlemlendi. (49, 51, 57).

Doku Mühendisliği:

Oto-augmentasyon ve üreterosistoplasti endikasyonlarının sınırlı olması nedeniyle, enterositoplasti altın standart tedavi olarak

kalmaya devam etmektedir. Ancak enterosis-toplasti ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu komplikasyonları önlemek için, yerine başka malzemeler konularak kompozit sistoplasti önerilebilir.

Aselüler doku matrisleri, ince bağırsak submukozası (SIS) ve mesane aselüler matrisi (BAM) gibi hücreleştirilmiş dokulardır. Mesane augmentasyonu amacıyla bu dokular denenmiştir. Domuzlardan elde edilen ince bağırsak submukozası (SIS) çeşitli ürolojik prosedürler için kullanılmıştır. SIS çok katmanlı hücre büyümesine ve ürotelyal yapıya izin verebilir. SIS insanda çokkatmanlı hücre büyümesini transizyonel farklılaşmaya izin vermektedir. Ayrıca SIS hızlı ve biyoiskele olarak kullanıldığında büyük oranda bozunur. Tavşanlarda, sıçanlarda ve köpeklerde yapılan çalışmalar SIS'nin mesane rejenerasyonu sağladığı gözlemlenmiştir (58, 59).

Seviz nörojenik hastanın çalışmaya alındığı SIS ile yapılan bir klinik çalışmada hastalara SIS ile augmentasyon yapılmıştır. Mesane kapasitesi ortalama preop dönemde 170.1 ± 75.7 ml olarak hesaplanırken postop 3. Ayda 365.6 ± 68.71 ml ve 12. Ayda 385.5 ± 52.8 ml'ye ulaşmıştır. Mesane komplians preoperatif dönemde ortalama 5.9 ± 4.0 ml/cm H₂O ve 1.2 ayda ise 36.3 ± 30.0 ml/cmH₂O olarak rapor edilmiştir (60). Maksimal detrusör basıncının ise başlangıçtaki değeri 43.6 ± 35.7 cm H₂O 'den 12 ay sonrasında 15.1 ± 7.6 cm H₂O ya azaldığı görülmüştür. 12 aylık takipte hastaların hiçbirinde metabolik bozukluk oluşmamış ve üriner sistem taşları saptanmamıştır. Hastaların renal fonksiyonlarının korunduğu da ek olarak bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Frazier EP, Mathy MJ, Peters SL, Michel MC. Does cyclic AMP mediate rat urinary bladder relaxation by isoproterenol? *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(1):260-7.
2. Welk B, Hickling D, McKibbin M, Radomski S, Ethans K. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(8):2810-7.
3. Wöllner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new β -3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016;54(1):78-82.
4. Thiagamoorthy G, Cardozo L, Robinson D. Current and future pharmacotherapy for treating overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(10):1317-25.
5. Thiagamoorthy G, Giarenis I, Cardozo L. Early investigational β 3 adreno-receptor agonists for the management of the overactive bladder syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(10):1299-306.
6. Tyagi P, Thomas CA, Yoshimura N, Chancellor MB. Investigations into the presence of functional Beta1, Beta2 and Beta3-adrenoceptors in urothelium and detrusor of human bladder. *Int Braz J Urol.* 2009;35(1):76-83.
7. Uehling DE, Shearer BG, Donaldson KH, Chao EY, Deaton DN, Adkison KK, et al. Biarylanylilene phenethanolamines as potent and selective beta3 adrenergic receptor agonists. *J Med Chem.* 2006;49(9):2758-71.
8. Ohlstein EH, von Keitz A, Michel MC. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the β 3-adrenoceptor agonist solabegron for overactive bladder. *Eur Urol.* 2012;62(5):834-40.
9. Maruyama I, Goi Y, Tatemichi S, Maruyama K, Hoyano Y, Yamazaki Y, et al. Bladder selectivity of the novel β 3-agonist ritobegron (KUC-7483) explored by in vitro and in vivo studies in the rat. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2012;385(8):845-52.
10. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):Cd007938.
11. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):Cd010567.
12. Thorpe AJ, Offord J. The alpha2-delta protein: an auxiliary subunit of voltage-dependent calcium

- channels as a recognized drug target. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(7):761-70.
13. Chua ME, See MCT, Esmena EB, Balingit JC, Morales ML, Jr. Efficacy and Safety of Gabapentin in Comparison to Solifenacin Succinate in Adult Overactive Bladder Treatment. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10(2):135-42.
 14. Carbone A, Palleschi G, Conte A, Bova G, Iacovelli E, Bettolo CM, et al. Gabapentin treatment of neurogenic overactive bladder. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(4):206-14.
 15. Ansari MS, Bharti A, Kumar R, Ranjan P, Srivastava A, Kapoor R. Gabapentin: a novel drug as add-on therapy in cases of refractory overactive bladder in children. *J Pediatr Urol*. 2013;9(1):17-22.
 16. Marencak J, Cossons NH, Darekar A, Mills IW. Investigation of the clinical efficacy and safety of pregabalin alone or combined with tolterodine in female subjects with idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(1):75-82.
 17. Kennelly M, Cruz F, Herschorn S, Abrams P, Onem K, Solomonov VK, et al. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Incontinence Performing Regular Clean Intermittent Catheterization: Pooled Results from Two Phase 3 Randomized Studies (CONTENT1 and CONTENT2). *Eur Urol*. 2022;82(2):223-32.
 18. Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;278(6):F867-74.
 19. Giannantoni A, Di Stasi SM, Chancellor MB, Costantini E, Porena M. New frontiers in intravesical therapies and drug delivery. *Eur Urol*. 2006;50(6):1183-93; discussion 93.
 20. Chuang YC, Tyagi P, Huang CC, Yoshimura N, Wu M, Kaufman J, et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin A delivery using liposomes. *J Urol*. 2009;182(2):786-92.
 21. Kuo HC, Liu HT, Chuang YC, Birder LA, Chancellor MB. Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxinA for patients with overactive bladder: a single-center study. *Eur Urol*. 2014;65(6):1117-24.
 22. Chuang YC, Kaufmann JH, Chancellor DD, Chancellor MB, Kuo HC. Bladder instillation of liposome encapsulated onabotulinumtoxinA improves overactive bladder symptoms: a prospective, multicenter, double-blind, randomized trial. *J Urol*. 2014;192(6):1743-9.
 23. McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER, Lytton B. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol*. 1983;129(1):78-9.
 24. Kabay S, Kabay SC, Yucel M, Ozden H, Yilmaz Z, Aras O, et al. The clinical and urodynamic results of a 3-month percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment in patients with multiple sclerosis-related neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(8):964-8.
 25. Kessler TM KS, De Wachter S, Kozomara M, Sievert K. Tibial neuromodulation: novel chronic implantable device achieves urinary continence in initial cases. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(S3):S380 (abstract: 474). Abstract Montreal 2015.
 26. Bongso A, Fong CY, Gauthaman K. Taking stem cells to the clinic: Major challenges. *J Cell Biochem*. 2008;105(6):1352-60.
 27. Choumerianou DM, Dimitriou H, Kalmanti M. Stem cells: promises versus limitations. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008;14(1):53-60.
 28. Renninger M AB, Seibold J, et al. Chapter 16: Regeneration, of the lower urinary tract: clinical applications an future outlook. In: Gorodetsky R SFR, editors. *Stem cell-based tissue repair*. London: The Royal Society of Chemistry; 2011. p. 324-45.
 29. Shokeir AA, Harraz AM, El-Din AB. Tissue engineering and stem cells: basic principles and applications in urology. *Int J Urol*. 2010;17(12):964-73.
 30. Sievert KD, Amend B, Stenzl A. Tissue engineering for the lower urinary tract: a review of a state of the art approach. *Eur Urol*. 2007;52(6):1580-9.
 31. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007;25(11):2739-49.
 32. Nitta M, Tamaki T, Tono K, Okada Y, Masuda M, Akatsuka A, et al. Reconstitution of experimental neurogenic bladder dysfunction using skeletal muscle-derived multipotent stem cells. *Transplantation*. 2010;89(9):1043-9.
 33. Liang CC, Lee TH, Chang SD. Effect of umbilical cord blood stem cells transplantation on bladder dysfunction induced by cerebral ischemia in rats. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(5):672-9.
 34. Soler R, Füllhase C, Santos C, Andersson KE. Development of bladder dysfunction in a rat model of dopaminergic brain lesion. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(1):188-93.
 35. Soler R, Füllhase C, Hanson A, Campeau L, Santos C, Andersson KE. Stem cell therapy ameliorates bladder dysfunction in an animal model of Parkinson disease. *J Urol*. 2012;187(4):1491-7.
 36. Lee HJ, Won JH, Doo SH, Kim JH, Song KY, Lee SJ, et al. Inhibition of collagen deposit in obstructed rat bladder outlet by transplantation of superparamagnetic iron oxide-labeled human mesenchymal stem cells as monitored by molecular magnetic resonance imaging (MRI). *Cell Transplant*. 2012;21(5):959-70.

37. Song YS, Lee HJ, Doo SH, Lee SJ, Lim I, Chang KT, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor (HGF) inhibit collagen deposit and improve bladder function in rat model of bladder outlet obstruction. *Cell Transplant.* 2012;21(8):1641-50.
38. Woo LL, Tanaka ST, Anumanthan G, Pope Jct, Thomas JC, Adams MC, et al. Mesenchymal stem cell recruitment and improved bladder function after bladder outlet obstruction: preliminary data. *J Urol.* 2011;185(3):1132-8.
39. Song M, Heo J, Chun JY, Bae HS, Kang JW, Kang H, et al. The paracrine effects of mesenchymal stem cells stimulate the regeneration capacity of endogenous stem cells in the repair of a bladder-outlet-obstruction-induced overactive bladder. *Stem Cells Dev.* 2014;23(6):654-63.
40. Chen S, Zhang HY, Zhang N, Li WH, Shan H, Liu K, et al. Treatment for chronic ischaemia-induced bladder detrusor dysfunction using bone marrow mesenchymal stem cells: an experimental study. *Int J Mol Med.* 2012;29(3):416-22.
41. Huang YC, Shindel AW, Ning H, Lin G, Harraz AM, Wang G, et al. Adipose derived stem cells ameliorate hyperlipidemia associated detrusor overactivity in a rat model. *J Urol.* 2010;183(3):1232-40.
42. Zhang H, Qiu X, Shindel AW, Ning H, Ferretti L, Jin X, et al. Adipose tissue-derived stem cells ameliorate diabetic bladder dysfunction in a type II diabetic rat model. *Stem Cells Dev.* 2012;21(9):1391-400.
43. Miyazato M, Sugaya K, Goins WF, Wolfe D, Goss JR, Chancellor MB, et al. Herpes simplex virus vector-mediated gene delivery of glutamic acid decarboxylase reduces detrusor overactivity in spinal cord-injured rats. *Gene Ther.* 2009;16(5):660-8.
44. Hodges SJ, Yoo JJ, Mishra N, Atala A. The effect of epigenetic therapy on congenital neurogenic bladders--a pilot study. *Urology.* 2010;75(4):868-72.
45. Carlsson CA, Sundin T. Reconstruction of efferent pathways to the urinary bladder in a paraplegic child. *Rev Surg.* 1967;24(1):73-6.
46. Carlsson CA, Sundin T. Reconstruction of afferent and efferent nervous pathways to the urinary bladder in two paraplegic patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 1980;5(1):37-41.
47. Xiao CG, Godec CJ. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *Paraplegia.* 1994;32(5):300-7.
48. Xiao CG, de Groat WC, Godec CJ, Dai C, Xiao Q. "Skin-CNS-bladder" reflex pathway for micturition after spinal cord injury and its underlying mechanisms. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 1):936-42.
49. Xiao CG, Du MX, Dai C, Li B, Nitti VW, de Groat WC. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1237-41.
50. Xiao CG. Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida. *Eur Urol.* 2006;49(1):22-8; discussion 8-9.
51. Xiao CG, Du MX, Li B, Liu Z, Chen M, Chen ZH, et al. An artificial somatic-autonomic reflex pathway procedure for bladder control in children with spina bifida. *J Urol.* 2005;173(6):2112-6.
52. Tuite GF, Homys Y, Polsky EG, Reilly MA, Carey CM, Winesett SP, et al. Urological Outcome of the Xiao Procedure in Children with Myelomeningocele and Lipomyelomeningocele Undergoing Spinal Cord Detethering. *J Urol.* 2016;196(6):1735-40.
53. Ruggieri MR, Sr., Braverman AS, Bernal RM, Lamarre NS, Brown JM, Barbe MF. Reinnervation of urethral and anal sphincters with femoral motor nerve to pudendal nerve transfer. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(8):1695-704.
54. Li C, Stanton JA, Robertson TM, Suttie JM, Sheard PW, Harris AJ, et al. Nerve growth factor mRNA expression in the regenerating antler tip of red deer (*Cervus elaphus*). *PLoS One.* 2007;2(1):e148.
55. Anderson KD. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J Neurotrauma.* 2004;21(10):1371-83.
56. Peters KM, Gilmer H, Feber K, Girdler BJ, Nantau W, Trock G, et al. US Pilot Study of Lumbar to Sacral Nerve Rerouting to Restore Voiding and Bowel Function in Spina Bifida: 3-Year Experience. *Adv Urol.* 2014;2014:863209.
57. Xiao C-G. Xiao Procedure for Neurogenic Bladder in Spinal Cord Injury and Spina Bifida. *Current Bladder Dysfunction Reports.* 2012;7(2):83-7.
58. Badylak SF, Kropp B, McPherson T, Liang H, Snyder PW. Small intestinal submucosa: a rapidly resorbed bioscaffold for augmentation cystoplasty in a dog model. *Tissue Eng.* 1998;4(4):379-87.
59. Ayyildiz A, Akgül KT, Huri E, Nuhoğlu B, Kiliçoğlu B, Ustün H, et al. Use of porcine small intestinal submucosa in bladder augmentation in rabbit: long-term histological outcome. *ANZ J Surg.* 2008;78(1-2):82-6.
60. Zhang F, Liao L. Tissue engineered cystoplasty augmentation for treatment of neurogenic bladder using small intestinal submucosa: an exploratory study. *J Urol.* 2014;192(2):544-50.

Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonlarının Komplikasyonları

15

Anıl Erdik, Deniz Gül, Osman Köse

GİRİŞ

Sağlıklı bir üriner sistem fonksiyonu ve kontinansı sürdürmek için detrusor kasının normal şekilde çalışması, ayrıca fizyolojik olarak düzgün çalışan internal ve eksternal üretral sfinkter gereklidir [1]. İstemli işeme süreci; mesanenin dolumu, depolanması ve boşaltılmasından oluşmaktadır [1]. Bu süreç, sempatik ve parasempatik sistemi somatik sinir sistemi ile koordine eden merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilir ve kontinans sağlanır [2]. Böbrekler günde yaklaşık olarak 1,5 litre idrar oluşturma kapasitesine sahiptir. İdrar böbrekten çıktıktan sonra üreter aracılığıyla mesaneye geçer ve burada maksimum mesane depolama kapasitesine yaklaşıncaya kadar (genellikle 500 cc) depolanır [3],[4]. Mesanede intravezikal ani basınç artışı gözlenmeden idrarı depolama yeteneğine kompiyans denir ve normal işemenin temel bir özelliğidir [1].

Mesane anatomik olarak kubbe ve taban olmak üzere iki bölüme ayrılır. Kubbe, kolinerjik lifler ile aktive olan ve birbirine kenetlenen düz kastan oluşurken, taban ise trigon ve mesane boynundan oluşur [1]. Mesane boynu ve proksimal üretrada yer alan internal üretral sfinkter ve membranöz üretrada yer alan eksternal sfinkter normal istemli işemeyi kontrol etmektedir [1],[5]. Bahsedilen yapıların travma veya hastalık nedeniyle normal fonksiyonlarının bozulması mesane disfonksiyonuna neden olabilir [1].

Nörojenik mesaneli hastaların yönetiminde amaç; alt üriner sistem komplikasyonlarını en aza indirmek, üst üriner sistemi korumak, inkontinansı önlemek ve kişinin yaşam tarzına adapte etmektir [6]. Böbrek fonksiyonlarının korunması, üriner kontinansın desteklenmesi, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), mesane veya böbrek taşı gibi alt üriner sistem disfonksiyonu ilişkili komplikasyonlar için risklerin en aza indirilmesi, ayrıca hasta-

nın yaşam kalitesinin artırılması hem klinisyen hem de hasta açısından önemlidir [7].

1. ÜRİNER TRAKTUS ANATOMİSİ

Alt üriner traktus fundus (gövde), trigon ve mesane boynu, pelvik diyafram, üretra ve üretral sfinkteri içerir [8]. Mesane, esasen gerildiğinde kasılabilme özelliği gösteren düz kas hücrelerinden oluşan dört katmanlı muskulomembranöz bir yapıdır [8]. Bu dört katman mukoza, submukoza, detrusor kası ve serozadan oluşmaktadır [8]. Fonksiyonel üretral sfinkterler; somatik sistemin kontrolü altındaki iskelet kası liflerine sahip eksternal üretral sfinkteri ve otonom sinir sisteminin kontrolü altındaki mesane boynunu (internal sfinkter) içerir [8].

Üst üriner traktus böbrekler ve üreterlerden oluşur. İdrarın sekresyonu, konsantrasyonu ve ekskresyonu böbreğin renal parankimi tarafından sağlanırken, idrarın renal pelvis ve üretere boşaltımı toplayıcı sistem tarafından gerçekleşir [8]. Üreterler, böbreğin üreteropelvik bileşkesinden mesane tabanına kadar uzanır ve burada üreterovezikal bileşkede oblik şekilde submukozal olarak seyrederek üreteral orifse açılır [8]. Üreterovezikal bileşke idrarı mesaneye iletir, ayrıca mesane basıncındaki artış eş zamanlı olarak üreteri sıkıştırarak tek yönlü bir valf oluşturur ve reflü akımını önler [8].

2. ALT ÜRİNER SİSTEMİN İNNERVASYONU

Medial frontal lob, korpus kallosum, limbik sistem, hipotalamus, bazal gangliyonlar ve serebellum mesane fonksiyonunun kontrolünde yer alır [9]. Mesanenin mukozal duva-

rı, karın duvarı, üretra ve periüretral bölgelerdeki proprioseptif sinir uçlarından gelen duyu uyarım, omurilikte lateral somatik ve posterior kolonlardan geçerek beyin farklı bölgelerine iletilir [9]. Mesane ve sfinkter fonksiyonunun motor kontrolü, inen bulbospinal, retikülospinal ve kortikospinal yollar tarafından düzenlenir [9].

Pontin işeme merkezi, detrusor ve sfinkterin kasılmasını-gevşemesini koordine eder [8]. İşeme esnasında sfinkterin gevşemesinden sonra detrusor kasılır [8]. Depolama esnasında ise bu işlemin tam tersi gerçekleşmelidir [8]. Sfinkter kasılması esnasında (genitoüriner guarding refleksi) detrusor gevşemelidir [8]. Kasılma ve gevşemenin bu koordinasyonuna detrusor-sfinkter sinerjisi adı verilir [8].

Alt üriner sistem somatik, parasempatik ve sempatik sinir sistemleri tarafından innerve edilir [8] (Tablo 1). Preganglionik parasempatik nöronlar, S2 ila S4 segmentlerinin gri maddesinin intermediolateral boynuzundan köken alarak pelvik sinirlerden geçer [8]. Postganglionik parasempatik lifler, mesanenin detrusorunda sonlanır ve muskarinik reseptörler (M2, M3) yoluyla detrusor kontraksiyonuna neden olur. Nörotransmiteri ise asetilkolindir. Parasempatik tonus artışıyla detrusor kontraksiyonu ve işeme meydana gelir [8].

Sempatik lifler, T10-L2 segmentinden köken alır, sempatik zincir ve inferior mezenterik ganglion boyunca uzanır. Bu lifler, hipogastrik sinir yoluyla mesaneye uzanır. Adrenerjik reseptörler üzerinde etkilidir ve nörotransmiteri norepinefrindir. Detrusor (β -reseptörleri) gevşemesi ve mesane tabanı/üretranın (α 1- ve α 2-reseptörleri) uyarılmasıyla mesane dolumunu sağlar [8]. Mesane

Tablo 1. Alt üriner sistem sisteminin nöral innervasyonu [8].

Segment	Innervasyon	Sinir	Reseptörler, nörotransmitterler	Etki
S2-S4	Parasempatik	N.Pelvicus	*M2, M3 *Asetilkolin	*Detrusor kontraksiyonu
T10-L2	Sempatik	N.Hypogastricus	*Adrenerjik *Norepinefrin	*Mesane boynu kontraksiyonu (α 1) *Detrusor relaksasyonu (β)
S2-S4 Onuf Çekirdeği	Somatik	N.pudendus	*Nikotinik *Asetilkolin	*Eksternal üretral sfinkter kontraksiyonu

boynunun kasılması α -adrenerjik sempatik sinirler sayesinde olmaktadır. Böylece, üriner inkontinans ve retrograd ejakülasyon önlenir. Beta-adrenerjik stimülasyonla detrusor kasılması baskılanır ve mesane dolumu sağlanır [8],[9].

Somatik nükleuslar, columna vertebralisin S2-S4 segmentindeki (Onuf çekirdeği) grı maddesinin ön boynuzunda bulunur [10]. Bu lifler pudental sinir boyunca uzanır ve eksternal üretral sfinkteri (çizgili kas) innerve eder [8]. Nikotinik reseptörler üzerinde etkili olarak asetilkolin üzerinden etkisini gerçekleştirir. Eksitatördür ve eksternal üretral sfinkterin kasılmasını sağlar (istemli işeme, eksternal üretral sfinkterin istemli gevşemesi ile sağlanır).

3.ALT ÜRİNER SİSTEM FONKSİYONLARI

3.1.DOLUM FAZI

İşemenin kontrolü/inhibisyonu serebral korteks, orta beyin ve ponsta gerçekleştirilir. Mesane dolumu sebebiyle oluşan afferent sinyaller kortekse iletilir. Korteks işeme reflekslerini baskılayarak mesanenin (detrusor

kasılması gözlenmeksizin) dolumunu sağlar [8]. Depolama fazı esnasında, hipogastrik sinir aracılığıyla sempatik sistem aktivedir ve detrusor kontraksiyonu engellenir. Bu esnada, mesane boynu, üretral sfinkterler ve pelvik taban çizgili kasları ise kontinansı sağlayabilmek için kontraksiyon durumundadır [8]. Detrusoru innerve eden parasempatik lifler, pontin işeme merkezinden inen inhibitör yollar tarafından inhibe edilir [8].

Üretranın mesaneden daha yüksek bir basınçta tutulmasıyla kontinans sağlanır [11]. Mesane dolumu esnasında hacim sıfırdan 450-550 mL'ye çıkmasına rağmen, dolum fazı esnasında intravezikal basınç 10 cmH₂O'yu geçmemelidir [8]. Bu durum parasempatik aktivitenin inhibisyonuyla ve aynı zamanda normal şekilde çalışan detrusor gevşemesi süreci ile elde edilir [8].

3.2. BOŞALTIM FAZI

İstemli işeme, detrusor kasılmasını ve sfinkterin gevşemesini sağlamak için ponstan başlayan refleks eylemlerin koordinasyonu sayesinde gerçekleşir [8]. Sempatik aktivasyonun inhibisyonu pudental sinir aracılığıyla sağlanarak eksternal üretral sfinkter ve me-

sane boynu relaksasyonu gözlenir. Böylece istemli işeme meydana gelir [8]. Boşaltım fazı için fizyolojik tetikleyici, mesanenin doluluk hissidir. A-δ miyelinli afferent lifler, alt üriner sistemden spinal korda üç tip afferent lifi taşıyan sinirler yoluyla geçer. Bunlar; parasempatik, sempatik ve somatik liflerdir [8]. Mesane, spinal korda posterior kolonlar ve lateral spinotalamik yollar aracılığıyla beyne duyuşsal impulşlar gönderirken, kişi işeme gerekliliğinin giderek daha fazla farkına varır [8].

Beyin mesaneyi boşaltabilmek için sosyal çevrenin uygun yer olup olmadığının bilgisini eksternal üretral sfinktere iletir. Eğer ortam uygun ise, eksternal üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarının relaksasyonu gerçekleşir. Bu olay, işeme başlagıcının ilk işaretidir. Sonrasında detrusor kontraksiyonu birkaç saniye sonra meydana gelir. Pontin işeme merkezi, muskarinik reseptörler aracılığıyla (M2, M3) sakral işeme merkezinin detrusor kontraksiyonlarını indüklemesine izin verir [8].

4. ETYOLOJİ

Nörojenik mesane bir çok nedenden gelişebilir [12]. Bunlardan bazıları şunlar olarak sıralabilir; normal basınçlı hidrosefali, spinal kord yaralanması (SKY), serebral palsy, travmatik beyin hasarı, stroke, Parkinson hastalığı, meningomyelozel, spina bifida, multipl skleroz (MS), diyabetes mellitus (DM), demans, Guillain-Barre sendromu, santral sinir sistemi veya columna vertebralis'e invaze tümörler.

5. EPİDEMİYOLOJİ

Nörojenik mesane hastalarının ortalama yaşı 62,5 yıldır (standart sapma 19,6 yıl) [13]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ça-

alışmada MS hastalarının %40-90'ı (vakaların %50-90'ında detrusor hiperrefleksi ile birlikte), Parkinson hastalarının %37-72'si ve stroke geçirmiş hastaların %15'inde nörojenik mesane bulunur [5]. Yapılan çalışmalar sonucunda SKY olan hastaların %70-84'ünün yaşamları boyunca nörojenik mesane disfonksiyonuna sahip olacağı gösterilmiştir [1]. Nörojenik mesane disfonksiyonu ile sonuçlanan SKY insidansı dünyada 12-65 vaka/milyon olduğu tahmin edilmektedir [14].

6. ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Tanım olarak nörojenik mesane, bireyin kontinans ve işeme fonksiyonunun nöral kontrolü ile ilgili bazı bozuklukları veya problemleri içermesidir. Kapsamlı bir anamnez, nörojenik mesane hastalarını değerlendirmede ilk adımdır. Anamnezde üriner traktustaki herhangi bir soruna ve/veya nörolojik semptomlara odaklanılmalıdır [1]. İşeme disfonksiyonunun başlangıç zamanı ve klinik seyri belirlenmeli, ayrıca barsak sorunları, cinsel fonksiyon bozukluğu veya nörolojik defisitler kaydedilmelidir. Tüm hastalar için işeme alışkanlıkları hakkında bir anket kullanılabilir (işeme sıklığı, işeme hacmi, yetersiz boşaltım hissi olup olmaması, İYE semptomları (dizüri, ateş varlığı), anorektal semptomlar (konstipasyon, bağırsak inkontinansı)). Olağan işeme alışkanlığında önemli bir değişiklik varsa not edilmelidir [1]. Tüm geçirilmiş travmalar, DM veya Parkinson hastalığı gibi nörojenik mesaneyle ilişkili hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve uygulanan cerrahi operasyonlar sorgulanmalıdır. Hastanın genel sağlığı, mobilizasyonu, kognitif becerisi, el fonksiyonları (güç, koordinasyon ve kontrol) ve sosyal çevresi değerlendirilmelidir. Bu faktörler, mevcut te-

davi seçeneklerinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır [1].

Erkek hastalarda fizik muayene batin ve dış genital organların muayenesini gerektirirken, kadınlarda pelvik organ prolapsusunu değerlendirmek amacıyla pelvik muayeneyi içermelidir [1]. Ayrıca rektal muayene, anal sfinkter tonusundaki değişiklikleri saptamaya yardımcı olabilir. Kognitif fonksiyonlar, ambulasyon, el fonksiyonlarının yeterliliği, ürogenital bölge duyasu ve refleksler değerlendirilmelidir [1]. SKY bulunan hastalarda ürolojik değerlendirmenin zamanı, spinal şok dönemi sona erdikten sonra yapılmalıdır. Bu zaman SKY sonrası üçüncü aya denk gelmektedir. Fakat değerlendirme altıncı ayı geçmeyecek şekilde yapılmalıdır [15],[16]. SKY sonrası asemptomatik olabilen, ayaktan başvuran hastalarda bile belirgin mesane disfonksiyonu görülebileceği akılda tutulmalıdır [17],[18].

7. NÖROJENİK MESANE DİSFONKSİYONU

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunun klinik belirtileri, yaralanmanın nörolojik düzeyine ve lezyonun tuttuğu bölgenin bütünlüğüne bağlı olarak değişiklik gösterebilir [19]. Nörolojik duruma ve yaralanmanın nörolojik seviyesine bağlı olarak mesane aşırı aktif (çok sık/hızlı boşalıyor) veya az aktif (tamamen boşalamayan) hale gelebilir. Bunun yanında üretral kompleks aşırı aktivitesi (kısmi/tam üriner retansiyonlu dissinerji) veya inkontinans görülebilir. Bu nedenle nörojenik mesanenin patofizyolojisi; nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (DAA), nörojenik detrusor yetersiz aktivitesi (underactive bladder), detrusor sfinkter dissinerjisi ve nörojenik

sfinkter yetersizliği olarak tanımlanmalıdır [20].

Nörojenik DAA, dolum fazı esnasında mesane basıncındaki artışa bağlı olarak detrusorun istemsiz kontraksiyonlarının ürodinamik çalışmada gösterilmesidir [21]. Nörojenik detrusor yetersiz aktivitesi, ürodinami esnasında mesanenin normal süre içerisinde tam olarak boşalamaması ve/veya mesanenin uzamış boşalmasıyla sonuçlanan, gücü ve/veya süresi azalmış kontraksiyon olarak tanımlanır [22]. Detrusor-sfinkter dissinerjisi, işeme fazı sırasında mesane ve eksternal üretral sfinkterin aynı anda kasılmasıyla detrusor ve üretral sfinkter arasında işlevsiz bir koordinasyon gözlenmesi durumudur ve fonksiyonel bir obstrüksiyona neden olur [22]. Nörojenik mesane hastalarında insidansı %20-50 olarak bildirilmiştir [23]. Bu sorunlar, işeme sonrası yüksek miktarda rezidüel idrar ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ile sonuçlanır [8].

Spinal yollarla yardımcıyla alt üriner sistem fonksiyonlarına aracılık eden supraspinal ve kortikal merkezler arasındaki karmaşık etkileşimler nedeniyle hastalarda aynı seviyede gerçekleşen spinal kord lezyonları aynı tip nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu ile sonuçlanmayabilir [24]. Yaralanmadan sonraki ilk bir yıl boyunca nörolojik durumda değişiklikler meydana gelebilir ve nörojenik mesanenin paterni değişebilir [24]. Bu nedenle, nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunun tipi ve nihai kapsamı hasta takipleri sonrasında tahmin edilebilir [24]. Bu nedenle, SKY sonrası görülen nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunun doğru teşhisi için video-ürodinamik çalışma yapılması uygun olacaktır [8]. Üst üriner sistemin ve böbrek fonksiyonlarının korunması, kontinansın sağlanması hastaların yaşam kalitesinin artı-

şında/günlük aktivitelere katılımında önemli faktörlerdir [8]. Bu nedenle, nörojenik mesane hastalarının tedavisinde düzenli ve dikkatli bir şekilde nörolojik-ürolojik muayeneler gerçekleştirilmelidir [8].

8. NÖROJEN MESANE HASTASINI DEĞERLENDİRME

Yeni üriner semptomları olan tüm hastaların başlangıç testi olarak idrar dipstick testiyle değerlendirilmesi önerilir [25]. Üriner sistem enfeksiyonları için çok yüksek bir negatif prediktif değere (%98) sahip olsa da, düşük bir pozitif prediktif değeri (%50) olduğu gösterilmiştir [25]. Böbrek fonksiyonu (kreatinin) ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) için tam kan sayımı yapılabilir. Spontan idrarını yapabilen hastalarda ultrasonografi (tercihen) veya kateterizasyon ile post miksiyonel rezidü ölçümü yapılmalıdır [26]. Hastanın gün içerisinde gerçekleştirdiği işeme zamanını ve miktarlarını gösteren işeme günlüğü (tercihen 2-3 gün), hastanın işeme paterninin belirlenmesinde esastır [15],[26]. MS ve SKY olan hastalarda yaşam kalitesi değerlendirilmesi yararlı olabilir [27].

Üst üriner sistemin değerlendirilmesi yeni tanı almış nörojenik mesane hastalarına önerilmektedir [28]. Değerlendirme üriner ultrasonografi veya abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılır [28]. SKY olan hastaların üst üriner sistem değerlendirilmesinin yılda bir kez yapılması önerilir. Diğer nörojenik mesane tiplerine sahip hastalar için üst üriner sistem görüntülemesi için özel bir öneri yoktur, ancak böbrek fonksiyonlarında veya semptomlarda değişiklik gözlenen hastalarda değerlendirmenin yıllık yapılması uygun olacaktır [28].

Klinisyen tarafından gerekli görüldüğünde üroflowmetri ve sistoskopi gibi diğer değerlendirme araçları kullanılmalıdır [26],[29]. Örneğin, düşük idrar akımına sahip yüksek mesane basıncı varlığı, benign prostatik obstrüksiyon veya üretral darlık gibi mekanik bir obstrüksiyonu düşündürür. Ürodinami, nörojenik mesanesi olan veya şüphede kalınan hastalarda mesane ve üretral fonksiyonun değerlendirilmesinde son derece yararlı bir tanı aracıdır [1]. Üst üriner sistemdeki bozulma herhangi bir klinik semptom olmaksızın ortaya çıkabileceğinden, nörojenik mesaneye sahip hastaların saptanmasında özellikle faydalıdır [1]. Amerikan Üroloji Derneği, nörojenik mesane tanısı alan tüm hastaların işeme sonrası artık idrar ölçümü, sistometri, basınç-akım çalışması, elektromiyografi (EMG) ve mevcutsa videoürodinami ile değerlendirilmesini önermektedir [1]. Ürodinamik değerlendirme, mesane duyusunu (ilk dolum hissi), dolum sırasındaki mesane kompliansını, istemli detrusor basıncını, istemsiz detrusor kontraksiyonlarını, maksimum mesane kapasitesini, bir basınç-akım çalışmasını ve dolum ve işeme sırasında sfinkterik fonksiyonları içermelidir [30],[31]. Nörojenik mesane hastaları değerlendirilirken detrusor aktivitesi (aşırı aktif, normal, hipoaktif veya atonik) ve sfinkterik tonus (normal, anormal veya dissinerji) ile ilgili spesifik fonksiyonel işeme sorunları belirlenmelidir [1].

Ayrıca cauda equina sendromu ve detrusor sfinkter-dissinerjisi erken teşhis edilmeli veya ekarte edilmelidir. Otonomik disrefleksi riski taşıyan hastalarda ürodinamik çalışma yapılırken hemodinamik monitorizasyon ve hipertansiyon için özel önlemlerin alınması gerekebilir [32]. Dolum fazı veya işeme sırasında mesane basıncının sürekli yüksek

seyretmesi gibi yüksek risk faktörleri mevcut olduğunda, spesifik araştırmalar yapılmalıdır (BT görüntülemesi, sistoskopi, kreatinin klirensi anormal ise renal sintigrafi gibi) [25]. Ürodinamik çalışmada gözlenen detrusor kaçak noktası basınçları veya 40 cm H₂O'dan daha fazla sürekli mesane basınçlarının üst üriner sistem bozulması riskini büyük ölçüde arttıracığı bilinmelidir [33],[34].

9. NÖROJENİK MESANE HASTASINDA YÖNETİM HEDEFLERİ

Nörojenik mesane hastalarının yönetiminde temel öncelik, nörojenik mesane hastasının

kendi sosyal hedeflerini ve isteklerini klinisyenin komplikasyon risklerine ilişkin değerlendirilmesiyle dengelemesi gerektiğidir [7]. Böbrek fonksiyonunun korunması, üriner kontinansın teşvik edilmesi, idrar yolu enfeksiyonu ve mesane taşı gibi ilişkili sekeller için risklerin en aza indirilmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması, hem klinisyen hem de hasta açısından öncelikli konulardır ve bu hastaları değerlendirirken kullanılan "kontrol listesi" önem teşkil etmektedir [7].

Nörojenik mesane hasta grupları için bireysel öneriler henüz belirlenememiş olsa da, birçok uzman hekim tarafından periyodik değerlendirmeler önerilmiştir [7]. Hasta-

Tablo 3. Nörojenik mesane nedeniyle polikliniğe başvuran hastada kontrol listesi örneği [7].

Başlangıçta;
• Nörolojik hastalık tanısı
• Lezyon seviyesi (mevcutsa)
• Mobilizasyon durumu
• Kateterizasyon şekli (mevcutsa)
• Kateter boyutu/tipi ve varsa kateterizasyonla ilgili komplikasyonlar
• Kontinans durumu (kuru, ped, hasta bezi)
• Kullanılan ilaçlar (alfa blokörler, antimuskarinikler, beta-3 reseptör agonistleri, desmopressin, Onabotulinumtoksin A gibi)
• Barsak rejimi/ barsak kaçağı mevcudiyeti
• Geçen yıl görülen ateşli ve ateşli olmayan idrar yolu enfeksiyonları
• Hematüri oluşumu/varlığı
• Önceki mesane/üst üriner sistem operasyonu öyküsü
• En son yapılmış olan üst üriner sistem görüntülemesi
• Önceki ürodinami sonuçları
Değerlendirme, aşağıda bahsedilen konuları da içermelidir;
1. Böbrek fonksiyonlarının temel değerlendirmesi ve korunması
2. Mesane durumunun değerlendirmesi (ürodinami yardımıyla)
3. Kontinans planı
4. Yaşam kalitesi endişeleri
Bilgiler anamnez ve fizik muayene sırasında toplanmalı ve kaydedilmelidir.

ların sınıflandırılması, alt üriner sistemdeki anormalliklerine, semptom şiddetine ve üst üriner sistem hasarı geliştirme riskine dayanmalıdır [7].

10. NÖROJENİK ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONLARININ KOMPLİKASYONLARI

Nörojenik mesanenin komplikeasyonları kısa veya uzun dönem olarak sınıflandırılabilir. Nörojenik mesane tedavi edilmediğinde, tekrarlayan piyelonefrit ve İYE ataklarına, kalıcı mesane hasarına, böbrek yetmezliğine, ürolitiazise, mesane kompliyansının tamamen kaybına, üretral erozyonlara ve hematüriye yol açabilir. Uzun vadeli komplikeasyonlar arasında böbrek yetmezliği, İYE, böbrek taşları, inatçı inkontinans atakları, mesane dekompanseasyonu ve nadiren malignite bulunur.

10.1. HİDROÜRETERONEFROZ

Nörojenik mesaneli hastada hidroüretonefroz üst üriner sistem hasarına, böbrek yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Yüksek basınçlı, kompliyansı azalmış mesane veziköretoral reflü olsun ya da olmasın üst üriner sistem dilatasyonuna neden olur [35]. Spina bifidalı hastalarda mesanedeki yüksek basınç etkisinin ilk kez gösterildiği çalışmada, mesane kaçak noktası basınçları >40 cm H₂O olan hastalarda veziköretoral reflü insidansının %68, hidronefroz insidansının %81 olduğu bildirilmiştir [33]. SKY olan hastalarda yapılan başka bir çalışma, azalmış mesane kompliyansına sahip olan hastalar mesane kompliyansı normal hastalarla karşılaştırmıştır. Azalmış mesane kompliyansı olan gru-

bun daha fazla veziköretoral reflü (%39'a karşı %6) ve hidronefroz varlığı gösterilmiştir (%64'e karşı %21) [35]. Nörojenik mesane hastalarında veziköretoral reflü varlığı hidroüretonefroz gelişimine katkıda bulunur [36]. Hidroüretonefroz gelişimine detrusor sfinkter dissinerjisi ve üriner sistem taşları da neden olabilir [36].

10.2. VEZİKÖRETERAL REFLÜ

Nörojenik mesane hastasında görülen veziköretoral reflü (VUR) bulgusu hastanın mesane basıncını kontrol edemediğini düşündürmeli ve bu nedenle tedavide mesane basıncını düşürülmesi amaçlanmalıdır [36]. VUR özellikle suprasakral seviyede SKY'si olan hastaların %17-25'inde görülür [37].

VUR saptandığında, hastada mesane basıncını düşürmek ve üst üriner sistemi korumak amaçlanmalı, en uygun drenaj yöntemi ise antikolinergik ilaç kullanımıyla birlikte temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması (TAK) olacaktır [38],[39],[40]. Mesane basıncı düşürülebilir ve korunabilirse VUR'un devam etmesi nadirdir. VUR olan hastada detrusor basıncını düşürmek için mesane augmentasyonu gerektiğinde, bir grup cerrah tarafından aynı zamanda antireflü cerrahisi de uygulanmaktadır. Fakat antireflü cerrahisi günümüzde tartışmalıdır, başarılı mesane augmentasyonu sonrası daha düşük detrusor basıncı görülebilir ve reflü gerileyebilir [36].

SKY'li hastalarda VUR'un kalıcı hale gelmesi idrarın enfekte olmasına ve üst sistem enfeksiyonu riskini artmasına neden olur. Ayrıca ürolitiazis oluşumuna, üst üriner sistem hasarına, renal yetmezliğe ve ölüme yol açabilir. Günümüzde mesane basıncını düşürme yönetimi başarılı şekilde yapılmakta ve VUR

daha az sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [36].

10.3. SEKSÜEL DİSFONKSİYON VE İNFERTİLİTE

DM, Parkinson hastalığı, MS ve SKY gibi hastalıklar nörojenik mesaneli hastalarda seksüel disfonksiyona yol açabilir. Klinisyen, nörojenik mesaneli hastayı takip ederken hastanın seksüel aktiviteye olan ilgisini ve yeteneğini dikkate almalıdır [36]. Mesane boşaltımını TAK yardımıyla yönetebilen hasta, kalıcı üretral kateter kullanan hastaya kıyasla cinselliği ifade etme konusunda daha fazla özgürlüğe sahip olacağı bilinmelidir [36].

SKY'si bulunan erkek nörojenik mesaneli hastalarda görülen başlıca cinsel komplikasyon infertilitedir. Hastalarda infertilitenin nedenleri olarak; ejakülasyon disfonksiyonu, bozulmuş spermatogenez ve düşük semen kalitesi sayılabilir [41],[42]. SKY'den 2 hafta sonra semen kalitesi kötüleşir, anormal sperm motilitesi ve canlılığı gözlenir [42]. Elektroejakülasyon uygulanarak sperm elde edilen SKY'si olan hastaların dahil olduğu bir çalışmada sperm kalitesinin tüm hastalarda anormal olduğu bildirilmiştir [43]. Daha düşük sperm kalitesi ve daha düşük gebelik oranları üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca TAK ile tedavi edilen hastaların sperm kalitesinin nispeten daha iyi olduğu ifade edilmiştir [43].

10.4. MESANE VE/VEYA ÜRETRA DESTRÜKSİYONU

TAK, mesane boşaltımı için önerilen tedavi yönetimi olmasına rağmen kendine ait komplikasyonları mevcuttur. Üretral lezyon-

lar kadınlarda nadir görülmektedir [44]. Erkeklerde 10 yıldan uzun süre TAK kullanan hastalarda komplikasyonlar nadir gözlenir. Ancak gelişebilecek komplikasyonlar arasında yalancı yollar (false route), striktür hastalığı ve epididimit gelişimi olmak üzere üretral lezyonlar yer alabilir [45]. Hayatlarının hangi döneminde olursa olsunlar TAK uygulayan tüm hastalara kullanılan malzemeler, kateter takılması, kateterin temizliği, olası komplikasyonlar ve belirtileri hakkında bilgi verilmelidir [36].

Kalıcı üretral kateterin uzun süreli kullanımını sonrası üretral darlık, periüretral apse, üretral divertikül, üretrokutanöz fistül ve erozyona yol açabilir. Bu komplikasyonlardan herhangi birisinin tedavisinden önce hastanın idrar yolu değerlendirilmeli, sorunun tekrarını önlemek ve gelişebilecek diğer sorunları önlemek için nörojenik mesanenin ideal olarak nasıl yönetilmesi gerektiği konusunda hastayla görüşme yapılmalıdır [36]. Kronik kalıcı kateter kullanımına bağlı olarak kaynaklanan, erozyonla sınırlı olabilen travmatik hipospadias yıkıcı bir komplikasyon olarak gözlenebilir. Üretral erozyonu olup kalıcı üretral kateterden suprapubik katetere geçirilen hastaların eğer yüksek basıncı yüksek ve/veya erode olmuş bir mesane boynuna sahipse, birçoğu üretradan idrar kaçırmaya devam edecektir [46]. Cerrahi rekonstrüksiyon zorlu bir prosedüre sahiptir, özellikle kadın hastada birden fazla prosedür gerektirir [46]. Tekrarlayan erozyonlar postoperatif 1 ay gibi erken bir tarihte ortaya çıkabilir ve kateter traksiyonu suçlanmaktadır [47]. Üretra ve mesane boynunda erozyon, kapasitesi azalmış yüksek basınçlı mesane, osteomyelit veya şiddetli dekübit gibi komorbiditelerle zayıf düşmüş hastada hızlı bir

şekilde kontinansı sağlamak için üriner diver-siyon düşüdülebilir [36].

10.5. ÜST ÜRİNER SİSTEM HASARI

Spina bifida, SKY, ileri spinal kord hastalıkları, transvers miyelit ve MS'li hastalar alt üriner sistem disfonksiyonu sekeli olarak üst üriner sistemde kötüleşme açısından daha yüksek risk altındadır [7]. Belirli nörojenik mesane hasta grubunda üst üriner sistemin bozulması daha olası görünmektedir. Bu durum şu şekilde açıklanabilir; travmatik SKY, spina bifida gibi önemli spinal kord lezyonları olan hastalarda pontin miksiyon merkezi ile sakral kordda nöronlar arasındaki iletimin bozulması, pontin miksiyon merkezinin depolama sırasında detrusor uyumunun bozulmasına ve işeme esnasında mesane ve sfinkter dissi-nerjisine yol açar [7]. Uzun dönemde ise, det-rüsör işlevinde ve esnekliğinde kalıcı değişikliklere yol açarak üst üriner sistem hasarına yol açabilir [7].

Pontin miksiyon merkezi kendisiyle bir-likte, sakral işeme merkezi ve serebral kor-teks arasındaki etkileşimi düzenleyerek me-sane depolama ve boşaltımının koordineli şekilde gerçekleşmesine aracılık eder. Pontin miksiyon merkezinden sinyal iletimi kesintiye uğrarsa, detrusor ile sfinkterler arasındaki karşıt ilişki kaybolur [5]. Nörojen mesaneli düşük riskli hastada nörolojik hasarın pato-fizyolojisinin incelenmesi, pontin miksiyon merkezinin koordineli mesane fonksiyonu-nu sürdürmedeki rolünü göstermektedir [7]. Örneğin serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş bir hasta, pontin miksiyon merkezinden ge-len sinyal iletimi korumuştur ve bu nedenle düşük basınçlı, normal kompliyanslı mesane ile hayatını sürdürebilir [7]. Benzer şekilde,

DM'ye sekonder gelişen periferik nöropatisi olan bireyde azalmış mesane duyusu dolayısıyla belirli bir dereceye kadar alt üriner sis-tem disfonksiyonu olabilir [7].

Daha öncesinde suprapubik/üretal foley kalıcı kateterle tedavi edilen hastalar, TAK veya normal işeme ile yönetilenlerle karşı-laştırıldığında, kompliyans kaybı riski daha yüksektir [7]. Günümüzde kabul gören yak-laşım, nörojen mesane hastalarına mümkün olduğunca hastaya alternatif mesane drenajı yöntemlerinin önerilmesi, eğer uzun süreli kateter drenajı gerekliyse ürodinamik çalış-ma sıklığının artırılmasını önermektedir [48].

Yüksek risk grubu ile yüksek risk grubun-da olmayanların böbrek yetmezliği görülme oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışma, koor-dineli pons kontrolünün kaybının alt üriner sistem işlevi üzerindeki etkisine vurgu yap-maktadır [49]. Aynı çalışmada, yavaş seyirli ve travmatik olmayan MS'li bireylerde, spina bi-fida ve SKY'si olan hastalara kıyasla çok daha düşük düzeyde üst üriner sistemde bozulma oranları saptanmıştır [49]. Amerika Üroloji derneği MS'li erkek hastaları üst sistem bo-zulması açısından daha yüksek riske sahip olduğunu vurgulamıştır [7]. Yapılan bir sis-tematik derleme, MS'li bireylerde erkek cin-siyet, MS süresi, yüksek amplitüdümlü detrusor kasılmaları ve kronik kalıcı kateterin varlığını üst üriner sistemde bozulma için risk faktör-leri olarak tanımladılar [50]. Pontin işeme merkezinin nörolojik hastalıktan etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi ve uzun sü-reli kalıcı bir kateterin varlığı, komplikasyon riski en yüksek olan hastaları belirlemek için oldukça değerlidir ve bu nedenle daha yakın takip ve değerlendirmeyi şart kılar [7].

Sonuç olarak spina bifida ve SKY'si olan hastalar, riskin önemli ölçüde daha düşük

olduğu Parkinson hastalığı ve MS gibi yavaş ilerleyen hastalıkları olan hastalarla karşılaştırıldığında, genel yetişkin popülasyona kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oranda böbrek yetmezliği geliştirme riskine sahiptir [49].

10.6. ÜRİNER İNKONTİNANS

Üriner inkontinans birkaç nedenden kaynaklanabilir. Bunlar; DAA, stres üriner inkontinans ve taşma inkontinansdır. DAA ise en yaygın nedendir [7]. İnkontinans nörojenik mesane hastaları üzerinde önemli bir etkisi vardır; yaşam kalitelerine önemli bir katkı sağlar. Özgüvenlerini ve sosyal alanda başarılı bir şekilde etkileşim kurma becerilerini etkiler [7]. İnkontinans aynı zamanda psiko-sosyal stresle ve hastanın nörolojik rahatsızlığıyla ilgili olarak rehabilitasyon potansiyelinin azalmasına neden olabilecek potansiyel sekel nedenidir [51].

Detrusor-sfinkter dissinerjisi, DAA ve intrinsik sfinkter yetersizliği nörojenik mesane hastasında kontinansı sağlamada engel oluşturabilecek sebepler arasında sayılabilir [7]. İnkontinansın temel nedenini bilebilmek olası tedavi yöntemleri hakkında fikir verebilir; ancak kontinans nörojenik mesaneli hastaları uzun dönemler boyunca meşgul eder ve hastanın psikososyal refahı üzerindeki yıkıcı etkileri, onu birçok hasta için öncelik listesinin en tepesinde yer almasını sağlar [7]. Erişkin hayatta, SKY'si olan hastaların yaklaşık yarısı kendilerini rahatsız eden idrar kaçırma şikayeti bildirmiştir [51]. MS popülasyonuna odaklanan çalışmada ise, hastaların %21-50'sinde sık inkontinans ataklarının olduğu bildirilmiştir [52]. Spina bifidalı erişkin hastalarda inkontinans oranları daha yüksek-

tir; hastaların yaklaşık %45-70'i bir dereceye kadar inkontinans bildirmiştir [53].

10.7. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU

Nörojenik mesaneli hastalar için üriner sistem enfeksiyonları önemli bir hastalık yüküne sahiptir. Yapılan bir çalışmada nörojenik mesane kohortu içinde tahmin edilen genel üriner sistem enfeksiyonu insidansı 2,5 atak/yıl olarak ifade edilmiştir [52]. Ayrıca üst sistem enfeksiyonlarına karşı artan duyarlılık, atipik semptomlar nedeniyle tanıda gecikme gibi nedenlerle her bir epizod nispeten morbid seyredebilir, yüksek miktarda sağlık harcamalarına neden olabilir [7]. SKY'si olan hastaların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, hastaneye başvuran beş hastanın biri üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle interne edildiği ve ortalama hastanede kalış süresi 15,5 gün olduğu bildirilmiştir [54]. Spina bifida hastaları değerlendirildiğinde yüksek oranda hastaneye yatışların semptomatik üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [7]. Kinsman ve Doehring'in yaptığı çalışmada spina bifidalı hastaların yaklaşık yarısının hastaneye başvuru sebebinin üriner sistem enfeksiyonu olduğu, ürolityazisin de bu duruma sıklıkla eşlik ettiği bildirilmiştir [55]. Retrospektif veriler, üriner sistem enfeksiyonlarını MS alevlenmelerinin tetikleyicisi olduğunu işaret etmektedir [56]. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları nörolojik ilerlemeyle bağlantılı olduğundan, MS'li hastalar için üriner sistem enfeksiyonu, genel hastalık durumu için risk oluşturmaktadır [56].

Nörojenik mesaneli hastalar; mesane yönetimi, olası zayıf mesane boşalmasıyla sonuçlanan üriner staz, kronik bakteriyüri ve

reflü potansiyeli sonrası gelişen üst üriner sistem enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden kaynaklanan kronik üriner sistem enfeksiyonları için risk altındadır [7]. Bu hasta popülasyonunda bazal düzeyde görülen bakteriüri nedeniyle, tedavi için tetikleyici faktörler farklıdır. Bunlar; idrar kokusunda veya renginde görülen değişiklikler, ateş varlığı, işeme alışkanlıklarında değişiklik gözlenmesi gibi semptomlara dayalıdır. SKY'si olan hastalar için idrar kültürü, tam idrar tahlili ve ateş varlığı gibi klinik semptomlar kullanarak standart bir üriner sistem enfeksiyonu tanımı önerilmiştir [57]. Bir konsensüs idrar kültürü için eşik değerini (cut-off) $\geq 10^2$ ile $\geq 10^4$ koloni oluşturan birim arasındaki değerleri kabul ederken [57], diğer bir konsensüs $\geq 10^3$ koloni oluşturan birimi sensitiviteyi daha anlamlı belirlediğinden bahsetmiş ve eşik değer olarak kabul etmiştir [58].

Semptomların atipik olabilmesi nedeniyle, bu hasta popülasyonunda üriner sistem enfeksiyonunu değerlendirirken şüphede olmak gereklidir, çünkü hastalar bakteriürinin gereksiz ve aşırı tedavisi nedeniyle rahatsızlık yaşayabilir, tekrarlayan enfeksiyonlarla boğuşabilir ve çok daha fazla sayıda hastanın etkilenmiş olabileceği unutulmamalıdır [59]. Tekrarlayan, ateşli, semptomatik enfeksiyon varlığı olanlar hastalarda rutin görüntüleme yöntemleri ve sistoskopi herhangi bir yapısal anormalliği veya olası enfeksiyon kaynağını belirlemeye yardımcı olabilir [7]. Günümüzde, nörojenik mesane popülasyonunda tekrarlayan İYE veya bakteriürinin teşhisi ve önlenmesi konusunda bir fikir birliği yoktur [7]. Önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar bakteriürinin ayaktan tedavi edilmesi için bakteriyel direnci arttırmakla kalmayıp, bunu çoklu ilaç direncine sahip bakteri suşla-

rına eğilimini arttırdığını göstermiştir [7]. Üriner sistem enfeksiyonu atakları ele alınırken gereksiz tedavinin olumsuz yönleri ile potansiyel sekel oluşumu arasında iyi bir denge kurulması önem arz etmektedir [7].

10.8. ÜROLİTHİAZİS

Üriner staz ve kronik bakteriüri nedeniyle nörojenik mesane hastaları üriner taş oluşumu açısından yüksek risk altındadır, ancak nörojenik mesane hasta grubunda üriner taş oluşturanlar ve taş oluşturmayanlar arasında bakteriüri açısından fark bulunmamıştır [60]. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonun, mevcut hasta popülasyonunda üriner sistem taş hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir [60]. SKY'si olan hastalarda üreaz üreten bakterilerin artan prevalansı, enfeksiyon ve taş oluşumu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir [60]. Üst sistem taşları için risk faktörleri; mesane kateterizasyonu, mesane taşı, vezikoüreteral reflü ve çevresel faktörler olarak sayılabilir [60]. Bu hasta popülasyonu taş hastalığının yanı sıra bilateral taş oluşumu ve staghorn taşı için yüksek risk altındadır [60].

Mesane drenajının yönetim şekli de taş riskini etkilediği unutulmamalıdır. SKY'si olan hastalar arasında yapılan bir çalışmada, kalıcı foley katetere sahip hastalar arasında çok daha yüksek oranda mesane taşı tespit edilmiştir [61]. Aynı hasta grubunu hedef alan başka bir çalışmada ise mesane taşı görülme oranlarını suprapubik kateter varlığında %11, transüretal kateter varlığında %6,6, temiz aralıklı kateterizasyon uygulayanlarda %2, refleks işeme yapanlarda %1,1 olduğunu tespit etmişlerdir [62]. Taş hastalığı ile üst üriner sistem hasarı arasında doğrusal bir ilişki

olduğu bilinmektedir. Böbrek yetmezliği nedeniyle yaşamını yitiren SKY hastalarında, böbrek taşı görülme olasılığı 4 kat arttığı ifade edilmiştir [63]. Bazı çalışmalarda, taş hastalığı olan nörojenik mesane hastalarında %28-32 gibi yüksek oranlarda böbrek fonksiyon bozukluğu gözlemlendiği bildirilmiş olsa da [63],[64] nedensel mekanizma tanımlanmamıştır.

10.9. MALİGNİTE

Nörojenik mesaneli hastalarda mesane kanseri taramasının gerekçesi, anekdotal ve kanıta dayalıdır [7]. Nörojenik mesaneli hastalarda mesane kanseri insidansı normal popülasyona kıyasla nispeten nadirdir [7]. Bahsedilen hasta popülasyonu arasında mesane kanseri insidansı %0,2-2 arasında değişmektedir ve birçok çalışmada insidans %0,5'ten azdır [65]. SKY'si olan hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubunun karşılaştırmasını yapan bir çalışma, SKY olan hastaların prostat kanserine yakalanma riskinin %33 daha az, mesane kanseri riskinin ise eşit derecede olduğunu saptamıştır [66].

Literatür bilgileri mesane kanserinin görülme insidansının belirli nörojenik mesane hasta popülasyonları arasında nadir bir olay olduğunu öne sürse de, kanserin ortaya çıkışından sonra mortalitesi yüksek seyredebilir, bu da erken tanı ve takibi önemli kılmaktadır [7]. Nörojenik mesaneli hastalarda (ürotelyal karsinom veya non-ürotelyal karsinom olup olmadığına bakılmaksızın) mesane kanseri geliştiğinde, mortalite oranları önemli ölçüde yüksek olduğu ifade edilmiş, Groah ve ark. genel popülasyona kıyasla 71 kat daha yüksek ölüm oranı saptamışlardır [67]. Spina bifidalı hastalardan oluşan vaka serileri de

başvuru sırasında mesane kanseri için daha yüksek dereceli, daha erken tanı yaşı ve yüksek ölüm oranları göstermiştir [68]. Bu durum MS'li hastalarda istisna göstermektedir. Hastalığın tedavisinden bağımsız olarak, bu popülasyonda kanser riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir [69],[70].

Nörojenik mesaneli hastalar arasında malignite endişesi, genellikle kronik kalıcı kateterlerin kullanımıyla meydana gelen inatçı inflamasyonlar nedeniyle olduğu ifade edilmiştir. Bu hasta popülasyonunda kronik inflamasyon için tekrarlayan inatçı enfeksiyonlar, ürolitiazis ve kronik kalıcı kateterizasyon gibi çeşitli risk faktörleri sayılabilir. Ayrıca, mesane taşlarının varlığı da bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [71]. Son veriler, SKY'si olan hastaların ilk tanı alma yaşı genç ve yüksek dereceli mesane kanseri geliştirme açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Mevcut hasta popülasyonunda mesane kanseri için tanımlanan risk faktör kronik idrar yolu enfeksiyonlarıydı ve daha yüksek oranda görülmekteydi [72].

Nörojenik mesane hasta grubunun tümüne mesane malignitesi için rutin tarama öneren bir konsensüs olmamakla birlikte bahsedilen durumlardan birinin varlığında hastalara yıllık sistoskopi önerilmektedir; gros hematüri varlığı, yılda 4'ten fazla idrar yolu enfeksiyonu atağı öyküsü, kronik kalıcı kateter kullanımı, kronik perineal veya pelvik ağrı, anormal radyografi sonuçları veya hasta 50 yaşından büyük kolon augmentasyonu olanlar (kolorektal kanser için tarama kolonoskopisi için önerilen yaş) [7].

Sonuç olarak, nörojenik mesane hastaları, hem hastalıklarında hem de mesane boşaltımı yöntemleri nedeniyle çeşitli ürolojik komplikasyonlar açısından risk altındadır. En

sık görülen komplikasyonlar arasında hidro-üretonefroz, veziköretal reflü, üst üriner sistemde bozulma, böbrek yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonları, inkontinans, ürolitiazis, mesane kanseri, infertilite dahil olmak üzere cinsel işlev bozukluğu ve mesane ve üretra erozyonları yer alır. Mesane dolum basınçlarının yönetimi ve düzenli temiz aralıklı kateterizasyonla boşaltım bu komplikasyonların birçoğunu önleyebilir veya geciktirebilir. İyi şekilde planlanmış hasta yönetimine rağmen hastalarda zamanla komplikasyonlar gelişebilir, daha fazla komplikasyonu önleyebilmek ve kontinansı ve böbrek fonksiyonunu korumak amacıyla düzenli ürolojik takip gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. S. W. Leslie, P. Tadi, and M. Tayyeb, *Neurogenic Bladder and Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*. Treasure Island (FL), 2023.
2. N. Yoshimura and M. B. Chancellor, "Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction.," *Rev. Urol.*, vol. 5 Suppl 8, no. Suppl 8, pp. S3-S10, 2003.
3. J. M. Latini, E. Mueller, M. M. Lux, M. P. Fitzgerald, and K. J. Kreder, "Voiding frequency in a sample of asymptomatic American men.," *J. Urol.*, vol. 172, no. 3, pp. 980-984, Sep. 2004, doi: 10.1097/01.ju.0000135890.08541.02.
4. M. P. Fitzgerald, U. Stablein, and L. Brubaker, "Urinary habits among asymptomatic women.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 187, no. 5, pp. 1384-1388, Nov. 2002, doi: 10.1067/mob.2002.126865.
5. P. T. Dorsher and P. M. McIntosh, "Neurogenic bladder.," *Adv. Urol.*, vol. 2012, p. 816274, 2012, doi: 10.1155/2012/816274.
6. G. Samson and D. D. Cardenas, "Neurogenic bladder in spinal cord injury.," *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, vol. 18, no. 2, pp. 255-74, vi, May 2007, doi: 10.1016/j.pmr.2007.03.005.
7. U. Nseyo and Y. Santiago-Lastra, "Long-Term Complications of the Neurogenic Bladder.," *Urol. Clin. North Am.*, vol. 44, no. 3, pp. 355-366, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.ucl.2017.04.003.
8. H.-Y. Ko, "Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Genitourinary Complications.," in *Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries*, Singapore: Springer Nature Singapore, 2022, pp. 559-594.
9. J. T. Anderson and W. E. Bradley, "Bladder and urethral innervation in multiple sclerosis.," *Br. J. Urol.*, vol. 48, no. 4, pp. 239-243, Aug. 1976, doi: 10.1111/j.1464-410x.1976.tb03009.x.
10. A. H. Pullen, D. Tucker, and J. E. Martin, "Morphological and morphometric characterisation of Onuf's nucleus in the spinal cord in man.," *J. Anat.*, vol. 191 (Pt 2, no. Pt 2, pp. 201-213, Aug. 1997, doi: 10.1046/j.1469-7580.1997.19120201.x.
11. M. M. Roberts, "Neurophysiology in neurourology.," *Muscle Nerve*, vol. 38, no. 1, pp. 815-836, Jul. 2008, doi: 10.1002/mus.21001.
12. C. R. Powell, "Not all neurogenic bladders are the same: a proposal for a new neurogenic bladder classification system.," *Transl. Androl. Urol.*, vol. 5, no. 1, pp. 12-21, Feb. 2016, doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.02.
13. A. Manack et al., "Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database.," *NeuroUrol. Urodyn.*, vol. 30, no. 3, pp. 395-401, Mar. 2011, doi: 10.1002/nau.21003.
14. R. Hamid et al., "Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury.," *World J. Urol.*, vol. 36, no. 10, pp. 1517-1527, Oct. 2018, doi: 10.1007/s00345-018-2301-z.
15. A. Kavanagh et al., "Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction - Executive summary.," *Can. Urol. Assoc. J. = J. l'Association des Urol. du Canada*, vol. 13, no. 6, pp. 156-165, Jun. 2019, doi: 10.5489/auj.6041.
16. B. Welk, M. P. Schneider, J. Thavaseelan, L. R. Traini, A. Curt, and T. M. Kessler, "Early urological care of patients with spinal cord injury.," *World J. Urol.*, vol. 36, no. 10, pp. 1537-1544, Oct. 2018, doi: 10.1007/s00345-018-2367-7.
17. M. Bywater, J. Tornic, U. Mehnert, and T. M. Kessler, "Detrusor Acontractility after Acute Spinal Cord Injury-Myth or Reality?," *J. Urol.*, vol. 199, no. 6, pp. 1565-1570, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.juro.2018.01.046.
18. C. H. S. Bellucci et al., "Acute spinal cord injury--do ambulatory patients need urodynamic investigations?," *J. Urol.*, vol. 189, no. 4, pp. 1369-1373, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.juro.2012.10.013.
19. J. N. Panicker, M. De Sèze, and C. J. Fowler, "Neurogenic lower urinary tract dysfunction.," *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 110, pp. 209-220, 2013, doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00017-4.
20. J. Corcos and M. Przydacz, *Consultation in Neurourology A Practical Evidence-Based Guide*, 1st ed. 20. 2018.

21. N. I. Osman *et al.*, "Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis," *Eur. Urol.*, vol. 65, no. 2, pp. 389–398, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.euro.2013.10.015.
22. P. Abrams *et al.*, "The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society," *Urology*, vol. 61, no. 1, pp. 37–49, Jan. 2003, doi: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4.
23. J. T. Stoffel, "Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis, and treatment strategies," *Transl. Androl. Urol.*, vol. 5, no. 1, pp. 127–135, Feb. 2016, doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.08.
24. S. A. Kaplan, M. B. Chancellor, and J. G. Blaivas, "Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions," *J. Urol.*, vol. 146, no. 1, pp. 113–117, Jul. 1991, doi: 10.1016/s0022-5347(17)37727-3.
25. K. Duangnai, P. Sirasaporn, and S. S. Ngaosinchai, "The reliability and validity of using the urine dipstick test by patient self-assessment for urinary tract infection screening in spinal cord injury patients," *J. Fam. Med. Prim. care*, vol. 6, no. 3, pp. 578–582, 2017, doi: 10.4103/2249-4863.222024.
26. W. Schäfer *et al.*, "Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies," *Neurourol. Urodyn.*, vol. 21, no. 3, pp. 261–274, 2002, doi: 10.1002/nau.10066.
27. J. Krebs, J. Wöllner, A. Widmer, and J. Pannek, "An instrument for assessing quality of life in persons with neurogenic lower urinary tract dysfunction: validation of the German short-form Qualiveen questionnaire," *Spinal Cord*, vol. 60, no. 4, pp. 306–311, Apr. 2022, doi: 10.1038/s41393-021-00710-9.
28. D. A. Ginsberg *et al.*, "The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Treatment and Follow-up," *J. Urol.*, vol. 206, no. 5, pp. 1106–1113, Nov. 2021, doi: 10.1097/JU.0000000000002239.
29. J. N. Panicker, "Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management," *Semin. Neurol.*, vol. 40, no. 5, pp. 569–579, Oct. 2020, doi: 10.1055/s-0040-1713876.
30. M. J. Drake *et al.*, "Neurogenic lower urinary tract dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence committee of the fifth International Consultation on Incontinence 2013," *Neurourol. Urodyn.*, vol. 35, no. 6, pp. 657–665, Aug. 2016, doi: 10.1002/nau.23027.
31. J. C. Winters *et al.*, "Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline," *J. Urol.*, vol. 188, no. 6 Suppl, pp. 2464–2472, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.juro.2012.09.081.
32. K. J. Allen and S. W. Leslie, "Autonomic Dysreflexia," Treasure Island (FL), 2023.
33. E. J. McGuire, J. R. Woodside, T. A. Borden, and R. M. Weiss, "Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients," *J. Urol.*, vol. 126, no. 2, pp. 205–209, Aug. 1981, doi: 10.1016/s0022-5347(17)54449-3.
34. E. J. McGuire, J. R. Woodside, T. A. Borden, and R. M. Weiss, "Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. 1981," *J. Urol.*, vol. 167, no. 2 Pt 2, pp. 1049–53; discussion 1054, Feb. 2002, doi: 10.1016/s0022-5347(02)80338-x.
35. R. H. Hackler, M. K. Hall, and T. A. Zampieri, "Bladder hypocompliance in the spinal cord injury population," *J. Urol.*, vol. 141, no. 6, pp. 1390–1393, Jun. 1989, doi: 10.1016/s0022-5347(17)41319-x.
36. E. A. Gormley, "Urologic complications of the neurogenic bladder," *Urol. Clin. North Am.*, vol. 37, no. 4, pp. 601–607, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.ucl.2010.07.002.
37. "Thomas DG, Lucas MG (1990) The urinary tract following spinal cord injury. In: Chisolm GD, Fair WR (eds) Scientific foundations of urology. Year Book Medical, Chicago, p 286."
38. J. J. Wyndaele and D. Maes, "Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup," *J. Urol.*, vol. 143, no. 5, pp. 906–908, May 1990, doi: 10.1016/s0022-5347(17)40132-7.
39. A. C. Diokno, L. P. Sonda, J. B. Hollander, and J. Lapides, "Fate of patients started on clean intermittent self-catheterization therapy 10 years ago," *J. Urol.*, vol. 129, no. 6, pp. 1120–1122, Jun. 1983, doi: 10.1016/s0022-5347(17)52599-9.
40. E. J. McGuire and J. A. Savastano, "Long-term followup of spinal cord injury patients managed by intermittent catheterization," *J. Urol.*, vol. 129, no. 4, pp. 775–776, Apr. 1983, doi: 10.1016/s0022-5347(17)52357-5.
41. M. Monga, J. Bernie, and M. Rajasekaran, "Male infertility and erectile dysfunction in spinal cord injury: a review," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 80, no. 10, pp. 1331–1339, Oct. 1999, doi: 10.1016/s0003-9993(99)90039-4.
42. P. Patki, J. Woodhouse, R. Hamid, M. Craggs, and J. Shah, "Effects of spinal cord injury on semen parameters," *J. Spinal Cord Med.*, vol. 31, no. 1, pp. 27–32, 2008, doi: 10.1080/10790268.2008.11753977.
43. D. A. Ohl *et al.*, "Fertility of spinal cord injured males: effect of genitourinary infection and bladder management on results of electroejaculation," *J. Am. Paraplegia Soc.*, vol. 15, no. 2, pp. 53–59, Apr. 1992, doi: 10.1080/01952307.1992.11735862.
44. B. Lindehall, K. Abrahamsson, U. Jodal, I. Olsson, and U. Sillén, "Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelome-

- ningocele: 10 to 19 years of followup.," *J. Urol.*, vol. 178, no. 3 Pt 1, pp. 1053–1055, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.05.071.
45. B. Lindehall, K. Abrahamsson, K. Hjälmsås, U. Jodal, I. Olsson, and U. Sillén, "Complications of clean intermittent catheterization in boys and young males with neurogenic bladder dysfunction.," *J. Urol.*, vol. 172, no. 4 Pt 2, pp. 1686–1688, Oct. 2004, doi: 10.1097/01.ju.0000138847.14680.7d.
46. J. T. Stoffel and E. J. McGuire, "Outcome of urethral closure in patients with neurologic impairment and complete urethral destruction.," *Neurourol. Urodyn.*, vol. 25, no. 1, pp. 19–22, 2006, doi: 10.1002/nau.20146.
47. J. J. Meeks, B. A. Erickson, B. T. Helfand, and C. M. Gonzalez, "Reconstruction of urethral erosion in men with a neurogenic bladder.," *BJU Int.*, vol. 103, no. 3, pp. 378–381, Feb. 2009, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08020.x.
48. K. J. Weld, M. J. Graney, and R. R. Dmochowski, "Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients.," *J. Urol.*, vol. 163, no. 4, pp. 1228–1233, Apr. 2000.
49. R. Lawrenson, J. J. Wyndaele, I. Vlachonikolis, C. Farmer, and S. Glickman, "Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction.," *Neuroepidemiology*, vol. 20, no. 2, pp. 138–143, May 2001, doi: 10.1159/000054774.
50. M. de Sèze, A. Ruffion, P. Denys, P.-A. Joseph, and B. Perrouin-Verbe, "The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines.," *Mult. Scler.*, vol. 13, no. 7, pp. 915–928, Aug. 2007, doi: 10.1177/1352458506075651.
51. G. C. Pellat, "Neurogenic continence. Part 1: pathophysiology and quality of life.," *Br. J. Nurs.*, vol. 17, no. 13, pp. 836–841, Jul. 2008, doi: 10.12968/bjon.2008.17.13.30534.
52. M. B. Siroky, "Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient.," *Am. J. Med.*, vol. 113 Suppl 1A, pp. 67S–79S, Jul. 2002, doi: 10.1016/s0002-9343(02)01061-6.
53. M. L. Capitanucci, B. D. Iacobelli, M. Silveri, G. Mosiello, and M. De Gennaro, "Long-term urological follow-up of occult spinal dysraphism in children.," *Eur. J. Pediatr. Surg. Off. J. Austrian Assoc. Pediatr. Surg. ... [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, vol. 6 Suppl 1, pp. 25–26, Dec. 1996, doi: 10.1055/s-2008-1071033.
54. G. DeJong *et al.*, "Rehospitalization in the first year of traumatic spinal cord injury after discharge from medical rehabilitation.," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 94, no. 4 Suppl, pp. S87–97, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.apmr.2012.10.037.
55. S. L. Kinsman and M. C. Doehring, "The cost of preventable conditions in adults with spina bifida.," *Eur. J. Pediatr. Surg. Off. J. Austrian Assoc. Pediatr. Surg. ... [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, vol. 6 Suppl 1, pp. 17–20, Dec. 1996, doi: 10.1055/s-2008-1071031.
56. N. S. Rapp, J. Gilroy, and A. M. Lerner, "Role of bacterial infection in exacerbation of multiple sclerosis.," *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 74, no. 6, pp. 415–418, 1995, doi: 10.1097/00002060-199511000-00004.
57. "The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27–29, 1992.," *J. Am. Paraplegia Soc.*, vol. 15, no. 3, pp. 194–204, Jul. 1992, doi: 10.1080/01952307.1992.11735873.
58. T. M. Hooton *et al.*, "Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America.," *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 50, no. 5, pp. 625–663, Mar. 2010, doi: 10.1086/650482.
59. L. Jostins *et al.*, "Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease.," *Nature*, vol. 491, no. 7422, pp. 119–124, 2012, doi: 10.1038/nature11582.
60. Y. Chen, M. J. DeVivo, and J. M. Roseman, "Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study.," *Spinal Cord*, vol. 38, no. 6, pp. 346–353, Jun. 2000, doi: 10.1038/sj.sc.3101008.
61. Z. Zhang and L. Liao, "Risk factors predicting upper urinary tract deterioration in patients with spinal cord injury: a prospective study.," *Spinal Cord*, vol. 52, no. 6, pp. 468–471, Jun. 2014, doi: 10.1038/sc.2014.63.
62. P. Bartel, J. Krebs, J. Wöllner, K. Göcking, and J. Pannek, "Bladder stones in patients with spinal cord injury: a long-term study.," *Spinal Cord*, vol. 52, no. 4, pp. 295–297, Apr. 2014, doi: 10.1038/sc.2014.1.
63. B. Welk, A. Fuller, H. Razvi, and J. Denstedt, "Renal stone disease in spinal-cord-injured patients.," *J. Endourol.*, vol. 26, no. 8, pp. 954–959, Aug. 2012, doi: 10.1089/end.2012.0063.
64. S. Ramsey and C. McIlhenny, "Evidence-based management of upper tract urolithiasis in the spinal cord-injured patient.," *Spinal Cord*, vol. 49, no. 9, pp. 948–954, Sep. 2011, doi: 10.1038/sc.2011.50.
65. B. Welk, A. McIntyre, R. Teasell, P. Potter, and E. Loh, "Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries.," *Spinal Cord*, vol. 51, no. 7, pp. 516–521, Jul. 2013, doi: 10.1038/sc.2013.33.
66. W.-Y. Lee *et al.*, "Risk of prostate and bladder cancers in patients with spinal cord injury: a popu-

- lation-based cohort study," *Urol. Oncol.*, vol. 32, no. 1, pp. 51.e1–7, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2013.07.019.
67. S. L. Groah, D. A. Weitzenkamp, D. P. Lammertse, G. G. Whiteneck, D. C. Lezotte, and R. F. Hamman, "Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 83, no. 3, pp. 346–351, Mar. 2002, doi: 10.1053/apmr.2002.29653.
68. J. C. Austin, S. Elliott, and C. S. Cooper, "Patients with spina bifida and bladder cancer: atypical presentation, advanced stage and poor survival," *J. Urol.*, vol. 178, no. 3 Pt 1, pp. 798–801, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.05.055.
69. C. Lebrun *et al.*, "Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, vol. 14, no. 3, pp. 399–405, Apr. 2008, doi: 10.1177/1352458507083625.
70. D. De Ridder *et al.*, "Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide," *J. Urol.*, vol. 159, no. 6, pp. 1881–1884, Jun. 1998, doi: 10.1016/S0022-5347(01)63185-9.
71. W. H. Stonehill, R. R. Dmochowski, A. L. Patterson, and C. E. Cox, "Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients," *J. Urol.*, vol. 155, no. 4, pp. 1248–1250, Apr. 1996.
72. J. Pannek, "Transitional cell carcinoma in patients with spinal cord injury: a high risk malignancy?," *Urology*, vol. 59, no. 2, pp. 240–244, Feb. 2002, doi: 10.1016/s0090-4295(01)01495-9.

Seksüel Disfonksiyona Yaklaşım ve Tedavi

16

Samet Şenel, Ahmet Halil Sevinç, Murat Dursun, Ateş Kadioğlu

16.1 GİRİŞ

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonları sıklıkla seksüel disfonksiyona (SD) da yol açmaktadır ¹. Santral, periferik ya da otonomik sinir sistemini etkileyen çeşitli nörolojik bozukluklar, direkt ya da indirekt olarak cinsel işlev bozukluğuna sebep olmakta, hastaların ve partnerlerinin seksüel fonksiyonlarının birçok yönünü etkileyerek memnuniyetsizlik ve anlaşmazlığa neden olmaktadır ². Cinsel işlev bozukluğu için çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. Cinsel işlev bozuklukları için en yaygın kullanılan iki sınıflandırma sistemi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlanan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-10) ve Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)'dir. Her iki sistemdeki dört ana işlev bozukluğu kategorisi arzu, uyarılma, orgazm ve cinsel ağrı bozukluklarıdır ³.

Engelli bireyler seksüel açıdan normal kişilerden daha az aktif değildir ve çeşitli nörolojik hastalıklara sahip bireyler için de seksüel fonksiyonların yaşam kalitesinin önemli bir parçası olduğu gösterilmiştir ^{2,4}. Spinal kord yaralanması (SKY), Parkinson hastalığı (PH), Multiple Skleroz (MS) gibi çeşitli nörolojik problemleri olan hastalar SD'yi yaşam kalitesini en çok azaltan semptomlar arasında değerlendirmişlerdir ⁵⁻⁹.

16.2 GENEL YAKLAŞIM VE SINIFLANDIRMA

Nörolojik hastalıklara sahip bireylerde tedavi planlanmasında hastalara normal fizyolojik fonksiyonlarının ve yaşam kalitesinin en yüksek seviyede yeniden kazandırılması amaçlanır ve mümkün olduğunca normal bir hayat sürebilmeleri hedeflenir. Bu nedenle SD tedavisi rehabilitasyonun ayrılmaz bir parçasıdır ¹⁰. Nörolojik bozuklukları

olan hastalarda, seksüel aktiviteyi mümkün olduğunca geri kazandırmak, nörolojik bozuklukların sınırlamalar getirdiği ve SD'ye neden olduğu durumlarda cinsel ilişki için farklı alternatifler sağlamak, hastaları bilgilendirmek hedeflenir ⁵. Bu hedeflere ulaşmak için her bir hastaya fiziksel, duygusal ve psikolojik özelliklerine göre kapsamlı bir yaklaşım esastır. Kadın cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek için ölçüm aracı olarak sıklıkla FSFI (Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi), kullanılırken, erkek cinsel işlevlerini değerlendirmede IIEF-5 (Uluslararası Eretil Disfonksiyon İndeksi), ejakülasyonu değerlendirmede Erkek Cinsel Sağlık Anketi (MSHQ-EJD) kullanılmaktadır ².

Nöroürolojik hastalarda cinsel sorunlar; primer (doğrudan nörolojik hasar), sekonder (genel fiziksel engeller) ve tersiyer (psikososyal ve duygusal sorunlar) cinsel işlev bozukluğu olarak üç alt gruba ayrılır. Nörolojik hastalığı olan her birey için, bu üç alt grup bağlantılıdır ve yaşam boyunca sürekli olarak birbirlerini etkileyerek SD ortaya çıkmasına veya var olan bozukluğun ağırlaşmasına neden olur ¹¹.

16.2.1 Primer Seksüel Disfonksiyon

Primer SD, seksüel fonksiyonları destekleyen nörolojik yolları doğrudan etkileyen lezyonlara bağlıdır. Beyin, beyin sapı, serebellum, medulla spinalis, dorsal sinir kökleri veya otonom sinir sistemi dahil periferik sinirleri etkileyen nörolojik hastalıklar seksüel fonksiyonları bozar. Erkekler ereksiyon sağlamakta ya da sürdürmekte güçlük çeker ve ejakülasyon sıklığı azalır. Eretil disfonksiyon (ED) vakalarının %10-19'u nörojenik kökenlidir ¹². Santral veya periferik sinirlerde meydana ge-

len herhangi bir patoloji ED'ye sebep olabilir. Refleks ereksiyonun afferent koluna katkıda bulunan duysal sinirlerin veya kavernozaal düz kasların gevşemesini veya vazodilatasyonunu sağlayan otonom sinirlerin zarar görmesi sonucu periferik ED gelişir. Kadınlarda ise klitoral ereksiyon kaybı ve vajinal kuruluk gözlenir. Travma, spina bifida, siringomyeli, tümör, disk hernisi, transvers miyelit gibi durumlara bağlı olarak gelişen SKY nörolojik hasarın seviyesi ve şiddeti ile değişmekle birlikte ED, ejakülasyon ve orgazm bozukluklarına da sebep olur. Motor parasempatik sakral sinirleri veya penise giden periferik efferent otonom sinirleri etkileyen; tümör, inme, demans, Alzheimer hastalığı, Shy-Drager sendromu, PH, ensefalit ve temporal lob epilepsisi gibi patolojiler kısmi veya tam ED gelişmesine neden olur ⁹.

16.2.2 Sekonder Seksüel Disfonksiyon

Sekonder SD; üriner inkontinans, gaita inkontinansı, kas güçsüzlüğü, hareketsizlik, tremor, spastisite, bilişsel ve duysal bozukluklar gibi nörolojik bozukluklar veya diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite gibi endokrinolojik sorunlar ya da sigara kullanımı gibi eşlik eden diğer durumların dolaylı olarak SD'ye yol açması ile ortaya çıkan cinsel işlev bozukluklarını tanımlar. Bu grupta nörolojik bozukluk sinir sisteminin farklı bölgelerinde olabilir. Nörolojik hasarlara bağlı olarak ortaya çıkan idrar ve/veya gaita inkontinansı ya da diğer endokrinolojik bozukluklar tek başına birer sekonder SD nedeni olabileceği gibi, bu hastalıkların tedavilerinde kullanılan bazı ilaçların yan etkileri sekonder SD'ye yol açar ^{9,11}.

16.2.3 Tersiyer Seksüel Disfonksiyon

Tersiyer SD, seksüel davranışları etkileyen psikolojik, sosyokültürel kaygılar ve düşük özgüven ile ilişkilidir. Bu değişkenler anksiyete, düşük özsaygı, evlilik ve aile rollerinde değişiklikler, vücut imajında değişiklikler, partner tarafından reddedilme korkusu gibi durumları içerir^{13,14}. Bu semptomlar seksüel yanıt döngüsünün herhangi bir aşamasını ya da tamamını etkilemektedir. Bu nedenle nörolojik hastalığı olan bireyde bu üç alt grup birbiri ile bağlantılı olabilir ve hayat boyu sürekli birbirlerine müdahale ederek SD ortaya çıkmasına ya da mevcut SD'nin kötüleşmesine yol açar¹³.

16.2.4 PLISSIT Modeli

PLISSIT modeli, nörolojik bozuklukları olan hastaların seksüel fonksiyonları ile ilgili dört bileşeni içeren, sağlık profesyonelleri tarafından kolaylıkla uygulanabilen dört adımlı bir modeldir. Model; P- izin verme (Permission), LI- sınırlı bilgi (Limited Information), SS- özel öneriler (Specific Suggestions), IT – yoğun terapi (Intensive Therapy) olmak üzere dört seviyeden oluşur. İlk adımı olan izin, hastalara tıbbi ortamlarda cinsel sorunları ifade etmenin uygun olduğunu ve daha tatmin edici bir cinsel yaşam için gerekli değişiklikler yapmanın mümkün olduğunu temin eder. Sınırlı bilgi adımı, bilgi ve açıklamaların önemini vurgular (örneğin, ilaçların yan etkilerinin açıklanması). Üçüncü adım, özel öneriler, bazı pratik öneriler ve ipuçlarını içerir. Vajinal kuruluk için kayganlaştırıcılar, cinsel ilişki sırasında esnekliği arttırmak ve ağrıyı azaltmak için vajinal dilatatörler, hareket kısıtlılıkları için alternatif pozisyonlar önermek

bu adımda birer seçenektir. Modelin dördüncü adımı olan yoğun terapi, hastaları ileri tedavi ve danışma için ürologlar, jinekologlar, psikiyatristler, psikologlar gibi cinsel tıp uzmanlarına yönlendirmeye rehberlik eder. Her iki partnerin de değerlendirmeye katılması önemlidir, çünkü bir partnerdeki SD diğer partnerde de SD görülmesi için bir risk faktörüdür^{15,16}.

16.3 TEDAVİ

SD tedavisi, hastanın cinsel sorunları, cinsel geçmişi ve kişisel motivasyonuna uygun olacak şekilde planlanmalıdır. Hastalar seksüel ihtiyaçları ve rahatsızlıkları konusunda çoğu zaman yeterli farkındalığa sahip değildir ve bu konularda konuşmaktan çekinirler⁴. Nörolojik hastaların cinsel konulardaki bu karmaşıklığı göz önüne alındığında, tedavinin hastalığın başlangıcından itibaren multidisipliner bir ekip çalışmasıyla planlanması idealdir ve hayat boyunca takip edilmelidir⁸. Rehabilitasyon merkezlerinde yapılan planlı takiplerde yaşam kalitesi değerlendirilirken seksüel fonksiyonlar da değerlendirilmelidir. Bu nedenle, tıp uzmanları ve diğer sağlık profesyonelleri arasında iş birliği gereklidir. PLISSIT modeli (bkz. Bölüm 16.2.4), seksüel işlev bozuklukları olan kişilerin ihtiyaçlarıyla başa çıkmak için tasarlanmış modüler bir müdahale aracıdır^{15,16}.

16.3.1.1 Primer Seksüel Disfonksiyon Tedavisi

Primer SD tedavisi, nörolojik hasar sonucu ortaya çıkan fonksiyon kaybının onarımına ya da kaybı telafi edici araçlar, yardımcıları ve mekanik cihazlar ile normal seksüel fonksi-

yonların geri kazandırılmasına yönelik olmalıdır. Nörojenik ED'ye sahip erkeklerin tedavisi için verilen fosfodiesteraz tip-5 (PDE-5) inhibitörleri, pelvik taban fizyoterapisi, penis protez implantasyonu gibi uygulamalar bu grupta değerlendirilir ¹¹.

Oral Tedavi

PDE-5 inhibitörleri, ED için birinci basamak tedaviyi oluşturur. SKY, Multiple Skleroz (MS), Parkinson Hastalığı (PH), diyabetik nöropati gibi durumlarda başarıyla kullanılmaktadır. SKY hastalarında tadalafil, vardenafil ve sildenafilin IIEF-15'te erektil fonksiyonu ve memnuniyeti iyileştirdiği bilinmektedir. Bu moleküllerin diğer nörojenik ED'ye neden olan klinik patolojilerin tedavisindeki yararı literatürde birçok yazar tarafından kanıtlanmıştır. PDE-5 inhibitörleri günlük ya da ihtiyaca bağlı olarak kullanılabilir ve etki başlangıç zamanı, etki süresi ve yan etki profilleri bakımından farklılık gösterirler. Farklı çalışmalarda, PDE-5'leri SD'ye neden olan nörolojik bozukluğa göre genel etkileri bakımından farklılıklar gösterebildikleri bildirilmiştir. ^{17,18}

Yapılan bir çalışmada, sildenafil alt motor nöron (LMN) hasarından ziyade üst motor nöron hasarına bağlı (UMN) SKY hastalarına sekonder SD'nin tedavisinde daha etkili olduğu görülmüştür. Yüz beş omurilik yaralanması olan erkek hasta (tümü paraplejik, servikal lezyonu olmayan) dahil edilen plasebo kontrollü bir çalışmada, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında sildenafilin UMN vakalarının %82'sinde etkili olduğu kanıtlanmıştır ¹⁷. Başka bir çalışmada 50 mg sildenafil tedavisinin 41 SKY olan hastanın 22'sinde yeterli ereksiyonu sağladığını göstermiştir ¹⁹.

Del Popolo ve ark. SKY olan hastalarda, doz alımından 12-24 saat sonrasında tadalafil 10 mg'nin, sildenafil 50 mg'ye göre daha etkili olduğunu göstermiştir ²⁰. Şu anda mevcut olan tüm PDE5'ler etkili ve güvenli görünmektedir. Ancak nöroürolojik hastalarda farklı PDE5'ler, dozajlar ve formülasyonlar genelinde etkinlik ve yan etkileri araştırılan kanıt düzeyi yüksek çalışmalar yoktur.

Multiple Skleroz tanılı ED hastalarının sildenafil ile tedavisi için literatürde çelişkili etkinlik sonuçları bildirilmiştir. Fowler yaptığı bir çalışmada hastaların %89'unda ED'de iyileşme bildirmiştir ²¹. Yapılan başka bir çalışmada tadalafil (10 veya 20 mg) kullanan hastalarda ED'da benzer bir iyileşme bildirilmişlerdir ²². Ek olarak, Francomano'nun yaptığı çalışmada 4 haftalık prospektif tek kör kontrollü bir çalışmada günlük 5 mg tadalafil alımının MS hastalarında IIEF-5 skorunu iyileştirdiğini ve AÜSS'de azalma göstermiştir ²³.

Bernard'ın yaptığı Parkinson hastalığında 100 mg sildenafil kullanan hastalar üzerinde yapılan çalışmada, hastaların yarısından fazlasında normal erektil fonksiyon görülmüş ve IIEF-15 skorunda plaseboya göre anlamlı bir iyileşme bulunmuştur ²⁴. Yapılan başka bir çalışmada, MS ve NSD'li kadınlarda sildenafilin etkilerini deneyimledikleri çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada ilaç uygulamasından sonra yaşam kalitesinde genel bir değişiklik olmadığı, sildenafilin ardından istatistiksel olarak anlamlı iyileşmenin yalnızca cinsel işlevin lubrikasyon alanında tanımlanmış olup, orgazm yanıtında plaseboya kıyasla genel bir değişiklik olmadığı saptanmıştır ²⁵.

Çoğu nöroürolojik hasta, ED için uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyarken, bazılarının

uyum oranı düşüktür veya yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakırlar. PDE-5 inhibitörlerini kullanan nörojenik ED'li erkeklerde baş ağrısı, yüzde kızarma ve mavi görme en yaygın görülen yan etkiler olarak tanımlanmıştır, ancak bu yan etkiler hafif şiddettedir. Yan etkilere bağlı ilaç bırakma oranı çok azdır ve tedavi uyumu iyidir²⁶.

Lokal Tedavi

Oral ilaçlara yanıt vermeyen hastalara, SKY, MS ve diyabet gibi bir dizi nörolojik durumda etkili olduğu gösterilen intrakavernozal enjeksiyonlar (alprostadil, papaverin hidroklorid ve fentolamin) önerilebilir, ancak bunların kullanımı dikkatli doz titrasyonu gerektirir. İntrakavernozal ilaçların komplikasyonları arasında ağrı, priapizm ve korpus kavernosa fibrozisi yer alır. Alprostadil, papaverin ve fentolamin ile yapılan bu enjeksiyonlar, cinsel aktiviteden 5-10 dakika önce önce penise uygulanır ve oluşan ereksiyon yaklaşık 30 dakika sürer¹¹.

Lombardi'nin yaptığı çalışmada intrakavernozal enjeksiyonların boşalma ve orgazm fonksiyonu üzerindeki etkisi, spontan ereksiyonun iyileşme oranını artırmak için erken kullanımına dikkat çekmektedir²⁷. Tang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, SKY hastalarında PGE1'in intrakavernozal enjeksiyonu, enjeksiyon bölgesindeki ağrı haricinde sistemik yan etkiler olmaksızın grade 5 ereksiyon elde ettiğini belirtmişlerdir²⁸. Başka bir çalışmada SKY, MS, diyabetik nöropati ve radikal prostatektomi dahil olmak üzere saf nörojenik ED'li 38 hastada papaverin ve fentolamin kombinasyonunu intrakavernozal uygulanmış, tüm hastalarda spontan

ereksiyonlardan daha iyi ereksiyonlar izlenmiştir²⁹. Chao R.'nin yaptığı çalışmada, papaverin hidroklorür, fentolamin mesilat ve alprostadilin üçlü karışımı intrakavernozal uygulamasının, SKY, radikal prostatektomi, MS ve ameliyat sonrası alt ekstremitte zayıflığı dahil olmak üzere nörojenik hastalığa ikincil ED olan hastalara başarıyla uygulandığını bildirmiştir³⁰.

Intrauretral alprostadil tedavisi de mevcuttur ancak bu tedavinin başarı oranı düşüktür ve literatürde kanıt düzeyi yüksek yayınlar bulunmamaktadır²⁶.

Penil Protez İmplantasyonu

Penil protez implantasyonu (PPI) diğer daha az invaziv tedavilerin başarısız veya kontrendike olduğu durumlarda, ED olan hastalarda etkili bir seçenektir. Bu protezler hastaya idrar yapma, ejakülasyon, duyu ya da orgazm gibi normal vücut fonksiyonlarına bozmaksızın penetratif cinsel aktivite imkanı sağlar. Protez tipi, cerrahın yaklaşımına, hastanın el becerisine ve protezin maliyetine göre seçilir. Hastaların gerçekçi beklentilere sahip olmaları önemlidir; çünkü penil implantlar sadece penetrasyon yeteneğini geri getirir, istek veya uyarılma gibi diğer cinsel fonksiyonları değiştirmez³¹. Birçok çalışma, penil protez cerrahisinin hem hastalar (%92-100) hem de partner için (%91-95) yüksek memnuniyet oranları rapor ettiğini göstermektedir²⁶.

Yapılan bir çalışmada, SKY'ye bağlı olan organik ED'li erkeklerde üç parçalı şişirilebilir PPI'den sonra olumlu sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yirmi sekiz paraplejik ve yedisi travmatik parasempatik pelvik splanknik sinir hasarı olan ED'li erkeklerde üç parçalı

penil protez implantasyonu sonrası vakaların %97,6'sında cinsel birleşme sağlanabilmiştir³². Lombardi G. ve ark. yaptığı sistematik derlemede ortalama yedi yıllık takipte, SKY'li hastaların %83,7'si cinsel ilişkiye girebildiği saptanmıştır¹. Nörolojik erektil disfonksiyonu olan hastalarda enfeksiyon oranı genel popülasyona göre daha yüksektir ve %5 civarındadır²⁶. Smith'in nörojenik mesane tanılı 33 hasta ile yaptığı çalışmada, PPI sonrası hastaların partnerlerini cinsel olarak tatmin ettiklerini bildirmişlerdir. Ek olarak, tüm hastalar cinsel ilişkiye girebilmiş, dolayısıyla güçlü bir özgüvene ve yaşam kalitelerinin artmasına neden olduğunu belirtmişlerdir³³.

Nöromodülasyon

Nöromodülasyon, anormal nörolojik işlevleri kontrol eden ve düzenleyen tedavi şeklidir. Bu uygulamalarda, sinir hücrelerinin aktivitesi, sinir sistemi üzerindeki etkilerini değiştiren kimyasal, elektriksel veya diğer sinyaller tarafından modüle edilir. Mekanizma genellikle sinir hücrelerinin elektriksel aktivitesini düzenleyerek veya sinir iletimini değiştirerek çalışır³⁴.

Sakral nöromodülasyon (SNM), bir sinir yolunu modüle etmek için sakral sinir köküne elektriksel uyarı verilmesini içeren terapötik bir tekniktir. İntestinal ve/veya alt üriner sistem disfonksiyonuna bağlı bozuklukları tedavi etmek için kullanılan uzun vadeli iyi sonuçlara sahip, minimal invazif bir prosedürdür³⁴. Yapılan bir çalışmada SKY'ye bağlı nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan erkeklerde monolateral sakral S3 elektrot implantasyonu sonrası kalıcı sakral nöromodülasyonun (SNM) etkinliğini bildir-

mişlerdir. IIEF skorlarında başlangıca göre \geq %25 artış olduğu ve 22 hastadan 10'u son takipte üç yıldan fazla süredir normal bir IIEF-5 puanına ulaştıklarını ve bunu sürdürdüklerini bildirmişlerdir³⁵.

Lombardi'nin kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada ise kalıcı SNM'den sonraki iki yıllık takipte, SKY ve cinsel işlev bozukluğu olan kadınların %36'sının cinsel yanıtlarında olumlu etkiler elde ettiğini ve hem FSFI hem de FSDS anketlerinde kayda değer LUTS ile birlikte eşzamanlı iyileşme gösterdiğini bildirmiştir³⁶.

Pelvik taban elektrostimülasyonu, sakral anterior kök uyarımı (SARS), mesane stimülasyonu, sakral rizotomi gibi yöntemler diğer tedavi seçenekleri ile yanıt alınamayan nörojenik seksüel disfonksiyon (NSD) tedavisinde kullanılabilen alternatif seçeneklerdir³⁷. Shafik ve ark. MS hastalığına bağlı NSD olan 18 erkekte, tekrarlayan perkütan perineal elektrostimülasyon ile intrakavernosal basınçta 15-20 dakika süren önemli bir artış bildirmiştir³⁸. Sakral anterior kök uyarımı (SARS), NSD tedavisi için olası diğer etkili yöntemler olarak öne sürülmüştür. Ek olarak, ilerlemiş PH olan erkeklerde pergolid ve L-DOPA'nın seksüel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir³⁹.

16.3.1.2 Pelvik Taban Fizyoterapisi

Pelvik taban fizyoterapisi, cinsel aktivite sırasındaki ağrıyı hafifletmeyi, erkeklerde ve kadınlarda kaslarda relaksasyon ve güçlendirmeyi, kadınlarda daha iyi uyarılmayı ve vajinal lubrikasyonu sağlamayı hedefler³⁴. Koital inkontinansa bağlı SD ve vajinismus, disparoni, vulvodini gibi cinsel ağrı bozuk-

luklarına sahip kadınlar için ve ağırlı ejakülasyonu olan erkekler için önemli bir tedavi yöntemidir. Egzersizler genellikle pelvik tabanın güçlendirilmesine veya gevşetilmesine odaklanır. İntroital esneme teknikleri, pelvik taban masajı ya da vajinal dilatatörlerin kullanımı gerekebilir^{35,38}.

Cihazlar

Vakum cihazları, titreşimli cihazlar gibi bazı alternatifler kadın ve erkeklerde nörojenik SD tedavisinde kullanılabilen diğer tedavi seçenekleridir. Vibrostimülasyon (1,5 mm amplitud ve 70 Hz frekansta, 6 dk süre ile), nörolojik bozukluklara bağlı olarak gelişen ejakülasyon bozukluklarında sperm elde etme işleminde kullanılabilir^{40,41}. SKY'de, klitoris ya da penis sinirlerinde oluşan hasar sonucunda, genital bölgenin normal uyarımı bozulabilir. Güçlü bir titreşimli cihaz, orgazm eşliğine ulaşmak için gerekli uyarımı sağlayabilir. Bazı yazarlar klitoral vakum cihazları ve titreşimli cihazların kadın NSD tedavisinde kullanımını değerlendirmişler ve her iki yöntemin de refleks yanıtlar ve orgazmı iyileştirdiğini bildirmişlerdir^{38,39,42}. Alexander ve ark. yaptığı, MS veya SKY'li kadınlarda orgazm fonksiyon bozukluğunu tedavi etmek için klitoral vakum cihazının (CVSD) kullanımını titreşimli stimülasyona (V) karşı analiz ettikleri randomize bir klinik çalışmada her iki cihazın da güvenli ve etkili olduğu, cilt hasarına ve idrar veya intestinal etkilerine dair bir kanıt bulunmadığı göstermiştir. CVSD kullanan hastalarda FSFI skoru, istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm ve memnuniyet önemli ölçüde artarken, FSDS skorunda önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir⁴³. Erkekler için nörojenik SD tedavisinde vakum cihazlar bir

alternatif olabilir. Ancak kullanımları kolay değildir ve yanlış kullanımlarında penis cilt nekrozu gelişebileceği göz ardı edilmemelidir⁴⁴.

16.3.2 Sekonder Seksüel Disfonksiyon Tedavisi

Nörojenik bozukluklar, endokrinolojik hastalıklar gibi durumların dolaylı olarak yol açtığı sekonder SD tedavisi; hormon tedavileri, çeşitli ilaç tedavileri, seksüel aktivite planlanması, kayganlaştırıcılar gibi seçenekleri içerir¹⁰.

16.3.2.1 Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

PH, MS, epilepsi ve Huntington hastalığı olan hastalarda hormonal değişiklikler izlenebilmektedir. Literatürde nörolojik hastalarda genel popülasyona kıyasla düşük testosteron seviyesi gibi hormonal bozuklukların daha çok görüldüğü gösterilmiştir⁴⁵. Özellikle eski nesil antiepileptik ilaçlar, (fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin ve valproat), hormonal bozukluklara yol açabilir ve erkeklerde serbest testosteron seviyelerinde azalma, kadınlarda ise özellikle östradiol artışı gibi değişikliklere neden olabilir. Beyin travmalarına bağlı gonadotropin salınımının azalmasına sekonder düşük testosteron seviyeleri ortaya çıkabilir. Bu durum azalmış cinsel istek, sabah ereksiyonun olmaması, ejakülasyon bozukluğu ile kendini gösterebilir. Kadınlarda cinsel istekte azalma, vajinal kuruluk, orgazma ulaşmada güçlük, menstrual düzensizlik en yaygın görülen sorunlardır. Prostat kanseri, kalp yetersizliği, meme kanseri gibi kontrendikasyonlar olmadığı sü-

rece, hormon eksikliği cinsel ve genel sağlığı sürdürmek için araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Erkeklerde MS'e bağlı nörojenik SD tedavisinde testosteron tedavisi cinsel fonksiyonları iyileştirir. Öte yandan, nörolojik hastalarda HRT'nin bazı olumsuz yönleri bulunmaktadır. Örneğin, alt ekstremitte kısıtlılığı ya da kaybı olan kadınlar, tromboemboli riskini arttırır. Katamenial epilepsisi olan kadınlarda cinsel hormonların kullanımının nöbetlerin sıklığını artırdığı gözlenmiştir ⁴⁵.

16.3.2.2 Seksüel Aktivite Planlaması

Nörolojik hastalıklar, hareket kısıtlılığına yol açarak partner ile yakınlaşmak, sarılmak, uyarılmak, mastürbasyon yapmak, koitus pozisyonlarına girmek ve vücudu ritmik olarak hareket ettirmek gibi konularda bireye güçlük yaşatır. Bu durum, cinsel ilişki sırasında minimal hareket gerektiren bireyselleştirilmiş konforlu pozisyonlar seçilerek ve destekleyici cihazlar kullanılarak hafifletilebilir. Seksüel aktivite planlaması, bireylerin nörolojik kısıtlılıklarını gözeterek, tatmin edici bir cinsel birleşme sağlayabilmeleri için en iyi oldukları zaman ve fiziksel şartlara yönelik planlama yapmayı ve destekleyici önerilerde bulunmayı hedefler. Fiziksel kısıtlılığı olan hastalar için ideal pozisyonu mümkün kılan sabitleme kayışları, el ve parmak hareket kısıtlılığı olan hastaların partnerlerini tatmin edebilmelerini kolaylaştıran kayganlaştırıcılar bu öneriler arasında verilebilir ⁴⁶.

16.3.2.3 İlaçlar

İlaçlar her zaman olası bir SD sebebi olarak değerlendirilmelidir. Örneğin, antidepressanlar azalmış cinsel istek, ED ve orgazm prob-

lemleri ile ilişkilendirilir ve ilaç değişimi veya doz azaltımı SD'yi azaltır. Antidepressan kullanan kadınlarda sildenafil tedavisinin, antidepressana bağlı gecikmiş orgazm ve yetersiz lubrikasyonda belirgin bir şekilde düzelmeye sağladığı bildirilmiştir ⁴⁷.

16.3.3 Tersiyer Seksüel Disfonksiyon Tedavisi

Tersiyer SD tedavisi çeşitli psikolojik ve cinsel terapileri içerir. Bu seviyedeki başarılı yaklaşımın anahtarı, cinsellik ve diğer özel konular üzerine açık ve rahat bir iletişim ortamının oluşturulabilmesidir. Hastalar cinsellik konusunda açıkça konuşabilmeli, endişelerini, kişisel ihtiyaçlarını ve özel sorunlarını paylaşabilmelidir. Cinsel danışmanlık, özel öneriler ve pratik ipuçları, hastalara zevke odaklı yeni alternatifler sunar. Bu terapötik yaklaşım, hastalara yeni beden duyumlarını yeniden öğrenme, kaygıyı veya depresyonu azaltma, ağrıyı azaltma ve çeşitli seksüel fonksiyon kayıplarıyla başa çıkma konusunda özel teknikler kazandırır ⁴⁶.

KAYNAKLAR

1. Lombardi, G. *et al.* Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review. *BJU Int* **115 Suppl 6**, 47–56 (2015).
2. Rees, P. M., Fowler, C. J. & Maas, C. P. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet* **369**, 512–525 (2007).
3. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association Publishing; 2013.
4. Welsh, M., Hung, L. & Waters, C. H. Sexuality in women with Parkinson's disease. *Mov Disord* **12**, 923–927 (1997).
5. Chang, M. Y., Chen, H. Y., Cheng, M. L. & Liu, H. Y. Rebuilding Life: Investigating the Long-Term Homecare Needs of Clients With Spinal Cord Injuries. *J Nurs Res* **25**, 276–282 (2017).

6. Politis, M. *et al.* Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* **25**, 1646–1651 (2010).
7. Bronner, G., Elran, E., Golomb, J. & Korczyn, A. D. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand* **121**, 289–301 (2010).
8. Lombardi, G., Del Popolo, G., MacChiarella, A., Mencarini, M. & Celso, M. Sexual rehabilitation in women with spinal cord injury: a critical review of the literature. *Spinal Cord* **48**, 842–849 (2010).
9. Del Popolo, G., Cito, G., Gemma, L. & Natali, A. Neurogenic Sexual Dysfunction Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* **6**, 868–876 (2020).
10. Lew-Starowicz, M. & Rola, R. Sexual dysfunctions and sexual quality of life in men with multiple sclerosis. *J Sex Med* **11**, 1294–1301 (2014).
11. Groen, J. *et al.* Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol* **69**, 324–333 (2016).
12. Shridharani, A. N. & Brant, W. O. The treatment of erectile dysfunction in patients with neurogenic disease. *Transl Androl Urol* **5**, 88–101 (2016).
13. Guo, Z. N., He, S. Y., Zhang, H. L., Wu, J. & Yang, Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl* **14**, 530–535 (2012).
14. Sakakibara, R. *et al.* Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* **2011**, (2011).
15. Taylor, B. & Davis, S. Using the extended PLISSIT model to address sexual healthcare needs. *Nurs Stand* **21**, 35–40 (2006).
16. Khakbazan, Z. *et al.* The effectiveness of the Permission, Limited Information, Specific suggestions, Intensive Therapy (PLISSIT) model based sexual counseling on the sexual function of women with Multiple Sclerosis who are sexually active. *Mult Scler Relat Disord* **8**, 113–119 (2016).
17. Khorrami, M. H. *et al.* Sildenafil efficacy in erectile dysfunction secondary to spinal cord injury depends on the level of cord injuries. *Int J Androl* **33**, 861–864 (2010).
18. Everaert, K. *et al.* Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. *Spinal Cord* **48**, 182–191 (2010).
19. Schmid, D. M., Schurch, B. & Hauri, D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* **38**, 184–193 (2000).
20. Del Popolo, G., Li Marzi, V., Mondaini, N. & Lombardi, G. Time/duration effectiveness of sildenafil versus tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients. *Spinal Cord* **42**, 643–648 (2004).
21. Fowler, C. J. *et al.* A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**, 700–705 (2005).
22. Lombardi, G., Macchiarella, A. & Del Popolo, G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* **7**, 2192–2200 (2010).
23. Francomano, D. *et al.* Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest* **40**, 275–279 (2017).
24. Bernard, B. A. *et al.* Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* **4**, 412–415 (2016).
25. DasGupta, R., Wiseman, O. J., Kanabar, G. & Fowler, C. J. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* **171**, 1189–1193 (2004).
26. Capogrosso, P. *et al.* Sexual and Reproductive Health EAU Guidelines. (2023).
27. Lombardi, G., Macchiarella, A., Cecconi, F. & Del Popolo, G. Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. *J Sex Med* **6**, 1248–1258 (2009).
28. Tang, S. F. T., Chu, N. K. & Wong, M. K. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in spinal cord injured patients with erectile dysfunction. A preliminary report. *Paraplegia* **33**, 731–733 (1995).
29. Sidi, A. A., Cameron, J. S., Duffy, L. M. & Lange, P. H. Intracavernous drug-induced erections in the management of male erectile dysfunction: experience with 100 patients. *J Urol* **135**, 704–706 (1986).
30. Chao, R. & Clowers, D. E. Experience with intracavernosal tri-mixture for the management of neurogenic erectile dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* **75**, 276–278 (1994).
31. Levine, L. A. *et al.* Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. *J Sex Med* **13**, 489–518 (2016).
32. Xuan, X. J., Wang, D. H., Sun, P. & Mei, H. Outcome of implanting penile prosthesis for treating erectile dysfunction: experience with 42 cases. *Asian J Androl* **9**, 716–719 (2007).
33. Smith, A. D., Sazama, R. & Lange, P. H. Penile prosthesis: adjunct to treatment in patients with neurogenic bladder. *J Urol* **124**, 363–364 (1980).
34. Mass-Lindenbaum, M., Calderón-Pollak, D., Goldman, H. B. & Pizarro-Berdichevsky, J. Sacral neuromodulation - when and for who. *Int Braz J Urol* **47**, 647–656 (2021).
35. Lombardi, G. *et al.* Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction and impact on erectile function. *J Sex Med* **5**, 2135–2140 (2008).

36. Lombardi, G., Mondaini, N., Macchiarella, A., Cilotti, A. & Popolo, G. Del. Clinical female sexual outcome after sacral neuromodulation implant for lower urinary tract symptom (LUTS). *J Sex Med* **5**, 1411–1417 (2008).
37. Partin, A. W., Dmochowski, R. R., Kavoussi, L. R. & Peters, C. (Craig A. *Campbell-Walsh-Wein Urology*.
38. Shafik, A., Shafik, A. A., Shafik, I. A. & Sibai, O. El. Percutaneous perineal electrostimulation induces erection: clinical significance in patients with spinal cord injury and erectile dysfunction. *J Spinal Cord Med* **31**, 40–43 (2008).
39. Vignes, J. R., Liguoro, D., Sesay, M., Barat, M. & Guerin, J. Dorsal rhizotomy with anterior sacral root stimulation for neurogenic bladder. *Stereotact Funct Neurosurg* **76**, 243–245 (2001).
40. Sipski, M. L., Alexander, C. J., Gomez-Marin, O., Grossbard, M. & Rosen, R. Effects of vibratory stimulation on sexual response in women with spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* **42**, 609–616 (2005).
41. Phillips, E., Carpenter, C. & Oates, R. D. Ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Am* **41**, 115–128 (2014).
42. Van Der Aa, H. E., Alleman, E., Nene, A. & Snoek, G. Sacral anterior root stimulation for bladder control: clinical results. *Arch Physiol Biochem* **107**, 248–256 (1999).
43. Alexander, M., Bashir, K., Alexander, C., Marson, L. & Rosen, R. Randomized Trial of Clitoral Vacuum Suction Versus Vibratory Stimulation in Neurogenic Female Orgasmic Dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* **99**, 299–305 (2018).
44. Levine, L. A. External devices for treatment of erectile dysfunction. *Endocrine* **23**, 157–160 (2004).
45. Alsemari, A. Hypogonadism and neurological diseases. *Neurol Sci* **34**, 629–638 (2013).
46. Basson, R. & Bronner, G. Management and rehabilitation of neurologic patients with sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol* **130**, 415–434 (2015).
47. Nurnberg, H. G. *et al.* Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA* **300**, 395–404 (2008).

Erkek İnfertilitesine Yaklaşım ve Tedavi

17

Selahittin Çayan, Erdem Akbay

Nörojenik kaynaklı alt üriner sistem disfonksiyonuna sahip erkeklerde fertilitate bozukluğu daha çok ejakülasyon fonksiyon bozukluklarına bağlı olmakla birlikte eşlik eden veya ayrıca spermatogenezde bozulmaya bağlı olarak sperm sayısı, motilite, morfoloji veya canlılığında bozulma olmaktadır (1-3). Trafik kazası, geçirilmiş cerrahi girişimler, silah yaralanmaları ve spor aktivitelerine bağlı kazaların varlığında nörojenik komponente bağlı bozuklular yanında bazen obstrüktif infertilite nedenleri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4). Nörolojik hastalıklara bağlı ayrıca gelişen genitoüriner sistem infeksiyonları ve endokrinolojik bozukluklar da erkek üreme sisteminde çeşitli derecelerde bozukluklara yol açmaktadır. Ejakülasyon fonksiyon bozuklukları içinde bu hasta grubunda en sık karşılaşılan sorunlar; ejakülasyonun hiç olmadığı durum olan “anejakülasyon”, ejakülasyon akımının antegrad olmayıp geriye kaçma durumu olan “retrograd ejakülasyon” veya ejakülasyon hacminin azlığıdır (5-9).

Nörolojik kaynaklı alt üriner sistem disfonksiyonuna bağlı infertilite patofizyolojisi

Alt motor nöron lezyonlarında olguların % 18-70'i zamanla antegrad ejakülasyona kavuşurken, üst motor nöron lezyonlarında olguların sadece % 11-32'i antegrad ejakülasyona sahip olabilmektedir (10,11). Spinal kordon yaralanması oluşturulan deneysel köpek modelinde, yaralanmadan 3 hafta sonra sırasıyla sperm motilitesinde anlamlı azalma ve sonrasında spermatid sayısında azalma gösterilmiştir (12). Bununla birlikte ratlarda yapılan başka bir deneysel çalışmada zamanla (6 ay) spermatogenezde iyileşme gösterilmiştir (13).

Nörolojik zeminde oluşan fertilitate bozukluğuna bir etken de hormonal disfonksiyon gösterilmektedir. Spinal kordon yaralanmasına sahip erkeklerde hipogonadizm prevalansı % 39-46 oranında saptanmıştır (14). Ayrıca bu olgularda hipogonadizm şiddetiyle doğru orantılı kardiyovasküler hastalıkta artmış sıklığa rastlanmaktadır.

Nörojenik zeminde gelişen ejakülasyon ve ereksiyon bozuklukları dışında tüm normal sağlıklı subfertil popülasyonda rastlanabileceği gibi eşlik eden fertiliteye bozabilecek ayrıca ilerleyen yaş, varikosel, hipogonadizm, obezite varlığı, ürogenital infeksiyonlar, kriptorşidizm, immünolojik faktörler, genel ve sistemik hastalıklar ve obstrüksiyon gibi problemler saptanabilmektedir (9,15). Bazen nörojenik kaynaklı infertilite problemi düzeltilmesine rağmen fertilitate sağlanamayan olgularda bu eşlik eden problemlerin de primer tedavisi gerekmektedir. Bu faktörlerin çoğunluğu medikal, minimal invaziv girişimler veya cerrahi yolla tedavi edilebilmektedir (16,17). Tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır.

Nörojenik kaynaklı erkek fertilitésinin düzeltilmesinde fertilitede prognostik faktörler olan çiftlerin infertilite süresi, semen analizi bulguları, kadın yaşı ve kadın fertilité durumu mutlaka gözden geçirilmelidir.

Nörolojik zeminde gelişen inflamasyon ve serbest oksijen radikallerinin seminal parametrelere etkisi:

Spinal kordon yaralanmasına sahip erkeklerde semende artmış sitokinler ve "caspase" aktivitesi vardır. Yaralanmadan 24 saat kadar kısa bir süre geçmesine rağmen testis ve epididimde inflamatuvar süreç başlamaktadır. Oksidatif strese artış ile doğru orantılı testosteron üretiminde azalma da görülmektedir. Yine oksidatif stresin artışıyla ters orantılı olarak sperm motilitesinde azalma olmaktadır (18,19).

Oksidatif stresin son ürünü olan serbest oksijen radikallerinin semende artışı idiyolo-

patik infertilitenin en önemli nedeni olarak kabul edilir. Güncel çalışmalarda fertil erkeklerle göre infertil erkeklerin semenlerinde karnitin, L-asetil karnitin, folat, çinko ve koenzim Q10 düzeyinin anlamlı oranda düşük bulunduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca semende folat seviyesi düşüklüğünde artmış sperm DNA hasarı saptanmaktadır. Folat seviyesi yükseldikçe DNA fragmentasyon indeksinde azalma fertilizasyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır. Son yıllarda karnitin ve L-asetil karnitin gibi sperm canlandırıcıların serbest oksijen süpürücülerini azaltarak sperm DNA hasarını azaltması bu tedaviyi son yıllarda çok popülerize etmiştir (16). Bununla birlikte infertilite kılavuzlarında antioksidanların sperm parametreleri üzerine olumlu iyileşme göstermesine rağmen ampirik tedavi olarak kullanılmasını zayıf öneri olarak desteklemektedir (5,6).

İnfertil erkeklerin % 10-20'sinde lökospermi vardır. Erkek genital infeksiyon varlığının doğal yolla gebeliği engellediği tam olarak kanıtlanamamış olsa da, genital sistem infeksiyonuna ait semptomu olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 3). Genital salgılarda üretilen mikro-organizmaya göre uygun antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 2a). 35 yaşın altındaki erkeklerde epididimitin en sık nedeni "chlamydia trachomatis" ve "neisseria gonorrhoea"dir. Gonore'de tedavi seçeneği tek doz intramusküler 1000 mg. seftriakson ile birlikte eşlik edebilen "üreoplazma" etkeni için 10 gün boyunca oral yolla günde 2 kez 100 mg. doksisisiklidir. Sadece "Chlamydia trachomatis" etkeni ise 10 gün boyunca oral olarak günde 2 kez 100 mg. doksisisiklin ye-

terlidir. Uygulanan antibiyoterapi ile sperm parametrelerinde anlamlı iyileşme gösterilmekle birlikte tedavinin doğal gebeliğe katkısı net olarak ortaya konamamıştır (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 2a).

ANEJAKÜLASYON VE TEDAVİSİ

Ejakülasyonun gerçekleşmemesi olan ejakülatör yetmezlik veya anejakülasyon, diyabet, multipl skleroz, abdominal-pelvik cerrahi ve spinal kordon yaralanmasına bağlı pelvik sinirlerin hasarı sonucu veya psikojenik nedenlerden dolayı oluşabilir. Penil titreşimli stimülasyon ve rektal prob yardımıyla elektroejakülasyon, anejakülasyonun tedavisinde sıklıkla uygulanan yöntemlerdir.

Penil vibratör stimülasyonu:

Anejakülasyon tedavisinde penil vibratör uyarısı, invaziv olmayan, ucuz, güvenli ve kolay uygulanabilen bir işlem olması nedeniyle birinci basamak tedavidir (10,20). Vibratörün yaklaşık 10 dakika süre ile penis dorsal kısım veya frenulumu uygulanması ile yapılır. Aralıklı uygulama veya antegrad ejakülasyonun oluşmasına kadar da devam edilebilir. Antegrad ejakülasyonun oluşmadığı olgularda elektroejakülasyona geçmeden önce nadiren ikinci vibratörün de kullanıldığı ve bu şekilde antegrad ejakülasyonun oluştuğunu bildiren olgu sunumları mevcuttur (21). Penil vibratör stimülasyonu uygulaması ile olguların %15-86'sında antegrad ejakülasyona ulaşılmıştır (20,22).

Spinal kordon yaralanmasına bağlı anejakülasyon olgularında ayrıca retrograd ejakülasyon olasılığı elektroejakülasyon kadar yüksek olmamakla birlikte penil vibrasyon

uygulama öncesi mesane alkali ortama getirilmesi işlemi uygulanmalıdır (23). Spinal kordon yaralanma seviyesinin T6 üzeri olduğu olgularda otonomik disrefleksi riski de yüksektir.

Elektroejakülasyon:

Elektroejakülasyon, rektal prob yardımıyla pelvik düz kas sinirlerin elektriksel uyarısı ile prostat ve seminal vezikül sıvısıyla birlikte uyarılmasına bağlı antegrad ejakülasyonun sağlanmasıdır. Anejakülasyon olgularında birinci basamak tedavi olan penil vibrasyonun başarılı olmadığı olgularda ikinci basamak tedavisi olarak kullanılır. Elektroejakülasyon uygulamasıyla antegrad ejakülasyon sağlanamayan olgularda retrograd ejakülasyon varlığından şüphelenilmeli ve bir üretral kateter yardımıyla toplanan idrar santrifüj edilerek sperm varlığına bakılmalıdır. Elektroejakülasyon uygulaması sırasında özellikle T6 kesisi üstü spinal kordon yaralanmasına sahip olgularda ani hipertansiyon riskine karşı işlem hemen öncesi nifedipin verilmelidir. Elektroejakülasyon uygulaması ile çeşitli yayınlarda olguların % 64-92'sinde antegrad ejakülasyon başarıyla gerçekleşmiştir (20,22). Elektroejakülasyona bağlı minimal yan etkiler çizgili kasların istemsiz kasılması, istemsiz işeme ve ereksiyon, kan basıncında artış ve dartos kasların kontraksiyonlarıdır (1).

RETROGRAD EJAKÜLASYON VE TEDAVİSİ:

Retrograd ejakülasyon, ejakülasyon sırasında semenin kısmi veya tam olarak mesaneye geri akışı olarak tanımlanır. İnfertilite ile başvuran erkeklerin % 0.3-2'sinde retrograd

ejakülasyon saptanır. Kısmi olgularda semen hacminde azalma ve komplet olgularda antegrad ejakülasyonun hiç olmaması (kuru ejakülasyon) şeklinde hissedilir. Retrograd ejakülasyon, anatomik, nörolojik ve farmakolojik sebeplerle oluşabileceği gibi bu derlemede nörolojik zeminde gelişen retrograd ejakülasyona yaklaşım irdelenecektir (3). Nörolojik hasara bağlı retrograd ejakülasyon kontrolsüz diyabet, multipl skleroz, sinir koruyucu yapılmayan retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve spinal kordon yaralanmasına bağlı oluşmaktadır (24).

Retrograd ejakülasyon tanısı için ejakülasyon sonrası mesanedeki idrarın santrifüjü yapılır. Postejakülasyon idrarın santrifüjü sonrası mikroskop altında yüksek büyütmede her sahada 10-15 sperm varlığı veya analizde toplamda 1 milyon ve üzeri sperm varlığı retrograd ejakülasyon olarak kabul edilir (25). Elde edilen spermle uygulanan IVF ile gebelik oranları % 25-40 civarındadır (26).

Antegrad ejakülasyonu sağlamak amacıyla alfa-adrenerjik agonistler veya antiko-linerjikler retrograd ejakülasyon tedavisinde kullanılabilir. Mesanedeki idrarın sodyum bikarbonat ile alkalizasyonu sonrası boş mesaneye sperm medyumunu verilmesi sonrası mesanedeki sıvının alınmasıyla sıvıdaki spermin canlılığı sağlanmış olur. Mesane sıvısından elde edilen canlı sperm miktarına göre üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılabilir (5,6,23).

Gebeliğe ulaşma yolları ve cerrahi yolla genital traktan sperm elde etme:

Anejakülasyon olgularında penil vibrasyon ve elektroejakülasyon gibi birinci ve ikinci

basamak tedavilerin başarılı olmadığı olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri için üreme kanalından sperm elde edilebilir. Testisten perkütan yolla elde edilebildiği gibi altın standart mikrocerrahi yoluyla testisten sperm (mikro TESE) elde edilmektedir. Obstrüksiyonun daha ağır bastığı bazı durumlarda epididimden perkütan yolla (PESA) veya mikroskop yardımıyla sperm aspirasyonu (MESA) ile sperm elde edilerek intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) için kullanılabilir. İlerleyen yaş ve spinal kordon yaralanmasının uzun süredir olduğu olgularda spermatogenez bozulmaktadır. Buna rağmen bu yöntemlerle cerrahi yolla olguların yaklaşık % 86-95'inde sperm elde edilmektedir (15). Elde edilen spermle uygulanan in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik oranları % 51 ve canlı doğum oranları yaklaşık % 40 civarındadır (27).

Diğer tedavi yöntemleri:

Özellikle spinal kordon yaralanmasında tarihsel olarak subkutan fisostigmin, intratekal neostigmin, hipogastrik sinirin direk uyarılması ve prostat masajı uygulamasıdır. İntratekal neostigmin ile olguların % 60'ında ejakülasyon, Hipogastrik sinirin direk uyarılmasıyla %100 başarı sağlanmıştır. Bununla birlikte özellikle intratekal uygulamanın zorluğu ve komplikasyon riski bu tip tedaviler birinci basamak tedavi olarak düşünülmemelidir (1).

Gelecekte tedavi alternatifleri:

Kök hücre tedavisi ve doku mühendisliği çalışmaları özellikle spinal kordon yaralanmasına sahip olgularda küratif tedavi sağlamaya

yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte spinal kordon yaralanmasına sahip olgularda duysal fonksiyonlarda kısmi iyileşme sağlanabilirken motor fonksiyonları düzeltebilecek henüz bir klinik yöntem bulunmamaktadır (28).

SONUÇ

Nörojenik kaynaklı alt üriner sistem disfonksiyonu zemininde gelişen erkek infertilitesinin en sık nedeni ejakülasyon fonksiyon bozukluklarıdır. Ejakülasyon fonksiyon bozuklukları içinde bu hasta grubunda en sık karşılaşılan sorunlar; anejakülasyon, retrograd ejakülasyon veya ejakülasyon hacminin azlığıdır. Ejakülasyonu bozan patogeneze birlikte eşlik eden veya ayrıca spermatogeneze bozulmaya bağlı olarak sperm sayı, motilite, morfoloji veya canlılığında bozulma olmaktadır.

Nörolojik hastalıklara bağlı ayrıca gelişen genitoüriner sistem infeksiyonları ve endokrinolojik bozukluklar da erkek üreme sisteminde çeşitli derecelerde bozukluklara yol açmaktadır. Nörolojik zeminde gelişen inflamasyon ve serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasıyla testosteron üretiminde azalma ve yine oksidatif stresin artışıyla ters orantılı olarak sperm motilitesinde azalma olmaktadır.

Anejakülasyon olgularında penil titreşimli stimülasyon ve rektal prob yardımıyla elektroejakülasyon, anejakülasyonun tedavisinde sıklıkla uygulanan yöntemlerdir. Penil vibrasyon ve elektroejakülasyon gibi birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarılı olmadığı olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri için üreme kanalından sperm

elde edilebilir. Testisten perkütan yolla elde edilebildiği gibi altın standart mikrocerrahi yoluyla testisten sperm (mikro TESE) elde edilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Di Bello F, Creta M, Napolitano L, Califano G, Passaro F, Morra S, et al. Male sexual dysfunction and infertility in spinal cord injury patients: State of the art and future perspectives. *J Pers Med.* 2022;12: 873-884.
2. Anderson R, Moses R, Lenherr S, Hotaling JM, Myers J. Spinal cord injury and male infertility—a review of current literature, knowledge gaps, and future research. *Transl Androl Urol.* 2018; 7(Suppl 3):S373-S382.
3. Gupta S, Sharma R, Agarwal A, Parekh N, Finelli R, Shah R, et al. A comprehensive guide to sperm recovery in infertile men with retrograde ejaculation. *J Mens Health.* 2022;
4. Trofimenko V, Hotaling JM. Fertility treatment in spinal cord injury and other neurologic disease. *Trans Androl Urol.* 2016; 5: 102-116.
5. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioğlu A, et al. European Association of Urology guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: the 2020 update.
6. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part 2. *Fertil Steril.* 2021;115(1): 62-68.
7. Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.
8. Orhan I, Onur R, Çayan S, Koksall IT, Kadioğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *BJU Int.* 1999; 84: 1050-3.
9. Aitken RJ. The male is significantly implicated as the cause of unexplained infertility. *Semin Reprod Med.* 2020; 38: 3-20.
10. Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V, Aballa TC, Lynne CM. Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: An 18-year single center experience. *J Urol.* 2010; 183: 2304-2308.
11. Chehennse C, Bahrami S, Denys P, et al. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured men. *Hum Reprod Update.* 2013; 19: 507-526.
12. Ohl DA, Sonksen J, Wedemeyer G, et al. Canine mo-

- del of infertility after spinal cord injury: time course of acute changes in semen quality and spermatogenesis. *J Urol.* 2001; 166: 1181-1184.
13. Huang HFS, Linsenmeyer TA, Anesetti R, et al. Suppression and recovery of spermatogenesis following spinal cord injury in the rat. *J Androl.* 1998; 19: 72-80.
 14. Durga A, Sepahpanah F, Regozzi M, et al. Prevalence of testosterone deficiency after spinal cord injury. *PMR.* 2011; 3: 929-932.
 15. Elliott SP, Orejuela F, Hirsch IH, et al. Testis biopsy findings in the spinal cord injured patient. *J Urol.* 2000; 163: 792-795.
 16. Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl.* 2017;19(1):80-90.
 17. Çayan S, Yaman Ö. Administration of pharmaceutical agents prior to testicular sperm extraction procedures: A meaningful or meaningless approach? *Curr Pharm Des.* 2021; 27: 2692-2696.
 18. Zhang X, Ibrahim E, de Rivero Vaccari JP, et al. Involvement of the inflammasome in abnormal semen quality of men with spinal cord injury. *Fertil Steril.* 2013; 99: 118-124.
 19. Barbonetti A, Vasallo MRC, Pacca F, et al. Correlates of low testosterone in men with chronic spinal cord injury. *Andrology.* 2014; 4: 721-728.
 20. Ohl DA, Menge AC, Sonksen J. Penile vibratory stimulation in spinal cord injured men: Optimized vibration parameters and prognostic factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77: 903-905.
 21. Kasum M, Orescovic S, Kordic M, Cehic E, Hauptman D, Ejubovic E, et al. Acta Clin Croat. Improvement of sexual and reproductive function in men with spinal cord lesion. *Acta Clin Croat.* 2018; 57: 149-156.
 22. Ibrahim E, Lynne CM, Brackett NL. Male fertility following spinal cord injury: An update. *Andrology* 2016; 4: 13-26.
 23. World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. WHO press, Geneva.
 24. Mehta A, Sigman M. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fertil Steril.* 2015; 104: 1074-1081.
 25. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslun I, Hojgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology.* 2013; 1: 602-606.
 26. Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril.* 2012; 97: 306-312.
 27. De Forge D, Blackmer J, Garrity C, et al. Fertility following a spinal cord injury: a systematic review. *Spinal cord injury: a systematic review.* *Spinal Cord.* 2005; 43: 693-703.
 28. Li JJ, Liu H, Zhu Y, Yan L, Liu R, Wang B, Zhao B. Animal models for treating spinal cord injury using biomaterials-based tissue engineering strategies. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2022; 28:

Nörojenik Barsak Hastalıkları Yönetimi ve Tedavisi

18

Nihat Buğdaycı, Atilla Çelik

Nörojenik barsak hastalığı (NBH), sinir sisteminin bozulması veya yaralanması nedeniyle dışkılamayı kontrol edememe sonucunda, inkontinansa veya kabızlığa neden olmaktadır. Spinal kord yaralanması (SKY), multipl skleroz (MS) veya spina bifidası olan kişilerde daha sık izlenmektedir. Barsak ve mesane fonksiyon bozukluğu görülme sıklığı giderek artmaktadır. Hem travmatik hem de travmatik olmayan spinal kord yaralanmasının (SKY) tahmini sayısı dünya çapında 2,5 milyon üzerindedir(1) ve Birleşik Krallık'ta milyonda 15 görülme sıklığı vardır (2). Benzer şekilde multipl skleroz ve Parkinson hastalığı sırasıyla 1,5 milyon ve 3 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir(3). Merkezi sinir sistemi hasarı veya hastalığından sahip olanlar arasında bağırsak semptomları yaygın olarak görülür, bu hastaların %95'i en sık şikayet olarak kabızlığı bildirmektedir.(4). NBH semptomlarının yaşam kalitesi, sosyal entegrasyon ve kişisel bağımsızlık üzerinde önemli bir olumsuz etkisi vardır. SKY olan hastaların yalnızca %6'sı

bağırsak fonksiyonlarını desteklemek için herhangi bir müdahaleye ihtiyaç duymaz (5). SKY olan hastaların yaklaşık üçte ikisi dışkılama sırasında dijital yardıma ihtiyaç duyarlar, ve dışkılama işleminin sona ermesi çoğu hastada bir saati bulur. Bu zorlukların yanına mesane fonksiyon bozukluğu, cinsel fonksiyon bozukluğu, ağrı, yorgunluk ile birlikte toplumda saygınlık kaybı duygusu, utanç ve depresyon gibi psikolojik semptomlar da eklenir. Bu kadar bulgu arasında bile SKY hastalarına göre nörojenik barsak hastalığının onlara sağladığı zorluk diğerlerine göre çok daha fazladır. (4)

NEDENLER

OMURİLİK YARALANMASI

Spinal kord yaralanmasının neden olduğu bağırsak fonksiyon bozukluğu, lezyonunun şiddetine ve seviyesine bağlı olarak büyük ölçüde değişecektir. Tam omurilik yaralanmasında lezyon seviyesinin altında hem

duyu hem de motor fonksiyonlar tamamen kaybolduğu için istemli kontrol kaybı ve dışkılama ihtiyacı duyusunun kaybı söz konusudur. Tam kat olmayan bir omurilik yaralanması, lezyon seviyesinin altında hala bir miktar duyu veya motor fonksiyonun bulunabileceğine işaret eder.(6)

Omurilik hasarına bağlı kolorektal disfonksiyon iki tipte sınıflandırılabilir: üst motor nöron lezyonu veya alt motor nöron lezyonu. Nörojenik bağırsaktaki üst motor nöronla ilgili problemler hipertonik ve spastik bağırsakla sonuçlanır çünkü rektum ve anüs kaslarının istemsiz kasılmasına neden olan dışkılama refleksi merkezi sağlam kalır. Ancak sinir hasarı, sinir sinyallerinin bozulmasına neden olur ve bu nedenle anal sfinkterlerin gevşetilmesinde ve dışkılamada yetersizlik ortaya çıkar ve sıklıkla kabızlığa yol açar. (7) Üst motor nöron lezyonu, omuriliğin konus medullaris üzerinde ve dolayısıyla T12 vertebra seviyesinin üzerinde olan lezyondur. Öte yandan, alt motor nöron lezyonu arefleksi ve gevşek dış anal sfinktere neden olabilir ve bu da çoğunlukla idrar kaçırmaya yol açar. Alt motor nöron lezyonları, konus medullaris seviyesinde veya altında ve T12 vertebral seviyesinin altındaki sinirlerin hasar görmesidir. Ancak hem üst hem de alt motor nöron bozuklukları kabızlığa ve/veya idrar kaçırmaya neden olabilir.(8)

SPİNA BİFİDA

Spina Bifidalı hastalarındaki temel patoloji nöral tüplerinin tam olarak oluşmamasıdır. Bu en yaygın olarak konus medullaris veya kauda ekuina bölgesinde alt sırt bölgesindedir. Bu nedenle bağırsakları, alt motor

nöronu etkileyen omurilik yaralanmasına benzer şekilde etkiler, bu da gevşek bir rektum duvarıyla sonuçlanır ve anal sfinkterin kapanmaması; dolayısıyla dışkı sızıntısıyla sonuçlanması anlamına gelir.(6) Spina bifidalı hastaların çoğunda hidrosefali de vardır, bu durum entelektüel eksikliklere neden olabilir ve dolayısıyla dışkı inkontinansına katkıda bulunabilir. (7)

MULTIPLE SKLEROZ

Multipl sklerozda nörojenik hasar myelin kaybından dolayı gerçekleşir. Myelin kaybı sonucunda sinir sinyallerinin kesintiye uğrar ve yavaşlar, bu da kas kasılmalarının daha az ve düzensiz olmasına neden olarak kolon geçiş süresinin artmasına neden olur.(6) Dışkının kolonda daha uzun süre kalması, daha fazla suyun emilmesi anlamına gelir, bu da dışkının daha sert olmasına ve dolayısıyla kabızlık semptomlarının artmasına neden olur. Bu nörolojik problem aynı zamanda rektal dolum hissinin azalmasına ve zayıf kas kasılması nedeniyle anal sfinkterin zayıflamasına ve dolayısıyla dışkı sızıntısına neden olabilir.

BEYİN HASARI

Beynin medulla oblongatasındaki dışkılama merkezinin hasar görmesi bağırsak fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Felç veya edilmiş beyin hasarı beyinde bu hasara yol açabilir. Dışkılama merkezinin hasar görmesi, rektal ve anal kasılmalar arasındaki koordinasyonun bozulmasına ve ayrıca dışkılama ihtiyacının farkındalığının kaybolmasına neden olabilir.(6)

PARKINSON

Bu durum, her ikisinde de dopamin düzeylerinin azalması nedeniyle hem dış hem de enterik sinir sistemlerini etkilediği için farklılık gösterir. Bu, kolonun düz kaslarının daha az kasılmasına neden olarak kolon geçiş süresini uzatır.[11] Azalan dopamin seviyeleri ayrıca pelvik tabandaki çizgili kaslarda ve dış anal sfinkterde distoniye neden olur. (6)

DIYABETES MELLİTUS

Diyabetli kişilerin yüzde yirmisinde geri dönüşü olmayan otonom nöropatiye bağlı olarak dışkı inkontinansı görülür. Bunun nedeni, zamanla yüksek kan şekeri seviyelerinin sinirlere zarar vermesi ve bunun da rektal duyunun bozulmasına yol açabilmesidir.(6)

PATOFİZYOLOJİ

Omuriliğin veya beynin hasar görmesi sinir yollarını kesintiye uğratabilir. Bu tür hasarın yeri ve ciddiyeti, kolorektal fonksiyonun ve sonraki semptomların niteliğinin ve kapsamının belirlenmesinde temel faktörlerdir. Ancak belirtilerin belirlenmesinin her zaman kolay olmadığı ve zamanla değişebileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin, MS'te genellikle zamanla değişmeye devam eden çok sayıda lezyon vardır ve SKH'da, 6 haftaya kadar sürebilen omurga şokuna bağlı erken aşamalarda kesin yaralanma düzeyi genellikle net değildir. Dahası, karmaşık bir yapı olan sinir sistemi, aynı hastalık veya travma durumunda bile her zaman sabit bir klinik tablo sergilemez. Genel olarak nörojenik bağırsak semptomları, konus medullaris'in üstünde veya altında olan hastalık veya ya-

ralanma düzeyine bağlı olarak iki modele ayrılır.

Suprakonal bozukluk – 'üst motor nöron bağırsak sendromu' veya 'hiperfleksik bağırsak'

Suprakonal bozukluk konus medullaris seviyesi üzerinde hastalığı veya yaralanması olan hastalarda görülür ve kolorektumda hipertoni ile sonuçlanır. Bu durum aşırı aktif segmental peristaltizme ve az aktif itici peristaltizme neden olur. Peristaltizm ve haustral hareketler daha az etkili hale geldikçe kolon boyunca geçiş yavaşlar. Spastik Eksternal anal sfinkterin (EAS) daralması dışkı tutulmasına neden olarak durumu daha da kötüleştirir. Suprakonal hasara verilen bu fizyolojik tepkilerin birleşimi, kabızlığı baskın bir bağırsak semptomu haline getirir. (9)

İnfrakonal bozukluk – 'alt motor nöron tipi' veya 'arefleksik bağırsak'

İnfrakonal lezyonlar, konus medullaristeki parasempatik hücre gövdelerinin veya bunların kauda ekuinadaki aksonlarının hasar görmesi nedeniyle otonom motor sinirlerin bozulmasının bir sonucudur. Bu, kolorektal ton kaybı ve rektoanal inhibitör refleksin azalması ile karakterize olup, döngüsel bir duyarsız rektal dolun paterni ve sonunda fekal inkontinansa yol açabilir. (10)

KLİNİK

Kabızlık, özellikle karın şişkinliği, ağrı ve mide bulantısı ile ilişkili semptomları nedeniyle ciddi sıkıntıya neden olur. Yüksek düzeydeki omurilik yaralanmasında olduğu gibi, solu-

num fonksiyonunun bozulmasıyla oluşan darbe, diyafragma hareketinin azalması nedeniyle nefes almada zorluğa bile yol açabilir. Kronik kabızlık aynı zamanda rektal prolapsusa da yol açabilir. Kabızlığın diğer sonuçları hemoroid ve anal fissürdür. Hemoroidler genellikle kronik kan kaybına ve perianal kaşıntıya neden olurken anal fissüre benzer ağrılara da neden olabilirler. Bu rahatsızlıkların herhangi birinden kaynaklanan ağrı, duyarlı hastalarda otonomik disrefleksiye neden olabilir. Otonomik disrefleksi, T6 üzerinde hasar olan bireylerde potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hipertansiyona yol açabileceğinden tıbbi bir acil durumdur. Başlıca belirtisi hızla gelişen şiddetli baş ağrısıdır ancak kızarıklık, terleme ve lezyonun üzerinde lekelenme gibi diğer belirtiler de sıklıkla gözlenir. Akut otonomik disrefleksi, kan basıncını kontrol altına almak için dil altı nifedipin veya gliserin trinitrat yama veya sprey ile tedavi edilmelidir. Fekal inkontinans ise genellikle sosyal ve hijyen sorunlarına, cilt bozukluklarına ve idrar yolu enfeksiyonlarında artışa neden olur.

TANI

Hastanın gastrointestinal sistem açısından anamnezi ve hikayesi alınmalıdır. Yaralanma veya nörolojik hastalık başlangıcından önceki barsak alışkanlığının ayrıntıları araştırılmalıdır. Bu özellikle barsak işlev bozukluğunun nörolojik semptomlardan onlarca yıl önce başlayabildiği Parkinson hastalarında geçerlidir. Barsak aktivitelerinin günlük şeklinde sırayla yazıldığı bir liste, bir veya iki haftalık bir süre boyunca semptomları ölçmenin yanı sıra bağırsakları etkileyen faktörleri belirlemede özellikle yararlı olabilir. (11)

Tanıda eşlik eden morbiditelerin varlığı da dikkate alınmalıdır, bunlar arasında idrar yolu enfeksiyonları (İYE), hemoroid, karın ağrısı, rektal kanama ve prolapsus, anal fissürler ve otonomik disrefleksi vardır. Otonomik disrefleksi, çoğunlukla tam kat olmayan SKH'lı bireylerde ortaya çıkar ve dışkılama sırasında meydana gelen genel huzursuzluk, baş ağrısı ve terleme duyguları olarak ortaya çıkabilir. Çocuklarda huysuzluk ve sinirlilik daha anlamlı olabilir. (12)

Geçmiş tıbbi öykü, eşlik eden herhangi bir gastrointestinal veya anal sfinkter fonksiyon bozukluğunu içermelidir. İrritabl barsak sendromu ve doğumdan kaynaklanan anal sfinkter lezyonları gibi fonksiyonel bağırsak bozuklukları genel popülasyonda yaygındır ve fekal inkontinans gibi NBH semptomlarına katkıda bulunabilir. Hastanın pelvik organ prolapsusu öyküsü veya gastrointestinal sistemi (perianal bölge dahil) ilgilendiren cerrahi prosedürler de anamneze eklenmelidir. Puanlama sistemleri semptomların ölçülmesinde yardımcı olabilir. Baskın semptomlara bağlı olarak Cleveland kabızlık skoru ve St Mark's inkontinans skoru gibi standart araçlar kullanılabilir.

Dijital rektal muayene, anamnezin gerekli bir parçasıdır ve rektal dolumun, istirahat halindeki anal tonusun ve istemli kasılma üretme yeteneğinin değerlendirilmesini içermelidir. Bu aynı zamanda anal duyarlılığın kaba bir değerlendirmesini de sağlayacaktır. Perine hassasiyeti pinprick testi ile incelenebilir. Muayene ayrıca anal fissürler, komplike hemoroidler, rektal kanama ve sarkma gibi kronik kabızlığın komplikasyonlarının araştırılmasını da içermelidir. (11)

TEDAVİ

Geleneksel olarak tedavi, bağırsak rejimini optimize etmeye odaklanan konservatif bir yaklaşımla başlar ve gerektiğinde daha invaziv yöntemlere doğru ilerler. İnvaziv yöntemler irigasyon yöntemleri, elektriksel stimülasyon tedavileri ve cerrahi prosedürler olarak kategorize edilebilir.(13)

Diyet ve yaşam tarzı değişikliği

Bağırsak bakımının üç temel amacı, tuvaletin mümkün olduğu kadar verimli bir şekilde yapılmasını sağlamak, dışkı kaçırma önlemek ve bağırsak yönetim planına bağlı yaşam kalitesindeki bozulmayı en aza indirmektir. Kullanılan yöntemler ne olursa olsun, hasta eğitimi ve öğretimi başarıya ulaşmanın merkezinde yer alır(14).

Diyet, baskın semptomlara uyacak şekilde optimize edilmelidir. Bağırsakları transit zamanı uzun olan hastalarda lif bakımından zengin bir diyetin şişkinliğe neden olması muhtemeldir, bu yüzden diyetle çözünmeyen liflerin, özellikle de tahılların miktarının azaltılması bu belirtiler iyileştirilebilir. Tersine, bağırsak geçişi hızlandırılmış olanlar için diyetle daha yüksek lif seviyeleri dışkıların toplanmasına ve dolayısıyla kirlenme şansının azalmasına yardımcı olabilir. Bu hastalar için alkol ve kafein gibi dışkıyı gevşeten ürünler dikkatli kullanılmalıdır. Diyet içeriği ne olursa olsun, optimal bağırsak hareketliliğine ulaşmanın en önemli adımı düzenli bir yeme düzeni oluşturmaktır. (12)

Bağırsak bakımı için bir düzen belirlemek de son derecede önemlidir. Hastalar, günlük olarak veya gün aşırı olarak planlanmış bir zamanda dışkılamayı denemelidir. Dışkıla-

mayı yemek veya uyanma sonrası gibi barsak kasılmalarının en güçlü olduğu zamanlarda planlamaya çalışmak başarıyı üst seviyeye çıkartabilir. (12)

Dijital rektal stimülasyon, fitiller ve lavmanlar

Dijital stimülasyon, NBH'lı bireylerde bağırsak tahliyesini kolaylaştırmaya yardımcı olmak için kullanılan çok eski bir tekniktir. Teknik, hastanın veya bakıcının eldivenli, yağlanmış parmağını rektuma sokmasını ve onu döner bir düzende hareket ettirmesini gerektirir. Anal kanalı genişleterek ve puborektalis kasını gevşeterek çalışır, bu da anorektal açının azalmasına yol açar. Bunların her ikisi de esasen dışkı geçişine karşı direncin azalmasına yol açarak bağırsakların boşaltılmasına yardımcı olur.

Genel olarak, dijital rektal stimülasyon güvenli ve etkili bir müdahaledir; önerilen tek önlem, rektal mukoza yaralanmalarını önlemek ve otonomik disrefleksi oluşumunu önlemek için nazik davranmaktır.(15) Dışkıyı elle boşaltmak yerine fitiller ve lavmanlar tercih edilebilir. Gliserin ve bisakodil yaygın olarak kullanılan fitillerdir. Fitillerin işe yaramadığı durumlarda lavmanlar kullanılmıştır. Dioktil sülfosüksinat içeren lavmanın NBH'da gliserin veya bisakodil fitillerden daha etkili olduğu gösterilmiştir.(16) Yaygın olarak kullanılan diğer lavmanlar sodyum sitrat ve sorbitol mikroenemleridir (Micalax®).

Anal tıpa

Anal tıplar, gözenekli köpükten yapılmış, anal kanala yerleştirildiğinde hızla genişleyen ve böylece anüsü kapatan tek kullanım-

lık cihazlardır. İki boyutta bulunurlar ve hastalara daha iyi semptomatik kontrol sağlayan boyutu bulmaları için genellikle her iki boyut da verilir. Farklı çalışmalarda belirtilen yan etkiler arasında devam eden dışkı sızıntısı, tıkaç kaybı ve lokal tahriş yer almaktadır. Az miktarda olduğu sürece dışkı veya gaz sızıntısını önlemede oldukça etkilidirler. Yakın zamanda yapılan sistematik bir inceleme, faydalı sonuçlarına ilişkin sınırlı veri bulunmasına rağmen, tıkaçların, hastaların bunları tolere etmesi ve kullanmaya devam etmesi koşuluyla, idrar kaçırmayı ve buna bağlı sorunları azaltmada yardımcı olabileceğini buldu.(17)

Transanal irrigasyon yöntemleri

Transanal irrigasyon (TAI), refleks kolorektal boşalmayı tetiklemek amacıyla anüs yoluyla kolon ve rektuma su vererek dışkıların bağırsaktan boşaltılmasına yardımcı olur. Su, tek kullanımlık koni veya kateter gibi tek kullanımlık bir cihaz kullanılarak verilir. TAI, düzenli kullanımla kontrollü bağırsak fonksiyonunun yeniden kurulmasına yardımcı olur ve hastanın tahliyenin ne zaman ve nerede gerçekleşeceğini kontrol etmesine olanak tanır. Fekal inkontinans durumunda, kolon ve rektumun etkili bir şekilde boşaltılması, yeni dışkıların gelişini yaklaşık iki gün geciktirir, bu da sulamalar arasında sızıntı oluşmasını önler(18). Kabızlıktan şikayetçi olanlarda rektosigmoid bölgenin düzenli olarak boşaltılması, taşımayı destekleyerek tıkanıklıkları önleyebilir.

TAI'nin uzun vadeli sonuçlarına ilişkin bir çalışma, hastaların yaklaşık %60'ının uzun vadeli takipte tedaviye devam ettiğini ve daha düşük oranda stoma ameliyatı, idrar yolu en-

feksiyonu ve fekal inkontinansla sonuçlandığını göstermiştir. (13)

Cerrahi antegrad kolon irrigasyonu

NBH'lı çocuklarda, özellikle de spina bifidalı çocuklarda apendikostomi yoluyla ileriye doğru irrigasyon kullanılmış ve hastaların %80'inden fazlasında uzun vadeli başarı sağlanmıştır. Ne yazık ki yetişkinlerde sonuçlar daha az umut verici olmuştur; asıl sorun traktusun gelişmesidir. Bu yaklaşımın bir diğer sınırlaması da tüm kolonun yıkanmasının zaman alabilmesidir(19).

Alternatif olarak perkütan endoskopik kolostomi yoluyla irrigasyon yapılabilir. Bu yaklaşımda sigmoid kolona bir tüp yerleştirilir ve distal bağırsağın yıkanması için kullanılır. Hastaların çoğunda etkili olmasına rağmen, tekniğin önemli komplikasyonları olabilir, bu da onu uzun vadede daha az yararlı bir yaklaşım haline getirir(20).

Elektriksel stimülasyon terapileri

Sakral anterior sinir kökü stimülasyonu

Sakral anterior sinir kökü stimülasyonu (SARS), SKY hastalarında ürolojik semptomları kontrol etmek için geliştirildi.(21) L4'ten S2'ye laminektomi yoluyla yerleştirilen bir implanttan oluşur. S2 ile S4'ün ön kökleri stimülatörün içine yerleştirilir ve kablosuz bir cihazla kontrol edilen bir alıcı bloğa bağlanır. (21) Her ne kadar öncelikle mesane üzerinde etki gösterse de işemeyi tetikleyerek, detrü-sör aşırı aktivitesini ve detrü-sör sfinkter dissinerjisini baskılar, bunun yanında distal kolon ve rektumda peristaltizmi uyarak dışkılama sıklığını arttırdığı da bilinmektedir(22).

Sakral nöromodülasyon

SARS'a benzer şekilde, ürolojik semptomların kontrol altına alınması için sakral sinir uyarımı (SSU) de geliştirildi. S2 veya S3'ün anterior sakral köklerine sakral foramina yoluyla uyarıcı bir elektrot yerleştirilir ve harici bir stimülatöre bağlanır. Hasta tatmin edici bir yanıt alırsa, kalıcı bir elektrot ve akım üreticinin implante edildiği ikinci aşamaya geçilir. SSU'nun etki şekli tam olarak anlaşılamamış olsa da somatik ve otonom sinir sistemini uyararak fekal inkontinans kontrol ettiği ileri sürülmüştür(23)

Tibial sinir stimülasyonu

Tibial sinirin uyarılması, yüzey elektrotları veya iğne elektrotu kullanılarak yapılabilir. Birçok çalışma, nörojenik olmayan hastalarda fekal inkontinansın tedavisinde etkinliğini bildirmiştir ancak NBH'da kullanımına ilişkin kanıt neredeyse yoktur.

Kolostomi/ileostomi

Stoma oluşumu genellikle diğer tüm tıbbi tedaviler tükendikten sonra nörojenik barsak hastalıklarını yönetmek için son çare olarak kullanılır. Çalışmalar stomanın bağırsak yönetimi süresini kısaltmaya yardımcı olduğunu, bağımsızlık sağladığını, hastaneye yatış sayısını azalttığı ve nörojenik hastalarda yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir(24).

Hekimlerin hastalarına kolostomi seçeneğini önerirken, nörojenik barsaklı hastalarda stomanın diğer hastalara göre daha fazla komplikasyon taşıdığını unutmamaları gerekir. Unutulmaması gereken bir diğer önemli nokta da stomaların bağırsak bakımına har-

canan zamanı azaltmada ve fekal inkontinans kontrol etmede oldukça etkili olsa da kolonik geçiş süresini düzeltmedikleridir(25).

KAYNAKLAR

1. Saunders LL, Selassie AW, Hill EG, et al.: Traumatic spinal cord injury mortality, 1981–1998. *J Trauma*. 2009;66(1):184–90. 10.1097/TA.0b013e31815644e5
2. National Spinal Cord Injury Strategy Board (NSCISB): The initial management of adults with spinal cord injury,2012.
3. Lang AE, Lozano AM: Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1044–53. 10.1056/NEJM199810083391506
4. Glickman S, Kamm MA: Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet*. 1996;347(9016):1651–3. 10.1016/s0140-6736(96)91487-7
5. Stone JM, Nino-Murcia M, Wolfe VA, et al.: Chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients: A prospective analysis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(9):1114–9.
6. Pellatt, Glynis Collis (2008). "Neurogenic continence. Part 1: pathophysiology and quality of life". *Br J Nurs*. **17** (13): 836–841.
7. Krogh, K; Christensen, P; Laurberg, S (June 2001). "Colorectal symptoms in patients with neurological diseases". *Acta Neurol Scand*. **103** (6): 335–343.
8. Cotterill, Nikki; Madersbacher, Helmut; Wyndaele, Jean J.; Apostolidis, Apostolos; Drake, Marcus J.; Gajewski, Jerzy; Heesakkers, John; Panicker, Jalesh; Radziszewski, Piotr (2017-06-22). "Neurogenic bowel dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence Committee of the Fifth International Consultation on Incontinence 2013"
9. 11. Banwell JG, Creasey GH, Aggarwal AM, Mortimer JT, Management of the neurogenic bowel in patients with spinal cord injury, *Urol Clin North Am*, 1993;20:517–26.
10. Stiens SA, Bergman SB, Goetz LL, Neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury: clinical evaluation and rehabilitative management, *Arch Phys Med Rehabil*, 1997;78(Suppl. 3):S86–102
11. Preziosi G, Emmanuel A: Neurogenic bowel dysfunction: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(4):417–23. 10.1586/egh.09.31
12. Emmanuel A: Managing neurogenic bowel dysfunction. *Clin Rehabil*. 2010;24(6):483–8. 10.1177/0269215509353253

13. Emmanuel A, Kumar G, Christensen P, et al.: Long-Term Cost-Effectiveness of Transanal Irrigation in Patients with Neurogenic Bowel Dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(8):e0159394. 10.1371/journal.pone.0159394
14. Cotterill N, Madersbacher H, Wyndaele JJ, et al.: Neurogenic bowel dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence Committee of the Fifth International Consultation on Incontinence 2013. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(1):46–53. 10.1002/nau.23289
15. Kewalramani LS, Autonomic dysreflexia in traumatic myelopathy, *Am J Phys Med*, 1980;59:1–21.
16. House JG, Stiens SA, Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: effectiveness of three agents, *Arch Phys Med Rehabil*, 1997;78:1062–5.
17. Deutekom M, Dobben AC, Plugs for containing faecal incontinence, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;4:Cd005086.
18. Emmanuel AV, Krogh K, Bazzocchi G, et al.: Consensus review of best practice of transanal irrigation in adults. *Spinal Cord*. 2013;51(10):732–8. 10.1038/sc.2013.86
19. Gerharz EW, Vik V, Webb G, et al.: The value of the MACE (Malone antegrade colonic enema) procedure in adult patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185(6):544–7. 10.1016/s1072-7515(97)00125-7
20. Cowlam S, Watson C, Elltringham M, et al.: Percutaneous endoscopic colostomy of the left side of the colon. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(7):1007–14. 10.1016/j.gie.2007.01.012
21. Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN, Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia, *Paraplegia*, 1982;20:365
22. Varma JS, Binnie N, Smith AN, et al., Differential effects of sacral anterior root stimulation on anal sphincter and colorectal motility in spinally injured man, *Br J Surg*, 1986;73:478–82.
23. Gourcerol G, Vitton V, Leroi AM, et al., How sacral nerve stimulation works in patients with faecal incontinence, *Colorectal Dis*, 2011;13:e203–e211.
24. Rosito O, Nino-Murcia M, Wolfe VA, et al., The effects of colostomy on the quality of life in patients with spinal cord injury:a retrospective analysis, *J Spinal Cord Med*, 2002;25:174–83.
25. Preziosi G, Emmanuel A, Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009;3:417–23.

Ufuk Çağlar, Fatih Yanaral

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyon (NAÜSD) tedavisinin amacı öncelikli olarak böbrek fonksiyonlarını korumak ve ikincil olarak kontinansı sağlamaktır. Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve antikolinerjiklerle yapılan tedavi, nörojen mesaneli hastaların yaklaşık %90'ında üriner kontinansı sürdürmek ve böbrek fonksiyonunu korumak için yeterli olduğu gösterilmiştir (1).

PROGNOZ

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu kısa ve uzun vadede farklı tür komplikasyon gelişim riski taşımaktadır. Hastalığın prognozu hasta özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Etiyoloji, hasta demografik özellikleri, tedaviye uyum gibi birçok faktör prognoz ile ilişkili olabilir. Bu multifaktöryal durum nedeniyle literatürde NAÜSD prognozu ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Özellikle yüksek mesane depolama basınçları üst sistemi olumsuz yönde etkiler.

Servikal ve yüksek torakal spinal kord hasarı olan hastaların yanı sıra spina bifida hastaları yüksek mesane depolama basınçları için en riskli gruptadır (2). Prakash ve ark. nörojen mesanesi olan pediatrik hasta grubunda üst üriner sistem hasarı gelişme riskini değerlendirmişlerdir. Gecikmiş başvuru, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), artmış mesane duvar kalınlığı, bilateral vezikoüreteral reflü, artmış postmiksyonel rezidü idrar ve detrü-sör kaçırma basıncı > 40 cm H₂O üst üriner hasarı ile ilişkilendirilmiştir (3). Erişkin hastalarda üst üriner sistem hasarı riski ile geliştirilen bir nomogramda ise cinsiyet, hastalık süresi, İYE öyküsü, mesane uyumu ve fekal inkontinans prognostik faktör olarak gösterilmiştir.

Tedaviye yanıtı yetersiz olan hastalar İYE, pyelonefrit, böbrek yetmezliği, üriner sistem taş hastalığı, üretral hasar, hematüri ve mesane fonksiyonunun tamamen kaybı açısından risk altındadır. Bu hastalarda uzun vadede malignite riskinin arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır. İdrarın etkili, güvenli ve

kontrollü depolanması ve/veya boşaltmadaki sorunlar reflü nefropatisine zemin hazırlar. Nörojen mesane tanısı ile takip edilen çocuk hastaların sintigrafi sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada %20,5 tek taraflı ve %12,8 bilateral renal skar oluşumu izlenmiştir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma izlenen hasta oranı ise %23,1 olarak bildirilmiştir. Lawrenson ve ark. multipl skleroz, parapleji ve nöral tüp defekti olan hastalarda genel popülasyona oranla daha yüksek oranda böbrek yetmezliği geliştiğini göstermişlerdir. Genel popülasyona kıyasla böbrek yetmezliği riski nöral tüp defektli hastalarda 8 kat, parapleji hastalarında 5 kat ve multipl skleroz hastalarında ise 2 kat yüksektir (4).

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyon hastalarının prognozu ile ilgili daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hangi hasta grubunda medikal tedavinin yeterli olacağı, TAK ihtiyacı gelişme riski, cerrahi gereksinim ihtimali ve morbidite-mortalite riski ile ilgili faktörleri değerlendirecek çalışmalar ile hastalığın prognozu gelecek dönemde daha net bir şekilde açıklanacağını umuyoruz.

TAKİP

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, üriner fonksiyonların ölçülmesi ve ek tedavi gerektirecek olası komplikasyonların belirlenmesi için hastaların uzun süreli takip edilmesi gerekmektedir. Düzenli bir takip, verilen tedavilerin etkinliğinin sürdüğünü kontrol etmede fayda sağlar. NAÜSD olan hastalarda, böbrek fonksiyonlarının ideal olarak nasıl takip edilmesi gerektiğine dair kılavuzlarda net bir protokol bulunmamaktadır. İtalya

merkezli yapılan geniş bir anket çalışmasında klinisyenlere NAÜSD hastalarını hangi sıklıkta kontrole çağırdığı sorulmuştur. Rutin muayene sıklığının merkezler arasında farklılık gösterdiği ve 4 ila 24 ay arasında değiştiği gösterilmiştir (medyan= 12 ay) (5).

Takip aralıklarının sıklığına benzer şekilde hastaların ne zamana kadar takip edileceği konusu da literatürde kesinlik kazanmamıştır. Özellikle spinal kord hasarı olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda böbrek hasarı riskinin ömür boyu sürdüğü bilinmektedir (6). Bu nedenle bu hasta grubunda hastanın takipten çıkarılması söz konusu değildir.

Klinik pratikte, üst üriner sistem ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için genellikle radyolojik görüntüleme (ultrasonografi) ve laboratuvar testleri (glomerüler filtrasyon hızı [GFR], kreatinin) kullanılır. Mesane fonksiyonu, 24 saatlik işeme günlüğü, idrar tahlili, üroflowmetri ve işeme sonrası rezidüel idrar miktarı ölçümü ile değerlendirilebilir. İnvaziv girişim olarak görülen sistoskopi ve ürodinami gibi incelemeler ise gerekli durumlarda uygulanmalıdır.

Anamnez ve Fizik Muayene

Kontrol muayenelerinin ilk aşamasında hastaların semptomları sorgulanmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Mesane hissi, depolama ve işeme semptomları, TAK arasında olası idrar kaçırma atakları gibi semptomlar ve bu semptomlardaki değişimler değerlendirilmelidir. Semptomların süresi ve şiddeti not edilmelidir. Semptomların subjektif olduğu ve semptomların şiddeti ile üriner sistemi etkileyen hastalığın büyüklüğünün paralel olmadığı unutulmamalıdır. Ayrıca diğer nö-

rojenik hastalıkların eşlik ettiği NAÜSD hastalarında bozulmuş duyu kaybı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. TAK kullanan hastalarda idrar hacmi ve ara kaçırmaların durumuna göre TAK sıklığını tekrar değerlendirmek gerekebilir. TAK tekniğinin doğru luğu her muayenede kontrol edilmelidir.

Fizik muayene karın, sırt, bel ve pelvik ve genital organların muayenesini içermelidir. İnkontinans hastalarında cilt kalitesi değerlendirilmelidir. İdrar veya dışkı inkontinansından kaynaklanan kimyasal tahriş ve duyu bozukluğu cilt hasarına neden olabilir. Kalıcı kateteri olan erkekler travmatik hipospadias ve kadınlar mesane boynu erozyonu açısından incelenmelidir. Bu bulgular olması halinde en kısa sürede aralıklı kateterizasyon veya suprapubik sistostomi uygulanmalıdır. Suprapubik sistostominin kalıcı transüretal katetere göre komplikasyon oranlarının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

İdrar tahlili ve idrar kültürü

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalar idrar yolu enfeksiyonu açısından risk altındadır. Semptomatik hastalar tam idrar tahlili ve idrar kültürü ile değerlendirilmelidir. Kalıcı üriner kateteri olan hastalarda bakteriüri oranı her gün %5-8 artar ve 4. hafta sonunda bakteriüri oranı %100'e ulaşır. TAK kullanan hastalarda bakteriüri prevalansı %23-89 arasında değişmektedir (8). Bu nedenle TAK kullanan asemptomatik hastalarda rutin idrar tahlilleri önerilmemektedir.

Semptomatik (ateş, üşüme, titreme, yan ağrısı gibi) İYE geçiren hastalarda yanlış mesane yönetimi, mesane disfonksiyonu ge-

lişimi veya gelişmiş komplikasyonlar (örn. ürolitiazis) akılda bulundurulmalıdır. Hastalar kültür sonucuna göre uygun antibiyoterapi ile tedavi edilmelidir. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen enfeksiyon gelişen nörojenik mesane hastalarında ve açıklanamayan sık veya tekrarlayan İYE'leri olan hastalarda üst sistem görüntülemesi yapılmalıdır.

Asemptomatik NAÜSD hastalarında Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları yılda 1 idrar tahlili yapılmasını önermektedir (9). Cameron ve ark. tarafından spinal kord yaralanması hastalarının incelendiği derleme sonucuna göre de yıllık olarak izlenen sağlıklı, asemptomatik hastalarda, idrar tahlili normale idrar kültürü yapılmamasını ve idrar kültürünün rutin bir test olarak kullanılmamasını önerilmektedir (10).

Kan tahlilleri

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için en basit tetkikler GFR ve kreatinin'dir. Takip döneminde hangi sıklıklarla böbrek fonksiyon testlerinin yapılacağı ile ilgili bir fikir birliği sağlanmamıştır. Amerika Üroloji Derneği (AUA) kılavuzları orta riskli hastalar için yıllık böbrek fonksiyon değerlendirmesi yapılmasını önermektedir (11). Kas denervasyonu, kasın kullanılmaması, kas kütlelerinde azalma (kas atrofisi) gibi durumlarda serum kreatinin değerinin normal aralığının değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Nörojenik hastalarda ve kas kaybı olan hastalarda dikkate alınması gereken bir başka böbrek değerlendirme yöntemi de serum sistatin C ölçümüdür. Serum sistatin C'den GFR'yi türetmek için bir GFR tahmin denklemi öneren yazarlar bulunmaktadır (12). Ancak herhangi

bir kılavuzda sistatin C kullanımı ile ilgili öneri bulunmamaktadır.

Spot kan tahlillerinin 24 saatlik idrar analizi ile eş zamanlı değerlendirilmesinin daha net sonuçlar vereceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Cameron ve ark. serum kreatininin böbrek fonksiyonlarındaki erken bozulmayı saptamada hassas olmadığını gözlemlemişlerdir ve GFR değerlendirmesi için 24 saatlik idrar örnekleme ile ölçülen kreatinin klirensinin kullanılmasını önermişlerdir (10). Özellikle inkontinansı olan hastalarda idrar toplama işlemi zor olabilir. Bu tetkik iyi bilgilendirilmiş hastalar ve yeterli personel desteği gerektirmesi nedeniyle rutin pratikte uygulaması zor görünmektedir.

Böbrek fonksiyonlarında anlamlı değişiklikler olan hastalarda öncelikle üriner ultrasonografi (USG) ile üst sistem görüntülemesi ve işeme sonrası rezidü idrar miktarı değerlendirilmelidir. Bu tetkiklerde patoloji saptanması durumunda invaziv tanı yöntemlerinin gerekebileceği unutulmamalıdır.

Böbrek fonksiyon testleri dışında, metabolik bozuklukları değerlendirmek amacıyla elektrolit ve asit-baz dengesi açısından kan gazı testleri bazı hastalar için takip protokolünün bir parçası olarak gerekebilir. Mesane augmentasyonu yapılan, kontinan ya da inkontinan diversiyon öyküsü olan hastalar, önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine, eşlik eden hastalıkların varlığına, kullanılan bağırsak segmentinin uzunluğuna ve türüne ve oluşturulan diversiyonun türüne (kontinan diversiyonu olanlar daha yüksek risk altındadır) bağlı olarak metabolik bozukluklar açısından risk altında olabilir (13). Bu hastalar için yıllık metabolik değerlendirilme yapılması uygun olacaktır.

Görüntüleme yöntemleri

Böbrek fonksiyon testleri dışında rutin takipte üriner sistem görüntülemesi de önemli yer tutmaktadır. Görüntülemeye ilk seçilecek yöntem noninvaziv, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan üriner USG'dir. Üriner USG böbrekte gelişen hidronefroz ve parankim kalınlığını ölçmekte ayrıca işeme sonrası rezidü idrar miktarını göstermede etkindir. Hidronefroz gelişimi sonrası parankim kaybı uzun ve kademeli bir süreç olduğundan erken tanı böbrek fonksiyonlarını korumada önemlidir. NAÜSD'na bağlı gelişen hidronefroz akut obstrüksiyona bağlı olmadığından hastalar asemptomatik olabilir. Bu nedenle rutin takip protokolünde üriner USG'ye yer verilmesi önemlidir.

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda üst üriner sistem ve alt üriner sistemde taş oluşum riski arttığı bilinmektedir. Üriner USG takip döneminde yeni oluşan taşlar için tanı koydurucu özelliğe sahiptir. Ancak USG görüntülemesinin böbrek fonksiyonu ile ilgili net bir bilgi vermediği unutulmamalıdır. Taş tanısı amacıyla rutin takipte direkt üriner sistem grafisi önerilmemektedir.

Takip döneminde görüntüleme sıklığını belirlemede hastalığın şiddeti ve hastaların semptomları göz önünde bulundurulmalıdır. Orta riskli hasta grubu için AUA kılavuzları her 1-2 yılda bir üst üriner sistem görüntülemesi önermektedir. Yüksek riskli hastalar için ise her yıl yeni bir görüntüleme yapmak gerekmektedir (11). Kanada Üroloji Derneği (CUA) kılavuzları düşük riskli hastaların takibinde üriner USG kullanılmasını önermiştir. Ancak hangi sıklıkla görüntüleme yapılacağı belirtilmemiştir. Orta, yüksek riskli hastalar

ve omurilik yaralanması olan hastalar için ise yıllık üriner USG takibi önerilmektedir (14).

Üroflowmetri

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu hastalarının takibinde diğer bir noninvaziv test üroflowmetridir. NAÜSD hastaları genelde daha düşük idrar akım hızı ve daha uzun süreli idrar boşaltım sürelerine sahiptir. Tedaviye yanıt ve takip sürecinde bu değerlerin takibi hastalığın seyri hakkında bilgi vericidir. Perkütan tibial sinir stimülasyonu sonrası üroflowmetri parametrelerinde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (15). Uzun süreli takiplerde üroflowmetri verilerindeki değişim ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Ürodinamik inceleme

Semptomlarda ani değişiklikler, yeni gelişen komplikasyonlar, bozulan böbrek fonksiyon testleri ve görüntüleme de oluşan ciddi değişiklikler kontrol ürodinami gereksinimi yaratabilir. Hidronefroz oluşumu, renal fonksiyon kaybı ve etyolojide nörolojik bir temel olması yeniden bir ürodinami değerlendirmesi gerektirmektedir. Mesane fonksiyonlarının asemptomatik olarak bozulması nadir değildir. İnkomplet omurilik yaralanması olan hastalar ile ilgili veriler, hastaların üçte ikisinden fazlasının uzun süreli takip sırasında ürodinamide beklenmedik mesane fonksiyonu bozulması yaşadığını göstermektedir (16).

Amerika Üroloji Derneği kılavuzları sadece yüksek riskli hastalarda ve klinik gereklilik halinde ürodinami tetkiki önermektedir (11). CUA kılavuzları ise yüksek riskli hastalar için yılda 1, orta riskli hastalar için ise 2-5 yılda 1

kontrol ürodinamisi önermektedir (14). Nörojen mesane hastalarının mesane kapasitelelerinin normalden farklı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda kontrol ürodinami öncesi mesanenin ne kadar doldurulacağı işeme günlüğü ile ya da TAK kullanan hastalar için kataterizasyon günlüğü ile belirlenmelidir.

Temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojenik detrusör aşırı aktivitesi ve detrusör-sfinkter dissinerjisi (DSD) olan hastalarda (yüksek postmiksyonel rezidü idrar ve yüksek mesane basınçları) ürodinamik çalışmanın takibin bir parçası olması gerektiğini ve yılda bir kez tekrarlanması gerektiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Bu yayınlarda özellikle mesane uyumu <20 ml/cmH₂O ve intravezikal basıncı >25 cmH₂O olan hastaların daha yüksek risk grubunda olduğu bildirilmiştir (17). Bununla birlikte, nörojenik detrusör yetersizliği olan hastalarda mesane-sfinkter davranışındaki değişiklikler nadirdir ve ürodinamik takip gerekli olmayabilir. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzlarında da yüksek riskli hasta grupları için (spinal kord yaralanması, spina bifida, DSD ve veziköüretal reflü) rutin takibin bir parçası olarak ürodinaminin kullanılması gerektiği belirtilmiştir (18).

Ürodinami invaziv bir işlemdir ve ürodinami sonrası İYE hastalarının %20'sine kadarında görülebilir (19). Bu nedenle kronik kateterize olan hastalar gibi İYE için diğer risk faktörlerine sahip olan hastalar İYE'ye işaret eden olası semptomlar konusunda dikkatle bilgilendirilmelidir. Ürodinamik inceleme yapılacak NAÜSD hastaları için antibiyotik profilaksisi hala fikir birliğine varılamamış bir tartışma konusudur.

Sistoskopi

Takiplerde kullanılabilecek diğer bir invaziv test ise sistoskopidir. Sitoskopinin rutin takip protokolünde yeri kısıtlıdır. TAK kullanan veya kronik katateri olan hastalarda sfinkter fonksiyonunu değerlendirmek ve olası bir mesane kanseri tanısı koymak için sistoskopi faydalı olabilir (20). Rutin takipler sırasında yeni bir komplikasyon gelişimi, görüntüleme yöntemlerindeki şüpheli durumlar sistoskopi endikasyonu açısından değerlendirilmelidir. Uzun süredir devam eden inflamatuvar değişiklikler veya skuamöz metaplazinin kanserli lezyonlardan ayırt edilmesinde sistoskopi yeterli olmayabilir ve bu lezyonlardan biyopsi almak gerekebilir.

Mesane kanseri gelişen NAÜSD hastalarında normal popülasyona benzer şekilde makroskopik hematüri, alt üriner sistem rahatsızlığı, akut böbrek yetmezliği gibi semptomlar görülür. Ancak bu semptomlar NAÜSD hastalarında benign patolojilere bağlı da görülebilir (21). Nörojenik hastalarda kanser gelişimi için potansiyel risk faktörleri; kalıcı kateter kullanımı, kronik İYE ve mesane taşları olarak sıralanabilir. Ayrıca nörojenik olmayan popülasyonda bulunan diğer faktörler (örn. sigara, kimyasal maruziyet, pelvik radyasyon) yer almaktadır. Mesane kanseri teşhisi konan nörojenik bireylerin %50'sine kadarının kalıcı kateterlerle tedavi edilmediğini akılda tutmalıdır (22). Bu durum, belki de nörojenik mesanenin kendisinin kanser için bir risk faktörü olduğu fikrini desteklemektedir.

Diğer tedaviler sonrası olduğu gibi mesane augmentasyonu yapılan hastalar için de rutin sistoskopik değerlendirme tartışmalıdır. Hamid ve ark. tarafından yapılan prospektif

takip çalışmasında mesane augmentasyonu sonrası 10. yıl takibinde 92 hastaya sistoskopi yapılmış ve hiçbir hastada onkolojik bulgu saptanmamıştır (23). Mesane augmentasyonu sonrası malignite riskinin normal topluma oranla arttığını öne süren çalışmalar olsa da bu konuda yeterli kanıt düzeyine sahip çalışmalar yoktur. Bu konuda yapılan en geniş çaplı çalışmada Biardeau ve ark. augmentasyon sonrası malignite gelişme olasılığını %0-5,5 arasında göstermişlerdir. En sık görülen histolojik tip adenokarsinomdur (%51,6). Malign lezyonlar genel olarak entero-üriner anastomozda meydana gelmiştir (%50). Ortalama malignite gecikme süresinin 19 yıl olduğu ve çoğunun ameliyattan 10 yıldan fazla bir süre sonra teşhis edildiği bildirilmiştir (24).

Sistoskopi yerine invaziv olmayan testlerin (idrar sitolojisi, üriner tümör belirteçleri) kullanılabileceğini öneren yazarlar bulunsada bu konuda yeterli düzeyde herhangi bir çalışma yoktur. İdrar sitolojisi düşük dereceli transizyonel hücreli karsinomda ve transizyonel olmayan mesane kanseri tanısında düşük özgüllüğü ve duyarlılığı olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kessler TM, Lackner J, Kiss G, Rehder P, Madersbacher H. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(7):758-62.
2. Ekberli G, Taner S. Risk determination for upper urinary tract damage in children with neuropathic bladder. *J Paediatr Child Health.* 2023;59(7):863-870.
3. Prakash R, Puri A, Anand R, Jain AK, Lal B, Garg V. Predictors of upper tract damage in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol.* 2017;13(5):503.e1-503.e7.
4. Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. Renal failure in patients with neuro-

- genic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology*. 2001;20(2):138-143.
5. Andretta E, Pagliacci MC, Zuliani C, Filocamo MT, Losavio E, Krassioukov A. A survey of clinical practice concerning long-term follow-up of neurogenic lower urinary tract dysfunction due to spinal cord injury in Italy. *J Spinal Cord Med*. 2022;45(6):907-915.
 6. Wang W, Fang H, Xie P, Cao Q, He L, Cai W. Create a predictive model for neurogenic bladder patients: upper urinary tract damage predictive nomogram. *Int J Neurosci*. 2019;129(12):1240-1246.
 7. Feifer A, Corcos J. Contemporary role of suprapubic cystostomy in treatment of neuropathic bladder dysfunction in spinal cord injured patients. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(6):475-479.
 8. Nicolle LE. The chronic indwelling catheter and urinary infection in long-term-care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(5):316-321.
 9. European Association of Urology, Non-Oncology Guidelines; Neuro-urology. <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology>. Accessed Sept 2023.
 10. Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG. Systematic review of urological followup after spinal cord injury. *J Urol*. 2012;187(2):391-397.
 11. Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, et al. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Treatment and Follow-up. *J Urol*. 2021;206(5):1106-1113.
 12. Mingat N, Villar E, Allard J, Castel-Lacanal E, Guilloreau J, Malavaud B, et al. Prospective study of methods of renal function evaluation in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Urology*. 2013;82(5):1032-1037.
 13. Gormley EA. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010;37(4):601-607.
 14. Kavanagh A, Baverstock R, Campeau L, Carlson K, Cox A, Hickling D, et al. Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction - Executive summary. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(6):156-165.
 15. Viillard L, Voiry C, Maze S, Fontaine S, Kerdraon J, Bonan I, et al. [Uroflowmetry: A follow-up tool for neurogenic bladder patients treated by transcutaneous tibial posterior stimulation?]. *Prog Urol*. 2023;33(8-9):421-426.
 16. Danforth TL, Ginsberg DA. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: how, when, and with which patients do we use urodynamics? *Urol Clin North Am*. 2014;41(3):445-452.
 17. Nseyo U, Santiago-Lastra Y. Long-Term Complications of the Neurogenic Bladder. *Urol Clin North Am*. 2017;44(3):355-366.
 18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline; Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management. Published: 08 August 2012, Last updated: 02 October 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg148>. Accessed October 2023.
 19. Bothig R, Fiebag K, Thietje R, Faschingbauer M, Hirschfeld S. Morbidity of urinary tract infection after urodynamic examination of hospitalized SCI patients: the impact of bladder management. *Spinal Cord*. 2013;51(1):70-73.
 20. Sammer U, Walter M, Knupfer SC, Mehnert U, Bode-Lesniewska B, Kessler TM. Do we need surveillance urethro-cystoscopy in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140970.
 21. Kalisvaart JF, Katsumi HK, Ronningen LD, Hovey RM. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2010;48(3):257-261.
 22. Gormley EA. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010;37(4):601-607.
 23. Hamid R, Greenwell TJ, Nethercliffe JM, Freeman A, Venn SN, Woodhouse CR. Routine surveillance cystoscopy for patients with augmentation and substitution cystoplasty for benign urological conditions: is it necessary? *BJU Int*. 2009;104(3):392-5.
 24. Biardeau X, Chartier-Kastler E, Rouprêt M, Phé V. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(6):675-82.

KISIM 3

ÖZEL DURUMLAR

Spinal Şok Dönemi Patofizyolojisi

20

Emel Sabaz Karakeçi, Ahmet Karakeçi

Spinal şok (SŞ), ciddi omurilik yaralanmasının akut başlangıcından sonra meydana gelen, yaralanma seviyesinin altındaki ani somatik motor, duyu ve sempatik otonomik fonksiyon kaybıdır (1). Omurilik zedelenmesinin şiddeti ve lezyon seviyesinin üstte olması spinal şokun şiddeti ve süresini arttırmaktadır. Spinal şokun somatik motor komponenti; flask paralizi, Derin tendon ve cilt reflekslerinde arefleksi, duyu komponentinde; anestezi, otonomik komponentinde; sistemik hipotansiyon, ciltte hiperemi ve kuruluk, sempatik fonksiyon kaybına bağlı bradikardi olarak gözlemlenir. Spinal şok terimi ilk olarak 1840 yılında Hall tarafından kullanılmıştır (2). Trafik kazaları, tüm Spinal kord yaralanmalarının (SKY) %50'sini oluştururken, 65 yaş üstü hastalarda düşme gibi ev içi kazalar SKY'lerin en yaygın nedeni olup tüm SKY'lerin %34'ünü teşkil etmekte, %15'inin spor kazalarıyla ve % 6'sının kendine zarar vermeye ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Spinal kord kesisi, mekanik yaralanma, apse

oluşumu veya metastatik hastalıklar primer spinal kord yaralanmasına neden olabilirken omurilikte hipoperfüzyon ve anoksik hasar ile sonuçlanan omuriliğe giden arteriyel kan beslemesinin tıkanması veya bozulması sekonder spinal kord yaralanmalarına neden olur. Servikal spondiloz, SKY için en yaygın risk faktörü olup SKY'li hastalarda %10 oranında bir prevalansa sahiptir (1). Küresel SKY insidansının 2,3 vaka/100.000 kişi olduğu tahmin edilmektedir (3). Akut SKY'lerin yaklaşık %55'i servikal bölgede meydana gelir ve bu seviye diğer spinal seviyelere kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir (3, 4).

Patofizyoloji

Spinal şok ile ilgili hipotezler

Günümüzde Spinal şokun altında yatan mekanizmalar açıkça tanımlanmamıştır. Reflekslerin nasıl düzeldiğine dair henüz ikna edici bir açıklama da yapılamamıştır. Spinal şokun patofizyolojisi ile ilgili birçok varsayımsal

mekanizma bildirilmiştir (1). Güncel anlayışa göre, spinal şoka, presinaptik inhibisyon ve yüksek glisin konsantrasyonunun, majör inhibitör nörotransmitter olarak artması ve ayrıca spinal motonöronların hiperpolarizasyonu gibi, yaralanma seviyesinin altındaki omurilik segmentlerindeki sinaptik değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (5-8). Sherrington'ın inen yolların fasilit edici etkilerinin azalmasının, sinaptik iletimin ve nöronlar arası iletimin bozulmasına yol açtığına dair hipotez spinal şokun en açıklanabilir mekanizmalarından biridir (9). Nörofizyolojik hipotezler esas olarak supraspinal fasitilasyonun azalmasına ve artan segmental inhibisyona dayanmaktadır. En açıklanabilir nörokimyasal mekanizma ise spinal şok sırasında reflekslerin yokluğunda veya depresyonunda, bir amino asit nörotransmitter olan glisinin üç ila dört kat artmasıdır. İnhibitör etkili glisinin yüksek konsantrasyonu, omurilik yaralanması veya omurilik şokunu takiben oluşan flastisite ile ilişkilidir. (7, 8). Spinal şoka neden olan farklı yolların göreceli önemi tam olarak anlaşılammıştır. Nörolojik olarak daha az kompleks canlılarda, retikülospinal ve vestibülospinal yol fonksiyonlarda azalma spinal şok ile daha fazla ilişkili görünürken, insan da dahil olmak üzere daha kompleks canlılarda kortikospinal bağlantılar muhtemelen daha önemli görünmektedir (9). Spinal şok, omurilik internöronlarının ve motonöronlarının kortikospinal, rubrospinal, vestibülospinal ve retikülospinal yollardan normal fasitilasyon ve/veya inhibisyonun kaybı nedeniyle oluşur (10). Spinal şok sırasında supraspinal segmental inhibisyonun varlığı, çeşitli elektrofizyolojik çalışmalarla doğrulanmıştır (11). Tonus kaybı ve reflekslerin depresyonu, kas gerilme reseptörünün

hassasiyetini düzenleyen fusiform, γ -efferent sisteminin bozulmasının bir sonucu olabilir. Kas içiği gerginliğini düzenleyen gama motor nöronları, kas içiciklerinde arka plan uyarlabilirliğini korumak için potansiyel olarak ateşlenebilir. Gamma-motor nöronlar, omurilik yaralanması seviyesinin distalinde tonik azalan fasitilasyonu kaybedebilir, bu da kas içiği uyarlabilirliğinin azalmasına ve germe refleks afferentleri tarafından motor nöronlara segmental inputların azalmasına neden olur. Fuziform fonksiyonun bozulması, vestibülospinal ve retikülospinal yoldan iletilen ton deşarjı dahil olmak üzere daha yüksek merkezlerden sürekli tonik deşarjlara bağlı olan normal omurilik aktivitesinin kaybindan kaynaklanır (1). Birkaç saatten birkaç haftaya kadar, omurilik nöronları kademeli olarak uyarlabilirliklerini geri kazanırlar. Bu fenomen, sinir sistemindeki nöronların doğal bir özelliği gibi görünüyor. Primat olmayanların çoğunda, spinal kord merkezinin uyarlabilirliği birkaç saatten bir güne kadar neredeyse normale döner. Ancak insanlarda, bu süreç genellikle haftalar sürebilir ancak bazen tamamen düzelme olmayabilir. Tersine, bazen de iyileşme hızlı olur ve sonuç olarak omuriliğin bir kısmı veya tamamı işlev görür. Yaralanma seviyesinin altındaki distal omurilik en çok dikkati çekmesine rağmen, araştırmacılar yaklaşık bir yüzyıldır proksimal omuriliğin de değişikliklere uğradığını tespit etmiş olup bu sefalik etkiler Schiff-Sherrington fenomeni olarak da adlandırılmaktadır (12). Reflekslerin iyileşmesini açıklayan farklı bir hipotez tanımlanmıştır. Sinaptik olmayan nörotransmisyon difüzyon (hacim iletimi) mekanizması reflekslerin iyileşmesini açıkladığı öne sürülmüştür. Refleks geri kazanımı, sinapslarda ve kısmen denervasyona uğramış omurilik

hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerin up-regülasyonu ile ilişkilendirilebilir, bu da hayatta kalan sinapslarda veya başka yerlerde salınan ve hücre dışı sıvıda taşınan nörotansmitterlere ve diğer nöroaktif maddelere karşı artan hassasiyetle ilişkilendirilebilir (10). Spinal şokta iyileşme ve spastisite gelişimi, normalde mevcut olan ancak etkisiz olan spinal motor nöronlardaki latent sinapsların artması gibi sinaptik yeniden yapılanmanın yanı sıra hasar görmemiş sistemlerden aksonların kollateral filizlenmesinden kaynaklanır ve bu da kısmen denerve spinal nöronları yeniden innerve edebilir (13).

Spinal Şok Evreleri

Akut SKY, primer ve sekonder mekanizmaları içeren iki aşamalı bir süreçtir. Primer yaralanma, altta yatan kronik kord kompresyonu ile ilk etkinin bir kombinasyonu olarak meydana gelir. Bu, kırık-çıkık, patlama kırıkları ve akut olarak yırtılmış disklerde ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda, önceden var olan kord kompresyonu olmadan birincil yaralanma meydana gelebilir. Bu, keskin kemik/metalden kaynaklanan geçici spinal kolon dislokasyonuna veya omurilik laserasyonuna yol açan şiddetli bağ yaralanmalarında görülür. Sekonder hasar mekanizmaları arasında inflamasyon, kalsiyum aracılı mekanizmalar, sodyum, glutamaterjik yollar, vasküler mekanizmalar, serbest radikaller ve apoptoz yer alır. Histopatolojik olarak, omuriliğin merkezi bölgesinde, yaralanma sırasında (özellikle gri maddede) kanamalar gelişir. Daha sonraki yaralanmalarda, büyük arterler stabil kalmasına rağmen, lokal mikrosirkülasyon bozulmaya devam ederek iskemiye yol açar.

Hücre ölümü sonunda nekroz veya apoptoz yoluyla gerçekleşir (14).

Bu yaralanmalar için altta yatan moleküller mekanizmalar çoğunlukla bilinmemektedir. Spinal şokun patofizyolojisini incelemek için hayvan modelleri kullanılmıştır. Bu modeller, SKY'lerde yaralanmanın doğal ilerlemesini bir dereceye kadar aydınlatır. Gri maddedeki ilk hemorajik odaklardan sonra, omuriliğin gri maddesinde önemli protein birikimi olduğu görülmektedir. Ödem daha sonra ortaya çıkar ve yaralanmadan üç ila altı gün sonra zirve yapar. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ödem, yaralanmadan sonraki iki haftaya kadar görüntülenebilir. Merkezi kord nekrozu ve vakuolizasyonun yavaş süreci bunu takip eder ve yaklaşık iki ay devam eder. Nekrozun merkezi çekirdeğini çevreleyen karakteristik olarak ince beyaz madde çemberi, bu süreç boyunca bozulmadan kalır. Sıklıkla hastanın yaralanma seviyesinin üzerinde nörolojik fonksiyonlarını kaybetmeye başladığı gözlenir. Yaralanmadan birkaç gün sonra yaralanma seviyesinin üzerinde meydana gelen işlev kaybı, esas olarak omurilik yolunun yeniden düzenlenmesinden kaynaklanır. Bu süreç sona erdiğinde, yaralanmanın üzerindeki fonksiyon normale döner, ancak bu süreç için gereken tam süre tam olarak tanımlanmamıştır ve haftalarca veya aylarca sürebilir bazen de tam iyileşme olmayabilir. Bir hasta ilk yaralanmadan kurtulur ancak hareketsiz kalırsa, hasarlı alan alan gliotik doku ile dolar (15).

Özetle ana patofizyolojik mekanizmalar şunları içerir (1).

1. Yaralanma seviyesinin altındaki kord segmentlerinde sinaptik değişiklikler (presinaptik inhibisyonun artması ve

- yüksek glisin konsantrasyonu nedeniyle)
2. Spinal motor nöronların hiperpolaryasyonu.
 3. İnen yolların indükleyici inputlarının aniden azalması, sinaptik iletimi ve nöronlar arası iletimi bozar.
 4. Kas gerilme reseptörlerinin hassasiyetini kontrol eden fusiform, gama efferent sistemin fonksiyonel anomalisi
 5. Kortikospinal, rubrospinal, vestibülospinal ve retikülospinal yollardaki omurilik internöronları ve motor nöronlarının normal işlevinin kaybı.

Evre 1

SŞ'un 1. Aşaması, arefleksi/hiporefleksi ile karakterizedir. Bu evre, yaralanma anından itibaren 0 ila 24 saat arasında gerçekleşir. Normal koşullar altında, hem spinal motor nöronlar hem de internöronlar, supraspinal aksonlardan belirli temel seviyelerde arka plan uyarıcı verisi alır. Bir kişi istemli hareketi başlatmak istediğinde, bu "arka plan etkinliğinin" üstüne ek uyarın bindirilir. Spinal motor nöronların ve internöronların arka plan uyarılmasına aracılık eden supraspinal uyarılar çoktur ve vestibülospinal ve retikülospinal yolları içerir (16).

Vestibülospinal yol, iç kulak yolunun distal kısmında yer alan Scarpa ganglionunda yer alan birinci dereceden nöronlardan kaynaklanır. Afferentler, pontomedüller bileşke- de beyin sapına girmeden önce sekizinci kranial sinirin vestibüler kısmındaki ganglionlar boyunca gönderilir. Medial ve lateral vestibülospinal yollar, sırasıyla medial ve lateral vestibüler çekirdeklerden kaynaklanır. İkinci-

si ipsilateral olarak omuriliğin tüm uzunluğu boyunca iner ve dik yürümede çok önemli bir rol oynarken, birincisi medial longitudinal fasikülde bilateral olarak iner ve midtorasik seviyede sonlanarak baş ve göz hareketinin entegrasyonunu kolaylaştırır (17, 18).

Retikülospinal yol beyin sapından, pons retiküler oluşumundan ve medüller retiküler formasyondan kaynaklanır. Pontin retikülospinal traktusta dolaşan pontin retiküler lifler, medial longitudinal fasikülde aşağı inerken çaprazlanmadan kalırlar, postür ve yürüyüş stabilitesi ile ilgili aksiyal ve uzuv kaslarında son bulurlar. Kas seviyesinde etkileri en az üç yönlüdür: (a) hareketi kolaylaştırma, (b) refleksleri düzenleme ve (c) kas tonusuna katkı. Medüller retikülospinal yolda dolaşan medüller retiküler lifler biraz farklı bir role sahiptir. İlk olarak, medüller retikülospinal oluşumdan kaynaklanan lifler, aşağı inerken retikülospinal yollarda iki taraflı olarak bulunur; bununla birlikte, liflerin çoğu çaprazlanmadan kalır. Aksiyal ve ekstremitelerde kaslarında sonlandıklarından istemli hareket ve reflekslerin modülasyonu sırasında inhibitör rol oynarlar. Supraspinal inputlara ek olarak, sırasıyla raphe çekirdeğinden ve locus coeruleus'tan kaynaklanan serotonerjik (5-HT) nöronlar ve noradrenerjik (NE) nöronlar da omurilik motor sistemlerini etkiledikleri için arka plan uyarımlarda rol oynayabilirler. Mekanik olarak bu, plato potansiyellerinin üretimini içermektedir (1).

Kas içciklerindeki temel uyarılabilirlik de kısmen gama motor nöronları tarafından yönetilebilir. SKY'de gama motor nöronları, motor nöronları etkileme yeteneklerini kaybedebilir. Spinal kord içindeki inhibitör yolların azalan inhibisyon etkisi de spinal

reflekslerin azalmasına katkıda bulunur. Aynı zamanda, gözlenen arefleksi/hiporefleksi genellikle SKY'den hemen sonra meydana gelir. Dendritik retraksiyon ve sinaptik dejenerasyon; metabolitlerin verilmesinde ve nörotrofinlerin salgılanmasında bozulma ve yaralanmanın nörolojik seviyesine kaudal olan büyüme faktörlerinin etkisi nedeni ile oluşur. Komplet SKY ile sonuçlanan travmatik yaralanmada, supraspinal uyarılardan temel uyarım kaybolacak ve bu durum nöronların hiperpolarizasyonuna yol açacaktır. Bu hiperpolarizasyon, nöronların daha az uyarılabilir hale gelmesine yol açar ve Evre 1'deki klinik tabloyu verir (1).

Evre 2

SKY'den 1-3 gün sonra deri reflekslerinin dönüşü gözlenir (19). Bunun sinapsların değişiminden mi yoksa denervasyon aşırı duyarlılığından mı kaynaklandığı hala bilinmemektedir. Sinapslardaki morfolojik değişiklikler, SKY'den sonraki saatler ile günler arasında belgelenmiştir; ancak, bu sinapslar haftalar hatta aylar geçene kadar da işlevsel hale gelmeyebilir, bu durum Evre 2 gelişmelerine olası bir katkı sağlamaz (20). Denervasyon aşırı duyarlılığı, bir nörotransmittere yanıt olarak artan nöronal ateşleme olarak tanımlanır. Bu fenomenin beyin ve omurilik dahil olmak üzere hem periferik (PSS) hem de merkezi (MSS) sinir sistemlerinde meydana geldiği gösterilmiştir (21). SKY'den sonra saatler içinde başlayan ve günler içinde zirveye ulaşan mRNA transkripsiyonu ve protein translasyonunun düzenlenmesini içeren mekanizma bu konuda üzerinde en çok durulan teoridir (22). Mekanik olarak, NMDA

glutamat reseptörleri, serotonin 2A ve vanilloid VR1 reseptörlerinin, ya mRNA sentezi ile bağlantılı olarak ya da sinapta gözlenen yoğunlukla bağlantılı olarak arttığı gösterilmiştir (23-25). Nöronların hipoaktivitesinin, NMDA glutamat reseptörlerinin üretimini artırmak için yeterli bir uyarı oluşturduğu gösterilmiştir. Kesin ayrıntılar henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da, nörotrofinlerin, büyüme faktörlerinin ve bunların ilgili reseptörlerinin, transkripsiyon ve translasyonda bir artışı uyardığı gösterilmiştir. Artan postsinaptik duyarlılık, azalmış nörotransmitter aktivitesine bağlı olarak reseptör upregülasyonu, SKY'den sonraki ilk üç günlük dönemdeki SŞ gelişiminde rol oynuyor gibi görünmektedir (26, 27).

Evre 3 ve Evre 4

SŞ dönemine ait Evre 3 (1-4 hafta) ve 4 (1-12 ay) sıklıkla birbiri ile ilintili olup en iyi şekilde insan tibial H-refleksi aracılığıyla tanımlanır. H-refleks, zaman içinde SKY'de reflekslerin iyileşmesini modellemek için kullanılmıştır (28). Daha spesifik olarak, SKY'den 2-4 hafta sonra latenside artışla birlikte gözlenen artmış bir refleks uyarılabilirliği ve yine SKY'den yaklaşık 3-4 ay sonra refleks uyarılabilirliğinde başka bir artış gözlenir. Genel olarak, uyarılabilirlikteki 2-4 haftalık belirgin artışın, akson tarafından sağlanan sinaps büyümesine ve/veya disinaptik internöronlara atfedilebileceği, 3-4 aydaki uyarılabilirlikteki artışa birincil afferentler ve/veya sinaps büyümesi aracılık eder (29). Uyarılabilirlikte gözlemlenen değişikliklerin zamanlaması, akson uzunluğuna bağlı bir sinaps büyüme hızı olduğunu düşündürmektedir. Bu fenomeni

Tablo 1. Spinal şok evreleri (29)

Evre	Süre	Fizik muayene Bulgusu	Altta yatan fizyolojik olay
1	0-1 gün	Arefleksi (Tüm motor, duyu ve refleks kaybı)	Azalan fasilitasyon kaybı (Azalmış spinal ve supraspinal uyarım, Plato potansiyellerinin kaybına yol açan serotonin üretim kaybı, mevcut sinapsların ve dendritlerin azalması)
2	1-3 gün	Bazı reflekslerin geri dönüşü (Spinal şok sonlanırken "ilk geri gelen fonksiyon" bulbokavernöz refleksdir)	Artan postsinaptik hassasiyet, Azalmış nörotransmitter aktivitesi nedeniyle reseptör upregülasyonu
3	1-4 hafta	Hiperrefleksi	Akson destekli sinaps büyümesi (Artan nörotrofin aktivitesi, Artan sinaptik büyümeye izin verir Artan internöron büyümesi Spinal nöronlarda geri kazanılan plato potansiyelleri)
4	1-12 ay	Hiperrefleksi, Spastisite	Uzun aksonlarda sinaps büyümesi

açıklamak için iki mekanizma öne sürülmüştür: birincisi iki sinaptik büyüme periyodu - aksonal senteze bağlı erken bulgular ve sonraki büyüme periyodu. İkincisi Golgi tendon organı refleksi gibi disinaptik gerilme refleks yolları, motonöronlar monosinaptik 1a afferentlerine göre tercihen hiper-uyarılabilirler (29).

Kaynaklar

- Ko HY. Revisit Spinal Shock: Pattern of Reflex Evolution during Spinal Shock. *Korean J Neurotrauma*. 2018; 14(2): 47-54.
- Hall M. Second Memoir on some principles of the pathology of the nervous system. *Med Chir Trans*. 1840; 23: 121-67.
- Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014; 52(2): 110-6.
- Ziu E, Mesfin FB. Spinal Shock. 2022 Mar 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Calancie B, Broton JG, Klose KJ, Traad M, Difini J, Ayyar DR. Evidence that alterations in presynaptic inhibition contribute to segmental hypo- and hyperexcitability after spinal cord injury in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993; 89(3): 177-86.
- Leis AA, Kronenberg MF, Stětárová I, Paske WC, Stokić DS. Spinal motoneuron excitability after acute spinal cord injury in humans. *Neurology*. 1996; 47(1): 231-7.
- Simpson RK Jr, Robertson CS, Goodman JC. Glycine: an important potential component of spinal shock. *Neurochem Res*. 1993; 18(8): 887-92.
- Simpson RK Jr, Robertson CS, Goodman JC. The role of glycine in spinal shock. *J Spinal Cord Med*. 1996; 19(4): 215-24.
- Rington CS. The integrative action of the nervous system. London, UK: New Haven Yale University Press, 1920.
- Bach-y-Rita P, Illis LS. Spinal shock: possible role of receptor plasticity and non synaptic transmission. *Paraplegia*. 1993; 31(2): 82-7.
- Calancie B, Molano MR, Broton JG. Tendon reflexes for predicting movement recovery after acute spinal cord injury in humans. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115(10): 2350-63.
- Atkinson PP, Atkinson JL. Spinal shock. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71(4): 384-9.
- Nacimiento W, Noth J. What, if anything, is spinal shock? *Arch Neurol*. 1999; 56(8): 1033-5.
- Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*. 2001; 26(24 Suppl): S2-12.
- Biering-Sørensen F, Biering-Sørensen T, Liu N,

- Malmqvist L, Wecht JM, Krassioukov A. Alterations in cardiac autonomic control in spinal cord injury. *Auton Neurosci*. 2018; 209: 4-18.
16. Pierrot-Deseilligny E, David B. *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Spinal and Corticospinal Mechanisms of Movement*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
 17. Stack B, Sims A. The relationship between posture and equilibrium and the auriculotemporal nerve in patients with disturbed gait and balance. *Cranio*. 2009 Oct;27(4):248-60.
 18. Konrad HR, Girard M, Helfert R. Balance and aging. *The Laryngoscope*. 1999; 109(9): 1454-1460.
 19. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord*. 2004; 42(7): 383-95.
 20. Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Enhanced neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery with D-amphetamine therapy after neocortical infarction in rats. *Stroke*. 1998; 29(11): 2381-2395.
 21. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5(2): 97-107.
 22. Ehlers MD. Activity level controls postsynaptic composition and signaling via the ubiquitin-proteasome system. *Nat Neurosci*. 2003; 6(3): 231-42.
 23. Grossman SD, Wolfe BB, Yasuda RP, Wrathall JR. Changes in NMDA receptor subunit expression in response to contusive spinal cord injury. *J Neurochem*. 2000; 75(1): 174-84.
 24. Basura GJ, Zhou SY, Walker PD, Goshgarian HG. Distribution of serotonin 2A and 2C receptor mRNA expression in the cervical ventral horn and phrenic motoneurons following spinal cord hemisection. *Exp Neurol*. 2001; 169(2): 255-63.
 25. Zhou Y, Wang Y, Abdelhady M, Mourad MS, Hassouna MM. Change of vanilloid receptor 1 following neuromodulation in rats with spinal cord injury. *J Surg Res*. 2002; 107(1): 140-4.
 26. Ikeda O, Murakami M, Ino H, Yamazaki M, Nemoto T, Koda M, Nakayama C, Moriya H. Acute up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression resulting from experimentally induced injury in the rat spinal cord. *Acta Neuropathol*. 2001; 102(3): 239-45.
 27. Widenfalk J, Lundströmer K, Jubran M, Brene S, Olson L. Neurotrophic factors and receptors in the immature and adult spinal cord after mechanical injury or kainic acid. *J Neurosci*. 2001; 21(10): 3457-75.
 28. Sayenko DG, Masani K, Alizadeh-Meghbrazi M, Popovic MR, Craven BC. Acute effects of whole body vibration during passive standing on soleus H-reflex in subjects with and without spinal cord injury. *Neurosci Lett*. 2010; 482(1): 66-70.
 29. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord*. 2004; 42(7): 383-95.

Beyin Sapı ve Beyin Sapı Seviyesi Üzerindeki Hastalıklar

21

Bedriye Müge Kaynar, Senad Kalkan

Giriş

İdrar kontrolünün altında yatan karmaşık mekanizmanın düzgün çalışabilmesi santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sisteminin (PSS) uyumlu bir şekilde çalışabilmesine bağlıdır. SSS'nin mesane ve sfinkter kontrolü pontin işeme merkezi (PMC) tarafından koordine edilir. Mesaneden gelen afferent uyarılar PMC ulaşır ve daha yüksek serebral merkezler tarafından işeme veya idrarını tutma refleksinin başlatılması yönünde kontrol edilir. Ancak bu merkezler arasındaki bağlantılar, ne zaman ve ne kadar süreyle aktif hale gelecekleri, korteksin idrar çıkmayı nasıl etkilediği hala belirsizdir.

Bu bölümde beyin sapı ve üzerindeki hastalıklar incelenmiş olup, bunların işeme merkezi üzerine yaptıkları hasar sonucu oluşan klinik etkileri özetlenmiştir.

1) Serebrovasküler Olay (SVO-İnme)

Dünya genelinde 65 yaş üstü kişilerde inme prevalansı %4,6-7,3 arasındadır. İnme sonrası kognitif bozukluklar, motor bozukluklar ve işeme bozuklukları gibi önemli morbiditeler görülmektedir(1).

İnmenin hemen ardından görülen üriner semptom akut üriner retansiyondur(2). İnme sonrası hastaların %25'i yeni gelişen işeme semptomu gösterir. Bunlardan en sık görüleni urge inkontinans (%83), daha sonra retansiyon (%12) ve ani sıkışma-sık idrara gitme (%5) şeklindedir. Hastaların inme sonrası oluşan üriner şikayetleri zaman içerisinde düzelmeye gösterebilmektedir. Bunun yanında SVO sonrası akut dönemde görülen mesane disfonksiyonu inmenin kötü gidişatını öngörmede güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (3).

Tedavide konservatif yaklaşım olarak satli işeme ve pelvik taban egzersizleri önerilebilir. İlaç kullanımında kognitif fonksiyonları etkilemeyecek ilaçlar tercih edilmeye çalışılmalıdır. Bu açıdan antimuskarinik yerine beta-3 reseptör agonisti kullanımı teorik olarak daha doğru olsa da klinikte aradaki farkı gösterecek yeterli çalışma yoktur. Mesanesini boşaltmakta zorlanan hastalara temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) veya sürekli üretral kateter kullanımı önerilebilir(1).

2) Parkinson Hastalığı (PH)

Parkinson Hastalığı esas olarak substantia nigradaki dopaminerjik nöronları etkileyen ve hareket bozukluğuyla karakterize bir hastalıktır. Parkinsonizm olarak adlandırılan Parkinson hastalığının klasik bulguları tremor, rijidite ve bradikinezidir. Motor semptomlar dışında nöropsikiyatrik bozukluklar, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyonlar da görülebilir(1). Mesane disfonksiyonu, en sık görülen otonomik disfonksiyonlardan biridir. Motor semptomların aksine mesane fonksiyon bozukluğu levodopaya yanıtız olabilir, bu da Parkinson hastalığında mesane disfonksiyonunun kompleks bir patofizyoloji ile oluştuğunu düşündürmektedir (4).

Parkinson hastalığında üriner depolama semptomları hastaların %57-83'ünde görülürken, işeme semptomları %17-27'sinde görülmektedir. En sık görülen semptomlar nokturi(>%60), ani sıkışma (%33-54), sık idrara çıkma (%16-36) şeklindedir. Fakat Parkinson hastalığında uyku bozuklukları görülebildiğinden nokturiyi tam olarak değerlendirmek zordur(5). Üriner inkontinans erkek hastaların %25'inde, kadın hastaların ise %28'inde

görölmektedir (6).

Parkinson hastalarının ürodinamik çalışmalarında depolama fazında azalmış mesane kapasitesi ile birlikte detrüsör aşırı aktivitesi gözlenmektedir (%45-93). Basınç-akım çalışmasında erkeklerin %40'ında, kadınların ise %66'sında azalmış detrüsör basıncı gözlenmektedir. Bu bulgulara rağmen Parkinson hastalarında artmış rezidü idrar görülmesi nadirdir (1).

Üriner semptomlara levodopanın etkisinin olmaması nedeniyle tedavide antikolinergik ilaçlar ve beta-3 adrenerjik reseptör agonistleri kullanılabilir. Bunun yanı sıra yeni çalışmalarda derin beyin stimülasyonunun ve mesaneye botulinum toksini uygulamasının da şikayetlerde azalma sağladığı gösterilmiştir(1).

3) Multipl Sistem Atrofisi (MSA)

MSA, ilk olarak 1969'da Graham ve Oppenheimer tarafından ekstrapiramidal, serebellar ve otonomik yolları etkileyen, sebebi bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlanmıştır(4). 1989'da ise bu hastalarda glial hücrelerin sitoplazmalarında biriken inklüzyon cisimleri keşfedilmiştir. İmmunhistokimyasal çalışmalarda MSA'nın inklüzyon cisimciklerinin ubiquitin, tau ve alfa-sinüklein pozitif olduğu ve hücre iskeletinde yaptıkları değişikliklerle nörodejenerasyona neden oldukları gösterilmiştir(1).

MSA tanısı için otonomik disfonksiyon olması şarttır. Bu otonomik disfonksiyon, postural hipotansiyon (sistolik basıncın >30 mmHg ya da diastolik basıncın >15 mmHg düşmesi) veya üriner disfonksiyon (üriner inkontinans ya da mesanenin tam boşaltılama-

ması, erektil disfonksiyon) şeklinde kendini gösterebilir. Bunun yanı sıra tanı için levodopaya zayıf yanıt veren parkinsonizm veya se-rebellar disfonksiyon da otonomik disfonksiyona eşlik etmektedir(1).

Eretil disfonksiyon (ED) erkeklerde genellikle hastalığın ilk semptomudur fakat ED'nin ilerleyen yaşlarda birçok nedeni olabileceği için düşük spesiviteye sahiptir. Fakat hastada ED görülmemesi bizi MSA tanısının uzaklaştırabilir(7).

MSA hastalarında görülen üriner sistem semptomları; gündüz idrara sık çıkma (kadınlarda %45, erkeklerde %43), nokturi (%65, %69), ani sıkışma (%69), urge inkontinans (%75, %66), işemenin başlatılmasında zorlanma (%62, %73), idrar akımında zayıflama (%71, %81) şeklindedir. Ayrıca hastaların %47'sinden fazlasında 100ml'nin üzerinde post-miksiyonel rezidü görülmektedir(8).

MSA hastalarının %60'ı motor semptomlardan önce veya eş zamanlı olarak üriner semptomlar göstermektedir. Bu sebeple hastalar genellikle erken dönemde ilk başvurularını üroloji kliniğine yapmaktadır. Hastaların üriner şikayetleri fazla olduğundan bazı hastalar obstrüksiyon düşünülerek opere edilebilmektedir fakat operasyon sonrası şikayetlerde azalma geçicidir veya hiç yoktur(1).

Ürodinamik çalışmada dolmuş fazında mesane aşırı aktivitesi (%33-100) ve yetersiz eksternal sfinkter gevşemesi(%33) görülebilir. Basınç-akım çalışmasında işeme esnasında düşük mesane kontraktilesi (kadınlarda %71, erkeklerde %63) gözlenebilir. Bunun yanı sıra bazı hastaların basınç-akım çalışmaları MSA hastalarının yaklaşık %47'sinde gözlenen detrusör-sfinkter dissinerjisi nedeniyle

obstruktif paternde görülebilir. Sempatik innervasyon kaybına bağlı olarak videoüro-dinamide açık mesane boynu(intrinsik sfinkter yetmezliği) görülebilir. Somatik innervasyon kaybı nedeniyle ise EMG'de çizgili sfinkter denervasyonu görülebilir(4).

MSA ilerleyici bir hastalık olduğundan bu hastalarda obstrüksiyon tanısıyla gereksiz cerrahilerden kaçınmak önemlidir. Üriner sistem semptomları açısından semptomatik tedaviler uygulanabilir. Yüksek rezidülü hastalarda Temiz aralıklı kateterizasyon(TAK), nokturi için desmopressin, ani sıkışma ve sık idrara çıkma için antikolinerjikler, işeme zorluğu içinse alfa blokerler kullanılabilir(1).

4) Demans

Demans fonksiyonel ve kognitif becerilerde bozulmayla giden, progresif, nörodejeneratif bir hastalıktır. Birçok sebebe bağlı olarak gelişebilmekte olup en sık görülen demans şekli vakaların %80'ini oluşturan Alzheimer Hastalığıdır(1). Demansta en sık görülen üriner sistem disfonksiyonu idrar inkontinansıdır. Demas hastası olan kadınların %60, erkeklerin ise %50'sinde idrar inkontinansı gözlenmektedir. İleri yaşlarda görülen üriner sistem problemlerinin birçok sebebi olabileceğinden demansa bağlı olup olmadığını net olarak ayırmak zordur. Fakat yapılan bir çalışmada aynı yaş grubunda demans hastalarının demansı olmayan kişilere göre 3 kat daha fazla üriner inkontinans şikayeti olduğu gösterilmiştir(9).

Tedavide davranışsal terapi ve antimuskarinik ilaçlar fayda sağlayabilmektedir. Fakat Alzheimer gibi etyolojisinde kortikal koliner-

jik kayıp olan hastalıklarda antimuskarinik ilaçların kullanılmasından kaçınılmalıdır(1).

5) Travmatik Beyin Hasarı

Travmatik beyin hasarı birçok medikal problemle birlikte üriner sistem disfonksiyonlarına da yol açabilir. Bu durumda en sık görülen disfonksiyon aşırı aktif mesanedir (%50-62). Üriner retansiyon hastaların %8'inde görülebilir. Ponstaki işeme merkezinin üzerindeki lezyonlarda sfinkter fonksiyonunda etkilenme beklenmez iken işeme merkezinin altındaki lezyonlarda detrüsr-sfinkter dissinerjisi görülebilir(10).

6) Beyin Tümörü

Beyin tümörleri özellikle frontal lob yerleşimli ise üriner disfonksiyona sebep olabilmektedir. Üriner disfonksiyon çoğunlukla frontal lob sendromunun (sosyal uyum ve davranışta belirgin değişiklikler ile karakterize) bir parçası olarak görülürken nadiren kişilik bozukluğu olmadan da görülebilir. Üriner disfonksiyon özellikle sık idrara sıkışma ve ani sıkışma şeklinde kendini gösterir fakat inkontinans da sıklıkla bu semptomlara eşlik edebilir(11).

7) Serebral Palsi(SP)

Serebral palsi, doğum öncesinde, doğum sırasında veya sonrasında beynin hasar görmesinden kaynaklanan, ilerleyici olmayan bir hastalıktır. SP hastalarının %55,5'i üriner sistem disfonksiyonu göstermektedir. En sık görülen disfonksiyon ise üriner inkontinanstır. Bunun yanında sık idrara çıkma ve ani sıkışma da sık görülebilen semptomlardır. Boşaltma

semptomları ise depolama semptomlarına göre daha az görülmektedir. SP hastalarında yapılan ürodinamik çalışmaların ise ortalama %84,5'i anormal bulunmuştur. En sık gözlenen ürodinamik anomali ise nörojenik detrüsr aşırı aktivitesidir (%59)(12).

8) Normal Basınçlı Hidrosefali

Normal basınçlı hidrosefali, beyin-omurilik sıvısı artışı olmaksızın görülen ventrikülo-megali ile ilişkilendirilen; yürüme bozukluğu, bilişsel gerileme ve idrar kaçırma ile karakterize bir sendromdur. Üriner disfonksiyon genellikle sık idrara çıkma ve üriner inkontinans olarak kendini göstermektedir. Ürodinamik olarak detrüsr aşırı aktivitesi sıklıkla gözlenirken bu hastalarda aynı zamanda işeme fazında azalmış akım hızı ve artmış post-miksiyonel rezidü görülebilmektedir. Ventriküloperitoneal şant operasyonu sonrası semptomlarda azalma görülebilir(13).

Kaynalar

1. Liao, L., & Madersbacher, H. (2019). *Neurourology theory and Practice*. Springer Netherlands.
2. Lee HS, Choi JG, Shin JH. Urological disturbance and its neuroanatomical correlate in patients with chronic brainstem stroke. *NeuroUrol Urodyn*. 2017 Jan;36(1):136-141. doi: 10.1002/nau.22889
3. Pettersen R, Wyller TB. Prognostic significance of micturition disturbances after acute stroke. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Dec;54(12):1878-84
4. Dmochowski, R., & Heesakkers, J. (2018). *Neuro-Urology*. Springer Nature.
5. Yeo, L., Singh, R., Gundeti, M. et al. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol* 44, 415–424 (2012)
6. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*. 2001 Sep 17;92(1-2):76-85

7. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71:67
8. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009 May 15;24(7):972-8
9. Grant RL, Drennan VM, Rait G, Petersen I, Iliffe S. First diagnosis and management of incontinence in older people with and without dementia in primary care: a cohort study using The Health Improvement Network primary care database. *PLoS Med*. 2013 Aug;10(8):e1001505
10. Giannantoni A, Silvestro D, Siracusano S, Azicnuda E, D'Ippolito M, Rigon J, Sabatini U, Bini V, Formisano R. Urologic dysfunction and neurologic outcome in coma survivors after severe traumatic brain injury in the postacute and chronic phase. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Jul;92(7):1134-8
11. Maurice-Williams RS. Micturition symptoms in frontal tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 Apr;37(4):431-6
12. Samijn B, Van Laecke E, Renson C, Hoebeke P, Plasschaert F, Vande Walle J, Van den Broeck C. Lower urinary tract symptoms and urodynamic findings in children and adults with cerebral palsy: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2017 Mar;36(3):541-549
13. Aruga S, Kuwana N, Shiroki Y, Takahashi S, Samejima N, Watanabe A, Seki Y, Igawa Y, Homma Y. Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*. 2018 Mar;37(3):1053-1059

Spinal Kordu Tutan Hastalıklar

22

Ahmet Keleş, Vahit Güzelburç

1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS) çoğunlukla 20 ila 50 yaş arası yetişkinlerde ve kadınlarda iki kat daha fazla görülen bir hastalıktır. Uluslararası Multipl Skleroz Federasyonu 2016 yılında dünya çapında 2,3 milyon kişinin MS hastası olduğunu tahmin etmektedir. Yaygın semptomlar arasında optik sinir disfonksiyonu, piramidal sistem anormallikleri (hiperrefleksi), ataksi, bağırsak disfonksiyonu, nörojenik mesane ve bağırsak ve cinsel işlev bozukluğu yer alır. Primer ve sekonder progresif MS ağırlıklı olarak spinal hastalıklardır ve aktiviteleri alt üriner sistem (AÜS) fonksiyonunu etkiler. MS genellikle ilerleyici bir hastalıktır, bu nedenle sık takip ve yeniden değerlendirme gerektirir. Hastalığın sebebinin net olmamasına rağmen, immün sistem aracılı olduğu ve beyin ve omurilikte nöral demiyelinizasyon ile karakterize olduğu düşünülmektedir; genel olarak aksonal koruma ile karakterizedir. Demiyelinizan süreç en yaygın olarak servikal kordun lateral kortikospinal (piramidal) ve

retikülospinal kolonlarını içerir. Bu nedenle AÜS disfonksiyonu ve sfinkter disfonksiyonunun bu kadar yaygın olması şaşırtıcı değildir.

MS hastalarında miksiyonun supraspinal nöral kontrolü bir grup kadında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar, nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (DAA) olanlarda DAA olmayanlara kıyasla bilateral orta ve sağ inferior frontal girus ve beyin sapında aktivasyon olduğunu göstermiştir. MS'li hastalarda alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) görülme sıklığı değişkenlik gösterir ve omurilik tutulumu ve alt ekstremitelerdeki piramidal semptomların derecesi ile ilişkilidir. Detrusor kas disfonksiyonunun tipi, fonksiyonel olarak lezyonun merkezi sinir sistemi lokalizasyonu ile ilişkilidir. DAA olan hastaların subkortikal beyaz cevherde demiyelinizan plaklara sahip olma olasılığı daha yüksekken, omurilik ve poststaki plaklar sırasıyla detrüssör-sfinkter dissinerjisi (DSD) ve detrusor yetersizliği ile DAA'ya neden olur. Bununla birlikte, MS

komplikasyonları için kullanılan bazı ilaçların (örneğin opiatlar ve trisiklik antidepresanlar) yanı sıra bilişsel bozukluk, hareket kabiliyetinde azalma ve genel zayıflama (genellikle fonksiyonel inkontinansa yol açar) gibi hastalıkla ilgili çeşitli diğer faktörler de AÜS disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. Anatomik mesane çıkışı obstrüksiyonu, gerçek stres inkontinansı ve idrar yolu enfeksiyonları gibi klasik ürolojik durumlar da MS hastalarında AÜSS'nin olası nedenleri açısından araştırılmalıdır.

SS şüphesiz yaşam kalitesinin bozulmasına katkıda bulunabilir. Hassas bireylerin fiziksel ve sosyal aktivitelerini sınırlayabilir, artan utanç düzeyi ile izolasyon ve depresyona neden olabilir. Nokturi, uyku kalitesini düşürerek MS hastalarının yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte, üriner inkontinans MS hastalarının günlük yaşamlarını olumsuz etkileyen ana faktörlerden biri olmaya devam ederken, bakım maliyetinde de önemli bir rol oynamaktadır; MS hastalarının %70'i üriner inkontinansın yaşamlarını kötüleştirdiğini bildirmiştir. Son olarak, AÜSS'den kaynaklanan rahatsızlığın hastaların engellilik durumuyla güçlü bir negatif ilişki gösterdiğini ve yürüeyen hastalar için tekerlekli sandalyeye mahkum olanlara kıyasla daha rahatsız edici olduğunu göz önünde bulundurulmalıdır.

Günümüzde, MS'li hastaların üriner sistem şikayetlerinin yönetimi konusunda fikir birliği yoktur ve yönetim çoğunlukla semptomatik ve ürodinamik bulgulara dayanmaktadır. Ürodinamik çalışmalar MS hastalarının ürolojik değerlendirmesinde bir köşe taşıdır ve üst üriner sistem bozukluğu riski yüksek olan tüm hastalarda önerilmektedir. MS has-

taalarında böbrek yetmezliği riski, spinal cord travmalı veya spina bifida hastalarına kıyasla oldukça düşüktür. Sonuç olarak, Ürodinami asemptomatik hastalarda veya rutin olarak ilk değerlendirmede kesinlikle endike değildir. Ürodinamik değerlendirme, refrakter AÜSS olan veya konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda endikedir. Ayrıca stres üriner inkontinansı olan kadınlarda ve herhangi bir invaziv tedavi uygulanması planlanan hastalarda da endikedir. DAA, bildirilen serilerde vakaların %34-99'unda kaydedilen MS'de en yaygın ürodinamik bulgudur ve bunların %30-65'inde aynı zamanda DSD de vardır. Dolum sistometrisi sırasında detrusör kasılmasının amplitüdü MS hastalarında nörojenik olmayan DAA'daki kasılmalara kıyasla daha yüksektir. İkinci en yaygın ürodinami bulgusu %25 oranında detrusör yetersizliğidir.

Hastalığın erken döneminde antikolinerjiklerin ve temiz aralıklı katerizasyonun tedavinin temeli olarak kabul edilir. MS ile ilişkili detrusor aşırı aktivitesi için onabotulinum toksin tedavisinin rolü bildirilmiştir. Onabotulinum toksin enjeksiyonu ile baskılanan detrusor aşırı aktivitesi, sosyal kontinans ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabilir. Beş sıklusa kadar süren tedavi dönemlerinde yanıtın stabilitesi ve güvenliği bildirilmiştir.

1.1 Tedavi

MS'li hastalarda AÜS disfonksiyonunun tedavisi ürolog, rehabilitasyon hekimleri, nörologlar, gastroenterologlar, psikiyatristler, hasta temsilcileri, fizyoterapistler ve kontinans hemşirelerini içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bütüncül bir yaklaşım

gereklidir çünkü hastaların ruhsal durumu, çevresel faktörler, engellilik düzeyi, bağırsak semptomları, cinsel işlev bozukluğu ve üriner semptomlar güçlü bir şekilde ilişkilidir. İdrar depolama semptomları sıvı tavsiyeleri, davranışsal değişiklikler, ev adaptasyonu ve farmakoterapi ile yönetilmelidir. Antimuskarinikler MS'de rutin olarak kullanılmaktadır. Bazal serum sodyum seviyesi normale ve tedaviye başlandığında sodyum seviyeleri erken kontrol edilirse noktüri desmopressin ile yönetilebilir. Birçok hastada depolama fonksiyonu, post-void residüel ile mücadele etmek için aralıklı kendi kendine kateterizasyon uygulanarak iyileştirilir. El becerisi ve gövde kontrolü (denge) genellikle yeterince korunduğundan ve üretral his genellikle bir miktar azaldığından, aralıklı kendi kendine kateterizasyon MS'de genellikle iyi tolere edilir.

OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) formatındaki BoNT-A, birinci ve ikinci basamak tedaviye yanıt vermeyen veya oral farmakoterapiden tolere edilemeyen yan etkileri olan MS hastalarında inkontinansı hafifletmek için kullanılabilir. BoNT-A hem intradetrusor hem de sfinkterik enjeksiyonlar şeklinde kullanılmıştır. Rijit veya fleksibl sistoskop aracılığıyla intradetrusor BoNT-A uygulaması (genellikle her enjeksiyon bölgesinden 1 cm mesafede supratrigonal olarak verilen 30 enjeksiyon), üriner inkontinans ataklarını önemli ölçüde azaltmakta (%38 tamamen kuru) ve ürodinamik parametreleri (maksimum sistometrik kapasitede artış, ilk istemsiz kasılma sırasındaki hacim ve detrusor uyumu) ve dolayısıyla antikolinerjiklerin birlikte kullanımından bağımsız olarak MS'li hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Bu, artık aralıklı kendi kendine kateterizasyon yapabilen veya kalıcı

bir üriner kateteri kabul edebilen MS hastaları için refrakter mesane problemlerinde nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (NAUSD) 'nun ana tedavisidir.

2. Spinal kord yaralanması

Spinal kord yaralanması (SKY) şiddet eylemleri, motorlu araç, dalış kazaları veya düşmeler, cerrahi onarımlar, enfeksiyon, disk prolapsusu veya diğer nedenlerden kaynaklanan ani ve/veya şiddetli hiperekstansiyona bağlı olarak omurga kolonunun kırılması veya yerinden çıkması sonucunda ortaya çıkabilir. Değişen AÜS ve cinsel fonksiyon sıklıkla SKY'ye ikincil olarak ortaya çıkar ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Spinal kord hasarı olan hastalar ürolojik olarak idrar yolu enfeksiyonu (İYE), sepsis, üriner sistem taşı açısından risk altındadır.

SKY duysal, motor ve otonomik yolları etkileyerek NAÜSD'na yol açabilir. Bu kişiler genellikle yaralanmanın yerine bağlı olarak para ve/veya tetraplejiktir ve erkekler daha sık etkilenmektedir. İlişkili NAÜSD genellikle genel yaşam kalitesini en çok bozan durum olarak değerlendirilmektedir. SKY olan hastalarda işeme bozuklukları yaralanmanın seviyesi, komplet veya inkomplet oluşuna göre değişkenlik gösterir. SKY mesane disfonksiyonuna göre 3 alt başlık altında değerlendirilebilir:

1. Ponsun üzerindeki seviyelerdeki yaralanmalarda suprapontin lezyon,
2. Pons ile sakral kord arasındaki yaralanmalarda suprasakral lezyon,
3. Sakral kord ve altındaki yaralanmalarda infrasakral lezyonlar olarak isimlendirilmektedir.

Sakral spinal kord seviyesinin üzerindeki spinal kord hasarı DAA ile sonuçlanırken sakral lezyonlarda akontraktıl mesane görülür. Akut SKY, idrar depolanmasını ve salınımını kontrol eden normal supraspinal devreleri bozar.

Tipik olarak birkaç hafta süren idrar retansiyonunun spinal şok döneminden sonra, nörojenik DAA gelişir. Elektrofizyolojik veriler, bu DAA'nın omurilikteki sinaptik bağlantıların yeniden düzenlenmesine yanıt olarak ortaya çıkan bir spinal miktürasyon refleksi tarafından aracılık edildiğini ortaya koymaktadır.

Ek olarak, normalde düşük intravezikal basınçlara yanıt vermeyen mesane afferentleri daha mekano duyarlı hale gelir ve DAA'nun gelişmesine yol açar. Normal miktürasyon, hafif miyelinli Aδ afferentlerinin aracılık ettiği bir spinobulbospinal refleks ile ilişkilidir. Bu lifler bazı türlerde mesane afferentlerinin yalnızca %30'unu temsil eder. Aδ lifleri ile karşılaştırıldığında, daha yaygın olan miyelinsiz C lifleri, en azından kedide, idrar kesesinin kademeli olarak şişirilmesine karşı nispeten duysuzdur.

2.2 Suprasakral spinal kord yaralanması

Pontin miksiyon merkezi ile sakral kord arasındaki bağlantıların kesintiye uğramasıyla hem depolama hem boşaltma fonksiyonları bozulabilir. Sakral spinal kordun üzerinde komplet hasarı olan bir hastada karakteristik patern spinal şok evresinden çıkdıktan sonra DAA, düz sfinkter sinerjisi (sempatik çıkışın altındaki lezyonlarda) ve çizgili sfinkter dissinerjisidir. Nörolojik muayenede lezyonun distalindeki iskelet kasında spastisite, hi-

perrefleksif derin tendon refleksleri (DTR) ve anormal plantar yanıtlar görülür. Yüzeysel ve derin duylarda bozulma vardır. Miksiyon sırasında sfinkter ve detrüör arasındaki sfinkterin gevşemesi ve detrüörün kasılmasını sağlayan resiprokal aktivite, pontin miksiyon merkezi tarafından sağlanır. Pontstaki kontrol merkezinden bağlantının kesilmesiyle DSD ortaya çıkar. Çizgili sfinkter dissinerjisinin varlığı, zayıf boşalma ve yüksek detrüör basınçları ile fonksiyonel bir tıkanıklığa neden olur. Nadiren, tamamlanmamış mesane boşalması, zayıf bir şekilde sürdürülen veya olmayan bir detrusor kasılmasından kaynaklanabilir.

2.3 Sakral spinal kord yaralanması

Hasta spinal şoktan kurtulduktan sonra, tipik olarak tam lezyon seviyesinin altında DTR'lerde baskılanma ve değişen derecelerde flask paralizi görülür. Lezyon seviyesinin altında genellikle duyu yoktur. Yüksek veya normal kompliyanslı detrusor arefleksisi yaygın görülen bir durumdur. Bununla birlikte, bazı distal SCI lezyonlarında muhtemelen nöral yolların yeniden düzenlenmesi ve plastisitesini içeren nörolojik desantralizasyona karmaşık bir yanıtı temsil eden bir bulgu olan azalmış kompliyans da gelişebilir,

2.4 İnfrasakral spinal kord yaralanması

İnfrasakral SKY, genellikle kord ve sinir köklerinin hasarlanması ile ortaya çıkar ve genellikle kompliyansı artmış, kasılamayan mesane ile sonuçlanır. Mesanede flask paralizi vardır. Klasik çıkım bulguları olarak kompetan ama yeterli gevşeyemeyen düz sfink-

ter; sabit tonusu devam eden ancak istemli kontrolün olmadığı çizgili sfinkter olduğu görülmektedir. Her iki sfinkterde de kapanma basınçları azalmıştır.

2.5 Tedavi

SKY sonrası NAUSD yönetimi hasta ve klinik açısından önceliklidir, çünkü NAÜSD yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir ve ciddi ikincil komplikasyonlara yol açabilir. NAÜSD'nin yönetimine yönelik kılavuzlar, akut SKY'li hastalara standartlaştırılmış en iyi ürolojik bakımı sağlamayı amaçlamaktadır. NAÜSD 'nun mevcut tıbbi yönetimi, depolama semptomlarının kontrolüne odaklanmıştır. Birden fazla ilaç sınıfı, mesane spastisitesini azaltmanın yanı sıra mesane duvarındaki uyumu iyileştirmek için hareket eder. Antimuskarinik ilaçlar depolama semptomlarının yönetimi için tedavinin temel dayanağıdır. Yeni bir ilaç sınıfı olan β 3-adrenerjik agonistin NAÜSD depolama semptomları üzerine bazı etkinlikleri gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Pannek J: Neuro-urology [Internet]. European Association of Urology. 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/neurourology/>
2. Heesakkers, J., Chapple, C., De Ridder, D., & Farag, F. (Eds.). (2016). Practical Functional Urology. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-25430-2>
3. Phe V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol.* 2016;13(5):275–88.
4. Engeler DS, Meyer D, Abt D, et al: Sacral neuromodulation for the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction caused by multiple sclerosis: a single-centre prospective series, *BMC Urol* 15:105, 2015.
5. Bensmail D, Karam P, Forestier A, Loze JY, Lévy J. Trends in Botulinum Toxin Use among Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Toxins (Basel).* 2023;15(4):280.
6. Jaekel AK, Winterhagen FI, Zeller FL, Butscher AL, Knappe FK, Schmitz F, et al. Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Asymptomatic Patients with Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2022;10(12):3260.
7. Hentzen C, Chesnel C, Teng M, et al. Influence of urodynamic conditions on bladder sensations and detrusor activity in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2022;41(8):1898-1905.
8. Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG: Systematic review of urological followup after spinal cord injury, *J Urol* 2012, 187(2):391–397.
9. Huang YH, Bih LI, Chen GD, et al: Autonomic dysreflexia during urodynamic examinations in patients with suprasacral spinal cord injury, *Arch Phys Med Rehabil* 92:1450–1454, 2011.
10. Cardenas DD, Moore KN, Dannels-McClure A, et al: Intermittent catheterization with a hydrophilic-coated catheter delays urinary tract infections in acute spinal cord injury: a prospective, randomized, multicenter trial, *PM R* 3:408–417, 2011.
11. David BT, Steward O: Deficits in bladder function following spinal cord injury vary depending on the level of the injury, *Exp Neurol* 226:128–135, 2010.

Spinal Kord Distalini Tutan Hastalıkları

23

Gökhan Çil, M. Murat Dinçer

SPİNAL KORD YARALANMASI

Üriner sistem anatomik olarak üst sistem (böbrek ve üreter) ve alt sistem (distal üreterlerin küçük bir bölümü, mesane ve üretra) olarak ikiye ayrılır. Üst üriner sistem, T12-L3 seviyesinde retroperitoneal yerleşimlidir. Böbrekler, çölyak ve mezenterik pleksustan ve splanknik sinirlerden gelen efferent ve afferent liflerden oluşan renal pleksus tarafından innerve edilir. Üreterler, T12-L2'den bir üreterik pleksus tarafından innerve edilir ve S2-S4'ten parasempatik innervasyon alır. Mesane, yaklaşık 6 yaşına kadar intraabdominal yerleşimlidir, bu yaştan sonra pelvis içinde yer alır. Dahili bir üretral sfinkter, idrarın mesaneden üretraya istemsiz akışını kontrol eder (1). Sempatik sinir sistemi (SSS) innervasyonu, mesane boynundaki adrenerjik reseptörlerin ve detrüör kasındaki B3 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla mesanenin dolmasına ve detrüörün gevşemesine neden olan hipogastrik sinir ile T10-L2'den kaynaklanır

(2). Mesanedeki parasempatik sinir sistemi (PSS) aktivitesine, S2-S4'ten çıkan pelvik splanknik sinirler aracılık eder ve esas olarak detrüör M3 kolinerjik reseptörleri üzerindeki etkisi nedeniyle mesanenin boşalmasına yardımcı olur (3,4). Normal bir işemenin sağlanabilmesi için pontin işeme merkezi, sakral spinal kord ve alt üriner sistem arasında koordineli bir iletişimin olması gerekir. Pontin işeme merkezi ponsta bulunur ve detrüör ve iç üretral sfinkter kasları üzerinde supraspinal kontrolü sürdürerek detrüör kasının kasılmasına ve iç üretral sfinkter gevşemesini sağlar. Bununla birlikte, beynin frontal korteksi, pontin işeme merkezi üzerinde inhibisyon etkisi gösterir ve işemeye başlanana kadar mesanenin dolmasına izin verir. Mesane dolduğunda, detrüör kasındaki Aδ gerilmesi ve C ağrı reseptörleri, afferent pelvik sinir yoluyla sakral omuriliğe S2-S4 seviyesinde yavaş sinyaller gönderir. Bu sinyaller, mesanenin dolduğunu beyne bildirmek için pontin işeme merkezi ve beyindeki daha

yüksek kortikal yapılara iletilir (3). Frontal korteks pontin işeme merkezi üzerindeki tonik inhibisyonunu kaldırır. Pontin işeme merkezi, işeme refleksi üzerindeki inhibisyonunu kaldırarak, mesane boynunun ve iç üretral sfinkterin gevşemesini sağlar ayrıca detrüsör kasının kasılmasını sağlayarak işemeyi başlatmış olur (4). Spinal kord yaralanmaları (SKY) lezyonun seviyesine göre suprasakral, mix tip veya sakral/infrasakral olarak tanımlanabilir. Suprasakral SKY'de, sakral refleks arki ve pontin işeme merkezi sağlam kalır, ancak SKY, üst motor nöron (UMN) lezyonu nedeniyle esas olarak sakral işeme refleksi arkını engelleyerek aralarındaki iletişime engel olur. Detrüsör, eksternal üretral sfinkter gibi hiperrefleksik hale gelir ve detrüsör sfinkter dissinerjisine (DSD) ve detrüsör içinde çok yüksek basınçlara yol açarak üst üriner sistemde hasar gelişmesine neden olabilir (5). Hem kord hem de kauda ekuina içeren konus medullaris sendromu gibi karışık bir SKY'de, sakral işeme refleksinin suprasakral disinhibisyonu meydana gelebilir veya işeme refleksi için gerekli olan sakral köklerin hasar görmesi nedeniyle ortadan kalkabilir; her iki durum da üriner inkontinansa yol açabilir (6). Sakral/infrasakral SKY'de, alt motor nöronlar hasar görür ve pontin işeme merkezi hasar görmezken işeme refleksi arkı kesintiye uğrar, bu da arefleksif bir detrüsör kasına ve flask dış üretral sfinktere yol açar. Nörojenik mesanenin tanısı ve yönetimi, SKY'nin düzeyine göre değişir. Ancak benzer SKY seviyelerine sahip hastaların bile farklı semptomlara sahip olabileceği unutulmamalıdır (7). SKY olan hastaları değerlendirirken öncelikle işeme sonrası rezidü, mesane günlüğü, ped testi, üroflowmetri, idrar tahlili, böbrek fonksiyon

testleri gibi invazif olmayan testleri yapmak gerekir. Seçilmiş hastalarda 3 günlük mesane günlüğü mesane hacmi, idrar kaçırma ve sıklığının yanı sıra otonomik disrefleks epizodları dahil olmak üzere semptomların doğru değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Benzer şekilde ped testi idrar kaçırmayı belirlemek ve ölçmek için invazif olmayan, ucuz bir araçtır (8). Üriner ultrason işeme sonrası rezidü hacmini belirlemek için ayrıca üst üriner sistem disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir. Üst sistem bozuklukları olmaksızın hidroüreter veya hidronefrozu gösteren bir ultrason, mesanenin depolama basınçlarının çok yüksek olduğunu gösterebilir (9). İnvazif test olarak yapılan ürodinami, detrüsör kasının ve işeme basınçlarının değerlendirilmesi dahil olmak üzere alt sistem fonksiyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar. Mesane divertikülleri, veziköüreteral reflü, mesane çıkışı obstrüksiyonu gibi anatomik değerlendirme sağlamak için floroskopik görüntülerle birleştirilebilir. Ürodinamik test, mesane kompliansının azalması, DSD ve mesane çıkım obstrüksiyonu gibi hastayı üst sistem hasarına yatkın hale getiren durumların teşhisinde kritik öneme sahiptir (7). Ürodinami, SKY'den sonraki üç ay içinde yapılmalıdır. Altta yatan patolojinin genellikle işeme refleksinin inhibisyonunun kaybı olduğu suprasakral SKY'de, bu durum ürodinamide detrüsör aşırı aktivitesi görünürken, sakral/infrasakral yaralanmada detrüsör kası büyük olasılıkla atonik olacaktır (10).

Üretrosistoskopi, eşlik eden hematürisi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE), şüpheli anatomik anomalisi veya taşları olan, ancak rutin olarak tarama veya sürveyans olarak yapılmayan nörojenik alt üriner sis-

tem disfonksiyonu olan kişilerde yapılmalıdır (7). Nörojenik mesane hastalığının yönetiminde böbrek fonksiyonlarının bozulmasını önlemek çok önemlidir. Tekrarlayan komplike idrar yolu enfeksiyonları, ciddi böbrek hastalıklarına ilerleyebilir (12). Temiz aralıklı kateterizasyonun (TAK), kalıcı uzun süreli yabancı cisim kullanımını içermediğinden ve daha doğal mesane dolup ve işeme döngülerine izin verdiğinden hem kalıcı üreteral katatere hem de suprapubik kataterde kıyasla İYE'leri önlemede en iyi uygulama olarak kabul edilir (13). SKY hastalarında nörojenik mesanenin tedavisinde çeşitli oral tedaviler kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan ilaç grubu, antikolinergik ajanlardır (8). Asetilkolini inhibe ederek mesane kasılmaları da inhibe ederler. İnkontinans, idrar sıkışma ve sıklık semptomlarını iyileştirebilirler (14). Alfa adrenerjik antagonistler, mesane boynunu gevşeterek ve çıkış direncini azaltarak etki ederler. Mirabegron, aşırı aktif mesaneleri etkili bir şekilde tedavi etmek için kullanılan bir β_3 adrenerjik agonistidir. β_3 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, azaltılmış basınçla detrusör gevşemesine ve dolayısıyla mesane depolamasının iyileştirilmesine neden olur. Kalp hızı ve kan basıncında hafif bir artış ile ilişkilidir ve şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda önerilmez (15). Vibegron, tek başına veya tolterodin gibi bir antimuskarinik ajanla kombinasyon halinde aşırı aktif mesaneyi kontrol etmede etkili olduğu gösterilen daha yeni bir β_3 adrenerjik agonistidir (16). Botulinum toksini Clostridium botulinum tarafından üretilir ve asetilkolin salınımını azaltarak nöromüsküler kavşaktaki sinaptik aktiviteyi bloke eder. Botulinum toksininin (tipik olarak onabotulinumtoxinA veya Botox®, Allergan

USA, Inc., Madison, NJ, ABD) mesane duvarına enjeksiyonu, aşırı aktif mesane ve inkontinansı tedavi etmek için detrusör kasını gevşetmede oldukça etkilidir (17). Minimal invaziv tedaviler başarısız olduğunda nörojenik mesanenin cerrahi tedavisi gerekebilir. Öncelikle depolama disfonksiyonu olan hastalar için augmentasyon ameliyatı bir seçenek olabilir. İşeme disfonksiyonu semptomları olanlar için eksternal üretral sfinkter insizyonu ve transüretral prostat rezeksiyonu ayrıca iki durumda da sakral nöromodülasyon ve üriner diversiyon düşünülebilir (18). Sakral nöromodülasyon, elektrodun ekstradural olarak yerleştirildiği bir yöntemdir. Diğer tedavi seçeneklerinde başarısız olan hastalarda bir seçenek olabilir. Mesane büyütme ameliyatları yüksek mesane basınçları ve oral tedavilere dirençli düşük detrusör kompliansı olan hastalarda kullanılır. Genellikle apendiks vezikostomi (Mitrofanoff) veya ileal vezikostomi (Monti) olarak kateterize edilebilir bir stoma oluşturulmasıyla birleştirilir (19). Cerrahiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar arasında anastomoz kaçağı, İYE, bağırsak tıkanıklığı ve ileus yer alır (20). Bozulmuş böbrek fonksiyonu olan ya da kataterizasyon yapamayacak hastalarda inkontinan üriner diversiyon prosedürü uygulanabilir (21). İleal konduit, kutanöz üreterostomi, ileovezikostomi ve üreteroileostomi dahil olmak üzere çeşitli inkontinan üriner diversiyon türleri vardır (20).

MULTIPL SKLEROZ

Multipl skleroz (MS), kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen otoimmün enflamatuar bir hastalıktır (22). Semptomlar ge-

nellikle 25-30 yaşlarında başlar ve bireylerin %50'si 15 yıl içerisinde yürüyemez hale gelir (23). Hastalarda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) lezyonun yerine değişiklik gösterir (24). En sık görülen AÜSS detrusör aşırı aktivitesine bağlı olarak gelişen depolama semptomları ve ani idrar kaçırmasıdır (25). Ayrıca hastaların %34-79'u detrusor sfinkter dissinerjisi'ne (DSD) sekonder olarak etkilenir ve bu hastaların %25'inde üriner retansiyon gelişir (26). MS'nin süresi ve ne kadar ilerlediği ayrıca hastanın fiziksel engel derecesi AÜSS'nin ne kadar etkileneceğini gösteren iki ana faktördür (24). MS hastası için en sık hastaneye yatış sebebi AÜSS ile ilgili komplikasyonlardır (27). İdrar yolu enfeksiyonları MS'li hastaların %30'unda gözlenir, bunun en sık sebebi artmış rezidü miktarı ve kullanılan kateterlerdir (kalıcı ya da aralıklı). MS hastalarının ürolojik değerlendirmesinde, özellikle dirençli AÜSS olan veya konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastalara ürodinami mutlaka yapılmalıdır (24). Detrusör aşırı aktivitesi, MS'deki en yaygın ürodinamik bulgudur ve bunların %30-65'inde ayrıca DSD vardır (28). Bu hasta grubuna günlük 1,5-2,5 L sıvı alması önerilerek kabızlığın şiddetlenmesine yol açabilecek dehidratasyondan korunmalıdır. Kafein alımı günde 100 mg'ın altında olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Kafein kısıtlaması, ani sıkışma hissinin ve işeme sıklığının azalmasına katkıda bulunabilir (29).

MS hastalığında ilaç tedavisinin amacı, detrusör aşırı aktivitesini azaltarak depolama semptomlarını ve DSD'yi iyileştirerek işeme semptomlarını azaltmaktır. Antimuskarinikler AÜSS'li MS hastalarında birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (29). Oral veya intranasal olarak kullanılan sentetik bir va-

zopressin analogu olan desmopressin, MS hastalarında ilk 6-8 saat içinde noktüriyi, idrar sıklığını ve üriner inkontinans ataklarını önemli ölçüde azaltabilir (30). Tedavinin en yaygın yan etkileri hiponatremi, buna bağlı sıvı retansiyonu (%0-8) ve baş ağrısıdır (%3-4). OnabotulinumtoksinA (BOTOX®) formatındaki BoNT-A, birinci ve ikinci basamak tedaviye yanıt vermeyen veya ilacı tolere edilemeyen MS hastalarında inkontinansı hafifletmek için 2012'den beri ruhsatlandırılmıştır (27). BoNT-A hem intradetrüsör hem de sfinkterik enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Tibial sinir stimülasyonu (TNS), elektriksel stimülasyon, perkütan (PTNS) veya transkutanöz (TTNS) yaklaşımla iletilebilir. Üriner inkontinans atakları ve noktüri gibi MS ile ilişkili depolama semptomları için etkili bir tedavi seçeneğidir ve aynı zamanda mesane kapasitesi, maksimum akış hızı ve PVR gibi ürodinamik parametreleri de iyileştirir (31). Transkutanöz tibial sinir stimülasyonu, MS hastalarının nörojenik AÜSS için alternatif, minimal invaziv ve uygun maliyetli bir tedavi seçeneği olabilir; idrar sıklığını, acil sıkışma hissini ve üriner inkontinansı azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir (32). Sakral nöromodülasyon (SNM), MS'li hastalarda kullanımını destekleyen sınırlı veri ve düşük kanıt düzeyi sonuçları vardır; ancak yayınlanmış çalışmalar, bu bireyler arasında AÜS semptomlarında iyileşme (idrara çıkma sıklığı, üriner inkontinans atakları sayısında azalma) göstermiştir (33). Konservatif tedavinin başarısız olduğu, hastanın TAK uygulayamadığı veya sepsis, fistül, böbrek yetmezliği ve şiddetli üriner inkontinans gibi ciddi komplikasyonların meydana geldiği MS hastalarında cerrahi bir terapötik seçenektir (27). Augmentasyon

sistoplasti, aralıklı kataterizasyon uygulayabilen bireylerde en invaziv cerrahi yaklaşımdır (34). Kutanöz kontinan üriner diversiyon, üretra yoluyla aralıklı kataterizasyon yapamayan hastalarda tedavi seçeneği olabilir (27). İleal kondüit, kuadriplejili, el becerisi kısıtlı veya MS hastalığının son evresi ve komplike AÜSS veya üriner inkontinans nedeniyle aralıklı kataterizasyon yapamayan ciddi kognitif bozukluğu olan hastalarda terapötik bir yaklaşım oluşturabilir (34). Post miksoyonal rezidü (PMR) miktarı 100 mL 'nin üzerinde olan MS hastalarında temiz aralıklı kataterizasyon (TAK) kullanılması önerilir (35). TAK kullanımı ile üriner sistem enfeksiyonları ve üriner inkontinans azalır ayrıca yaşam kalitesinin iyileşmesine yardımcı olur (36). Son olarak, bazı MS hastalarında PMR, indoramin gibi selektif alfa 1-adrenerjik reseptör antagonist veya günlük olarak tadalafil kullanımı ile azaltılabilir (36). Günlük tadalafil kullanımı ayrıca MS'li genç erkeklerde hem erektil disfonksiyonun hem de AÜSS iyileşmesine neden olabilir (37).

SPİNA BİFİDA

Spina bifida (SB) bir veya birkaç vertebral füzyon eksikliğini içerir ve nöral tüp defektlerinin kaudal grubu altında sınıflandırılır (38). Cerrahi tedavi sonrası, alt üriner sistem (AÜS) disfonksiyonu, işeme sonrası yüksek rezidü idrar, yüksek basınçlı işeme ve üriner inkontinans sıkça görülür (39). Buna karşılık, hafif SB insidansı belirsizliğini koruyor. Bu vakaların çoğu asemptomatiktir ve tesadüfen bel ağrısı sebebiyle araştırılırken tanı alırlar (39). Bu durumlarda, AÜS disfonksiyonu geç çocuklukta veya erişkinlikte nokturnal enü-

rezisten, üriner retansiyona kadar değişen bir aralıkta ortaya çıkabilir (40). Ürodinami AÜS işlevini değerlendirmek, nörojenik mesanenin tanımlanması ve doğrulanması için en güvenli yöntemdir (41). Detrüsör-sfinkter dissinerjisi'ne (DSD) bağlı olarak yüksek basınçlı işeme, vezikoüretal reflü, hidronefroz ve böbrek yetmezliğine yol açabilir (42). Temiz aralıklı kataterizasyon (TAK), yüksek basınçlı işeme ve yüksek rezidüye bağlı olarak gelişen böbrek hasarını önlemek amacıyla kullanılır (43). SB'de AÜS disfonksiyonunun tedavisinde hem dolum hem de işeme bozukluklarının tedavisinde TAK ile birlikte antikolinerjikler de kullanılabilir (44). Uzun süreli çalışmalar, çocuklarda ve bebeklerde oksibutinin kullanımının güvenli olduğunu ve dolum basıncını düşürmede, mesane kapasitesini artırmada ve böbrek hasarını önlemede etkili olduğunu göstermiştir (45). Botulinum A toksininin intravezikal enjeksiyonunun, detrüsör aşırı aktivitesi, düşük komplians ve yüksek basınçlı işeme tedavisi için TAK ve oksibutinin'e yanıt vermeyen çocuklarda bir seçenek olarak düşünülebilir (46). Mesane kapasitesini artırmak ve üriner diversiyon amacıyla cerrahi yöntemler tercih edilebilir. Bu prosedürler augmentasyon sistoplasti, ureterostomi, vezikostomi, ileal konduit ve ileovesikostomiye içerir (47).

MİYELİT

Miyelit beyinden vücudun geri kalanına verilen normal tepkileri bozabilen spinal kordun enfeksiyonudur. Miyelit, lezyonun seviyesi ve nedenine bağlı olarak birkaç kategoride sınıflandırılır; bununla birlikte, spinal kord'da gelişen herhangi bir enflamatuar duruma

genellikle transvers miyelit denilir (48). Transvers miyelit immün bir sürecin spinal kord'da hasara neden olduğu klinik bir paraenfeksiyöz sendromdur. Bu nedenle etiyojisi viral, bakteriyel, parazitik, tüberküloz veya idiyopatik olabilir (49). Esas olarak merkezi sinir sistemi etkilenmekle birlikte bazı olgularda periferik kısım da tutulabilir (50). İşeme disfonksiyonu bir başlangıç semptomu olarak ortaya çıkabilir. Hastalar depolama sorunları (sıklık, sıkışma, noktüri, inkontinans) veya işeme güçlükleri (zayıf, tam boşaltamama, işeme sonrası damlama, dizüri) şikayetleriyle başvurabilirler. Ürolojik semptomlar, altta yatan patolojiye göre değişkenlik gösterebilir (51). Enfeksiyonla ilişkili nörojenik mesane disfonksiyonlarında azalmış mesane aktivitesi (underaktivite) veya sfinkter aşırı aktivitesine bağlı idrar retansiyonu, genellikle en sık görülen bulgudur (51). Bununla birlikte, tüm ürodinamik değişiklikler geri dönüşümlüdür ve genellikle 4-8 hafta içinde düzelir (52). Aşırı detrüsör aktivitesi, transvers miyelopatide en tipik ürodinamik bulgudur (%70) (53). Ürolojik semptomların kısmen veya tamamen giderilebilmesi için sistemik antiviral, antibakteriyel veya antifungal ilaç tedavisinin kullanımı gereklidir (54). Üriner retansiyonun devam ettiği hasta grubuna temiz aralıklı kateterizasyon veya kalıcı kateter kullanımı önerilir.

SPİNAL KORD ENFARKTLARI

Mesanenin normal işlevi merkezi sinir sisteminde farklı düzeylere yerleştirilmiş birkaç sistem tarafından yönetilir (55). En önemlileri serebral korteks (anterior singulat girus), pons ve omurilikte bulunur. Bu sistem

üzerindeki herhangi bir bozulma işeme disfonksiyonuna yol açabilir (55). Genellikle üriner inkontinans, idrar retansiyonu ve ani sıkışmayı içerir. Üriner inkontinans, bunlar arasında en yüksek prevalansa sahip olandır (56). İnme hastalarında ürolojik semptomların prevalansı %11 ile %80 arasında değişmektedir (57). Üriner inkontinans, hastaneye başvuran inme hastalarının üçte birinden fazlasını etkileyen en yaygın inme sekeleridir ve bu hastaların dörtte birinde 1 yıla kadar inkontinans devam etmektedir (58). İnme sonrası gelişen üriner inkontinans, daha yüksek mortalite oranlarının, daha fazla hastane yatışı ihtiyacının güçlü bir göstergesidir (58).

Kaynaklar

1. Benarroch EE. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. Continuum (Minneapolis Minn). 2020 Feb;26(1):12-24.
2. Wecht JM, Krassioukov AV, Alexander M, Handrakis JP, McKenna SL, Kennelly M, et al. International Standards to document Autonomic Function following SCI (ISAFSCI): Second Edition. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2021 Spring;27(2):23-49.
3. Rahman, M.; Siddick, A. Neuroanatomy, Pontine Micturition Center. In StatPearls [Internet]; Updated 9 September 2021; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
4. Matsuo T, Miyata Y, Kakoki K, Yuzuriha M, Asai A, Ohba K, et al. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with α 1-adrenergic receptor blocker monotherapy: prospective analysis of elderly men. BMC Urol. 2016 Jul 29;16(1):45.
5. Dodd, W.; Motwani, K.; Small, C.; Pierre, K.; Patel, D.; Malnik, S, et al. Spinal cord injury and neurogenic lower urinary tract dysfunction: What do we know and where are we going? J. Men's Health 2022, 18, 6.
6. Clark CB, Ragam R, Das AK, Shenot PJ. Management of neurogenic detrusor overactivity. Can J Urol. 2021 Aug;28(S2):33-37.
7. Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, et al. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Diagnosis and Evaluation. J Urol. 2021 Nov;206(5):1097-1105.

8. Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, et al. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Treatment and Follow-up. *J Urol*. 2021 Nov;206(5):1106-1113.
9. Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*. 2000 Oct 1;56(4):565-8.
10. Agrawal M, Joshi M. Urodynamic patterns after traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2015 Mar;38(2):128-33.
11. Ismail S, Karsenty G, Chartier-Kastler E, Cussenot O, Compérat E, Roupřet M, et al. Prevalence, management, and prognosis of bladder cancer in patients with neurogenic bladder: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2018 Apr;37(4):1386-1395.
12. Kinnear N, Barnett D, O'Callaghan M, Horsell K, Gani J, Hennessey D. The impact of catheter-based bladder drainage method on urinary tract infection risk in spinal cord injury and neurogenic bladder: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2020 Feb;39(2):854-862.
13. English SF. Update on voiding dysfunction managed with suprapubic catheterization. *Transl Androl Urol*. 2017 Jul;6(Suppl 2): S180-S185.
14. Madersbacher H, Mürtz G, Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord*. 2013 Jun;51(6):432-41.
15. Suarez O, Osborn D, Kaufman M, Reynolds WS, Dmochowski R. Mirabegron for male lower urinary tract symptoms. *Curr Urol Rep*. 2013 Dec;14(6):580-4.
16. Mitcheson HD, Samanta S, Muldowney K, Pinto CA, Rocha BA, Green S, et al. Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) Administered Once Daily as Monotherapy or Concomitantly with Tolterodine in Patients with an Overactive Bladder: A Multicenter, Phase IIb, Randomized, Double-blind, Controlled Trial. *Eur Urol*. 2019 Feb;75(2):274-282.
17. Tamburro, F.R.; Castellan, P.; Neri, F.; Berardinelli, F.; Bada, M.; Sountoulides, et al. Onabotulinumtoxin-A improves health status and urinary symptoms in subjects with refractory overactive bladder: Real-life experience. *Urologia* 2018, 85, 163–168.
18. Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg DA. Long-term efficacy of repeat incisions of bladder neck/external sphincter in patients with spinal cord injury. *Urology*. 2014 Oct;84(4):940-5.
19. Cendron M, Gearhart JP. The Mitrofanoff principle. Technique and application in continent urinary diversion. *Urol Clin North Am*. 1991 Nov;18(4):615-21. PMID: 1949394.
20. Wyndaele JJ, Birch B, Borau A, Burks F, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, et al. Surgical management of the neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol*. 2018 Oct;36(10):1569-1576.
21. Goetz LL, Cardenas DD, Kennelly M, Bonne Lee BS, Linsenmeyer T, Moser C, et al. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. *Spinal Cord*. 2013 Sep;51(9):700-4.
22. Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2013;40(3):195-210.
23. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919-939.
24. De Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perroin-Verbe B; The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007 Aug;13(7):915-28. 81401.
25. Sadiq A, Brucker BM. Management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients. *Curr Urol Rep*. 2015 Jul;16(7):44.
26. Panicker JN, Fowler CJ. Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015; 130: 371-81.
27. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol*. 2016 May;13(5):275-88.
28. Allio BA, Peterson AC. Urodynamic and physiologic patterns associated with the common causes of neurogenic bladder in adults. *Transl Androl Urol*. 2016 Feb;5(1):31-8.
29. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, et al. UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May;80(5):470-7.
30. Bosma R, Wynia K, Havlíková E, De Keyser J, Middel B. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jul;112(1):1-5.
31. Gobbi C, Digesu GA, Khullar V, El Neil S, Caccia G, Zecca C. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation as an effective treatment of refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: preliminary data from a multicentre, prospective, open label trial. *Mult Scler*. 2011 Dec;17(12):1514-9.
32. De Sèze M, Raibaut P, Gallien P, Even-Schneider A, Denys P, Bonniaud V, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn*. 2011 Mar;30(3):306-11.
33. Chaabane W, Guillotreau J, Castel-Lacanal E, Abu-Anz S, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Sacral

- neuromodulation for treating neurogenic bladder dysfunction: clinical and urodynamic study. *Neuro-urology Urodyn.* 2011 Apr;30(4):547-50.
34. Zachoval R, Pitha J, Medova E, Heracek J, Lukes M, Zalesky M, et al. Augmentation cystoplasty in patients with multiple sclerosis. *Urol Int.* 2003;70(1):21-6; discussion 26.
 35. Vahter L, Zopp I, Kreegipuu M, Kool P, Talvik T, Gross-Paju K. Clean intermittent self-catheterization in persons with multiple sclerosis: the influence of cognitive dysfunction. *Mult Scler.* 2009 Mar;15(3):379-84.
 36. Kornhuber HH, Schütz A. Efficient treatment of neurogenic bladder disorders in multiple sclerosis with initial intermittent catheterization and ultrasound-controlled training. *Eur Neurol.* 1990;30(5):260-7
 37. Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, Tartaglia G, Lenzi A, Inghilleri M, et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2017 Mar;40(3):275-279.
 38. Zerah M, Kulkarni AV. Spinal cord malformations. *Handb Clin Neurol.* 2013; 112: 975-91.
 39. Kroovand RL, Bell W, Hart LJ, Benfield KY. The effect of back closure on detrusor function in neonates with myelomeningocele. *J Urol.* 1990 Aug;144(2 Pt 2):423-5; discussion 443-4.
 40. Ritchey ML, Sinha A, DiPietro MA, Huang C, Flood H, Bloom DA. Significance of spina bifida occulta in children with diurnal enuresis. *J Urol.* 1994 Aug;152(2 Pt 2):815-8.
 41. Drzewiecki BA, Bauer SB. Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance. *J Urol.* 2011 Oct;186(4):1190-7.
 42. van Gool JD, Dik P, de Jong TP. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr.* 2001 Jul;160(7):414-20
 43. Saito M, Kato K, Gotoh M, Kondo A. Lower urinary tract function in myelomeningocele. Long-term follow-up data. 1990 Jan;81(1):75-81.
 44. Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2295-7.
 45. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:717-25.
 46. Kuo YC, Kuo HC. Botulinum toxin injection for lower urinary tract dysfunction. *Int J Urol.* 2013 Jan;20(1):40-55
 47. Wiener JS, Antonelli J, Shea AM, Curtis LH, Schulman KA, Krupski TL, et al. Bladder augmentation versus urinary diversion in patients with spina bifida in the United States. *J Urol.* 2011 Jul;186(1):161-5
 48. Thomas M, Thomas J Jr. Acute transverse myelitis. *J La State Med Soc.* 1997 Feb;149(2):75-7. PMID: 9055531.
 49. Hanus T. Other diseases (transverse myelitis, tropical spastic paraparesis, progressive multi-focal leukoencephalopathy, Lyme's disease). In: Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G, editors. *Textbook of the neurogenic bladder.* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. p. 260-4.
 50. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. *Neurol Clin.* 2013 Feb;31(1):79-138.
 51. Broseta E, Osca JM, Morera J, Martinez-Agullo E, Jimenez-Cruz JF. Urological manifestations of herpes zoster. *Eur Urol.* 1993;24(2):244-7.
 52. Greenstein A, Matzkin H, Kaver I, Braf Z. Acute urinary retention in herpes genitalis infection. *Urodynamic evaluation.* *Urology.* 1988 May;31(5):453-6.
 53. Imamura A. Studies on neurogenic bladder due to human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy (HAM). 1994 Jul;85(7):1106-15.
 54. Hanus T. Other diseases (transverse myelitis, tropical spastic paraparesis, progressive multi-focal leukoencephalopathy, Lyme's disease). In: Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G, editors. *Textbook of the neurogenic bladder.* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. p. 260-4.
 55. Osborn DJ, Reynolds WS, Dmochowski RR. Cerebrovascular accidents, intracranial tumors, and urologic consequences. In: Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G, editors. *Textbook of the neurogenic bladder.* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. p. 260-4.
 56. Mirabelli-Badenier M, Braunersreuther V, Viviani GL, Dallegri F, Quercioli A, Veneselli E, et al. CC and CXC chemokines are pivotal mediators of cerebral injury in ischaemic stroke. *Thromb Haemost.* 2011 Mar;105(3):409-20.
 57. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology.* 2013;41(3-4):146-55.
 58. Mehdi Z, Birns J, Bhalla A. Post-stroke urinary incontinence. *Int J Clin Pract.* 2013 Nov;67(11):1128-37.

Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonlarına Yol Açan Çeşitli Nörolojik Hastalıklar

24

Ahmet Keleş, Ahmet Karakeçi

Giriş

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (NAÜSD) terimi, mesane, mesane boynu ve / veya sfinkterlerinin nörolojik bir bozuklukla ilişkili anormal fonksiyonunu ifade eder (1). Önceki terminoloji de, bu durumu tanımlamak için yaygın olarak "nörojenik mesane" tanımı kullanılmıştı. Bunun sadece mesane ile sınırlı bir sorun olmadığı anlaşılması ile, NAÜSD artık nörolojik bozukluğu olan hastalarda görülen çeşitli işeme sorunlarını tanımlamak için tercih edilen tanımlamadır (1).

NAÜSD 'lu hastaları tedavi eden klinisyenin tedavi kararları verirken çeşitli faktörleri göz önünde bulundurması gerekir. Hastanın ürolojik semptomlarına ve ürodinamik bulgularına (varsa) ek olarak, alt üriner sistemin

yönetim seçeneklerini etkileyebilecek diğer konular arasında biliş (nörolojik bozukluktan etkilenebilir), el fonksiyonu, nörolojik hastalığın tipi (ilerleyici ve stabil), hareketlilik, bağırsak fonksiyonu / yönetimi ve sosyal ve bakıcı desteği (gerekirse) bulunmaktadır.

1. Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu

Edinsel immün yetmezlik sendromu olarak anılan AIDS, daha önce sağlıklı olan bir kişinin bağışıklık sistemlerinin baskı altına girmesi sonucu, fırsatçı ajanların neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar ve malign lezyonlarla karakterize ölümcül bir hastalıktır. Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu merkezi ve periferik sinir sistemlerini etkileyebilir ve bu nedenle alt üriner sistem

disfonksiyonu semptomlarının ortaya çıkması beklenmedik bir durum değildir.

Diğer birçok koşulda olduğu gibi, bu popülasyonda bu semptomların genel prevalansı konusunda bazı anlaşmazlıklar vardır. AIDS ile ilişkili nörojenik işeme disfonksiyonu, ürolojik semptomların gelişmesinden sonraki 8 ay içinde yaklaşık %40'lık bir mortalite oranı ile kötü bir sonuçla ilişkilidir (1).

2. Şistozomal Miyelopati

Şistozomiyazis tropikal, paraziter bir hastalıktır ve mesane düz kasının infiltrasyonu sonucu mesane boynu tıkanıklığından kaynaklanan alt üriner sistem disfonksiyonuna ve bozulmuş kas kontraktilesine neden olabilir. Ek olarak, granülatöz intratekal kitle veya akut transvers miyelit olarak nadiren omurilik tutulumuna neden olabilir (2).

Gomes ve ark yaptığı çalışmada alt üriner sistem disfonksiyonu nedeniyle sevk edilen şistozomal miyelopati 14 hastanın kayıtlarını incelemiştir. Akut hastalığı olan 5 hastanın 3'ünde retansiyon, 2'sinde inkontinans vardı. Bunlardan üçünde ürodinami uygulanmış. İkisi (1'i retansiyonda, 1'i tereddüt ve inkontinans ile) detrusor arefleksi ve biri (retansiyon ile) detrusor aşırı aktivitesi ve DSD gösterdi (3).

3. Akut Dissemine Ensefalomyelit

Postenfeksiyöz ensefalomyelit olarak da adlandırılan akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), merkezi sinir sisteminde meydana gelen akut, hızlı ilerleyici, otoimmün bir süreçtir. ADEM, önceki bir enfeksiyona veya bağışıklamaya yanıt olarak ortaya çıkan inflamasyonun bir sonucu olarak beyin ve omuri-

likte (ve bazen optik sinirde) demiyelinizasyon ile karakterizedir.

ADEM gelişme riski, bireyin genetiği, bağışıklamaya maruz kalma ve daha açık cilt pigmentasyonu gibi bazı faktörlere bağlıdır (1).

ADEM'in görüntülenmesi, beynin beyaz (örneğin, periventriküler ve subkortikal) ve gri (örneğin, bazal ganglionlar, talamus, korteks) maddesi boyunca tek bir lezyon (örneğin, büyük veya küçük, birleşik veya soliter) veya çoklu lezyonları ortaya çıkarabilir en karakteristik olarak beyinde iki taraflı olarak çoklu, yaygın, asimetrik lezyonlar olarak görülür (4).

ADEM tanısını koyan spesifik bir biyobelirteç veya tanı testi yoktur. Bununla birlikte, bir hastanın daha önce herhangi bir nörolojik disfonksiyon öyküsü olmadan multifokal nörolojik defisitler ile başvurması ile düşünülür. Beyin MRG'sinde bir veya daha fazla demiyelinizan lezyon (supra veya infratentorial) ADEM tanısını daha da destekleyecektir (5). Panicker ve ark yaptığı çalışmada ADEM'li 61 hastanın %33'ünde (n=20) alt üriner sistem semptomu (AÜSS) vardı ve retansiyon 16'sında en sık görülen, bunun 4'ünde idrar kaçırma, 3'ünde urgency ve 2'de frequency izledi. Ürodinamik değerlendirmede 4'ünde detrusor aşırı aktivitesi ve 4'ünde detrusor underaktivitesi mevcuttu. Tedaviden üç ay sonra, 5 hastada kalıcı semptomlar vardı. Pelvik ve pudendal sinirin supra nükleer ve nükleer disfonksiyonunun tiplerinin, bu hastalığı olan hastalarda miktüriyel bozukluklardan birincil derecede sorumlu olduğu ve işeme disfonksiyonunun bu hastalarda çok yaygın olduğu sonucuna varmışlardır (6).

4. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), deri ve sistemik organların bağ dokuları ve küçük damarlarında yaygın inflamatuvar değişikliğin olduğu, otoimmün kökenli bir hastalıktır. Sinir sistemi tutulumu prevalansı %18 ile %75 arasında değişmekte olup, SLE hastalarının %1-3'ünde miyelopati görülmektedir (1)

Klinik olarak alt üriner sistemde irritatif semptomlara, hidronefroza ve obstrüktif üropatilere neden olabilir. 29 SLE'li hastanın videoürodinamik incelemesinde 14 hastada düşük mesane kapasitesi, hipersensitivite ve post miksiyonel rezidü idrarın fazla oluşu gibi anormal bulgular saptanmıştır. Bu hastaların sadece 1'inde inhibe edilemeyen kontraksiyonlar görülmüştür.

SLE'li hastaların yaklaşık %2'sini etkileyen lupus sistiti raporlanmıştır (7). Lupus sistiti, mesane duvarının kalınlaşması ve mesane mukozasının yaygın inflamasyonu ile ilişkili eritem ve hematüri ile karakterizedir. Hastalarda bilateral hidronefroz ve/veya vezikö-ureteral reflü de olabilir. Mesane tutulumunun gastrointestinal şikayetlerle birlikteliği sıktır. Erken tedavi ile hidronefroz ve buna bağlı ortaya çıkacak böbrek yetmezliğinin önüne geçilebilir. Mesane tutulumu sonucu ortaya çıkan lupus sistitin de kortikosteroid tedavisi etkilidir (1).

Yu ve arkadaşları; SLE'li ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada işeme sıklığı, ani sıkışma, noktüri, tam boşalamama, sık idrara çıkma, kesik kesik işeme ve işemeye başlamada güçlük gibi şikayetlerin SLE grubunda daha sık olduğu gözlemlenmiştir (8).

Yirmidokuz SLE'li hastanın videoürodinamik incelemesinde 14 hastada düşük mesane kapasitesi, hipersensitivite ve post miksiyonel rezidü idrarın fazla oluşu gibi anormal bulgular saptanmıştır. Bu hastaların sadece birinde inhibe edilemeyen kontraksiyonlar görülmüştür.

Kaynaklar

1. Wein J, Dmochowski R. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. Campbell-Walsh Uroloji. Alan J. Wein, MD, PhD (Hon), FACS, Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Alan W. Partin, MD, PhD and Craig A. Peters, MD (eds). Elsevier Inc, 11th ed. Philadelphia: 2016; 1911-1946
2. Razdan S, Vlachiotes JD, Edelstein RA, Krane RJ, Siroky MB. Schistosomal myelopathy as a cause of neurogenic bladder dysfunction. Urology. 1997; 49: 777-80.
3. Gomes Casavechia MT, de Melo GAN, Da Silva Fernandes ACB, De Castro KR, Pedrosa RB, Da Silva Santos T, Teixeira JJV. Systematic review and meta-analysis on Schistosoma mansoni infection prevalence, and associated risk factors in Brazil. Parasitology. 2018 Jul;145(8):1000-1014
4. Kawanaka Y, Ando K, Ishikura R, Katsuura T, Wakata Y, Kodama H, et al. Delayed appearance of transient hyperintensity foci on T1-weighted magnetic resonance imaging in acute disseminated encephalomyelitis. Jpn J Radiol. 2019; 37: 277-282.
5. Codjia P, Ayrignac X, Carra-Dalliere C, Cohen M, Charif M, Lippi A, et al. Multiple sclerosis with atypical MRI presentation: Results of a nationwide multicenter study in 57 consecutive cases. Mult Scler Relat Disord. 2019; 28: 109-116
6. Panicker JN, Nagaraja D, Kovoor JM, Nair KP, Subbakrishna DK. Lower urinary tract dysfunction in acute disseminated encephalomyelitis. Mult Scler 2009; 15: 1118-22.
7. Koch K, Tikly M. Spectrum of cutaneous lupus erythematosus in South Africans with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2019; 28: 1021-1026.
8. Hong-Jeng Y, Wei-Chai L, Kuang-Lun L, Mao-Yuan C, Cheng-Yuan C, Jun C. Voiding dysfunction in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism 2004; 50: 166-72.

Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi

25

Nahide Kerim, Mithat Ekşi

Tanım

İşeme birkaç fazdan oluşan koordine nöromusküler bir refleksdir. Normal mesane, idrari viskoelastik özelliğiyle düşük basınçlı şekilde depolar. Yeterli dolum ile işeme hissiyatı ortaya çıktığında, detrüsör ve üretralsfinkter çizgili kaslarının koordine çalışması ile istemli işeme gerçekleşir. Detrüsör parasempatik ve sempatik sinirlerle innerve olur. İnternal üretral sfinkter mesane boynu ve üretra arasında düz kaslardan oluşmuş olup otonomik kontrol altındadır. Mesane idrarla dolarken, sempatik aktivasyon iç sfinkteri kasar ve mesane boynunu kapatır. Üretral basınç, sırasıyla hipogastrik ve pudental sinir yoluyla iç ve dış sfinkterlerin uyarılmasıyla progresif şekilde artar. Bu "koruma refleksi" olarak bilinir. Eksternal üretral sfinkter (EUS) ise çizgili kaslardan oluşur ve istemli kontrol altında olup sakral somatik sinirler ile innerve olur (Onuf'un çekirdeğinde S2-S4). İşeme dürtüsü meydana geldiğinde, orta beyin ve prefrontal korteksin inhibitör etkisi azalır ve koruma refleksi, spinobulbospinal yollar yoluyla pons

işeme merkezi tarafından bastırılır. Sempatik sinir sisteminin inhibisyonu, Onuf nükleusun ve pudental sinirin uyarılmasında azalma meydana getirir. Sonuç olarak eksternal üretral sfinkter gevşer, üretral basınçlar düşer, detrüsör basıncı artar, mesane boynu ve üretra açılır ardından işeme gerçekleşir (1,2).

Sfinkter dissinerjisi, mesane çıkımındaki çizgili sfinkter ya da düz sfinkterde istemsiz kasılma olması ya da yeterli gevşeme olmamasıdır. Detrüsör sfinkter dissinerjisi, aksi belirtilmediği sürece çizgili sfinkter dissinerjisi anlamını taşır ve DSD veya DESD olarak kısaltılabilir(3).

DSD, detrüsör kontraksiyonu ile birlikte ve uygunsuz istemsiz üretral sfinkter kontraksiyonu ile görülen, değişken alt üriner sistem semptomları içeren ürodinamik terimdir (4).

DSD genellikle artmış sfinkter basıncını yenmek için yüksek detrüsör basınçlarının oluşmasına sebep olur. Zamanla mesane kompliyansının bozulmasına ve üst üriner sistem hasarına sebep olabilecek yüksek basınçlı obstrüktif işeme paterni oluşur (5). DSD pontin işeme merkezi (PİM) ve sakralspinal-

kord (Onuf'snükleus) seviyeleri arasında nörolojik bir anomali olduğunda ortaya çıkar. Bu anomali nedeniyle spinal koruma refleksi devre dışı kalır, Onuf'snükleusunda oluşan hatalı uyarılma sonucunda sfinkter, detrüsör ile eş zamanlı olarak kasılır (3).

Sınıflama

Blavias ve arkadaşları üç tip DSD tanımlamışlardır. Tip 1'de eş zamanlı detrüsör kontraksiyonu ve sfinkter kasılması meydana gelir. Detrüsör kontraksiyonunun en tepede olduğu noktada sfinkter aniden gevşer ve obstrüktif olmayan bir işeme biçimi görülür. Tip 2'de detrüsör kontraksiyonu süresince çizgili sfinkterde sporadik kontraksiyonlar görülür. Tip 3'te detrüsör kontraksiyonu esnasında artıp azalan biçimde (kreşendo-dekreşendo) sfinkter kontraksiyonu ve çıkım obstrüksiyonu görülür (6). Schurch tarafından yapılan bir çalışmada spinal kord yaralanması sonrası nörolojik durum ve DSD tipi arasında kurulan ilişkiye göre tam olmayan duysal ve motor lezyonu olanlarda genel olarak Tip 1 DSD; tam duysal ve motor lezyonu olanlarda Tip 2 ve Tip 3 DSD tespit edilmiştir (7). Weld ve arkadaşları sürekli ve intermittan olarak 2 tip olacak şekilde DSD'yi sınıflandırmayı tercih etmekle birlikte DSD tipinin klinik öneminin anlamlı olmadığını çünkü her iki tip de komplikasyonları azaltmak için ürodinamik gözetim ve uygun tedaviye gerek duyulduğunu belirtmişlerdir (8). Ayrıca hasarın tipi ve seviyesi arasında anlamlı ilişki olmadığı, devamlı DSD'ninkomplet hasarla daha ilişkili olduğu saptanmıştır (3).

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Detrüsör sfinkter dissinerjisinin, suprasakral omuriliğin nörolojik lezyonlarından kaynaklandığına inanılmaktadır. Lezyonlar, omurilik yaralanması (travmatik), miyelodisplazi, multipl skleroz, nöral tüp defektleri, spina bifida ve spinal disrafizm gibi konjenital anomaliler, inme, omurilik enfeksiyonları ve transversmiyelit nedeniyle olabilir. Spinalkord yaralanmaları, spina bifida ve multipl skleroz, DSD ile en sık ilişkilendirilen nörolojik durumlar arasındadır. Ancak, DSD'nin kesin insidansı tam olarak bilinmemektedir ve birçok nörolojik hastalıkta görülebilir. Spinal kord yaralanmaları genellikle daha genç yaş gruplarını etkiler ve belirgin bir erkek üstünlüğü vardır (9). Suprasakral omurilik yaralanması olan hastaların büyük bir kısmında (%75) detrüsör sfinkter dissinerjisi görülürken, multipl sklerozlu hastaların yaklaşık %35'i ürodinamik testlerde DSD'ye sahip olacaktır. Aynı şekilde, spina bifidalı bebeklerin de yaklaşık yarısında DSD mevcuttur (10,11). Hidronefroz ve renal bozulma, sürekli ve yüksek detrüsör basınçları (40 cm su üzerinde) ile ilişkilidir ve bu durum genellikle DSD'de yükselmiş bir detrüsör sızıntı noktası basıncını temsil eder. (12) Bu nedenle, DSD'nin doğru bir şekilde teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi, ilerleyici böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği riskini azaltmak için önemlidir (13,14).

Şikayetler ve Bulgular

DSD'li hastalar genellikle alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvururlar ve sıklıkla işeme ve/veya depolama ile ilgili şikayetleri mevcuttur. Semptomlar genellikle intermittan işeme, kronik üriner etansiyon

ve düzensiz küçük hacimli işeme veya ilişkili bir işeme hissi olmaksızın idrar kaçırmayı (refleks inkontinans) içerir. Nörolojik semptomlar baskın olabilir. DSD, yalnızca merkezi sinir sistemini etkileyen bazı nörolojik bozukluklar varsa bulunabilir (2). Değerlendirmenin asıl hedefi, mesane disfonksiyona ilişkin doğru bir tanı koymak ve altta yatan neden ile ilişkili komplikasyonları belirlemektir. Teşhis için ilk adımda benzer semptomları içeren yaygın nedenleri dışlamak gerekir. Bu sebepten alt üriner sistem semptomları araştırılmalıdır. İYE şüphesi varsa idrar kültürü yapılmalıdır. Serum elektrolitlerinin yanı sıra üre ve kreatinin de ölçülmelidir. 24 saatlik işeme günlüğü, işeme disfonksiyonunu yorumlamaya yardımcı olur. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tarama görüntülemesi hidronefroz, reflü, üriner taş ve işeme sonrası rezidüel idrar hacimlerinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir ancak özellikle DSD'nin teşhis edilmesinde etkileri yoktur. DSD tanısı elektromiyografi (EMG), işeme sistoüretrogramı, video ürodinami veya üretral basınç profili ölçümleri yoluyla floroskopili veya floroskopsiz bir ürodinamik çalışma ile konur. Bu çalışmalarını etkileyebilecek herhangi bir üretral darlığı ekarte etmek için genellikle sistoskopi önerilir (15). EMG ile DSD tanısı, Valsalva veya Crede manevralarının yokluğunda, bir detrüsör kasılması sırasında artmış EMG sfinkter aktivitesinin bulunmasını gerektirir. Tipik işeme sistoüretrogramı bulguları, mesane boyunun ve proksimal üretranın işeme sırasında eksternal üriner sfinkter seviyesine kadar dilatasyonu ile birlikte dolum sırasında kapalı bir mesane boyununu içerir (2). Zeminde bir nörolojik hastalık tanısı olmadan, pelvik taban kaslarında yeterli gevşemenin olmaması ise disfonksiyonel işeme olarak tanımlanır.

Bu hastalarda işeme sırasında periüretal çizgili kasın istemsiz olarak aralıklı kasılması nedeniyle aralıklı ve/veya dalgalı bir idrar akış hızı vardır (16). Semptomlar ve bulgular; uzamış işeme süresi, duraksama, aralıklı işeme, idrar yaparken zorlanma, tekrarlayan sistitler, idrar kaçırmaya, sık idrara çıkma, işeme sırasında ağrı, anal rahatsızlık ve hatta bazı durumlarda vezikoüretalreflü olabilir (17).

Tedavi

Klinisyenler ve hastalar tedaviye başlamadan önce tedavinin birincil hedefleri üzerinde anlaşmalıdır. Böbrek fonksiyonunu korumak, hasta güvenliğini artırmak ve yaşam kalitesini artırmak öncelik verilmesi gereken üç tipik hedefdir. Genel olarak DSD tedavisine başlamanın spesifik hedefleri, yüksek intravezikal basınç olmadan yeterli depolama ve mesane boşalmasını sağlamak, üst üriner sistemi korumak, enfeksiyonları kontrol etmek ve sosyal olarak kabul edilebilirliği sağlamaktır (2). Uygun tedavi yapılmadığında erkek hastaların %50'sinden fazlasında ciddi komplikasyonlar gelişir. Vezikoüretalreflü (VUR), üst üriner sistemde bozulma, taş hastalığı, ürosepsis ve üreterovezikal obstrüksiyon ortaya çıkabilir. Kadınlarda bu komplikasyonlara çok daha az rastlanır. Bunun nedeni muhtemelen oluşan detrüsör basıncının daha düşük olmasıdır. Blavias'ın iplendirmesine göre; Tip 1 DSD'de kalıcı reflü, hidronefroz ya da otonomik disrefleksi olmadığı sürece sadece izlem yeterlidir. Tip 2 ve 3'te ise genellikle tedavi gerekir. Tedavi başarısının değerlendirilmesinde Kim ve arkadaşları (18), mesane idrar kaçırmaya basıncının (DLPP) 40 cmH₂O'dan yüksek olmasını en azından sfinkterotomi için bir başarısızlık kriteri ola-

rak kullanmışlar, bu hastalarda üst üriner sistem hasarının ve kalıcı DSD'nin önemli oranda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu kriter diğer tedavi alternatifleri için de kullanılabilir. DSD tedavisi anormal sfinkter aktivitesini ortadan kaldırmak ya da önemli oranda azaltmak ya da bir şekilde sorun ortadan kaldırılamasa bile çözüm getirmeye yönelik olarak planlanır (3).

Farmakoterapi tek başına DSD'nin tedavisinde görece sınırlıdır, büyük başarı sağlanamamıştır(19,3). Tamsulosin gibi alfa blokerler, post miksiyonel rezidüel hacimleri azaltmada ve işeme hacimlerini artırmada bir miktar fayda göstermiştir(20). Diazepam ayrıca tek başına veya alfa-blokerlerle birlikte kullanılmıştır ve makul başarıya dair notlar olsa da kullanımını haklı gösterecek kontrollü çalışmalar yoktur. Oral baklofen uzun süredir iskelet kası spastisitesi için kullanılmaktadır ancak kan-beyin bariyerini iyi geçememektedir ve bu yüzden direkt intratekal uygulanmadığı sürece DSD üzerinde çok az etkisi vardır. Uzun vadeli veya randomize çalışmalar olmamasına ve intratekal uygulamanın invaziv olmasına rağmen, bunun DSD'de faydalı olduğu gösterilmiştir (21,22,23,24). Nitrik oksit donörleri (gliseriltrinitrat), benzodiazepinler ve dantrolen sodyum dahil olmak üzere başka farmakoterapiler de denenmiştir ancak şu anda hiçbiri önerilmemektedir. DSD için intravezikal oksibutin de kullanılmıştır. Mesane depolama kapasitesini artırırken teorik olarak engellenmeyen kasılmaları azaltır. Ağızdan alındığında yararlı bir yardımcı gibi görünse de, şu anda intravesikal kullanımını desteklemek için yeterli klinik veri veya çalışma yoktur(25).

Temiz Aralıklı Katater kullanımı (TAK), detrüsör kontraksiyonlarını ve basınçlarını azaltmak için gerektiğinde antimuskariniklerle

uygun şekilde kombine edildiğinde, DSD için en başarılı ve yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemidir. Ancak bu modalite her hasta için uygun olmayabilir. TAK tedavisi, dissinerjik sfinktere rağmen mesanenin boşaltılmasına izin verirken, antimuskarinik tedavi detrüsör basıncını düşürür ve kasılmaları en aza indirir (4). Antimuskariniklerin yan etkileri göz kuruluğu, ağız kuruluğu, kabızlık, mide bulantısı, baş ağrısı ve bilişsel etkileri içerir. Tedavinin hidronefrozu azaltma üzerindeki etkinliğin USG ile kontrol edilebilir. Kalıcı kateterler, özellikle suprapubik tüpler, hastaların kendine kateterizasyon yapamadığı durumlarda önerilir (26,27). Fakat enfeksiyon, üriner sistem taşı, skuamözmetaplazi gibi komplikasyonları sebebiyle rutin olarak önerilmemelidir.

Sakral nöromodülasyon, DSD tedavisinde çok yararlı olabilir, ancak randomize ve uzun süreli çalışmalar eksiktir. Ortalama detrüsör işeme basınçlarını düşürürken mesane fonksiyonunu iyileştirebildiği ve bazı deneysel omurilik yaralanmalı hayvan modellerinde detrüsör sfinkter dissinerjisinin gelişmesini engellediği görülmektedir (28).

Konservatif tedaviler başarısız olduğunda, üretraya veya mesaneye botulinum toksini enjeksiyonları makul bir birincil tedavi stratejisi gibi görünmektedir. Sistoskopik olarak veya transperineal USG yoluyla doğrudan sfinkter kasına enjekte edildiğinde, tedavinin 2 ila 13 ay arasında bildirilen bir süre ile etkili olduğu görülmektedir (29,30,31). Tekrarlayan enjeksiyonlar gerekir. Tedavinin etkinliği yüksektir ve çok az yan etki bildirilmiştir (32,33,34). Teknik, sfinkterindorsal kısmına saat 9, 12 ve 3 pozisyonları arasında toplam 100 ünite botulinum toksin A kullanılarak 2 ila 4 enjeksiyonu içerir. Toksinin etkisini göstermesi 24 ila 48 saat sürer

de presinaptik zara bağlanması geri dönüşümsüzdür ve uzun süreli bir felç oluşturur (35,36). Yakın tarihli bir sistematik derleme, sınırlı kanıt olması nedeniyle, botulinum toksin A enjeksiyonlarının etkinliğini değerlendiren gelecekteki randomize kontrollü çalışmaların optimal doz ve enjeksiyon şekli hakkındaki belirsizliği ele alması gerektiği sonucuna varmıştır (37). Avrupa Üroloji 2022 yılı Rehberlerinde MS veya spinal kord hasarlı hastalarda antimuskarinik tedavi etkisiz ise nörojenik detrüsör aşırı aktivitesini azaltmak için botulinum enjeksiyonu güçlü öneri olarak önerilmektedir.

Balon dilatasyonu ve üretral stentler (geçici ve kalıcı) gibi minimal invaziv teknikler güvenli ve etkili görünmektedir ancak uzun vadeli veriler eksiktir. Bu stentlerin geri dönüşümlü olması bir avantaj gibi gözükmeyle birlikte uzun vadede ciddi oranda migrasyon ve mesane boynu obstrüksiyonu gibi komplikasyonların gelişebildiği, çıkarılması için komplike cerrahlere gerek olabileceği bildirilmektedir. (38,39)

Tarihsel olarak, eksternal sfinkterotomi (dış sfinkterin saat 12 pozisyonunda terapötik yıkımı) standart tedaviydi. Otonomik disrefleksi rezolüsyonunda, hidronefroz, tekrarlayan İYE, detrüsör basıncının azaltılmasında, PVR ve VUR tedavisi için etkili bir teknik olduğu gösterilmiştir. Bu prosedür geri dönüşümsüzdür ve prezervatif katater kullanabilen erkekler ile sınırlı olmalıdır. Kademelinsizyon ile üretranın kapanma fonksiyonunu tamamen kaybetmeden mesane çıkım direnci azaltılabilir (40,41,42). Ancak bu kontrol edilemeyen inkontinans, tekrarlayan enfeksiyonlar ve epididimit, taşlar, üretraldivertikül, mesane boynu stenozu, darlıklar, kanama, erektil disfonksiyon, kalıcı hidronefroz ve tekrarlayan epididimit gibi önemli

komplikasyonlarla ilişkili olabilir (2). Birçok hastada sfinkterotominin düzenli aralıklarla tekrarlanması gerekir (43). Detrüsör basıncının 40 cmH₂O altına düşmesi başarı kriteri olarak değerlendirilmiştir.

Başka hiçbir tedavi yöntemi başarılı olmadığına, üst üriner sistemin korunması ve hastanın yaşam kalitesini artırmak için ünerdiversiyon düşünülmelidir (44).

Takip

Yüksek riskli hastalarda üst üriner sistem düzenli aralıklarla, yaklaşık 6 ayda bir USG ile kontrol edilmelidir. Bu hastalarda her yıl düzenli fizik muayene ve idrar tahlili yapılmalıdır (45,46). MS hastalarında Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalasına (EDDS) göre daha yüksek skorlar, üst üriner sistem disfonksiyonu için risk faktörleri ile ilişkilidir (47). Tanı için temel olarak ürodinamik çalışma yapılmalı ve yüksek riskli hastalarda takip sırasında daha sık tekrarlanmalıdır (45,46).

Kaynaklar

1. Klausner AP, Steers WD. The neurogenic bladder: an update with management strategies for primary care physicians. *MedClin North Am* 2011, 95: 111-20. [Cross Ref]
2. Feloney MP, Leslie SW. Bladder Sphincter Dyssynergia. [Updated 2022 Nov 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
3. Campbell-Walsch. (2014). Campbell-Walsch Üroloji (10. baskı, 3. cilt) (s. 1805, 1937-1938). Güneş Tıp Kitapevleri.
4. Stoffel JT. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis, and treatment strategies. *Transl Androl Urol.* 2016 Feb;5(1):127-35. [PMC free-article] [PubMed]
5. Nitti VW, Brucker BM: Urodynamic and videourodynamic evaluation of the lower urinary tract. In: Wein A, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA (eds): *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed, Vol. 3. Elsevier, 2016, pp. 1718-1742

6. Blaivas JG, Chaikin DC, Chancellor MB, et al. Detrusor-external sphincter dyssynergia. *J Urol* 1981;125:542-4.
7. Schurch B, Schmid DM, Karsenty G, Reitz A. Can neurologic examination predict type of detrusor sphincter-dyssynergia in patients with spinal cord injury? *Urology* 2005; 65: 243-246.
8. Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patient with posttraumatic spinal cord injury. *Urology* 2000; 56: 565-568.
9. Hamid R, Averbek MA, Chiang H, Garcia A, Al Mousa RT, Oh SJ, Patel A, Plata M, Del Popolo G. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol.* 2018 Oct;36(10):1517-1527. [PubMed]
10. Al Dandan HB, Coote S, McClurg D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J MS Care.* 2020 Mar-Apr;22(2):91-99. [PMC freearticle] [PubMed]
11. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, Colodny AH, Retik AB. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA.* 1984 Aug 03;252(5):650-2. [PubMed]
12. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol.* 1981 Aug;126(2):205-9. [PubMed]
13. Bacsu CD, Chan L, Tse V. Diagnosing detrusor sphincter dyssynergia in the neurological patient. *BJU Int.* 2012 Apr;109 Suppl 3:31-4. [PubMed]
14. Killorin W, Gray M, Bennett JK, Green BG. The value of urodynamic sand bladder management in predicting upper urinary tract complications in male spinal cord injury patients. *Paraplegia.* 1992 Jun;30(6):437-41. [PubMed]
15. McAninch JW, Lue TF. (2021) Smith ve Tanagho Genel Üroloji (19.baskı) (s.495). Güneş Tıp Kitapevleri.
16. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al: The standard disation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standard disationsub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61(1):37-49.
17. Amarenco G, Ismael SS, Soler JM: Dyssynergic sphincter. In: Corcos J, Ginsberg DA, Karsenty G (eds): *Textbook of the Neurogenic Bladder.* CRC Press, New York, 2016
18. Choi HK, Cho K, Lee H, Kim KS. MR imaging in intersexuality. *Radiographics* 1998; 18: 83–91.
19. Ahmed HU, Shergill IS, Arya M, Shah PJ. Management of detrusor-external sphincter dyssynergia. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Jul;3(7):368-80. [PubMed]
20. Stankovich Elu, Borisov VV, Demina TL. [Tamsulosin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia of the urinary bladder in patients with multiple sclerosis]. *Urologia.* 2004 Jul-Aug;(4):48-51. [PubMed]
21. Blok BF, Holstege G. Ultra structural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neurosci Lett.* 1997 Feb 07;222(3):195-8. [PubMed]
22. Leyson JF, Martin BF, Sporer A. Baclofen in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1980 Jul;124(1):82-4. [PubMed]
23. Meythaler JM, Steers WD, Tuel SM, Cross LL, Haworth CS. Continuous intrathecal baclofen in spinal cord spasticity. A prospective study. *Am J Phys Med Rehabil.* 1992 Dec;71(6):321-7. [PubMed]
24. Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurourol Urodyn.* 1993;12(2):163-70. [PubMed]
25. Humblet M, Verpoorten C, Christiaens MH, Hirche H, Jansen K, Buyse G, vanGool JD. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: with special reference to age-dependent parameters. *Neurourol Urodyn.* 2015 Apr;34(4):336-42. [PubMed]
26. Feifer A, Corcos J. Contemporary role of suprapubic cystostomy in treatment of neuropathic bladder dysfunction in spinal cord injured patients. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):475-9. [PubMed]
27. Stoffel JT, McGuire EJ. Outcome of urethral closure in patients with neurologic impairment and complete urethral destruction. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(1):19-22. [PubMed]
28. Keller EE, Patras I, Hutu I, Roider K, Sievert KD, Aigner L, Janetschek G, Lusuuardi L, Zimmermann R, Bauer S. Early sacral neuromodulation ameliorates urinary bladder function and structure in complete spinal cord injury minipigs. *Neurourol Urodyn.* 2020 Feb;39(2):586-593. [PMC freearticle] [PubMed]
29. 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 May;139(5):919-22. [PubMed]
30. Gallien P, Reymann JM, Amarenco G, Nicolas B, de Sèze M, Bellissant E. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Dec;76(12):1670-6. [PMC free article] [PubMed]

31. Kuo HC. Therapeutic outcome and quality of life between urethral and detrusor botulinum toxin treatment for patients with spinal cord lesions and detrusor sphincter dyssynergia. *Int J ClinPract*. 2013 Oct;67(10):1044-9. [PubMed]
32. Dykstra, D.D., et al. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double blind study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1990. 71: 24.
33. Schurch, B., et al. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol*, 1996. 155: 1023.
34. Huang, M., et al. Effects of botulinum toxin A injections in spinal cord injury patients with detrusor over activity and detrusor sphincter dyssynergia. *J Rehabil Med*, 2016. 48: 683.
35. Mahfouz W, Corcos J. Management of detrusor external sphincter dyssynergia in neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011 Dec;47(4):639-50.
36. Schurch B, Hodler J, Rodic B. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Oct;63(4):474-6.
37. Utomo, E., et al. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 5: Cd004927.
38. Wilson TS, Lemack GE, Dmochowski RR. Uro Lumestents: lessons learned. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2477-80. [PubMed]
39. Abdul-Rahman A, Ismail S, Hamid R, Shah J. A 20-year follow-up of the mesh wallstent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2010 Nov;106(10):1510-3. [PubMed]
40. Stöhrer, M., et al. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. *Eur Urol Update Series*, 1994. 3: 170. [No abstractavailable].
41. Apostolidis, A., et al., *Neurologic Urinary and Faecal Incontinence*, in *Incontinence 6th Edition*, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2017.
42. Schurch, B., 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.
43. Noll, F., et al. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term-follow-up. *Neurourol Urodyn*, 1995. 14: 351.
44. Apostolidis, A., et al., *Neurologic Urinary and Faecal Incontinence*, in *Incontinence 6th Edition*, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2017.
45. Panicker, J.N., et al. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*, 2015. 14: 720.
46. Abrams, P., et al. A proposed guideline for the urological management of patients with spinal cord injury. *BJU Int*, 2008. 101: 989.
47. Ineichen, B.V., et al. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2017. 1352458517703

Detrusor Underaktivitesi / Akontraktilitesi

26

Erkan Sadioğlu, Ömer Bayrak

Giriş

Detrusor underaktivitesi (DU), Uluslararası Kontinans Derneği güncel terminoloji çalışmalarına (2019) göre; genellikle ürodinamik incelemelerle gösterilmiş detrusor kasılma süresinde kısılma ya da düşük detrusor basıncı ile ortaya çıkan, normal zaman dilimi içerisinde mesanenin tam olarak boşaltılmaması ve/veya mesane boşaltım süresinin uzamasıyla karakterize bir patolojidir (1). 1989 yılında yapılan öncü çalışmalarda DU ilk aşamada erkek ve kadınlarda intraabdominal basıncı arttırmadan mesaneyi yeterli boşaltamama olarak tanımlanmıştır. Sonrasında da ıkınma, üretral obstruksiyon ve detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) olmadan, istemsiz tekrarlayan kontraksiyonlarla mesanenin en az yarısını boşaltmada başarısızlık olarak güncellenmiştir (2,3). Valentino ve arkadaşları ise detrusor underaktivitesini kadınlarda uzamış işeme zamanı ve yüksek miktarda rezidüel idrara sebep olan bozulmuş detru-

sor kontraksiyonları olarak tanımlamışlardır (4). Yapılan çalışmaların sonucunda; bu hastalarda sıklıkla ortaya çıkan semptomların mesane boşaltımındaki aksaklılara bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu problemin temelinde; üriner akım hızının azalması (Qmax), işeme sonrası rezidü idrar (PVR) artışı ve işeme zamanının uzaması gibi inkomplet mesane boşaltım bozukluklarına yol açan faktörler yatmaktadır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın düşünülenden daha yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermiştir. Non-nörojenik alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan hastalarda yapılan basınç akım çalışmalarının sonuçlarına göre; 50 yaşın altındaki erkeklerin %9-28' inde, 70 yaşın üstündekilerin %48' inde DU saptanmıştır. Yaşlı kadın hastalarda ise prevalans %12-45 aralığında değişmektedir. Ayrıca detrusor hiperrefleksisi sonucu kontraktilitesi bozulmuş inkontinanslı hastalarda da bu durum sıklıkla gözlenebilmektedir (5). Etyolojide çok sayıda farklı faktör

rol oynasa da tedavi alternatiflerinin hemen hepsinde alt üriner sistemin tama yakın ve makul sürede boşaltılmasını amaçlanır.

ETYOLOJİ

DU etyolojisinde en büyük pay idiyopatik faktörlere aittir. Sıklıkla yaşlanma sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkmakla birlikte genç hastalarda sebebi tam olarak anlaşılamayan durumlar da mevcuttur. Özellikle mesane çıkım obstrüksiyonları ve diyabet gibi hastalıklar da etyolojide önemli yer tutar. Bunun dışında nörojenik, miyojenik, enfeksiyöz ve iatrojenik çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (6,7). Bu faktörler **Tablo-1**'de özetlenmiştir. Son yıllarda etyolojiye yönelik moleküler düzeyde yapılan çalışmalar da literatürde yerini almaya başlamıştır. Üretelyumdaki olası değişiklikleri irdeleyen bir çalışmada Choe ve arkadaşları ürodinamik olarak DU bulguları saptadıkları 15 erkek hastadan mesane biyopsisi almış ve adenosine triphosphate (ATP) seviyelerinin detrusor kasılmaları normal olan gruba göre daha düşük seyrettiğini gözlemlemiştir. Ayrıca ATP ile "mesane kontraktilite indeksi (BCI)" ve "maksimum akımdaki detrusor

basıncı (Pdet@Qmax)" arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (8). DU olan hastaların üretelyumunun sinyal fonksiyonları açısından incelendiği bir başka çalışmada ise biyopsi materyallerinin incelenmesi sonucunda; E-cadherin, muscarinic receptors 2 / muscarinic receptors 3 ekspresyonu ve endotelial nitrik oksid sentaz düzeylerinde azalma, beta 3-adrenoceptor ekspresyonunda, apoptotik hücrelerde, mast hücrelerinde, purinerjik reseptörlerde (P2X3 receptors) artış olduğu saptanmıştır (9).

TANI

DU tanısını koymak ve standardizasyon sağlamak için kullanılacak en uygun tetkik basınç-akım çalışmasıdır. Qmax'ta saptanan düşüklüğün; mesane çıkım obstrüksiyonuna mı yoksa detrusor kasılmasındaki zayıflamaya mı (DU) bağlı olduğu bu tetkikle ortaya çıkarılır. Detrusor fonksiyonunu değerlendirmek için Abrams tarafından 'mesane kontraktilite indeksi (MKİ)' tanımlanmıştır. Detrusor; Qmax'taki detrusor basıncı (PdetQmax) ile Qmax'ın 5 katının toplanmasıyla (Mesane kontraktilite indeksi=PdetQmax+5Qmax) elde edilen değer 150'nin üzerindeyse kuv-

Tablo 1. DU etyolojisinde en sık rol oynayan faktörler

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	Mesane çıkım obstrüksiyonu DM	Pelvik cerrahiler Radikal prostatektomi Radikal histerektomi	Nörosifiliz Herpes zoster Herpes simplex AIDS

vetli, 100-150 arasıdaysa normal, 100' ün altındaysa zayıf kontraktıl olarak değeriendirilmektedir (10,11). Yine buna benzer çalışmalarda da DU tanısını destekleyen ve aşağıda örneklendirilen farklı tanı koyma kriterleri rapor edilmiştir;

- Fusco ve ark: $P_{det}@Q_{max} \leq 30$ H₂O ve $Q_{max} \leq 12$ ml (erkeklerde) (12),
- Arbabanel ve ark: $P_{det}@Q_{max} < 30$ cm H₂O ve $Q_{max} < 10$ ml (erkeklerde ve kadınlarda) (13),
- Jeong ve ark: $MK_i < 100$ (erkeklerde), $Q_{max} \leq 12$ ve $P_{det}@Q_{max} \leq 10$ H₂O (kadınlarda) (14)

TEDAVİ

Günümüzde DU tedavisi konusunda hala kesin sonuç alınacak, hasta sağlığını anlamlı derecede iyileştirecek ve konforunu arttıracak bir yaklaşım bulunmamaktadır. Tedavide temel amaç, etyolojide hangi faktör olursa olsun alt üriner sistemin boşaltılmasını esas almaktadır. Öncelikli hedef üst üriner sistemi korumak ve hastaların tedavi sürecine katkı ve uyumlarını arttırmak olmalıdır. Bu hasta grubunun en temel problemlerinden biri

tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Etkin mesane boşaltımı bu enfeksiyonların önüne geçilmesi açısından önemli bir faktördür. Ayrıca tedaviye uyum açısından olası yan etkilerin tolere edilebilecek düzeyde olması gerekmektedir. DU tedavi başlıkları; davranış terapileri, temiz aralıklı kateterizasyon, farmakoterapi, sakral sinir stimölasyonu – elektriksel stimölasyon, cerrahi tedaviler, kök hücre ve gen tedavileri olarak sınıflandırılabilir (**Tablo 2**) (7).

DAVRANIş TEDAVİLERİ

DU saptanan ya da hastalık şüphesi olan hastaların erken dönemde asemptomatik olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle tanı konan hastalar belirgin bulgular ortaya çıkmadan önce dahi takip ve tedavi programına alınmalıdır. Özellikle sinir hasarı ve his kaybı ile seyreden bazı hastalıklarda (Ör: diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalıklar...) hastaların üroloji kliniklere başvuruarı gecikmekte ve üst üriner sistemde hasarlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastalar ürodinamik incelemeleri de içerecek şekilde sık tetkik edilmeli; semptomlarda ya da PVR'de

Tablo 2. Detrusor Underaktivitesi Tedavi Seçenekleri

Davranış terapileri Temiz aralıklı kateterizasyon
Farmakoterapi Alfa blokerler Muskarinik reseptör agonistleri (betanekol, karbakol) Kolinesteraz inhibitörleri (distigmin, pridostigmin, neostigmin) Prostaglandin E2 Acotiamide
Sakral sinir stimölasyonu – Elektriksel stimölasyon Diğer Cerrahi Yöntemler
Kök hücre ve gen terapileri

artış tespit edildiği anda gecikmeden tedaviye başlanmalıdır. Bu grup hastalarda işemeyi erteleme eğilimi olduğu için zamanlı işeme, ikili işeme gibi alışkanlıklar kazandırılabilir (15). Ayrıca barsak alışkanlıkları düzenlenmeli, kabızlıktan kaçınılması gerektiği vurgulanmalı, diyet ve medikal tedaviyi içerecek öneriler sunulmalıdır (7).

TEMİZ ARALIKLI KATETERİZASYON

Davranış tedavileri ile yeterli sonuç alınamayan ve ciddi miktarda PVR saptanan hastalara önerilecek en temel tedavi yöntemi temiz aralıklı kateterizasyon (TAK)' dur. Bu yöntem ilk aşamada sıklıkla hasta ve yakınları tarafından tereddütle karşılanırsa da alınacak olumlu sonuçlar konusunda yeterli bilgilendirme ve uygulamanın avantajlarının anlatılması hasta uyumu açısından önem taşımaktadır. Genellikle erişkin hastalarda 12-16 Fr boyutlarında kateter kullanılarak günlük 4-6 kez boşaltım önerilir. İdeal olarak her uygulamada idrar miktarının 400-500 ml olması beklenir. European Association of Urology (EAU) Kılavuzlarında da etkin mesane boşaltımı sağlanamayan hasta grubunun yönetiminde TAK'ın standart tedavi olduğu belirtilmektedir. Bu hastalarda kalıcı üretral ve suprapubik kate-

terizasyondan, enfeksiyon riskinde artış gibi komplikasyonlar nedeni ile kaçınılması gerektiği özellikle belirtilmektedir (16). **(Tablo 3)**

FARMAKOTERAPİ

DU tedavisinde kullanılabilecek tam anlamıyla efektif ve altın standart bir medikal ajanın olduğu söylenemez. Tedavide temel prensip ideal bir diürez sürecini sağlamak için; işeme aşamasında intravezikal basıncın ve detrusor kontraktilitesinin artırılması aynı zamanda çıkım direncinin azaltılması esasına dayanır. Temelde kullanılan ilaçlar üretral çıkım direncini düşüren alfa blokerler, detrusor kasılmasını destekleyen muskarinik agonistler (betanekol, karbakol) veya kolinesteraz inhibitörleri (distigmin, pridostigmin, neostigmin), prostaglandin E2 ve acotiamide olarak özetlenebilir (16,17).

Alfa Blokerler

DU olan hastalarda mesane çıkım direncini azaltmak için kullanılan temel ilaçlardan olan alfa blokerler, mesane boynunda ve özellikle erkek hastalarda prostatta yoğun olarak bulunan düz kas hücrelerindeki alfa 1 adre-

Tablo 3. European Association of Urology (EAU) 2023 Kılavuzu' na göre temiz aralıklı kateterizasyon önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Aralıklı kateterizasyon mesanesini boşaltamayan hastalarda (aseptik şartlar sağlanabileceksen) standart tedavi olarak tercih edilmelidir.	Güçlü
Hastalar kateterizasyonun riskleri ve teknikleri konusunda kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmelidirler.	Güçlü
Kalıcı üretral ve suprapubik kateterizasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır	Güçlü

nerjik reseptörler bloke edilmesi esası üzerinden etki gösterir. İleri yaş ve büyük prostat hacimli hastalarda mesane çıkım direncinin artışı DU'nun tek başına sebebi olabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçlar ile semptomların azaldığı ve mesane boşaltımının kolaylaştığı bilinmektedir (18). Ayrıca idrar yaparken zorlanma şikayeti olan ve üroflowmetride düşük tepe akım hızına sahip kadınlarda da alfa blokerlerin etkili olduğu bilinmektedir. Güncel EAU kılavuzunda alfa blokerlerin mesane çıkım direnci yüksek, 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 (19-21).

Kolinesteraz İnhibitörleri (Distigmin, Pridostigmin, Neostigmin)

Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinesterazın yıkımını inhibe ederek kolinerjik fonksiyonu güçlendirmekte ve bu sayede detrusor kontraktilitesini arttırmaktadır. Bu ilaçların DU olan hastalarda klinik olarak henüz yaygın kullanımı olmasa da faydalı olabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Sugaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; ortalama yaşı 75 ve en az 4 hafta alfa bloker kullanmış olan 18 erkek, 21 kadın hastaya; alfa blokere ilaveten 8 hafta 5 mg distigmin eklenmiştir. Distigmin öncesi ve sonrası IPSS, hayat kalitesi skorları (QOL), rezidüel idrar volümleri ve kan basınçları not edilmiştir. Dördüncü ve sekizinci haftalarda IPSS, QOL ve rezidüel idrar hacminde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Kan basınçları ve nabızda değişiklik olmadığı, serum kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamlı hafif bir düşme ol-

duğu gözlenmiştir. Yan etki olarak 4 hastada; sık defekasyon, fekal inkontinans, diare, sık idrara çıkma ve fiziksel kondüsyonda azalma saptanmıştır. Sonuç olarak günlük alfa bloker ve 5 mg distigmin kombinasyonunun etkin ve güvenilir şekilde uygulanabileceği belirtilmiştir (22).

Muskarinik Agonistler (Betanekol, Karbakol)

DU tedavisinde kullanılacak ilaçlardan diğer bir grup da muskarinik agonistlerdir. Özellikle daha çok bilinen betanekol, asetilkolin benzeri etki göstererek muskarinik reseptörleri uyarmakta, bu yolla detrusor tonusunu ve kontraktilitesini 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 yeterince başarılı olduğu söylenemez. İshal, bulantı-kusma, aşırı terleme ve görme bozuklukları bilinen yan etkilerdir (7). Yapılan bir çalışmada, akontraktil mesanesi olan hastalarda elektromotiv intravezikal betanekol uygulamalarının hastalığın yönetimine katkılarını raporlamışlardır. Elektromotiv teknikle %0.3 NaCl içinde 20 mg betanekol verilen nörojenik detrusor underaktivitesi olan 26 hastanın 24'ünde, basınçlarda ortalama 34 cmH₂O artış gözlenmiştir. Elektromotiv tedaviye olumlu yanıt veren 11 hastaya 25 mg oral betanekol verilmiş, 9'unda spontan işeme sağlanmıştır. Elektromotiv tedaviyle basınç artışı sağlanamayan 4 hastada ise oral 25 mg betanekol sonrası da basınç artışı gözlenmemiştir. Bu sayede; atonik mesanesi olup rezidüel detrusor kas fonksiyonları olan hastaların,

elektromotiv intravezikal betanekol uygulamasıyla tespit edilebileceği düşünülmüştür. Böylece elektromotiv intravezikal betanekol uygulamasına cevap veren hastaların oral ya da intravezikal betanekol tedavisinden fayda görebileceği, cevap vermeyen hastaların ise kateterizasyona aday oldukları belirtilmiştir (23).

Prostaglandin E2

Bu ilaçlar üroloji harici bazı branşlarda bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Gastroenterolojide prokinetik olarak, kardiyolojide düz kaslardaki inotropik etkinliği arttırmak amacı ile kullanılan prostaglandin E2 (PGE2)'nin detrusor kontraksiyonlarını arttırdığını ve üretral relaksasyona sebep olduğunu gösteren farklı çalışmalar yayınlanmıştır (17,24). PGE2 sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını engeller. İntravezikal olarak uygulanınca intravezikal basınçta anlamlı bir artışa, maksimal üretral kapanma basıncında ise azalmaya yol açar (25, 26). Bu ilaçların hem tek başlarına hem de kombinasyon tedavilerinde kullanımı mümkündür. Hindley ve arkadaşları yayınladıkları çalışmalarında; günlük 4x50 mg oral betanekol ve haftada bir intravezikal PGE2 kombinasyonunu DU olan hastalarda kullanmış ve 6 haftalık takip sonucunda plasebo grubuna göre; TAK sayısında ve rezidü idrar miktarında anlamlı azalma olduğunu gözlemlemiş, uygun hasta grubunda kullanılabilir alternatif bir tedavi olabileceğini vurgulamışlardır (27). Etkinliğinin sınırlı olduğunu bildiren farklı çalışmalar da olduğu için rutin tedavide önerilmemesi gerektiği, TAK veya daimi kateterizasyon uygulanan DU olan hastalarda tedaviye katkı sağlayabileceği rapor edilmektedir (18).

Acotiamide

Acotiamide; gastroenterolojide sıklıkla dispeptik semptomların giderilmesinde kullanılan bir ajandır. Hipomotilite ve mide boşalmasında gecikmeye bağlı oluşan semptomları gastrointrestinal sistem motilitesini düzenleyerek giderir. Asetil kolin esteraz aktivitesi üzerinde inhibitör etkisi ile asetil kolin salınımını ve parasempatometik aktiviteyi artırır (18). Bu etki sebebiyle DU olan hastalarda kullanım fikri ortaya çıkmıştır. Ürolojik kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan biri olan, Sugimoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DU ile takipli 19 hastaya oral 3x100 mg verilmiş; PVR miktarının 161.4±90.0 ml'den 116.3±63.1 ml'ye gerilediği bildirilmiştir (p=0.006). Ayrıca ilacın çok az yan etkiyle iyi şekilde tolere edildiği gözlenmiştir (28).

SAKRAL SİNİR STİMÜLASYONU – ELEKTRİKSEL STİMULASYON

Son zamanlarda sakral sinir stimülasyonunun ve intravezikal elektriksel stimülasyonunun iyi seçilmiş hastalarda oldukça etkili ve faydalı sonuçları olduğu bilinmektedir. Özellikle idrar tutma-işeme fizyolojisinin ve mekanizmasının iyi anlaşılması bu tedavilerin başarısı konusunda belirleyici olmuştur. İki mekanizmayı da stimüle eden yapılar S2-S4 seviyesinde bulunmaktadır (29). Perineal afferent uyarıların mesaneye ulaşması parasempatik nöronları aktive eder, ayrıca üretral sempatik ve sfinkterik somatik refleksleri de inhibe eder (30-32). Obstrüksiyona bağlı olmayan üriner retansiyondan, işeme refleksinin aşırı inhibisyonu ve pelvik taban spastisitesi ve/veya bu kasların istemli kontrolünün

kaybı sorumludur. Sakral nöromodulasyon (SNM) ile aberran nöral aktivite azaltılarak hastaların pelvik tabanı algılamaları ve pelvik taban kaslarının istemli kontrolü sağlanmaya çalışılır (33,34). Yapılan çok sayıda çalışmanın sonucunda, 1999 yılında nonobstruktif üriner retansiyonda SNM tedavisi Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır ve şu anda bütün dünyada etkin ve güvenilir bir yöntem olarak deneyimli merkezlerde uygulanmaktadır (35,36).

İnkomplet spinal kord hasarı olan 13 hastada Lombardi ve arkadaşları, SNM'un pelvik taban disfonksiyonu tedavisindeki etkinliği değerlendirmiştir. Üriner retansiyonu olan bu hastaların median 61 aylık takibi neticesinde, hastaların %38'inin TAK ihtiyacının ortadan kalktığı tespit edilmiştir (37). Van Kerrebroeck ve ark. yaptığı prospektif, randomize, çok merkezli başka bir çalışmada da, üriner retansiyon nedeniyle SNM uygulanan 31 hastanın sonuçları incelenmiş, 5 yıllık takip sonucunda hastaların günlük ortalama TAK sıklığının 5.3 ± 2.8 'den 1.9 ± 2.8 'e gerilediği, %58 klinik başarı sağlandığı raporlanmıştır. 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 olduğu saptanmıştır(35).

Non-obstruktif üriner retansiyonu olan kadınlarda (Fowler Sendromu) SNM'nin etkinliğini değerlendiren bir metaanalizde, işenen volümde 299 ml artış, PVR volümünde 236 ml azalma rapor edilmiştir. Bu hastalara SNM uygulandığında, trial fazında %54 cevap alındığı, cevap alınan hastaların ise %70-80' inde başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (38).

Transkutanöz veya intravezikal elektriksel stimülasyon, nörojenik mesane tanısı olan

işeme disfonksiyonlu hastalarda farklı çalışmalarda denenmiş ancak DU olan hastalarda henüz rutin uygulamaya girmemiştir (39). Primus ve ark. hipokontraktıl ve akontraktıl mesanesi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, transuretral intravezikal elektriksel stimülasyon sonrası hastaların %39'unda detrusor kontraksiyonlarının, %75'inde mesane sensasyonunun oluştuğunu, %54'ünde ise TAK ihtiyacının ortadan kalktığını belirtmişlerdir (40). Bu yöntem kullanılarak yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, erken dönemde başarı oranının yüksek olduğu ama zamanla düştüğü bildirilmektedir (18, 40)

DİĞER CERRAHİ YÖNTEMLER

Eksternal Sfinktere Enjeksiyonlar: Detrusor kasına botulinum toksin enjeksiyonları uzun yıllardır uygulanan ve FDA tarafından onaylanmış bir yöntem olsa da, eksternal sfinktere enjeksiyonları destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu konuda farklı çalışmalar yapılmış fakat standart bir doz rejimi konusunda mutabakat henüz sağlanmamıştır (41). Bu enjeksiyonlarla üretral direncin azaltılması, DU olan ve abdominal basıncı arttırmak yoluyla idrar yapan hastalarda işemenin kolaylaşmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca bu uygulama üretral afferent sinirlerin detrusor nucleus üzerindeki inhibitor etkilerini elimine ederek, detrusor kontraktilesini de module etmektedir. Bu enjeksiyondan abdominal basınç artışı ile mesane boynu açıklığı sağlanabilen hastalar fayda görür. Aksi durumda efektif sonuçların elde edilemeyeceği düşünülmektedir (42).

Mesane çıkım obstrüksiyonu için uygulanacak cerrahiler: Alt üriner sistem semp-

tomları ile başvuran erkeklerin %11-40'ına DU eşlik edebilmektedir (14,43). Özellikle süreç kronikleştikçe bu olasılık artmaktadır ve bu sebeple bu hastalara cerrahi girişim düşünülmelidir. Sıklıkla uygulanan yöntem prostatin transüretal rezeksiyonu veya enükleasyonudur. İlave olarak botulinum toksin enjeksiyonu da faydalı olabilir (18). Bu hasta grubunda bu girişimlerin başarı oranı konusunda hala tartışmalar olduğu için hastaya cerrahi işleminden fayda görmeme olasılığı konusunda mutlaka bilgi verilmelidir.

Redüksiyon Sistoplasti: Mesane çıkım obstrüksiyonu ve/veya DU olan hastalarda ilerleyen süreçte dekompanze faz başlar ve buna bağlı olarak mesane kapasitesinde artış görülür. Bu durum mesane kapasitesinin azaltılmasının mesane boşaltımına katkı sağlayabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu durumda mesane kontraktilitesi artmaz, kompiyans azalır. Bu da üst üriner sistemde hasar oluşma riskini ortaya çıkarır. Bu nedenle redüksiyon sistoplastinin yeri oldukça sınırlıdır, sadece iyi seçilmiş vakalarda ve rezidüel detrusor kontraktilitesi olan hastalarda uygulanmalıdır (18).

Latissimus dorsi detrusor myoplasti: Latissimus dorsi (LD) kası, torakodorsal sinirden innerve olan düz ve geniş bir kاستır. LD detrusor myoplasti'de temel mantık kas dokusu serbestlendikten sonra mesane etrafına sarılarak yapay kontraktilite sağlamaktır. Bu prosedürde interkostal sinirlerin alt motor dallarına ve derin inferior epigastrik damarlara nörovasküler anastomoz yapılır. Bu işlem, multidisipliner bir yaklaşımla, bu hususta yeterince deneyim kazanmış ürolog ve plastik cerrahlarla birlikte gerçekleştirilir.

Bu konudaki deneyimler henüz küçük serili çalışmalardan ibaret olsa da, TAK yapmak istemeyen, ek problemleri olmayan genç hastalarda yüz güldürücü sonuçları olabileceği düşünülmektedir (18,44).

KÖK HÜCRE VE GEN TEDAVİLERİ

Yakın gelecekte kök hücre çalışmalarının ve rejeneratif tıptaki gelişmelerin zayıf detrusor kontraktilitesini; gen terapilerinin ise sarkoplazmik endoplazmik retikulum, kalsiyum, magnezyum, adenosin trifosfat aracılığı ile myositlerin kontraktilitesini arttırmak yoluyla tedavi alternatifleri arasında yer alacağı düşünülmektedir (45).

Kök hücre çalışmaları ve bu yolla uygulanan terapiler bazı branşlarda standart tedaviler arasına girmiş olsa da ürolojik patolojilerde son zamanlardaki çalışmalarda yer bulmaya başlamıştır. Mesane ve üretral düz kas hücrelerinin rejenerasyon yetenekleri sınırlıdır. Bu sebeple bu konuda yapılan çalışmalar özellikle multipotent kök hücrelerin doku onarımı aşamasında kullanılması konusunda yoğunlaşmıştır. Bu amaçla kullanılan kök hücreler genel olarak iskelet kaslarından elde edilmektedir. Bu kas grubunda düz kas hücrelerinin aksine hücre hasarı durumunda doku onarımına yardımcı olan uydu hücreleri mevcuttur (46,47).

Bu konuda yapılan öncü çalışmaların birinde farelerin bağışıklık sistemi baskılanarak mesane duvarına kas kaynaklı hücreler enjekte edilmiş ve 5., 35. ve 70. günlerde myosin ağır zincir içeren ve beta galaktozidaz eksprese eden hücreler saptanmıştır. Bu hücrelerin iskelet kası hücrelerine farklılaşabildiği ve yeterli kontraktiliteye sahip olabileceği raporlanmıştır (48). Tamaki ve ark.

yaptıkları bir başka çalışmada bir adım daha ileriye giderek bu hücrelerin multipotent kök hücrelere dönüşümünü ve hatta sonrasında Schwann hücrelerine diferansiye olmasını gözlemlemiş ve bu yolla uzun süreli periferik sinir hasarlarında rejenerasyon olasılığının gerçekleşebileceğini göstermişlerdir (49). Benzer şekilde başka proteinlerin sentezinin de mümkün olabileceği (faktör IX, growth hormon gibi) Dhawan ve ark. tarafından rapor edilmiştir (50).

İlerleyen yıllarda güncel tedavi protokollerinde yer bulacağı düşünülen diğer bir yöntem de gen tedavileridir. Bu konuda yapılan çalışmalar genel olarak nerve growth faktör (NGF) üzerinden ilerlemektedir. Bu faktör herpes simplex virüsünün (HSV) rekombinant insan NGF'i (rhNGF) üretecek şekilde kodlanmasıyla elde edilmektedir. Sasaki ve ark. yaptıkları çalışmada sıçan mesanelerine HSV-rhNGF enjeksiyonundan yaklaşık 4 hafta sonra mesanedeki ve L6 dorsal kök ganglionlarındaki NGF seviyelerinde önemli artış saptamıştır (51). Bu ve benzer yöntemlerle elde edilen farklı faktörler de mevcuttur. Özellikle glial hücrelerden elde edilen nörotrofik faktor (GDNF) ve Nörotrofin-3 (NT-3) yapılan çalışmalara konu olmuş ve diyabetik hayvanlarda nöron hasarlarında önemli ölçüde iyileşmeye imkan verdikleri gösterilmiştir (52, 53). Önümüzdeki süreçte nörotrofik faktörlerin ve hatta bunların başka büyüme faktörleri ile kombinasyonunun DU hastalarının tedavisinde önemli yer edineceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. D'Ancona CD, Haylen BT, Oelke M, Herschorn S, Abranches-Monteiro L, Arnold EP et al. An Interna-

tional Continence Society (ICS) Report on the Terminology for Adult Male Lower Urinary Tract and Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019 DOI: 10.1002/nau.23897.

2. Resnick NM, Yalla SV, Laurino E. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. *N Engl J Med*. 1989; 320: 1-7.
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: 599-613; discussion 613-8.
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.
5. Smith PP, Hurtado EA, Appell RA. Post hoc interpretation of urodynamiçevaluation is qualitatively different than interpretation at the time of urodynamiç study. *Neurourol Urodyn*. 2009; 28: 998-1002.
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.
7. Miyazato M, Yoshimura N, Chancellor MB. The other bladder syndrome: Underactive bladder. *Rev Urol*. 2013; 15: 11-22.
8. Cho KJ, Koh JS, Choi J, Kim JC. Changes in Adenosine Triphosphate and Nitric Oxide in the Urothelium of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Detrusor Underactivity. *J Urol*. 2017; 198: 1392-6.
9. Jiang YH, Kuo HC. Urothelial Barrier Deficits, Suburothelial Inflammation and Altered Sensory Protein Expression in Detrusor Underactivity. *J Urol*. 2017; 197: 197-203.
10. 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.
11. 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.
12. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, et al. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: A comparison of community based versus referral urological practices. *J Urol*. 2001; 166: 910-3.
13. Abarbanel J, Marcus EL. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2007; 69: 436-40.
14. Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ, 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.
15. Kaplan SA, Blaivas JG. Diabetic cystopathy. *J Diabet Complications.* 1988; 2: 133-9.
 16. Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Hamid R, et al. EAU Guidelines on Neuro-Urology. © European Association of Urology (EAU), 2023.
 17. 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.
 18. Kim DK. Current pharmacological and surgical treatment of underactive bladder. *Investig Clin Urol.* 2017; 58: S90-S98.
 19. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, Buczyński A, Castro-Diaz D, Harrison S, et al. European Tamsulosin Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Study Group. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol.* 2003; 170: 1242-51.
 20. 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.
 21. Takeda M, Homma Y, Araki I, Kakizaki H, Yamanishi T, Yokota T, et al. Japanese Naftopidil Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Study Group. Predictive factors for the effect of the α 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.
 22. Sugaya K, Kadekawa K, Onaga T, Ashitomi K, Mukoyama 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.
 23. 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.
 24. Andersson KE. Detrusor underactivity/underactive bladder: new research initiatives needed. *J Urol.* 2010; 184: 1829-30.
 25. Hokanson JA, Langdale CL, Milliken PH, Sridhar A, Grill WM. Effects of intravesical prostaglandin E2 on bladder function are preserved in capsaicin-desensitized rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021; 320: F212-F223.
 26. Kurihara R, Ishizu K, Takamatsu H, Yoshino T, Masuda N. Study on Physiological Roles of Stimulation of Prostaglandin E2 Receptor Subtype EP2 in Urethral Function in Rats. *Low Urin Tract Symptoms.* 2016; 8: 125-9.
 27. Hindley RG, Brierly RD, Thomas PJ. Prostaglandin E2 and bethanechol in combination for treating detrusor underactivity. *BJU Int.* 2004; 93: 89-92.
 28. Sugimoto K, Akiyama T, Shimizu N, Matsumura N, Hayashi T, Nishioka T, et al. A pilot study of acotiamide hydrochloride hydrate in patients with detrusor underactivity. *Res Rep Urol.* 2015; 7: 81-3.
 29. 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.
 30. de Groat WC, Araki I, Vizzard MA, Yoshiyama M, Yoshimura N, Sugaya K, et al. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behav Brain Res.* 1998; 92: 127-40.
 31. 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 (2-4):135-60.
 32. deGroat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo J. Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. *Prog Brain Res.* 1996; 107: 97-111.
 33. Kubilay İnci, Levent Mert Günay. Ürolojide Sakral Nöromodulasyon. *Kadın ve İşlevsel Üroloji Bülteni.* 2012; 1: 16-24.
 34. Van Kerrebroeck PE. Advances in the role of sacral nerve neuromodulation in lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J.* 2010; 21 (Suppl 2): S467-74.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Lombardi G, Del Popolo G. Clinical outcome of sacral neuromodulation in incomplete spinal cord injured patients suffering from neurogenic lower urinary tract symptoms. *Spinal Cord.* 2009; 47: 486-91.
 38. Gross C, Habli M, Lindsell C, South M. Sacral neuromodulation for nonobstructive urinary retention: a meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2010; 16: 249-53.
 39. Drake MJ, Williams J, Bijos DA. Voiding dysfunction due to detrusor underactivity: An overview. *Nat Rev Urol.* 2014; 11: 454-64.

40. Primus G, Kramer G, Pummer K. Restoration of micturition in patients with acontractile and hypocontractile detrusor by transurethral electrical bladder stimulation. *NeuroUrol Urodyn*. 1996; 15: 489-97.
41. Chang YH, Siu JJ, Hsiao PJ, Chang CH, Chou EC. Review of underactive bladder. *J Formos Med Assoc*. 2018; 117: 178-184.
42. Jiang YH, Lee CL, Jhang JF, Kuo HC. Current pharmacological and surgical treatment of underactive bladder. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2017; 29: 187-191.
43. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: The influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int*. 2004; 93: 745-50.
44. Gakis G, Ninkovic M, van Koeveeringe GA, Raina S, Sturtz G, Rahnama'i MS, et al. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: Long-term results. *J Urol*. 2011; 185: 593-9.
45. 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 17-22, 2008.
46. 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.
47. Campion DR. The muscle satellite cell: A review. *Int Rev Cytol*. 1984; 87: 225-51.
48. Huard J, Yokoyama T, Pruchnic R, Qu Z, Li Y, Lee JY, et al. Muscle-derived cell-mediated ex vivo gene therapy for urological dysfunction. *Gene Ther*. 2002; 9: 1617-26.
49. Tamaki T. Bridging long gap peripheral nerve injury using skeletal muscle-derived multipotent stem cells. *Neural Regen Res*. 2014; 9: 1333-6.
50. 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 (5037): 1509-12.
51. 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.
52. Akkina SK, Patterson CL, Wright DE. GDNF rescues nonpeptidergic unmyelinated primary afferents in streptozotocin-treated diabetic mice. *Exp Neurol*. 2001; 167: 173-82.
53. 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.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Tas Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2.Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2.Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genisletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teshis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
33. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
35. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek Infertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseröz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiginde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde Intrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiginde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Esliginde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Esliginde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
61. Renal Transplantasyon Cerrahisi
62. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı
63. Nöroüroloji

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni
Ürolojik Onkoloji Bülteni
Pediatrik Üroloji Bülteni

ISBN 978-625-94396-1-7



9 786259 439617