

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU TEDAVİSİNDE
ANTİKOLİNERJİKLER İLE AĞIRLIKLİ VAJİNAL KONİLER İLE
YAPTIRILAN PELVİK TABAN KAS EGZERSİZLERİNİN ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tuncay YÜCE

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fulya DÖKMECİ**

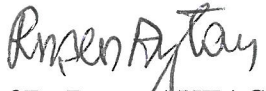
ANKARA

2010

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ RAPORU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Tuncay YÜCE'nin tezi ile ilgili “ Tez Değerlendirme Jürisi ” raporu:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 26.04.2010 tarih ve B.30.2.ANK.0.20.71.01.900/9261 sayılı yazısı üzerine, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Tuncay YÜCE'nin *“Aşırı aktif mesane sendromu tedavisinde antikolinerjikler ile ağırlıklı vajinal koniler ile yaptırılan pelvik taban kas egzersizlerinin etkisinin karşılaştırılması.”* konulu tezin sözlü savunması 27/04/2010 tarihinde öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine açık bir toplantıda gerçekleştirilmiştir. Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ, Prof.Dr.Fulya DÖKMECİ, Doç.Dr.Bülent BERKER'den oluşan Tez Değerlendirme Jürisi anılan toplantıyı takiben bir araya gelmiş ve adayın tezini incelemiştir. Tezin kabul edilmesine oybirliği ile karar verilmiştir.


Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ


Prof.Dr.Fulya DÖKMECİ


Doç.Dr.Bülent BERKER

ÖNSÖZ

Bu çalışma, A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Ürojinekoloji polikliniğine temmuz 2008 ile ocak 2010 tarihler arasında başvuran hastalar arasından aşırı aktif mesane sendromu tanısı konan hastalara vajinal kon tedavisi ile tolterodin tedavisi verilmiştir ve hastalar ürojinekolojik muayene, üriner günlük, sorgulama anketleri ve ürodinami ile karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Aşırı aktif mesane sendromu tedavisinde birincil tedavi yöntemleri olarak konservatif yöntemler ve farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan ağırlıklı vajinal kon ile pelvik taban egzersizlerine yönelik literatürde çalışma mevcut değildir. Bu yüzden bu çalışmanın literatüre katkısı olacağı düşüncesindeyim.

Bu tezin belirlenme aşamasından bitişine kadar tüm aşamalarında yaptıkları katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Fulya Dökmeci hocama teşekkür ederim.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Ruşen Aytaç hocamız olmak üzere benim için harcadıkları emeği hayat boyu minnettarlık ve saygı ile anacağım tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen tüm arkadaşlarıma ve idari personele, konvansiyonel ürodinamide yardımlarını esirgemeyen A. Ü. Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Haydar Gök'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan anneme, babama ve kardeşlerim ile desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Tuncay Yüce

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Pelvik Taban.....	4
2.1.1. Pelvik Visseral Periton.....	5
2.1.2. Endopelvik Fasya ve Pelvik Organlar.....	5
2.1.3. Pelvik diafram: M.Levator Ani.....	6
2.1.4. Perineal Membran (Ürogenital Diyafram).....	8
2.1.5. Yüzeyel Perineal Kaslar.....	9
2.2 Alt Üriner Sistem	9
2.2.1. Mesane.....	9
2.2.2. Üretra.....	9
2.2.3. Üretral Destekler	11
2.3 Kontinans Mekanizması.....	12
2.3.1. Parasempatik İnnervesyon.....	12
2.3.2. Sempatik İnnervasyon.....	12
2.3.3. Somatik Yollar.....	13
2.3.4. Afferent Yollar.....	13
2.3.5. Yüksek Merkezler	13
2.4 Miksiyon Siklusu	14
2.4.1. Dolum Aşaması.....	14

2.4.2. Boşaltım Aşaması.....	15
2.5 Üriner İnkontinans.....	15
2.6 Aşırı Aktif Mesane Sendromu	18
2.6.1 Tanımı.....	18
2.6.2 Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi.....	19
2.6.3 Prevalansı.....	20
2.6.4 Tanı yöntemleri.....	21
2.6.5 Tedavisi.....	27
2.6.5.1 Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri.....	28
2.6.5.1.1. Konservatif Yöntemler.....	28
2.6.5.1.1.1. Davranış Tedavisi.....	28
2.6.5.1.1.2. Pelvik Taban Rehabilitasyonu.....	29
a) Pelvik Taban Kas Eğitimi.....	29
b) Elektrik Stimülasyonu.....	30
c) Manyetik Stimülasyon.....	30
d) Vajinal Kon İle Egzersiz.....	31
2.6.5.1.2. Farmakoterapi.....	32
2.6.5.1.2.1. Pür antikolinergik etkililer.....	33
a) Atropin sülfat.....	33
b) Propantelin bromid.....	34
c) Trospium.....	34
d) Tolterodin.....	34
e) Foseterodin.....	36
f) Darifenazin.....	36
g) Solifenazin	37
2.6.5.1.2.2. Karma etkili ilaçlar.....	37
a) Oksbutinin	37
b) Propiverin	38
2.6.5.1.2.3. Trisiklik antidepresan.....	38
2.6.5.1.2.4. Potasyum kanal açıcılar	39
2.6.5.1.2.6. Kalsiyum kanal antagonistleri.....	39

2.6.5.1.2.6.Prostaglandin antagonistleri.....	39
2.6.5.1.2.6.β-adrenarjik agonist.....	39
2.6.5.1.2.6.α-adrenarjik antagonist.....	39
2.6.5.2.İkinci Basamak Tedavi.....	39
2.6.5.2.1.İntravezikal İlaç Uygulaması.....	39
a) Kapsaisin	39
b) Reziferatoksin	39
2.6.5.2.2.Detrüsör İçine Botulinum Toksin Enjeksiyonu.....	39
2.6.5.2.3.Nöromodülasyon.....	40
2.6.5.2.4. Cerrahi Tedavi.....	41
 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	
3.1 Hasta Seçimi.....	42
3.2 Çalışma planı.....	43
3.3 Tedavi.....	45
3.4 İstatistik Analiz.....	47
4.BULGULAR.....	48
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇLAR.....	65
ÖZET.....	67
SUMMARY.....	68
KAYNAKLAR.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

UDI-6	:	Urinary Distress Inventory
IIQ_7	:	İnkontinans Etki Anket Kısa Formu
PISQ_12	:	Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Seksüel Anket Formu
AAM	:	Aşırı Aktif Mesane
DAA	:	Detrusor aşırıaktivitesi
AAMS	:	Aşırı Aktif Mesane Sendromu
SÜİ	:	Stres Üriner İnkontinans
UUI	:	Urge Üriner İnkontinans
MÜİ	:	Miks Üriner İnkontinas
PTK	:	Pelvik Taban Kas Kuvveti
ATLA	:	Arkus tendineus levator ani
ATFP	:	Arkus tendineus fasya pelvis
POP	:	Pelvik Organ Prolapsusu
VKI	:	Vucut Kitle İndeksi

TABLÖLER

Tablo 1: Gruplar Arasında Demografik Özelliklerin Dağılımı	48
Tablo 2: Vajinal Kon Ve Tolterodin Grubunda Tedavi Öncesi Ve Sonrasında, Mesane Kapasitesi, Yapılan İdrar Volümü Ve 24 Saatlik Pet Testi Değerlendirmesi	49
Tablo 3: Vajinal Kon Ve Tolterodin Grubunda Tedavi Öncesi Ve Sonrasında 24 Saatlik Pet Ağırlığının Değişimi	51
Tablo 4: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarında Tedavi Öncesi Ve Sonrası Maksimum Mesane Kapasitesi, İlk İdrar Hissi, Normal İdrar Hissi Ve Güçlü İdrar Hissinin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 5: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarının Tedavi Öncesi Ve Sonrası Ürodinamik Değerlendirmesi (Basınç ölçümleri)	53
Tablo 6: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarında Tedavi Öncesi Ve Sonrası Üriner İnkontinans Ve Yaşam Kalitesi Formları	54
Tablo 7: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarında Tedavi Öncesinde Ve Sonrası Üriner Günlük Parametrelerinin Değerlendirilmesi	55

ŞEKİLLER

Şekil 1: Pelvik Dokular ve Organlar.....	6
Şekil 2; Pelvik Taban Kasları.....	8
Şekil 3; Üretra ve Çevre Dokular.....	11
Şekil 4: Mesanenin Uyarılması.....	13
Şekil 5 : Üriner İnkontinansın Yaşlara Göre Oranları.....	16
Şekil 6: Bulbokavernöz ve Anal Sfinkter Refleksi.....	22
Şekil 7; Aşırıaktif Mesane Sendromu Olan Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Oranları.....	24
Şekil 8: AAMS Tanı ve Tedavi Şeması	26
Şekil 9: Vajinal Kon Kullanımı	31
Şekil 10: Vajinal Kon Çeşitleri	32
Şekil 11: Çalışmadaki Olguların Değerlendirme Akış Şeması.....	46
Şekil 12: 24 Satlık Pet Testinin Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarındaki Tedavi Öncesi Ve Sonrası Değişimi.....	50
Şekil 13: Pelvik Taban Kas Gücünün Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimi.....	56

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı aktif mesane sendromu (AAMS); ani olarak idrar yapma hissi ve bunun yanında sık idrar yapma ($\geq 8/24$ saat), noktüri ($\geq 2/gece$) ve urge inkontinansın eşlik ettiği ya da etmediği semptomlar olarak tanımlanır (1). Prevalansı ise %17,4 olarak bildirilmektedir (1). Aşırı aktif mesane yaşam kalitesine önemli derecede etki etmektedir. Fiziopatolojisi net olarak anlaşılamamasına rağmen, miksiyon refleksinin inhibisyonunun azalmasına neden olan nörolojik faktörler ya da myojenik faktörlerden dolayı mesane kas hücrelerinde spontan aksiyon potansiyelleri oluşabileceği bildirilmektedir (2). Fakat mesane aşırı aktivitesinin büyük çoğunluğu idiopatikdir (3). Sonuç olarak hangi mekanizma ile olursa olsun istemsiz mesane kas (detrusor) kasılmaları sonucunda aşırı aktif mesane sendromu şikayetleri oluşmaktadır. Bu nedenle aşırı aktif mesane sendromunda görülen şikayetlerin varlığında gerçek detrusor aşırı aktivitesi gösterilebilir ve bunu göstermede en geçerli yöntem ürodinamik incelemedir. Ürodinamide dolum fazında intraabdominal basınç artışı olmaksızın detrusör kasılmasına bağlı mesane içi basınç artışlarının gösterilmesi aşırı aktif mesane sendromunun detrusor hiperaktivitesine bağlı olduğunu ortaya koyar.

AAMS tedavisinde; yaşam tarzı değişiklikleri, mesane eğitimi, pelvik taban kas egzersizleri (geri bildirimli ya da geri bildirimsiz), farmakoterapi (antikolinergikler), elektrik stimülasyonu ve nöromodülasyon gibi farklı tedavi seçenekleri mevcuttur.

Bu tedavilerden biri olan pelvik taban kas egzersizlerinin AAMS olan hastalarda farmakolojik tedaviler kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pelvik taban kas gücünün artmasının mesane üzerindeki etkisine yönelik değişik teoriler öne sürülmüştür. Bu teorilerden üzerinde en çok durulana; Pelvik taban kas gücünün artması ile intraüretral basınç artışı olduğu, bunun sonucunda pudental ve sempatik uyarılarda artış olduğu ve artan bu uyarıların medulla spinalisin sakral bölgesinde, mesanenin sempatik innervasyonu üzerinde uyarıcı bir etki olduğu şeklindedir. Sonuçta mesane üzerinde gevşetici bir etki oluşmakta ve bu teoriye refleks inhibisyon teorisi denmektedir. Bu teoriyi destekleyen ilk çalışma da pelvik taban kaslarının mekanik ve elektriksel uyarılar ile güçlendirilmesi sonucu mesane dolum fazında daha az uyarılmalar olduğu ayrıca pelvik taban kasları ve üretra kaslarının kontraksiyonu sonucu inhibisyon mekanizmasının aktifleştiği gösterilmiştir (4). Bu teoriyi destekleyen bir diğer çalışmayı da Shafik ve arkadaşları yapmıştır. Bu

Çalışmada da pelvik taban kas gücünün göstergesi olarak intraüretral basınçlar değerlendirilmiştir ve bu basıncın yüksek olmasının mesane üzerindeki inhibisyonu arttırdığı gösterilmiştir (5). Ayrıca bir diğer çalışmada pelvik taban kasları zayıf olan hastalarda intraüretral basınçlar düşük bulunmuş ve bu hastalarda detrusor kas kontraksiyonlarının tetiklendiği gösterilmiştir (6). Pelvik taban kas gücü artışıının detrusor kas kontraksiyon inhibisyonu sağlayarak tedavideki etkinliğinin gösterilmesi, pelvik taban kas egzersizlerine olan ilgiyi arttırmıştır. Pelvik taban kas gücünü arttırmaya yönelik farklı yöntemlerin aşırı aktif mesane sendromu tedavisindeki etkinliği araştırılmaktadır. Bu yöntemlerden biri de ağırlıklı vajinal konların kullanımıdır.

Ağırlıklı vajinal konlar ile pelvik taban kas egzersizlerinin kullanımının miks ve stres üriner inkontinans hastalarında etkinliği gösterilmiştir (7). AAMS olan hastalarda ise elektrik stimülasyonu, geribildirimli/geribildirimsiz pelvik taban kas egzersizlerinin antikolinerjikler kadar etkin olduğu gösterilmesine rağmen (8) ağırlıklı vajinal konlar ile yapılan pelvik taban kas egzersizlerinin etkinliği hakkında herhangi bir çalışma mevcut değildir.

AAMS tedavisinde kullanılan primer farmakoterapötik ajanlar antikolinerjiklerdir. Antikolinerjik ilaçlar mesane üzerindeki muskarinik reseptörlere bağlanarak asetilkolinin bu reseptörler üzerinden mesane kontraksiyonu oluşturmasını önlerler (9). Antikolinerjik etkili ilaçlar; tolterodin, trospium, oksbutinin, darifenazin ve solifenazin gibi etken maddeler içermektedir. Biz alışmamızda uzun salınımlı tolterodini kullandık. Bu ilacı uzun salınımlı ve günde tek doz kullanılması nedeniyle kullanım kolaylığı, oral biyoyararlanımının yüksek olması (%77) ve gıdalarla etkileşiminin olmaması nedeniyle tercih ettik. Tolterodinin etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda üriner inkontinansı ve idrar yapma sıklığını azalttığı, işeme sırasında yapılan idrar volümünü arttırdığı gösterilmiştir (10,11) ek olarak diğer tedavilere bağlı yan etkileri azaltmak için uzun salınımlı tolterodin kullanımı önerilmektedir (11). Antikolinerjik ilaçları yan etkileri açısından karşılaştıran çalışmalara baktığımızda tolterodin ile diğer antikolinerjik ilaçların benzer yan etkilere sahip oldukları görülmüştür (12).

Bu çalışmaya; çeşitli şikayetler ile rojinekoloji polikliniğine başvuran hastalardan ürojinekolojik fizik muayene, seçilen sözel formlar ve idrar günlükleri ile anketler uygulanarak seçilen AAMS'li hastalar alındı ve randomize edilerek iki gruba ayrıldı. İlk gruba pelvik taban kas gücünü arttırmak için vajinal kon egzersizleri, ikinci

gruba ise mesane kaslarını gevşetici etkisi bilinen antikolinerjik tolterodin tedavisi verildi. Bu tedavilerin, AAMS hastalarında objektif (mesane kapasitesi, artık idrar volümü, pelvik taban kas gücü ve ürodinamik parametreler) ve subjektif (yaşam kalite anketleri, idrar sıklığı, idrar kaçırma sayısı ve miktarı) etkileri karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Kadın pelvik anatomisi kaslar, ligamentler, sinir ve damarlardan oluşan ve üretra, mesane, uterus ve rektumu içeren dinamik bir kompleks yapıdır. Tüm bu yapıların anatomik ve fizyolojik olarak uyum içinde çalışması önemlidir. Özellikle mesane, üretra ve pelvik tabanın anatomik ve fizyopatolojik değişiklikleri başta üriner sistem olmak üzere gastrointestinal sistemi ve cinsel fonksiyonları etkilemektedir.

Pelvis duvarı, pelvik taban yapılarının tutunduğu pubik kemik, spina ischiadika, sakrum ve koksiks'den oluşur. Pelvis yan duvarlarında, arkus tendineus levator ani (ATLA) ve arkus tendineus fasya pelvis (ATFP) adı verilen iki fasya vardır. Bu fasyalar levator ani fasyası ve obturator fasyanın yoğunlaşması ile oluşurlar. İyi organize olmuş kollajenden oluşur. ATLA'nın ön kısmı ramus pubise bilateral olarak tutunurken arka kısmı spina ischiadikanın üzerine veya yakınına tutunur. ATFP'nin ön kısmı ATLA'nın medialindedir ve ramus pubisin önüne tutunur, arka kısmı ise ATLA ile birleşerek spina ischiadika ya da hemen üzerine tutunur. ATLA levator ani kası için tutunma bölgesi iken, ATFP ise vajenin ön duvarı için lateral tutunma bölgesidir.

2.1. Pelvis Tabanı

Pelvis tabanı, insan dik durumda iken kemik pelvisin açıklığını kapayan tabakadır ve aşağıya doğru olan basınç arkada sakruma ve pelvis tabanı ile yan duvarlarını oluşturan kas gruplarına aktarılmaktadır. Kadınlarda bu fibromuskuler tabaka erkeklerden farklı olarak boşaltımın yanı sıra doğum kanalını içinde bir açıklık mevcuttur. Pelvis kemiklerine tutunan pelvis tabanı ve pelvik organlar iç yüzden dışa doğru şu tabakalarda oluşur;

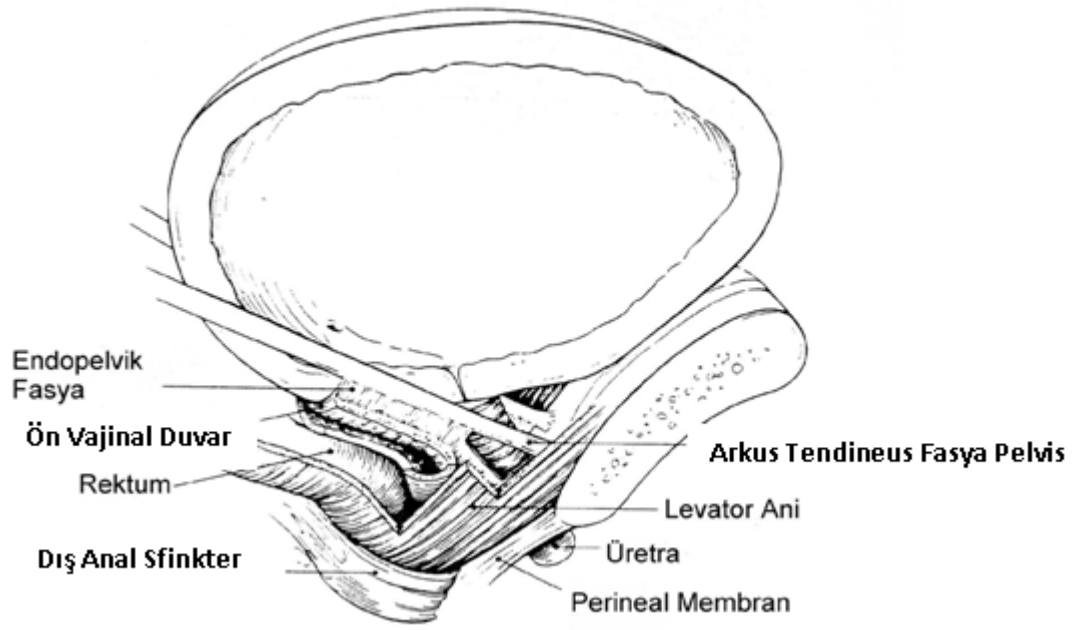
- Pelvis visseral peritonu
- Pelvik organlar ve aralarındaki özel bağ dokusu (Endopelvik fasya)
- Pelvik diafram: M.levator ani
- Ürogenital diafram (M.transversus perinei profundus ve fasyası) arkada anal sfinkter ve iskiorektal fossalar
- Yüzeyel perineal kaslar
- Cilt altı ve cilt

2.1.1. Pelvis Visseral Peritonu

Batın içerisini örten periton batın ön duvarından sonra mesane üzerini örter daha sonra uterus fundusunu örterek arkada rektum serozası olarak devam eder. Mesane ve uterus arasında ekskavatio vezikouterina ve rektumla uterus arasında ekskavatio rektouterina (Cul de sac) olmak üzere iki yerde içe doğru boşluklar oluşturur.

2.1.2. Endopelvik Fasya ve Pelvik Organlar

Endopelvik fascia; pelvik organlara ve pelvis tabanına pasif destek sağlar. Üstte a.uterina hizasında başlayarak aşağıda m.levator ani'ye kadar uzanır. Endopelvik fasyanın serviksi saran kısmına parametrium, vajeni saran kısmına paracolpium denir ve bu kısım bu yapılara destek sağlar. Bu fasyanın spesifik olarak yoğunlaşmış kısımları ligament (sakrouterin ve kardinal gibi) olarak adlandırılır. Ön vajinal duvarın endopelvik fasyası puboservikal fasya olarak adlandırılır. Bu kısım, dilate üretra çevresi ve vajinal orifisin üst kısmına, proksimalde serviks çevresindeki fasyal halkaya, lateralde ise ATFP'ye tutunur. Puboservikal fasyanın bilateral ATFP'ye tutunması ile anterolateral vajinal sulkuslar oluşur. Endopelvik fasyanın arka vajinal duvardaki kısmına rektovajinal fasya denir. Bu özelleşmiş fasyalar vajina duvarının sistosel, rektosel gibi defektlerinin oluşmasını önlerler. Endopelvik fasya diğer fasyalardan farklı olarak yer yer damar ve sinirlerin geçmesine izin veren kanallar oluşturur. (Şekil 1)



Şekil 1: Pelvik Dokular ve Organlar

2.1.3. Pelvik diafram: M.Levator Ani

Pelvik diafram m.levator ani, m.koksigeus ve bu kasları örten fasyalardan oluşur. Bu yapı karın boşluğunun en alt kısmıdır. Diafragma pelvis rektum, üretra ve vajen tarafından delinmiştir. Pelvik diyafram kasları uç kısmı ön tarafa bakan U şeklinde sıralanmıştır. U'nun açık alanına ürogenital hiatus denir.

M.levator ani kası pelvis döşemesinin büyük kısmını oluşturur. Morfolojik olarak bakıldığında pubokoksigeus ve iliokoksigeus olmak üzere iki bölümden oluşur. Pubokoksigeus kası, pubik kemiklerden başlar ve daha sonra anokoksigeal raphe'ye ve koksiksin süperior yüzüne tutunur. Bu kasın en medial lifleri vajina ile yakın ilişkidir ve bu yüzden pubovajinal kas adını alır. Kasın lateralde kalan büyük kısmı anüsün arka tarafında iki tabaka şeklinde olup, yüzeysel olanı ligamentum anokoksigeumda sonlanır. Bu kas kontraksiyonlarında doğrudan üretraya bağlı olmamasına rağmen üretranın elevasyonuna neden olurlar. Derin tabaka (üst tabaka) lifleri ise karşı tarafın lifleri ile rektumun arkasında birleşerek bir halka oluşturur. Bu liflere de rektumla yakın ilişkisinden dolayı, puborektalis kası denir. Bu kas vajina yan komşuluğunda seyrederek, vajinaya tutunur.

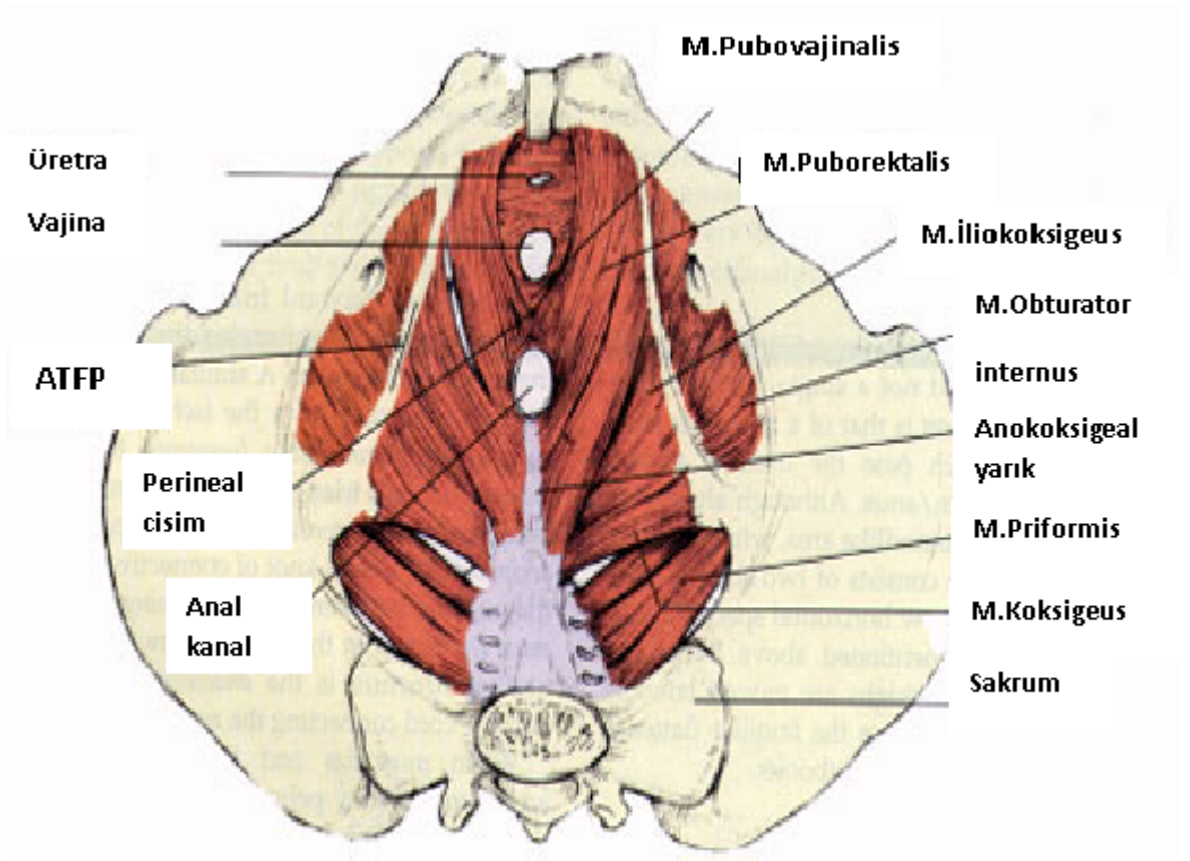
İliokoksigeal kası, obturator internusu kaplayan fibröz bir band olan ATLA'dan çıkar. Rektumun arkasından geçerek orta hatta anokoksigeal raphe ve koksikse bağlanırlar.

M.koksigeus kası m.levator ani kasının arka-üst tarafında bulunan üçgen şeklinde bir kasdır. Spina iskiadika'nın tepesi ile sakrospinal ligamentten başlar ve sakrumun son segmenti ve os koksiksin yan tarafında sonlanır (Şekil 2).

Eğer pelvik taban kaslarında hasar ve gevşeme olursa pelvis tabanı açılır, yüksek intraabdominal ve düşük dış basınç altında kalan vajinayı yerinde tutma görevi ligamentlere düşer. Bu yükü ligamentler ancak kısa bir süre için taşıyabilir ve bu kısa süre içinde kaslar pelvis taban açıklığını kapatmazlarsa neticede vajinanın seviyesini ve yerini sürdürmesi mümkün olmaz.

Çizgili kaslara daha detaylı bakacak olursak; iki çeşit kas lifi bulunur: Tip 1 (yavaş seğiren) ve tip 2 (hızlı seğiren). Levator anideki kas liflerinin çoğunluğu tip 1 dir ve sürekli tonusu sağlarlar. Perianal ve periüretal kısımlarda ise tip 2 lifler mevcuttur. Tip 1 lifler tarafından sağlanan sürekli tonus, ayakta durma aktiviteleri sırasında ürogenital hiatusun kapanmasını ve pelvik visseranın pasif bağ dokusu desteği üzerindeki yükün azaltılmasını sağlar. Tip 2 lifler ise öksürme veya hapsirme gibi stres durumlarında karın içindeki ani basınç değişikliklerine hızlı yanıt veren liflerdir (13).

İliokoksigeal ve koksigeal kaslar innervasyonunu 3. ve 4. sakral sinir ventral ramuslarının anterior bir dalından alır. Puborektal ve pubokoksigeal kasların medial kısımları ise pudental sinir tarafından innerve edilir.



Şekil 2; Pelvik Taban Kasları

2.1.4.Perineal Membran (Ürogenital Diyafram)

Anterior pelvik tabanın inferior kısmını oluşturur. Derin transvers perineal kas ve altında uzanan fasyadan oluşur. Pelvik çıkımın ön yarısında uzanan üçgen şeklinde yoğun fibromusküler bir doku yığınıdır. Çizgili ürogenital sfinkterin hemen kaudalinde uzanır. Perineal membranın medial bağlantıları üretra, vajen duvarları ve perineal cisimdir.

Perineal membranın primer fonksiyonu vajen ve perineal cisme bağlantılarıyla ilişkilidir. Bu yapıları kemik pelvis çıkımına bağlayarak yerçekimi ve intraabdominal basınç artışlarına karşı pelvik tabanı destekler. Perineal membranın iniş miktarı bir parmağı rektuma sokarak ön taraftaki perineal cismin aşağıya doğru çekilmesiyle tespit edilebilir.

Perineal cisim, alt vajen, perineal deri ve anüs ile sınırlanan bölgedeki bağ dokusu kütesidir. Birçok kasın bulunduğu santral bir noktadır. Perineal membran ve yüzeysel transvers perineal kas vasıtasıyla inferior pubik ramuslara ve iskial tuberositlere bağlanır. Anterolateral olarak bulbokavernöz kasların girişini içerir.

Lateral sınırlarda pelvik cismin üst sınırları pelvik diyaframın bazı fibrilleri ile bağlantılıdır. Posterior da perineal cisim indirekt olarak koksikse bağlıdır, eksternal anal sfinkter perineal cisme gömülüken diğer uçtan koksikse bağlıdır. Bu bağlantılar perineal cismi ve etrafındaki yapıları kemik pelvise asar ve yerinde durmasına yardımcı olur.

2.1.5.Yüzeyel Perineal Kaslar

Vajina iki yanında önden arkaya doğru uzanan bulbokavernoz kaslar arkada ortada perineal cisimle birleşirler. Burası ayrıca yüzeyel ve derin perineal tranvers kaslarla perineal membran, anal sfinkter ve posterior vajinal kasla puborektal ve pubokoksigeal kasların birleştiği yerdir. Yüzeyel perineal kasların 3.çifti iskiokavernöz kasları olup alt pubik ramusun alt kenarına paralel olarak seyrederek ve iskiyal spinada sonlanırlar.

2.2. Alt Üriner Sistem

2.2.1. Mesane

Mesane, kubbe kısmı ve taban kısmından oluşur. Kasları birbiri içerisine geçen fibrilleri nedeniyle diğer tübüler yapılardan farklıdır, ağ şeklinde olarak tanımlanır. İçte longitudinal, ortada sirküler ve dışta longitudinal kaslardan oluşur. Mesane tabanı ise detrüsör kıvrım denilen detrüsörün bir kalınlaşmasından ve üriner trigondan oluşur. Taban ve kubbenin ayrımı fonksiyonel olarak önemlidir. Çünkü farklı innervasyona sahiptir. Tabandaki alfa adrenerjik reseptörler uyarıldığında zaman kasılır ve kontinansı sağlar. Kubbe kısmı ise beta adrenerjik ve kolinerjik uyarıya sahiptir.

Mesanenin kanlanması oblitere umbilikal arterden çıkan vezikal arter ve internal pudendal arterin bir dalı olan veya vajinal arterden çıkan inferior vezikal arter ile beslenir.

2.2.2. Üretra

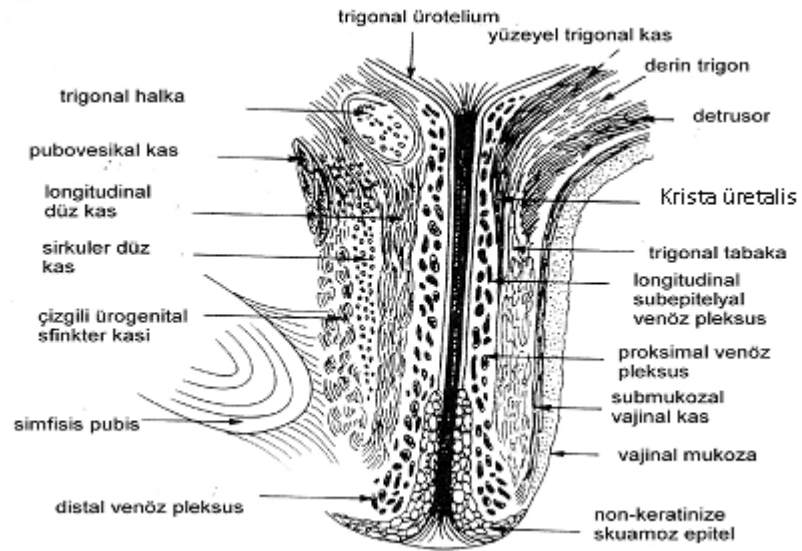
Üretra lümeni üriner meatusdan başlarken, üretra ise mesane duvarının dışından başlar. Bu iki kısım arasında üretra lümeninin intramural kısmı yaklaşık 1 cm kadar mesane tabanında seyrederek, bu kısma mesane boynu denir. Kadınlarda yaklaşık 4-5 cm'dir ve distal 2/3 kısmı vajen ile kaynaşmıştır ve ortak bir embriyonik kökene sahiptirler. Dıştaki sirküler iskelet kası tabakası (ürogenital sfinkter) bazı sirküler düz

kas lifleri ile kaynaşır, altında vasküler submukozayı saran longitudinal bir düz kas tabakası ve östrojen stimülasyonuna yanıt veren nonkeratinize skuamöz epitel mevcuttur.

Üretra hem intrinsik hem de ekstrinsik özellikleriyle üriner kontinansa katkıda bulunur. Mukoza ve vasküler submukoza tabakaları intravezikal basınç arttığında idrar kaçışını önleyen bir bariyer oluştururlar. Mukoza ve submukozayı saran içte longitudinal ve dışta ince bir sirküler düz kas tabakası vardır. Longitudinal düz kas tabakası miksiyon sırasında üretranın kısalmasını sağlamanın yanında kontinans için de önemlidir. Alfa adrenerjik reseptörler üretra düz kasındaki belirgin sempatik sistem reseptörleridir ve üretral düz kas kasılması yanında submukozal damarlanmanın angorjmanını da sağlayarak kontinansa katkıda bulunurlar.

Alt üriner sistem desteği ve internal sfinkter idrarın proksimal üretraya girmesini engeller. Ancak bu mekanizma mükemmel değildir. Kontinanslı kadınların %50 sinde bir öksürük sırasında idrar üretraya girmektedir. Bu vakalarda kontinans inkontinans arasındaki farkı distal üretra oluşturmaktadır (14). Üretranın sfinkterik aktivitesi üç doku elemanından kaynaklanır; Düz kas, çizgili kas ve vasküler elemanlardır. Her biri üretranın istirahat kapanma basıncının yaklaşık üçte birini oluşturur (15). Çizgili ürogenital sfinkter kası, total üretra uzunluğunun %20-80 inde dış tabakayı oluşturur. Üst üçte ikisinde sfinkter lifleri sirküler yapıdadır ve distalde, üretradan ayrılarak ya vajen duvarına bağlanıp üretrovajinal sfinkteri ya da perineal membrana bağlanan kompresör üretrayı oluşturur (16) (Şekil 3).

Bu kas çoğunlukla yavaş seğiren (slow-twitch) kas liflerinden oluşur ki bu da sürekli olan tonusu sağlar ve fazla kapanma basıncı ihtiyacı olduğunda aktivitede istemli artış sağlayarak yedek kontinans mekanizması görevi yapar. Distal üretrada bu çizgili kas üretrayı yukarıdan ve proksimalden komprese eder ve lümeni kapatır (16).



Şekil 3: Üretra ve Çevre Dokular

2.2.3.Üretral Destekler

Kontinansı sağlamada bu destekler önemlidir. Normalde üst üretra ve mesane boynu mobil yapıdadır; distal üretra normal pozisyonda fiksedir. Pelvik taban kasları ve pelvik fasya üretranın destek ve fiksasyonunu sağlamaktadır. Periüretral dokular ve vajenin, perineal membran vasıtası ile pubik kemiklere olan bağlantıları sayesinde bu dokular yerlerine sıkıca fıkse edilmiştir. Endopelvik fasya ve anterior vajen duvarından oluşan hamak şeklindeki bir tabaka proksimal üretraya destek sağlar. Bu tabaka, arkus tendineus pelvik fasyaya ve levator ani kaslarının medial sınırına olan lateral bağlantıları ile sabitlenmiştir.

Üretraya destek veren dokular yanda iki farklı şekilde tutunurlar: fasya ve musküler askılar. Fasyal askılar ön vajina duvar ve üretrayı arkus tendineus fasya aracılığıyla pelvise bağlarlar ve paravajinal fasyal bağlar adını alırlar (17). Musküler askılar ise aynı dokuları levator ani kasının medial kenarına bağlarlar ve mesane boynu pozisyonunun istemli kontrolünden sorumludur, bu durum vajinal muayene sırasında pelvik kasların kasılması ve gevşemesi ile gözlenebilir. Mesane boynunun aşağı hareketinin sınırı, arkus tendineus pelvik fasyanın bağ dokusunun elastikliği ile belirlenir.

2.3. Kontinans Mekanizması

Alt üriner sistem innervasyonu temel olarak otonomik, somatik ve santral sinir sisteminin birlikte uyum içinde çalışması ile gerçekleşir. Parasempatik, sempatik ve somatik sinir sistemini içeren üç periferik sinir tarafından innerve edilir (18).

Kontinans mesane, üretra, pelvik taban kasları ve etrafındaki bağ dokusu tarafından sağlanır.

2.3.1. Parasempatik İnnervasyon

Parasempatik preganglionik lifler S3, S4 ve bazen de S2'den köken alır. Bu parasempatik lifler pelvik pleksusa katılır ve mesane duvarındaki pelvik ganglionlarda sonlanır. Ganglionlarda uyarılma nikotinik asetil kolin reseptörlerin aktivasyonu ile olur. Parasempatik uyarı ile salınan asetil kolin detrüörün ana motor kontrolünü sağlar, mesanenin kasılmasını ve üretranın gevşemesini sağlar.

2.3.2. Sempatik İnnervasyon

Spinal torakolomber bölgeden çıkan sempatik preganglionik lifler zincir ganglionlarına ulaşır. Postganglionik nöronlar, lomber splanknik sinirler üzerinden inferior mezenterik ganglionlara ulaşır ve hipogastrik pleksus ile presakral fasyaya, üreterin 1-2 cm arkasına gelirler. Hipogastrik sinir içinde sadece sempatik efferent ve afferentler seyrederek. Bu nöronlar pelvik sinirlerle birleşerek pelvik pleksusu oluştururlar. Pelvik pleksus üst vajen, mesane, proksimal üretra ve üreterin alt kısmını innerve eder.

Kolinerjik reseptörler daha çok mesane gövdesindeyken, adrenerjik ve nöropeptid reseptörler daha çok mesane tabanındadır (18). Trigonda kas lifleri çoğunlukla adrenerjik innervasyona sahiptir. Norepinefrinin alfa reseptörlerine etkisiyle (yüksek dozda) düz kas kontraksiyonu, beta reseptörlerine etkisiyle (düşük dozda) düz kas relaksasyonu gerçekleşir. Alfa reseptörleri mesane çıkışı ve üretrada yoğunken, beta reseptörleri detrüör gövdesinde belirgindir. Üretral sfinkterin proksimal intramural kısmı, pelvik sinirin somatik efferent dallarıyla innerve olur. Distal periüretral çizgili kaslar (kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter) pudendal sinir tarafından innerve olur. Periüretral kasların çoğunluğu Tip 1 (yavaş seğiren) liflerden oluşur bu da sürekli tonusu sağlar (19).

2.3.3. Somatik Yollar

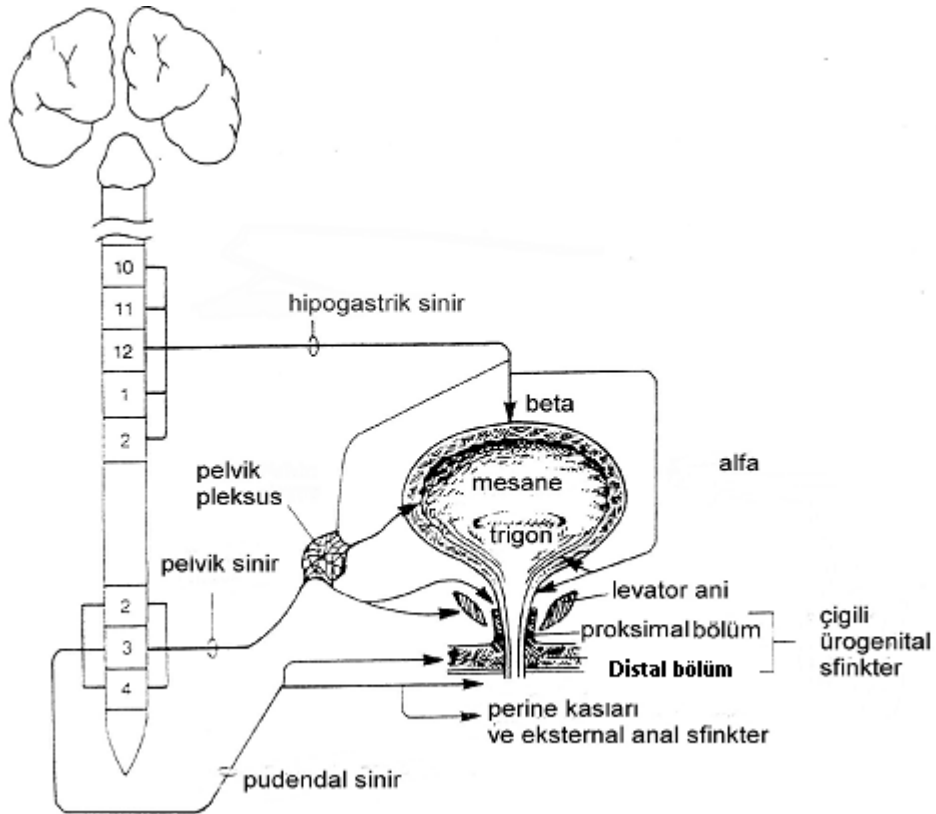
Dış üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarını innerve eden nöronlar S2-S4 seviyesinde ön boynuzda Onuf çekirdeği adı verilen alandan köken alır. Pudental sinir dış üretral sfinkterin kasılmasını sağlar. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolini kullanırlar.

2.3.4. Afferent Yollar

Lumbosakral spinal korda alt üriner sistemden bilgi taşırlar. Bu sinirler miyelinli ve miyelinsiz aksonları içerir, S2-S4 dorsal kök ganglionundadır, mesane kapasitesinin ve mesane kasılmasının derecesinin izlenmesini sağlar. T11-L2 dorsal kök ganglionunda yer alan sempatik afferentler alt üriner sistemden ağrı bilgisini iletirler. Somatik afferentler parasempatik afferentlerle aynı alandadır.

2.3.5. Yüksek Merkezler

Frontal korteks, limbik sistem, hipotalamus ve talamus detrüör üzerinde baskılayıcı role sahiptir. Bu etki pons miksiyon merkezi üzerinde baskılayıcı etki ile olur.



Şekil 4: Mesanenin Uyarılması

2.4. Miksiyon Siklusu

2.4.1. Dolum Aşaması

Fizyolojik mesane dolumu sırasında idrar volümü artarken intravezikal basınçta artış minimal veya sıfırdır. Akomodasyon denilen bu durum, mesane duvarındaki düz kas ve bağ dokusunun pasif viskoelastik özelliklerine bağlıdır. Dolum sırasında mesane duvarındaki kas demetleri yeniden düzenlenir ve kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına çıkar. Dolum devam ettikçe belli bir mesane duvarı gerginliğinde işeme isteği oluşur. Mesane duvarındaki mekanoreseptörler aktive olur ve uyarı afferent parasempatik sinirlerle spinal kordun S2-S4 seviyesine ulaşır (20).

Dolum kritik intravezikal basınca ulaştığında veya hızlı mesane dolumunda detrusor kas kontraktilitesi, spinal sempatik refleks aktivasyonu ile durdurulur. Artan mesane volümüne yanıt olarak üç çeşit sempatik nöral cevap saptanmıştır.

- Detrüsör kasın beta reseptör aracılığıyla gevşemesi
- Üretral düz kas aktivitesinde ve üretral basınçta alfa reseptör aracılığıyla artış
- Pelvik gangliyada transmisyon inhibisyonu ile mesaneye sakral parasempatik akışın engellenmesi.

Mesane dolumu sırasında mesane boynu ve proksimal üretra düz kasındaki alfa adrenerjik reseptörlerin refleks uyarılmasıyla çıkış rezistansı artar. Artan efferent somatik (pelvik ve pudental) aktiviteyle çizgili eksternal sfinkter uyarılır. Ürogenital sfinkterin proksimal intramural kısmı, pelvik plexus yoluyla pelvik sinirin somatik kısmı tarafından innerve edilir. Distal ürogenital sfinkter (kompresör üretra ve üetrovajinal sfinkter) ise pudental sinir tarafından innerve edilir. Bu nöral cevaplar, intraüretral basıncı arttırıp sakral spinal kordun intermediolateral kısmındaki pregangliyonik detrüsör motor nöronlarını inhibe eder.

Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük tutulur. Üretral sfinkter elektromyografi aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cm H₂O olup, 15 cmH₂O'yu aşmamalıdır. Mesane duvarının kompliyansı 10 cmH₂O'ya dek yeterli olur. Sıkışma hissi ile birlikte (300 ml) detrüsörü gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk idrar hissi 100-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml,

acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen “urgency” ise 400-500 ml’de hissedilir. Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudental (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudental sinirler aracılığı ile detrüsörün refleks inhibisyonu sağlanır. Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite ara nöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatik duysal lifler ile ince mesane afferentleri arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur (21).

2.4.2. Boşaltım Aşaması

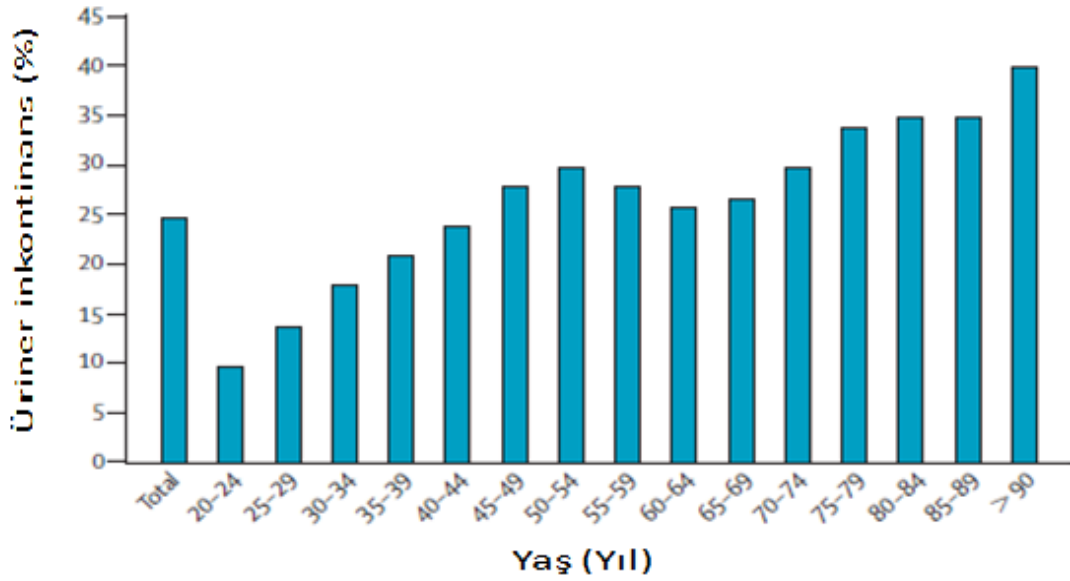
Normal işeme, boşaltım tamamlanana kadar devam eden üretranın refleks koordineli relaksasyonu ve mesanenin kontraksiyonu ile olan istemli bir eylemdir. Miksiyon refleksinin istemli kontrolü, frontal serebral korteks ve pons arasındaki bağlantılar ile olur. Eksternal üretral sfinkterin istemli kontrolü, frontal korteks ile spinal kordtaki pudental nükleusu birbirine bağlayan kortikospinal yollar aracılığı ile olur. İşeme, istemli olarak kortikal alanlar, subkortikal alanlar (talamus, hipotalamus, bazal gangliya ve limbik sistem) ve beyin sapı (mezensefalik-pontin-meduller retikuler formasyon) arasındaki karmaşık bağlantılarla kontrol edilir.

Dış sfinkter innervasyonu motor sinirler tarafından yapılır. Mesane ve mesane boynuna gelen parasempatik lifler mesaneyi innerve eden esas sinir olan pelvik sinir içinde yer alırlar. Bunlar m.spinalisin sakral 2-3-4 seviyesindeki intermediolateral gri cevherden çıkarlar. Boyun çeperine yerleşmiş ganglion hücrelerinde sonlanırlar. Kısa postganglionik lifleri detrüsörün motor innervasyonunu yaparlar. Parasempatik uyarı ile sinir uçlarından asetil kolin salınır kolinerjik uyarı ile detrüsörde kontraksiyon, iç sfinkterde gevşeme olur.

Muskarinik reseptörler 5 tipdir (M₁₋₅). Bu reseptörlerden M₂ predominant olarak bulunan reseptör olmasına rağmen (%80), barsak ve üriner kaslardaki kasılmayı sağlayan dominant reseptör M₃’dür.

2.5. Üriner İnkontinans

Üriner inkontinans Uluslar arası Kontinans Cemiyeti (ICS) tarafından sosyal ya da hijyenik sorun haline gelen istemsiz olarak idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır (22). Üriner inkontinans sıklığı %10 ile %40 arasında değişmektedir. Özellikle yaşla birlikte arttığı görülmektedir (23) (Şekil 5).



Şekil 5 : Üriner İnkontinansın Yaşlara Göre Oranları

Alt üriner sistem semptomları idrarın depolanması ile ilgili semptomlar, idrarın boşaltılması ile ilgili semptomlar, işeme sonrası görülen semptomlar olmak üzere üçe ayrılır (24).

1.İdrarın Depolanması İle İlgili Semptomlar:

Mesane depolama evresinde ve klasik olarak gündüz işeme sıklığı ve gece işemesi şeklinde görülür.

- Gündüz sık işeme: Hasta gün boyunca çok sık idrar boşalttığını ifade eder
- Noktüri (gece işemesi): Kişinin bir veya daha fazla idrar boşaltmak için gece uyanmak zorunda kalmasıdır. Gece idrar boşaltma sıklığı, uykudan uyanarak idrar boşaltmadan farklıdır. Bu durum kişinin yatağa girip uyuyuncaya kadar geçen süredeki idrar boşaltmalarını da içerir. Aynı şekilde sabah erken saatlerde uyandıktan sonra kişinin tekrar uykuya dönmesini engelleyen idrar boşaltmalarını da kapsar.
- Sıkışma (urgency): Aniden gelen, bekletilmesi zor hatta mümkün olmayan idrar boşaltma duyumudur.
- İdrar kaçırma: Her türlü idrar kaçırma şikayetidir. İdrar kaçırma, tipi, sıklığı, şiddeti, idrar kaçmasına zemin oluşturabilecek faktörler, sosyal, hijyenik ve yaşam kalitesi üzerine etkileri, ıslanmadan korunmaya yönelik alınan tedbirler, hastanın idrar kaçırma nedeni ile yardım arayıp aramadığı açısından tanımlanmalıdır.

- Stres tipi idrar kaçırma: Bir güç sarf edilmesi, egzersiz, ya da hapsirmek veya öksürmekle idrar kaçmasıdır
- Sıkışma tipi idrar kaçırma: Acil idrar boşaltma ihtiyacı duyulması ile birlikte veya bu duyumu hemen takiben görülen idrar kaçırmasıdır
- Karışık tipte idrar kaçırma: Hem sıkışma duyumu ile hem de zorlamaya bağlı idrar kaçırma biçimlerinin bir arada bulunmasıdır.
- Uykuda idrar kaçırma (Enürezis noktürna): Kişi uykuya daldıktan sonra idrar kaçırmaya başlar. Enürezis herhangi bir idrar kaçırma ifadesi değildir. Eğer uykuda idrar kaçırma kast ediliyorsa mutlaka “noktürnal” sıfatıyla birlikte kullanılmalıdır.
- Sürekli ya da devamlı) idrar kaçırma: Hastanın devamlı idrar kaçırma yakınması vardır.
- Diğer idrar kaçırma tipleri değişik ortamlara bağlı olabilir. Örneğin, cinsel ilişki esnasında ya da sadece gülerken (Gülme idrar kaçırma) idrar kaçırma ortaya çıkar. Kişi hiçbir şey hissetmeden, herhangi bir zorlama olmadan idrar kaçırdığını ifade edebilir. Duyu olmaması nörolojik bir hastalığa bağlı olabilir.
- Mesane duyası hastanın öyküsü alınırken beş kategoride tanımlanabilir.
 - o Normal: Kişi mesanesinin dolmasının farkındadır ve bu duyu giderek artarak sonunda çok kuvvetli işeme duyumu ortaya çıkar.
 - o Artmış: Kişi dolmuş fazının erken döneminde ve kalıcı bir işeme arzusu duymaya başlar.
 - o Azalmış: Kişi mesane dolmasının farkındadır ama kuvvetli işeme hissi duymaz
 - o Duyu olmaması: Kişi mesane dolmasını hissetmez, işeme duyumu yoktur
 - o Özgün olmayan duyu: Kişi mesaneye özgü dolmuş duyusunu hissetmez ancak mesane dolması, karın dolgunluğu, kasılma ya da vegetatif belirtiler olarak algılanabilir.

1.2 İdrarın Boşaltılması İle İlgili Semptomlar

- Zayıf idrar akımı: Kişi daha önceki idrar akımına göre ya da diğer kişilerin idrar akımları ile karşılaştırarak idrar akımının zayıf olduğunu belirtebilir.
- Çatallı, dağınık idrar akımı bildirilebilir.

- Kesintili idrar akımı, işeme esnasında bir veya birkaç kez idrar akımının durup tekrar başladığı akım biçimidir.
- İdrara geç başlama kişi idrar yapmak için kendisini hazırladıktan sonra işemeyi başlatmakta zorlandığını ifade eder, bu da işemenin başlatılmasında bir gecikmeye neden olur.
- Zorlanarak idrar yapma idrar boşaltımını başlatmak ya da boşaltma işlemini güçlendirmek için kas gücü kullanılması gerektiğini ifade eder.
- Terminal damlama, idrar boşaltımının son devresi uzayarak akım iyice zayıflamış, damla damla boşalan bir şekle gelmiştir.

1.3 İşeme Sonrası Semptomları: İşemeden hemen sonra görülen semptomlardır.

- İdrar boşaltımının tam olmaması duyumu: İdrar yaptıktan sonra kişi tarafından duyulan kendi kendini açıklayan bir terimdir.
- İşeme sonrası damlama: Kişi idrar yapmayı (işemeyi) bitirdikten sonra erkeklerde sıklıkla tuvaletten çıktıktan sonra kadınlarda ise tuvaletten kalkarken idrarın kontrolsüz olarak dışarı akması demektir.

2.6. Aşırı Aktif Mesane Sendromu

2.6.1. Tanım

Aşırı aktif mesane sendromu, sıkışma inkontinansı olsun ya da olmasın ani olarak idrara sıkışma hissi, idrar sıklığının artması ($\geq 8/\text{gün}$) ve noktüri ($\geq 2/\text{gece}$) semptomları ile tariflenen bir sendromdur (1). Altta yatan metabolik veya patolojik bir durum olmamalıdır. Ampirik bir tanıdır. AAM ile çok karışan diğer durum detrusör aşırı aktivitesidir. Bu ürodinamik bir tanıdır ve sistometride istem dışı kasılma olarak tanımlanır (25).

AAMS yaşam kalitesi üzerine negatif bir etkiye sahiptir. Özellikle aktiviteleri kısıtlar, sürekli tuvalet, ped, yedek kıyafet ihtiyacı gerekir. Bu hastalarda noktüri sıklığı nedeniyle gece kalkmaları sık olmaktadır ve bu esnada düşmeler ve kırıklar daha fazla görülmektedir. Ayrıca hastalar tuvalete gitmemek için sıvı alımlarını kısıtlarlar. Bu da böbrekler üzerine negatif bir etki oluşturur. Tüm bunlar hastaların yaşam kalitesini düşürür ve hastalar depresyona daha yatkın hale gelirler (26).

2.6.2. Etyoloji ve Fizyopatoloji

Aşırı aktif mesane sendromu etyolojisi halen net değildir, fakat çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Bunlar nörojenik, myojenik ve periferik otonom aktivite ile ilgili teorilerdir. Genellikle ileri yaş, diyabet, üriner yol enfeksiyonu, sigara kullanımı, menopoz durumlarında insidans artmaktadır.

Fizyolojiye bakacak olursak, sıkışma hissini, aferent uyarıların oluşturduğu düşünülmektedir. Afferent uyarılar, miyelinli A δ ve miyelinsiz C lifleri tarafından iletilir. A δ liflerinin mekanoreseptörler aracılığıyla mesane doluluk hissini ilettiği, C liflerinin ise kimyasal veya termal uyarıları ilettiği düşünülmektedir.

Nörojenik hipotez: Detrüsör aşırı aktivitesinin sinirler aracılığı ile detrüsör kasında oluşan yaygın eksitasyonlardan kaynaklandığını ileri sürmektedir. Eksitasyon, santral sinir sisteminde hasar oluşturan (Suprasakral nörolojik travma, serobrovasküler olay, multipl skleroz, parkinson hastalığı, medulla spinalis ve beyin tümörleri, lumbal disk hernisi) veya periferik afferent duyarlılığı arttıran çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar (27).

Myojenik hipotez: Detrüsörde spontan kontraksiyonlarla, kas hücreleri arasındaki aktivite artışının birlikteliği sonucunda oluştuğu öne sürülmektedir. Mesanede sinirsel uyarının ortadan kalktığı durumlarda kas hücrelerinde reseptör aktivitesinde artış olduğu gözlenmiş ve bu hücrelerin daha uyarılabilir olduğu ve spontan kontraksiyonlar oluşturduğu gözlenmiştir (28).

Periferik Otonomi hipotezi: Myovezikal plexus içinde intramural ganglion ve interstisyel hücre nodüllerinin her birinin izole olarak kontrakte olabileceği ve spontan olarak uyarı çıkarabileceği savunulmaktadır (29).

Diğer nedenler: Üriner sistem enfeksiyonu, mesane tümörü veya karsinomu, ürolitiazis, ağrılı mesane sendromu, yaşlanma, mesane çıkım obstrüksiyonu (üretral karinkül, ileri derece pelvik organprolapsusu), radyasyon sistiti sayılabilir.

Pelvik Taban Bozukluğu: Pelvik organ prolapsusu (POP) ile AAM sendromu arasında ilişki gösterilmiştir. Birinci ve ikinci derece prolapsusu olanlarda %20, üçüncü ve dördüncü derece prolapsusu olanlarda %50 oranında detrüsör aşırı aktivitesi olduğu ve cerrahi sonrası bu semptomların %63 oranında düzeldiği bildirilmiştir (30). Bir diğer çalışmada evre 3 ve 4 olan 65 yaş üstü hastalar alınmıştır. Bu hastalardan 26'sına vajinal obliteratif operasyon, 39 hastaya vajinal rekonstrüktif operasyon uygulanmıştır. POP onarımı sonrası semptomların önemli derecede azaldığı

bildirilmektedir. Bu çalışmada ki mekanizma net değildir, daha çok myojenik teori ile açıklanmaktadır ve çıkım obstrüksiyonuna bağlı olarak mesanede hipertrofi ve ekstra uyarılar olduğu savunulmaktadır. Bu hastalarda antiinkontinans cerrahisinin eklenmesinin sonuca anlamlı etki göstermediği görülmüştür. Savunulan görüş yaşlı hastalarda pelvik organ prolapsusunun hangi cerrahi yöntemle düzeltilirse düzeltilsin AAMS ile ilgili semptomları düzelteceği yönündedir (31).

Sonuçta tüm bu çalışmalar POP sonrası hastalarda detrusor kas hipertrofisi olduğunu savunmaktadır. Buna yönelik yapılan bir çalışmada detrüör aşırı aktivitesi olan ve olmayan hastalarda 686 hastanın detrüör duvar kalınlığı ölçülmüştür. Detrüör aşırı aktivitesi olan hastalarda $4,7\text{mm} \pm 1,9$, olmayan hastalarda $4,1\text{mm} \pm 1,6$ olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmasına rağmen, ROC analiz sonucu 0.60 olarak bildirilmiştir. Sınır 5 mm alındığında sensitivite% 37, spesifite %79 olarak bulunmuştur. Bu değer daha yüksek alındığında sensitivite daha düşmektedir, bu yüzden kadınlarda detrüör kalınlığının AAMS’da diagnostik bir parametre olarak güvenilir olmadığı bildirilmektedir (32).

2.6.3. Prevalans

AAM’nin, Avrupa ve Kuzey Amerika’daki erişkin popülasyondaki oranları %12-%17 arasında bulunmuştur (1). Artrit, kronik sinüzitten sonra 3.en sık gözlenen durumdur (33). Ekonomik yüküne bakıldığında ABD’de yıllık maliyet olarak 17,5 milyon dolar ile artrit tedavisinden sonra 2.sık tedavi harcamasıdır (34).

ABD’de AAMS prevalansı %16,9 olarak bildirilirken bunların %7,6’sında inkontinansın eşlik etmediği, %9,3’ünde inkontinansın eşlik ettiği görülmüştür. Avrupa çalışmalarında ise sırasıyla %10,4 ve %6,1 tespit edilmiş ve toplamda %16,5 olarak bulunmuş ve 40 yaş üzerinde yaklaşık 17 bin insanı etkilediği saptanmıştır. Her iki oranında birbirine yakın olduğu görülmektedir. Kuru AAMS %63 olarak saptanırken, yaş AAMS oranı %37 olarak saptanmıştır. Yaşam kalitesine olumsuz etkisi anketler ile gösterilmiştir. Özellikle mesleki, sosyal, cinsel, fiziksel, duygusal ve aile ortamını etkileyerek yaşam kalitesini bozmaktadır (35). Cinsel işlev bozukluğu 5 kat, cinsel ilişkide azalma 4 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca orgazm sırasında idrar kaçırma %35 oranında bildirilmektedir (36).

AAMS'nin yol açtığı tıbbi sorunlar; idrar yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, uyku düzensizlikleri, depresyon ve düşmeye bağlı kırıklar (1,5 kat daha fazla) şeklindedir (37).

Yine de bu oranların gerçek oranlardan düşük olduğu bilinmektedir. Çünkü utanma veya bu durumu yaşlanma ve doğurganlığın doğal bir sonucu olarak görmelerinden dolayı hastaneye başvuruların az olduğu düşünülmektedir.

2.6.4. Aşırı Aktif Mesane Sendromu Tanısı

Aşırı aktif mesane klinik bir tanı ve sık görülen bir durum olduğundan ve hem birey hem de toplum üzerindeki çok büyük etkileri olduğundan bu hastaların uygun yöntemler ile araştırılması ve doğru tedavisi önemlidir. Bu hastalarda yapılması gereken temel incelemelere ilişkin algoritma 2004 yılında yapılan 3. Uluslararası İnkontinans Konsültasyonunda belirlenmiştir (38). Buna göre ayrıntılı ve tam bir anamnez alınmalı, doğrudan fizik muayene ve uygun incelemeler yapılmalıdır. Semptomların başlama zamanı, şiddeti, arttıran azaltan nedenler sorgulanmalıdır. Özellikle genitoüriner sistem dışındaki hastalıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Örneğin nörolojik bir hastalığın tedavisinde kullanılan bir ilacın mesane üzerine etkileri olabilir veya idrar miktarını arttıran ilaçlar (Örn: Diüretik antihipertansif) bu semptomlara neden olabilir. AAMS olan kişilerde gündüz ve gece idrar sıklığı arttığı için hastada sosyal etkilenmede fazla olmaktadır. Ayrıca cinsel hayata olan etkileri detaylı olarak sorulmalıdır. Sadece klinik öykünün tanıdaki önemine bakacak olursak, 8 çalışmanın metaanalizinde acil inkontinans semptomlarının detrusör aşırıaktivitesi tanısında %61 sensitif, %87 spesifik olduğu görülmüştür (39).

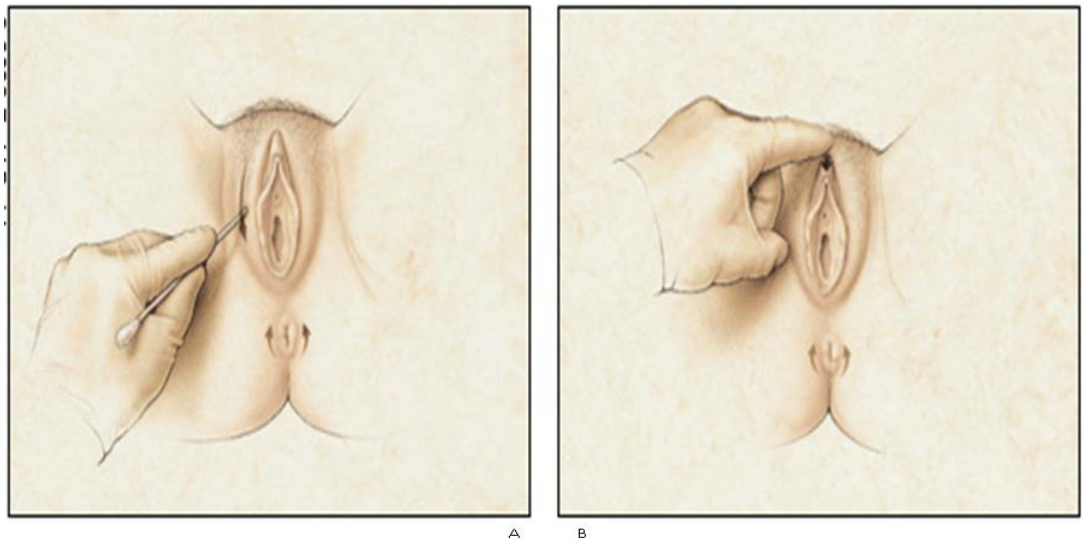
Minimum düzeyde kabul edilen ve mutlaka yapılması gereken incelemeler; Enfeksiyon, hematüri ve glikozüriyi dışlamak amacı ile rutin idrar analizi, ultrasonografik olarak ya da kateterizasyon ile işeme sonrası rezidünün ölçümü, üriner günlük ve yaşam kalitesi anketleridir. Üriner günlük ile idrara çıkma ve kaçırma sayısının belirlenmesi, giren ve çıkan sıvı volümünün kabaca hesaplanarak, mesane kapasitesinin tahmini mümkün olmaktadır (Örneğin diabetes insipidus nedeniyle 24 saatlik poliüri ve gece poliürisi üriner günlük ile fark edilebilir). Üriner günlük tutturmada süre uzadıkça, hasta uyumu zorlaştığından üriner günlüklerin en az 3 gün süre ile tutulması önerilmektedir (40).

Aşırı aktif mesanenin takip ve tedavisinde üriner günlükler çok değerli araçlar olduğundan atlanmamalıdır, işeme paterni konusunda yalnızca semptomlar ile edilenden daha fazla bilgi verirler. 7 gün boyunca idrar günlüğü tutulması detrusör aşırı aktivitesinde %88 sensitiviteye sahipken %83 spesiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (39).

AAMS ağrılı mesane sendromu ile karışabilir. Ağrılı mesane sendromu, mesanenin dolması ile ortaya çıkan, gündüz ve gece idrar sıklığında artış semptomlarının da eşlik ettiği, üriner enfeksiyon ve başka bir belirgin patolojinin gösterilemediği suprapubik ağrı yakınması olarak tariflenir. 24 saatlik idrar yapma günlükleri kullanılarak belirlenebilir.

AAMS’nu göstermede kullanılan bir diğer yöntem pet testidir. AAMS olan hastalarda özellikle 24 saatlik pet testi önerilmektedir (41). Hastaların kaçırdıkları idrar miktarları 24 saatlik pet testi yapılarak belirlenir. Duyarlı terazi ile petler tartılır. 1.3 – 20 gr/24 saat ılımlı, 21-74 gr/gün orta ve ≥ 75 gr/gün ise şiddetli inkontinans olarak tanımlanır.

AAMS düşünülen hastalar nörolojik olarak özellikle alt üriner sistemin nörolojik göstergesi olan klitoris stimülasyonu ile bulbokavernöz kas (bulbokavernöz refleks), perianal cilt stimülasyonu ile anal sfinkter (anal refleks) kasılmaları değerlendirilmelidir (Şekil 6).



Şekil 6: Anal Sfinkter (A) ve Bulbokavernöz (B) Refleksi

Dijital palpasyon ile pelvik taban kas gücünün değerlendirilmesi: Pelvik taban kas gücünün manuel olarak subjektif değerlendirildiği bir yöntemdir. Hasta litotomi pozisyonunda iken jinekolojik muayene yapar gibi iki parmağını vajinaya yerleştiren hekim, hastadan idrar ve gaz çıkışını durdururcasına pelvik taban kasını kasma ister. Bu testin değerlendirmesinde “Lynch–Aronoff tampon skalasına” (42) göre, “Modifiye Oxford Skorlamasına” göre değişik puanlamalar kullanılmaktadır. Testin puanlanmasında çoğunlukla “Modifiye Oxford Skorlaması” kullanılır (43).

Grade 0: Kontraksiyon yok.

Grade 1: Kontraksiyon minimal, 1 sn’ nin altında parmakları tutabilme.

Grade 2: Kontraksiyon zayıf, parmaklarda elevasyon yok ve 1-3 sn tutabilme.

Grade 3: Kontraksiyonla terapistin parmakları posterior vajinal duvara kadar eleve edilir, minimal basınç ve 4-6 sn tutabilir.

Grade 4: Terapistin parmakları posterior vajinal duvara eleve olur, parmaklar üzerinde daha yoğun basınç hissi ve 7-9 sn tutabilme.

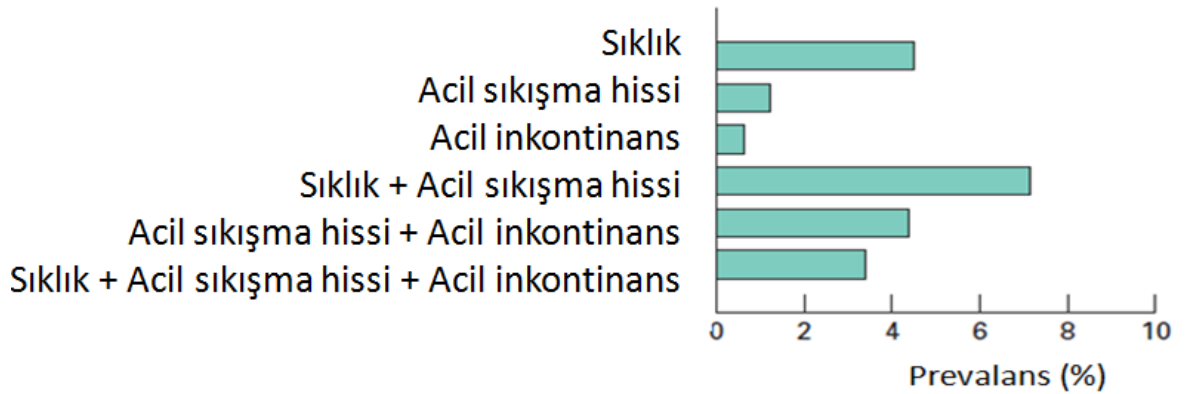
Grade 5: 9 sn süren güçlü bir kontraksiyon ve terapistin parmağına karşı büyük bir direnç olur.

Aşırı aktif mesane yaşam kalitesini etkilediği için, tedavi öncesinde yaşam kalitesinin ölçülmesi önemlidir. Bu amaçla kullanılabilecek çok sayıda anket bulunmakla birlikte bunların çoğu hastalığa spesifik değildir. Amaç, aşırı aktif mesane için spesifik olan tek ve basit bir anket formu kullanmaktır. Yaşam kalitesini değerlendiren anketlerde sıklık, noktüri, sıkışma inkontinansı ve yaşam kalitesine etkileri nesnel ve öznel ölçütlerle değerlendiriliyor olsa da, hiç birinde, aşırı aktif mesanenin en önemli semptomu olan ani sıkışma hissi nesnel ya da öznel şekilde ölçülmez. Bu semptomu ölçmeye yönelik çeşitli ölçütler bulunmakla birlikte, bunların her biri aslında mesanedeki duyu yoğunluğunu ölçer ve hiçbirisi sıkışma hissini ölçmez ya da hastaya açıklamaz. Bu nedenle böyle bir ölçeğin hazırlanıp değerlendirilmesi önemlidir. Biz kliniğimizde genel üriner inkontinans formlarından türkçeye validasyonu yapılmış olan inkontinans etki anketi (Incontinence impact questionnaire; IIQ-7) ve üriner bozukluk envanteri (Urinary distress inventory; UDI-6) uygulamaktayız (44) Özellikle UDI-6 formundaki ilk 2 soruya verilen cevaplar üriner inkontinansın AAMS komponenti hakkında bilgi vermektedir.

Hastaların şikayetlerinin cinsel yaşam üzerine olan etkilerini sorguladığımız form ise türkçeye validasyonu yapılmış olan üriner inkontinansın cinsel yaşam üzerine etki skorlaması (Pelvic organ prolapse urinary incontinence sexual questionnaire; PISQ 12) anketidir (45).

Bu formların dışında özellikle sadece AAMS hakkında soruları içeren ve validasyon çalışmaları yapılan AAM-V8 formu ise 2002 yılında Coyne tarafından yapılan çalışma ile onaylanmıştır (46). Bu form AAMS'nun komponentleri olan idrar sıklığı, gece idrar sıklığı, sıkışma hissi ve acil inkontinans açısından hastayı detaylı olarak değerlendirmemizi sağlamaktadır. Tüm sorular 0 ile 5 arasında derecelendirilmiştir. Toplam puan üzerinden hastalar değerlendirilmektedir. Toplam puan 8 ve üzerinde ise AAMS tanısı konabilir.

AAMS olan hastaların başvuru anındaki şikayetlerinin sorgulandığı bir çalışmada, hastaların en sık ani idrara sıkışma hissi ile birlikte sık idrara gitme şikayetleri ile başvurduğu görülmüştür, en az başvuru şikayeti ise tek başına acil inkontinansdır (1) (Grafik 2).



Şekil 7; Aşırıaktif Mesane Sendromu Olan Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Oranları

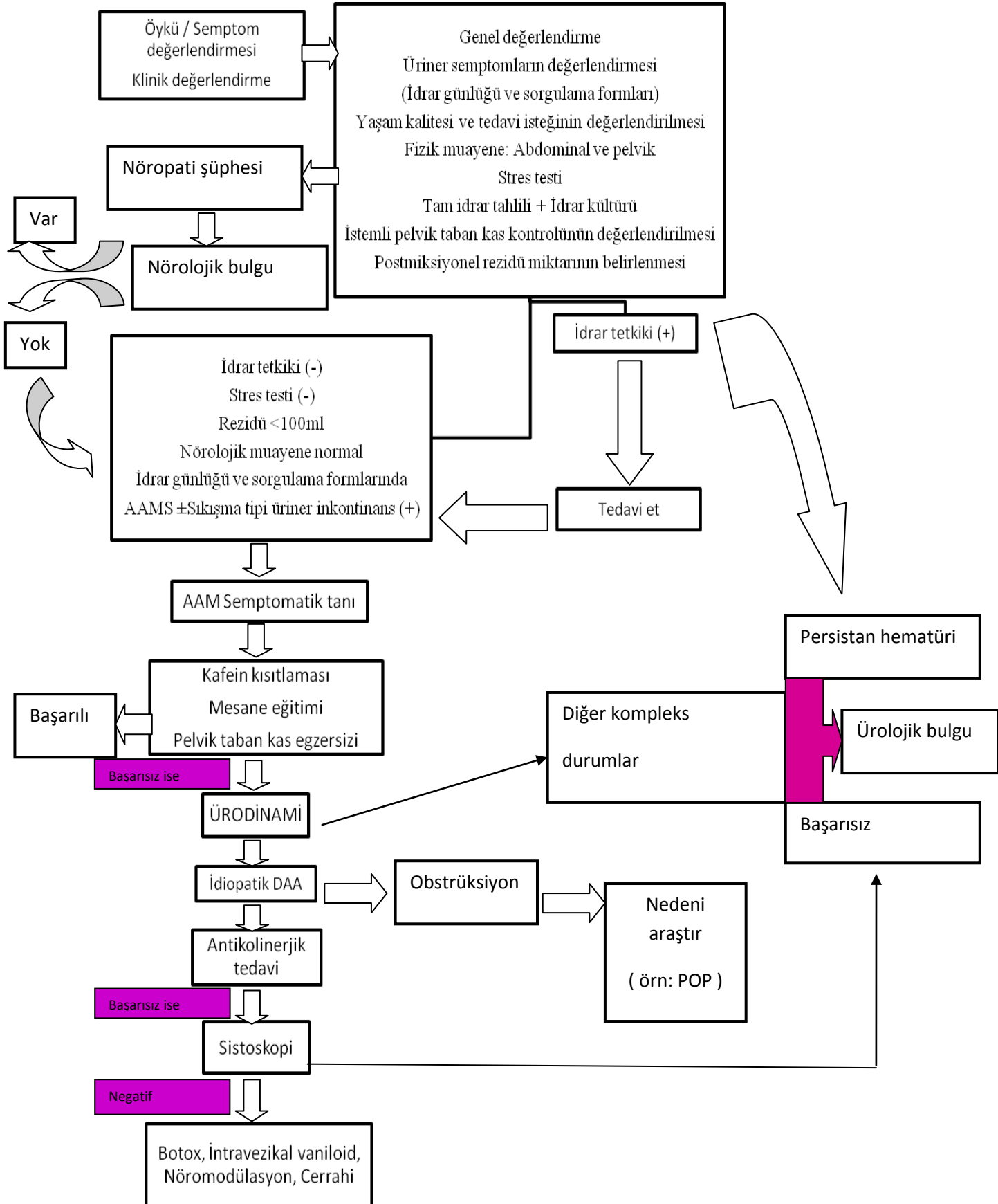
Ürodinami, AAMS tanısında birinci basamak tanı yöntemi olarak önerilmemektedir. Hastalarda konservatif tedaviye yanıt alınamaması durumunda invaziv tedavi seçeneklerine yönelmeden önce tanıyı kesinleştirmek amacıyla uygulanabilir (47). Hastada AAM semptomları bulunmasına rağmen ürodinamik incelemede detrüsör aşırı aktivitesi (DAA) varlığı saptanmayabilir. Konvansiyonel incelemede mesane yaklaşık kendi dolum hızının on katı hızda doldurulmakta ve 10-

15 dakika incelenmektedir. Bu süre içinde DAA varlığına rastlanmayabilir. Genelde saptanma oranı %40-%60 arasında bildirilmektedir (48).

DAA fonksiyonu, ürodinamik bir tanıdır. Mesane dolumu sırasında spontan veya provoke olarak oluşan istemsiz detrüsör kontraksiyonu olarak tanımlanmaktadır (25). Nedenlerine göre idiopatik veya nörojenik (altta yatan nörojenik bir durum mevcut) olarak sınıflandırılabilir. Ürodinamik inceleme sırasında DAA iki şekilde karşımıza çıkabilir;

- Karakteristik dalga şeklinde detrüsör kontraksiyonları görülebilir. Bu durumda inkontinans olabilir veya olmayabilir.
- Mesane dolumuna yaklaşık baskılanamayan tek bir detrusor kontraksiyonu ve genellikle bunun sonunda mesanenin tamamının boşalması şeklinde görülebilir.

Ürodinami esnasında hastaların daha önceden tariflediği şikayetleri arttırıcı pozisyon değişiklikleri ve öksürme gibi manevralar kullanılır. Ürodinami esnasında DAA dedirtebilecek bir minimum basınç değeri yoktur ve kontraksiyon anında herhangi bir semptom oluşturmaması gerekli değildir. Pratik olarak 5 cmH₂O değerinden daha düşük bir istemsiz detrüsör kontraksiyonunu belirlemek olanaksızdır. (48)



Şekil 8: AAMS Tanı ve Tedavi Şeması (20,38)

2.6.5. Tedavi

AAMS etyolojisi net olarak bilinmediği için tedavi seçenekleri semptomlara yönelik yapılmaktadır. Birinci ve ikinci basamak tedavi yöntemleri belirlenmiştir (49).

2.6.5.1. Birinci Basamak Tedavi

➤ Konservatif Yöntemler

- Davranış Tedavisi
- Pelvik Taban Rehabilitasyonu
 - Pelvik Taban Kas Eğitimi
 - Elektrik Stimülasyonu
 - Manyetik Stimülasyon
 - Vajinal Kon İle Egzersiz

➤ Farmakoterapi

- Pür antikolinerjik etkililer
 - Atropin sülfat
 - Propantelin bromid
 - Tolterodin
 - Trospium
 - Fesoterodin
 - Darifenazin
 - Solifenazin
- Karma etkili ilaçlar (Antikolinerjik ve antispazmodik)
 - Oksbutinin
 - Propiverin
- Trisiklik antidepresan
- Potasyum kanal açıcılar
- Kalsiyum kanal antagonistleri
- Prostaglandin antagonistleri
- β -adrenarjik agonist
- α -adrenarjik antagonist

2.6.5.2. İkinci Basamak Tedavi

- İntravezikal İlaç Uygulaması
 - Kapsaisin
 - Reziferatoksin
- Detrüsör İçine Botulinum Toksin Enjeksiyonu
- Nöromodülasyon
- Cerrahi Tedavi

2.6.5.1. Birinci Basamak Tedavi

2.6.5.1.1. Konservatif Yöntemler

2.6.5.1.1.1. Davranış tedavisi

AAMS tedavisinde her hastalıkta olduğu gibi non-invaziv tedavi seçenekleri ilk olarak uygulanmalıdır. Davranış tedavisinde hasta bu hastalık hakkında detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

Sıvı alımı kısıtlamasının AAMS tedavisinde yararlı olabileceği söylenir bu nedenle hastaların idrar günlüğünden aldığı sıvı miktarı hesaplanarak eğer fazla sıvı alımı varsa alım azaltılarak normal seviyelerde tutulmalıdır. Eğer sıvı alımı az ise ve kısıtlama yapılırsa idrar yoğunluğu artar ve semptomların artmasına yol açabilir. Ayrıca, tüm kafeinli gıdalar, içecekler ve ilaçlar (kola, kahve, çay, diyet ilaçları), çikolatalı ürünler, tüm alkollü içecekler, sigara, asitli ve baharatlı gıdalar, meyveler (portakal, limon, şeftali, ananas, elma, böğürtlen), sebzeler (soğan, domates, biber), peynir, yoğurt, sirke, fıstık, ceviz gibi besinlerin şikayetleri arttırdığı söylenmektedir. Limonsuz bitki çayları, kavun, beyaz çikolata ve badem gibi gıdaların ise şikayetleri azalttığı bilinmektedir.

Davranış tedavisinin antikolinerjik kullanımı ile karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmada; 468 hasta randomize edilerek 3 gruba ayrılmış ve 8 haftalık tedavi sonrasında sırasıyla davranış tedavisi, antikolinerjik (oksibutunin) ve plasebo verilen gruplarda tam kontinans sağlanması sırasıyla %30.2, %23.1 ve %12.9 olarak saptanmıştır. %75 ve üstünde kontinans ise sırasıyla %73, %56.9 ve %32.3 saptanmıştır. Bu çalışmada davranış tedavisinin ilaç tedavisine göre anlamlı derecede etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yan etkiler ilaç tedavisine göre anlamlı derecede düşük izlenmiştir (50). Bir diğer çalışma da mesane eğitimi ve antikolinerjik kullanımını karşılaştırmıştır. Bu randomize çalışmada hastalar aldıkları tedavi tiplerine göre 3 gruba randomize edilmiştir (Mesane eğitimi, oksibutunin ve her ikisini birlikte

kullanan). Gruplar 12 ay boyunca takip edilmiştir. Tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (51). Birçok çalışmadan elde edilen sonuç; Davranış tedavisinin urge ve miks inkontinans hastalarında güvenli ve etkili bir tedavi olduğu ve ilk tedavi seçeneği olarak önerilmesi gerektiğidir (50).

Mesane eğitimi, AAM olgularında en sık kullanılan tekniktir. Mutlaka sıkışma hissini engelleyici pelvik taban egzersizleri ile birlikte uygulanmalıdır. Hastanın doldurduğu idrar günlüklerine bakılarak idrar sıklığı belirlenir ve buna göre belli bir saat belirlenerek bu süre içinde tutabildiği kadar idrarını tutması istenir. Hasta kuru kalabiliyorsa normal işeme sıklığı elde edilene kadar işeme aralıkları haftada 15-30 dakika arasında arttırılır (52). Mesane eğitiminin ana özellikleri eğitim, zamanlı miksiyon ve hastayı pozitif yönde cesaretlendirmektir.

2.6.5.1.1.2.Pelvik taban rehabilitasyonu

a) Pelvik taban kas eğitimi

İlk defa 1948 yılında Kegel tarafından tarif edilmiştir. Günümüzde Kegel egzersizleri terimi yerine pelvik taban kas eğitimi ifadesi kullanılmaktadır. AAM olgularında sıkışma hissini kontrol edebilmek için pelvik taban kaslarının hızlı ve kısa süreli kontraksiyonlarla çalıştırılması gereklidir. Hasta 30 saniye engelliyebiliyorsa sıkışma hissi genellikle ortadan kalkmaktadır. İnkontinansı olan hastalar bu kadar uzun süreli maksimal kontraksiyon oluşturamazlar ve idrar kaçırlar. Pelvik taban kaslarının eğitimi tüm inkontinans tiplerinde birinci basamak tedavi olarak A derecesinde önerilmektedir (53). Özellikle burada savunulan mekanizma, pelvik taban kaslarının güçlenmesiyle kas kontraksiyonunu takiben üretra üzerinde güçlü basınç oluşmakta, bunun sonucunda mesane çıkımında oluşan direnç artışıyla mesane üzerine inhibitör bir etki olduğu şeklindedir (54).

Ahmed Shafik ve arkadaşları 28 aşırı aktif mesanesi olan hastalar ile 17 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada, pelvik taban kas egzersizlerinin hastalarda pelvik kasları güçlendirdiği, intraüretal basıncı arttırdığı ve bunun sonucunda mesane içi basıncın azaldığını göstermiştir. Bu durumun miksiyon refleksi üzerinde oluşan inhibitör etkiden kaynaklandığı savunulmaktadır (5).

De Groat ve arkadaşları, pelvik taban kas egzersizinin pudental sinir uyarısı sağlayarak, intraüretal basıncı arttırdığı, mesane üzerinde koruyucu bir refleks oluşturduğunu savunurken, Morrison ve arkadaşları ise Barrington idrar merkezinin

intraüretral basınç 5 ile 25 mmHg arasında iken uyarıcı döngünün açık olduğu, 25 mmHg ve üzerinde iken inhibitör döngünün devreye girdiğini savunmaktadır (55,56).

Ingeborg Hoff Brækken ve arkadaşlarının 59 hastaya pelvik kas egzersizi uyguladığı ve 50 kontrol hastasının olduğu çalışmasında hastaları 6 ay boyunca takip edilmiştir. Egzersiz günlük ev egzersizleri olarak öğretilmiştir. Kontrolde, levator kas kalınlığının 9 mm'den 10,5 mm'ye arttığı ($p<0,001$), levator kasındaki açıklığın 23,7 cm²'den 22,2 cm²'ye düştüğü ($p=0,002$), kas uzunluğunun 121,2 mm'den 117,2 mm'ye azaldığı ($p=0,001$) gözlenmiş, fonksiyonel parametrelerden maksimum valsalva sırasında levatordaki açıklığın 29,5 cm²'den 28,9 cm²'ye azaldığı ($p=0,004$), valsalva sırasında levator kas uzunluğunun 142,3 mm'den 140 mm'ye düştüğü ($p=0,001$) gözlenmiştir. Bu çalışma ile pelvik taban kas egzersizlerinin pelvik taban kaslarında morfolojik ve fonksiyonel bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu durumun inkontinansın azalmasında etkili faktörler olduğu bildirilmiştir (57).

b) Elektrik stimülasyonu

AAM tedavisinde vajinal ya da anal elektrotlar ile düşük frekanslı (5-20 Hz), elektrik stimülasyonu önerilmektedir. Bu uyarı ile inhibitör sinirlerde bir aktivasyon oluşmaktadır. Aktif uygulamada hastadan stimülasyonu hissettiği süre içinde pelvik taban kaslarını maksimum güçte kasmaı istenmektedir.

120 aşırı aktif mesane hastası üzerinde yapılan çalışmada hastalar elektrik stimülasyonu, geribildirimli ya da geribildirimsiz pelvik taban kas egzersizleri ile karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar tedavi öncesi ve sonrasında yaşam kalite anketleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçta elektrik stimülasyonu yapılan hastalarda %51.4, geribildirimli pelvik taban egzersizinde %50 ve geribildirimsiz pelvik taban egzersizinde %38.2 subjektif iyileşme gösterilmiştir (8).

c) Manyetik stimülasyon

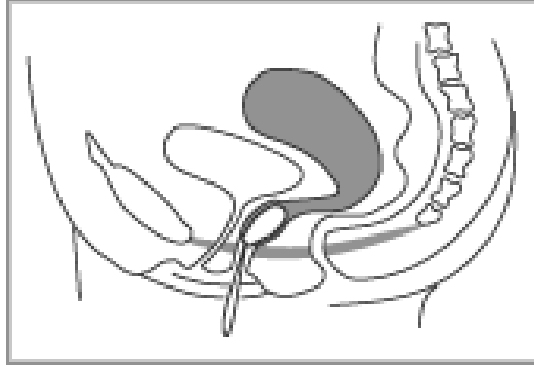
İnternal prob gerektirmediği için hastalar tarafından daha çok kabul görmektedir. Haftada 2 kez 20 dakika klinikte uygulanmaktadır. Diğer kaslar, sinirler ve hatta uterus bile stimuluslara yanıt vermektedir. Ekstrakorporal manyetik stimülasyon (EMS) non invaziv bir yöntemdir. Tüm inkontinans tiplerinde kullanılabilir.

AAM sendromu olan 48 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada haftada 2 kez EMS uygulanmış ve 24 hafta sonra ki değerlendirmede idrar yapma, aniden sıkışma ve urge inkontinans sıklığının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Yapılan maksimum

idrar miktarının ise anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (58). Ancak, 74 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışma da tedavi öncesi ve 8 haftalık tedavi sonrasında ürodinamik inceleme, ped testi, idrar günlüğü ve formlar ile elde edilen bulgulara anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir (59).

d) Vajinal kon ile egzersiz

İlk kez 1985 yılında Plewnick tarafından tanımlanmıştır. Pelvik taban kas gücünü artırmak ve pelvik taban eğitimini öğretmek amacıyla kullanılır. Değişik sayı, boyut ve farklı malzemelerden yapılan vajinal konlar mevcuttur. Bu vajinal konlar ile tedavi yönteminin esası, vajinaya 20-90 gr arasında değişen konlar yerleştirilerek hastada geribildirim duygusu yaratmaktır. Burada amaç; vajinal konlar ile PTK'da güçlü izometrik kontraksiyonlar yaratarak konların vajinada durabilmesini sağlamak ve böylece pelvik taban kas gücünü arttırmaktır. Uygulamaya en hafif olan konla başlanır. Hastanın günde 2 kez, başlangıçta 10 dk daha sonra 20 dk süreyle kon'u vajina içerisinde tutması istenir. Hasta bunu başardığında bir üst ağırlığa geçilir. Vajinal kon'lar aşırı pelvik organ prolapsus varlığında kullanılmaz.



Şekil 9: Vajinal Kon Kullanımı

Vajinal kon kullanımı özellikle stres üriner inkontinans olgularında pelvik taban kas gücünü arttırmak için tasarlanmış bir alettir ve bugüne kadar vajinal kon ile yapılan çalışmaların tamamı stres üriner inkontinans ve stres ağırlıklı olan miks üriner inkontinans hastaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda, vajinal konların pelvik taban kas gücünü arttırdığı gösterilmiştir. Buna ikincil olarak üriner inkontinansı olan hastalarda diğer tedavilerle karşılaştırıldığında benzer sonuçların alındığı gösterilmiştir (60). Bazı çalışmalarda ise ürodinamik olarak etkinliği de gösterilmiştir (60). Birçok çalışmada etkinliği gösterilsede, etkin bulunmayan çalışmalar da vardır (61). Vajinal konlar bazı kadınlar tarafından kabul görmemekte, vajinite, pelvik ağrıya ve sonuçta tedavi uyumsuzluğuna sebep olabilmektedir (62).

Tüm bu çalışmaların ortak sonucu; Vajinal kon tedavisinin daha ucuz ve kolay kullanılabilen bir yöntem olarak stres üriner inkontinansda cerrahi dışı tedaviye alternatif olabileceği yönündedir (63).



Şekil 10: Vajinal Kon Çeşitleri

Hastanın pelvik taban kas gücü çok zayıf ise ya da PTKE yapma da uyumsuzsa elektrik stimülasyonu ile pelvik kaslar güçlendirilmeye çalışılır. Başarısız olgularda sakral nöromodülasyon ve ekstrakorporeal manyetik stimülasyon denenebilir.

2.6.5.1.2. Farmakoterapi

Farmakolojik tedavinin amacı, mesane kontraktilesinin inhibisyonu, duysal girişin azaltılması ve mesane kapasitesinin arttırılmasıdır. Farmakolojik olarak en sık kullanılan ilaçlar antikolinergik etkili ilaçlardır.

Her ilacın kanıt düzeyi ve öneri derecesi yapılan çalışmalarla belirlenmektedir. Bu değerler Oxford sistemine göre değerlendirilmektedir. Kanıt seviyesi; (1) Randomize kontrollü klinik çalışmalar, (2) iyi kalitede prospektif çalışmalar, (3) retrospektif vaka-kontrol çalışmaları, (4) vaka serileri ve (5) uzman düşüncesi olarak değerlendirilmektedir. Öneri derecesi sınıflaması ise; (A) 1. seviyeden kanıt (Şiddetle önerilir), (B) 2. ya da 3. seviyede kanıt (Önerilir), (C) 4. seviyeden ya da “çoğunlukla kabul edilen kanıt” (Şüpheli ile önerilir) ve (D) yetersiz kanıt (önerilmez) şeklinde değerlendirilmektedir (64).

2.6.5.1.2.1. Saf antikolinerjik etkililer

Bu ilaçlar insan mesanesindeki postgangliyonik parasempatik muskarinik reseptörleri bloke ederek etkisini gösterir. Mesane kontraksiyonlarını azaltarak dolum fazı sırasında sıkışma hissini azaltmak ve mesane kapasitesini arttırmak suretiyle etki gösterirler. M_1 - M_5 olmak üzere 5 adet muskarinik reseptör bulunur. Mesanede bulunan reseptörlerin %80'ini M_2 reseptörleri oluştursa da detrusor kontraksiyonundan asıl olarak M_3 reseptörü sorumludur. M_2 reseptörlerinin bazı hastalık durumlarında etkili olduğu düşünülür.

M_3 reseptör blokajına bağlı olarak görülen yan etkiler konstipasyon, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık ve baş dönmesi sayılırken, M_2 reseptör blokajına bağlı olarak taşikardi oluşmaktadır. Antimuskarinik tedavi AAMS tedavisinin yapı taşı oluşturmaktadır. Plasebo ile karşılaştırıldığında daha etkilidir, zayıf yan etkileri mevcuttur (65).

Antikolinerjikler AAMS'de medikal tedavi olarak ilk kullanılacak tedavi grubudur. Ancak antikolinerjiklerin etkinliklerini arttırmak için ek tedavi yöntemleri eklenebilir, bunlardan biri postmenopozal hastalarda vajinal östrojen kullanımıdır. Tseng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAMS tanısı alan 80 hasta randomize olarak 2 gruba ayrılmış ve birinci gruba günde 2 defa tolterodin 2mg, diğer gruba tolterodin yanında 0.625 mg vajinal östrojen tedavisi eklenmiştir. Bu çalışmada östrojen tedavisi eklemenin günlük idrar yapma sıklığı, her seferinde yapılan idrar volümü, UDI-6 ve IIQ-7 formunda tedavi sonrasında anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda antikolinerjik tedaviye vajinal östradiol eklemenin AAMS tedavisinde etkinliği anlamlı derecede arttırdığı gözlenmiştir (66).

Antikolinerjik ajanların bir diğer sınıflaması ise tersiyer veya kuaterner amin yapısında olmasına göre yapılmaktadır. Tersiyer aminler, atropin, tolterodin, oksibutinin, propiverin, darifenazin ve solifenazin'dir. Gastrointestinal sistemden iyi emilirler, kan proteinlerine sıkıca bağlanırlar ve kan-beyin bariyerinden kolayca geçerek santral sinir sistemi yan etkileri oluştururlar. Kuaterner aminler, propantelin ve trospium iyi emilmezler. Buna karşın santral sinir sistemine geçişleri azdır ve daha düşük oranlarda santral yan etkiler oluştururlar.

- a) **Atropin sülfat:** Bu ajan yan etkilerinden dolayı AAMS tedavisinde kullanılmamaktadır. Kanıt seviyesi 2, öneri derecesi D.

b) **Propantelin bromid:** Bu ajan yan etkilerinden dolayı AAMS tedavisinde kullanılmamaktadır. Kanıt seviyesi 2, öneri derecesi B.

c) Trospium (Kanıt seviyesi 1/ Öneri derecesi A)

Quarterner amin yapısında, muskarinik kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonistidir. Kuarterner yapıda olduğu için kan beyin bariyerinden sınırlı ölçüde geçebilir, bu nedenle yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonları çok etkilemez. Ülkemizde 30 mg tabletleri mevcuttur. Günlük toplam 45 mg dozun, sabah 30 mg, akşam 15 mg olarak verilmesi önerilir.

Mesane kapasitesi ve ilk idrar hissi üzerine olan etkisini gösteren çalışmada plaseboya göre anlamlı bir etki gösterilmiştir (67). Özellikle uzun salınımlı formları ile yapılan çalışmalarda kontinans oranlarının plaseboya göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %35 ve %22,6) (68). Ürodinamik kapasitelerinin karşılaştırıldığı çalışmada ise oksbutinine göre anlamlı bir iyileşme saptanmıştır (69). Yan etki profillerine bakıldığında ise iki çalışmada da gruplar arasında benzer olduğu gözlenmiştir.

d) Tolterodin (Kanıt seviyesi 1/ Öneri derecesi A)

1,2 ve 4 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Son yıllarda en fazla üzerinde durulan ve çalışmalarla etkinliği gösterilen 4 mg'lık uzun salınımlı formlarıdır. Uzun salınımlı (ER) tolterodine günde tek doz kullanımı tolerabirite ve etkinliğinden dolayı ilk basamak tedavidir. Ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tolterodinin her işemedeki idrar volümünü arttırdığı, urge üriner inkontinans sıklığını azalttığı ve miksiyon sıklığını istatistiksel olarak azalttığı gösterilmiştir.

Roger Dmochowski ve arkadaşları 1015 AAMS olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada plasebo ile karşılaştırmalı çalışmasında uzun salınımlı tolterodinin her işemedeki idrar volümünü arttırdığı, urge üriner inkontinans sıklığını azalttığı ve miksiyon frekansını istatistiksel olarak azalttığını göstermiştir. (10) İlacın etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilirliğini araştıran bir diğer çalışmada uzun etkili tolterodin kullananlarda yaştan bağımsız olarak işeme günlüklerinde anlamlı düzelme görülmüştür. En sık görülen yan etki her iki grupta da ağız kuruluğu olmuştur. 65 yaştan küçüklerde ağız kuruluğu uzun etkili tolterodin kullananlarda %22,7, plaseboda %8.1; 65 yaştan büyüklerde sırasıyla %24.3 ve %7.2 olarak saptanmış. Şiddetli ağız kuruluğu hastaların %2'sinden daha azında görülmüştür. Her iki yaş grubunda da laboratuvar, SSS, görsel veya kardiyak bozukluk saptanmamıştır (70).

Freeman ve arkadaşlarının çalışmasında ise uzun etkili tolterodin kullanımının plasebo ile karşılaştırılmasında sıkışma hissindeki azalmanın sırasıyla %44 ve %32, mesane semptomlarının düzelmesi %62 ve %48 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak tolterodin 4 mg alanlarda plaseboya göre sıkışma semptomlarında 1.68, mesane semptomlarında 1.78 kat daha fazla düzelme görülmüştür (71).

Eric ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmasında inkontinans olan ve olmayan 2 gruba ayrılarak gruplar kendi içerisinde ikiye ayrılmıştır. Bir gruba plasebo diğer gruba tolterodin 4 mg uzun salımlı başlanmıştır. 12 hafta tedavi sonrası tolterodin alan grupta inkontinans epizodlarının anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Yan etki açısından bakıldığında inkontinans olan grupta tolterodin alanlarda ağız kuruluğu %8.8, kontinant grupta %8.9 bulunmuş, konstipasyon sırasıyla %3.8 ve %2.6 bulunmuştur. Plasebo grubunda ağız kuruluğu oranları sırasıyla %1.7 ve %2.1 saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda uzun salımlı tolterodin 4 mg kullanmanın kontinant ve inkontinant olan AAM hastalarında efektif ve tolerabilitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (72).

4 mg'lık uzun salımlı tabletler daha stabil bir kan düzeyi oluşturmak, tolerabiliteyi ve etkinliği arttırmak üzere üretilmiştir. 1529 hasta üzerinede yapılan çalışmada tolterodin 2 mg, 4 mg ve plasebo karşılaştırılmıştır. Haftalık urge inkontinans epizodlarını her iki dozda plaseboya göre anlamlı azalttığı gösterilmiştir. Ortalama epizoddaki azalmalar 4 mg'da %71, 2 mg'da %60 ve plaseboda %33 olarak saptanmıştır. 4 mg tabletlerin 2 mg'a göre %18 daha efektif olduğu gösterilmiştir. Yan etki olarak plasebo grubunda ağız kuruluğu %8 iken, 4 mg alanlarda %23, 2 mg alanlarda %30 saptanmıştır. 4 mg alanlarda 2 mg alanlara göre anlamlı derecede daha az yan etki saptanmıştır. Sonuçta bu çalışmada 4 mg'lık uzun salımlı tolterodin kullanımının daha efektif, tolerabilitesi yüksek ve yan etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir (73).

Griebing ve arkadaşlarının retrospektif plasebo kontrollü çalışmasında tolterodin 4 mg kullanımının yaşlara göre yan etkileri incelenmiştir. Sonuçta ileri yaşlarda yan etki profilinin anlamlı derecede artmadığı görülmüş ve bu popülasyonda AAM tedavisinde farmakoterapide ilk tedavi seçeneklerinden olduğu vurgulanmaktadır (74).

Stefano salvatore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada urge inkontinans semptomu olan 111 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 2 hasta ağız kuruluğu nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Kalan 109 hastanın 84'ünde ürodinamik olarak detrusor aşırı

aktivitesi (DAA) gösterilirken, 25 hastada spondan DAA gösterilememiş ve bu hastalarda soğuk suyla el yıkama gibi provakasyon yöntemleri ile bu durum gösterilmiştir. Bu hastalar 12 hafta boyunca uzun salınımlı tolterodin 4 mg almışlardır. Tedavi sonrasında spontan DAA gösterilen grubun %14'ünde, provakatif DAA olan grubun %48'inde tedavi etkin olmamıştır. Sonuçta ürokinamida DAA gösterilen hastalarda tolterodin tedavisinin daha efektif olduğu gösterilmiştir (75).

e) Fesoterodin

Fesoterodin günde tek doz kullanılan yeni bir antimuskarinik ajandır. Oral alımı takiben hızlıca emilir ve vücutta aktif metaboliti olan 5-hidroksidimetil tolterodin'e dönüşerek etki gösteren antimuskarinik bir ajandır. Günde 8 mg olarak kullanılır. Fesoterodin, tolterodin 4mg SR ve plasebo ile 1132 hasta üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada fesoterodin 8mg kullanımının tolterodine göre daha efektif olduğu gösterilmesine rağmen yan etki açısından daha olumsuz bulunmuştur. Bu da fesoterodin kullanımının etkinliği yanında yan etkisinde yüksek olduğunu göstermektedir (76).

Fesoterodin kullanılan bir diğer çalışmada daha önce tolterodin kullanıp memnun olmayan 512 hastaya 12 hafta boyunca fesotoredin tedavisi verilmiş. Tedaviden sonra bu hastalarda miksiyon sıklığının, urge üriner inkontinans ve şiddetli idrara sıkışma hissinin anlamlı olarak gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ilacın yan etki profilinde hastalarda %23 ağız kuruluğu, %2 konstipasyon olduğu da gösterilmiştir (77).

f) Darifenazin (Kanıt seviyesi 1/ Öneri derecesi A)

7.5 ve 15 mg'lık tabletleri mevcuttur. Günde 1 kez alınan selektif M₃ reseptör antagonistidir. 2 yıl ve üzerinde darifenazin kullanımının hastalarda özellikle urge inkontinansın eşlik ettiği AAMS'da yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (78).

Haab ve arkadaşları darifenazini, 3,75 mg, 7,5 mg ve 15 mg dozlarında plasebo ile karşılaştırmış. 12 haftalık tedavi sonrasında yüksek dozlarda (7,5 ve 15 mg), plaseboya göre üriner inkontinans epizodlarında anlamlı azalma saptanmıştır. (%67,7 ve %72,8) ve bu etki diğer antimuskarinik ilaçlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir. İdrara çıkma sıklığında, her seferde işenen idrar miktarında ve şiddetli idrara gitme isteğinde anlamlı ölçüde iyileşme saptanmıştır. Ağız kuruluğu sırasıyla 7,5 mg, 15 mg ve plaseboda %18,8, %31,3 ve %8,5 olarak tespit edilmiştir. Konstipasyon sırasıyla %14,4, %13,9 ve %6,7 olarak saptanmıştır (79).

Chapple ve arkadaşlarının 1059 hasta üzerinde yaptığı çalışmada da 7,5 mg, 15 mg darifenazin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Sonuçta yine benzer bir şekilde plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (80).

g) Solifenazin (Kanıt seviyesi 1/ Öneri derecesi A)

Günde tek doz kullanılan, mesane selektivitesi gösteren antimuskarinik ilaçtır. 5 ve 10 mg'lık tabletleri mevcuttur.

Chapple ve arkadaşlarının 225 hasta üzerinde dört farklı doz solifenazin (2.5 , 5, 10, 20 günlük doz), hızlı salınımlı tolterodin ve plasebo kullanarak yaptığı çalışmada, 5,10 ve 20 mg solifenazin kullananlarda idrara gitme sıklığında azalma tespit edilirken, 2.5 mg solifenazin ve tolterodin kullananlarda bu etki görülmemiştir. Ağız kuruluğu plasebo grubunda %2.6, 5 mg, 10mg ve 20 mg solifenazin alanlarda %14, %14, %38 ve tolterodin alanlarda %24 olarak saptanmıştır (81).

Cardozo ve arkadaşlarının 857 hastaya plasebo, 5 mg ve 10 mg solifenazin vererek yaptığı çalışmada ise primer etki olan inkontinansın plaseboya göre her iki grupta da anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. 24 saatlik ani idrara gitme sıklığında azalma plasebo, 5 mg ve 10 mg'da sırasıyla %33, %51 ve %52, işenen idrar miktarında artma %11, %25,4 ve %29,7, inkontinans epizodlarında azalma %42,5, %62,7 ve %57,1 oranında saptanmıştır. Ağız kuruluğu insidansı plaseboda %2,3, 5 mg'da %7,7 ve 10 mg'da %23,1 olarak tespit edilmiştir (82).

2.6.5.1.2.2. Karma etkili ilaçlar (Antikolinerjik ve antispazmodik)

a) Oksibutinin (Kanıt seviyesi 1/ Öneri derecesi A)

Oral, transdermal ve intravezikal formları mevcuttur. 5 mg'lık tabletleri mevcuttur. Bu ajan insan dokularında M₁ ve M₃ reseptörlerine selektif güçlü muskarinik reseptör antagonistidir. İyi absorbe edilen tersiyer amindir ve büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Aktif metaboliti (n-asetil oksibutinin) ana maddeye eşdeğer farmakolojik özelliğe sahiptir. Yan etkilerin çoğundan aktif metaboliti sorumludur. Karaciğerden ilk geçiş metabolizmasını önleyecek şekilde intravezikal veya transdermal yolla verilmesi absorpsiyonu geciktirir ya da rektal yoldan uygulanması tolerabiliteyi arttırmaktadır. Tersiyer amin yapısında olduğu için kan beyin bariyerini rahatça geçip SSS'ne penetre olabilir bu da özellikle yaşlı hastalarda SSS'de yan etkilere neden olabilir (83).

Oksibutinin günde bir kez uygulanan formu, etkinliği devam ederken tolerabiliteyi arttırmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu form daha az ağız kuruluğuna yol açıyor, ilk geçiş etkilenmesi daha az, plazma düzeyinde daha az dalgalanma görölmektedir.

b) Propiverin (Kanit seviyesi 1/ Öneri derecesi A)

Kombine antimuskarinik ve kalsiyum antagonisti etkisi gösteren bir ilaçtır. Kalsiyum antagonisti bileşeninin klinik etkinlikteki önemi iyi bilinmemektedir. İlacın etkinliği, oksibutinine eşittir ve yan etki oranı ortalama %14'tür ve oksibutininden daha düşüktür. Günde 2 kez 15 mg olarak uygulanır. Hastanın durumuna göre günde 1 - 3 kez uygulanabilir (84).

2.6.5.1.2.3.Trisiklik Antidepresanlar

İmipramin başta olmak üzere trisiklik antidepresanlar; Mesane kontraktilesini azaltarak ve çıkım direncini arttırarak idrarın depolanmasına yardımcı olurlar. En az 3 temel etkiye sahip oldukları düşünölüyor; Birincisi; Santral ve periferik antikolinerjik etkileri, ikincisi; salınan amin nörotransmitterlerden norepinefrin ve serotonin geri alımından sorumlu olan presinaptik uçlardaki aktif taşıyıcı sistemi bloke etmeleri, üçüncüsü; muhtemelen santral etkili antihistaminik özelliklerine bağlı sedatif etkileridir.

İmipramin; sistemik antikolinerjik etkileri belirgin, mesane düz kasındaki antimuskarinik etkisi zayıf ve antikolinerjik ya da adrenerjik olmayan güçlü bir mesane düz kas inhibitörüdür. Bu inhibisyonun mekanizması net olarak bilinmemektedir. Klinik olarak mesane üzerinde inhibisyon oluşturduğu ve mesane çıkımında direnç oluşturduğu gösterilmiştir. İlaça genelde 25 mg ile başlanır ve gerektiğinde arttırılır. Kullanım dozu günde 25-75 mg'dır. Sonuç olarak imipramin ile bir antimuskarinik ya da antispazmodik ilacın birlikte kullanılması özellikle mesane kontraktilesinin azaltılmasında yararlı olacaktır.

Duloksetin; serotonin ve norepinefrin geri alımı inhibe ederek mesane dolum fazı süresince üretral sfinkter aktivitesinde anlamlı artış sağlar. 683 hasta üzerinde yapılan çalışmada 40 mg duloksetin plasebo ile karşılaştırılmış, idrar kaçırma epizodu sırasıyla %50, %27, yaşam kalitesinde anlamlı artış (11'e karşı 6,8) ve işeme intervallerinde uzama (20'ye karşı 2 dakika) saptanmıştır. Bu ilaç kullanılırken ilacı bırakmaya neden olan en önemli yan etkisi mide bulantısıdır (85).

2.6.5.1.2.4.Potasyum kanal açıcılar

2.6.5.1.2.5.Kalsiyum kanal antagonistleri

2.6.5.1.2.6.Prostaglandin antagonistleri

2.6.5.1.2.7.β-adrenarjik agonist

2.6.5.1.2.8.α-adrenarjik antagonist

2.6.5.2.İkinci Basamak Tedavi

2.6.5.2.1.İntravezikal İlaç Uygulaması

a) Kapsaisin: Kırmızı biberden elde edilen iritan ve ağrı oluşturan bir maddedir. Kapsaisin katyon selektif iyon kanallarını açarak nöronal ağrı liflerini depolarize eder, kalsiyum ve sodyum iyonlarının içeri akışını sağlayarak polimodal nosiseptif nöronları aktive eder. Bu iyon kanalı vanilloid reseptör subtip-1 olarak bilinmektedir. (86)

b) Reziferatoksin (RTX): Euphorbia Resinfero denen kaktüs benzeri bir bitkinin havada kurumuş lateksinden elde edilen euphorbiam ilacının temel aktif ürünüdür. RTX bir vanilloid benzeri, aslında kapsaisin analogudur. Başlangıçtaki uyarıcı etkisi minimal olmasına karşın gücü kapsaisine göre 1000 kez daha fazladır. (86) RTX ile o kadar düşük konsantrasyonlarda desensitizasyon elde edilebilir ki hiçbir yan etki ortaya çıkmayabilir. Şu ana kadar kapsaisin ve RTX AAM tedavisinde onay almamıştır.

2.6.5.2.2.Detrüsör İçine Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Botulinum toksini, Clostridium botulinum tarafından üretilir ve insanlar için oldukça potent biyolojik bir toksindir. A,B,C1,C2,D,E,F ve G olmak üzere 8 alt tipi vardır. A ve B alt tipi klinik olarak kullanılabilir ancak ürolojik çalışmaların çoğu tip A ile yapılmaktadır. Nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe ederek detrüör kasılmasını önler ve enjeksiyon alanında kas atrofisi yapabilir. Etkisi enjeksiyondan 24-72 saat sonra başlar ve bazı çizgili kaslarda 12 aya kadar uzayabilir. Kan beyin bariyerini geçmez bu yüzden SSS etkileri görülmez. Spinal kord yaralanması ve çizgili sfinkter dissinerjisi olan hastaların tedavisinde başarıyla kullanılabilir ve detrüör kontraksiyonu olmadan valsalva ile işeme sağlanabilir (87). Yan etkiler oldukça nadirdir. Grip benzeri durum ve döküntü enjeksiyondan 1-2 hafta sonra olabilir. Botulinum toksin A özellikle medikal tedaviye dirençli AAM olgularında kullanılmaktadır. Bununla ilgili plasebo kontrollü 22 AAM olgusunda

yapılan çalışmada botulinum toksin A tedavisinin etkin olduğu gösterilmesine rağmen hastaların %26'sında tedavi sonrası 200 ml üzerinde rezidüel volüm saptanmıştır. Bu çalışmada botulinum toxin A enjeksiyonunun dirençli vakalarda hızlı tedavi açısından etkili olduğu gösterilmiş fakat retansiyon gibi yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (88).

2.6.5.2.3.Nöromodülasyon:

Spinal kord içindeki miksiyon refleks yolları ve duyuşal proçesin modülasyonu üzerinde önemli bir rol oynayan somatik afferent inputları engeller veya aktive eder. Koruyucu reflekslerin inhibe olması ile disfonksiyonel miksiyon ve üriner retansiyon da düzelebilir. Detrüör hiperrefleksi mesane preganglionik nöronlarının direk inhibe edilmesi ve miksiyon refleksinin afferent bacağının internöronal transmisyonunun inhibe edilmesi ile süprese edilir. (89) Transkutanöz posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS), yüzeyel elektrotlardan negatif elektrod internal malleolün arkasına, pozitif elektrod ise negatif olanın 10 cm üzerine yerleştirilir. Elektrotların doğru yerleştirilip yerleştirilmediğı plantar kas kontraksiyonu sonucunda ayak parmaklarında ritmik fleksiyon olması ile anlaşılır. Stimülasyon frekansı 10 Hz, pulse genişliğı 200 milisaniye olmalıdır. Ucuz, non invazif, farmakolojik yan etkilerden uzak bir yöntemdir. Posterior tibial sinir uyarımı somatik sakral ve lomber afferentleri depolarize ederek mesane aktivitesini inhibe eder. Sakral stimülasyona iyi bir alternatifidir. (90) Kenneth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100 hasta randomize iki gruba ayrılarak 50 hastaya PTNS, 50 hastaya uzun salınımlı detrusitol başlanmış. 12 haftalık tedavi sonrasında PTNS yapılan grupta kür ve iyileşme oranının %79,5, detrusitol grubunda ise %54,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PTNS tedavide anlamlı derecede daha etkin olduğu ve daha güvenli olduğu vurgulanmaktadır. (91) Sakral elektriksel stimülasyon; dirençli UUİ vakalarında kullanılabilir. Yüzeyel elektrotlar S2 ve S4 posterior sakral foramenlere yerleştirilir. Süre 0,3 milisaniye, frekans 20 Hz olacak şekilde ve maksimum yoğunlukta kullanılır. Günde 2 kez 15 dakika uygulanır. Uygulama yüzeyel elektrotlar veya iğne elektrotlarla uygulanabilir. Başlangıçta geçici bir test yapılabilir, hasta fayda görürse kalıcı implantasyona geçilir. Bu şekilde sempatik ve parasempatik akış ya inhibe edilir veya aktive edilir. Ya detrüör inaktive edilir veya boşalma güçlüğü azaltılabilir (90).

2.6.5.2.4.Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi yöntemleri mesane denervasyonu, sistolizis, periferik denervasyon, mesane büyütme ameliyatları ve diversiyon ameliyatlarıdır. Hastalarda diğer tüm tedavi yöntemleri kullanılmasına rağmen başarısız olunmuşsa bu hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Denervasyon teknikleri zayıf uzun dönem sonuçları nedeniyle sık kullanılmamaktadır. Özellikle nöropatik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Buna rağmen diğer tedavilerin başarısızlığı durumunda önerilmektedir (92).

En sık kullanılan cerrahi tekniklerden biri ise iliosistoplastidir. Bu operasyon ileumdan mesane oluşturma operasyonudur. Başarı oranları %90 oranında bildirilmektedir (93).

Detrusor myomektomi operasyonunda detrüör kası inceltilmektedir. Başarı oranları %63 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (94).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi

Temmuz 2008 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ürojinekoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanan çalışmaya dahil edilen tüm hastalar aynı hekim tarafından değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uygun olan hastalara detaylı onam formu verildi ve kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya;

- ICS'ye göre < grade 2 pelvik organ prolapsusu olan,
- Öksürük testi negatif olan,
- Q-tip testi negatif olan,
- Kontrolsüz metabolik hastalığı olmayan,
- İdrar sıklığı $\geq 8/\text{gün}$,
- Gece idrar sıklığı ≥ 2 ,
- Ani olarak idrara sıkışma hissi tarif eden,
- UDI-6 formunda ilk 2 soruya ≥ 2 cevap veren,
- UDI-6 formunda 3.soruya ≤ 1 cevap veren,
- AAM-V8 formunda toplam puan ≥ 8 olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya;

- ICS'ye göre $\geq$ grade 2 pelvik organ prolapsusu olan
- Stres üriner inkontinans olan,
- Gebeliği olan,
- Artık idrar volümü $\geq 100\text{ml}$ olan,
- İdrar yolu infeksiyonu olan,
- Nörolojik hastalığı olan,
- Kontrolsüz diyabet ve metabolik hastalığı olan,
- Son 3 ay içerisinde antikolinergik tedavi alan,
- < 18 yaş olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma planı

Temmuz 2008 – Ocak 2010 tarihleri arasında ürojinekoloji polikliniğine başvuran hastalar değerlendirildi. Tüm hastalardan detaylı anamnez alındıktan sonra fizik muayene yapıldı. Hastalar yaş, menopoz durumu, vücut kitle indeksi (BMI), var olan hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, nöroloji hastalık v.s.), parite, doğum şekli, pet kullanımı, gün içinde idrar kaçırma sayısını ifade şekillerine göre değerlendirildi.

(Tablo 1) Sadece ürojinekolojik şikayeti olan 103 hasta nesnel ve öznel testlerle değerlendirildi. Bu hastalardan kontrolsüz metabolik hastalığı ve nörolojik semptomları olan hastalar ilgili bölümlere konsülte edilip izlemelerine ortak olarak devam edildi.

Nesnel değerlendirme testleri: Öksürük testi, yapılan idrar volümü, artık idrar volümü, Q-tip testi, pelvik organ prolapsusu, nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri, ürodinamik parametreler olarak sayılabilir.

Öznel değerlendirme testleri: İdrar günlükleri, sorgulama formları olarak sıralanmaktadır.

Tüm hastalara sırasıyla şu ürojinekolojik değerlendirmeler uygulanmıştır;

- Hastalar idrara sıkıştıkları anda jinekolojik muayene masasına alınarak ilk önce öksürük testi yapılmıştır.
- Daha sonra hastalardan idrarlarını dereceli bir kaba yapmaları istendi ve spontan yapılan idrar volümü belirlendi.
- Tekrar jinekolojik masaya alınarak 16 F foley sonda ile artık idrar volümüne bakıldı. Alınan idrar örneği idrar kültürü ve tam idrar tetkiki için ayrıldı.
- Daha sonra üretraya kültür çubuğu yerleştirilerek Q-tip testi yapıldı.
- Pelvik organ prolapsusu açısından vajen duvarları ve uterus ayrı ayrı değerlendirildi.
- Klitoral ve anal refleks bakıldı.
- Dijital olarak pelvik taban kas gücü değerlendirildi (Modifiye Oxford Skorlaması)
- Hastaların ürojinekolojik muayeneleri tamamlandıktan sonra idrar günlüğünü nasıl tutmaları gerektiği detaylı olarak anlatıldı. 3 gün boyunca

günlüğü doldurması istenen hastaların aldıkları sıvı miktarı, tipi ve sıvının alındığı saat, idrar yapma sıklığı ve sayısı, idrar kaçırma sıklığı ve sayısı, kaçırma olmuşsa kaçırma anındaki durumu değerlendirildi.

Subjektif değerlendirme amacıyla geçerliliği kabul olmuş inkontinans anketleri sırasıyla uygulandı. Bu testler;

- Üriner bozukluk envanteri (Urinary distress inventory; UDI-6)
- İnkontinans etki anketi (Incontinence impact questionnaire; IIQ-7)
- Wagner'in yaşam kalite anketi
- Üriner inkontinansın cinsel yaşam üzerine etki skorlaması (Pelvic organ prolapse urinary incontinence sexual questionnaire; PISQ 12)
- Aşırı aktif mesane V8 (AAM-V8) formları uygulandı

UDI-6 formu altı sorudan oluşmaktadır. Puanlama hiç (0), az (1), orta (2) ve sık (3) olarak yapılmaktadır. Hastalar şikayetlerine paralel olarak formu doldurmaktadır. Sorularla sırasıyla sık idrara gitme şikayetini, sıkışma hissi ile birlikte olan idrar kaçırmayı, fiziksel aktivite ile idrar kaçırmayı, damlama şeklinde idrar kaçırmayı, idrar boşaltma güçlüğü ve alt karın bölgesinde ve kasıklarda rahatsızlık hissini sorgulamaktadır. IIQ-7 formu yedi sorudan oluşmaktadır. Bu ankette üriner şikayetlerin hastanın günlük aktivitelerine olan etkisi sorgulanmaktadır. Bu iki formdaki cevaplar yüzlük skalaya çevrilerek değerlendirildi.

Var olan şikayetlerin hastaların yaşam kalitesi ve cinsel yaşamları üzerine olan etkilerini sorgulamak için sırasıyla Wagner yaşam kalite skoru ve PISQ formları kullanıldı.

Wagner'in yaşam kalite skalasında hastalara üriner inkontinans, günlük yaşam ve psikososyal yön ile ilgili yirmi sekiz soru soruldu. Yanıtlara göre yapılan puanlama sonucunda alınan puan; 0 ise idrar kaçırma ve psikolojik bozukluk yok, 1-28 arasında ise hafif, 29-56 arasında ise orta, 57-84 arasında ise ağır idrar kaçırma ve psikolojik bozukluk olarak değerlendirildi.

Pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinansın cinsel yaşam etki anketi (PISQ-12) uygulanan hastalara 12 soru sorularak; her soru için 0 ile 4 puan verildi.

Uygulanan son anket formu Coyne ve arkadaşları tarafından 2002 yılında geçerlilik testi yapılmış olan AAM-V8 formuydu. Bu formda ise toplam 8 soru vardır ve her bir soruya verilen cevaplar 0 ile 5 arasında puandı. Bu sorular ile AAMS'nin

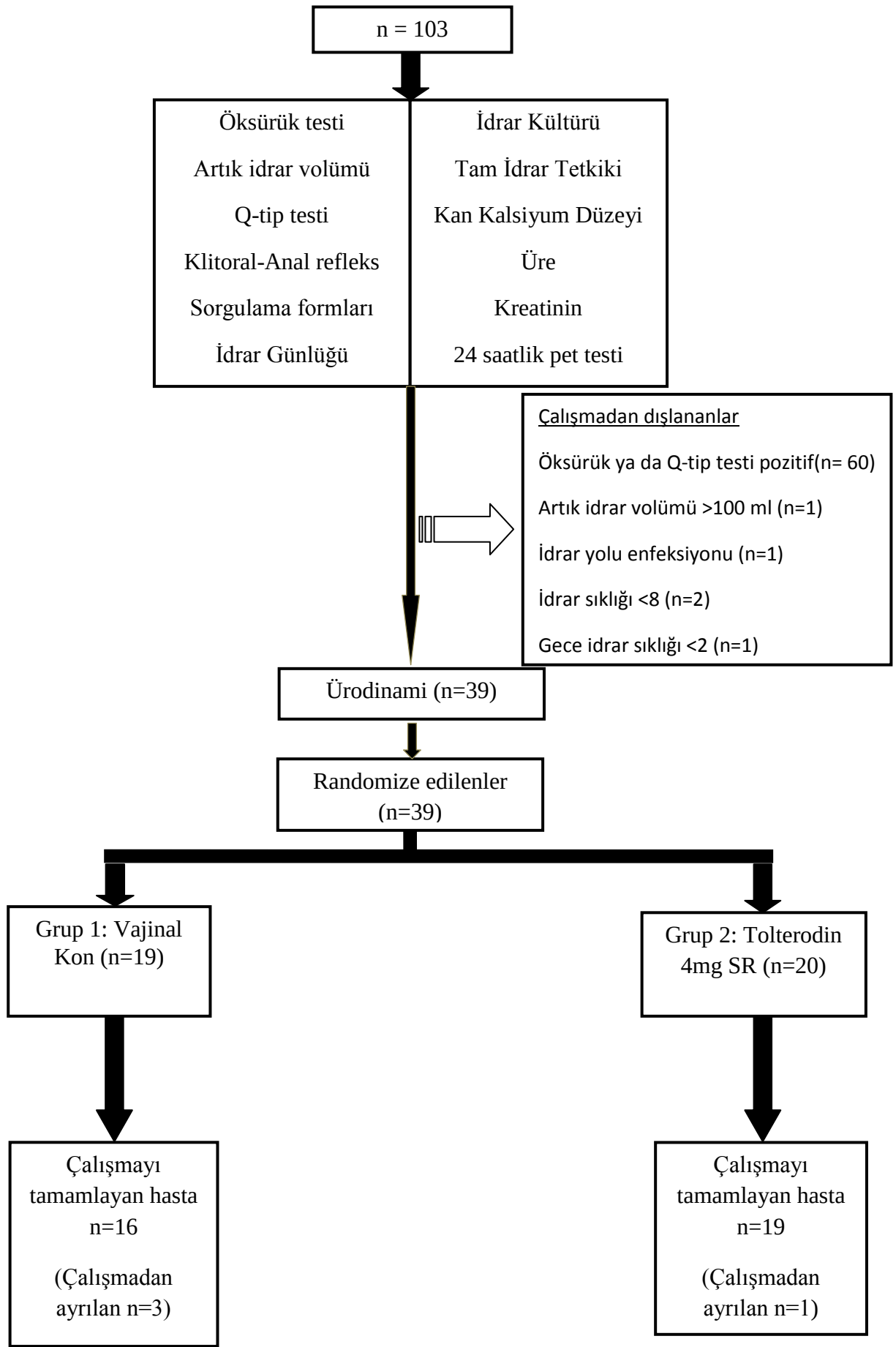
tüm komponentleri sorgulandı. Toplam puan üzerinden yapılan değerlendirmede 8 ve üzerindeki değerler AAMS tanısı için de kullanıldı.

Tüm değerlendirmeler sonucunda öksürük testi pozitif ve/veya Q-tip testi pozitif olan 60 hasta, öksürük testi ve Q-tip testi negatif olan artık idrar volümü 100 ml'den fazla olan 1 hasta çalışma dışında bırakıldı. İdrar günlüklerinin değerlendirmesinde idrar sıklığı günde 8'den az olan 1 hasta ve gece idrar sıklığı 2'den az olan 1 hasta çalışmaya dahil edilmedi. İdrar kültüründe enfeksiyon saptanan 1 hasta uygun antibiyotik tedavisi aldıktan sonra şikayetleri gerilediği için çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların kaçırdıkları idrar miktarları 24 saatlik pet testi yapılarak belirlendi. Değerlendirmeler sonucunda öksürük ya da Q-tip testi pozitif olan 60 hasta, artık idrar volümü 100 ml'nin üzerinde olan 1 hasta, idrar yolu enfeksiyonu olan 1 hasta, idrar günlüğünde idrar sıklığı 8'den az olan 1 hasta ve gece idrar sıklığı 2'den az olan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 39 hasta ürodinami ile değerlendirildi. Hastaların hiçbirinde ürodinamik olarak stres üriner inkontinans mevcut değildi. Ürodinami yapılan 39 hasta bilgisayar programı ile randomize edildi. Vajinal kon grubunda 19 hasta, tolterodin grubunda 20 hasta mevcuttu. Takiplere gelmeyen vajinal kon grubunda 3 hasta ve tolterodin grubunda 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tedavi sonrasında vajinal kon grubunda 16 hasta, tolterodin grubunda 19 hasta 8 haftalık tedavi dönemi sonrasında yeniden değerlendirildi (Şekil 11).

3.3. Tedavi

Bilgisayar programı ile randomize edilen hastalar iki gruba ayrıldıktan sonra ilk gruba 8 hafta boyunca ağırlıklı vajinal kon ile Kegel egzersizleri yaptırıldı. Vajinal kon 20 gr, 34 gr, 50 gr ve 68 gr'lık 4 ağırlıktan oluşmaktadır. Her kon ağırlık ve tutup çıkarmaya yarayan ip kısmından oluşmaktadır. Ağırlık kısmı vajene yerleştirildikten sonra hastalara ayakta iken ağırlığı nasıl tutacağı öğretilir. İlk olarak 20 gr'lık konlar yerleştirilerek Kegel egzersizi sabah 10, akşam 10 dakika olarak uygulandı. Her egzersizde hastaların vajinal konu yerleştirdikten sonra ayağa kalması ev içerisinde yürüyüş ve ev işleri yapması önerildi. Haftalık kontrollerde bir hafta boyunca ağırlığı düşürmeden tutan hastaların vaginal kon ağırlıkları haftalık olarak arttırıldı. Tedavinin birinci ayında tüm hastaların dördüncü ve son ağırlık olan 68 gr'lık ağırlığa geçtiği görüldü.



Şekil 11: Çalışmadaki Olguların Değerlendirme Akış Şeması

Diğer gruptaki hastalar ise 8 hafta boyunca günde 1 adet uzun salınlı tolterodin 4 mg tablet kullandı. Antikolinerjik tedavi öncesi hastaların tümü glokom açısından göz hastalıkları bölümünde konsülte edildi ve tedaviyi almasında sakınca olmayan hastalara ilaç başlandı.

Her iki gruptaki hastalar tedavi başladıktan 4 hafta sonra kontrole çağrıldı. Bu dönemde sadece etki, uyum ve yan etki açısından sözlü olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistik Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 14.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde veya ortanca (minimum – maksimum) olarak ifade edildi. Araştırmada kullanılan sürekli ölçümlü veriler sırasıyla; hastanın yaşı, sözel öğrenilen idrar kaçırma miktarı, pet kullanımı, doğum sayısı, epizyotomi varlığı, uterus operasyon varlığı, vücut kitle indeksi, pelvik taban kas kuvveti, pelvik organ prolapsusu, idrar yapma sıklığı, gece idrar sıklığı, idrar kaçırma sayısındaki değişim, ürodinami parametreleri, IIQ-7, UDI-6, PISQ-12, Wagner, AAM-8 soru formlarındaki toplam skorları karşılaştırıldı. Araştırmadaki katagorik değişkenler ise sırasıyla; menopoz durumu, yandaş hastalık varlığı, doğum şekliydi.

Vajinal kon ve antikolinerjik grupları arasında normal dağılıma uygun olan sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği Bağımsız İki Grup Arasında Farkın Önemlilik (Student's t) testi ile normal dağılmayan sürekli değişkenler ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Vajinal kon ve antikolinerjik grupları içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümler arasındaki farkın önemliliği normal dağılan sürekli değişkenler için İki Eş Arasında Farkın Önemlilik Testi (Bağımlı t testi) ile normal dağılmayan sürekli değişkenler içinse Wilcoxon İşaret Testi ile araştırıldı. Kategorik veriler Fisher'in Tam Olasılık testi kullanılarak kıyaslandı. Olası tüm grup içi kıyaslamalarda Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastalar yaş, vücut kitle indeksi (VKI), menopoz durumu, parite, doğum şekli, histerektomi öyküsü, kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve pelvik taban değerlendirmesi (Pelvik taban kas kuvveti, sistosel, rektosel ve desensus uteri) açısından her iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 1)

Tablo 1: Gruplar Arasında Demografik Özelliklerin Dağılımı

Özellik	Vajinal kon	Tolterodin	P değeri
Yaş (ortalama±SD)	49,63±11,6(29-67)	53,89±8,5(38-69)	0,22
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	28,89	28,74	0,388
Jinekolojik ve Obstetrik hikaye			
Menopoz, n (%)	7(%43,8)	11(%57,9)	0,404
Parite (ortalama)	3.69	3.41	0,758
Doğum şekli			
Normal, n(%)	13(%81,3)	17(%89,5)	0,489
Sezaryen, n(%)	3(%18,8)	2(%10,5)	0,229
Histerektomi, n (%)	1(%6,3)	3(%15,8)	0,865
Ek hastalık hikayesi			
KVH Hikayesi, n (%)	3(%18,8)	4(%21,1)	0,258
DM (Kontrollü), n (%)	4(%25)	2(%10,5)	0,181
Hipertansiyon, n (%)	2(%12,5)	6(%31,6)	0,243
Pelvik taban değerlendirmesi			
Pelvik taban kas kuvveti, (ortalama)	2,69	2,47	0,780
Sistosel, (ortalama)	0,63	0,53	0,197
Rektosel ,(ortalama)	0,25	0,42	0,118
Desensus uteri, (ortalama)	0,13	0	

KVH: kardiyovasküler hastalık, DM: diyabetes

Tedavi öncesinde vajinal kon ve tolterodin grubunda sırasıyla idrara sıkışma süresi $162,81 \pm 60,7$ dakika ve $157,11 \pm 73,4$ dakika, yapılan idrar miktarı $215,63 \pm 102,9$ ml ve $274,74 \pm 121,1$ ml, 24 saatlik pet ağırlığı $25,75(0-174)$ gr ve $89,26(0-950)$ gr olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,881$, $p=0,160$, $p=0,857$) (Tablo 2). Her iki grupta da 2 hastada idrara sıkışma süresi içinde idrar kaçırmaması oldu. Artık idrar volümü değerlendirilmesinde tüm hastaların artık idrar volümleri 100 ml'nin altındaydı.

Tablo 2; Vajinal Kon Ve Tolterodin Grubunda Tedavi Öncesi Ve Sonrasında Mesane Kapasitesi, Yapılan İdrar Volümü Ve 24 Saatlik Pet Testi Değerlendirmesi

Parametreler		Vajinal kon n=16	Antikolinerjik n=19	P*
İdrara sıkışma süresi, (Dakika, ortalama $\pm$ SD)	Tedavi öncesi	$162,81 \pm 60,7$	$157,11 \pm 73,4$	0,881
	Tedavi sonrası	$171,69 \pm 61$	$154,74 \pm 51$	0,380
	Değişim	-8,88	2,37	
	P**	0,301	0,786	
Yapılan idrar volümü, (Mililitre, ortalama $\pm$ SD)	Tedavi öncesi	$215,63 \pm 102,9$	$274,74 \pm 121,1$	0,160
	Tedavi sonrası	$285,13 \pm 151$	$302,89 \pm 99$	0,680
	Değişim	-69,50	-28,16	
	P**	0,093	0,080	
24 saatlik pet testi, (Gram, ortalama $\pm$ SD)	Tedavi öncesi	$25,75 \pm 41,8$	$89,26 \pm 229$	0,857
	Tedavi sonrası	$8,25 \pm 24$	$14,28 \pm 41$	0,613
	Değişim	-17,50	-75,00	
	P**	0,003*	0,001*	

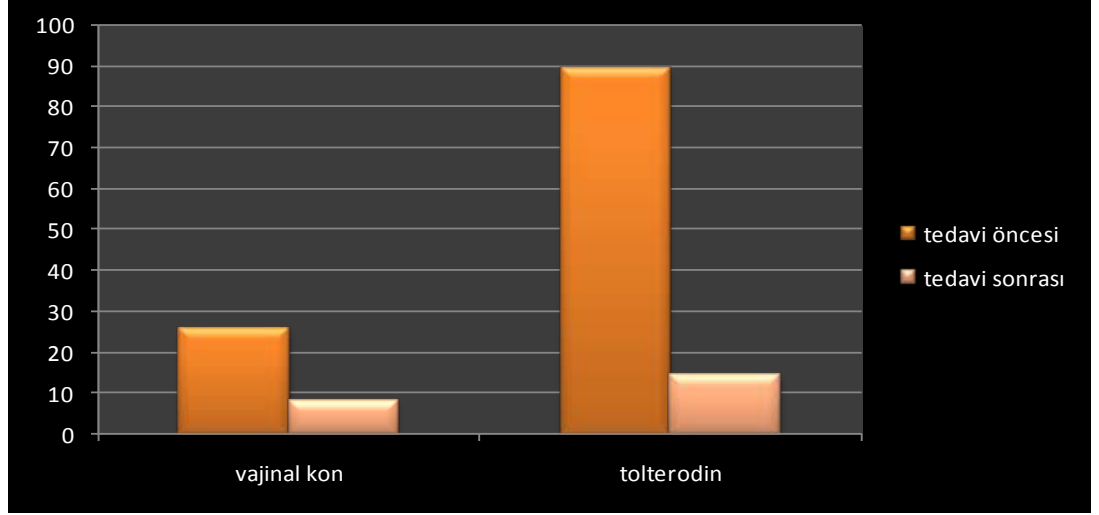
*Gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

**Gruplar içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

Tedavi sonrasındaki değerlendirmede sıkışma süresinin kon grubunda 8,88 dakika arttığı, tolterodin grubunda ise 2,37 dakika kısaldığı görülmüştür. İdrar volümü kon grubunda 69,50 ml, tolterodin grubunda 28,16 ml arttığı görülmüştür. Bu değişimlerde istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). 24 saatlik pet testi kon grubunda 8,25 gr ve tolterodin grubunda 14,28 gr olarak saptanmıştır. Her iki grupta da anlamlı bir iyileşme saptanmıştır. (Sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,001$) (Şekil 12). Vajinal kon kullanan hastalarda tedavi öncesine göre 11 hastada pet ağırlığının azaldığı, 5

hastada değişme olmadı görölmüştür. Tolterodin kullanan hastalarda ise 13 hastada azalma izlenirken 6 hastada değişim izlenmedi. Her iki grupta da pet ağırlığında artış olan hasta gözlenmedi.

Şekil 12: 24 Satlık Pet Testinin Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarındaki Tedavi Öncesi Ve Sonrası Değişimi



Hastaları pet ağırlıklarına göre kuru, ılımlı, orta ve ağır olarak sınıflarsak vajinal kon grubunda kuru olan hasta oranı tedavi öncesinde %26,3 iken tedavi sonrasında %68,7'ye yükseldi. Tolterodin grubunda ise bu oran %84,2'den %26,3'e yükseldiği görüldü. (Tablo 3)

Tablo 3: Vajinal Kon Ve Tolterodin Grubunda Tedavi Öncesi Ve Sonrasında 24 Saatlik Pet Ağırlığının Değişimi

Pet Ağırlık Şiddeti	Vajinal kon (n=16)		Tolterodin (n=19)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
	n (%)	n(%)	n (%)	n (%)
Kuru (0-1,3gr/24sa)	5 (%31)	11 (%68,7)	5(%26,3)	16(%84,2)
İlımlı (1,3-20gr/24sa)	4 (%25)	4(%25)	10(%52,6)	1(%5,2)
Orta (21-74gr/24sa)	6 (%37,5)	0	1(%5,2)	0
Şiddetli (≥75gr/24sa)	1 (%6,2)	1(%6,2)	3 (%15,7)	2(%10,5)

Tüm hastalara tedavi öncesinde ve sonrasında ürodinami yapıldı. Her iki grupta da ürodinamik parametreler değerlendirildi. Tedavi öncesi maksimum mesane kapasitesi sırasıyla kon grubunda $368,16 \pm 122$ ml, tolterodin grubunda $453,16 \pm 91$ ml, ilk idrar hissi sırasıyla $110,69 \pm 62$ ve $143,56 \pm 64$ ml olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark mevcut olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,030$ ve $p=0,028$). Tedavi sonrasında ürodinamik mesane kapasitesi sırasıyla 430 ± 136 ml ve $458,79 \pm 97$ olarak bulundu. İlk idrar hissi ise sırasıyla $160,11 \pm 55$ ml ve $171,16 \pm 82$ ml olarak bulundu. Sadece kon grubunda ilk idrar hissinde istatistiksel anlamlı artış izlendi. Ürodinamide normal idrar hissi değerlerine bakacak olursak her iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında anlamlı bir değişim izlenmedi. Ayrıca güçlü sıkışma hissi değerleri arasında da anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarında Tedavi Öncesi Ve Sonrası Maksimum Mesane Kapasitesi, İlk İdrar Hissi, Normal İdrar Hissi Ve Güçlü İdrar Hissinin Karşılaştırılması

Parametreler (mililitre)	Tedavi dönemi	Vajinal kon (Ortalama±SD)	Antikolinerjik (Ortalama±SD)	P*
Maksimum mesane kapasitesi	Tedavi öncesi	368,19±122	453,16±91	0,030
	Tedavi sonrası	430±136	458,79±97	
	P**	0,070	0,803	
İlk idrar hissi	Tedavi öncesi	110,69±62	143,56±64	0,028
	Tedavi sonrası	160,11±55	171,16±82	
	P**	0,035	0,550	
Normal idrar hissi	Tedavi öncesi	193±76,7	240,35±83,3	0,112
	Tedavi sonrası	224,5±48,9	279,35±94,5	
	P**	0,236	0,053	
Güçlü idrar hissi	Tedavi öncesi	286±120	341±98	0,153
	Tedavi sonrası	323±87	384±120	
	P**	0,289	0,103	

*Gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

**Gruplar içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

Her iki grubun ürodinami sonuçlarına bakıldığında toplam 39 hastanın 15'inde(%38,4) DAA 'si gösterilmiştir. Bu hastaların 10'u vajinal kon grubunda 5'i ise tolterodin grubunda idi. Tedavi sonrasında vajinal kon grubunda 8 hastada, (p=0,003), tolterodin grubunda 2 hastada ürodinamik iyileşme gösterildi. (p=0,426) Ürodinamik basınç değerlendirmesinde tedavi öncesinde her iki gruba bakıldığında abdominal basınçlar arasında anlamlı fark saptanmazken, vajinal kon grubunda vezikal basınçların anlamlı derecede yüksek olduğu, buna paralel olarak yine aynı grupta detrusor basınçları yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,015 ve p=0,010).

Her iki grubun tedavi sonrasındaki değerlendirmesinde maksimum vezikal basınçlar ve abdominal basınçlar arasında anlamlı fark saptanmazken, maksimum detrusor basıncının vajinal kon grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. (p=0,001) (Tablo 5)

Tablo 5: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarının Tedavi Öncesi Ve Sonrası Ürodinamik Değerlendirmesi (Basınç ölçümleri)

Basınçlar	Tedavi dönemi	Vajinal kon n=16	Antikolinerjik n=19	P*
Maksimum detrusor basıncı (ortalama±SD)	Tedavi öncesi	34,50±27,8	10,21±21,5	0,010
	Tedavi sonrası	23,50±17,1	4,53±15,4	0,001
	P**	0,105	0,234	
Maksimum abdominal basıncı (Ortalama±SD)	Tedavi öncesi	57,69±29	52,95±25	0,617
	Tedavi sonrası	69,69±32	58,74±28	0,299
	P**	0,339	0,516	
Maksimum vezikal basınç (Ortalama±SD)	Tedavi öncesi	66,19±23	47±21	0,015
	Tedavi sonrası	54,38±19	44,05±13	0,068
	P**	0,036	0,53	
Detrusor aşırı aktivite gösterilmesi , n (%)	Tedavi öncesi	10 (%62,5)	5 (%26,3)	0,031
	Tedavi sonrası	2 (%12,5)	3 (%15,7)	0,782
	P**	0,003	0,426	

*Gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

**Gruplar içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

Vajinal kon grubunda ve tolterodin grubunda tedavi öncesi ve sonrası maksimum abdominal ve detrusor basıncındaki değişimlere bakıldığında istatistiksel anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Hastaların tedavi sonrasında üroflovetrik değerlendirilmesinde üroflovetre süresi, maksimum akım hızı ve ortalama akım hızlarında tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Tüm hastalara tedavi öncesinde ve sonrasında sorgulama formları dolduruldu. Tedavi öncesinde vajinal kon ve tolterodin grubuna bakıldığında UDI-6, IIQ-7, Wagner ve PISQ-12 açısından anlamlı fark saptanmazken AAM-V8 formu skorunun kon grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,034) (Tablo 6).

Tablo 6: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarında Tedavi Öncesi Ve Sonrası Üriner İnkontinans Ve Yaşam Kalitesi Formları

FORMLAR (Ortalama±SD)	Tedavi dönemi	Vajinal kon n=16	Antikolinerjik n=19	P**
UDI-6	Tedavi öncesi	45,3±15,9	45,8±11,8	0,812
	Tedavi sonrası	36±18,1	27,7±18,2	0,106
	P**	0,073	0,001	
IIQ-7	Tedavi öncesi	52,8±23,6	44,4±28,5	0,229
	Tedavi sonrası	25,2±24,2	24,5±18,1	0,759
	P**	0,005	0,003	
WAGNER	Tedavi öncesi	40,50±23	28,95±17	0,108
	Tedavi sonrası	27,63±21,9	28,53±18,5	0,896
	P**	0,002	0,591	
PISQ-12	Tedavi öncesi	10,88±6,0	11,53±8,2	0,795
	Tedavi sonrası	10,94±7,2	10,32±8,9	0,825
	P**	0,970	0,550	
AAM -V8	Tedavi öncesi	27,75±7,1	21,84±8,4	0,034
	Tedavi sonrası	18,75±11,5	15,79±5,1	0,323
	P**	0,003	0,010	

*Gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

**Gruplar içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

Tedavi sonrasında formların değerlendirilmesinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Grupların kendi içerisindeki değerlendirilmesine bakacak olursak; kon grubunda IIQ-7, Wagner ve AAM-V8 formunda anlamlı bir azalma saptanırken UDI-6 ve PISQ-12 formlarında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Tolterodin grubunda UDI-6, IIQ-7 ve AAM-V8 formunda anlamlı bir azalma saptanırken Wagner ve PISQ-12 formunda anlamlı bir değişim izlenmedi.

Aşırı aktif mesane sendromunun ana semptomlarına bakacak olursak; gündüz idrar sıklığı, gece idrar sıklığı ve ani sıkışma ile olan idrar kaçırma semptomları açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesinde her iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi. Tedavi öncesinde idrar yapma sıklığı 8,31±2,8/24 saat iken, tedavi

sonrasında anlamlı olarak azalarak $6,86 \pm 1,9/24$ saat'e gerilediği gözlenmiştir ($p=0,006$) Tolterodin grubunda da tedaviye başlamadan önce $8,95 \pm 4/24$ saat iken, tedavi sonrasında istatistiksel olarak azalarak $6,85 \pm 2,4/24$ saat'e gerilemiştir ($p=0,001$). Gece idrar yapma (noktüri) sıklığına bakacak olursak kon grubunda ortalama $1,88 \pm 1,24$ 'den $1,44 \pm 0,72$ 'e düştüğü, tolterodin grubunda $2,29 \pm 1,49$ 'dan $1,46 \pm 0,92$ 'ya düştüğü gözlenmiştir. Her iki grupta da anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Vajinal Kon Ve Tolterodin Gruplarında Tedavi Öncesinde Ve Sonrası Üriner Günlük Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Üriner Günlük Parametreleri (Ortalama $\pm$ SD)	Tedavi dönemi	Vajinal kon n=16	Antikolinerjik n=19	P*
İdrar yapma sıklığı	Tedavi öncesi	$8,31 \pm 2,8$	$8,95 \pm 4,0$	0,539
	Tedavi sonrası	$6,86 \pm 1,9$	$6,85 \pm 2,4$	0,996
	P**	0,006	<0,001	
Noktüri	Tedavi öncesi	$1,88 \pm 1,24$	$2,29 \pm 1,49$	0,341
	Tedavi sonrası	$1,44 \pm 0,72$	$1,46 \pm 0,92$	0,712
	P**	0,034	0,002	
Günlük idrar kaçırma sıklığı	Tedavi öncesi	$3,381 \pm 3,1$	$3,737 \pm 6,4$	0,842
	Tedavi sonrası	$1,110 \pm 1,79$	$0,774 \pm 1,39$	0,525
	P**	0,008	0,035	

*Gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

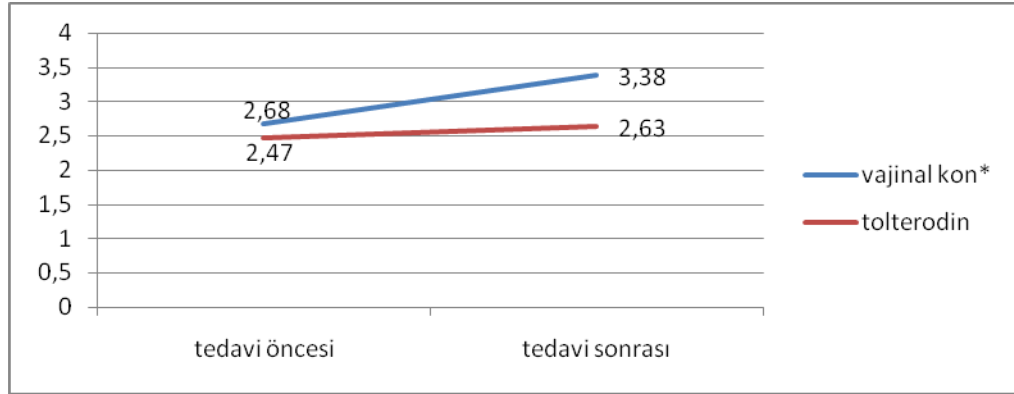
**Gruplar içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki karşılaştırma

Hastalara doldurtulan 3 günlük idrar günlüklerinden hastaların ortalama günlük idrar kaçırma sayıları belirlenmiştir. Her iki grup arasında tedavi öncesinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedavi sonrasında günlük idrar kaçırma sıklığının anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Vajinal kon grubunda günlük ortalama idrar kaçırma sıklığı $3,381 \pm 3,1$ den $1,110 \pm 1,79$ 'e azaldığı, tolterodin grubunda $3,737 \pm 6,4$ 'dan $0,774 \pm 1,39$ 'a azaldığı görüldü (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,035$). Tedavi sonrasında her iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi.

Gruplardaki iyileşme düzeyine bakıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme görülmüştür.

Tüm hastalarda tedavi öncesinde dijital palpasyon ile pelvik taban kas gücü değerlendirilmiştir. Kon grubunda ortalama 2,68 iken tolterodin grubunda ortalama 2,47 bulunmuştur, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrasında kon grubunda 3,38'e (1-4) yükseldiği, tolterodin grubunda ise 2,63 (1-4) olduğu gözlemlendi. Kon grubunda anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlenmiştir ($p=0,010$). Kon grubundaki hastaların 11'inde pelvik kas gücünde anlamlı bir artma gözlenirken ($p=0,001$), tolterodin grubunda 2 hastada iyileşme gözlenmiştir ve istatistiksel anlamlılık göstermemektedir ($p=0,180$) (Şekil 13).

Şekil 13: Pelvik Taban Kas Gücünün Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimi



* $p=0,003$

5.TARTIŞMA

Günümüzde AAMS tedavisinde antikolinerjik tedavi sık tercih edilmektedir. Ancak bu tedavi seçimine bağlı gelişen yan etkiler (ağız kuruluğu, konstipasyon, v.s.) ve bu tedaviye yanıtızsızlık durumunda bir sonraki aşamada invaziv girişimlerin gerekli olabileceği göz önüne alındığında davranış tedavisi ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. AAMS tedavisi tedaviye yanıtın her zaman tam olmaması açısından oldukça zordur. Bu nedenle tedavi seçenekleri değiştirilebilir hatta birkaç tedavi bir arada kullanılabilir.

Davranış tedavileri arasında en çok üzerinde durulan mesane eğitimi, geri bildirimli veya bildirimsiz pelvik taban kas egzersizleri veya elektrik sitümulasyon gibi uygulamaların birlikte kullanılmasıdır. Davranış tedavisi ve pelvik taban kas egzersizleri uygulamasına rağmen şikayetleri devam eden hastalara antikolinerjik tedavi başlanması önerilmektedir (20). Antikolinerjik tedaviye de yanıtın olmaması ya da kısmi olması durumunda önerilen diğer terapötik yaklaşımlar ise sakral sinir nöromodülasyonu, intravezikal tedaviler (antimuskarinikler, botulinum toksini v.s.), mesanenin aşırı gerdirilmesi ve en son seçenek olarak mesane öggmentasyonu kullanılabilir.

Uzun yıllardan beri üriner inkontinans tedavisinde pelvik taban kas egzersizleri kullanılmaktadır. Pelvik taban kaslarını güçlendirmeye yönelik son yıllarda ağırlıklı vajinal konlar ile yapılan egzersizler üzerinde durulmaktadır. Vajinal konlar kolay uygulanabilir, etkili ve ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir. Vajinal kon uygulaması ile yapılan pelvik taban kas egzersizlerinin üriner inkontinans üzerinde anlamlı iyileşme gösterdiği çalışmalar mevcuttur. Rodrigo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 118 SÜİ hastasını randomize ederek 31 hastaya pelvik taban kas egzersizi, 30 hastaya elektrik sitümulasyonu, 27 hastaya vajinal kon uygulamış ve kontrol grubu olarak 30 hasta almıştır. 6 aylık tedavi sonrasında her üç grupta da pet testi, stres üriner inkontinans sıklığı ve yaşam kalite skorlamasında anlamlı bir iyileşme saptamışlardır. Ürokinamik parametreler açısından her 3 grup arasında farklılık olmadığı ve subjektif iyileşme oranları %58, %55 ve %54 olarak bildirilirken, kontrol grubunda %21 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda her üç tedavininde ürokinamik stres inkontinansda etkili olduğu ve tedavisiz duruma göre anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (60). Bir diğer çalışmada 120 SÜİ hastası randomize edilerek ilk gruba geribildirimli elektrik sitümulasyonu, ikinci gruba vajinal kon

uygulanmıştır. Sonuçlara bakıldığında her iki grupta da pelvik taban kas gücünün ve hayat kalitesinin anlamlı olarak arttığı, idrar yapma sıklığının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Objektif iyileşme oranları vajinal kon grubunda %88,3, elektrik sitümulasyonu uygulanan grupta ise %91,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda vajinal kon tedavisinin cerrahiye alternatif olabileceği ve daha ucuz, kolay kullanılabilen bir yöntem olduğunu savunulmaktadır.(63) Ayrıca vajinal konlar Kate ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SÜİ ile birlikte MÜİ hastalarında da kullanılmıştır. Bu çalışmada 79 hastaya pelvik taban kas egzersizi, 80 hastaya vajinal kon egzersizi ve 79 hastaya kontrol grubu olarak davranış tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada stres komponentlerinin yanı sıra hastaların idrar sıklığı, gece idrar sıklığı ve aniden idrara sıkışma durumları da değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada vajinal kon ve pelvik taban kas egzersizlerinin davranış tedavisi ile karşılaştırılmasında anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir (61). Özellikle SÜİ olan hastalarda vajinal kon kullanımının etkisi; Pelvik taban kaslarını güçlendirerek pelvik tabanı kontrol etmemizi sağlamaktır. Fakat MÜİ olan hastalarda her iki üriner inkontinans tipide mevcut olması ve homojen bir grup oluşturulamamasından dolayı tedavinin değerlendirmesi çok doğru yapılamamaktadır. Özellikle hem SÜİ hem de MÜİ olan hastaların alındığı tedavi karşılaştırma çalışmalarında bunu daha fazla görebilmekteyiz. Bizim çalışmamızda özellikle bunun üzerinde durduk ve hastaların seçiminde saf bir grup oluşturmaya çalıştık. Çalışmaları etkileyen bir diğer faktör de pelvik organ prolapsusudur.

Pelvik taban kasları zayıf olan hastalarda POP görülmektedir. SÜİ olan hastalarda POP suçlansada AAMS fizyopatolojisinde de yer aldığı çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle cerrahi olarak düzeltilen POP olgularında semptomların gerilediği gösterilmiştir (30). POP olması hastalarda ani sıkışma hissi, sıkışma hissi ile üriner inkontinans ve idrar sıklığında artma gibi AAMS semptomları daha sık görülmektedir (97). Pelvik organ prolapsusunun üriner inkontinansa olan etkisi üzerine yapılan çalışmada 2.derece ve üzerindeki POP (sistosel, rektosel) olan hastalara cerrahi yapılmış. Cerrahi öncesi ve sonrasında üriner inkontinans formları doldurtularak değerlendirilmiştir. UDI-6 formundaki değerlere bakıldığında sık idrara gitme %66,7'den %20,5'e urge üriner inkontinans %64,1'den %14,1'e stres üriner inkontinans %65,8'den %8,9'a gerilediği ve iyileşmenin tüm parametrelerinde anlamlı bir iyileşme gösterdiği görülmüştür (98). Bu yüzden bizim çalışmamızda da ileri evre (evre 3 ve 4) pelvik organ prolapsusu olan hastalara çalışmaya dahil edilmemiştir. Evre 1 ve 2 olanlar ise çalışmaya dahil edilmiştir ve her iki grup karşılaştırıldığında

anlamli bir fark olmadığı görülmüştür (Sistosel için $p=0,780$, rektosel için $p=0,197$ ve desensus uteri için $p=0,118$). Bu yüzden bizim çalışmamızda pelvik organ prolapsusuna bağlı bir farklılık olmamaktadır. Ayrıca ileri evre POP olan hastaların vajinal kon kullanımı etkili olmamaktadır bu açıdan da bir farklılık yaratılmamıştır.

Pelvik taban kas egzersizlerinin AAMS tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir. Nygaard ve arkadaşları sıkışma tipi inkontinansı olan hastalara 12 hafta boyunca pelvik taban kas egzersizi uygulamıştır. Tedavi sonrasında bu hastalarda günlük idrar kaçırma sıklığının 3,5'den 2,3'e azaldığı ($p<0,01$), gece idrar sıklığının 2,5'den 1,5'e azaldığını ($p<0,01$) göstermiştir. Fakat bu hastalarda kullanılan pet sayısında ve pet ağırlığında istatistiksel bir azalma olduğu gösterilememiştir.(99) Flynn ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada pelvik taban kas egzersizi uygulanmış (Günde 2 defa 10 saniyelik kasma, 25 tekrar) ve 12 haftalık tedavi sonrasında haftalık sıkışma hissi sıklığının 50'den 10'a azaldığı (%80 gerileme) gösterilmiştir ($p<0,01$). Ayrıca işeme aralıklarının 2,13 saatten 3,44 saate arttığı gösterilmiştir ($p<0,01$).(100) bu iki çalışmada da pelvik taban kas egzersizlerinin AAMS tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda vajinal kon ile PTKE uygulanan grupta, idrara sıkışma süresinde 8,8 dakikalık bir artış ($p=0,3$), yapılan idrar volümünde 69,5 ml bir artış ($p=0,09$) ve 24 saatlik pet ağırlığında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir ($p=0,003$). Ayrıca günlük idrar sıklığında, gece idrar sıklığında ve günlük ortalama idrar kaçırma sıklığında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. (Sırasıyla $p=0,006$, $p=0,034$ ve $p=0,008$). Hastalarda pelvik taban kas gücü beklenildiği gibi anlamlı olarak artmıştır. ($p=0,003$). Sorgulama formlarında özellikle UDİ-6, IIQ-7, Wagner ve AAM-V8 formunda anlamlı bir iyileşme gösterilirken (Sırasıyla $p=0,019$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,003$) PISQ formunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.($p=0,97$) Ürodinami parametrelerine bakacak olursak tedavi öncesinde 10 hastada DAA'sı gösterilirken, tedavi sonrasında 2 hastada DAA'sı gösterilmiştir. %80 azalma olmuştur.($p=0,003$) Maksimum mesane kapasitesi, normal sıkışma hissi ve güçlü sıkışma hissi parametrelerinde olan artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasada (Sırasıyla $p=0,07$, $p=0,23$, $p=0,28$) ilk idrar hissi değeri anlamlı olarak yükselmiştir.($p=0,035$) Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak pet testinde anlamlı bir azalma saptadık ve idrar kaçırmayan hasta sayısının 5(%31)'den 11(%68,7)'e yükseldiğini gördük.

PTKE uygulaması son zamanlarda geribildirimli ve geribildirimsiz olarak uygulanabilmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmada 222 sıkışma tipi üriner inkontinansı olan sıkışma ağırlıklı miks üriner inkontinansı olan 222 hasta 3 gruba ayrılarak ilk gruba geribildirimli pelvik taban kas egzersizi, ikinci gruba sözel geri bildirimli pelvik taban kas egzersizi, son gruba ise vajinal palpasyon gibi pelvik taban kas gücü değerlendirmesi ile egzersiz uygulanmıştır. Sonuçta %100 iyileşme oranları ilk grupta %63,1, ikinci grupta %69,4 ve üçüncü grupta %58,6 olarak görülmüştür. Her üç grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (101).

Bizim çalışmamızda PTK ile karşılaştırdığımız antikolinerjik ilaç olan uzun salımlı tolterodinin özellikle plasebo ile yapılan çalışmalarına baktığımızda, 24 saatlik dönemdeki idrar sıklığını anlamlı derecede azalttığı ($p=0,03$), yapılan idrar volümünü anlamlı derecede arttırdığı ($p=0,003$) gözlenirken sıkışma tipi inkontinans sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmadığı görülmüştür ($p=0,35$). Bir diğer çalışmada idrar sıklığını, yapılan idrar volümünü ve sıkışma tipi inkontinans sıklığını anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (10). bizim çalışmamıza baktığımızda idrar sıklığını ve idrar kaçırma sıklığını anlamlı derecede azalttığı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,035$), fakat yapılan idrar volümünü anlamlı derecede arttırmadığı görülmüştür (102).

Tolterodin grubunda ise, idrara sıkışma süresinde 2,37 dakikalık bir artış ($p=0,78$), yapılan idrar volümünde 28 ml bir artış ($p=0,08$) ve 24 saatlik pet ağırlığında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$). Ayrıca günlük idrar sıklığında, gece idrar sıklığında ve günlük ortalama idrar kaçırma sıklığında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. (Sırasıyla p değerleri $<0,001$, $0,002$ ve $0,035$). Sorgulama formlarında özellikle UDİ-6, IIQ-7, ve AAM-V8 formunda anlamlı bir iyileşme gösterilirken (Sırasıyla $p=0,019$, $p=0,004$, $p=0,011$, $p=0,010$) Wagner ve PISQ formunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. ($p=0,59$ ve $p=0,55$) Ürodinami parametrelerine bakacak olursak tedavi öncesinde 5 hastada DAA'sı gösterilirken, tedavi sonrasında 3 hastada DAA'sı gösterilmiştir. %40 azalma olmuştur. Maksimum mesane kapasitesi, normal sıkışma hissi, güçlü sıkışma hissi ve ilk idrar hissi parametrelerinde olan artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Sırasıyla $p=0,08$, $p=0,05$, $p=0,10$, $p=0,55$)

Hem PTK hem de antikolinerjik tedavinin AAMS tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Bu iki tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalarda da farklı sonuçlar bulunmuştur.

Bu çalışmalardan biri Cheryn Song ve arkadaşlarının AAMS olan hastalarda mesane eğitimi, tolterodin (günde 2 defa 2 mg) ve her ikisinin birlikte kullanıldığı randomize çalışmadır. Hastalar 12 haftalık takip sonrasında değerlendirilmiştir ve her 3 grupta da gündüz ve gece idrar sıklığında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Mesane eğitimi uygulanan grupta idrar sıklığı 10,9'dan 8,1'e (%25,9 azalma) gece idrar sıklığı ise 1,5'dan 0,6'ya azalmıştır (%56,1 azalma). Tolterodin grubunda ise idrar sıklığı 11,6'dan 8,1'e (%30,2 azalma), gece idrar sıklığı 1,7'den 0,6'ya azalmıştır (%65,4 azalma). Her ikisini birlikte kullanan grupta idrar sıklığı 11,9'dan 7,9'a (%33,5 azalma) nokturi ise 2 den 0,6'ya azalmıştır (%66,3 azalma). Sonuç olarak tolterodinin tek başına AAMS'de ilk tercih olarak kullanılabileceğini fakat mesane eğitimi ile birlikte kullanımının daha efektif olacağı savunulmaktadır (103).

Uzun salınlı 4 mg tolterodin ile bu tedaviye ek olarak davranış tedavisi uygulanan 305 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada hastalara davranış tedavisi olarak pelvik taban kas egzersizi ve zamanlı işeme uygulanmıştır. 8 haftalık takip sonrasında yalnızca ilaç alan grupta nokturi sıklığı gecede ortalama 1,72'den 1,45'e düştüğü, davranış tedavisi eklenen grupta ise 1,64'den 1,19'a azaldığı görülmüştür. Her iki grupta da anlamlı bir azalma görülmesine rağmen davranış tedavisi eklenen grupta bu azalmanın daha etkin olduğu görülmektedir. (sırasıyla $p=0,005$ ve $p<0,001$). Bu çalışmanın sonucunda antikolinergik tedavinin etkinliği gösterilmiştir ayrıca bu tedaviye davranış tedavisinin eklenmesi tedavinin etkinliğini arttırdığı vurgulanmaktadır (104). Fakat tolterodin ile tolterodin tedavisine pelvik taban kas egzersizlerinin eklendiği çalışmada her iki grupta da benzer etkiler gösterilmiştir. Bu çalışma da etkinliğin her iki grupta benzer olduğu ve pelvik taban kas egzersizlerinin anlamlı bir fark oluşturmadığı söylenmektedir (105).

Bir diğer çalışmada tolterodin kullanımı ile tolterodin tedavisine ek olarak mesane eğitiminin birlikte kullanımı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada günlük idrar sıklığı tolterodin alan grupta %24 azalırken, tedaviye mesane eğitimi eklenen grupta %34 azaldığı gösterilmiştir ($p=0,0001$). Her miksiyonda yapılan idrar volümü ise ilk grupta %23 artarken ikinci grupta %32 artmış ($p=0,01$) ve günlük inkontinans epizodu ise ilk grupta %81 azalırken, ikinci grupta %87 azalmıştır ($p=0,93$). Bu çalışmanın sonucunda medikal tedaviye mesane eğitiminin eklenmesi hastaların hayat kalitesini arttırmasının yanı sıra özellikle tedavi maliyetinide azaltmaktadır (106).

Görüldüğü gibi davranış tedavisi ile tolterodin karşılaştırmasında tedavi etkiniliğinin benzer olduğu, ya da davranış tedavisinin eklenmesinin etkinliği arttıracığı gösterilmiştir. Ayrıca PTKİ ile antikolinerjikleri karşılaştıran çalışmalara bakacak olursak, elektrik stimülasyonu, pelvik taban kas egzersizi ve oksibutininin karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 haftalık takip sonunda sadece oksibutinin grubunda idrar sıklığında anlamlı bir azalmanın olduğu ($p=0,014$), diğer iki grupta anlamlı bir azalma olmadığı görülmüştür. Noktüri sıklığındaki azalmanın ise oksibutinin ve elektrik stimülasyonu uygulanan grupta anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,036$), fakat pelvik taban kas egzersizi uygulanan grupta görülen azalma anlamlı saptanmamıştır. Oysa idrar kaçırma sıklığında her üç grupta da anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,039$ ve $p=0,035$) (107).

Burgio ve arkadaşlarının 197 sıkışma tipi inkontinans ve sıkışma ağırlıklı Üİ hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba geri bildirimli pelvik taban egzersizi, ikinci gruba oksibutinin (günde 3 defa 2,5 mg), üçüncü gruba plasebo verilmiştir. İnkontinans epizodlarında azalma oranına bakıldığında egzersiz grubunda %80,7, oksibutinin grubunda %68,5 ve plasebo grubunda %39,4 oranında olmuştur. Egzersiz ve oksibutinin tedavisinin plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,009$). Bu çalışmanın sonucunda davranış tedavisinin daha güvenli ve efektif olduğu vurgulanmaktadır (108).

Pelvik taban kas egzersizleri, elektrik stimülasyonu ve oksibutinin karşılaştırıldığı çalışmada 77 hasta randomize olarak ayrılmıştır. Elektrik stimülasyonu haftada 2 defa 20'şer dakika ve 10 Hz olarak fizyoterapist tarafından uygulanmıştır. Oksibutinin günde 2 defa 5 mg olarak verilmiştir ve 4 hafta sonra yan etki sorgulaması için hastalar çağırılmıştır. Pelvik taban kas egzersizi haftada 2 defa fizyoterapist eşliğinde 45'şer dakika uygulanmış, bu seanslarda hastalara 40 hızlı ve 20 sürekli kontraksiyon periyodları şeklinde egzersiz yaptırılmış. 12 haftalık takip sonrasında ki ürodinamik değişimlere bakacak olursak; ilk sıkışma hissi oksibutinin grubunda 117,7 ml'den 157,3 ml'ye yükselmiştir ($p=0,019$), elektrik stimülasyonunda 102,4 ml'den 123,8 ml'ye yükselmiştir ($p=0,091$), pelvik taban kas egzersizi uygulanan grupta 86,7 ml'den 137,6 ml'ye yükselmiştir ($p=0,017$). Görüldüğü gibi oksibutinin ve pelvik taban kas egzersizi gruplarında anlamlı bir artış izlenmiştir. Maksimum sistometrik kapasite değişimi oksibutinin grubunda 410,4 ml'den 517,3 ml'ye, elektrik stimülasyonu uygulanan grupta 350 ml'den 436,6 ml'ye, pelvik taban kas egzersizi uygulanan grupta ise 424 ml'den 489 ml'ye yükselmiştir. Oksibutini ve elektrik

stimülasyonu gruplarında anlamlı bir artış izlenmiştir. (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,017$ ve $p=0,113$). Bu çalışmada da her üç tedavi metodunun etkili olduğu gösterilmiştir (109).

Bizim çalışmamızda ise her iki tedavi metodunun semptomatik ve ürodinamik karşılaştırma sonuçlarına bakacak olursak, her iki tedavininde idrara sıkışma süresi ve yapılan idrar volümünde anlamlı bir artış yaratmadığı fakat 24 saatlik pet testinde anlamlı bir azalma sağladığı görülmüştür. Ayrıca idrar günlüklerinden elde edilen idrar yapma sıklığı, gece idrar yapma sıklığı ve idrar kaçırma sayısı ortalamalarını anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Sorgulama formlarındaki ortalama değişimler ise her iki tedavide anlamlı bir iyileşme gösterirken cinsel aktivite sorgulama formu olan PISQ formunda her iki tedavide de anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Her iki tedavi arasında yaşam kalitesi anketi olan Wagner formunda fark saptanmıştır. Vajinal kon tedavisinin yaşam kalitesini anlamlı derecede arttırdığı gözlenirken, tolterodin grubundaki değişimin anlamlı olmadığı görülmüştür. (Sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,59$).

Ürodinamik incelemede 35 hastanın 15'inde (%46,8) DAA'sı gösterilmiştir. Randomizasyon sonrası bu hastaların 10'u vajinal kon grubunda ve 5 hastada tolterodin grubunda olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında gösterilen DAA'si açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,031$). Tedavi sonrası ürodinamik incelemede vajinal kon grubunda DAA görülme oranının %80 azaldığı ($p=0,003$) fakat tolterodin grubunda %40 azaldığı gözlenmiştir. ($p=0,42$). Tolterodin grubunda maksimum mesane kapasitesi, ilk idrar hissi, normal sıkışma hissi ve güçlü sıkışma hissi parametrelerindeki değişimin anlamlı olmadığı izlenirken, vajinal kon grubunda sadece ilk idrar hissinde anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,035$).

Vajinal kon kullanımı özellikle pelvik taban kas gücünü arttırarak ve pelvik kaslardaki tonusu arttırarak etkin olmaktadır. Bizim çalışmamızda pelvik kasların gücü digital muayene ile belirlendi. Vajinal kon ile pelvik taban kas egzersizi uygulanan gruba bakıldığında pelvik kas gücünün tedavi öncesinde ortalama 2,68 iken tedavi sonrasında 3,38'ye yükselmesi kon kullanımının pelvik kas gücüne olan olumlu etkisini göstermektedir ($p=0,003$).

Sonuç olarak, vajinal kon kullanımının tolterodin ile karşılaştırmasında her iki tedavininde etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tolterodin tedavisinin vajinal kon tedavisine üstün olduğu tek parametre UDI-6'daki azalmada gözlenmiştir. Vajinal kon tedavisinin daha etkili olduğu parametreler ise öznel değerlendirme testlerinden Wagner, nesnel değerlendirmelerden ise ürodinamide ilk idrar hissi ve DAA iyileşme oranlarında anlamlı etkin olduğu gösterilmiştir.

Sonuçta cochrane 2007’de yayınlanan makalede pelvik taban kas egzersizinin urge, stres ve miks üriner inkontinans hastalarında ilk konservatif tedavi yöntemi olduğu belirtilmektedir (110). Son yıllarda da pelvik taban kas egzersizleri stres, urge ve miks inkontinansda ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (111). Bizim alışmamızda AAMS hastalarında ilk basamak tedavi olan kas egzersizlerinden biri olan vajinal kon uygulamasının da standart ve etkinliği kabul görmüş antikolinerjiklerden biri olan tolterodin SR kadar etkin olabileceği gösterilmiştir.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamız, AAMS tanısı konan 39 hasta ile yapılmıştır. Hastalar bilgisayar programı ile randomize edilerek vajinal kon ve tolterodin grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Vajinal kon grubunda ortalama yaş ortalaması $49,63 \pm 11,6$ (29-67), tolterodin grubunda $53,89 \pm 8,5$ (38-69) idi. Her iki grupta VKİ, parite, doğum şekli, menopoz dönemindeki hasta sayısı, ek medikal hastalık öyküsü, pelvik taban değerlendirme bulgusu açısından benzer bulunmuştur.
2. Hastaların ürojinekolojik olarak değerlendirmesinde, vajinal kon ve tolterodin gruplarında idrara sıkışma süresi sırasıyla $162,81 \pm 60,7$ dakika ve $157,11 \pm 73,4$ dakika idi. Yapılan idrar volümleri sırasıyla $215,63 \pm 102,9$ ml ve $274,74 \pm 121,1$ ml ve 24 saatlik pet testi değerleri $25,75 \pm 41,8$ ve $89,26 \pm 229$ mg olarak bulundu. Tedavi sonrasında her iki grupta idrara sıkışma süresi ve yapılan idrar volümü artmasına rağmen anlamlı değildi, fakat 24 saatlik pet ağırlığında her iki grupta anlamlı bir azalma mevcuttu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,001$).
3. 24 saatlik pet testi şiddetine göre hastalar gruplara ayrıldı. Test sonucu kuru olarak (0-1,3 gr/24 sa) tanımlanan hasta sayıları vajinal kon grubunda %31'den %68,7'ye yükselmiştir. Tolterodin grubunda ise bu oran %26,3'den %84,2'ye yükselmiştir.
4. Ürodinami değerlendirmesinde ilk olarak maksimum mesane kapasitesi, ilk idrar hissi, normal ve güçlü idrar hissi değerleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup tedavi öncesinde değerlendirildiğinde sadece ilk idrar hissi değerinde gruplar arasında fark mevcuttu. Vajinal kon grubunda $110,69 \pm 62$ ve tolterodin grubunda $143,56 \pm 64$ olarak saptanmıştır ($p=0,028$). Tedavi sonrasındaki değişimleri sadece vajinal kon grubunda ilk idrar hissi değerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p=0,035$).
5. Ürodinamideki basınç parametreleri; tedavi öncesinde maksimum detrüör basıncı ve maksimum vezikal basınç vajinal kon grubunda daha yüksekti (sırasıyla $p=0,010$ ve $p=0,015$), maksimum abdominal basınçlar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,617$).
Tedavi sonrasında sadece vajinal kon grubunda maksimum vezikal basınç değerinin anlamlı derecede azaldığı ve $66,19 \pm 23$ cmH₂O'dan $54,38 \pm 19$ cmH₂O'ya azaldığı ($p=0,036$), diğer basınç değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı görüldü.

6. Ürodynamicide detrusör aşırı aktivitesi gösterilen hasta sayısı vajinal kon grubunda 10 (%62,5) ve tolterodin grubunda 5(%26,3) olarak dağılmıştı ($p=0,031$). Tedavi sonrasında ilk grupta 2 (%12,5) ve ikinci grupta 3 (%15,7) olarak saptandı. Vajinal kon grubunda anlamlı bir azalma bulundu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,426$).
7. Üriner inkontinansı ve üriner semptomların yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyon üzerine olan etkilerini sorgulayan anketlerde tedavi öncesinde vajinal kon grubu ve tolterodin grubu arasında sadece AAM-V8 formunda farklılık mevcuttu, ilk grupta $27,75\pm11,5$, ikinci grupta ise $21,84\pm8,4$ olarak bulundu ($p=0,034$). Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrasındaki değişimleri ilk grupta IIQ-7, Wagner ve AAM-V8 formlarında anlamlı iyileşme gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,003$). Tolterodin grubunda ise UDI-6, IIQ-7, ve AAM-V8 formlarında anlamlı bir iyileşme gözlemlendi (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,011$ ve $p=0,010$).
8. Üriner günlüğe, idrar yapma sıklığı, gece idrar sıklığı ve idrar kaçırma sıklıkları değerlendirildi. Her iki grup arasında tedavi öncesinde anlamlı fark mevcut değildi. Tedavi sonrasında vajinal kon grubunda idrar yapma sıklığı $8,31\pm2,8$ 'den $6,86\pm1,9$ 'a azalmıştır ($p=0,006$). Gece idrar sıklığı $1,88\pm1,24$ 'ten $1,44\pm0,72$ 'ye azalmıştır ($p=0,034$). İdrar kaçırma sıklığı ise ortalama günlük $3,381\pm3,1$ 'den $1,110\pm1,79$ 'a azalmıştır ($p=0,008$). Tolterodin grubunda ise idrar yapma sıklığı $8,95\pm4$ 'ten $6,85\pm2,4$ 'e azalmıştır ($p<0,001$). Gece idrar sıklığı $2,29\pm1,49$ 'ten $1,46\pm0,92$ 'ye azalmıştır ($p=0,002$). İdrar kaçırma sıklığı ise ortalama günlük $3,737\pm6,4$ 'den $0,774\pm1,39$ 'a azalmıştır ($p=0,035$).
9. Pelvik taban kas gücü değişimi vajinal kon grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü. Tedavi öncesinde ortalama 2,68 iken tedavi sonrasında 3,38'e yükseldiği bulundu ($p=0,003$).

ÖZET

Aşırı aktif mesane sendromu tedavisinde antikolinerjikler ile ağırlıklı vajinal koniler ile yaptırılan pelvik taban kas egzersizlerinin etkisinin karşılaştırılması

Biz yaptığımız bu çalışma ile ürojinekoloji polikliniğimizde AAMS tanısı konan hastalarda antikolinejik tedavi ile ağırlıklı vajinal koniler aracılığı ile yapılan pelvik taban egzersizlerinin AAMS tedavisindeki etkisini karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışmaya Temmuz 2008 – Ocak 2010 tarihleri arasında ürojinekoloji polikliniğimize başvuran hastalardan öykü, fizik muayene, idrar günlüğü, 24 saatlik pet testi, ürodinami testleri yapılan ve AAMS tanısı konan 39 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba vajinal kon ile pelvik taban kas egzersizleri yaptırıldı, diğer gruba ise tolterodin verildi. Randomizasyon sonrasında vajinal kon grubunda 19, tolterodin grubunda 20 hasta mevcuttu. Her iki grup arasında demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 8 haftalık tedavi sonrasında ürojinekolojik muayeneleri, idrar günlükleri, 24 saatlik pet testi ve ürodinami testleri tekrarlanan hastaların idrara sıkışma süresi, yapılan idrar volümü açısından tedavi öncesine göre anlamlı bir iyileşme gözlenmezken; 24 saatlik pet testinde iki grupta da anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. (Sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,001$) Tedavi süresince tutmaları istenen idrar günlüğünde günlük idrar sıklığı, gece idrar sıklığı ve idrar kaçırma sıklığı açısından her iki grupta da anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Sorgulama formları değerlendirildiğinde vajinal kon kullanan hastaların IIQ-7, Wagner ve AAM-V8, tolterodin alan hastaların ise IIQ-7, UDI-6 ve AAM-V8 formlarında şikayetleri ile ilgili anlamlı bir düzelme gözlemledik. Oysa ürodinamik testde DAA oranlarındaki azalma, ilk idrar hissindeki ve maksimum vezikal basınçtaki artma vajinal kon grubunda anlamlı iken diğer parametreler açısından değişim iki grupta da saptanmadı.

Daha önceki çalışmalarda pelvik taban kas egzersizlerinin ve antikolinerjiklerin AAMS tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Biz ise çalışmamızda AAMS hastalarında ilk basamak tedavi olarak pelvik taban kas egzersizlerinden biri olan vajinal kon uygulamasının AAMS tedavisinde etkinliği kabul görmüş antikolinerjikler kadar etkili olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: Aşırı aktif mesane; Vajinal kon; Tolterodin;

SUMMARY

To Compare Effect Of Anticholinergic Agents And Pelvic Floor Muscle Training With Vaginal Cones In Treatment Of Overactive Bladder Syndrom

The aim of study were compared the efficacy anticholinergic treatment and pelvic floor muscle training with vaginal cones in patients who diagnosed OAB.

Between July 2008 and January 2010, this study were enrolled 39 women who admitted to our urogynecology clinic and diagnosed OAB with symptoms, physical examination, urinary diary, 24-hour pad test, urodynamic testing, patients were divided into two groups randomly. A group of vaginal cones mediated pelvic floor muscle excercises were performed while the other group were given tolterodine after randomization there were 19 patients in vaginal cone group and 20 patients in tolterodine group. demographic characteristics did not statistically differences between two groups. After 8 weeks of treatment patients reevaluated with urogynecologic examinations, urinary diaries, urodynamic testing and repeated 24-hour pad test the ürine. The urine volumes, time compressed into urine of patients observed no significant improvement compared to before treatment. 24-hour pad test showed a significant improvement in both groups similar to patients frequency, nocturia, incontinence when maintained thought during treatment patients urinary diaries were evaluated. Significant difference was found after treatment patients complaints when evaluated quastionnare forms of vaginal cones group IIQ-7, Wagner, OAB-V8; quastionnare forms of tolterodine group IIQ-7, UDI-6, OAB-V8. Whereas decrease in DAA ration at urodynamic test, increase in initial miction sense and maximum vezical pressure was signficant in vaginal cones group; in contrast no changes was observed in both groups concerning other parameters. In previous studies was shown to be effective pelvic floor muscle excercises and anticholinergics in the treatment of OAB. In our study, we have demonstrated that one of the pelvic floor training with vaginal cones can be effective as anticholinergic activity which preffered first step treatment of OAB.

Key Words: Overactive bladder; Vaginal cone; Tolterodine

KAYNAKLAR

1. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of the overactive bladder and how are they managed? A population based study. BJU Int 2001;87: 760–6.
2. Wein A, Rackley R. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. J Urol. 2006;175: S5-S10.
3. C.De Groat W. The urothelium in overactive bladder: passive by stander or active participant? Urol. 2004;64(6 supp 1):7-11.
4. K. BØ and L.C.M.Berghmans Nonpharmacologic treatment for bladder-pelvic floor exercises; Urology 55 (Supplement 5A), Mayıs 2000
5. Ahmed Shafik ,Ali A Shafik Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises World J Urol (2003) 20: 370–377
6. Artibani W, Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder Urology, 1997
7. Herbison P, Mantle J, Dean N Weighted vaginal cones for urinary incontinence (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2002 ;(1):CD002114.
8. Alex C. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. Urology 2004; 63:61-66
9. Kristen Hesch, PharmD Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review Proc (Bayl Univ Med Cent) 2007;20(3):307–314
10. Roger Dmochowski et al: The clinical efficacy of tolterodine extended-release is maintained for 24 h in patients with overactive bladder: BJU international,2007; 100, 107-110
11. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults (Review) Cochrane Database of systematic Reviews 2005, Issue 3
12. Paul Abrams and Karl-Erik Andersson Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder, BJU International 2007; 100,987–1006
13. Gorsling JA,Dixon JS,Critchley HOD,et al A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles.Br J Urol 1981;53:35-41

14. Olsen KP,Walter S,Hald T Anterior bladder suspension defects in the female ;radiological classification with urodynamic evaluation.Anatomically corrective operations.Acta Obstet Gynecol 1980;59:535
15. Huisman AB:Aspects on the anatomy of the female urethra with special relation to urinary incontinence Contrib Gynecol Obstet 1983 10:1-31
16. Versi E,Cordozo LD,Studd JWW,Brincat M,O'Dowd TM,Cooper DJ.Internal urinary sphincter in maintenance of female continence,Br Med J 1986;292:166
17. Richardson AC,Edmonds PB,Williams NL. Treatment of stres urinary incontinence due to paravaginal faysal defect. Obstet gynecol 1981;57:357-62
18. Walters,Mark D,Karram Mickey M.Neurophysiology of the lower urinary tract Clinical Urogynecol 1993;2:17-19
19. Walters,Mark D,Karram Mickey M.Neurophysiology of the lower urinary tract Clinical Urogynecol 1993;2:20-21
20. Abrams P,Blaivas JG,Stanton SL,et al :The standardization of terminology lower tract function ,Scand J Urol Nephrol 1988;114:5 idrar inkontinansı
21. Haldun Güner, Tuncay Nas, Stress Incontinence And Diagnosis In Women, T Klin J Gynecol Obst 1995. 5
22. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, Dmochowski R, van Kerrebroeck P, Sand P; International Continence Society. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate.Neurourol Urodyn. 2009;28(4):287.
23. Peggy Norton, Linda Brubaker, Urinary incontinence in women, Lancet 2006; 367: 57–67
24. Samih al-Hayek, Abrams P., the standardization of etrminology of lower urinary tract function recommended by the ICS 2002
25. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61 : 37–49
26. R.M. Freeman MD, O.A. Adekanmi; Overactive bladder, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2005;Vol. 19, No. 6, pp. 829–841
27. De Groat WC. Urology. 1997;50(suppl 6A):36-52
28. Miller J, Hoffman E. The causes and consequences of overactive bladder. J Womens Health (Larchmt). 2006 Apr;15(3):251-60.

29. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001; 358:401-403.
30. Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG: the effect of genital prolapse on voiding. *J Urol.* 1999;161:581-6
31. Raymond T. Foster, Sr, MD, MS; Matthew D. Barber, MD, MHS; Marie Fidela R. Parasio, MD; Mark D. Walters, MD; Alison C. Weidner, MD; Cindy L. Amundsen, MD, A prospective assessment of overactive bladder symptoms in a cohort of elderly women who underwent transvaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse; *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:82.e1-82.e4.
32. O. Lekskulchai, H. P. Dietz, Detrusor wall thickness as a test for detrusor overactivity in women; *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 535–539
33. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW; Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327-36.
34. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, LeBlanc K, Piancentini A, Stewart WF, Corey R, Zhou SZ, Hunt TL. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology.* 2003 Jun;61(6):1123-8.
35. Van der Vaart CH, de Leeuw JR, Roovers JP, et al: The effect of urinary incontinence and overactive bladder symptoms on quality of life in young women. *BJU Int* 2002; 90: 544–549.
36. Kim et al. Overactive bladder and sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 28:2004
37. Brown, J., Vittinghoff, E., Wyman, J., Stone, KL., Nevitt, MC., Ensrud, KE, et al. (2000) Urinary Incontinence: does it increase risk for falls and fracture? *Journal of American Geriatrics Society* 48:721-72
38. Abrams P, Andersson KE, Brubaker L, *et al.* Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al., editors. *Incontinence. 3rd International Consultation on Incontinence.* Paris: Health Publication Ltd.; 2005. pp. 1589-1630
39. Martin JL, Williams KS, Sutton AJ, Abrams KR, Assassa RP. Systematic review and meta-analysis of methods of diagnostic assessment for urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(7):674-83; discussion 684. Review.

40. Fritel X, Fauconnier A, Bader G, Cosson M, Debodinance P, Deffieux X, Denys P, Dompeyre P, Faltin D, Fatton B, Haab F, Hermieux JF, Kerdraon J, Mares P, Mellier G, Michel-Laaengh N, Nadeau C, Robain G, de Tayrac R, Jacquetin B. Diagnosis and management of adult female stress urinary incontinence: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; (2010) Mar 15
41. R. O'Sullivan, E. Karantanis, T.L. Stevermuer, W. Allen, K.H. Moore, Definition of mild, moderate and severe incontinence on the 24-hour pad test; *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* August 2004, Vol. 111, pp. 859–862
42. Lynch CM, Aronoff CK. Reproducibility of grading scales of pelvic muscle strength: standard versus tampon scale. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003 Oct;14(4):288-90; discussion 290. Epub 2003 Aug 26.
43. Adams C, Frahm J: Genitourinary system. In saunders manuel of physical therapy practice. WB Saunders Company, Philadelphia 459-504, 1995.
44. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(1):129-33.
45. Cam C, Sancak P, Karahan N, Sancak A, Celik C, Karateke A. Validation of the short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12) in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Sep;146(1):104-7. Epub 2009 Jul 1
46. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, Kurth H, Abrams P. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res.* 2002 Sep;11(6):563-74.
47. Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K: Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response. *BJU Int.* 2003;92:415-7
48. Flisser AJ, Blaivas JG. Role of cystometry in evaluating patients with overactive bladder. *Urology.* 2002 Nov;60(5 Suppl 1):33-42; discussion 42.

49. Abrams P,Cardozo L,Khoury S,Wein A:Incontinence.In: The Third WHO International Consultation on Incontinence. Health Publications, 2005b
50. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, Candib D. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Dec 16;280(23):1995-2000.
51. Mel Lauti & Peter Herbison & Jean Hay-Smith &Gaye Ellis & Don Wilson, Anticholinergic drugs, bladder retraining and their combination for urge urinary incontinence: a pilot randomised trial; Int Urogynecol J (2008) 19:1533–1543
52. Burgio KL. Current perspectives on management of urgency using bladder and behavioral training. J Am Acad Nurse Pract 2004; 16 (10 Suppl):4-7.
53. Wilson PD, Berghmans B, Hagen S: Adult consevative management. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence. Paris, Healty Publications Ltd,2005
54. Campbell JD, Gries KS, Watanabe JH, Ravelo A, Dmochowski RR, Sullivan SD. Treatment success for overactive bladder with urinary urge incontinence refractory to oral antimuscarinics: a review of published evidence. BMC Urol. 2009 Nov 20;9:18
55. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. Urology 1997;50(6A Suppl):36-52; discussion 53-6.
56. Morrison JFB. The excitability of the micturition reflex. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 1995;29(Suppl 175):21–25.
57. Ingeborg Hoff Brækken, MSc, PT, Memona Majida, Marie Ellström Engh, PhD, and Kari Bø, PhD, Morphological Changes After Pelvic Floor Muscle Training Measured by 3-Dimensional Ultrasonography A Randomized Controlled Trial; Obstetrics & Gynecology Vol. 115, No. 2, Part 1, February 2010
58. Jin Ho Choe & Myung-Soo Choo & Kyu-Sung Lee; Symptom change in women with overactive bladder after extracorporeal magnetic stimulation: a prospective trial; Int Urogynecol J (2007) 18:875–88
59. Petra J. Voorham–Van Der Zalm, Rob C.M. Pelger, Anne M. Stiggelbout, Henk W. Elzevier And Guus A.B. Lycklama À Nijeholt, Effects of magnetic stimulation in the treatment of pelvic floor dysfunction 2 0 0 6 B J U International ; 9 7 , 10 3 5 – 10 3 8

60. Castro RA, Arruda RM, Zanetti MR, Santos PD, Sartori MG, Girão MJ. Single-blind, randomized, controlled trial of pelvic floor muscle training, electrical stimulation, vaginal cones, and no active treatment in the management of stress urinary incontinence. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Aug;63(4):465-72.
61. Williams KS, Assassa RP, Gillies CL, Abrams KR, Turner DA, Shaw C, Haslam J, Mayne C, McGrother CW; Leicestershire MRC Incontinence Study Team. A randomized controlled trial of the effectiveness of pelvic floor therapies for urodynamic stress and mixed incontinence. *BJU Int*. 2006 Nov;98(5):1043-50.
62. Peattie AB, Plevnik S, Stanton SL. 1988. Vaginal cones: a conservative method of treating genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 95:1049-53.
63. *Yonsei Med J*. 2004 Oct 31;45(5):879-84. A randomized prospective study comparing new vaginal cone and FES-Biofeedback. Seo JT, Yoon H, Kim YH.
64. Joseph G. Ouslander, M.D. Management of Overactive Bladder; *NEJM* 2004;350:8
65. Hashim Hashim , Paul Abrams, Treatment of overactive bladder syndrome and detrusor overactivity; *Reviews in Gynaecological Practice* 5 (2005) 243–250
66. Ling-Hong Tseng, Alex C. Wang, Yao-Lung Chang, Yung-Kuei Soong, L. Keith Lloyd, and Yet-Jane Ko; Randomized Comparison of Tolterodine With Vaginal Estrogen Cream Versus Tolterodine Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Overactive Bladder Syndrome; *Neurourology and Urodynamics* 28:47–51 (2009)
67. Cardozo L, Chapple CR, Tooze-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, Strösser W, Ballering-Brühl B, Schäfer M. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int*. 2000 Apr;85(6):659-64.
68. Staskin DR, Cardozo L. Baseline incontinence severity is predictive of the percentage of patients continent after receiving once-daily trospium chloride extended release. *Int J Clin Pract*. 2009 Jun;63(6):973-6.
69. M. Halaska. G. Ralph .A. Wiedemann .G. Primus, B. Ballering-Brühl .K. Höfner U. Jonas, Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability; *World J Urol* (2003) 20: 392–399

70. Zinner N, Noe L, Rasouliyan L, Marshall T, Seifeldin R. Impact of solifenacin on resource utilization, work productivity and health utility in overactive bladder patients switching from tolterodine ER. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jun;24(6):1583-91. Epub 2008 Apr 17.
71. Freeman R, Hill S, Millard R, Slack M, Sutherst J; Reduced perception of urgency in treatment of overactive bladder with extended-release tolterodine. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;102(3):605-11.
72. Eric S. Rovner, Raymond Rackley, Victor W. Nitti, Joseph T. Wang, and Zhonghong Guan, Tolterodine Extended Release Is Efficacious in Continent and Incontinent Subjects with Overactive Bladder; *UROLOGY* 72: 488 – 493, 2008.
73. Philip Van Kerrebroeck, Karl Kreder, Udo Jonas, Norm Zinner, And Alan Wein, Tolterodine Once-Daily: Superior Efficacy And Tolerability In The Treatment Of The Overactive Bladder; *Urology* 57: 414–421, 2001
74. T. L. Griebeling, S. R. Kraus, H. E. Richter, D. B. Glasser, M. Carlsson; Tolterodine extended release is well tolerated in older subjects; *Int J Clin Pract*, August 2009, 63, 8, 1198–1204
75. Stefano Salvatore & Maurizio Serati & G. Alessandro Digesu & Paola Triacca & Stefano Uccella & Vik Khullar & PierFrancesco Bolis, Efficacy of tolterodine in relation to different urodynamic findings of detrusor overactivity; *Int Urogynecol J* (2008) 19:701–704
76. Christopher R. Chapple, Philip E. Van Kerrebroeck, Klaus-Peter Jünemann, Joseph T. Wang and Marina Brodsky Comparison of fesoterodine and tolterodine in patients with overactive bladder; 2008 *BJU International*; 102, 1128-1132
77. J.-J. Wyndaele,¹ E. R. Goldfischer,² J. D. Morrow,³ J. Gong,³ L.-J. Tseng,³ Z. Guan,³ M.-S. Choo⁴ Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study *Int J Clin Pract*, April 2009, 63, 4, 560–567
78. Dwyer P, Kelleher C, Young J, Haab F, Lheritier K, Ariely R, Ebinger U. Long-term benefits of darifenacin treatment for patient quality of life: results from a 2-year extension study. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):540-7.
79. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol.* 2004 pr;45(4):420-9; discussion 429. Review.

80. Chapple C, Steers W, Norton P, Millard R, Kralidis G, Glavind K, Abrams P. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int.* 2005 May;95(7):993-1001.
81. Chapple CR, Araño P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):71-7. Erratum in: *BJU Int.* 2004 May;93(7):1135.
82. Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1919-24.
83. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, Roach M, Miklos J, Saltzstein D, Boone T, Staskin DR, Albrecht D; Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc.* 2001 Apr;76(4):358-63.
84. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Höfner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int.* 1999 Oct;84(6):646-51.
85. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004 Dec;56(4):581-631.
86. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol.* 1999 Jul;162(1):3-11.
87. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990 Jan;71(1):24-6.
88. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for

- refractory overactive bladder. *J Urol*. 2009 Jun;181(6):2608-15. Epub 2009 Apr 16.
89. Daneshgari F. Applications of neuromodulation of the lower urinary tract in female urology. *Int Braz J Urol*. 2006 May-Jun;32(3):262-72. Review.
 90. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, Kerdraon J. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2210-5.
 91. Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, Siegel SW, Tate SB, Jarnagin BK, Rosenblatt PL, Feagins BA. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):1055-61. Epub 2009 Jul 18.
 92. Madersbacher H. Denervation techniques. *BJU Int* 2000; 85(supplement 3): 1–6.
 93. Edlund C, Pecker R & Fall M. Clam ileocystoplasty: successful treatment of severe bladder overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(3): 190–195.
 94. Swami KS, Feneley RC, Hammonds JC & Abrams P. Detrusor myectomy for detrusor overactivity: a minimum 1-year follow-up. *Br J Urol* 1998; 81(1): 68–72.
 95. Castro RA, Arruda RM, Zanetti MR, Santos PD, Sartori MG, Girão MJ. Single-blind, randomized, controlled trial of pelvic floor muscle training, electrical stimulation, vaginal cones, and no active treatment in the management of stress urinary incontinence. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Aug;63(4):465-72.
 96. *Yonsei Med J*. 2004 Oct 31;45(5):879-84. A randomized prospective study comparing new vaginal cone and FES-Biofeedback. Seo JT, Yoon H, Kim YH.
 97. Megan O. Schimpf & David M. O'Sullivan & Christine A. LaSala & Paul K. Tulikangas, Anterior vaginal wall prolapse and voiding dysfunction in urogynecology patients; *Int Urogynecol J* (2007) 18:721–725
 98. El-Azab AS, Abd-Elsayed AA, Imam HM. Patient reported and anatomical outcomes after surgery for pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(3):219-24.
 99. Nygaard I, Kreder K, Lepic M, et al: Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge, and mixed incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 174: 120–125, 1996.

100. Flynn L, Cell P, and Luisi E: Effectiveness of pelvic muscle exercises in reducing urge incontinence among community residing elders. *J Gerontol Nurs* 20: 23–27, 1994.
101. Kathryn L. Burgio, Patricia S. Goode, Julie L. Locher, Mary G. Umlauf, David L. Roth, Holly E. Richter, R. Edward Varner, L. Keith Lloyd, Behavioral Training With and Without Biofeedback in the Treatment of Urge Incontinence in Older Women A Randomized Controlled Trial; *JAMA*, November 13, 2002—Vol 288, No. 18
102. James G. Malone-Lee And Salah Al-Buheissi; Does Urodynamic Verification Of Overactive Bladder Determine Treatment Success? Results From A Randomized Placebo-Controlled Study; 2009 *BJU International* 103,931-937
103. Cheryn Song, Jun Tag Park, Kyeong Ok Heo, Kyu Sung Lee, Myung-Soo Choo; Effects of Bladder Training and/or Tolterodine in Female Patients with Overactive Bladder Syndrome: A Prospective, Randomized Study; *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1060-3
104. M. P. FitzGerald & G. Lemack & T. Wheeler & H. J. Litman; Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy; *Int Urogynecol J* (2008) 19: 1545–1550
105. R.J. Millard Clinical Efficacy of Tolterodine With or Without a Simplified Pelvic Floor Exercise Regimen; *Neurourology and Urodynamics* 2004;23:48-53
106. Mattiasson A. 2001. Simplified bladder training augments tolterodine treatment in overactive bladder patients. *Neurourol Urodyn* 20:403 - 4.
107. Raquel M. Arruda & Rodrigo A. Castro Gabriela C. Sousa & Marair G. F. Sartori & Edmund C. Baracat & Manoel J. B. C. Girao; Prospective randomized comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women; *International Urogynecology Journal* 2008
108. Kathryn L. Burgio, PhD; Julie L. Locher, MA; Patricia S. Goode, MD; J. Michael Hardin, PhD; B. Joan McDowell, PhD, CRNP; Marianne Dombrowski, DO; Dorothy Candib, MD; Behavioral vs Drug Treatment for Urge Urinary Incontinence in Older Women A Randomized Controlled Trial; *JAMA*. 1998;280:1995-2000
109. Raquel M. Arruda & Rodrigo A. Castro Gabriela C. Sousa & Marair G. F. Sartori & Edmund C. Baracat & Manoel J. B. C. Girao; Prospective randomized

comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women; International Urogynecology Journal 2008

- 110.Dumoulin C, Hay Smith J,Pelvic muscle floor training versus no treatment for urinary incontinence in woman, A Cochrane systematic review; Eura Medicophys 2007;43
- 111.Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1)