



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AŞIRI AKTİF MESANEDE MİRABEGRON VE
SOLİFENASİN KOMBİNASYON TEDAVİSİ İLE
MİRABEGRON MONOTERAPİSİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. MEHMET VEYSEL TUNCER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AŞIRI AKTİF MESANEDE MİRABEGRON VE
SOLİFENASİN KOMBİNASYON TEDAVİSİ İLE
MİRABEGRON MONOTERAPİSİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. MEHMET VEYSEL TUNCER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ABDULLAH GEDİK

DİYARBAKIR-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, hekimliğin gerekliliklerini ve deontolojiyi bize öğreten, daha iyi bir asistan eğitimi almamız hususunda desteğini esirgemeyen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kamuran BİRCAN hocama;

Kıymetli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, uzmanlık eğitimim boyunca teorik bilgilerini ve cerrahi tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik adına daima yol gösterici olan değerli tez hocam Prof. Dr. Abdullah GEDİK hocama;

Cerrahi başarımın aynı zamanda sabır işi olduğunu, hekimliğin, güzel, heyecanlı yönlenlerini de bize gösteren bize öğreten Doç. Dr. Mansur DAĞGÜLLİ, Doç. Dr. Onur DEDE, Doç. Dr. Mazhar Utangaç hocama;

Asistanlığıma başlangıç yaptığım Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesindeki Üroloji Kliniğindeki tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma;

Dicle Üniversitesi Üroloji Kliniğinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma; klinik, poliklinik, ameliyathane ve taş kırma ünitesinde bulunan ve işlerini özveri ile yapan bütün hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan başta annem ve babam olmak üzere bütün aileme; eğitim sürecince, desteklerini esirgemeyen eşim Tuğba' ya ve bu süreçte aramıza katılıp hayatımıza anlam katan canım oğlum Ali Karan' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Veysel TUNCER

ÖZET

Amaç: Aşırı Aktif Mesane tanılı hastaların 3 aylık solifenasin 5mg ve 50 mg mirabegron kombineterapi ilaç kullanımı sonrası, bir grup hastada 3 ay boyunca sadece mirabegron monoterapi ilaç kullanımı ile diğer grupta kombineterapi ilaç kullanımına devam etmesi sonrası tedavi etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Şubat 2020 – Kasım 2021 yılları arasında Üroloji Polikliniği'ne başvuran Aşırı Aktif Mesane tanılı toplam 50 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar 2 grupta incelendi. Bir grup (Grup 1 n=25) 3 ay 5 mg solifenasin ve 50 mg mirabegron kombine tedavi kullanımı sonrası diğer 3 ay sadece 50 mg mirabegron monoterapisi aldı. Diğer grup (Grup 2 n=25) 6 ay süresince 5 mg solifenasin ve 50 mg mirabegron kombine tedavisine devam etti. Her iki grup, hastaların OAB-V8 ve ICIQ-SF semptom değerlendirme formlarıyla değerlendirilip karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 50 hasta dahil edildi. Hastaların 34' ü kadın 16'sı erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 39.74 olarak saptandı. Her iki grup hastalar ilk başvuru, 1.ay, 3.ay, ve 6.ay başvuru esnasında OAB-V8 ve ICIQ-SF değerlendirme formu skorları değerlendirildi. 6.ay skorlarının 3.ay ve ilk başvuru esnasındaki skor farkları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Aşırı aktif mesane tanısı nedeniyle kombinasyon tedavisi alan hastalarda 3.aydan sonra antimuskarinik tedavi kesilerek mirabegron monoterapisi ile tedaviye devam edilebilir.

Anahtar sözcükler: Aşırı Aktif Mesane, Mirabegron, Solifenasin, Kombine tedavi, Monoterapi

ABSTRACT

Aim: It was aimed to compare the treatment efficacy of patients diagnosed with Overactive Bladder after 3 months of solifenacin 5mg and 50mg mirabegron combination therapy, in one group using only mirabegron monotherapy for 3 months, and in the other group after continued use of combination therapy medication.

Method: A total of 50 patients with a diagnosis of Overactive Bladder who applied to the Urology Outpatient Clinic between February 2020 and November 2021 were evaluated retrospectively. The patients were examined in 2 groups. One group (Group 1 n=25) received 5 mg solifenacin and 50 mg mirabegron combined therapy for 3 months, followed by 50 mg mirabegron monotherapy alone for the other 3 months. The other group (Group 2 n=25) continued the combined treatment of 5 mg solifenacin and 50 mg mirabegron for 6 months. Both groups were evaluated and compared with the OAB-V8 and ICIQ-SF symptom evaluation forms of the patients.

Results: 50 patients were included in the study. 34 of the patients were female and 16 were male. The mean age of the patients included in the study was 39.74 years. OAB-V8 and ICIQ-SF evaluation form scores were evaluated during the first admission, 1st month, 3rd month, and 6th month admission of both groups of patients. The differences between the 6th month scores at the 3rd month and at the first application were compared and no statistically significant difference was found.

Conclusion: Antimuscarinic treatment can be discontinued after the 3rd month in patients receiving combination therapy due to the diagnosis of overactive bladder, and treatment with mirabegron monotherapy can be continued.

Key words: Overactive Bladder, Mirabegron, Solifenacin, Combined therapy, Monotherapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mesane Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2. Aşırı Aktif Mesane Sendromu.....	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Etiyoloji ve epidemiyoloji	5
2.2.3. Patofizyoloji.....	5
2.2.3.1. Miyojenik teori.....	6
2.2.3.2. Nörojenik teori	7
2.2.3.3. Otonom mesane teorisi.....	8
2.2.4. Risk faktörleri	9
2.2.5. Hasta değerlendirilmesi	9
2.2.5.1. Anamnez	9
2.2.5.2. Fizik Muayene.....	9
2.2.5.3. İdrar tahlili.....	10
2.2.5.4. Post miksiyonel rezidü idrar	10
2.2.5.5. Mesane günlüğü	10

2.2.5.6. Ürodinami	11
2.2.5.7. Sorgulama formları	12
2.2.5.8. Görüntüleme.....	14
2.2.5.9. Ped testi	15
2.2.5.10. Üretrosistoskopi	15
2.2.6. Tedavi	15
2.2.6.1. Konservatif tedavi	16
2.2.6.1.1. Yaşam tarzı değişiklikleri	16
2.2.6.1.2. Davranışsal tedavi.....	17
2.2.6.2. İlaç tedavileri.....	18
2.2.6.2.1. Antimuskarinik ilaçlar	18
2.2.6.2.2. Beta 3 agonist	24
2.2.6.2.3. Antimuskarinik ve beta 3 agonist kombinasyon tedavisi	29
2.2.6.3. Cerrahi tedaviler	30
2.2.6.3.1. İntravezikal botulinum toksin uygulanması	30
2.2.6.3.2. Sakral sinir stimülasyonu.....	31
2.2.6.3.3. Augmentasyon ve sistoplasti	32
3. MATERYAL METOD	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. AAM tedavi seçenekleri.....	16
Tablo 2. Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskarinik ilaçlar	21
Tablo 3. Katılımcıların genel özellikleri	37
Tablo 4. Grup 1’ deki hastaların OAB-V8 anket formu değerlendirme sonuçları....	38
Tablo 5. Grup 1’ deki hastaların ICIQ-SF anket formu değerlendirme sonuçları.....	38
Tablo 6. Grup 2’ deki hastaların OAB-V8 anket formu değerlendirme sonuçları....	39
Tablo 7. Grup 2’ deki hastaların ICIQ-SF formu değerlendirme sonuçları	40
Tablo 8. OAB-V8 ve ICIQ-SF formu grup 1 ve grup 2’ deki ilk başvuru ile 3.ay ve 6.ay arasındaki skor farkının karşılaştırılması	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mesane Anatomisi	3
Şekil 2. Mesane Günlüğü.....	11
Şekil 3. OAB-V8 Türkçe form.....	12
Şekil 4. ICIQ-SF Türkçe form	14
Şekil 5. İdrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesi	34

KISALTMALAR

AAM:	Aşırı Aktif Mesane
AÜSS:	Alt Üriner Sistem Semptomları
AS:	Augmentasyon Sistoplasti
BMI:	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
DAA:	Detrüsör Aşırı Aktivitesi
EAU:	Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology)
ER:	Kontrollü Salınım Yapan (Extended Release)
FDA:	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
ICIQ-SF:	International Consultation on Incontinence Questionnaire- Short Form
ICUD:	International Consultation on Urological Diseases
ICS:	Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society)
İYE:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
MTİK:	Miks Tip İdrar Kaçırma
PTK:	Pelvik Taban Kasları
PTNS:	Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu
PVR:	Post Voiding Rezidü
POP:	Pelvik Organ Prolapsusu
OAB-V8:	Overactive Bladder Questionnaire V8
Qmax:	Maksimum İdrar Akım Hızı
SNS:	Sakral Sinir Stimülasyonu
SPSS:	Statistical Package of Social Science
SR:	Sürekli Salınım Yapan (Sustained Release)

STİK: Stres Tip İdrar Kaçırma

Uİ: Urge İnkontinans

VUR: Vezikoüretal Reflü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı aktif mesane sendromu, altta yatan metabolik ya da patolojik bir durum olmadan, sık idrara çıkma hissinin olduğu, idrar kaçırma olsun ya da olmasın, artmış idrara çıkma sıklığı ve noktürinin de sıklıkla eşlik ettiği, tedavisinde konservatif, medikal ve cerrahi yöntemlerin uygulandığı bir hastalıktır. Toplumda yaygın olarak görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bu sendromun patofizyolojisini ortaya koyabilmek adına yapılan çok sayıda çalışma mevcut olup, hastalığın gelişimi ve hastalık süreci ile ilgili çeşitli teoriler geliştirilmiştir ancak halen patofizyolojik süreç net olarak ortaya konulamamıştır.

Aşırı aktif mesane sendromunun tanı ve tedavi süreci hastaların yakınmalarını temel alarak gerçekleştirilir. Hastaların tarif ettiği şikayetlerin subjektif olması nedeniyle, çeşitli semptom sorgulama formları objektif değerlendirme yapılabilmesi amacıyla rutin değerlendirmelerde kullanılmaktadır. Tedavi tipinin planlanması ve tedavi takibinde de bu formlardan yararlanılmaktadır.

Farmakoterapi seçenekleri temel olarak antimuskarinikleri ve beta-3 adreno reseptör agonisti olan mirabegronu içerir. Çalışmalar, 12 haftalık kombinasyon tedavisinin, monoterapi ile karşılaştırıldığında güvenlik profili üzerinde önemli bir etki olmaksızın iyileştirilmiş etkinliğe yol açtığını göstermiştir.

Mirabegron kararlı düzeye tedavinin 7. gününde, maksimum tedavi etkinliğine tedavinin 4.-8. haftasının sonunda ulaşmaktadır (1).

Çalışmamızın amacı mirabegron ve solifenasin kombinasyon tedavisi düzenlenen aşırı aktif mesane tanılı hastaların mirabegron maksimum etkinlik gösterdiği süre sonrasında bir grup hastada kombine tedaviyle devam ederken diğer grup hastada sadece mirabegron tedavisi sonrası semptomlardaki değişiklikleri saptamak ve karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

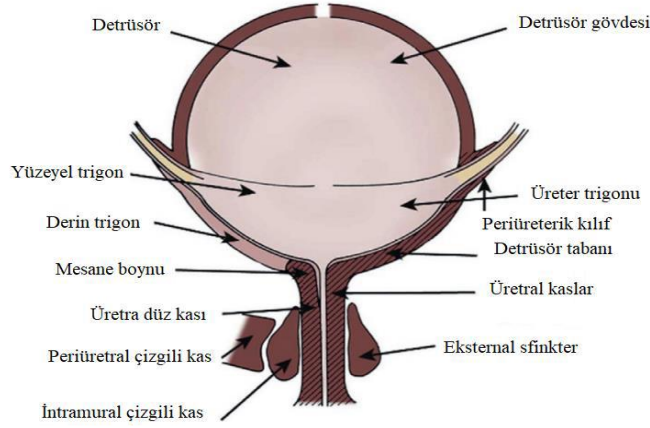
2.1. Mesane Anatomisi ve Fizyolojisi

Mesane yetişkin bir kişide 400-500 ml kapasitede retroperitoneal bir organdır (2). İç kısmı üroepitelyum ile kaplı olup, epitelin altında lamina propria, muscularis propria ve seroza (adventisya) olmak üzere üç tabaka yer almaktadır (3).

Esas fonksiyonel tabaka olan musküler tabakayı detrüör kası oluşturmaktadır (4). Mesane duvarını oluşturan detrüör kası, mesanedeki idrarın istenilen miktarını boşaltmada veya depo edilmesinde rol alır. Detrüör kası aynı zamanda internal sfinkter ve mesane boynu gibi yapıları oluşturur. Bu yapılar gerçek sfinkter yapısına sahip değildir. Kas liflerinin organizasyonu sonucunda oluşan dairesel olmayan kalınlaşmalardır. Fizyolojik olarak istemsiz şekilde çalışan internal sfinkter, mesane içi basınç seviyesi maksimum seviyeye ulaşana kadar mesane boynu ve posterior üretraya idrar geçişine engel olur. Böylelikle mesaneden idrar çıkışını engellenmiş olur.

Trigonun köşelerinde üreter orifisleri bulunmaktadır. Miksiyon anında trigonun kas tonusunun artması ile mesane boynu ve proksimal üretra birlikte huni benzeri bir şekil alır. Üreter orifisleri aşağıya doğru hareket eder ve intramural üreter boyu uzar. Bu mekanizmalar ile intravezikal alandan üreterlere reflü engellenmiş olur (5). Şekil 1' de mesane anatomisi gösterilmiştir.

Şekil 1. Mesane Anatomisi



Mesanenin temel fizyolojik görevleri idrar depolanması ve boşaltılmasıdır. Miksiyon gerçekleşmesi için mesane çıkım direncinin azalmasıyla beraber, mesane detrüsör tonusunda artış gerekmektedir. Bu tonus artışı kolinerjik mekanizmayla meydana gelir. Parasempatik pelvik sinirler kaynaklı asetilkolin, muskarinik reseptör vasıtasıyla detrüsör kasılmasını gerçekleştirir. Bu kolinerjik mekanizmada baskın olan reseptör M3 muskarinik reseptörlerdir (6). Bu mekanizmaya ek olarak mesane kasılmasında başka yollar da etkili olabilir. Bu yollardan biri nörolojik kaynaklı olmayan, epitelden kaynaklandığı düşünülen asetilkolin etkisiyle mesane kasılmasıdır. Bu kasılmalar temel olarak depolama fazında gerçekleşir (7). Diğer bir yolak da normal mesane fizyolojisinde etkili olmayan ancak patolojik durumlarda etkin olabilen kolinerjik olmayan mekanizmalardır, ancak mesane kasılmasında bu yolların rolü tam olarak netleşmemiştir. Pelvik sinir stimülasyonu ile salınan asetilkolin, detrüsör kasılmasıyla beraber, mesane boynu ve üretradaki direnci de düşürerek idrar yapmada anahtar rol oynar.

Mesane dolumu sırasında, artan idrar hacmini normal basınçlarda depolanabilmesi için detrüsör kasında gevşeme meydana gelmektedir. Mesane kompliyansındaki bu artış temel olarak sempatik hipogastrik sinirden salınan nöradrenalinin mesane detrüsör kaslarındaki β adrenerjik reseptörlerin uyarılması sayesinde gerçekleşir. İnsan mesanesinde β_3 adrenerjik reseptörler

baskın olarak bulunmaktadır. Mesane dolumu sırasında detrüör gevşemesi ve kompliyanstaki artış, dolum esnasında kontinansı sağlamada tek başına yeterli olmamaktadır. Buna ek olarak mesane çıkım direncinde artış gerekmektedir. Mesane boynu ve proksimal üretrada bu direnci oluşturan temel etken düz kaslardır. Sempatik hipogastrik sinirden salınan nöradrenalin, bu kaslarda mevcut olan α_1 adrenerjik reseptörleri uyarak kasılmayı sağlamaktadır (8). Proksimal üretradan farklı olarak eksternal sfinkter çizgili kaslardan meydana gelir ve bu çizgili kasların uyarılması somatik olarak pudental sinirden asetilkolin salgılanması yoluyla olur. Parasempatik olarak salgılanan asetilkolin detrüördeki muskarinik reseptörler üzerinden etki gösterirken, somatik sinirlerden salınan asetilkolin, eksternal sfinkterdeki nikotinik reseptörleri stimüle ederek çizgili kas kasılmasını sağlar. Böylece somatik sinir sistemi, mesane depolaması sırasında mesane kompliyansı ve kontinansın sağlanması için sempatik sinir sistemiyle beraber çalışmış olur (2).

Depolama fazı ile ilgili ortaya çıkan bozukluklar ani idrar sıkışma, sık idrara çıkma, sıkışma tipi idrar kaçırma gibi aşırı aktif mesane sendromunda da mevcut olabilen birtakım alt üriner sistem semptomlarına yol açmaktadır (9).

Boşaltma fazında ise mesane kasılmasıyla, üretra gevşemesinin koordine bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir. İşeme fazındaki bozukluklar idrar kalibrasyonunda, projeksiyonunda azalma, mesanenin tam boşaltılamaması hissi, idrar yapmayı başlatmakta zorlanma ve terminal damlama gibi şikayetlere yol açmaktadır (10).

2.2. Aşırı Aktif Mesane Sendromu

2.2.1. Tanım

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society – ICS) tanımlamasına göre; altta yatan bir etyolojik (enfeksiyon veya patolojik) neden olmadan, pollaküri ve genellikle noktürinin eşlik ettiği, acil sıkışma hissi ile birlikte kişide bazen idrar kaçırmaya neden olan yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen bir hastalıktır

(11). Aşırı aktif mesane insanların sosyal hayatını etkileyen, mesane depolama fonksiyonun bozulduğu, semptomatik bir tanıdır.

AAM'de temel semptom olan ani sıkışma hissi, ICS tarafından güçlükle ertelenebilen ani idrar yapma isteği olarak tanımlanmıştır. En belirgin ürodinamik özellik detrüsör aşırı aktivitesi (DAA)' dir. Ancak ürodinamik değerlendirme sırasında semptomların yeniden üretilmemesi nedeniyle AAM hastalarının büyük bir kısmında DAA gösterilemeyebilir.

2.2.2. Etiyoloji ve epidemiyoloji

Beş ülkede gerçekleştirilen, 19.000 üzerinde katılımcıyı içeren Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve AAM üzerine yapılan en büyük nüfus tabanlı araştırmalardan birisi olan InContinence EPidemiology of InContinence (EPIC) çalışmasında AAM semptomları genel prevalansının %11.8 (erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %12.8) olduğunu gösterilmiştir (12). Diğer çalışmalar, genel olarak yaşla birlikte artan oranlarla birlikte, %30 ila %40' a varan prevalanslar bildirmiştir (13).

Türkiye'de AAM prevalansına yönelik çalışma sayısı kısıtlı olmakla beraber, bir çalışmada kadınlarda %20,6 oranında bu sendromun görüldüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada, yaş ve doğum sayısının AAM' de risk faktörü oldukları ortaya konmuştur (14).

2.2.3. Patofizyoloji

AAM' nin patofizyolojisini açıklamak için, esas olarak mesaneye ve üretraya giden inhibitör ve uyarıcı nöral yollardaki dengesizlikler veya mesane kas reseptörlerinin duyarlılığı ile ilgili çeşitli teoriler önerilmiştir. Bununla birlikte, kesin olarak tanımlanabilir bir neden tespit edilmemiştir.

Etyopatogenez de mesane ve alt üriner sistemdeki diğer yapıların da rol aldığı düşünülmektedir (15). Etyopatogenezin net olarak ortaya konulamamasının sebeplerinden biri de, AAM tanısının klinik ve semptomatik bir tanı olması ve bu durumun yapılacak çalışmalarda güvenilir hayvan modellerinin geliştirilmesini güçleştirmesidir (16).

AAM semptomları, dolun fazı sırasında detrüsör kasın istemsiz kasılmalarından kaynaklanır ve bu istemsiz kasılmalara DAA denir (17). Bu istemsiz kasılmalara mesanenin muskarinik reseptörlerinin asetilkolin ile uyarılmasıyla gerçekleşir (18). AAM semptom temelli bir tanı iken, DAA ürodinamik bir tanıdır (19). AAM tanısı klinik bir tanıdır, diğer nedenlerin ortadan kaldırılmasını içerir ve ürodinamik tanı gibi nesnel bulgular yerine esas olarak hastaların semptomlarına dayanır. AAM' lı hastaların %64' ünün ürodinamik olarak kanıtlanmış DAA'ya sahip olduğu ve DAA'lı hastaların ise %83' ünün AAM'yi düşündüren semptomlara sahip olduğu tahmin edilmektedir (20). Bu nedenle terimler eş anlamlı değildir (19).

ICS tarafından yapılan AAM tanımlamasıyla etkilenen hasta popülasyonunda ürodinamik çalışmaların gerekliliğinin zorunlu olmadığı ve tanının diğer nedenleri dışlama yöntemine dayalı olduğu görülmektedir. AAM tanısı koyarken ürodinamik çalışmaların her hasta grubunda gerekli görülmemesinin temel sebebi, ürodinami yapılan hastalarda yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarının saptanmasıdır. Herhangi bir semptomu olmayan normal bireylerde bile yapılan ambulatuvar ürodinamide yüksek oranda DAA görülebildiği, diğer taraftan bakıldığında ise AAM semptomlarından yakınan hastaların hemen hemen yarısında normal ürodinamik bulguların olabildiği gözlenmiştir (21).

AAM ve DAA'nın nedenlerine bakıldığında genel olarak üç ana hipotez öne sürülmüştür.

2.2.3.1. Miyojenik teori

İstem dışı detrüsör kasılmalarının ortaya çıkabilmesi için düz kasta bazı değişikliklerin olması gerektiğini savunan teoridir (22). Bu teoriye göre detrüsör kasının kısmi denervasyonu, düz kasın özelliklerini değiştirerek hücreler arasında artmış eksitabilite (uyarım) ve elektriksel bağlantılara yol açmakta, böylelikle detrüsör kasının herhangi bir kısmında ortaya çıkan lokal bir kasılma mesane duvarı boyunca yayılım göstererek tüm mesanede miyojenik kasılmalara neden olmaktadır. Ayrıca, normal bir mesanede

hücreler arası bağlantıyı sağlayan yapıların sağladığı lokal bir uyarımla tüm mesane uyarılmamakta olup, DAA bulunan hastalarda ise mesane biyopsi sonuçlarına bakıldığında sağlıklı bir mesaneden farklı olarak detrüsör miyositleri arasındaki hücreler arası bağlantıların normalden fazla olduğu, kas hücreleri arasında birbirine çok yakın bağlantılar ve ara bağlantıların sayısında artış gibi histolojik bulgular olduğu ortaya konulmuştur. AAM'lı hastalarda kasılmanın detrüsör kası boyunca normalde olduğundan daha geniş bir oranda yayılmasını kolaylaştırabilecek tipik değişiklikler gözlemlendiği böylelikle bu artmış bağlantıların lokal bir uyarımla diğer kas liflerine de yayılarak kendiliğinden tam bir detrüsör kasılmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (20,22).

2.2.3.2. Nörojenik teori

Mesanenin santral veya periferik innervasyonundaki inhibitör yollarda meydana gelen hasarlar, mesanedeki periferik afferent sinir uçlarının normalden daha duyarlı duruma gelmesine neden olmakta ve böylelikle DAA'yı tetikleyen ilkel işeme reflekslerini ortaya çıkarabileceği öne sürülmektedir. Bu durum beyindeki suprapontin inhibisyonu azaltan ve DAA'ya neden olan ya da omurilikteki aksonal yollardaki ilkel spinal mesane reflekslerini ortaya çıkaracak bir hasara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle multipl skleroz, parkinson ya da serebrovasküler hastalıklar gibi nedenlere bağlı DAA görülebilmekte ve sonuç olarak birçok nörojenik kökenli hastalık DAA neden olmaktadır (23). Mesanenin duyusunu taşıyan miyelinli A-delta sinir lifleri ve miyelinsiz C lifleri olmak üzere iki tip sinir lifi bulunmaktadır. A-delta lifleri mesanenin duvar gerilimine bağlı olarak doluluk hissi ile ilgili duyuyu taşıırken, C lifleri ise mesanedeki ısı artışı, bakteriyel enfeksiyonla ortaya çıkan ağrı duyusunu ve işeme refleksini taşımaktadır. Bu hipoteze göre ise C liflerinin aktivasyonunun artması durumunda işeme refleksinin uyarımı artmakta ve buna bağlı olarak detrüsör aktivitesi de artış göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda saptanan C-afferent miyelinsiz liflerin aşırı uyarılması ise günümüzde en çok üzerinde durulan nörojenik teoridir (23).

2.2.3.3. Otonom mesane teorisi

Mesanenin normal dolum evresinde işemeye yol açmayan kasılmalar ve fazık sensör akımlardan oluşan otonom bir aktivite mevcuttur. Patolojik durumlarda bu temel mekanizmalarda ortaya çıkan değişiklikler dengeyi bozabilmektedir. Sonuç olarak aşırı miktarda eksitator akım ya da inhibitör akımlarda bir yetmezlik oluşması otonom aktivitenin uygun olmayan bir tarzda artıp DAA'ya neden olur. Sonuç olarak, AAM ve DAA'nın fizyopatolojisinde mesanenin afferent ve efferent sinir iletim yollarında oluşan hasarlar yer almakta olup mesane kasının afferent uyarı ile başa çıkabilme kapasitesinin azalması, afferent aktivitenin artması, suprapontin inhibisyon mekanizmasının azalması ve mesane kontraksiyona neden olan mediatörlere karşı duyarlılığın artması ortaya konulan sebepler arasında yer almaktadır (23).

AAM oluşumundaki üzerinde durulan bir başka sebep ise PTK' larda meydana gelen değişimlerdir. Normal koşullarda PTK kuvvetinin artması ile intraüretal basınç artışı oluşmakta, bunun sonucunda meydana gelen pudental ve sempatik uyarılarda artış oluşmaktadır. Artan bu uyarıların medulla spinalisin sakral bölgesinde, mesanenin sempatik innervasyonu üzerinde uyarıcı bir etki mekanizması oluşturarak detrusör kasının gevşemesine neden olmaktadır. Bu teori refleks inhibisyon teorisi (üretrodetrüsör refleks) şeklinde tanımlanmaktadır (24,25). Böylece AAM semptomlarında PTK kuvveti önemli bir rol üstlenmektedir. PTK kontinansın sürdürülmesinde ayrıca hem abdominal ve pelvik organların desteklenmesinde hem de lumbopelvik bölgenin stabilitesinin sağlanmasında ve cinsel fonksiyonların sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir (26). PTK'da meydana gelebilecek herhangi bir kuvvet kaybında, aktif olarak üretral kapanma mekanizması bozulabilmekte bu durum ise pelvik tabanın anormal olarak aşağı hareket etmesine, üretranın ve mesane boynunun hiperbilitesine sebep olabilmektedir. Pelvik tabanda oluşan bu aşağı doğru hareketi ise intraüretal kapanma basıncının artırılmamasına neden olmakta ve buna bağlı olarak üriner sistem problemleri ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalar da tıpkı Uİ' li kadınlarda olduğu gibi AAM' lı, STİK ve MTİK' li kadınlarda da benzer

şekilde PTK fonksiyonunun bozulduğu ileri sürülmüştür (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da AAM' lı kadınlarda PTK kuvvetinin azalması ile AAM semptomlarının ciddiyetinin arttığı ortaya konulmuştur (28).

2.2.4. Risk faktörleri

Aşırı aktif mesane risk faktörlerinin değerlendirildiği 28 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, cinsiyet, BMI, yaş, evlilik durumu, vajinal doğum, doğum sayısı, menapoz, meslek, sigara, alkol, cinsiyet eğitim gibi 14 faktör değerlendirilmiştir. Bu metaanaliz sonucu BMI ve yaş, AAM olanlarda olmayanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer kriterlerin AAM ile ilişkisinde anlamlı olarak fark gözlemlenmemiştir (29).

2.2.5. Hasta değerlendirilmesi

2.2.5.1. Anamnez

Ertelenmesi zor, ani ve güçlü idrar hissi olarak tanımlanan sıkışma, subjektif ve ölçülmesi en zor semptomdur. Ani gelen idrar hissi ile tuvalete yetişememe, içilen sıvı miktarı ve cinsi, AAM' ye neden olan nörolojik ve metabolik sorunlar, konstipasyon, kronik pelvik ağrı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, pelvik organ prolapsusu, geçirilmiş pelvik ve vajinal cerrahiler, pelvik bölge kanserleri ve bu bölgeye uygulanmış ışın tedavileri sorgulanmalıdır.

2.2.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayene ile birlikte yapılacak olan genitoüriner muayene erkeklerde prostat hastalıkları, kadınlarda ise vajinal atrofi ve pelvik organ prolapsusu gibi durumların ortaya konması için gereklidir. Nörolojik muayenede; anal ve bulbokavernöz refleksler, anal sfinkter tonusu, istemli anal kontraksiyon ve perine bölgesinin duyusuna bakılır. Bir bozukluk saptanırsa kapsamlı ve ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır (30). Genitoüriner muayene sırasında perineal his ile rektal sfinkter tonusunun tespiti yanında, pelvik taban egzersizleri önermek gerekebileceğinden pelvik taban kasılma

gücünün de değerlendirilmesi önemlidir. Bu arada rektal tuşe sırasında kabızlık da ekarte edilmelidir.

2.2.5.3. İdrar tahlili

Tam idrar tetkiki proteinüri, hematüri, glikozüriyi veya idrar yolu enfeksiyonunu gösterebilir. Negatif idrar tahlili, AÜSS' li kadınlarda bakteriüriyi dışlayabilir (31). AÜSS' li tüm hastaların değerlendirilmesinde gerektiğinde idrar kültürü ile birlikte değerlendirilmelidir. İYE sırasında üriner inkontinans veya AÜSS kötüleşebilir ve mevcut Uİ artabilir (32).

2.2.5.4. Post miksiyonel rezidü idrar

İşeme sonrasında mesanede kalan idrar miktarıdır. İşeme sonrası rezidüel hacim, kateterizasyon veya ultrason ile ölçülebilir. PVR hacmini ölçmek için en iyi yöntemi araştıran çalışmaların sonuçları PVR hacminin ölçümünün kateterizasyonla tercih edilmesi konusunda fikir birliğine yol açmıştır (33–38). Post miksiyonel idrar hacmi > 100 ml olması anlamlı olarak değerlendirilmiştir (39).

2.2.5.5. Mesane günlüğü

Mesane günlüğü, sıvı alım ve işeme alışkanlıklarını belirlemede çok önemlidir. 3-7 gün süreyle yapılması istenmektedir. Mesane günlükleri, günlük alınan sıvı miktarını, Uİ olaylarının sıklığı, noktüri epizodlarının sayısı, noktürnal poliüri gibi semptomları ölçmek için yarı objektif bir yöntemdir. Ayrıca, işeme hacmi, 24 saatlik idrar hacmi veya gece toplam idrar hacmi gibi ürodinamik değişkenler de değerlendirilir.

Tanısal değerlendirmenin yanında, hastanın tedaviye uyumunu artırma ve tedavinin etkinliğini belirlemede çok önemli katkı sağlar. Şekil 2' de, 24 saatlik takip çizelgesinin olduğu mesane günlüğü örneği görülmektedir.

Şekil 2. Mesane Günlüğü

Tarih:	Uyanma Zamanı:	Yatışım Zamanı:		
Zaman	İçecekler (İp ve miktar)	İdrar miktar (ml)	Ani idrar yapma isteği hissettiniz mi?	İdrar kaçırma?
Örnek	Bir fincan çay – 200ml	500 ml	<input checked="" type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input checked="" type="radio"/> Hayır
06.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
07.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
08.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
09.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
10.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
11.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
12.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
13.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
14.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
15.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
16.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
17.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
18.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
19.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
20.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
21.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
22.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
23.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
00.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
01.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
02.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
03.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
04.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
05.00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır

Kontinans derneğinin katkıları ile mesane günlüğü cep telefon uygulamasıda geliştirilmiştir ve bu uygulamada 3 günlük işeme günlüğü takibi yapılabilmektedir.

2.2.5.6. Ürodinami

Ürodinamik değerlendirmenin en basit şekli üroflowmetridir. Pvr hacmine ek olarak akış hızı (Q_{max}), boşaltılan hacim ve eğrinin şekli, değerlendirilmesi gereken en önemli hususlardır (40). Mesane yeterince dolu olmalıdır. Erkeklerde minimum 150 ml' lik bir işeme hacmi tavsiye edilir (41). AAM hastalarında, üst üriner sistemin etkilendiği, şüpheli tanıda ileri inceleme gereken durumlarda, tedavi başarısızlığında, nörolojik problemi olan veya geri

dönüşümsüz cerrahiler planlandığında ürodinamik incelemeler gerekmektedir (42).

2.2.5.7. Sorgulama formları

Sorgulama formları, AAM semptomlarının düzeyini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça kullanışlıdır (42). AAM ve idrar inkontinansı kılavuzları da valide edilmiş formların tanı sürecindeki ilk değerlendirmede kullanılmasını önermektedir (42) .

Overactive Bladder Questionnaire V8 (OAB-V8), ani sıkışma hissi, idrar çıkma sıklığı, sıkışma tipi inkontinans, noktüri semptomlarının değerlendiren 8 sorudan oluşan, Türkçe validasyonu da yapılmış olan bir sorgulama formudur (43). 8 soru sonucunda 0-40 arasında toplam puan elde edilir. 0-8 arası değerler düşük, 8-16 arası değerler orta, 16 ve üzeri değerler yüksek olarak sınıflandırılır (43). Bu form, ICUD değerlendirmesinde 3 kriteri de kaşılayan A kategorisinde bulunmaktadır. Şekil 3' te OAB-V8 formunun valide edilmiş Türkçe hali görülmektedir (44).

Şekil 3. OAB-V8 Türkçe form

AŞIRI AKTİF MESANE DEĞERLENDİRME FORMU (OAB- V8)

Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir?	Hiç	Çok az	Biraz	Epey	Çok	Çok fazla
Gündüz sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Ani, beklenmedik bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Kazara az miktarda idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
Gece idrara gitme	0	1	2	3	4	5
Gece idrar yapma ihtiyacı ile uyanma	0	1	2	3	4	5
Kontrol edilemez bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Aşırı idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
	TOPLAM PUAN					
Eğer cinsiyetiniz ERKEK ise toplam puana 2 puan daha ekleyiniz	AAM SKORU.....					

International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF), idrar kaçırmaya olan kişilerde, idrar kaçırmaya sıklığı, miktarı, kaçırmaya sebep olan durumları ve bu durumun yaşam kalitesine olan etkisini sorgulayan, Türkçe dilinde de validasyonu yapılmış bir sorgulama formudur (45). Yapılan skora sonucunda değerler 0-21 arasında değişebilmektedir. 1-5 arası değerler hafif, 6-12 arası değerler orta, 13-18 arası değerler şiddetli, 19-21 arası değerler ise çok şiddetli olarak sınıflandırılır (46).

Bu form, ICUD değerlendirmesinde 3 kriteri de kaçıran A kategorisinde bulunmaktadır. Şekil 4’ te ICIQ-SF formunun valide edilmiş Türkçe hali görülmektedir (47).



Şekil 4. ICIQ-SF Türkçe form

Bugünün tarihi (GÜN/AY/YIL)
(/ /)

ICIQ-SF (TÜRKÇE VERSİYON)

Birçok kişi bazı zamanlarda idrar kaçıır. Kaç kişinin idrar kaçırdığını ve bunun onları ne kadar rahatsız ettiğini öğrenmeye çalışıyoruz. Aşağıdaki soruları SON DÖRT HAFTA BOYUNCA ortalama olarak nasıl olduğunuzu düşünerek yanıtlayabilerseniz minnettar oluruz.

1) **Lütfen doğum tarihinizi yazınız: GÜN/AY/YIL (...../...../.....)**

2) **Cinsiyet** Kadın Erkek

3) **Ne sıklıkla idrar kaçıyorsunuz? (Bir kutuyu işaretleyin)**

Hiçbir zaman	0
Haftada bir veya daha seyrek gibi	1
Haftada iki veya üç kez	2
Günde bir kez gibi	3
Günde birkaç kez	4
Her zaman	5

4) **Size göre ne kadar idrar kaçıyorsunuz bilmek istiyoruz?**
Genelde ne kadar idrar kaçıyorsunuz? (ped (koruyucu bez) kullanın veya kullanmayın)
(Bir kutuyu işaretleyin)

Hiç	0
Az miktarda	2
Orta derecede	4
Çok miktarda	6

5) **Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırma günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?**
Lütfen 0 (hiçbir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiçbir şekilde										çok fazla

ICI-Q skoru: toplam skor 3+4+5.....

6) **Hangi durumlarda idrar kaçıyorsunuz? (Lütfen size uyanların tümünü işaretleyiniz)**

- Hiçbir zaman – idrar kaçırmıyorum....
- Tuvalete yetişmeden idrar kaçıyorum....
- Öksürürken veya hapsinirken kaçıyorum....
- Uyurken kaçıyorum....
- Hareket halinde iken ya da spor yaparken kaçıyorum....
- İşemeyi bitirip giyinirken idrar kaçıyorum....
- Belirgin bir neden olmadan kaçıyorum....
- Her zaman kaçıyorum....

Bu soruları yanıtladığınız için çok teşekkür ederiz.

2.2.5.8. Görüntüleme

Yüksek basınçlı mesane, şiddetli POP veya kronik idrar retansiyonundan şüphelenilmedikçe veya anormal böbrek fonksiyon testleri gözlemlenmedikçe üst üriner sistem görüntülemeye gerek yoktur. Üst üriner sistem anomalisinin veya üretero-vajinal fistülün neden olduğu şüpheli Üİ vakalarında, görüntüleme yapılabilir (47).

2.2.5.9. Ped testi

Belirli bir süre boyunca veya bir fiziksel egzersiz sırasında giyilen bir emici ped kullanılarak idrar kaybının ölçülmesi, UI' nin varlığını ve şiddetini ölçmek ve ayrıca tedaviye yanıtın nesnel bir kanıtını sağlamak için kullanılabilir.

Standart bir egzersiz protokolü ve 1.4 g tanı eşığı kullanan 1 saatlik bir ped testi, STİK ve MTİK semptomları için iyi bir özgüllük ancak daha düşük duyarlılık gösterir. 4.4 g' lık bir eşik kullanan 24 saatlik bir ped testi daha tekrarlanabilir ancak aktivite düzeyine göre değişkenlik göstererek standardize edilmesi zordur (48).

Tedavinin ciddiyetini ölçmede ve sonucu tahmin etmede ped testlerinin faydası belirsizdir (49–51). Ped testleri, başarılı tedaviyi takiben değişime yanıt verir (52). Standart bir mesane hacmi (sistometrik kapasitenin %50'si) kullanılarak yapılan ped testinin, 25 kadından oluşan bir çalışmada UI' nin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlaması önerilmiştir (53). Bir tip ped testinin diğerinden üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.

2.2.5.10. Üretrosistoskopi

Obstrüktif işeme semptomu olanlarda, inkontinans nedeniyle cerrahi geçirenlerde, pelvik travma, cerrahi veya radyoterapi öyküsü olanlarda, hematüri saptanan hastalarda üretrosistoskopi yapılabilmektedir (42).

2.2.6. Tedavi

Aşırı aktif mesane tedavisinde konservatif tedavi 1.basamak, ilaç tedavileri 2.basamak, cerrahi tedaviler ise 3.basamak tedavi olarak değerlendirilir. AAM' de tedavi seçenekleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. AAM tedavi seçenekleri

Konservatif Tedaviler	<ul style="list-style-type: none">I. Yaşam tarzı değişiklikleri<ul style="list-style-type: none">✓ Sıvı alımının düzenlenmesi✓ Kafein alımının düzenlenmesi✓ Kilo düzenlenmesi✓ Sigara bırakılmasıII. Davranış Tedavileri<ul style="list-style-type: none">✓ Mesane eğitimi✓ Pelvik taban egzersizleri✓ Posterior tibial sinir stimülasyonu✓ Zamanlı işeme
İlaç Tedavileri	<ul style="list-style-type: none">I. AntimuskariniklerII. Beta 3 adrenerjik reseptör agonistiIII. Kombinasyon tedavisi
Cerrahi Tedaviler	<ul style="list-style-type: none">I. OnabotulinumtoksinA enjeksiyonuII. Sakral sinir stimülasyonuIII. Augmentasyon sistoplastiIV. Üriner diversiyon

2.2.6.1. Konservatif tedavi

2.2.6.1.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Uİ ile ilişkili olabilecek yaşam tarzı faktörlerinin örnekleri arasında obezite, sigara içme, fiziksel aktivite düzeyi, bağırsak alışkanlığının düzenlenmesi ve sıvı alımı sayılabilir. Bu faktörlerin modifikasyonu AAM semptomlarını iyileştirebilir.

Kafein alımının AÜSS' yi iyileştirip iyileştirmediyiyle ilgili yapılan on dört girişimsel ve on iki gözlemsel çalışmaların sonucunda kafein alımındaki azalma semptomlarını azaltabileceğini gösterilmiştir. Ancak çalışmaya dahil olan kişilerin heterojen olması nedeniyle kanıt düzeyinin kesinliği net değildir (54).

Sıvı alımının kısıtlanması, AAM semptomlarını hafifletmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Sıvı alımına ilişkin verilen tavsiye, mesane günlüğü değerlendirilmesiyle hastaların 24 saatlik sıvı alımı ve idrar çıkışı

ölçümlerine göre düzenlenmelidir. Sıvı alımının yeterli olması ve anormal derecede düşük veya yüksek idrar çıkışının araştırılması gerekmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, sıvı alımında %25 oranında bir azalmanın AAM' si olan ancak Üİ olmayan hastalarda semptomları iyileştirdiğini göstermiştir (55).

Vücut kitle indeksi fazla olan kişilerde Hem Uİ hem de STİK prevalansının orantılı olarak arttığına sonuçlar mevcuttur (56).

Sık idrara çıkma ve sıkışma tipi idrar kaçırma semptomlarının sigara içen kişilerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (57). Sigara içenlerde görülen kronik öksürük idrar kaçırma artışına sebep olabilir (58). Bu ilişkiler nedeniyle sigara içen hastalara, sigarayı bırakmaları önerilebilir.

AAM tanılı kişilerde, konstipasyonun daha sık saptandığı bildirilmiştir (59). Konstipasyonu olan kişilerde beslenme önerilerinde bulunulmalı ve bağırsakların düzenli şekilde çalışması planlanmalıdır (60).

2.2.6.1.2. Davranışsal tedavi

Mesane eğitiminin amacı ani sıkışma hissini kontrol etmek ve normal mesane fonksiyonunu geri kazanmaktır. Sık idrara çıkan, ani sıkışma hissi ve idrar kaçırmaya olan hastalarda yapılması önerilmektedir (61). İdrar yapma süresi mesane günlüğü verilerine göre düzenlenmelidir ve tedavi süresince takip amacıyla mesane günlüğü tutulmalıdır. Mesane eğitimi ile hasta uyumuna göre idrar yapma aralığı yavaş yavaş uzatılarak 3-4 saat olması amaçlanmaktadır (60,61).

Pelvik taban egzersizleri jinekolog olan Arnold Kegel tarafından 1948 yılında tanımlanmıştır. Pelvik taban egzersizleri kasılma gücünü ve dayanıklılığını artırır ve pelvik tabanın morfolojisini değiştirir. Bu da detrusörün daha etkili bir şekilde inhibisyonunu sağlayıp proksimal üretranın stabilize olmasında ve üretral fonksiyonun iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalarında pelvik taban egzersizleri sonucu idrar kaçırma oranında %84' lük bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (62).

Akupunkturun AAM semptomlarını azaltmada plaseboya kıyasla daha etkin olduğu gösterilmiştir (63).

Posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS), S2-S4 sakral pleksus yoluyla sakral işeme merkezine elektriksel uyarılar iletir. Stimülasyon, ayak bileğinin medial yüzünün yerleştirilen ince (34-G) bir iğne ile yapılır. Tedavi 30 dakikalık seanslar halinde on iki haftalık tedaviden oluşur. PTNS'nin antimuskarinik tedaviyi tolere edemeyen ve AAM semptomlarında yeterli düzelme olmayan kişilerde UI' yi iyileştirdiğini göstermektedir. İşeme sıklığı, ani sıkışma, idrar kaçırma, noktüri gibi semptomların düzelmesi ve mesane kapasitesinin geliştiği gösterilmiştir (64).

EAU kılavuzları, idrar kaçırması olan hastaların pelvik taban egzersizleri, mesane eğitimi ve zamanlı işeme gibi konservatif tedavilerin 3 ay süresince uygulanmasını önermektedir (42).

Konservatif tedavi yöntemleri tek tek veya birlikte kullanılabilir. Bu tedaviler ile hastaların idrara çıkma sıklıklarında %60-80 oranlarında azalma görülebilmektedir (65).

8-12 hafta süresince uygulanan konservatif tedavilerin başarısızlığı durumunda diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (66).

2.2.6.2. İlaç tedavileri

İkinci basamak tedavilerin temelinde medikal tedaviler bulunmaktadır. Tedavinin amacı; detrüör kasılmalarını azaltmak, istemsiz kasılmalarını engellemek, mesane kompiyans ve kapasitesini yükseltmektir (67).

Bu ilaçların hedefi, mesane düz kası (detrüör), efferent (motor) sinirler, afferent (duysal) sinirler ve santral sinir sistemidir.

2.2.6.2.1. Antimuskarinik ilaçlar

Antimuskarinik ilaçlar, AAM ve sıkışma tipi idrar kaçırmanın farmakolojik tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. AAM hastalarında antimuskarinik tedaviler plaseboya göre semptomların düzelmesinde daha

etkili olarak bulunmuştur (68). Muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi (M1, M2, M3, M4,M5) mevcut olup, M1, M2 ve M3 mesane içinde lokalizedir.

İnsanlarda mesane muskarinik reseptörlerinin %70' i M2, %20' si M3 ve %10' unun ise M1 olduğu gösterilmiştir. M2 reseptörlerin fonksiyonları net olarak bilinmemekle beraber, Mesane detrüsör kasında M2 ve M3 muskarinik reseptör subtipleri bulunur. Detrüsör kaslarında M2 reseptörler sayıca fazladır ancak daha etkin olan reseptör M3'tür (69).

Antimuskarinik ilaçlar, mesane detrüsör kaslarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek, aktive olmuş parasempatik sinirlerden salınan asetilkolinin bu reseptörleri stimüle etmesini önleyerek işlev görür (70). Antimuskarinik ilaçlar esas olarak mesanenin depolama fazında sıkışmayı önleyerek ve mesane kapasitesini artırarak etki gösterirler.

Klinikte yaygın kullanılmasına rağmen öncelikli kullanılması önerilen spesifik bir antimuskarinik yoktur. Uygun olan tedavinin kişiye göre düzenlenmesidir. Tedavide antimuskarinik başlanacak bir hastanın bütün hastalıkları ve kullandığı ilaçlar öğrenilmeli ve antimuskarinik seçimi buna göre yapılmalıdır (71).

FDA onaylı olarak AAM tedavisinde kullanılan antimuskarinik etkili ajanlar şunlardır; oksibutin (oral ve transdermal form), tolterodin, propiverin, fesoterodin, trospiyum, solifenasin, darifenasin. Oksibutin, tolterodin, trospiyum ve propiverin' in hem anında salınımlı hem de uzun salınımlı formları bulunmaktadır.

Hemen salınan antimuskarinik preparatlar, maksimum dozaj esnekliği sağlar. İlaçların farmakokinetik özellikleri nedeniyle, hemen salınan ilaçlar, uzun süreli salınan formülasyonlardan daha fazla yan etki riskine sahiptir. Oksibutin için geliştirilmiş bir transdermal uygulama sistemi ve jel, alternatif formülasyon sağlamaktadır.

Antimuskarinik ilaçlara bağlı ağızda kuruluk, konstipasyon, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diare, bulanık görme, sersemlik, bilinç bulanıklığı, uykusuzluk, yorgunluk, terleme, idrar retansiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler içerisinde en sık ağız kuruluğu ve kaşıntı

görülmektedir (72). Yan etkiler, etkilenen sisteme göre gruplandırıldığında en sık gastrointestinal sistem yan etkileri görülmektedir (73). Yan etkilerin doz artışıyla beraber arttığı gösterilmiştir (74).

Ağız kuruluğu, plaseboyla karşılaştırıldığında, oksibutin, propiverine, solifenasin ve tolterodin' de daha fazla görülmektedir. Konstipasyon ise plaseboyla karşılaştırıldığında darifenasin, propiverin, solifenasin, tolterodin ve trospiyumda daha fazla görülmektedir. Kan beyin bariyerini en çok geçen ilaç oksibutinidir. Tolterodin daha az kan beyin bariyerine geçerken, en az geçen antimuskarinik ise trospiyumdur (75). En kötü yan etki profili günlük 10 mg üzeri alınan oral oksibutin kullanımında görülmektedir (73). En sık ilaç bırakılması oral oksibutin kullanımında görülmekteyken, 4 mg/gün olarak kullanılan tolterodin ER ilaç bırakma oranı açısından plaseboya göre anlamlı derecede az olan tek ilaçtır (72).

Antimuskarinikler, idrar retansiyonu, detrüör yetmezliği, dar açılı glokom, ülseratif kolit, bağırsak obstrüksiyonu, ciddi kardiyak hastalığı olanlarda ve miyastenia gravis gibi hastalıklarda kullanılmamalıdır (74).

EAU kılavuzlarında, konservatif tedavide başarısız olunan sıkışma tipi idrar kaçıran hastalarda antimuskarinik ilaç kullanımı önerilmektedir. Yine kılavuza göre mümkün olduğunca uzun salınlı ajanların kullanılması önerilmektedir. Antimuskarinik ilaç kullanımında başarısızlık durumunda doz artırılması veya ajanın değiştirilmesi düşünülebilir. Yaşlı hastalarda uzun dönem antimuskarinik kullanımında kognitif fonksiyonlar açısından dikkatli olunması da önerilmektedir (76).

AAM tedavisinde kullanılan antimuskarinik ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskarinik ilaçlar

İlaçlar	<ul style="list-style-type: none">✓ Oksibutin(oral, transdermal)✓ Trospiyum✓ Tolterodin✓ Fesoterodin✓ Propiverin✓ Solifenasin✓ Darifenasin
Yan Etkiler	<ul style="list-style-type: none">✓ Ağızda kuruluk✓ Konstipasyon✓ Baş dönmesi✓ Bulantı, kusma, diare✓ Bulanık görme✓ İdrar retansiyonu✓ Bilinç bulanıklığı✓ Kaşıntı✓ Terleme
Kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">✓ Dar açılı glokom✓ Miyastenia graves✓ Ülseratif kolit✓ Toksik megakolon✓ İntestinal obstrüksiyon

Oksibutin, antimuskarinik, antispazmodik ve anestetik özelliklere sahiptir. Göreceli olarak yarılanma ömrü 2-4 saat gibi kısadır. Mesane M3 reseptörlerine afinitesi daha yüksektir. İnhibe edilemeyen ve refleks nörojenik mesane tedavisi ve 5 yaşından büyüklerde enürezis tedavisi için oksibutinine onay verilmiştir. Oksibutininin bilinen bir nörolojik bozukluğa bağlı olmayan detrusör aşırı aktivitesinde de etkili olduğu ortaya konmuştur (77). Doz olarak anında salımlı 5 mg tablet ve 5 mg şurup formları bulunmaktadır. Oksibutininin başta ağız kuruluğu olmak üzere yan etkilerinin azaltılması ve hasta uyumunun artırılması hedefiyle uzun salımlı şekli geliştirilmiştir. Bu formülün ağız kuruluğu yan etkisi anında salımlı oksibutin ve tolterodine göre daha azdır (78). Doz olarak 5, 10 ve 15 mg'lik uzun salımlı formları bulunmaktadır. Yan etkilerinin sebebi olan metabolitin düzeyinin, transdermal

yama uygulanması sonrası daha düşük olduğu ve etkinliğin oral formula benzer, ağız kuruluğunun ise çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir (79).

Trospiyum klorür atropin benzeri etkileri olan, muskarinik reseptör selektivitesi olmayan ve kısmi ganglionik nikotinik reseptörleri de etkileyebilen bir preparattır. Doğrudan veya kompetitif olarak mesane düz kas yapısındaki asetilkolin etkisine antagonist etki yaratır. Bu antagonist etki mesane düz kasındaki gerilim ve kontraktilitenin azalması şeklindedir. Kuartener amonyum bileşiği olduğu için oksibutin gibi diğer antimuskarinik ilaçlara göre daha az yağda çözünebilir özelliğe sahiptir ve dolayısıyla kan beyin bariyerinden sınırlı ölçüde geçebilir, bu nedenle de yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonları daha az etkiler, kognitif etkilenim daha azdır (80,81). Pozitif yüklü kuarterner amin yapısı, karaciğerden sitokrom P450 ile metabolize edilmemesi ve absorbe edilen miktarın % 60'nın değişmeden, farmakolojik aktif ana bileşik olarak idrarla atılması trospiyumu diğer antimuskariniklerden ayıran 3 önemli özelliğidir (82).

Propiverin spazmolitik bir ajandır. Oksibutin benzeri farmakolojik profile sahip antimuskarinik, direkt miyotropik ve lokal anestezik özellikleri olan klinik ortamda antimuskarinik etkisi en belirgin olan bir ajandır (83). Kalsiyumun içeri alımının inhibisyonu ve muskületropik spazmolizise neden olan mesane düz kas hücreleri arası kalsiyumun düzenlenmesi ve antimuskarinik etkiye bağlı olarak pelvik sinirin efferent bağlantısının inhibisyonudur. Gerek idiyopatik detrüör overaktivitesi ve aşırı aktif mesane, gerekse omurilik yaralanmalarına bağlı nörojenik detrüör aşırı aktivitesi (detrüör hiperrefleksi) olan hastalarda ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma gibi, idrar tutamama problemlerinin tedavisinde endikedir.

Darifenasin günde bir kez alınan, selektif bir M3 reseptör antagonistidir. M3 reseptörleri normal istemli mesane boşaltımından ve aşırı aktif mesaneye bağlı gelişen semptomlardan sorumludur. Yüksek dozlarda (7,5-15 mg) üriner inkontinans epizodlarında anlamlı azalma saptanmış ve bu etki diğer antimuskariniklerle tedavi edilen aşırı aktif mesaneli hastalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur. İdrara çıkma sıklığında, her

seferde işenen idrar miktarında ve şiddetli idrara gitme isteğinde anlamlı ölçüde iyileşme saptanmıştır.

Solifenasin günde tek doz kullanılan, gastrointestinal sistemden emilen ve bazı hayvan modellerinde mesane selektivitesi gösteren tersiyer amin yapısında antimuskarinik bir ilaçtır. Yarılanma ömrü ortalama 50 saattir. Chapple ve arkadaşları randomize olarak 225 hastaya 4 farklı dozda solifenasin (2,5-5-10-20 mg), hızlı salınımlı tolterodin ve plasebo vererek yaptıkları çalışmada; 5- 10-20 mg solifenasin kullanan hastalarda idrara gitme sıklığında plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesine rağmen 2.5 mg solifenasin ve tolterdin kullananlarda bu etki gözlenmemiştir. Yine 5 ve 10 mg solifenasin ile yapılan başka bir çalışmada urge inkontinans, total inkontinans ve acil idrara çıkma isteği epizodlarında plaseboya göre anlamlı azalma görülürken tolterodinde görülmemiştir. Bu ajanlarla tedavide işenen idrar miktarında ve işeme sıklığında iyileşmeler görülmüştür.

Fesoterodin günde tek doz kullanılan bir antimuskarinik ajandır. Oral alımı takiben hızla emilir ve esterazlarla hidrolize edilerek aktif metaboliti olan 5- hidroksimetil tolterodine dönüştürülür. Chapple ve arkadaşlarının 4 mg, 8 mg fesoterodin, uzun etkili 4 mg tolterodin ve plasebo vererek yapmış oldukları çalışma sonucunda üç grupta plaseboya göre aşırı aktif mesane semptomlarında anlamlı düzelme saptamışlardır. Fesoterodin alan grupta tolterodine göre daha fazla düzelme görülmüş ve ilaç iyi bir şekilde tolere edilmiştir (84).

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

gösterirler. Tolterodinin mesane fonksiyonu üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Tolterodinin başlıca etkileri, mesanenin tamamen boşalmadığını gösteren, rezidüel idrar miktarında artış ve detrüör kas basıncında düşüş olarak ortaya çıkar. Bu bulgular alt idrar yolları üzerindeki antimuskarinik aktivite ile ilgililik göstermektedir. Toplam 1120 hastada tolterodin, oksibutinin ve plasebo gruplarına karşılaştıran çift kör, randomize 4 çalışmayı inceleyen bir review günde 2 kez 2mg tolterodinin günde 3 kez 5 mg oksibutininle aynı etkiye sahip olduğu ve daha az yan etki gösterdiğini belirtmiştir (85). Chancellor ve arkadaşlarının geniş çift kör kontrollü çalışmasında günde 2 kez 2 mg tolterodin ile plasebo etkisini karşılaştırmışlar, ilaç kullanan grupta inkontinansa %46 azalma görürken bunun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (86). İdrara çıkma sıklığında %15, ped kullanımında %36 azalma anlamlı bulunmuştur.

2.2.6.2.2. Beta 3 agonist

Vücutta beta-adrenoseptörler adipoz doku, kalp, vasküler sistem ve mesanede yer almaktadır. AAM patofizyolojisini değerlendiren çalışmalarda, üç beta-adrenoseptör subtipi (β_1 , β_2 , β_3) detrüör kasında ve ürotelyumda gösterilmiştir. β_3 subtipi ilk kez 1989'da Tanımlanmış olup, mesanede baskın adrenoseptör olduğu bildirilmiştir. Mesane içindeki beta-adrenoseptörlerin %97' sini β_3 subtipi oluşturmaktadır (87,88).

Moleküler düzeyde β_3 adrenoseptörlerin nörepinefrinle stimülasyonu, kalsiyumla aktive potasyum kanallarının açılması ve adenilaz siklaz aktivasyonu meydana gelmekte, intraselüler düzeyde siklik adenzin monofosfat (cAMP) formasyonu artmaktadır (89,90). cAMP seviyesindeki artış detrüör kas relaksasyonunu sağlamakta; bu sayede mesane kompliyansında artış, idrara çıkma sıklığında azalma, Uİ 'de azalma ve mesane kapasitesinde artış sağlanmaktadır.

Mirabegron, β_3 adrenoseptörlerin güçlü ve selektif agonizması yoluyla idrar depolamayı artırır. Mirabegronun β_3 reseptörlerine olan affinitesi β_1 reseptörlere oranla 155 kat, β_2 reseptörlere oranla 35 kat daha

fazladır. Mirabegronun detrusör kontraksiyonu ve mesane boşaltma üzerinde hiçbir etkisi yoktur, bu yüzden antimuskarinik ajanlarla karşılaştırıldığında akut üriner retansiyon riskini azaltmaktadır. Bu durum mirabegronun antimuskariniklere göre en önemli avantajlardan biridir (89,90).

Mirabegron, AAM' de ilk onaylanmış beta-adrenoseptör agonistidir. Japonya, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Kanada ve ülkemizde yer alan lisanslı bir medikal tedavi ajanıdır. Başlangıç dozu ülkeden ülkeye değişmekle beraber, genel kanı günlük 50 mg tek doz kullanım şeklindedir. Ülkemizde de 50 mg günde tek dozluk formu mevcuttur. Mirabegron oral alımı takiben hızla absorbe olur, tmax'ı 3-4 saattir, yarılanma ömrü 50 saat olup, 50 mg dozda biyoyararlanımı %35' tir. Kararlı düzeye tedavinin 7. gününde ulaşan mirabegron, maksimum tedavi etkinliğine tedavinin 4.-8. haftasının sonunda ulaşır (1).

Mirabegron yüksek derecede lipofiliktir ve karaciğerdeki sitokrom p450 sistemiyle metabolize olur. %55' i idrarla, %34' ü feçes ile atılır. Mirabegronun; oral kontraseptif, varfarin, metformin, digoksin ve solifenasin ile etkileşimi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir (91).

Aşırı aktif mesane sendromu tedavisinde davranışsal tedavilerin başarısız olduğu ya da yetersiz kaldığı olgularda farmakoterapiye geçilmekte, hastalara mirabegron veya antimuskarinik ajanlar önerilmektedir.

Mevcut kılavuz bilgilerine göre iki farmakolojik ajan arasında öncelik sıralaması bulunmamaktadır (16,92). Bunun yanı sıra, antimuskarinik ajanların yetersiz kaldığı durumlarda ve özellikle de yan etkilerin fazla olduğu hasta grubunda mirabegron alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabilir. Son 30-35 yılda bu alanda antimuskariniklerden farklı bir ilaç grubu geliştirilememiş olup, mirabegron bu alanda geliştirilen ve lisans alabilen ilk ajan olmuştur (101). Mirabegron, β_3 reseptör agonisti özelliği ile mesane detrusör kasında relaksasyonu artıran bir ajandır. Bu özelliği ile mirabegron; AAM sendromu bulunan yetişkin hastalarda meydana gelebilen acil idrar sıkışıklığına, idrar yapma sıklığında artışa ve/veya acil idrar tutamama durumlarına karşı semptomatik tedavi endikasyonu almıştır (1).

Aşırı aktif mesane sendromlu hastalarda mirabegron tedavisinin etkinliği ile ilgili uzun yıllara dayanan tecrübe ve birikim bulunmaktadır. Chapple ve arkadaşlarının yaptığı 314 hastayı inceledikleri bir çalışmada, 4 farklı grupta değerlendirdikleri hastalarda plasebo, mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg ve tolterodin kullanarak 4 haftalık bir periyotta işeme sıklığındaki azalmayı araştırmışlardır. Dört hafta sonunda her iki mirabegron dozunun da plaseboya oranla anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (93). Yine Maman ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir sistematik derlemede ise mirabegronu tüm antimuskarinik ajanlarla karşılaştırmışlardır. Bu derlemede, 50 mg mirabegronun 24 saatlik işeme sayısı ve idrar kaçırma atak sayısı açısından antimuskarinik ajanlarla benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır (94).

SCORPIO çalışmasında, mirabegron plasebo ile etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Daha sonra aynı çalışmada ikincil olarak tolterodin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Mirabegron 50 mg, 24 saatlik sürede idrar kaçırma atak sayısı ve işeme sıklığını plaseboya oranla anlamlı şekilde düzeltmiştir. Plasebo ile 24 saatlik idrar kaçırma atak sayısını 1.17 azalırken, mirabegron kaçırma sayısını 1.57, tolterodin ise 1.27 azaltmıştır (95). Mirabegronun AAM tedavisinde doza bağımlı etkinliğini inceleyen DRAGON çalışmasında 928 hasta değerlendirilmiştir. 25, 50, 100, 150 ve 200 mg olarak farklı dozlarda mirabegron tedavisi ile elde edilen yanıtlar incelendiğinde işeme sıklığında anlamlı iyileşme 50, 150 ve 200 mg'lık mirabegron dozları ile elde edilmiştir. Yan etkiler ve ilacı bırakma oranları tüm ilaç dozları ile karşılaştırıldığında plasebo ile benzer bulunmuştur. Antimuskariniklerde ise yan etki rastlanma sıklığı plasebodan daha yüksektir ve bu açıdan mirabegron antimuskariniklere oranla ağız kuruluğu, kabızlık ve bilişsel yönlerden daha güvenli bulunmuştur (96).

Mirabegron etkinliğine dair diğer iki çalışmadan birinde, Mirabegron 50 ve 100 mg dozları idrar kaçırma sıklığını 1.47 ve 1.63 azaltırken, plasebo ile kaçırma 1.13 düzeyinde azalmıştır (97). CAPRICORN çalışmasında ise; 4 haftalık periyotta mirabegron idrar kaçırma oranını plasebo ile

karşılaştırıldığında %50 oranında azaltmıştır. Bu etkinin 12 hafta boyunca devam ettiği de gösterilmiştir (98).

Khullar ve arkadaşları SCORPIO çalışmasında farklı bir analizle daha önce antimuskarinik kullanan ve fayda görmeyen hastalar ile daha önce antimuskarinik kullanmamış hastalarda mirabegronun etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu analizde, daha önce antimuskarinik tedavi almanın iyileşme açısından bir fark oluşturmadığı görülmüştür (95).

Mirabegron 50 mg uzatılmış salınımlı formu, plasebo ile benzer yan etki profiline sahiptir. Antimuskarinik ajanlara ait sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, kabızlık ve kognitif disfonksiyonlar olup, bu yan etkiler mirabegronda çok daha azdır ve plasebo ile benzer oranlarda saptanmıştır. Mirabegron ve tolterodin SR formunun yan etki açısından karşılaştırdıkları çalışmada, ağız kuruluğu oranı plasebo, mirabegron 50mg ve tolterodin kullanan hastalarda sırası ile; %1.6, %0.9 ve %9.5 olarak bildirmişlerdir. Kabızlık için ise bu oranlar yine sırası ile; %1.4, %1.6 ve %2 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon ve kalp atım hızındaki değişimin ise her 3 ajanda benzer olduğu bildirilmiştir (99). Bir başka çalışmada, 65 ve 75 yaş üstü hastalarda mirabegronun kardiyovasküler güvenliği incelenmiş ve hasta grubunda kalp atım hızında anlamlı artış gözlenmemiştir. Mirabegrona bağlı kardiyovasküler yan etki tolterodinle benzer bulunmuştur (100). Mirabegron kullanımına ait ciddi kardiyovasküler yan etki bildirilmemekte, bu ajan sadece şiddetli kontrol edilemeyen hipertansiyonu (sistolik kan basıncı > 180mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg) olan hastalarda önerilmemektedir (1). Antimuskarinikler, kan beyin bariyerini geçtiklerinde uykuya meyil, yorgunluk, konfüzyon, deliryum ve bilişsel bozulma gibi santral sinir sistemi yan etkilerine yol açabilirler (101). Bir beta-3 agonisti olan mirabegronun en önemli avantajlarından biri de kognitif risk oluşturmaması ve duyarlı, yaşlı bireylerde antikolinerjik yük oluşturmamasıdır. Aşırı aktif mesane için oral farmakoterapide antimuskariniklerin potansiyel alternatifinin mirabegron olduğunu bildirilmiştir (102).

Mirabegron kullanımı ile tedaviye bağı yan etkiler birçok faz III çalışmada incelenmiştir. 1139 hastanın incelendiği faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında tedaviye bağı yan etkiler plaseboda %24, mirabegronda %24.5, tolterodinde %34.5 olarak saptanmıştır. Ağız kuruluğu en fazla tolterodinde görülmüş olup (% 13.3), mirabegronda (%2.6) ve plaseboda (%2.9) benzer olarak görülmüştür. Benzer şekilde ARIES, CAPRICORN, TAURUS, SCORPIO çalışmalarının tümünde de mirabegronla tedaviye bağı yan etki plasebo ile benzer olarak bildirilmiştir (95,97,98,100). Bu nedenle EAU kılavuzlarında da AAM farmakolojik tedavisinde mirabegron yan etki profili plasebo ile benzer olarak yer almaktadır. ARIES çalışmasında hipertansiyon açısından mirabegron ve placebo arasında anlamlı fark bulunmamış ve bu oranlar sırası ile %7.1 ve %7.5 olarak bildirilmiştir (97). Tüm güvenlik araştırması yapılan çalışmalar incelendiğinde ise tedaviye bağı hipertansiyon riski mirabegron ile % 8.7, placebo ile % 8.5 olarak bulunmuş ve istatistiksel fark saptanmamıştır (103).

Yan etki profili açısından değerlendirildiğinde mirabegron, antimuskarinik ajanlarla gözlenen yan etkileri göstermez. Bu yönü ile antimuskarinik yük barındıran hasta grubu, yaşlı hasta grubu ve antimuskarinik ajanlara bağı yan etki nedeni ile ilaç kullanamayan hastalarda alternatif bir ajandır. Staskin ve ark, 8 haftalık bir çalışmada AAM' li hastaların mirabegron ve tolterodin tercihleri ve bu ilaçlara bağı yan etki profillerini incelemişlerdir. İlaça uyum ve tolerabilite indeksi mirabegron grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ilaç tercihi açısından ise fark gösterilememiştir. Semptomlardaki düzelme de her iki grupta benzer bulunmuştur (104). Mirabegronun etkinliği ve tolerabilitesi, benzer olarak tüm randomize kontrollü faz 3 çalışmalarda gösterilmiştir. Plaseboyla karşılaştırıldığında 24 saatlik işeme sıklığında ve Uİ' de anlamlı azalma ve iyileşme sağladığı saptanmıştır. Aynı zamanda plaseboya kıyasla işenen idrar hacminde anlamlı artış ve sıkışmada belirgin azalma dikkat çekmektedir. Bu etkiler tedaviye başladıktan sonraki 4. haftada belirginleşmekte ve 12. ayda devam etmektedir. Mirabegron hem yeni başvuran, hem de daha önce antimuskarinik tedavisi alan hastalarda benzer şekilde etkilidir.

2.2.6.2.3. Antimuskarinik ve beta 3 agonist kombinasyon tedavisi

Aşırı aktif mesane oral farmakoterapisinde antimuskarinik ajanlar uzun süredir kullanılmaktadır. Plaseboya oranla anlamlı iyileşme sağlamalarına rağmen bu ajanlarla zaman zaman istenilen yanıt alınamamakta ve uzun süreli tedaviye uyum oranları çoğunlukla düşük olmaktadır. Tedavide klinik yanıtı artırmak için son dönemlerde kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Kılavuzlarda iki antimuskarinik ajanın kombinasyonu önerilmediği için, güçlü öneri derecesi olan ve farklı etki mekanizmalarına sahip bir antimuskarinik ile mirabegron kombinasyonu önerilmektedir (16). İki farklı antimuskarinik ajanın kombine edilmesi antimuskarinik yükü önemli ölçüde arttıracaktır. Kombinasyon tedavilerinin detaylı incelendiği SYMPHONY çalışmasında solifenasin ile mirabegron kombinasyonu farklı dozlarda uygulanmış ve ortalama işenen hacim, idrar sıklığı ve sıkışma atakları sayısı kombinasyon grubunda, solifenasin tek başına kullananlara oranla anlamlı olarak iyileşme göstermiştir (105). BESIDE çalışmasında 2174 hastada; solifenasin 5 mg, solifenasin 10 mg ve solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg kombinasyon tedavileri uygulanmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta, tek başına solifenasin 5 mg alan hastalara oranla ortalama inkontinans atakları ve işeme sıklığında anlamlı azalma izlenmiştir. Bu çalışmada, solifenasin 5, solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg kombinasyonu ve solifenasin 10 mg ile herhangi bir tedaviye bağlı yan etki oranları sırası ile %33, %36 ve %39 olarak bulunmuştur. Ağız kuruluğu ise solifenasin 10 mg alan hastalarda diğer iki gruba oranla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (106). 6991 hasta serilik SYNERGY I ve 2084 hastanın değerlendirildiği SYNERGY II çalışmalarında da; kombinasyon tedavisinin tek başına solifenasin 5 mg'a olan üstünlüğü kısa ve uzun dönemde gösterilmiştir (107,108). Bu önemli faz III çalışmalardan elde edilen veriler sonrasında da; FDA, 2018 Mayıs ayında mirabegron + solifenasin kombinasyonuna onay vermiştir (108).

EAU kılavuzunda da; AAM tedavisinde “Solifenasin 5 mg ile yeterli fayda elde edilemeyen hastalarda doz artışı yerine tedaviye mirabegron eklenmesi ile daha fazla iyileşme sağlayacakları” bildirilmiş ve kombinasyon

tedavisinin kanıt düzeyi “1b” olarak belirtilmiştir (92). FDA’nın onayıyla da artık tüm dünyada solifenasin + mirabegron kombinasyonunun daha yaygın kullanılacağı öngörülebilir (108).

2.2.6.3. Cerrahi tedaviler

AAM tanılı konservatif ve ilaç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, bir üst basamak tedavi olarak invaziv tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. İntravezikal botoks uygulanması, sakral sinir stimülasyonu ile daha invaziv ve geri dönüşümsüz olan augmentasyon sistoplasti ve üriner diversiyon cerrahilerinin yapılması değerlendirilebilir.

2.2.6.3.1. İntravezikal botulinum toksin uygulanması

Botulinum toksini, Clostridium botulinum tarafından üretilen bir proteindir. Botulinum toksininin enjeksiyonu sonrasında dokuda geçici kimyasal denervasyona ve sinir hücrelerinin aktivitesinde azalma veya kaybına yol açar. Botulinum toksini, kas gevşetici etkisi ile kas-iskelet sisteminin spastik hastalarına, tortikolis, bazı nörolojik hastalıklarda ve çeşitli estetik sebeplerle uygulanmaktadır (109).

Botulinum toksin A, ürolojide mesane düz kasının aşırı aktivitesinde ortaya çıkan ani sıkışma hissi, idrara çıkma sıklığında artış, sıkışma tipi inkontinans gibi alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır (110). Botulinum toksin A’nın etki mekanizması, asetilkolinin presinaptik alandan salınımını bloke edilmesi ve detrüsör kasında paraliziyeye yol açması ile açıklanmaktadır (111).

Botulinum toksin A enjeksiyonunun mesane kapasitesini, kompliyansını artırdığı ve mesane dolumu ve işeme sırasında detrüsör basınçlarında azalmaya yol açarak detrüsör fonksiyonundaki değişiklikleri etkilediği gösterilmiştir (112,113). Ürodinamik olarak gösterilen bu değişiklikler, idrara çıkma sıklığı ve sıkışma tipi inkontinans şikayetlerinde semptomatik iyileşmelerin temelini oluşturmaktadır (114).

Onabotulinum toksin A 100 U, 10 ml salin içerisinde çözülerek, mesane duvarında trigon üzerindeki 20 noktaya, her noktaya 0,5 ml olacak şekilde submukozal alana enjekte edilebilir.

Onabotulinum toksin A enjeksiyonu sonrasında, idrar yolu enfeksiyonu, dizüri, bakteriüri, idrar retansiyonu, hematüri, lökositüri gibi yan etkiler görülebilir. Onabotulinum toksin A enjeksiyonu sonrasında hastaların semptomlarında ve yaşam kalitesinde önemli düzeyde iyileşme olduğu gösterilmektedir (115).

EAU kılavuzu, konservatif tedavi ve ilaç tedavilerinden fayda görmeyen hastalarda mesane duvarına Onabotulinum toksin A 100 U enjeksiyonunu önermektedir. Hastalara tedavinin etki süresinin sınırlı olduğu, idrar yolu enfeksiyonu riski olduğu ve idrar retansiyonu durumunda kateterizasyon gereksinimi olabileceği konusunda bilgilendirme yapılması gerekmektedir (92).

2.2.6.3.2. Sakral sinir stimülasyonu

Sakral sinir stimülasyonu (SNS), mesane, üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarını inerve eden sakral sinirlerin stimülasyonunu kapsar. Stimülasyon elektrodları sakral 3 siniri seviyesine yerleştirilerek, implante edilen stimülatöre bağlanır. SNS, idiyopatik AAM, nonobstrüktif üriner retansiyon, fekal inkontinans ve kronik konstipasyon gibi durumlarda endikedir (110). SNS tekniği, invaziv rekonstrüktif cerrahi seçenekleri öncesinde uygulanan, minimal invaziv bir işlem olup, lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir (116).

SNS cerrahisinin temel hedefi, alt üriner sistemin anormal duyulanmasını ve istemsiz refleksleri düzenlemektir. SNS terapötik faydaları, elektrik stimülasyonunun pelvik iç organları ve spinal internöronları merkezi sinir sistemine bağlayan afferent ve efferent sinir lifleri üzerindeki etkilerinden kaynaklanabilir. SNS, sakral aferent sinirleri etkiler, omurilik reflekslerini ve alt üriner sistem fonksiyonunda yer alan beyin merkezlerini modüle eder (117).

Somatik afferent sinirlerin aktivasyonu, mesane duyusal yollarını ve refleks mesane hiperaktivitesini inhibe eder (118).

SNS uygulanan hastaların yaşam kalitesini değerlendiren çalışmada 18 aylık takipler sonrasında %84-90 oranlarında memnuniyet olduğu görülmüştür (119,120).

SNS uygulamasında en sık görülen yan etki cerrahi yerinde ağrı (%3-42) olarak bildirilmiştir. Ağrı dışında, migrasyon (%1-21), bağırsak disfonksiyonu (%4-7) ve enfeksiyon (%4-10) gibi durumlar da görülmektedir (109).

EAU kılavuzu antimuskarinik tedaviye yanıt vermeyen sıkışma tipi idrar kaçırılmalı hastalarda SNS tedavisini önermektedir (92).

2.2.6.3.3. Augmentasyon ve sistoplasti

Augmentasyon sistoplasti(AS), 1950' lerde küçük kontrakte mesanelerde uygulanmaya başlanmış olup 1980' lerde kullanımı yaygınlaşmıştır. İleosistoplasti en yaygın olarak uygulanan prosedür olup, çekum, çıkan kolon, sigmoid kolon kullanılan prosedürler de mümkündür (121).

AS, nörojenik ve non-nörojenik mesane disfonksiyonunda, konservatif, medikal ve daha az invaziv olan cerrahi yöntemlerinin başarısızlığında endikedir. AS konjenital mesane anomalilerinde, mesane kapasitesinde ve kompliansta azalmanın olduğu, üst üriner sistemin risk altında olduğu durumlarda da endike olmaktadır. Bunlarla beraber, mesane tüberkülozu, şistozomiyazis, radyoterapi, kemoterapiye bağlı gelişen sistit ve geçirilmiş mesane operasyonları sonucu oluşan kontrakte mesanelerde de AS uygulanmaktadır (121) .

İntrinsik bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromuna yol açan durumların varlığında ve AS sonrası temiz aralıklı kateterizasyon yapamayacak olunması durumunda bu prosedür kontrendikedir. Renal yetmezlik durumları ise göreceli kontrendikasyon oluşturmaktadır.(138)

AS açık, laparoskopik veya robotik olarak, mesanenin sagittal ya da koronal planda trigon ve üreter orifisleri seviyesine kadar ikiye ayrılması ya da supratrigonal mesane eksizyonu sonrası, detubulerize olan bağırsak segmentinin bu alana anastomozu şeklinde uygulanır (121).

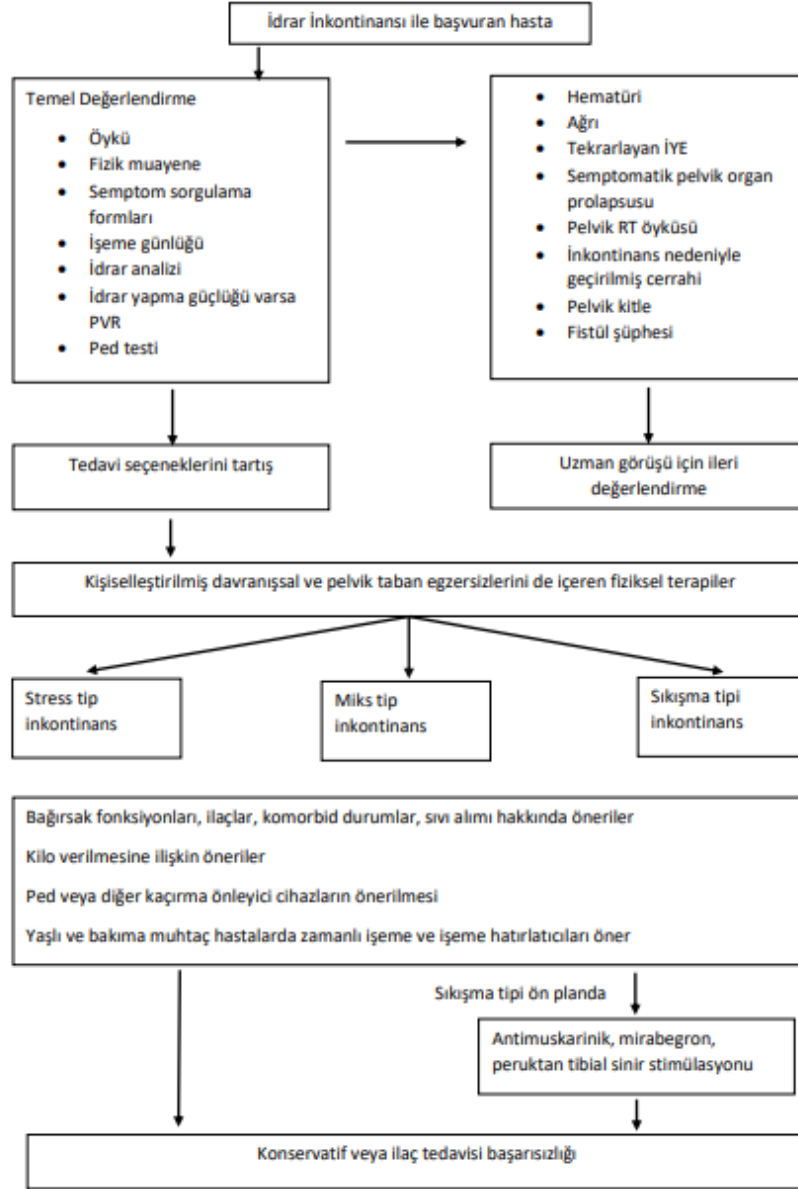
AS sonrası erken dönemde yara yeri enfeksiyonu, ince bağırsak obstrüksiyonu ve kanama gibi komplikasyonlar görülürken geç dönemde ise, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, VUR, mesane taşı, bağırsak obstrüksiyonu, spontan mesane perforasyonu, fistül gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (121,122). Erken ve geç dönemlerde, ileo ve kolosistoplastilerde klorla beraber bağırsaklardan emilen üreter amonyak nedeniyle hiperkloremik asidoz tablosu gelişebileceği unutulmamalıdır (123).

Üreter diversiyon uygulaması AAM ve non-nörojenik idrar kaçırması olan hastalarda nadiren uygulanmaktadır. Bu endikasyonlarla yapılan üreter diversiyon cerrahisini değerlendiren çalışma mevcut değildir (124).

EAU kılavuzunda, AS sadece konservatif tedavi başarısızlığı olan ve botulinum toksin enjeksiyonu ve SNS tedavilerinin tartışıldığı hastalarda önerilmektedir. AS yapılacak hastalara mutlaka temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı açısından bilgi verilmesi ve hastaların bu uygulamayı yapabilecek düzeyde olup olmadıklarının değerlendirilmesi önerilmektedir. EAU kılavuzu bunlara ek olarak, hastaların erken ve geç dönem komplikasyonlar açısından uyarılması ve az da olsa malignite riski açısından bilgilendirilmesini önermektedir. AS yapılan hastaların yaşam boyu tedavi takibi ve komplikasyonlar açısından takibi gerekmektedir. Üreter diversiyon ise sadece daha az invaziv olan tedavilerin başarısızlığında ve hastaların stomayı kabul ettiği durumlarda önerilmektedir (124).

EAU 2019 inkontinans kılavuzunda, inkontinansı olan ve AAM tanılı hastalara uygulanması önerilen tanı ve tedavi algoritmaları şekil 5' de gösterilmiştir (92).

Şekil 5. İdrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesi



3. MATERYAL METOD

Şubat 2020 ile Kasım 2021 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve 18 yaş üzerindeki erkek ve kadınlardan oluşan, malignite, ürolojik cerrahi, pelvik girişim öyküsü, aktif idrar yolu enfeksiyonu olmayan, aşırı aktif mesane ayırıcı tanısı gerçekleştirilip ek ürolojik patoloji saptanmayan ve daha önce aşırı aktif mesaneye yönelik tedavi almamış 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 15.02.2022 tarihli ve 55 nolu izni alındı. 83 hastaya aşırı aktif mesane tanısıyla kombinasyon tedavisi başlanmıştı. 6 ay boyunca takip edilen, düzenli ilaç kullanımını olan ve ilaç kullanımı esnasında ilaca bağlı yan etki gelişmeyen hastalardan ilk 50 hasta seçilerek çalışmaya dahil edildi. Kombinasyon tedavisi başlanan hastalardan anket formu doldurmayan, ilaç tedavisini düzenli kullanmayan, ilaca bağlı yan etki gelişen ve semptomları düzeldiği için ilaç kullanımını bırakan 33 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelenip değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, 6 ay boyunca takip edilen, ilk 3 ay mirabegron 50 mg ve solifenasin 5 mg kombinasyon tedavisi alan ve sonrasında 3 ay sadece mirabegron 50 mg kullanan 25 hasta (Grup 1) ve 6 aylık süre boyunca mirabegron 50 mg ve solifenasin 5 mg kombinasyon tedavisi alan 25 hasta (Grup 2) olacak şekilde seçilerek iki gruba ayrıldı. Seçilen tüm hastaların sıvı alımı zamanı, idrar yapma zamanı ve miktarı, idrar kaçırma zamanı ve miktarına ilişkin verileri toplamak amacıyla 3 gün süreyle mesane günlüğü uygulanan, aşırı aktif mesane ilişkili şikayetlerinin şiddetini değerlendirmek amacıyla ilk başvuru esnasında, 1.ay, 3.ay ve 6.ay da OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formu uygulan hastalar arasından seçilerek çalışmaya dahil edildi. Bu 2 grup uygulanan anket formları ve semptom skoru ile değerlendirilip karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar polikliniğine ilk başvuru muayenelerinde rutin açlık kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolit değerleri, ve

tam idrar analizi değerlendirmeleri yapılan, OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formlarını doldurulan hastalardan seçildi. Uygulanan tetkikler sonucunda, çalışmaya dahil edilen 50 hastaya antimuskarinik (Solifenasin 5 mg, p.o., günde 1 kez) ve β 3 reseptör tedavisi (Mirabegron 50 mg, p.o., günde 1 kez) başlanmıştı. Tedavi başlanan hastalar 1.ay sonra kontrole çağrıldı ve hastaların semptom sorgulanması açısından anket formu ile değerlendirilmesi ve rezidü idrar kontrol yapıldı. Kombinasyon tedavisine devam eden 3.ayda tekrar kontrole gelen hastalar anket formları ile değerlendirildi. Kombinasyon tedavisinden fayda gören 50 kişilik hasta grubunda rastgele 25 hastanın tedavisi sadece β 3 reseptör agonist (Mirabegron 50 mg, p.o., günde 1 kez) olarak düzenlenmişti (Grup 1). Diğer 25 hastaya antimuskarinik ve β 3 reseptör agonisti kombinasyon tedavisi devam edilmişti (Grup 2). 6.ay sonunda 50 kişilik hasta grubu tekrar kontrole çağrılmıştı ve anket formlarıyla semptomları değerlendirilmişti. Çalışmaya dahil edilen ve 6 ay takip edilen bu iki grup veriler üzerinden karşılaştırıldı.

Çalışma verileri SPSS (SPSS 18.0 Windows) programı ile istatistiksel değerlendirmeye alındı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler açısından frekans ve yüzde değerleri, sayısal değişkenler açısından medyan ve minimum ile maksimum değerler hesaplandı. Çalışma %95 güven aralığı (Confidence interval) düzeyinde gerçekleştirildi, $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arası farklılığı değerlendirmek için bağımsız gruplarda t testi uygulandı. P değeri 0.05'in altı anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların medyan yaş değeri 39,74 (20-72). Seçilen hastalardan 34' ü (%68) kadın, 16' sı (%32) erkekti.

Tablo 3. Katılımcıların genel özellikleri

Yaş (Medyan, Minimum-Maksimum)	39,74(20-72)
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	34(%68)
Erkek	16(%32)

Grup 1' deki hastaların OAB-V8 anket formu sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, ilk başvuru başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 29,7(16-41), 1.ay kontrole gelen hastaların anket formu skoru medyan değeri 21,4(4-37), 3.ay kontrolde anket formu skoru medyan değeri 17,8(0-33), 6.ay kontrolünde anket formu skoru medyan değeri 15,92(0-31) olarak bulundu. OAB-V8 anket formu sonuçlarına göre grup 1' deki hastaların 6.ay anket skoru, ilk başvuru, 1.ay ve 3.ay anket skoruna göre düşük saptandı. Grup 1' deki hastaların OAB-V8 anket formu değerlendirme sonuçları Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4. Grup 1’ deki hastaların OAB-V8 anket formu değerlendirme sonuçları

	Minimum	Maksimum	Medyan
OAB-V8 (İlk başvuru)	16	41	29,7
OAB-V8 (1.AY)	4	37	21,4
OAB-V8 (3.AY)	0	33	17,8
OAB-V8 (6.AY)	0	31	15,92

Grup 1’ deki hastaların ICIQ-SF anket formu sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, ilk başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 9,88(0-20), 1.ay kontrole gelen hastaların anket skoru medyan değeri 7,2(0-18), 3.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 5,04(0-15), 6.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 4,12 (0-13) olarak bulundu. ICIQ-SF anket formu sonuçlarına göre grup 1’ deki hastaların 6.ay anket skoru, ilk başvuru, 1.ay ve 3.ay anket skoruna göre düşük bulundu. Grup 1’ deki hastaların ICIQ-SF anket formu değerlendirme sonuçları Tablo 5’ da gösterilmiştir.

Tablo 5. Grup 1’ deki hastaların ICIQ-SF anket formu değerlendirme sonuçları

	Minimum	Maksimum	Medyan
ICIQ-SF (İlk başvuru)	0	20	9,88
ICIQ-SF (1.AY)	0	18	7,2
ICIQ-SF (3.AY)	0	15	5,04
ICIQ-SF (6.AY)	0	13	4,12

Grup 1' de değerlendirilen hastaların OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formu skorlarının 6 aylık takip sonucunda giderek azalması, monoterapinin etkinliğini gösterdi.

Grup 2' deki hastaların OAB-V8 anket formu sonuçları değerlendirildiğinde ilk başvuru başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 28,3(12-42), 1.ay kontrole gelen hastaların OAB-V8 anket formu skoru medyan değeri 21(4-40), 3.ay kontrolde anket formu skoru medyan değeri 20(6-40), 6.ay kontrolünde anket formu skoru medyan değeri 19,08(6-36) olarak bulundu. OAB-V8 anket formu sonuçlarına göre grup 2' deki hastaların 6.ay anket skoru, ilk başvuru, 1.ay ve 3.ay anket skoruna göre düşük saptandı. Grup 2' deki hastaların OAB-V8 anket formu değerlendirme sonuçları Tablo 6' de gösterilmiştir.

Tablo 6. Grup 2' deki hastaların OAB-V8 anket formu değerlendirme sonuçları

	Minimum	Maksimum	Medyan
OAB-V8 (İlk başvuru)	12	42	28,3
OAB-V8 (1.AY)	4	40	21
OAB-V8 (3.AY)	6	40	20
OAB-V8 (6.AY)	6	36	19,08

Grup 2' deki hastaların ICIQ-SF anket formu skorlarına göre değerlendirildiğinde, ilk başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 13,12(0-21), 1.ay kontrole gelen hastaların anket skoru medyan değeri 10,72 (0-21), 3.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 7,92(0-21), 6.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 7,8(0-21) olarak bulundu. ICIQ-SF anket formu sonuçlarına göre grup 2' deki hastaların 6.ay anket skoru, ilk başvuru, 1.ay ve

3.ay anket skoruna göre düşük bulundu. Grup 2' deki hastaların ICIQ-SF anket formu değerlendirme sonuçları Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup 2' deki hastaların ICIQ-SF formu değerlendirme sonuçları

	Minimum	Maksimum	Medyan
ICIQ-SF (İlk başvuru)	0	21	13,12
ICIQ-SF (1.AY)	0	21	10,72
ICIQ-SF (3.AY)	0	21	7,92
ICIQ-SF (6.AY)	0	21	7,8

Grup 2' de değerlendirilen hastaların OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formu skorlarının 6 aylık takip sonucunda giderek azalması, kombineterapinin etkinliğini gösterdi.

Grup 1 ve Grup 2' deki hastaların ilk başvuru esnasındaki OAB-V8 anket skorundan 6.aydaki ve 3.aydaki OAB-V8 anket skoru çıkarıldı ve her iki grupta skor farkları karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine aynı grup hastalar ilk başvuru anındaki ICIQ-SF anket formu skorundan 6.ay ve 3.aydaki skorları çıkarıldı ve her iki grupta skor farkları karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Sonuçlara göre her iki grupta da uygulanan iki anket formunun 6.ay skorlarında, ilk başvuru ve 3.ay skorlarına göre azalmalar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Skor farklarında iki grubunda 6 ay sonunda benzer skor farklılıkları gösterdiği ve her iki grubun etkinliğinin benzer olduğunu gösterdi. OAB-V8 ve ICIQ-SF formu grup 1 ve grup 2' deki ilk başvuru ile 3.ay ve 6.ay arasındaki skor farkının karşılaştırılması Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8. OAB-V8 ve ICIQ-SF formu grup 1 ve grup 2’ deki ilk başvuru ile 3.ay ve 6.ay arasındaki skor farkının karşılaştırılması

Independent samples test	t-test for Equality of Means		
	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std.Error Difference
OAB-V8 anket formuna göre	,116	4,52000	2,82284
(İlk başvuru - 6.ay skor farkının her iki grupta karşılaştırılması)	,116	4,52000	2,82284
OAB-V8 anket formuna göre	,493	1,04000	1,50377
(3.ay - 6.ay skor farkının her iki grupta karşılaştırılması)	,493	1,04000	1,50377
ICIQ-SF anket formuna göre	,762	,44000	1,44568
(İlk başvuru - 6.ay skor farkının her iki grupta karşılaştırılması)	,762	,44000	1,44568
ICIQ-SF anket formuna göre	,437	,80000	1,02020
(3.ay - 6.ay skor farkının her iki grupta karşılaştırılması)	,437	,80000	1,02020

5. TARTIŞMA

Aşırı aktif mesane sendromu tedavisinde ilk basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda farmakoterapi önerilmektedir. Hastalara antimuskarinik, beta 3 agonistler veya kombinasyon (Antimuskarinik + Beta 3 agonist) tedavisi önerilmektedir. Bu iki farmakolojik ajan arasında öncelik sıralaması bulunmamaktadır (16,92). Uzun yıllardır antimuskariniklerden farklı bir ilaç grubu geliştirilememiş olup, mirabegron (2011 yılında Japonya’ da) bu alanda geliştirilen ve lisans alabilen ilk ajan olmuştur (10).

Aşırı aktif mesane (AAM) oral farmakoterapisinde plaseboya oranla anlamlı iyileşme sağlamalarına rağmen antimuskarinik ajanlarla zaman zaman istenilen yanıt alınamamakta ve uzun süreli tedaviye uyum oranları çoğunlukla düşük olmaktadır. Tedavide klinik yanıtı artırmak için son dönemlerde kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Kılavuzlarda iki antimuskarinik ajanın kombinasyonu önerilmediği için, güçlü öneri derecesi olan ve farklı etki mekanizmalarına sahip bir antimuskarinik ile mirabegron kombinasyonu önerilmektedir (92).

Kombinasyon tedavilerinin detaylı incelendiği ilk çalışma SYMPHONY çalışmasıdır. Bu çalışmada; solifenasin ile mirabegron kombinasyonu farklı dozlarda uygulanmış ve ortalama işenen hacim, idrar sıklığı ve sıkışma atakları sayısı kombinasyon grubunda, solifenasin tek başına kullananlara oranla anlamlı olarak iyileşme göstermiştir (105).

BESIDE çalışmasında 2174 hastada; solifenasin 5 mg, solifenasin 10 mg ve solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg kombinasyon tedavileri uygulanmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta, tek başına solifenasin 5 mg alan hastalara oranla ortalama inkontinans atakları ve işeme sıklığında anlamlı azalma izlenmiştir. Bu çalışmada, solifenasin 5, solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg kombinasyonu ve solifenasin 10 mg ile herhangi bir tedaviye bağlı yan etki oranları sırası ile %33, %36 ve %39 olarak bulunmuştur. Ağız kuruluğu ise solifenasin 10 mg alan hastalarda diğer iki gruba oranla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (106).

6991 hasta ile yapılan SYNERGY I ve 2084 hastanın değerlendirildiği SYNERGY II çalışmalarında da; kombinasyon tedavisinin tek başına solifenasin 5 mg'a olan üstünlüğü kısa ve uzun dönemde gösterilmiştir (38, 39). Bu önemli faz III çalışmalardan elde edilen veriler sonrasında da; FDA, 2018 Mayıs ayında mirabegron + solifenasin kombinasyonuna onay vermiştir (127).

Grup 2' deki hastaların OAB-V8 anket formu sonuçları değerlendirildiğinde ilk başvuru başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 28,3(12-42), 1.ay kontrole gelen hastaların medyan değeri 21(4-40), 3.ay kontrolde medyan değeri 20(6-40), 6.ay kontrolde medyan değeri 19,08(6-36) olarak bulundu.

Grup 2' deki hastaların ICIQ-SF anket formu skorlarına göre değerlendirildiğinde, ilk başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 13,12(0-21), 1.ay kontrole gelen hastaların anket skoru medyan değeri 10,72 (0-21), 3.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 7,92(0-21), 6.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 7,8(0-21) olarak bulundu.

Çalışmamızda 6 ay süresince solifenasin 5 mg ve mirabegron 50 mg kombinasyon tedavisi alan hastaların (Grup 2) OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formu skorlarına bakıldığında 6.ay değerleri, ilk başvuru, 1.ay ve 3.ay değerlerine göre azalma gösterdiği görüldü. Çalışmamızda kombinasyon tedavisi düzenlenen grupta (Grup 2) anket formu skorlarının azalması, daha önceki yayınlarda ve EAU' da vurgulanan kombinasyon tedavisinin etkinliğiyle benzer olduğunu gösterdi.

Mirabegron 50 mg uzatılmış salınımlı formu, plasebo ile benzer yan etki profiline sahiptir. Antimuskarinik ajanlara ait sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, kabızlık ve kognitif disfonksiyonlar olup, bu yan etkiler mirabegronda çok daha azdır ve plasebo ile benzer oranlarda saptanmıştır. Plasebo, mirabegron ve tolterodin SR formlarının yan etki açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, ağız kuruluğu ve kabızlık oranı plasebo ve mirabegron grubunda benzerlik göstermiş olup tolterodinde daha yüksek bulunmuştur. HT ve kalp atım hızındaki değişimin ise her 3 ajanda benzer

olduğu bildirilmiştir (99). 12 haftalık bir başka çalışmada, 65 ve 75 yaş uřtő hastalarda mirabegronun kardiyovaskőler gővenliđi incelenmiş ve hasta grubunda kalp atım hızında anlamlı artış gözlenmemiştir. Mirabegrona bağlı kardiyovaskőler yan etki tolterodinle benzer bulunmuştur (100).

Beta-3 agonisti olan mirabegronun en önemli avantajlarından biri de kognitif risk oluşturmaması ve duyarlı, yaşlı bireylerde antimuskarinik yők oluşturmamasıdır. Yaşlı hastalarda aşırı aktif mesane için oral farmakoterapide antimuskariniklerin potansiyel alternatifinin mirabegron olduğu bildirilmiştir (102).

Benzer şekilde ARIES, CAPRICORN, TAURUS, SCORPIO çalışmalarının tőmőnde de mirabegronla tedaviye bağlı yan etki gőrőlme sıklığı plasebo ile benzer olarak bildirilmiştir (95,97,98,100). Bu nedenle EAU kılavuzlarında da AAM farmakolojik tedavisinde mirabegron yan etki profili plasebo ile benzer olarak yer almaktadır.

Hastaların yaklaşık %50'si antimuskarinik tedaviye başladıktan 3 ay sonra ilacı kullanmayı bırakmaktadır. Yine bir diğer çalışma da antimuskarinik ilaçları bırakma oranları; 1. yılda %74.8, 2. yılda % 77.6, 3. yılda % 87 olarak belirtilmektedir. Etkinlikten memnun olmama ve yan etkiler antimuskarinik ilaçları terketmede en önemli nedenler olarak dikkat çekmektedir (125).

Mirabegron ile tedaviye devam oranları antimuskariniklere kıyasla çok daha yőksektir. Mirabegronun etkinliği ve tolerabilitesi, benzer olarak tőm randomize kontrollő faz 3 çalışmalarda gösterilmiştir. Plaseboyla karşılaştırıldığında 24 saatlik işeme sıklığında ve Uİ' de anlamlı azalma ve iyileşme sağladığı saptanmıştır. Aynı zamanda plaseboya kıyasla işenen idrar hacminde anlamlı artış ve sıkışmada belirgin azalma dikkat çekmektedir. Bu etkiler tedaviye başladıktan sonraki 4. haftada belirginleşmekte ve 12. ayda devam etmektedir. Mirabegron hem yeni başvuran, hem de daha önce antimuskarinik tedavisi alan hastalarda benzer şekilde etkilidir.

Mirabegronun detrősr kontraksiyonu ve mesane boşaltma üzerinde hiçbir etkisi yoktur, bu yőzden antimuskarinik ajanlarla karşılaştırıldığında

akut üriner retansiyon riskini azaltmaktadır. Bu durum mirabegronun antimuskariniklere göre en önemli avantajlardan biridir (89,90).

Grup 1' deki hastaların OAB-V8 anket formu sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, ilk başvuru başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 29,7(16-41), 1.ay kontrole gelen hastaların anket skoru medyan değeri 21,4(4-37), 3.ay kontrolde skoru medyan değeri 17,8(0-33), 6.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 15,92(0-31) olarak bulundu.

Grup 1' deki hastaların ICIQ-SF anket formu sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, ilk başvuru esnasında anket skoru medyan değeri 9,88(0-20), 1.ay kontrole gelen hastaların anket skoru medyan değeri 7,2(0-18), 3.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 5,04(0-15), 6.ay kontrolde anket skoru medyan değeri 4,12(0-13) olarak bulundu.

Çalışmamızda 3 ay boyunca kombinasyon tedavisi, sonraki 3 ay süresince mirabegron monoterapisi alan hastaların (Grup 1) hem OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formu skorları değerlendirilmesine göre 6.ay anket formu skorlarında 3.ay anket formu skorlarına göre anlamlı azalma görüldü. Bu azalma grup 2' de değerlendirilen hastaların OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formu skorlarındaki azalmaya yakındı ve mirabegronun etkinliğinin kombinasyon tedavisiyle etkinliğinin benzer olması açısından anlamlıydı.

Grup 1 ve Grup 2' de değerlendirilen hastaların polikliniğine ilk başvurusundaki anket skorları, 3.ay ve 6.ay başvuru OAB-V8 form skorları farkları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$). Yine aynı grup hastalar ICIQ-SF formu ile değerlendirildiğinde ilk başvurusundaki anket skorları ile ilk 3.ay ve 6.ay başvurusunda anket form skorları farkları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler neticesinde grup 1 ve grup 2' deki hastaların OAB-V8 ve ICIQ-SF anket formu ile takiplerinde 6.ay sonunda skorların anlamlı düşüş göstermesi ve 6.ay anket formu skorlarının 3.ay ve ilk başvuru esnasındaki skor farkları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark

olmaması mirabegronun etkinliğinin kombinasyon tedavisiyle benzer olması açısından anlamlıydı.

Daha önce yapılan çalışmalarda aşırı aktif mesane hastalarında kombinasyon tedavisi önerilmekte olup yan etki profili ve etkinlik açısından değerlendirildiğinde mirabegron ve antimuskarinik ilaçların benzer etkinlikte olduğu ve mirabegronun yan etkisinin plaseboyla benzer olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda karşılaştırılan iki grup hastanın 6 ay değerlendirilme sonucuna göre anlamlı fark bulunmamış olup, antimuskarinik ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler ve buna bağlı hastaların ilaç kullanımını bırakmasını önlemek açısından kombinasyon tedavisi başlanan hastalarda mirabegronun maksimum tedavi etkinliği süresi sonrasında sadece mirabegron monoterapisine geçilmesi açısından anlamlı bulundu.

Çalışmamızın sonucuna göre mirabegron maksimum etkinliğe ulaşma süresi sonrasında etkinliğinin kombineterapi ile benzer olduğu, yan etkisinin plaseboyla benzer olması yönünden antimuskarinik ilaçların alternatifini olabileceği gösterilmiştir.

Yaptığımız pub med taramasında kombine terapi sonrası beta 3 agonist monoterapisinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışma bulamadık. Bu nedenle yaptığımız bu çalışmanın ilk olduğunu, başka çalışmalarla ve daha fazla hasta sayıları ile desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Birçok çalışmada mirabegronun antimuskarinikler kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Aşırı aktif mesanede tek başına veya antimuskarinik ilaçlarla kombine olarak kullanılması etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir.

Beta 3 agonist tedavi başlandıktan sonra tam etkinliğine ulaşma süresi sonrası hastaların antimuskarinik ilaç yükünden ve buna bağlı gelişebilecek yan etkilerden kurtulması ve tedaviye uzun süreli uyum göstermesi açısından 3.ay sonrasında sadece mirabegron ile tedaviye devam edilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Betmiga 50 mg uzatılmış salımlı tabletler - Ürün Özellikleri Özeti (KÜB) - (emc) [İnternet]. [a.yer 15 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7540/smpc#gref>
2. Campbell MF. Campbell-Walsh Urology. C. 1. Alan J Wein; 2012.
3. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2009;297(6):F1477-501.
4. Graham SD, Keane TE, Glenn JF. Glenn's Urologic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 992 s.
5. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1171 s.
6. Michel MC, Oelke M, Peters SLM. The Neuro-Urological Connection. *European Urology Supplements*. 01 Ocak 2005;4(1):18-28.
7. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-- which is the main mechanism of action? *Eur Urol*. Ocak 2003;43(1):1-5.
8. Testa R, Guarneri L, Ibba M, Strada G, Poggesi E, Taddei C, vd. Characterization of alpha 1-adrenoceptor subtypes in prostate and prostatic urethra of rat, rabbit, dog and man. *Eur J Pharmacol*. 16 Kasım 1993;249(3):307-15.
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, vd. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. Ocak 2003;61(1):37-49.
10. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. Temmuz 2004;84(3):935-86.
11. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, Abramov Y, Almeida FG, Berghmans B, vd. Uluslararası Ürojinekoloji Derneği (IUGA)/Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) ortak raporu Kadın pelvik taban disfonksiyonunun konservatif ve farmakolojik olmayan tedavisi için terminoloji.
12. Beş Ülkede Üriner İnkontinans, Aşırı Aktif Mesane ve Diğer Alt İdrar Yolu Belirtilerine İlişkin Nüfusa Dayalı Araştırma: EPIC Çalışmasının Sonuçları - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 12 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030228380601116X>

13. ABD, Birleşik Krallık ve İsviçre’de alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) yaygınlığı: AÜSS Epidemiyolojisi (EpiLUTS) çalışmasının sonuçları - Coyne - 2009 - BJU International - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 12 Temmuz 2022].Erişim adresi:<https://bjuijournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x>
14. Sarici H, Ozgur BC, Telli O, Doluoglu OG, Eroglu M, Bozkurt S. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia*. 24 Mayıs 2016;83(2):93-8.
15. Mostwin JL. Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity. *Urology*. Kasım 2002;60(5 Suppl 1):22-6; discussion 27.
16. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, vd. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. Aralık 2012;188(6 Suppl):2455-63.
17. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, vd. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. Ocak 2010;21(1):5-26.
18. Andersson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology*. Aralık 1997;50(6A Suppl):74-84; discussion 85-89.
19. Robinson D, Cardozo L. Overactive bladder: diagnosis and management. *Maturitas*. Şubat 2012;71(2):188-93.
20. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol*. Ocak 2006;175(1):191-4; discussion 194-195.
21. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol*. Kasım 1993;150(5 Pt 2):1668-80.
22. Qu HC, Yan S, Zhang XL, Zhu XW, Liu YL, Wang P. Urinary nerve growth factor levels could be a biomarker for overactive bladder symptom: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 14 Nisan 2014;13(4):8609-19.
23. Campbell-Walsh ürolojisi. (Kitap, 2007) [WorldCat.org] [İnternet]. [a.yer 12 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://www.worldcat.org/title/campbell-walsh-urology/oclc/541668190>
24. Shafik A, Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol*. Mayıs 2003;20(6):374-7.
25. Bø K, Berghmans LC. Nonpharmacologic treatments for overactive bladder-pelvic floor exercises. *Urology*. Mayıs 2000;55(5A Suppl):7-11; discussion 14-16.

26. Raizada V, Mittal RK. Pelvic floor anatomy and applied physiology. *Gastroenterol Clin North Am.* Eylül 2008;37(3):493-509, vii.
27. Gunnarsson M, Teleman P, Mattiasson A, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G. Effects of pelvic floor exercises in middle aged women with a history of naïve urinary incontinence: a population based study. *Eur Urol.* Mayıs 2002;41(5):556-61.
28. Çelenay ŞT, Karaaslan Y, Oskay K, Küçükdurmaz F. Aşırı Aktif Mesaneli Kadınlarda Pelvik Taban Kas Kuvveti ile Mesane Semptom Ciddiyeti ve Kaygı Düzeyi Arasındaki İlişkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi.* 31 Ocak 2019;1(2):1-7.
29. Zhu J, Hu X, Dong X, Li L. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* Haziran 2019;25(3):238-46.
30. Turan C, Zorlu CG, Ekin M, Hancerlioğulları N, Saraçoğlu F. Urinary incontinence in women of reproductive age. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;41(2):132-4.
31. Buchsbaum GM, Albushies DT, Guzick DS. Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* Aralık 2004;15(6):391-3; discussion 393.
32. Arinzon Z, Shabat S, Peisakh A, Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr.* Ağustos 2012;55(1):145-7.
33. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Uman G, Fingold S, Tuico E, vd. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? *Ann Intern Med.* 15 Mayıs 1995;122(10):749-54.
34. Griffiths DJ, Harrison G, Moore K, McCracken P. Variability of post-void residual urine volume in the elderly. *Urol Res.* 1996;24(1):23-6.
35. Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML, Park C, deKernion JB. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. *Urology.* Eylül 1997;50(3):341-8.
36. Nygaard IE. Postvoid residual volume cannot be accurately estimated by bimanual examination. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996;7(2):74-6.
37. Ouslander JG, Simmons S, Tuico E, Nigam JG, Fingold S, Bates-Jensen B, vd. Use of a portable ultrasound device to measure post-void residual volume among incontinent nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* Kasım 1994;42(11):1189-92.

38. Stoller ML, Millard RJ. The accuracy of a catheterized residual urine. *J Urol.* Ocak 1989;141(1):15-6.
39. Robinson D, Staskin D, Laterza RM, Koelbl H. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* Mart 2012;31(3):313-6.
40. Rosier, P.F.W.M. et al. Committee 6. Urodynamic testing, In: *Incontinence*, P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds. 2017, CI-ICS. International Continence Society: Bristol UK.
41. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol.* Kasım 1979;122(5):665-8.
42. Rovner ES, Goudelocke CM. Urodynamics in the evaluation of overactive bladder. *Curr Urol Rep.* Eylül 2010;11(5):343-7.
43. Peterson AC, Sehgal A, Crump RT, Baverstock R, Sutherland JM, Carlson K. Evaluating the 8-item overactive bladder questionnaire (OAB-v8) using item response theory. *Neurourol Urodyn.* Mart 2018;37(3):1095-100.
44. Tarcan T, Mangir N, Özgür MÖ, Akbal C. OAB-V8 Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu Validasyon Çalışması. 2012;5.
45. Seckiner I, Yesilli C, Mungan NA, Aykanat A, Akduman B. Correlations between the ICIQ-SF score and urodynamic findings. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(4):492-4.
46. Karmakar D, Mostafa A, Abdel-Fattah M. A new validated score for detecting patient-reported success on postoperative ICIQ-SF: a novel two-stage analysis from two large RCT cohorts. *Int Urogynecol J.* Ocak 2017;28(1):95-100.
47. Çetinel B, Özkan B, Can G. ICIQ-SF Türkçe versiyonu validasyon (geçerlilik) çalışması. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology.* 2004;30(3):332-8.
48. Painter V, Karantanis E, Moore KH. Does patient activity level affect 24-hr pad test results in stress-incontinent women? *Neurourol Urodyn.* Ocak 2012;31(1):143-7.
49. Al Afraa T, Mahfouz W, Campeau L, Corcos J. Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. *Int Urogynecol J.* Haziran 2012;23(6):681-5.
50. Costantini E, Lazzeri M, Bini V, Giannantoni A, Mearini L, Porena M. Sensitivity and specificity of one-hour pad test as a predictive value for female urinary incontinence. *Urol Int.* 2008;81(2):153-9.
51. Richter HE, Litman HJ, Lukacz ES, Sirls LT, Rickey L, Norton P, vd. Demographic and clinical predictors of treatment failure one year after midurethral sling surgery. *Obstet Gynecol.* Nisan 2011;117(4):913-21.

52. Ward KL, Hilton P, UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* Şubat 2004;190(2):324-31.
53. Lose G, Rosenkilde P, Gammelgaard J, Schroeder T. Pad-weighing test performed with standardized bladder volume. *Urology.* Temmuz 1988;32(1):78-80.
54. Le Berre M, Presse N, Morin M, Larouche M, Campeau L, Hu YX, vd. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. *Neurourol Urodyn.* Haziran 2020;39(5):1217-33.
55. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int.* Temmuz 2008;102(1):62-6.
56. Chen CCG, Gatmaitan P, Koepp S, Barber MD, Chand B, Schauer PR, vd. Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* Ağustos 2009;5(4):411-5.
57. Nuotio M, Jylhä M, Koivisto AM, Tammela TL. Association of smoking with urgency in older people. *Eur Urol.* Ağustos 2001;40(2):206-12.
58. Bump RC, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol.* Kasım 1992;167(5):1213-8.
59. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr.* Aralık 2003;57 Suppl 2:S52-58.
60. Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract.* Ağustos 2009;63(8):1177-91.
61. Wyman JF, Fantl JA. Bladder training in ambulatory care management of urinary incontinence. *Urol Nurs.* Eylül 1991;11(3):11-7.
62. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol.* Ağustos 1948;56(2):238-48.
63. Zhao Y, Zhou J, Mo Q, Wang Y, Yu J, Liu Z. Acupuncture for adults with overactive bladder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* Şubat 2018;97(8):e9838.
64. Wang M, Jian Z, Ma Y, Jin X, Li H, Wang K. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* Aralık 2020;31(12):2457-71.

65. Burgio KL. Behavioral treatment options for urinary incontinence. *Gastroenterology*. Ocak 2004;126(1 Suppl 1):S82-89.
66. Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, Birder L, Bliss D, Brubaker L, vd. 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*. Eylül 2018;37(7):2271-2.
67. Allahdin S, Oo N. An overview of treatment of overactive bladder syndrome in women. *J Obstet Gynaecol*. Nisan 2012;32(3):217-21.
68. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ*. 19 Nisan 2003;326(7394):841-4.
69. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*. 1999;64(6-7):419-28.
70. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*. Ocak 2004;3(1):46-53.
71. Kato D, Uno S, Van Schyndle J, Fan A, Kimura T. Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: A large nationwide real-world analysis. *Int J Urol*. Ekim 2017;24(10):757-64.
72. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. Eylül 2008;54(3):543-62.
73. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehre M, Schünemann HJ, vd. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One*. 23 Şubat 2011;6(2):e16718.
74. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. Mart 2018;11(3):117-25.
75. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. Şubat 2005;27(2):144-53.
76. Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, Yokoyama O, Homma Y, Kakizaki H, vd. Clinical guidelines for overactive bladder. *Int J Urol*. Şubat 2009;16(2):126-42.
77. Moisey CU, Stephenson TP, Brendler CB. The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. *Br J Urol*. Aralık 1980;52(6):472-5.

78. Chancellor MB, Appell RA, Sathyan G, Gupta SK. A comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate. *Clin Ther.* Mayıs 2001;23(5):753-60.
79. Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol.* Mayıs 2000;95(5):718-21.
80. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clin Ther.* Mayıs 2005;27(5):511-30.
81. Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, vd. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int.* Nisan 2000;85(6):659-64.
82. Doroshyenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):701-20.
83. Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, vd. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol.* 1998;16 Suppl 1:S48-61.
84. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, vd. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol.* Ekim 2007;52(4):1204-12.
85. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology.* Aralık 1997;50(6A Suppl):90-6; discussion 97-99.
86. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacologic management of storage and emptying failure. *Campbell-Walsh Urology.* 2007;2091-123.
87. Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol.* Ağustos 2003;170(2 Pt 1):649-53.
88. Yamaguchi O, Chapple CR. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(6):752-6.
89. Warren K, Burden H, Abrams P. Mirabegron in overactive bladder patients: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf.* Ekim 2016;7(5):204-16.
90. Michel MC, Ochodnický P, Homma Y, Igawa Y. β -adrenoceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther.* Temmuz 2011;131(1):40-9.

91. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β_3 -adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int.* Ocak 2015;115(1):32-40.
92. Buckhard FC, Bosch J, Cruz F. EAU guidelines on urinary incontinence in adults. European Association of Urology; 2018. 2020.
93. Chapple CR, Amarenco G, López Aramburu MA, Everaert K, Liehne J, Lucas M, vd. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* Kasım 2013;32(8):1116-22.
94. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziars K, Neine ME, Siddiqui E, vd. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol.* Nisan 2014;65(4):755-65.
95. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronerero J, Høye K, Milsom I, vd. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* Şubat 2013;63(2):283-95.
96. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, vd. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* Eylül 2013;24(9):1447-58.
97. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* Nisan 2013;189(4):1388-95.
98. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, vd. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* Ağustos 2013;82(2):313-20.
99. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambronerero J, Angulo JC, vd. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract.* Temmuz 2013;67(7):619-32.
100. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, vd. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* Şubat 2013;63(2):296-305.
101. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, vd. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and

the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*. Temmuz 2006;148(5):565-78.

102. Wagg A, Nitti VW, Kelleher C, Castro-Diaz D, Siddiqui E, Berner T. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):621-38.
103. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, vd. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int*. Haziran 2014;113(6):951-60.
104. Staskin D, Herschorn S, Fialkov J, Tu LM, Walsh T, Schermer CR. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). *Int Urogynecol J*. Şubat 2018;29(2):273-83.
105. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, vd. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*. Mart 2015;67(3):577-88.
106. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronerio J, Mitcheson D, vd. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*. Temmuz 2016;70(1):136-45.
107. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, vd. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int*. Ekim 2017;120(4):562-75.
108. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, vd. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol*. Ekim 2018;74(4):501-9.
109. Leong RK, De Wachter SGG, van Kerrebroeck PEV. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. *Urol Int*. 2010;84(3):245-53.
110. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*. Nisan 2006;49(4):644-50.

111. 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.* Eylül 2000;164(3 Pt 1):692-7.
112. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, vd. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* Nisan 2004;45(4):510-5.
113. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, vd. 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.* Temmuz 2005;174(1):196-200.
114. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol.* Eylül 2005;174(3):984-9.
115. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, vd. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* Ağustos 2013;64(2):249-56.
116. Malde S, Fry C, Schurch B, Marcelissen T, Averbeck M, Digesu A, vd. 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. Neurourol Urodyn.* Haziran 2018;37(S4):S108-16.
117. Bernstein AJ, Peters KM. Expanding indications for neuromodulation. *Urol Clin North Am.* Şubat 2005;32(1):59-63.
118. Leng WW, Morrisroe SN. Sacral nerve stimulation for the overactive bladder. *Urol Clin North Am.* Kasım 2006;33(4):491-501, ix.
119. Cappellano F, Bertapelle P, Spinelli M, Catanzaro F, Carone R, Zanollo A, vd. Quality of life assessment in patients who undergo sacral neuromodulation implantation for urge incontinence: an additional tool for evaluating outcome. *J Urol.* Aralık 2001;166(6):2277-80.
120. Foster RT, Anoaia EJ, Webster GD, Amundsen CL. In patients undergoing neuromodulation for intractable urge incontinence a reduction in 24-hr pad weight after the initial test stimulation best predicts long-term patient satisfaction. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(2):213-7.
121. Biers SM, Venn SN, Greenwell TJ. The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int.* Mayıs 2012;109(9):1280-93.

122. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU Int.* Ekim 2001;88(6):511-25.
123. Khoury JM, Webster GD. Augmentation cystoplasty. *World J Urol.* 01 Aralık 1990;8(4):203-7.
124. Lucas MG, Bosch RJJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, vd. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol.* Aralık 2012;62(6):1118-29.

