



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ

AşIRI AKTİF MESANE OLGULARINDAKİ MİRABEGRON VE
TOLTERODİN KULLANIMININ ETKİNLİK VE YAN
ETKİLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak Köseoğlu
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ

AşIRI AKTİF MESANE OLGULARINDAKİ MİRABEGRON VE
TOLTERODİN KULLANIMININ ETKİNLİK VE YAN
ETKİLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak Köseoğlu

TEZ DANIşMANI

Prof. Dr. Özer Güzel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, her konuda sınırsız desteğini ve güler yüzünü asla esirgemeyen, sorularıma bıkmadan, usanmadan cevap veren, asistan eğitimini hakkıyla veren tez danışman hocam Prof. Dr. Özer Güzel'e; Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki ilk günüm ilk vizitimden beri ilgi ve alakasını üzerimden hiçbir zaman ayırmayan, sadece çalışma hayatımda değil sosyal hayatımda da farklı bir yeri olan, kişisel ve akademik anlamda ufku mu genişleten, her konuda yol gösterici olan ve kendimi geliştirmem için beni sürekli destekleyen sayın hocam Prof. Dr. Altuğ Tuncel'e; cerrahisinden büyük keyif alarak izlediğim, bilgisi ve hasta yaklaşımı ile bana büyük kazanım sağlayan hocam Prof. Dr. Cüneyt Özden'e; farklı bakış açıları kazanmamda büyük katkısı olan ve ilk girdiğim vakadan başlayarak cerrahisinden çok etkilendiğim Prof. Dr. Yılmaz Aslan'a; yeri bende çok ayrı olan, bana sadece hocalık değil aynı zamanda abilik yapmış olan Prof. Dr. Melih Balcı'ya; eğitimimde büyük katkıları olan, çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hocalarım, Prof. Dr. Ali Memiş'e, Prof. Dr. Alp Özgür Akdemir'e, Prof. Dr. Cevdet Serkan Gökkaya'ya, Doç. Dr. Süleyman Bulut'a, Doç. Dr. Binhan Kağan Aktaş'a; tanıştığımız ilk günden bu yana hem akademik anlamda hem de kliniğimizde bize kol kanat germede desteğini hiç esirgemeyen Op. Dr. Tanju Keten'e; akademik ve cerrahi katkıları yanında güler yüzleri ile her zaman pozitif enerji saçan Doç. Dr. Yalçın Kızıllıkan'a, Op. Dr. Ünsal Eroğlu'na; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'ne taşınmamız sonrası asistanı olduğum ve kısa süre de olsa kendileri ile çalışma şansını yakaladığım hocalarım Prof. Dr. Ercan Yeni'ye, Prof. Dr. Öner Odabaş'a, Prof. Dr. Rüştü Cankon Germiyanoglu ve diğer tüm hocalarıma eğitimime ve hayatıma kattıkları her şey için teşekkür ederim.

Birçok bilginin, ilk deneyimlerin kıdemlilerden öğrenildiği her cerrahi klinikte olduğu gibi, bana büyük katkıları olan abilerim Op. Dr. Ahmet Asfuroğlu'na, Op. Dr. Şahin Paşalı'ya teşekkür ederim. Kliniğin en kıdemli asistanı olduğu ilk dönemde başta serviste olmak üzere tüm departmanlarda acemiliğimi çekmiş olan canım abim Op. Dr. İbrahim Can Aykanat'a; kendisiyle olan ortak yanlarımız ve destekleri ile hep hatırlayacağım abim Op. Dr. Samet Şenel'e; Ankara'ya daha adım atmadan başlayan ve hala devam eden kılavuzluğu ile üzerimde çok emeği olan Op.

Dr. Şeref Coşer'e; klinikteki zor zamanlarımda başımı çevirdiğimde hep yanımda olan abim Op. Dr. Doruk Demirel'e, tüm sabrı ile ilk günden bu yana tüm bildiklerini aktaran hala başım sıkıştığında aradığım Op. Dr. Ali Yasin Özercan'a, kendilerini öz kardeş kadar sevdiğim can dostlarım, asistan kardeşlerim, Dr. Ferhat Çelikkaleli'ye, Dr. Serdar Başboğa'ya, Dr. Hüseyin Gültekin'e, Dr. Ahmet Burak Yılmaz'a, Dr. Koray Tatlıcı'ya, Dr. Serkan Özen'e, Dr. Ömer Buğrahan Özergin'e, Dr. Murat Buğra Çolak'a, Dr. Yunus Cenk Güngör'e ve can dostum Op. Dr. Halil Demirçakan'a teşekkür ederim.

Hastanedeki ilk günümünden itibaren her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen servis, ameliyathane ve diğer tüm departman hemşirelerimize, personelimize, sekreterlerimize teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın çok başlarından beri desteğini hiç esirgemeyen, tez sürecinde de istatistik değerlendirme konusunda yardımına koşan ve nazımı çeken canım ablam Doç. Dr. Nalan Gördeles Beşer'e teşekkür ederim.

Tanıdığım ilk günden bu yana her konuda sonsuz desteği ile aldığım tüm kararlarda yanımda olan, asistanlığımın en zor anlarını en iyi bilen ve her zaman beni motive eden canım eşim Uzm. Dr. Gamze Mutlucan Köseoğlu'na en büyük teşekkürü bir borç bilirim.

Tanıştığımız ilk andan beri beni kendi evlatları gibi gören ve destekleyen eşimin ailesine teşekkür ederim.

Hayatlarını beni bugünlere getirmeye adanmış, sayısız fedakârlık ile belki de bugünleri görmeyi en çok hak eden canım annem Mükerrrem Köseoğlu ve canım babam Ali Köseoğlu'na en özel teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın ilk günlerinden beri bana gösterdiği yol ve doğrular ile buralara gelmemde çok büyük pay sahibi olan canım abim Mehmet Köseoğlu'na, sevgili eşi Hacer Uysal Köseoğlu'na ve miniğimiz neşe kaynağımız Ekin Köseoğlu'na teşekkür ederim.

Ülkemizde bugün bu tezi yazabiliyor olmamda, bu eğitimi rahat koşullarda alabilmemde en büyük pay sahibi olan Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Burak Köseoğlu

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Mesane Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2.Aşırı Aktif Mesane Sendromu.....	3
2.2.1.Epidemiyoloji.....	4
2.2.2.Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	5
2.2.2.1.Artan afferent sinirsel mekanizmalar.....	5
2.2.2.2.Afferent sinyallerin anormal kontrol edilmesi ilgili mekanizmalar.....	6
2.2.2.3.Patofizyolojide diğer mekanizmalar	7
2.2.3.Risk Faktörleri	7
2.2.4.Tanısal Değerlendirme	8
2.2.4.1.Anamnez	8
2.2.4.2.Fizik muayene	9
2.2.4.3.Laboratuvar	9
2.2.4.4.Semptom sorgulama formları	10
2.2.4.5.Mesane günlüğü	12
2.2.4.6.Ürodinami	13
2.2.4.7.Görüntüleme ve post voiding rezidüel idrar miktarı.....	13
2.2.4.8.Ped testi	14
2.2.4.9.Üretrosistostopi	15
2.2.5.Tedavi	15
2.2.5.1.Konservatif tedaviler.....	15
2.2.5.1.1.Yaşam tarzı değişiklikleri	15

2.2.5.1.2.Davranış tedavileri	17
2.2.5.2. İlaç tedavileri	19
2.2.5.2.1.Antimuskarinik ilaçlar	19
2.2.5.2.2. β_3 reseptör agonistleri	25
2.2.5.2.3.Kombinasyon tedavileri	28
2.2.5.3.Cerrahi tedaviler	29
2.2.5.3.1. İntravezikal botulinum toksin uygulaması.....	30
2.2.5.3.2.Sakral sinir stimülasyonu	31
2.2.5.3.3.Augmentasyon sistoplasti ve detrüör miyektomi.....	33
2.2.5.3.4. Üriner diversiyonlar.....	34
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
4.BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇLAR.....	53
7.KAYNAKLAR.....	54
8.ÖZGEÇMİŞ	64
9.EKLER.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAM	Aşırı aktif mesane
AUA	American Urological Association
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
DAA	Detrüsör aşırı aktivitesi
DM	Diyabetes mellitus
EAU	European Association of Urology
HT	Hipertansiyon
ICIQ-UI SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire- Urinary Incontinence Short Form
MR	Manyetik rezonans
OAB-V8	Overactive Bladder Questionnaire Verb 8
PVR	Post voiding rezidü
STİK	Sıkışma tipi idrar kaçırma
USG	Ultrason görüntüleme
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskarinikler ve bazı özellikleri.....	21
Tablo 2.	Grupların yaş medyan değeri, vücut kitle indeksi ortalamaları, komorbidite verileri, tedavi öncesi ve sonrası Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları.....	37
Tablo 3.	Grup 1 ve grup 2'nin tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları, mesane günlüğü verileri ve bunların karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.	Grup 1 ve grup 2'nin tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları ile mesane günlüğü verilerinin vücut kitle indeksine göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 5.	Grup 3 ve grup 4'ün tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları, mesane günlüğü verileri ve bulguların karşılaştırılması.....	40
Tablo 6.	Grup 3 ve grup 4'ün tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları ile mesane günlüğü verilerinin vücut kitle indeksine göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 7.	Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi, tedavi 4.haftası ve 12. haftası post voiding rezidü idrar ölçümü, mini mental durum testi karşılaştırmaları.....	42
Tablo 8.	Grup 3 ve grup 4'ün tedavi öncesi, tedavi 4.haftası ve 12. haftası post voiding rezidü idrar ölçümü, mini mental durum testi karşılaştırmaları.....	43
Tablo 9.	Hastalarda tedavi sonrası yan etkilerin görülme sıklığının karşılaştırılması.....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	OAB-V8 Türkçe form	10
Şekil 2:	ICIQ-SF Türkçe form	11
Şekil 3:	Mesane günlüğü	12



ÖZET

Giriş: Aşırı aktif mesane sendromu tanısı almış kadın hastalarda mirabegron ve tolterodinin etkinliğinin ve yan etki profilinin karşılaştırılması; bu tedavilerin bir grubundan fayda görmeyen hastalarda diğer ilaç grubuna geçilmesinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran aşırı aktif mesane tanılı toplam 140 hasta değerlendirildi. Hastalar 4 grupta incelendi. Mirabegron 50 mg tedavisi başlanan 50 hasta grup 1, tolterodin 4 mg uzun salınlımlı form tedavisi başlanan 50 hasta grup 2 olarak sınıflandı. Tolterodin 4 mg tedavisinden fayda görmeyen 20 hastaya mirabegron başlandı ve grup 3 olarak sınıflandı. Mirabegron 50 mg tedavisinden fayda görmeyen 20 hastaya ise tolterodin başlandı ve bu hastalar grup 4'e alındı. Gruplar OAB-V8 sorgulama formu, mesane günlüğü verileri ve yan etki profilleri dikkate alınarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın ortalama yaşı $58,42 \pm 16,91$ yıl idi. Gruplar arasında tedavi öncesi verileri açısından anlamlı fark izlenmedi. Tüm gruplarda OAB-V8 total skoru başlangıca göre tedavi sonunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Grup 2'deki hastaların OAB-V8 total skoru düşüşü tedavi sonunda grup 1'den anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,001$). Ani sıkışma hissi atağı sayısı grup 2'de anlamlı olarak tedavi sonunda daha düşük bulundu ($p=0,02$). Grup 3 ve grup 4'teki hastaların tedavi etkinlik verileri açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'deki hastalarda ağız kuruluğu grup 1'e göre daha fazla izlenirken ($p=0,024$) diğer yan etkiler açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Tolterodin OAB-V8 total skoru azaltma ve ani sıkışma hissi atağında mirabegrondan daha etkili olurken daha fazla ağız kuruluğuna yol açmıştır. Almakta olduğu aşırı aktif mesane medikal tedavisinden fayda görmediği için ilaç değişikliği yapılan hastalar değişimden fayda görmüş ancak iki grup arasında etkinlik ve yan etki profili açısından bir farklılık gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, Mirabegron, Tolterodin

ABSTRACT

Introduction: It was aimed to compare the efficacy and side effect profile of mirabegron and tolterodine in female patients diagnosed with overactive bladder syndrome. At the same time, it was aimed to evaluate the efficacy of switching to another drug group in patients who did not benefit from one group of these treatments.

Materials and Methods: A total of 140 patients with a diagnosis of overactive bladder who applied to the urology outpatient clinic between January 2022 to August 2022 were evaluated retrospectively. The patients were examined in 4 groups. 50 patients who started mirabegron 50 mg treatment were classified as group 1, 50 patients who started tolterodin 4 mg extended-release form treatment were classified as group 2. Mirabegron was started in 20 patients who did not benefit from tolterodin 4 mg treatment and was classified as group 3. Tolterodin was started for 20 patients who did not benefit from Mirabegron 50 mg treatment and these patients were included in group 4. The groups were compared according to the OAB-V8 questionnaire, bladder diary data and side effect profiles.

Results: The mean age of the patients was 58.42 ± 16.91 years. There was no significant difference between the groups in terms of their pre-treatment data. The OAB-V8 total score was found to be significantly lower at the end of treatment in all groups compared to the beginning. The decrease in the OAB-V8 total score of patients in group 2 was found to be significantly higher than in group 1 at the end of treatment ($p=0.001$). The number of urgency episodes was found to be significantly lower at the end of treatment in group 2 ($p=0.02$). There was no statistically significant difference between the treatment efficacy data of patients in group 3 and group 4. Dry mouth was seen statistically significantly more in patients in group 2 than in group 1 ($p=0.024$). There was no difference between the groups in terms of other side effects.

Conclusion: Tolterodine was more effective than mirabegron in reducing the OAB-V8 total score and urgency episodes, while it led to more dry mouth. Since the overactive bladder could not benefit from medical therapy, no differences were

observed in terms of efficacy and side effect profile in patients who underwent drug switching.

Key words: Overactive bladder, Mirabegron, Tolterodine



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu, üriner sistem enfeksiyonu veya başka bariz bir patoloji olmadan ani sıkışma hissi, gündüz idrara çıkma sıklığında artış ve noktürinin gözlendiği; idrar kaçırmanın eşlik ettiği veya etmediği bir sendrom olarak tanımlanır (1). Ön planda mesanenin depolama fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir durumdur ve patofizyolojisi ile ilgili birçok hipotez bulunmaktadır.

Genel olarak AAM sendromu hayatı tehdit etmeyen ancak yaşam kalitesini bozan kronik bir semptom kompleksidir. Tedavide konservatif, medikal veya cerrahi yöntemler uygulanabilir. Medikal tedavide antimuskarinikler, β_3 reseptör agonistleri veya bu ikisinin kombinasyonu kullanılabilir. Tedavide kullanılan antimuskarinik ilaçlar ve β_3 reseptör agonisti mirabegrona cevapsızlık veya intolerasyon halinde ilaç değişikliği, doz değişikliği veya bu iki grup ilacın kombinasyonu gündeme gelmektedir.

Mirabegron, β_3 reseptör agonisti ilaç grubunun AAM tedavisi için ülkemizde lisans alan ilk ürünüdür. Mesane detrüör kasındaki β_3 reseptörlerin uyarılması sonucu detrüörde gevşeme olur ve mesane kapasitesindeki artış sayesinde depolama semptomları geriler.

Tolterodin, antimuskarinikler arasında yer alan tersiyer amin yapıdaki ilaçtır. Mesane detrüöründeki muskarinik reseptörleri inhibe ederek detrüör kasının gevşemesini ve mesane kapasitesinin artırılmasını sağlar. Bu sayede depolama semptomları geriler.

Çalışmamızın amacı, AAM sendromu tanısı almış kadın hastalara başlanan mirabegron veya tolterodinin etkinliğinin ve yan etki profilinin karşılaştırılmasıdır. Ayrıca almakta olduğu tedaviden fayda görmeyen hastalarda medikal tedavi grubunun değiştirilmesinin etkinliğinin ve gerekliliğinin karşılaştırılması da amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Mesane, idrarı depolama ve boşaltma fonksiyonu olan retroperitoneal bir organdır. Mesanenin iç yüzeyini ürotelyum denen epitel tabakası oluşturur. Ürotelyum altındaki konnektif dokuda, afferent sinir sonlanmaları yaygın şekilde bulunur. Ürotelyumun altında sırasıyla lamina propria, muskularis propria ve adventisya olmak üzere üç tabaka bulunur (2). Lamina propria, fibroelastik bir bağ dokudan oluşmakla birlikte kan damarları ve muskularis mukozayı oluşturan kasları içerir. Muskularis propria, iki tabaka longitudinal, bir tabaka sirküler düz kas demetlerinden oluşur ve mesanenin bu kas tabakasına detrüsör kası ismi verilir.

Detrüsör kasının sirküler kas lifleri mesane boynunda yoğunlaşarak internal üretral sfinkteri oluştururken longitudinal kas lifleri kadında eksternal üretral meatusa, erkekte prostatik üretra distaline kadar uzanarak eksternal üretral sfinkterin yapısına katılırlar. İnternal üretral sfinkter gerçek bir sfinkter yapısına sahip değildir ve istemsiz olarak çalışır. Eksternal üretral sfinkter ise istemli olarak çalışır ve somatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Mesane dolumu sırasında internal sfinkterin tonusu artar ve mesane maksimum dolum seviyesine gelene kadar idrarın üretraya geçişine engel olur.

Trigon, mesane tabanında üreter orifisleri ile mesane boynu arasında uzanan üçgen şeklindeki mesane bölümüdür. Trigonu detrüsör kas lifleri ile üreterlerin distalindeki kasların kalınlaşmaları oluşturur (3). Trigon, miksiyon sırasında detrüsörün kasılması ile kasılarak mesane boynu ile birlikte huni şeklinde bir yapı halini alır ve mesane boşaltılmasına yardımcı olur. Ayrıca bu kasılma ile üreterlerin boyu uzar ve idrarın üreterlere kaçışı engellenerek anti-reflü mekanizma sağlanmış olur.

Mesanenin temel fonksiyonları olan idrarı depolama ve boşaltma detrüsörün kasılma ve gevşemesi ile meydana gelir. Mesanenin dolum fazında artan idrar hacminin düşük basınçla depolanabilmesi mesane kompliyansı olarak adlandırılır (4).

Mesane kompliyansı, detrüör kasında dolum sırasında gerçekleşen gevşeme sayesinde olur. Depolama fazında mesane üzerinde sempatik sinir sistemi hakimdir ve hipogastrik sinirden salınan noradrenalin detrüör β reseptörleri üzerinde etkilidir. Mesanede baskın olan β reseptör tipi β_3 adrenerjik reseptördür. Depolama fazında idrarın düşük basınçla depolanabilmesi ve kontinansın sağlanabilmesi için β reseptör ile detrüör inhibisyonuna ek olarak mesane çıkımında kasılma da olması gereklidir. Mesane boynu ve prostatik üretrada bulunan α_1 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin ile uyarılması bu bölgedeki kaslarda kasılmaya neden olur ve mesane çıkım direnci oluşur (5). Ayrıca otonom sinir sistemine ek somatik olarak pudental sinirden salınan asetilkolin, eksternal üretral sfinkterdeki nikotinik reseptörleri uyarak mesane çıkım direncine katkıda bulunur (6).

Mesanenin boşaltma fazında ise detrüör kasılması ve mesane çıkım direncinin düşmesi ile idrarın üretraya atılması gerçekleşir. Boşaltma fazında parasempatik sinir sistemi baskındır. Parasempatik pelvik sinirden salınan asetilkolin mesane detrüör kasındaki muskarinik reseptörü uyarak detrüörün kasılmasını sağlar. Detrüörde sayıca baskın olan muskarinik reseptör M_2 olmasına rağmen daha etkin olan M_3 reseptör alt tipidir (7). Ayrıca asetilkolin mesane çıkım kaslarında da relaksasyona yol aarak mesane çıkım direncini düşürür.

Depolama fazı ile ilgili bozukluklar sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırma (STİK) gibi aşırı aktif mesane (AAM) sendromunda görülebilen alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) yol aar (8).

Boşaltma fazında mesane kasılması ile uyumlu olarak üretranın açılması ve miksiyonun gerçekleşmesi gerekir. Bu faz ile ilgili bozukluklarda idrar yaparken duraklama, idrar akım hızında azalma, rezidü idrar hissi, idrar yapmayı başlatmakta zorlanma ve idrar sonunda damlama gibi AÜSS gelişir.

2.2. AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU

Aşırı aktif mesane sendromu, üriner sistem enfeksiyonu veya başka bariz bir patoloji olmadan ani sıkışma hissi, gündüz idrara çıkma sıklığında artış ve noktürinin

gözlendiği; idrar kaçırmanın eşlik ettiği veya etmediği bir sendrom olarak tanımlanır (1). AAM sendromu, ön planda mesanenin depolama fonksiyonun bozulduğu bir durumdur. AAM sendromunun tüm semptomları hayat kalitesinin düşmesi ile ilişkilidir. Bu semptomlardan hayat kalitesini en negatif etkileyen ani sıkışma hissi ve ani sıkışma hissi ile idrar kaçırmadır (9).

Aşırı aktif mesane ile detrüsör aşırı aktivitesi (DAA) sıklıkla birbiriyle karıştırılan terimlerdir. Detrüsör aşırı aktivitesi, AAM sendromunun en yaygın ürodinamik bulgusu olmakla birlikte her AAM hastasında ürodinami bulgusu olarak DAA gözlenmeyebilir (8).

2.2.1. Epidemiyoloji

Aşırı aktif mesane epidemiyolojisi ile ilgili en geniş ölçekli çalışmada 19.165 hasta değerlendirilmiş ve AAM genel prevalansı %11,8 olarak bulunmuştur. Erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülmekte ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır (10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 5.204 hastayı içeren çalışmada ise genel prevalans %16,5 bulunmuştur. Kadınlarda STİK ile birlikte AAM görülmesi, STİK olmadan AAM görülmesine göre daha sıktır. Erkeklerde ise AAM hastalarında STİK eşlik etmesi; eşlik etmemesine göre daha nadir gözlenmiştir (11).

Türkiye'de AAM epidemiyolojisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde kadınlarda AAM prevalansı %20,7 bulunmuş ve AAM'si olan kadınların %55'inin idrar kaçırdığı tespit edilmiştir (12). Ayrıca bu çalışmada AAM'si olan hastaların olmayanlara göre daha yaşlı olduğu ve daha çok doğum yaptığı ortaya konmuştur. Vücut kitle indeksinin (VKİ), AAM için risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

2.2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Aşırı aktif mesane patofizyolojisinin mesane ve diğer alt üriner sistem yapılarının nöronal kontrolündeki çoklu faktörlere dayandığı düşünülmektedir. Bu nedenle AAM etiolojisinde birçok hipotez bulunmaktadır. AAM tanısı klinik semptomlara göre konur. AAM tanısı için oluşturulan hayvan modellerinde bu semptomlar değerlendirilemediğinden etiyojolojiyi aydınlatmak için yapılan birçok model daha çok detrüsör kasın aşırı çalışmasına odaklanmıştır (13). AAM ile DAA tam olarak aynı manaya gelmediğinden AAM etiyojijisi net olarak ortaya konamamıştır.

Aşırı aktif mesane patofizyolojisinde birçok faktör bulunmakla birlikte mesaneden anormal şekilde artan afferent sinyal aktivitesi ile bu sinyallerin santral sinir sisteminde kontrol edilme kapasitesinin azalmasına bağlı mekanizmalar ön plana çıkmaktadır (14). Artan afferent aktiviteye ilişkin ise baskın iki teori bulunur. Bunlar miyojenik teori ile ürotelyum temelli teoridir. Santral sinir sisteminde afferent sinyallerin kontrol edilme kapasitesinin azalmasına neden olarak serebrovasküler olaylar veya multiple skleroz gibi nörolojik hastalıklar sonucunda ortaya çıkan AAM bulguları ile spinal kord aksonal yollardaki hasarlanmaların ilkel mesane reflekslerine yol açması gösterilebilir. Benzer şekilde afferent sinyallerin yeterli inhibe edilememesi de mesane reflekslerine yol açarak DAA'ya neden olabilir.

2.2.2.1. Artan afferent sinirsel mekanizmalar:

a. Miyojenik teori: Detrüsör aşırı aktivitesinin, mesane düz kasının spontan uyarılabilmesi ve bu uyarılmanın mesanede yayılarak artması ile açıklanan teoridir (15). Bu teoriye göre mesane düz kasında gelişen bir kısmi denervasyon kas hücre zarının yüzeyel reseptörlerinde up-regülasyona ve hücre zarı aksiyon potansiyelinde değişikliklere neden olur. Bu durum kas hücresinin uyarılabilirliğini artırır. Ardından hücreler arası artmış bağlantılar sayesinde uyarılabilirlik diğer kas miyositlerine de aktarılarak mesane geneline yayılır. DAA olan hastalarda yapılan detrüsör biyopsilerinde normal mesane detrüsör biyopsilerine göre artmış hücreler arası bağlantı dikkati çekmiştir (16).

b. Ürotelyum temelli teori: Ürotelyum ve altındaki subürotelyal doku birbiriyle yakın ilişki halindeki entegre tabakalardır. Bu teoriye göre mekanik, osmotik, inflamatuvar ve kimyasal uyarılar ile ürotelyum hücre zarı reseptörlerinde ve membran kanallarında bazı iyon potansiyel değişiklikleri olur. Bu uyarılma afferent sinir sonlanmalarını da etkileyerek artmış afferent sinyaller olarak spinal korda iletilir (14). Ürotelyal hücreler asetilkolin, noradrenalin, bradikinin başta olmak üzere bazı nörotransmitterler için reseptör aktivitesi sergilerler. Ayrıca bu hücreler adenosin trifosfat, prostaglandinler, sinir büyüme faktörü, asetilkolin gibi afferentler üzerinde eksitator veya inhibitör etkili molekülleri serbest bırakabilirler. Artan bu afferent sinyaller idrar aciliyeti ve mesane doluluk hissi ile ilişkilidir.

Artan afferent sinirsel mekanizmalarla ilgili başka teoriler de mevcuttur. Bunlardan biri santral sinir sisteminin birbiriyle örtüşen seviyelerinde innervasyona sahip pelvik organlardan birinin afferentinin diğer organın innervasyonunu etkilemesidir. Bu duruma en iyi örnek torasik ve sakral pleksusu paylaşan mesane ve bağırsaklardır. AAM sendromuna sahip hastaların 1/3'ünde irritabl bağırsak sendromu görülmesi bunu desteklemektedir (17).

2.2.2.2. Afferent sinyallerin anormal kontrol edilmesi ilgili mekanizmalar:

Normal işeme döngüsü sırasında mesaneden santral sinir sistemine işlenmek üzere sürekli ağrı, kimyasal duyarlılık gibi afferent sinyaller ulaşır. Santral sinir sistemi gerekli olmayan bazı mesane afferent sinyallerini baskılamak ve modüle etmekle görevlidir. Eğer bu görev hastalık veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle yerine getirilemezse bu sinyaller idrar yapma aciliyeti gibi algılanabilir. Beyin hasarı sonucu suprapontin inhibisyonun ortadan kalkması ile DAA'nın görülmesi buna bir örnektir. Serebrovasküler olaylar veya multiple skleroz gibi nörolojik hastalıklar sonucunda ortaya çıkan AAM bulguları da bunun klinik yansıması olarak gösterilebilir.

Afferent sinyallerin anormal kontrolüne yol açabilecek bir başka durum spinal kord aksonal yolaklardaki hasarlanmalardır. Sakral seviye üzerindeki hasar

spinal işeme refleksinin periferik afferenti olan miyelinsiz C liflerinin inhibe edilememesi ile sonuçlanır ve DAA oluşur. Mesanede miyelinsiz C lifleri dışında mesane duvar geriliminin afferent duyusunu taşıyan miyelinli A-delta lifleri de bulunmaktadır. A-delta lifleri normalde mesanenin yüksek doluluk oranları ile uyarılır. Spinal hasar durumunda daha mekanosensitif hale gelen miyelinli A-delta lifleri düşük mesane basınçlarında da uyarılabilir ve istemsiz detrüsör kasılmalarına neden olabilir (18).

2.2.2.3. Patofizyolojide diğer mekanizmalar:

Aşırı aktif mesane bulgularının ortaya çıkmasında bahsedilen faktörlerin dışında mesane ile ilgili başka faktörlerin de katkısı olabilir. Ateroskleroz veya arteriyel obstrüksiyon; mesane epitelinde, detrüsörde veya sinir hücrelerinde iskemi ve reperfüzyon hasarı yaparak hipoksi ve oksidatif stres yoluyla zarar verebilir (19). Kronik inflamasyonun kanıtı olarak idrar ve kan örneklerinde artan kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri AAM gelişimindeki pro-inflamatuar sürece işaret eder.

Patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen bir diğer etken pelvik taban fonksiyon kaybıdır. Pelvik taban kaslarının güçlendirilmesi veya uyarılması, intraüretal basıncı artırıp pudental sinir yoluyla refleks sempatik deşarj sağlayarak mesane detrüsör inhibisyonuna yol açar. Bu “istemli idrar engelleme refleksi” olarak adlandırılır (20). AAM tedavisinde uygulanabilen pelvik taban kas egzersizleri ile sakral sinir nöromodulasyonu bu teori üzerine kuruludur.

2.2.3. Risk Faktörleri

Aşırı aktif mesane risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve obezite, doğum sayısı, etnik köken, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı, metabolik sendrom varlığı gibi durumlar bulunur. Aşırı aktif mesane risk faktörlerinin değerlendirildiği en geniş ölçekli meta-analize göre 14 risk faktöründen yaş ve VKİ, AAM olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (21). Herhangi bir işte çalışan grupta AAM daha az görülürken herhangi bir işte çalışmayan grupta AAM

sendromu daha fazla görülmüştür. Bu durumun nedeni olarak yaş ortalamasının çalışmayan grupta daha yüksek olması düşünülmüştür. Birçok çalışmanın aksine bu meta-analizde kadın cinsiyet risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Obezite ile AAM ilişkisini inceleyen bir çalışmada obezite, STİK için her iki cinsiyette risk faktörü iken; AAM için sadece kadınlarda risk faktörüdür (22).

Sigaranın kadınlarda AAM sendromu üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda, sigara kullanımının idrara çıkma sıklığını ve ani idrara sıkışma hissini artırdığı gösterilmiştir (23,24).

Yaşam tarzı faktörleri ve diyet ile AAM ilişkisini araştıran geniş katılımlı bir çalışmada obezite, sigara ve gazlı içeceklerin tüketiminin AAM riskini artırdığı; ekmek, sebze ve tavuk tüketiminin ise AAM gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (25).

2.2.4. Tanısal Değerlendirme

Aşırı aktif mesane tanısı klinik değerlendirme ile konur. Tanısal değerlendirmede anamnez, fizik muayene, işeme günlüğü verileri ve idrar analizi genellikle yeterli olmaktadır. Daha az sayıda hastada ise ürodinami, görüntüleme yöntemleri, üretrosistосkopi gerekli olur.

2.2.4.1. Anamnez:

Hikayede hastanın depolama semptomları (sık idrara çıkma, ani sıkışma ve acil idrar yapma isteği, noktüri, inkontinans), boşaltma semptomları (idrар yaparken duraklama, idrar akım hızında azalma, rezidü idrar hissi, idrar yapmayı başlatmakta zorlanma) ve işeme sonrası semptomları (dizüri, hematüri, işeme sonrası damlama) sorgulanmalıdır. Bu semptomlardan özellikle ani idrara sıkışma hissi objektif bir semptom olmayıp değerlendirmesi en zor olanıdır. Semptom değerlendirme formları standardizasyonu kolaylaştırabilir ancak dil problemleri ve zayıf sağlık okuryazarlığı nedenli kısıtlı fayda da sağlayabilmektedir.

Semptom sorgulaması dışında hastaya alışkanlıkları, günlük sıvı tüketim miktarı ve türleri, kabızlık durumu, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olup olmadığı, geçirilmiş doğum ve pelvik cerrahi ile radyoterapi öyküleri de sorulmalıdır. Buna ek hasta şeker hastalığı, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve nörolojik hastalıklar başta olmak üzere komorbiditeler yönünden değerlendirilir ve kullandığı ilaçlar mutlaka not edilir. Benzodiazepinler ve α blokerler üretral kapanma basıncını azaltarak, diüretikler idrar üretimini artırarak, β blokerler mesanenin tam boşaltılamamasına yol açarak AÜSS yol açabilir veya var olan semptomları kötüleştirebilirler. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü antihipertansifler öksürüğü artırarak, narkotikler kabızlığa yol açarak ve lityum gibi bazı ilaçlar da sıvı alımını artırarak semptomları kötüleştirebilirler (26).

2.2.4.2 Fizik muayene:

Fizik muayene, batin muayenesi ile ürogenital muayeneyi içerir. Batin muayenesinde mesane distansiyon durumu, batında kitle varlığı ve herhangi bir skar olup olmadığı değerlendirilmelidir. Kadınlarda pelvik muayene vajinal atrofi ve pelvik organ prolapsusunun değerlendirilmesini amaçlar. Rektal tuşe ile anal tonus ve kabızlık durumu değerlendirilebilir, erkeklerde prostat dokusu hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bulbokavernöz refleks ve anal refleks ile perine duyusu değerlendirilmeli ve patoloji saptanması halinde ayrıntılı nörolojik değerlendirme önerilmelidir.

2.2.4.3. Laboratuvar:

Laboratuvar incelemede genellikle sadece tam idrar tahlili yeterli olmaktadır. İdrar tahlilinde üriner sistem enfeksiyonu, glukozüri, proteinüri, hematüri varlığı araştırılmalıdır. İdrar kültürü, tam idrar tahlili ve klinik ile kesin tanı konulamayan idrar yolu enfeksiyonu şüphesinde istenir. Renal fonksiyon testlerinin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur ancak daha önce yapıldı ise incelenmelidir.

2.2.4.4. Semptom sorgulama formları:

Aşırı aktif mesane tanısında kullanılabilecek objektif bir test olmaması nedeniyle semptomların standardizasyonu ve nicel değerlendirmesini sağlamak için semptom sorgulama formları kullanılmaktadır. Ayrıca tedavi takibinde de semptom sorgulama formları kullanışlı olmaktadır.

Semptom sorgulama formları, kullanıldıkları dil için valide edilmeli ve tedavi sonucunu değerlendirmede kullanılacağından semptom değişimlerine duyarlı olmalıdır (27). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu AAM ön tanısı olan hastaların ilk değerlendirmesinde semptom sorgulama formlarının kullanılmasını önermektedir.

Overactive Bladder Questionnaire Verb 8 (OAB-V8), toplam 8 sorudan oluşur. İdrara çıkma sıklığı, ani sıkışma hissi, noktüri, STİK gibi semptomları değerlendirir. Sorgulama formunun Türkçe validasyonu da bulunmaktadır (28). Her soruda semptom şiddeti 5 puan üzerinden değerlendirilerek toplam 40 puan üzerinden hesaplanır. 0-7 arası değerler düşük skor, 8-16 arası değerler orta dereceli skor, 16 üzeri skorlar yüksek skor olarak sınıflandırılır (29). Skorun 8 ve üzeri olması %95 duyarlılık ile AAM tanısı koydurur. Şekil 1’de OAB-V8 formunun Türkçe valide edilmiş hali gösterilmiştir.

AŞIRI AKTİF MESANE DEĞERLENDİRME FORMU (OAB- V8)

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

Şekil 1. OAB-V8 Türkçe form

Semptom sorgulama formlarından sıkça tercih edilen International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF), inkontinansı olan hastalarda inkontinansın sıklığı, miktarı, inkontinansa neden olan durumları ve inkontinansın yaşam kalitesine etkisini değerlendirir. Toplam 21 puan üzerinden hesaplanan formda 1-5 arası değerler hafif semptomu gösterirken, 6-12 arası değerler orta, 13-18 arası değerler şiddetli, 19-21 arası değerler ise çok şiddetli semptomlar varlığını gösterir. Şekil 2’de ICIQ-UI SF formunun Türkçe valide edilmiş hali gösterilmiştir (30).

Bugünün tarihi (GÜN/AY/YIL)
(/ /)

ICIQ-SF (TÜRKÇE VERSİYON)

GİZLİ

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

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

2) Cinsiyet Kadın Erkek

3) Ne sıklıkla idrar kaçıırıyorsunuz? (Bir kutuyu işaretleyin)

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

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

Hiç	0
Az miktarda	2
Orta derecede	4
Çok miktarda	6

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

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

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

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

Hiçbir zaman – idrar kaçırmıyorum....

Tuvalete yetişmeden idrar kaçırmıyorum....

Öksürürken veya hapsirirken kaçırmıyorum....

Uyurken kaçırmıyorum....

Hareket halinde iken ya da spor yaparken kaçırmıyorum....

İşemeyi bitirip giyinirken idrar kaçırmıyorum....

Belirgin bir neden olmadan kaçırmıyorum....

Her zaman kaçırmıyorum....

Bu soruları yanıtladığınız için çok teşekkür ederiz.

Şekil 2. ICIQ-SF Türkçe form

Bu sorgulama formları dışında bilinen 20'nin üzerinde semptom sorgulama formu bulunmakta olup Türkçe validasyonu bulunan birkaç adet daha form bulunmaktadır. Ülkemizde AAM için daha spesifik olması nedeniyle sıklıkla OAB-V8 semptom sorgulama formu tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır.

2.2.4.5. Mesane günlüğü:

Mesane günlüğü; sıvı alımı, idrar aciliyeti ve idrar kaçırma epizotları ile ilgili objektif bilgiler sağlayan bir tetkiktir. Hasta kendi sıvı alımını, idrar kaçırma zamanı ve miktarlarını, idrara gittiği saatleri, gece idrara gitme ile acil idrar yapma isteği gibi durumları bir form üzerinde kaydeder. Hastanın tedaviye uyumunu artırmada ve tedavi etkinliğini değerlendirmede etkindir. Mesane günlüğünün EAU kılavuzuna göre en az 3 günlük yapılması önerilmektedir (27). Şekil 3'te mesane günlüğü örneği gösterilmiştir.

 EAU Mesane Günlüğü  Türkçe

Ne kadar sıvı aldığınızı ve tualete her gittiğinizde ne kadar idrar çıkardığınızı kaydetmek için bu günlüğü kullanın. Ölçüm kabı yardımı ile çıkardığınız idrar miktarını kolaylıkla ölçebilirsiniz. Ani idrar yapma isteği veya idrar kaçırma durumunuzu belirtiniz. Bu bilgiler semptomlarınızın giderilmesinde doktorunuza yardımcı olabilir.

Örnekte günlüğü nasıl kullanacağınız gösterilmektedir. Her gün yeni bir sayfa kullanın.

Tarih:	Uyanma Zamanı:	Yatışım Zamanı:
--------	----------------	-----------------

Zaman	İçecekler (İp ve miktar)	İdrar miktarı (ml)	Ani idrar yapma isteği hissettiniz mi?	İdrar kaçırma?
Örnek	Bir fincan çay – 200ml	500 ml	☒ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☒ Hayır
06:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
07:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
08:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
09:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
10:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
11:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
12:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
13:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
14:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
15:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
16:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
17:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
18:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
19:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
20:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
21:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
22:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
23:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
00:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
01:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
02:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
03:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
04:00			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır

Şekil 3. Mesane günlüğü

2.2.4.6. Ürodinami:

Ürodinamik testler, mesanenin depolama ve boşaltma fonksiyonlarını objektif bir şekilde yansıtan tetkiklerdir. En basit ürodinami non-invaziv olan üroflowmetridir. Üroflowmetri, AÜSS ile başvuran hastalarda genellikle ilk sıra değerlendirme testlerinden birini oluşturur. Maksimal idrar akış hızı, boşaltılan hacim ve idrar akımının eğrisi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Özellikle erkeklerde minimum 150 ml'lik işeme miktarı önerilmektedir (27).

İnvaziv ürodinamik testler, AAM hastalarının ilk değerlendirmesinde genelde gerekli olmaz. AÜSS mevcut hastada tanının kesin konulamadığı durumlarda, üst üriner sistemin etkilendiği AAM hastalarında, önceki tedavilerin başarısızlığında, altta yatan nörolojik hastalığı olanlarda veya geri dönüşümsüz cerrahi tedaviler planlandığında ürodinami yapılması önerilmektedir (31).

2.2.4.7. Görüntüleme ve post voiding rezidüel idrar miktarı:

İdrar yapılması sonrası mesanede kalan idrar miktarı post voiding rezidü (PVR) olarak isimlendirilir. PVR, üretral kateterizasyon veya ultrason görüntüleme (USG) ile ölçülebilmektedir. PVR ölçümü için en doğru kabul edilen yöntem idrar kateterizasyonu olmasına rağmen yöntemin invaziv olmasından ötürü günlük pratikte USG ile ölçüm daha sık tercih edilmekte ve önerilmektedir (32).

Rezidüel idrar miktarının 100 ml üzerinde olması genel olarak anlamlı kabul edilmektedir. EAU kılavuzuna göre AÜSS olan hastaların ilk değerlendirmesinde PVR ölçümü yapılması önerilmektedir (27). Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzu ise AAM sendromu bulguları ile gelen hastalarda, obstrüktif işeme semptomu olan, önceden üriner retansiyon öyküsü mevcut, nörolojik hastalık öyküsü olan hastalara antimuskarinik başlanacağı durumlarda PVR ölçümü önermektedir. AUA kılavuzuna göre PVR ölçümünün net bir eşik değeri olmamakla birlikte 150-200 ml üzeri değerler anlamlı kabul edilmektedir (33).

Görüntüleme yöntemleri AAM hastasının ilk değerlendirmesinde genellikle gerekli olmaz. Ancak anormal böbrek fonksiyon testleri varlığında, kronik idrar

retansiyonu olan hastalarda, ciddi pelvik organ prolapsusu bulunanlarda ve yüksek basınçlı mesane olması durumlarında üst üriner sistem görüntülenmesi önerilmektedir (27). Tanının tam netleştirilemediği durumlar ile üst üriner sistem anomalisi veya üretero-vajinal fistül benzeri şüpheli inkontinans vakalarında görüntüleme yapılması önerilir.

Üst üriner sistemin yapısal anomalisi veya AAM ayırıcı tanısında başta USG ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme olmak üzere birçok yöntem tercih edilebilir. USG ile mesane ve üst üriner sistem yapısı kolaylıkla non-invaziv olarak görüntülenebilir ve AÜSS ayırıcı tanısında yer alabilecek patolojiler değerlendirilebilir. MR görüntüleme ile pelvik taban yapısı ve işlevi hakkında bilgi sahibi olunabilir; pelvik organ prolapsusu değerlendirilebilir. Ayrıca AAM veya inkontinansa neden olabilecek santral patolojilerden kuşkulandığında kraniyal ve spinal MR görüntülenmesi planlanabilir.

2.2.4.8. Ped testi:

Üriner inkontinans varlığı ve şiddetinin belirlenmesinde, bir fiziksel aktivite sırasında veya belirli bir zaman aralığında kaçırılan idrarın miktarının giyilen bir ped ile ölçülmesi esasına dayanır. Sadece inkontinans şiddetini değerlendirmek amacıyla değil tedaviye yanıtı da ölçebilen nesnel bir tanı aracıdır. Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu, idrar kaçırmanın başlangıç testi olarak ped testinin kullanılmasını önermemektedir (34).

Ped testi, 1 saatlik veya 24 saatlik şekilde uygulanabilir. Bir saatlik testte kuru ağırlığı ölçülen ped hastaya verilir. Hastanın sıvı tüketimi ve egzersizi sağlanır. Bir saat sonra ölçülen pedin ağırlığında 1,4 gr üzeri değişiklik anlamlı kabul edilir. Ped testinin 24 saatlik aktivite düzeyine göre standardize edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle standardizasyonun sağlanabilmesi açısından 1 saatlik ped testi günümüzde yaygın olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda ped testleri arasında herhangi birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir.

2.2.4.9. Üretrosistoskopi:

Endoskopik incelemeler, AAM tanısı ve değerlendirmesinde rutin olarak uygulanmazlar. AÜSS sebebi olabilecek mesane ve üretra patolojilerini değerlendirmek amacıyla üretrosistoskopi yapılabilir. Boşaltma semptomları ön planda olan hastalara, hematüri veya ciddi irritatif semptomu olanlara, inkontinans nedenli cerrahi yapılan hastalar ile pelvik travması veya radyoterapi öyküsü olanlara üretrosistoskopi önerilebilir.

2.2.5. Tedavi

Genel olarak AAM hayatı tehdit etmeyen ancak yaşam kalitesini bozan bir kronik semptom kompleksidir. Tedaviye başlamadan önce hastaların beklentilerinin iyi anlaşılması ve hastaya süreç hakkında bilgi vermek önem arz eder. Böylece hastanın tedaviye uyumu da artacaktır. Tedavide ana amaç hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve üriner sistemin normal fonksiyonun korunmasını sağlamaktır.

Tedavi 3 basamaktan oluşur. 1. basamağı konservatif tedaviler, 2. basamağı ilaç tedavileri, 3. basamağı ise cerrahi tedaviler oluşturmaktadır.

2.2.5.1. Konservatif tedaviler:

Konservatif tedavileri, yaşam tarzı değişiklikleri ve davranış tedavileri olarak 2 başlık altında incelemek mümkündür.

2.2.5.1.1. Yaşam tarzı değişiklikleri:

Aşırı aktif mesane ile ilişkili yaşam tarzı faktörleri obezite, sigara kullanımı, fiziksel aktivite durumu, bağırsak alışkanlıkları ve sıvı alımıdır. Bu faktörlerin düzeltilmesi AAM semptomlarını geriletebilir.

Obezitenin, geniş ölçekli çalışmalarda AAM ve idrar kaçırma için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21,22). Amerikan Ürojinekoloji Derneği'nin 13'ü yaşam tarzı değişikliği, 30'u cerrahi olarak kilo verdirilen hastaları içeren toplam 43 yazının değerlendirildiği sistematik derlemesine göre 1-3 yıllık sürede genel inkontinans oranları %17 azalmıştır (35). Bir başka çalışmada %5 ila %10 kilo veren obez kadınların inkontinans oranlarında %50'ye varan gerileme gözlenmiş ve kilo vermenin idrar kaçırma tedavisinde ilk basamak olarak uygulanması gerektiği savunulmuştur (36).

Sigara kullanımının idrara çıkma sıklığı ve ani idrara sıkışma hissini artırdığı gösterilmiştir (24). Ayrıca sigara içen kişilerde görülebilen kronik öksürük idrar kaçırma semptomunu artırabilmektedir. Bu nedenlerden ötürü sigarayı bırakmanın AAM semptomlarını azaltılabileceği düşünülmektedir.

Fiziksel aktivite ve egzersiz AAM hastalarında kilo kaybı sağlanması için 1. basamak tedavide önerilmektedir. Haftada 2 kez düzenli fiziksel egzersiz yapan hastalarda kontrol grubuna göre idrar kaçırma oranları anlamlı oranda azalmıştır (37).

Bağırsak alışkanlıklarının AAM semptomları üzerine etkili olduğu ve fonksiyonel kabızlık yaşayanlarda AAM daha sık görüldüğü bilinmektedir (38). AAM nedeni değerlendirilen hastalara mutlaka bağırsak alışkanlıkları sorulmalı ve kabızlığı olan hastalara uygun sıvı alımı, lifli gıda tüketimi, egzersiz, dışkılama dürtüsü olmasa da bağırsakların düzenli çalıştırılması önerilmelidir (39).

Konservatif tedavilerin en önemli başlığı sıvı ve kafein alımının düzenlenmesidir. Toplam 26 araştırmanın analiz edildiği derlemede kafein alımında azalma hastalarda ani idrara sıkışma epizotlarında azalmayı sağlamıştır (40). Sıvı alımı ile ilgili öneriler genelde hastaların mesane günlüğüne göre verilir. Günlük sıvı alımının ortalama 1500 ml ya da 30 ml/kg olarak düzenlenmesi önerilmektedir (39). Az sıvı alımı veya aşırı sıvı kısıtlaması, idrarın daha konsantre olmasına yol açar ve mesane mukozasını uyararak sıkışma ve sık idrar gitmeye sebep olabilir. Ayrıca kafein içeren sıvılar ve gazlı içecekler başta olmak üzere aşırı sıvı alımı idrar oluşum hızını artırarak ve mesane iritan etkileri ile semptomları artırabilirler. Yapılan bir

çalışmada sıvı alımının %25 azaltılması inkontinansı olmayan AAM hastalarında semptomları iyileştirmiştir (41).

2.2.5.1.2. Davranış tedavileri:

Davranış tedavileri; mesane eğitimi, zamanlı işeme ve programlı işeme, pelvik taban kas egzersizleri, posterior tibial sinir stimülasyonu ve akupunturu içerir.

Mesane eğitimi, işeme eyleminin sıkışma hissine göre değil belli şartlara ve zamanlama kurallarına göre yapılması anlamına gelir. Mesane eğitiminin amacı ani sıkışma hissini kontrol etmek, idrar yapma sıklığını azaltmak, mesane kapasitesini artırmak ve idrar kaçırmayı engellemektir. Böylece normal mesane fonksiyonlarının geri kazanılması hedeflenir.

Hastanın ilk değerlendirmesinde doldurtulan mesane günlüklerinden yola çıkılarak hastanın ortalama idrara gitme sıklığı belirlenir. Hastanın ani sıkışma hissi olsa dahi sadece belirlenen idrara gitme sıklığında idrar yapmaya gitmesi gerektiği anlatılır. Hasta ani sıkışma atağı yaşadığında en son ne zaman idrar yaptığını düşünür. Eğer bu süre 2 saatten daha fazla ise hasta idrar yapmaya gider. Ancak sıkışma anında 2 saatten daha kısa bir süre önce idrar yapmaya gitti ise hastaya oturması ve pelvik taban kaslarını kasmaı önerilir. Hasta 2 dk kadar idrar yapmaya gitmeyerek mesane spazmının geçmesini bekler. Hastanın uyumuna göre değişmekle birlikte bu yöntemle idrar yapmaya gitme aralıkları haftalık 30 dk kadar uzatılarak 3-4 saat civarına yükseltilmeye çalışılır. Bu süreçte hastanın mesane günlüğü tutmaya devam etmesi takip açısından faydalı olacaktır (39). Mesane eğitiminin semptom şiddetini iyileştirme ve hayat kalitesini artırma açısından üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (42). Mesane eğitimi ile semptomlarda iyileşme oranları %57 ile %87 arasında değişmektedir (39).

Zamanlı işeme, önceden belirlenmiş sabit zaman aralıklarında idrar yapmak için tuvalete gidilmesi anlamına gelir. Hasta tuvalet ihtiyacı olsun veya olmasın idrar yapmak için tuvalete gider.

Programlı işeme, hastadan çok hastaya bakım verenlerin idrar yapmaya gitmesi için hastayı belli aralıklarla uyarmasını ifade eder. Amaç idrar kaçırmayı azaltmaktır.

Pelvik taban kas egzersizleri pelvik taban kaslarının kasılma gücünü artırır ve morfolojisinin değişimine katkıda bulunur (27). Bu durum daha önceden bahsedildiği gibi detrüsrün daha etkili inhibe edilmesini sağlar ve AAM semptomları azalır. Ayrıca üretranın stabilize olması sağlandığından stres üriner inkontinansı mevcut hastalarda semptomların gerilemesini sağlar. Pelvik taban kas egzersizlerinin AAM semptomları üzerine etkisinin incelendiği 11 çalışmayı içeren derlemede, egzersizlerin sık idrara çıkma ve STİK üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir (43). Bu çalışmanın en önemli limitasyonları olarak pelvik taban egzersizler programlarının net bir tanımının olmaması ve istatistiksel sonuçların ayrıntılı bir şekilde sunulmaması gösterilmiştir.

Posterior tibial sinir stimülasyonu, medial malleola yerleştirilen bir iğne veya yüzeyel elektrot ile sinirin uyarılması işlemidir. Posterior tibial sinirin uyarılması ile S2-S4 sinir kökleri aracılığıyla sakral işeme merkezine elektriksel uyarılar iletilir. Uygulama sıklığı ve süresi ile ilgili net bir konsensüs olmamakla birlikte sıklıkla haftada 30 dk toplam 12 hafta şeklinde uygulanır (44). Posterior tibial sinir stimülasyonu ile ilgili veriler yöntemin işeme sıklığı, ani sıkışma hissi, inkontinans ve noktüri üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Posterior tibial sinir stimülasyonunun antikolinerjik ajanlarla kombinasyonu ile sadece antikolinerjik kullananların karşılaştırıldığı 2 çalışmadan birinde kombinasyon grubu ani sıkışma hissi ve idrara gitme sıklığında üstün iken diğer çalışmada her iki grup arasında semptomlar açısından fark bulunamamıştır (45).

Akupunktur, 2000 yıldan fazladır özellikle geleneksel Çin tıbbında yerini almış bir tedavi yöntemidir. Belirli noktalara yerleştirilen steril iğnelerin vücudu saran enerji kanalları üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Akupunkturun AAM üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada plaseboya kıyasla semptomları azaltmada konusunda olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (46).

Sonuç olarak konservatif tedaviler, AAM tedavisinin 1. basamağını oluşturmaktadır. Ayrı veya birlikte uygulanabilen konservatif tedavilerden 8-12 hafta boyunca yanıt alınamaması durumunda diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (34).

2.2.5.2. İlaç tedavileri:

İlaç tedavileri AAM tedavisinin 2. basamağını oluşturur. İlaç tedavilerinin temel amacı detrüsrün gevşemesini sağlamak, mesane hacmini ve kompliyansını artırarak mesanenin depolama fonksiyonuna katkıda bulunmaktır.

İlaç tedavileri antimuskarinikler, β_3 reseptör agonistleri ve bu ikisinin kombinasyon tedavisi olarak sınıflandırılabilir.

2.2.5.2.1. Antimuskarinik ilaçlar:

Antimuskarinik ilaçlar, AAM ve STİK tedavisinde en çok kullanılan medikal tedavi seçeneğini oluştururlar. AAM tedavisinde antimuskarinikler plaseboya göre semptomların düzelmesinde daha etkili bulunmuştur (47).

Antimuskarinikler, mesane detrüsr kasındaki muskarinik reseptörleri inhibe ederek parasempatik sinirlerden salınmış olan asetilkolinin bu reseptörleri uyarmasını önler. Bu inhibisyon ile kolinerjik aktivite engellenmiş olur. Bu antikolinerjik etki sonucunda mesanenin depolama fazında detrüsr kasının gevşetilerek mesane kapasitesi ve kompliyansının artırılması sağlanır. Çoğu antimuskarinik (antikolinerjik) ilaç asetilkolinin etki ettiği bu muskarinik reseptörleri yarışmalı (kompetitif) inhibe ettiğinden boşaltım fazında çok fazla salınan asetilkolin antimuskarinik ilaçların etkisini azaltır. Bu nedenle antimuskariniklerin uygun dozlarda akut üriner retansiyona yol açması beklenmez (48).

Muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi bulunur. Bunlar M₁, M₂, M₃, M₄ ve M₅ reseptör alt tipleridir. Mesane detrüsründe sayıca baskın olan muskarinik reseptör M₂ olmasına rağmen daha etkin olan M₃ reseptör alt tipidir (7).

Klinik kullanımda AAM tedavisinde antimuskariniklerden özellikle önerilen bir ajan yoktur. Hastanın komorbiditelerine kullandığı diğer ilaçlara göre uygun ilaç seçimi yapılır.

Kullanımı AAM tedavisinde onaylanmış antimuskarinik ajanlar; oksibutinin, tolterodin, trospiyum, propiverin, fesoterodin, solifenasin ve darifenasindir. Oksibutinin hem oral hem transdermal formu mevcuttur. Bazı antimuskariniklerin hem uzun salınımlı hem hızlı salınımlı formları bulunmaktadır. Bunlar oksibutinin, trospiyum, propiverin ve tolterodindir. Hızlı salınım formu olan antimuskariniklerin esnek doz imkanı mevcuttur ancak uzun salınımlı ilaçlara göre yan etki yapma riskleri daha fazladır (27).

Antimuskarinik ilaçlar kimyasal yapılarına göre genel olarak 2'ye ayrılırlar. Tersiyer amin yapılı olanlar darifenasin, fesoterodin, oksibutinin, propiverin, solifenasin ve tolterodindir. Kuaterner amin yapısında olan onaylı tek antimuskarinik trospiyumdur (49).

Tersiyer amin yapılı antimuskarinik ilaçlar, lipofilik özelliklerinden dolayı daha iyi emilirler ve santral sinir sistemine daha fazla geçerler. Kan beyin bariyerini en fazla geçen antimuskarinik oksibutinindir (49).

Kuaterner amin yapılı antimuskariniklere örnek trospiyumdur. Trospiyumun gastrointestinal emilimi, kimyasal yapısından dolayı diğer antimuskariniklere göre daha düşüktür. Karaciğerde bir kısmı elimine edilir ancak büyük kısmı değişmeden renal tübüler sekresyona uğrar. Trospiyum kan beyin bariyerini en az geçen antimuskarinik olarak kabul edilir (49).

Antimuskarinik ilaçların en sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, bulanık görme, bilinç bulanıklığı, çarpıntı, terleme ve idrar retansiyonudur. Bu yan etkiler arasında en sık ağız kuruluğu ve kaşıntı görülmektedir (50). En çok yan etki görülen sistem gastrointestinal sistemdir. Antimuskarinik ilaçların birçok sistemde yan etki göstermesinin nedeni, muskarinik reseptörlerin tüm vücutta yaygın olarak bulunmasındandır. Antimuskarinik ilaçların hastalar tarafından bırakılmasının en önemli nedeni ilaçların yüksek yan etki profilidir (51).

Antimuskarinik ilaçların yan etkileri ile ilgili yapılmış 26.229 hastayı içeren bir derlemede en kötü yan etki profili günlük 10 mg ve üzeri oral oksibutinin alımında gözlenmiştir (52). Diğer antimuskarinik kullanımlarından farklı olarak yalnızca transdermal oksibutininin gastrointestinal yan etkileri plaseboya benzer olarak görülmüştür.

Antimuskarinik ajanların dar açılı glokom, bağırsak obstrüksiyonu, idrar retansiyonu, myastenia gravis, ciddi kardiyak aritmilerde kullanımı kontrendikedir (26).

Kullanımı AAM tedavisinde onaylanmış antimuskarinik ajanlar ve bazı özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskarinikler ve bazı özellikleri

Etken Madde	Muskarinik selektivite	Kimyasal yapı
Oksibutinin	Nonselektif	Tersiyer amin
Tolterodin	Nonselektif	Tersiyer amin
Trospiyum	Nonselektif	Kuaterner amin
Propiverin	Nonselektif	Tersiyer amin
Fesoterodin	Nonselektif	Tersiyer amin
Solifenasin	M ₃	Tersiyer amin
Darifenasin	M ₃	Tersiyer amin

Oksibutinin, gastrointestinal sistemden iyi emilen tersiyer amin yapısında bir antimuskariniktir. Direk kas gevşetici ve lokal anestezik etkileri de mevcuttur. Yarılanma ömrü kısa olduğundan günlük doz ihtiyacı fazladır. Primer metaboliti yan etkilerinden sorumludur ve özellikle oral alınan oksibutinin ağız kuruluşunu en fazla yapan antimuskariniklerden biridir. Bu nedenle en sık ilaç bırakılması oral oksibutininde görülür (50). Mesanede özellikle M₃ reseptöre daha yüksek afinite gösterir. Oksibutinin uzun salınımlı, hızlı salınımlı ve transdermal salınımlı formları

bulunmaktadır. Uzun salınımlı ve transdermal uygulamada yan etki profili daha düşük gözlenir.

Tolterodin, tersiyer amin yapısında antimuskarinik bir ajandır. Karaciğerde metabolize olarak farmakolojik açıdan aktif ve antimuskarinik özellikleri de olan 5-hidroksimetil türevi metabolitine dönüşür. Uzun salınımlı ve hızlı salınımlı formları bulunmaktadır. Uzun salınımlı tolterodin formu günde tek doz alınır ve günümüzde düşük yan etki profilinden ve kullanım kolaylığından dolayı hızlı salınımlı forma göre daha fazla tercih edilmektedir (53).

Tolterodin, tersiyer amin yapısında olmasına rağmen kan beyin bariyerini en az geçen antimuskariniklerden biridir. Özellikle oksibutinine oranla yaşlı hastalarda daha fazla tercih edilmesinin sebeplerinden biri de budur. Tolterodinin genç ve yaşlı hastalar arasında yan etki profili ve güvenilirliği açısından fark olmadığı gösterilmiştir (49).

Tolterodinin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde yalnızca tolterodinin hızlı salınımlı formunu kullanan hastalarla tolterodine ek olarak pelvik taban egzersizinin kombine edildiği grup karşılaştırılmıştır. Yalnızca tolterodin verilen grupta semptomlarda anlamlı iyileşme görülmüş ancak iki grup arasında semptomların düzelmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (54). Tolterodin uzun salınımlı form ile solifenasinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ürodinamik etkiler, terapötik etkinlik ve yan etki profili benzer görülmüş sadece kalp atım hızında tolterodin grubunda daha fazla artış saptanmıştır (55). Benzer yan etki profili tolterodin ile darifenasinin kalp atım hızı üzerine yapılan bir çalışmada da gösterilmiş ve tolterodinde kalp atım hızı darifenasine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (56). Tolterodin ile 12 hafta tedavi edilen 863 AAM tanılı hastanın değerlendirildiği IMPACT çalışmasında en fazla STİK ve ani idrar yapma isteğinde olmak üzere semptomlarda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada en sık saptanan yan etki, hastaların %10'unda görülen ağız kuruluğudur (57). Antimuskariniklerle ilgili 73 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede plaseboya göre tolterodin 2 mg hızlı salınımlı form hariç tüm aktif tedavi grupları semptomların iyileşmesi açısından anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Tolterodin 4

mg uzun salınımlı form daha üstün olmak üzere hem uzun salınımlı hem hızlı salınımlı 4 mg tolterodin formları plaseboya göre semptomların iyileşmesi açısından üstün bulunmuştur. Chapple ve ark. tarafından yapılan bu derlemeye göre antimuskarinikler arasında ilaç bırakma oranları plaseboya göre anlamlı derecede az olan tek ilaç tolterodinin uzun salınımlı formudur (50). Genel olarak AAM tedavisinin karşılaştırmalı çalışmalarında tolterodinin kullanılmasının önemli bir sebebi de budur.

Trospiyum, diğer antimuskariniklerden farklı olarak kuaterner amin yapısındadır. Bu yapısı nedeniyle trospiyum kan beyin bariyerini sınırlı ölçüde geçer ve kognitif fonksiyonları daha az etkiler (58). Trospiyumun büyük bir kısmı değişmeden üriner sistemle atılır. Trospiyumun etkinliğinin değerlendirildiği bir derlemede trospiyumun mesane kapasitesi artışı, detrüör basınç düşüşü gibi ürodinamik parametreler ile ani sıkışma hissi ve inkontinans gibi klinik parametrelerde oksibutinine benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada trospiyumun, tolterodin ve plasebodan farklı olarak günlük idrara çıkma sıklığında azalma sağladığı gösterilmiştir (58).

Propiverin, antimuskarinik ve spazmolitik özellikleri olan tersiyer amin yapısında bir ilaçtır. Oksibutinine benzer farmakolojik özellikleri olmakla birlikte yarı ömrü daha uzundur ve günde tek doz kullanılabilir. Propiverin ile tolterodinin uzun salınımlı formlarının karşılaştırıldığı 324 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada günlük idrara gitme sayısı, inkontinans sayısı gibi mesane günlüğü verilerinde istatistiksel olarak propiverin üstün görülmüş ayrıca yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranları tolterodin grubunda daha yüksek gözlenmiştir (59). Nörojenik olmayan AAM ve STİK olan çocuklarda plasebo kontrollü bir çalışmada propiverin işeme sıklığı, inkontinans epizotları ve işenen hacim gibi parametrelerde plasebodan üstün bulunmuştur (60).

Fesoterodin, oral alım sonrası 5-hidroksimetil tolterodine dönüşen bir ön ilaçtır. Günde tez doz olarak 4 ve 8 mg alınabilen doz esnekliğine sahip preparatları mevcuttur. Fesoterodinin etkinliği ve yan etki profili ile ilgili en kapsamlı çalışmada fesoterodin 4 ve 8 mg, tolterodin 4 mg uzun salınımlı form ve plasebo

karşılaştırılmış. Fesoterodin 8 mg grubu tüm parametrelerde en etkili ajan olarak gözlenmiştir. Ayrıca ağız kuruluğu başta olmak üzere en fazla yan etki de 8 mg fesoterodin grubunda izlenmiştir (61).

Solifenasin, tersiyer amin yapısında uzun yarılanma ömrüne sahip antimuskarinik ajandır. M₃ reseptöre selektivite gösterir (49). Solifenasinin etkinlik ve yan etki profili ile ilgili geniş bir derlemede 3.000 den fazla hasta değerlendirilmiştir. Solifenasin 5 ve 10 mg ile plasebo ve tolterodinin değerlendirildiği çalışmalarda hem 5 hem de 10 mg solifenasin; günlük idrara çıkma sayısı, ani sıkışma atağı sayısı, inkontinans sayısı ve işenen hacim miktarı gibi parametrelerde plasebo ve tolterodine üstün görülmüştür (62).

Darifenasin, M₃ reseptöre selektivite gösteren tersiyer amin yapıda bir antimuskariniktir. Günde tek doz alınabilen 7,5 mg ve 15 mg dozları mevcuttur. Darifenasinin etkinliği ile ilgili bir çalışmada hem 7,5 mg hem 15 mg darifenasinin plaseboya göre inkontinans atakları, günlük idrara gitme sayısı, ani sıkışma atağı ve mesane kapasitesi açısından üstün olduğu gösterilmiştir. En sık görülen yan etki ağız kuruluğu olmakla birlikte; santral sinir sistemi ve kardiyak yan etkiler açısından iki doz grubu da plasebo ile karşılaştırılabilir düzeyde yan etkiye yol açmıştır (63). Darifenasinin M₃ reseptör selektif olması özellikle kardiyak yan etkileri en az yapan antimuskarinik olmasını sağlar.

Antimuskarinik ilaçlar, AAM tedavisinde konservatif tedavi ile başarılı olunamayan durumlarda önerilmektedir. Yan etkilerin azaltılması amacıyla mümkün olduğunca uzun salınımlı formların önerilmesi gerektiği EAU kılavuzunda belirtilmektedir. Antimuskariniklerle tedavi başarısızlığı durumunda doz artırımı, antimuskarinik ilacın değiştirilmesi veya β_3 reseptör agonisti mirabegrona geçiş veya mirabegron ile antimuskarinik kombinasyonu önerilmektedir (27).

2.2.5.2.2. β_3 reseptör agonistleri:

Vücudumuzda başta kalp, vasküler sistem, yağ doku olmak üzere birçok dokuda β reseptörler bulunmaktadır. Mesane detrüöründe baskın olarak bulunan β reseptör ise β_3 reseptördür (64).

Mesane detrüöründeki β_3 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin ile uyarılması ile kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları açılır ve adenilat siklaz enzim aktivasyonu olur. Adenilat siklaz, adenozin trifosfattan siklik adenozin monofosfat oluşmasını sağlar ve hücre içinde artan siklik adenozin monofosfat detrüör kasında gevşeme sağlar (65). β_3 reseptör agonistlerinin, β_3 reseptörleri uyarması sonucu mesane detrüöründe gevşeme ve mesane kompliyansında artış gözlenir. Böylece klinik olarak depolanan idrar hacmi artar, idrara gitme sıklığı, ani sıkışma hissi azalır.

Mirabegron, günümüzde daha çok kullanımda olan β_3 reseptör agonisti ilaçtır. β_3 reseptör afinitesi diğer β reseptörlerden çok daha yüksektir. Ülkemizde lisanslı 50 mg dozlu preparatı bulunmaktadır. Oral alımı takiben hızla absorbe olan mirabegronun yarılanma ömrü 50 saat kadardır ve tedavinin 7. gününde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır (66). Yarıdan fazlası idrarla atılır ve ilaçlarla etkileşim düzeyi düşüktür.

Mirabegronun 50 mg ve 100 mg günlük kullanılan dozlarında işeme sıklığı, STİK ve ani sıkışma hissinde plaseboya göre anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (67). En sık görülen yan etkiler hipertansiyon, nazofarenjit ve idrar yolu enfeksiyonu olup bu yan etkiler plasebo ile karşılaştırılabilir oranlarda gözlenmiştir.

Bir diğer β_3 reseptör agonisti ilaç vibegrondur. Vibegron ile ilgili meta-analizleri içeren sistematik derlemede günlük idrara gitme sıklığı, ani sıkışma hissi, STİK ve işenen ortalama hacim parametrelerinde vibegron plaseboya üstün bulunmuş ve yan etki açısından tolere edilebilir olarak gözlenmiştir (68).

Mirabegronun detrüör kasılması ve mesanenin boşaltma fonksiyonuna herhangi bir etkisi olmadığından antimuskariniklerden farklı olarak akut üriner retansiyona yol açma riski yoktur (66).

Mirabegronun etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde mirabegron 50 ve 100 mg ile tolterodin 4 mg uzun salınlı form karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda yan etki profili benzer gözlenmiş ve ağız kuruluğu tolterodin grubunda diğer 2 gruba göre daha fazla izlenmiştir. Etkinlik açısından 3 grup da benzer görülmüştür (69).

Mirabegronun etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada mirabegron 50 ve 100 mg plaseboya göre inkontinans epizotları ve işeme sıklığında üstün görülmüştür. Hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve nazofarenjit gibi yan etkiler ise plasebo grubu ile benzer gözlenmiştir. Ağız kuruluğu en çok mirabegron 100 mg dozda görülürken; 50 mg dozda plasebodan daha az görülmüştür (70).

Mirabegronun plasebo ve tolterodinle karşılaştırıldığı sistematik bir derlemede 10.248 hasta değerlendirilmiştir. Mirabegron 50 mg, 100 mg ve tolterodin 4 mg uzun salınlı form ilaçlar, plaseboya göre günlük inkontinans epizotları, işeme sayısı ve ani sıkışma ataklarında azalma sağlarken; işenen ortalama hacimde artış sağlamıştır. Mirabegron gruplarının her ikisi de noktüriyi azaltırken tolterodin 4 mg grubu plaseboya göre noktüri üzerine daha etkili olamamıştır. Mirabegron grupları plaseboya benzer yan etki profili gösterirken tolterodin 4 mg grubu plasebodan daha fazla yan etki göstermiştir (71).

Mirabegron ile antimuskariniklerden solifenasin ve tolterodin bulundugu plasebo kontrollu çalışmaları içeren bir derlemede tüm gruplar plaseboya göre inkontinans sayısı, işeme sayısı, ani sıkışma sayısı, noktüri ve ortalama işenen hacim açısından üstün bulunmuştur. İlacı bırakma oranları aktif tedavi alan gruplarda benzer iken plasebo grubunda aktif tedavi alanlardan daha az izlenmiştir. Antimuskarinik alan gruplarda yan etki sayısı mirabegron alan gruplardan yaklaşık %25 daha fazla görülmüştür (72).

PREFER çalışması, tolterodin ile mirabegronun etkinlik, tolere edilebilirlik ve hasta tercihini inceleyen prospektif bir çalışmadır. Çalışmada hastalara başlangıçta mirabegron veya tolterodin başlanıp 8. hafta sonunda bazı hastaların ilaçları tolterodinden mirabegrona; bazılarının ise mirabegrondan tolterodine değiştirilmiştir. Bir grup hastanın ise tedavisi başladığı ilaç ile devam etmiş ve tedavi sürelerinin sonunda hastaların ilacı tolere edebilme durumları değerlendirilmiştir. Mirabegron hastalarda tolterodine göre daha iyi tolere edilmiştir. Tolterodin, her iki tedaviyi de almış hastalar tarafından daha fazla tercih edilmiş olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. İki tedavi arasında mesane günlüğü verileri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (73).

SCORPIO çalışması önceki çalışmalara benzer şekilde mirabegron 50 ve 100 mg ile tolterodin ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Mirabegronun iki dozu da plaseboya göre AAM semptomlarında gerileme sağlamıştır. Yan etki profili mirabegron ve plasebo gruplarında benzer iken tolterodin grubunda daha yüksek gözlenmiştir. Hipertansiyon beklenenin aksine mirabegron gruplarında tolterodin ve plasebo grubundan daha düşük düzeyde saptanmıştır (74). Bu çalışmada yazarlar limitasyon olarak 4 çalışma kolunda da daha önceden antimuskarinik tedavi alan hastalar olduğunu belirtmişler ve tolterodin grubunda yeterli etkinin ortaya çıkmamasının bir nedeninin bu olabileceğini söylemişlerdir.

Daha öncesinde etkinliğinden memnun olmadığı veya tolere edemediği için antimuskarinik tedaviyi bırakmış toplam 1.870 hastanın değerlendirildiği BEYOND çalışmasında hastalar mirabegron 50 mg ve solifenasin 5 mg tedavi grubu olarak 2'ye ayrılmış. Etkinlik açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca 2 grup arasında yan etki ve ilacı bırakma oranları açısından da anlamlı fark izlenmemiştir. Hastalar tarafından bildirilen tedavi memnuniyet sorgulamalarından ise biri hariç diğerlerinde solifenasin lehine sonuç görülmüştür (75).

Yapılan birçok çalışmada mirabegron 50 mg tedavisi plasebo ile benzer yan etki profili göstermiştir. En çok görülen yan etkiler hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve nazofarenjitir (70). Mirabegron ve diğer antimuskarinik

ajanları kullanan hastaların retrospektif incelendiği bir çalışmada ilacı bırakma zamanı en uzun olan ilaç mirabegron olmuştur (76). Mirabegronun güvenilirlik çalışması olan plasebo kontrollü bir meta-analizde mirabegron 25, 50 ve 100 mg ile tolterodin 4 mg uzun salınımlı form karşılaştırılmış. Mirabegronun tüm dozlarında tolterodine göre daha az, plasebo ile benzer oranlarda ağz kuruluğu ve kabızlık görülmüştür. Hipertansiyon ve kardiyak yan etkiler ise mirabegron gruplarında plasebo ve tolterodine benzer oranda gözlenmiştir (77).

Mirabegrona bağlı kardiyovasküler yan etkiler birçok çalışmada plasebo ve aktif kontrol gruplarıyla benzer oranlarda görülmüştür. Geniş veri tabanlı bir derlemede hipertansiyon mirabegron ve plasebo grubunda eşit oranlarda gözlenmiştir. Kardiyovasküler yan etkiler 75 yaş üstü hastalarda da plasebo ile karşılaştırılabilir oranlarda gözlenmiştir (72).

Mirabegronun farklı dozlarının kardiyak yan etkileri ile ilgili bir çalışmada 50 ve 100 mg mirabegronun elektrokardiyogramda QT aralığını uzatmadığı; 200 mg mirabegron dozunun ise sadece kadınlarda QT uzattığı gösterilmiştir (78).

Mirabegronun antimuskariniklerden bir farkı da kognitif fonksiyonlara olumsuz etki yapmamasıdır. Yaşlı hastalarda antimuskariniklerle mirabegronun güvenilirliği ile ilgili bir derlemede santral sinir sisteminde β_3 reseptörlerin az bulunması ve mirabegronun p-glikoprotein pompa için bir substrat olması nedeniyle kan beyin bariyerine geçemeyişi buna sebep olarak gösterilmiştir (79).

Aşırı aktif mesane tedavisinde EAU kılavuzunda davranışsal tedavilerin başarısız olduğu durumlarda antimuskariniklere alternatif olarak β_3 reseptör agonistleri güçlü düzeyde önerilmektedir (27).

2.2.5.2.3. Kombinasyon tedavileri:

Aşırı aktif mesanenin farmakolojik tedavisinde antimuskarinikler veya β_3 reseptör agonisti mirabegron sıklıkla tercih edilen ajanlardır. Ancak bazı zamanlarda bu ilaçların etkinliği tek başına yeterli olmamaktadır. İki farklı antimuskarinik ilacın

kombinasyonu antikolinergik yükü çok artıracığından bu durum antimuskarinikler ile mirabegronun kombine kullanılmasını gündeme getirmiştir.

Kombinasyon tedavisine iyi bir örnek olan SYMPHONY çalışmasında solifenasin ve mirabegronun farklı dozlarının kombinasyonu, ilaçların farklı dozlarının monoterapisi ve plasebo karşılaştırılmış. Ortalama işenen hacim, idrara gitme sıklığı, STİK ve ani sıkışma ataklarında 5 ve 10 mg solifenasin içeren kombinasyon gruplarının tamamı solifenasin monoterapisine göre üstün bulunmuştur. Kabızlık dışında diğer yan etkiler ise kombinasyon ve monoterapi grupları arasında benzer oranda görülmüştür (80).

BESIDE çalışması, solifenasinin farklı dozları ile mirabegron 50 mg ve solifenasin 5 mg kombinasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Kombinasyon grubu, inkontinans sayısı ve işeme sayısında solifenasin 5 mg tedavisinden üstün iken inkontinans sayısı konusunda solifenasin 10 mg grubundan üstün görülmemiştir. Ağız kuruluğu başta olmak üzere yan etkiler en çok solifenasin 10 mg alan grupta izlenmiştir (81).

Kelleher ve ark. kombinasyon tedavisi ile ilgili sistematik derlemesinde mirabegron 50 mg monoterapisinin, solifenasin 10 mg monoterapisi ile solifenasin 5 mg ve mirabegron 50 mg kombinasyonundan daha üstün olmadığını göstermiştir (82).

Kombinasyon tedavisi ile ilgili bu faz çalışmaları sonucunda solifenasin ve mirabegron kombinasyon tedavisi AAM tedavisinde Amerikan gıda ve ilaç dairesi tarafından onaylanmıştır.

Kombinasyon tedavileri kılavuzlarda monoterapiden fayda görmeyen hastalara önerilmektedir (27,33).

2.2.5.3. Cerrahi tedaviler:

Cerrahi tedaviler AAM tedavisinde 3. basamak tedavi seçeneğini oluşturur. Konservatif tedaviler ile ilaç tedavilerinden yanıt alınamayan hastalarda

düşünülebilir. Cerrahi tedavi seçenekleri intravezikal botulinum toksin uygulaması, sakral sinir stimülasyonu gibi tedaviler ile geri dönüşümsüz olan üriner diversiyonlar, detrüsr miyektomi ve augmentasyon sistoplasti cerrahilerini içerir.

2.2.5.3.1. İntravezikal botulinum toksin uygulaması:

Botulinum toksin, clostridium botulinum isimli bakteri tarafından üretilen oldukça nörotoksik olan bir proteindir (83). Sistemik etkisi ile solunum kaslarını felç ederek ölüme neden olabilir. Lokal uygulanan botulinum toksini ise dokuda kimyasal deervasyona ve sinir hücrelerinin aktivitesinin kaybına yol açar.

Birçok botulinum toksini tanımlanmış olup tedavide sıklıkla kullanılan en uzun etki süresine sahip botulinum toksin A'dır. Farklı markalar botulinum toksin A proteinini içeren ilaçlar üretmiş olup günümüzde üroloji ve diğer birçok branşta onabotulinum toksin A (Botox ®) kullanılmaktadır. Kas gevşetici etkisinden faydalanmak için tortikolis, spastisite ile giden bazı hastalıklar ve estetik amaçlı olarak tercih edilir.

Onabotulinum toksin A ürolojide özellikle mesane detrüsrünün aşırı aktivisinde, detrüsr sfinkter dissinerjisinde, nörojen mesanede tercih edilmektedir (84). Onabotulinum toksin A asetilkolinin presinaptik alandan salınımını geçici olarak bloke ederek detrüsr düz kasında paraliziyeye yol açar ve AAM tedavisinde ani idrara sıkışma hissi, idrara çıkma sıklığında artış ve STİK gibi semptomların tedavisinde kullanılır (85).

Onabotulinum toksin A intravezikal enjeksiyonu sonrası mesane kapasitesi ve kompliyansı artar, mesane dolum aşamasında intravezikal basınç düşer. Ürodinamik olarak gösterilen bu değişiklikler AAM semptomlarında gerilemeyi sağlar (86).

Onabotulinum toksin A'nın dirençli AAM ve refrakter STİK tedavisinde Avrupa'da onaylanan dozu 100 IU'dur (27). Onabotulinum toksin A 100 IU, 10 ml serum fizyolojik içine çözülerek mesanede belirlenen 20 noktadan her birine 0,5'er ml olacak şekilde submukozal enjekte edilir.

Onabotulinum toksin A'nın etkinliği ile ilgili EMBARK alışmasında 100 IU onabotulinum toksin A ile plasebo karşılaştırılmış ve onabotulinum toksin A'nın inkontinans epizotlarında plaseboya göre anlamlı düşüş sağladığı bildirilmiştir (87). Bu çalışmada tedavi grubunda üriner retansiyon oranı %5,4 olarak saptanmıştır.

Onabotulinum toksin A tedavisinin en sık yan etkileri idrar yolu enfeksiyonu, kendi kendine kateterizasyon gerektiren işeme güçlüğü ve hematüridir. Dirençli AAM hastalığı bulunan 122'si 200 IU onabotulinum toksin A ile, 118'si plasebo ile tedavi edilen toplam 240 kadının değerlendirildiği çalışmada STİK ve idrara ani sıkışma ataklarında tedavi grubu üstün bulunmuştur. Tedavi grubunda en sık gözlenen yan etkiler %31 oran ile idrar yolu enfeksiyonu ve %16 oran ile kendi kendine kateterizasyon gerektiren işeme problemi olmuştur (88).

Onabotulinum toksin A tedavisinin önemli bir sonucu olan PVR artışı ile ilgili Cochrane derlemesinde PVR volüm değerışimi açısından onabotulinum toksin A ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (89).

Onabotulinum toksin A tedavisi, EAU kılavuzunda, konservatif tedavi ve ilaç tedavilerinden fayda görmeyen AAM ve STİK hastalarında güçlü düzeyde önerilmektedir (27). Hastalar tedavi sonrası gelişebilecek idrar yolu enfeksiyonu ve kateterizasyon gerekebilecek idrar retansiyonu konusunda uyarılmalıdır.

2.2.5.3.2. Sakral sinir stimülasyonu:

Sakral kökten çıkan sinirler; pelvik taban, mesane ve üriner sfinkter gibi miksiyonla ilgili yapıları innerve eden sinirlerdir. Sakral sinir stimülasyonu, sakral 3 omurilik seviyesine yerleştirilen stimüle edici elektrotların sinir kökünü sürekli uyarması sonucu pudental sinir yoluyla refleks sempatik deşarj sağlanarak mesane detrüsör inhibisyonu yapılması işlemidir. Bu işlem 2 seans olarak genellikle lokal anestezi altında uygulanır. İlk seansta sakral 3 omurilik seviyesine floroskopi altında perkütan yol ile tel elektrot yerleştirilir ve bu elektrotlar implate edilebilen bir g üreticisine bağlanır. Ardından hasta bir dizi test dönemine girer. Yapılan testlerde hastanın tedaviden fayda göreceği düşünülürse bu hastalar kalıcı cihaz için aday

kabul edilirler. İkinci seansta ise güç üreticisi genelde kalçanın üst bölgesine implante edilir (90).

Sakral sinir stimülasyonu dirençli AAM, fekal inkontinans, kronik pelvik ağrı sendromu ve obstrüktif olmayan üriner retansiyon gibi durumlarda endikedir (90).

Sakral sinir stimülasyonu sayesinde pelvik organları merkezi sinir sistemine bağlayan afferent ve efferent sinir yollarının elektriksel stimülasyonu düzenlenir ve alt üriner sistemin duyulanması ve istemsiz mesane refleksleri inhibe edilir.

Sakral sinir stimülasyonunun kullanımı, STİK için 1997 yılında; dirençli AAM için 1999 yılında Amerikan gıda ve ilaç dairesi tarafından onaylanmıştır (91).

Sakral sinir stimülasyonu daha az invaziv ve geri dönüşü mümkün olan cerrahi bir işlem olduğundan, daha invaziv cerrahi tedavilere karar vermeden önce, AAM tedavisinin konservatif ve medikal tedavilerinden veya botulinum toksin uygulamasından fayda göremeyen hastalara önerilmelidir.

Sakral sinir stimülasyonu ile ilgili çalışmalardan biri olan ROSETTA çalışmasında STİK olan toplam 386 kadın hastanın 194'ü sakral sinir stimülasyonu, 192'si ise 200 IU intravezikal botulinum toksin ile tedavi edilmiş. İki tedavi arasında semptom skorları ve idrar kaçırma sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalar botulinum toksin tedavisi ile daha fazla memnuniyet tarif ederken, idrar yolu enfeksiyonu oranları da intravezikal botulinum toksin tedavisinde daha fazla görülmüştür (92).

Sakral sinir stimülasyonu uygulaması ile en sık görülen yan etki cerrahi yerinde ağrıdır. Ağrıdan başka elektrot migrasyonu, güç üreticisi veya elektrotlarla ilgili teknik arızalar, enfeksiyon ve bağırsak fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelebilir (93).

Dirençli AAM tedavisinde kılavuzlar, medikal tedaviden fayda alınamayan hastalarda sakral sinir stimülasyon tedavisini önermektedir (27,33).

2.2.5.3.3. Augmentasyon sistoplasti ve detrüör miyektomi:

Augmentasyon sistoplasti, mesane kapasitesini artırmak amaçlı en çok ileum segmenti kullanılarak yapılan mesaneye bağırsak segmentinin detübülerize edilerek eklenmesi işlemidir.

Augmentasyon sistoplasti, mesane disfonksiyonu olan hastalarda medikal veya daha az invaziv işlemlerden fayda görülmediği durumlarda yapılabilir. Bazı doğumsal mesane anomalilerinde mesane kapasitesini ve kompliyansını artırmak, üst üriner sistemi korumak için yapılması önerilmektedir. Yine pelvik radyoterapi, kemoterapi veya mesane tüberkülozu öyküsü olanlarda mesane kontraktörü geliştiyse endikasyonu mevcuttur (94).

Augmentasyon sistoplasti, iltihabi bağırsak hastalığı, kısa bağırsak varlığı veya oluşma ihtimali olan durumlar ile bu cerrahi sonrası temiz aralıklı kateterizasyon yapamayacak hastalara yapılmamalıdır.

Augmentasyon sistoplasti ile ilgili deneyimler ve çalışmalar daha çok nörojen mesane hastaları üzerine yoğunlaşmıştır. Aşırı aktif mesane veya STİK hastalarında augmentasyon sistoplasti ile diğer tedavileri karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır (27).

Augmentasyon sistoplasti etkinliği ile ilgili bir çalışmada nörojenik ve idiopatik STİK mevcut toplam 51 kadın değerlendirilmiş. Ortalama takip süresinin 74,5 ay olduğu çalışmada tedavi memnuniyeti ve kontinans oranı %53 olarak saptanmıştır (95). Nörojenik inkontinanslı hastaların bu tedaviden daha çok fayda gördüğü de tespit edilmiştir. Malign transformasyon bu seride tespit edilmemiştir.

Augmentasyon sistoplasti sonrası erken dönemde en sık görülen yan etkiler yara yeri enfeksiyonları, kanama, bağırsak obstrüksiyonudur. Geç dönemde ise başlıca tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, mesane taşı, vezikoüreteral reflü, bağırsak obstrüksiyonları ve fistül gibi komplikasyonlar görülür (94). Hastaların takiplerinde klor ve amonyak emiliminin artması nedeni hiperkloremik metabolik asidoz gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Detrüsör miyektomi, mesane kapasitesini artırmak ve mesane depolama basınçlarını düşürmek amacıyla detrüsör kasında psödo-divertikül oluşturmayı amaçlayan bir cerrahidir. Bu teknikte detrüsör kası, mesane kubbesi veya ön yüzü seviyesinden disseke edilerek ortaya konur. Ardından mukozaya kadar insizyon ile detrüsör kasında boşluklar açılmaya çalışılır. Oluşturulan bu psödo-divertiküller ile mesane basıncının düşürülmesi hedeflenir (96). Detrüsör miyektomi, günümüzde AAM cerrahi tedavisinde önerilen bir yöntem değildir.

Augmentasyon sistoplasti, EAU kılavuzunda diğer tüm tedavilerin yapıldığı ancak başarısız olunan AAM hastalarında önerilmektedir. Ayrıca kılavuz, hastalara olası komplikasyonların ve operasyon sonrası dönemde temiz aralıklı kateterizasyonun yapılmasının gerekebileceğinin anlatılmasını önermektedir (27). Detrüsör miyektomi STİK tedavisinde EAU tarafından önerilen bir tedavi yöntemi değildir.

2.2.5.3.4. Üriner diversiyonlar:

Üriner diversiyonlar, AAM veya STİK tedavisinde sık uygulanan cerrahi yöntemler değildir. Radyoterapi, kemoterapi, sfinkter yetmezliği veya fistül oluşumuna yol açan çoklu pelvik prosedürlerin neden olduğu tedaviye dirençli inkontinansı olan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir (27).

Üriner diversiyon seçenekleri arasında ileal konduit, ortotopik neobladder ve Mitrofanoff kateterize edilebilen konduit bulunur. Hangi prosedürün hayat kalitesi açısından daha iyi olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Üriner diversiyonlar, EAU kılavuzuna göre sadece daha az invaziv tedavilerin başarısızlığında stomayı kabul eden hastalara önerilmelidir (27).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2022 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji polikliniğine başvurmuş, AAM sendromu olarak değerlendirilen ve mirabegron 50 mg veya tolterodin 4 mg uzun salınlı form tedavilerinden biri başlanan; malignite, ürolojik cerrahi girişim öyküsü, aktif idrar yolu enfeksiyonu olmayan ve daha önce AAM için cerrahi tedavi almamış, 18 yaş üstü kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Gerekli verileri tam olmayan hastalar ile nörojen mesanesi olanlar, stres üriner inkontinansı olanlar, mesane tümörü, taş vb üriner patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya başlamadan önce Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.11.2022 tarihli ve E1-22-3038 sayı numaralı etik kurul onayı alındı (Ek 2).

Hastanemiz medikal bilgi sistemi üzerinden geriye dönük olarak 1 Ocak 2022 ile 1 Ağustos 2022 tarihleri arasında hastanemiz üroloji polikliniğine başvuran ve AAM sendromu olarak değerlendirip tolterodin veya mirabegron başlanan 18 yaş üstü kadın hastalar tarandı. Tedavi başlanan hastalardan OAB-V8 formu doldurulmayan, 3 gün süreyle mesane günlüğü tutturulmayan, ilk başvurusunda açlık kan şekeri, üre, kreatin, tam idrar tahlili, idrar kültürü tetkikleri değerlendirilmeyen, PVR ölçümü yapılmayan, gerekli demografik ve komorbidite verilerine ulaşılamayan, tedavisini düzenli almayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, komorbidite, VKİ, tam idrar tahlili, idrar kültürü, biyokimyasal kan tetkikleri, USG ile ölçülen PVR idrar miktarı, mesane günlüğü verileri ve OAB-V8 formu bilgileri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 140 hasta 4 çalışma grubuna ayrıldı. Tedavisi günlük mirabegron 50 mg olarak düzenlenmiş 50 hasta grup 1, tedavisi günlük tolterodin 4 mg uzun salınlı form olarak düzenlenmiş 50 hasta ise grup 2 olarak ayrıldı. Tolterodin başlanıp 12 hafta boyunca tedavi alan ancak fayda görmeyen 20 hastaya mirabegron başlandı ve grup 3 olarak sınıflandı. Daha öncesinde mirabegron

başlanan 12 hafta boyunca tedavisini alan ancak fayda görmediği için başvuran 20 hastaya ise tolterodin başlandı ve bu hastalar grup 4'e alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar tedavi başlangıcından 4 hafta sonra kontrole çağrılarak USG ile PVR ölçümü yinelenildi, hastalara mini mental durum testi uygulandı ve elde edilen veriler kaydedildi. Hastalar 12 haftalık tedavi süresinin tamamlanmasının ardından tekrar değerlendirildi. Tedavi bitiminde hastalardan 3 gün süreyle mesane günlüğü doldurmaları istendi. OAB-V8 sorgulama formu ve mini mental durum testi hastalara tekrar uygulandı. Tedavi süresince görülen yan etkiler hastalardan öğrenilerek not edildi. Elde edilen veriler kaydedildi ve bu veriler üzerinden hastalar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışma verileri SPSS 24.00 programı ile değerlendirmeye alındı. Değişkenlerin tanımlayıcı analizleri yapıldı. Kategorik değişkenler açısından yüzde değerleri, sayısal değişiklikler açısından medyan ve minimum ile maksimum değerler hesaplandı. Çalışma %95 güven aralığı düzeyinde gerçekleştirildi ve p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı düzey kabul edildi. Grupların homojen olup olmadıkları Levene Testi ile incelendi. ANOVA Varyans analizinde anlamlı fark olduğu belirlenen gruplar arasındaki farkın tespit edilmesi için Tukey Post Hoc testi ve Tamhane's T2 testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda Kruskal Wallis varyans analizi, bağımlı gruplarda Wilcoxon t testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan ve ortalama yaş değerleri sırasıyla 59 yıl (18-92) ve $58,42 \pm 16,91$ yıl (18-92) idi. Hastaların VKİ ortalaması $29,22 \pm 5,20$ kg/m^2 (17,53-47,48) idi. Hastaların 43'ünde (%30,7) diyabetes mellitus (DM), 69'unda (%49,3) hipertansiyon (HT) mevcuttu. Gruplar arasında yaş, VKİ değerleri ile DM ve HT varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Hastaların tedavi öncesi OAB-V8 sorgulama formu total skorları ortalaması $24,86 \pm 4,67$ puan idi. Grup 1'de $24,58 \pm 4,82$ (12-35), grup 2'de $24,04 \pm 4,31$ (14-33), grup 3'te $24,80 \pm 4,46$ (17-32), grup 4'te $25,60 \pm 4,11$ (19-31) olan ortalama skorlar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark izlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Hastaların tedavi sonrası değerlendirilen OAB-V8 sorgulama formu total skoru ortalamaları grup 1'de $14,18 \pm 3,44$ (7-23), grup 2'de $13,06 \pm 3,20$ (6-22), grup 3'te $16,55 \pm 4,99$ (9-23), grup 4'te $16,25 \pm 4,38$ (10-27) olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların yaş medyan değeri, vücut kitle indeksi ortalamaları, komorbidite verileri, tedavi öncesi ve sonrası Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Yaş (yıl)	65	58	58	58
VKİ (kg/m^2)	$30,08 \pm 5,82$	$29,47 \pm 5,11$	$28,54 \pm 4,26$	$27,15 \pm 4,24$
DM varlığı	14 (%28)	15 (%30)	7 (%35)	7 (%35)
HT varlığı	26 (%52)	27 (%54)	7 (%35)	9 (%45)
Tedavi öncesi OAB-V8	$24,58 \pm 4,82$	$24,04 \pm 4,31$	$24,80 \pm 4,46$	$25,60 \pm 4,11$
Tedavi sonrası OAB-V8	$14,18 \pm 3,44$	$13,06 \pm 3,20$	$16,55 \pm 4,99$	$16,25 \pm 4,38$

Toplam 12 hafta mirabegron tedavisi almış grup 1'deki hastaların tedavi sonrası OAB-V8 sorgulama formu total skoru ortalaması, 12 hafta tolterodin tedavisi almış grup 2'deki hastalardan daha yüksek saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p=0,229$). Bu iki grup arasında OAB-V8 total skorlarının tedavi öncesi ile sonrası değişimi karşılaştırıldığında ise grup 2'deki hastaların OAB-V8 total skorunun istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaldığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Tablo 3).

Grup 1 ve grup 2'deki hastalar arasında tedavi öncesi mesane günlüğü verilerinden noktüri, ani sıkışma hissi (urgency), idrara gitme sıklığı ve STİK açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu iki grubun tedavi sonrası mesane günlüğü verilerinde noktüri ($p=0,65$), idrara gitme sıklığı ($p=0,154$) ve STİK ($p=0,55$) açısından istatistiksel fark saptanmazken; günlük urgency atağı grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha az izlendi ($p=0,02$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grup 1 ve grup 2'nin tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları, mesane günlüğü verileri ve bunların karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
OAB-V8 total skoru ortalaması	14,18±3,44	13,06±3,20	0,229
OAB-V8 total skor değişimi	-10,40	-10,98	0,001
Noktüri (ortalama sayı/gün)	1,62±0,81	1,56±5,78	0,65
Urgency (ortalama sayı/gün)	2,52±0,84	2,14±0,53	0,02
Sıklık (ortalama sayı/gün)	7,94±0,99	7,64±1,01	0,154
STİK (ortalama sayı/gün)	1,00±0,86	0,62±0,57	0,55

Grup 1 ve 2'deki 100 hastanın alt grup analizinde, VKİ <25 kg/m² olan, 25-29,99 kg/m² arası olan ve VKİ ≥30 kg/m² olan hastaların tedavi öncesi OAB-V8 total skorları arasında anlamlı fark gözlenmedi (p=0,058). Tedavi sonrası bu hastaların OAB-V8 total skor ortalamaları VKİ <25 kg/m² olan grup ile 25-29,99 kg/m² arası olan grupta benzer olarak gözlemlendi. VKİ ≥30 kg/m² olan hastalarda OAB-V8 total skoru ortalaması tedavi sonunda daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi (p=0,393). Mesane günlüğü verileri olan noktüri (p=0,479), urgency (p=0,252), idrara gitme sıklığı (p=0,536) ve STİK (p=0,537) açısından VKİ'ne göre yapılan sınıflamada tedavi sonunda anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Grup 1 ve grup 2'nin tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları ile mesane günlüğü verilerinin vücut kitle indeksine göre karşılaştırılması

	VKİ <25 kg/m² (n=31)	VKİ 25-29,99 kg/m² (n=33)	VKİ ≥30 kg/m² (n=36)	p değeri
OAB-V8 total skoru ortalaması	13,5±3,85	12,91±2,84	14,64±3,65	0,393
Noktüri (ortalama sayı/gün)	1,69±0,70	1,55±0,62	1,47±0,70	0,479
Urgency (ortalama sayı/gün)	2,13±0,72	2,21±0,55	2,58±0,81	0,252
Sıklık (ortalama sayı/gün)	7,69±1,14	7,76±1,09	7,92±1,02	0,536
STİK (ortalama sayı/gün)	0,81±0,75	0,70±0,59	1,03±0,88	0,537

Grup 3'teki hastaların tedavi sonrası OAB-V8 sorgulama formu total skoru ortalaması, grup 4'teki hastalara göre daha yüksek saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p=0,751$). Bu iki grup arasında OAB-V8 total skorlarının tedavi öncesi ile sonrası değişimi karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 5).

Grup 3 ve grup 4'teki hastalar arasında tedavi öncesi mesane günlüğü verilerinden noktüri, urgency, idrara gitme sıklığı ve STİK açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu iki grubun tedavi sonrası mesane günlüğü verilerinde noktüri ($p=1,00$), urgency ($p=0,752$), idrara gitme sıklığı ($p=0,50$) ve STİK ($p=0,50$) açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Grup 3 ve grup 4'ün tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları, mesane günlüğü verileri ve bulguların karşılaştırılması

	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)	p değeri
OAB-V8 total skoru ortalaması	16,55±4,99	16,25±4,38	0,751
OAB-V8 total skor değişimi	-8,25	-9,35	0,751
Noktüri (ortalama sayı/gün)	1,50±0,61	1,65±0,49	1,00
Urgency (ortalama sayı/gün)	2,65±0,81	2,55±0,83	0,752
Sıklık (ortalama sayı/gün)	8,30±0,98	8,15±0,88	0,50
STİK (ortalama sayı/gün)	1,05±0,89	1,10±0,91	0,50

Grup 3 ve grup 4'te yer alan tedavi değişim hastalarının VKİ'ye göre alt grup analizinde, VKİ <25 kg/m² olan, 25-29,99 kg/m² arası olan ve VKİ ≥30 kg/m² olan hastaların tedavi öncesi OAB-V8 total skorları arasında anlamlı fark gözlenmedi (p=0,498). Bu hastaların tedavi sonrası OAB-V8 total skorları (p=0,279) ve mesane günlüğü verileri açısından da istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Grup 3 ve grup 4'ün tedavi sonrası dönemde Overactive Bladder Questionnaire V8 total skorları ile mesane günlüğü verilerinin vücut kitle indeksine göre karşılaştırılması

	VKİ <25 kg/m² (n=11)	VKİ 25-29,99 kg/m² (n=21)	VKİ ≥30 kg/m² (n=8)	p değeri
OAB-V8 total skoru ortalaması	17,00±5,23	15,14±4,42	18,88±3,56	0,279
Noktüri (ortalama sayı/gün)	1,55±0,52	1,52±0,60	1,75±0,46	0,629
Urgency (ortalama sayı/gün)	2,82±0,87	2,38±0,80	2,88±0,64	0,194
Sıklık (ortalama sayı/gün)	8,45±1,04	8,05±0,80	8,38±1,06	0,550
STİK (ortalama sayı/gün)	1,00±1,00	0,86±0,79	1,75±0,71	0,126

Grup 1 ve grup 2 hastalarında komorbidite varlığının tedaviden fayda görme üzerine bir etkisi gözlenmezken; grup 3 ve grup 4'teki hastalarda DM olanların

almakta olduğu tedaviden, günlük urgency atağı sayısı ($p=0,020$) ve günlük STİK sayısı ($p=0,005$) açısından daha az fayda gördüğü saptandı.

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tedavi ncesi PVR idrar ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,679$). Bu iki grup arasında 4. ve 12. haftada llen PVR idrar miktarları arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Grupların tedavi bitiminde PVR idrar ölçümleri ile başlangıçtaki PVR idrar ölçümü arasındaki fark her iki grupta da benzer izlendi ($p=0,167$; $p=0,247$). Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tedavinin 4. haftası değerlendirilen mini mental durum testleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,228$). Bu iki grup arasında tedavinin 12. haftasında değerlendirilen mini mental durum test skorları arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,839$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi, tedavi 4.haftası ve 12. haftası post voiding rezidü idrar ölçümü, mini mental durum testi karşılaştırmaları

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değerı
Tedavi ncesi PVR (ml)	34,60±17,75	29,20±13,38	0,679
Tedavi 4. haftası PVR (ml)	34,80±17,52	30,30±12,31	0,155
Tedavi 12. haftası PVR (ml)	35,80±13,57	30,60±13,16	0,222
Tedavi 4. haftası mini mental durum test skoru	22,74±3,74	23,30±3,37	0,228
Tedavi 12. haftası mini mental durum test skoru	22,96±3,85	23,12±3,41	0,839

Grup 3 ve grup 4'teki hastaların tedavi öncesi PVR idrar ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,74$). Bu iki grup arasında 4. ve 12. haftada ölçülen PVR idrar miktarları arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Grupların tedavi bitiminde PVR idrar ölçümleri ile başlangıçtaki PVR idrar ölçümü arasındaki fark her iki grupta da benzer izlendi ($p=0,136$; $p=0,366$). Grup 3 ve grup 4'teki hastaların tedavinin 4. haftası değerlendirilen mini mental durum testleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,752$). Bu iki grup arasında tedavinin 12. haftasında değerlendirilen mini mental durum test skorları arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,752$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 3 ve grup 4'ün tedavi öncesi, tedavi 4.haftası ve 12. haftası post voiding rezidü idrar ölçümü, mini mental durum testi karşılaştırmaları

	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)	p değeri
Tedavi öncesi PVR (ml)	32,00±17,35	31,00±12,94	0,74
Tedavi 4. haftası PVR (ml)	34,50±16,05	29,50±12,34	0,11
Tedavi 12. haftası PVR (ml)	35,00±16,06	29,50±14,32	0,107
Tedavi 4. haftası mini mental durum test skoru	21,65±4,60	23,40±4,36	0,752
Tedavi 12. haftası mini mental durum test skoru	21,60±4,16	23,50±4,33	0,752

Grup 1'de 12 hafta mirabegron tedavisi alan hastaların 5'inde (%10) görülen ağız kuruluğu bu grupta en sık görülen yan etki olarak saptandı. Kaşıntı (%4) ve kabızlık (%4) ağız kuruluğunu takip eden yan etkiler olarak gözlemlendi. Hastaların 1'inde (%2) tansiyon yükselmesi, 1 hastada (%2) çarpıntı, 1 hastada (%2) bulanık

görme, 1 hastada (%2) baş ağrısı saptandı. Bir hasta (%2) ise 12 haftalık tedavi sonunda kollarında döküntüden yakındı.

Grup 2’de 12 hafta tolterodin tedavisi alan hastaların 15’inde (%30) görülen ağız kuruluğu bu grupta en sık görülen yan etki olarak saptandı. Kabızlık 6 hastada (%12) görülürken; kaşıntı, baş ağrısı 1’er hastada (%2) görüldü. Bulanık görme, çarpıntı, tansiyon yüksekliği gibi diğer yan etkiler grup 2’de gözlenmedi.

Grup 1 ile grup 2’deki hastalar karşılaştırıldığında ağız kuruluğu 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı daha fazla izlendi ($p=0,024$). Diğer yan etkilerin görülme sıklığı açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 9).

Grup 3’teki hastaların 3’ünde (%15) görülen ağız kuruluğu bu grupta en sık görülen yan etki olarak saptandı. Kabızlık 1 hastada görülürken (%5); kaşıntı, baş ağrısı, tansiyon yükselmesi, bulanık görme, çarpıntı bu grupta izlenmedi.

Grup 4’teki hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmedi.

Grup 3 ile grup 4’teki hastalar karşılaştırıldığında yan etkiler grup 3’teki hastalarda daha fazla izlendi ancak istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalarda tedavi sonrası yan etkilerin görülme sıklığının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)	p değeri
Ağız kuruluğu	5 (%10)	15 (%30)	0,024	3	0	0,123
Kaşıntı	2 (%4)	1 (%2)	1	0	0	0,612
Kabızlık	2 (%4)	6 (%12)	0,269	1	0	0,636
Baş ağrısı	1 (%2)	1 (%2)	0,475	0	0	0,612
Bulanık görme	1 (%2)	0	1	0	0	0,612
Çarpıntı	1 (%2)	0	1	0	0	0,612
Tansiyon yükselmesi	1 (%2)	0	1	0	0	0,612

5. TARTIŞMA

Aşırı aktif mesane sendromu, üriner sistem enfeksiyonu veya başka bariz bir patoloji olmadan ani sıkışma hissi, gündüz idrara çıkma sıklığında artış ve noktürinin gözlendiği; idrar kaçırmamanın eşlik ettiği veya etmediği bir sendrom olarak tanımlanır (1). Tedavide 1. basamağı oluşturan konservatif tedavilerin başarısız veya yetersiz olduğu durumlarda ilaç tedavilerinden faydalanılır. İlaç tedavilerini antimuskarinikler, β_3 reseptör agonistleri veya bu ikisinin kombinasyonu oluşturur. Kılavuzlarda antimuskarinikler ile β_3 reseptör agonistlerinin birbirine karşı kanıtlanmış bir üstünlüğü ve kullanım önceliği yoktur (27,33).

Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskarinik ve β_3 reseptör agonisti ilaçlara cevapsızlık veya intolerasyon halinde; ilaç değişikliği, doz değişikliği ve ilaçların kombine kullanılması seçeneklerinden biri önerilmektedir (27).

Çalışmamızda AAM nedeniyle mirabegron veya tolterodin başlanan hastalar ile daha önce bu tedavilerin birinden fayda görmediği için diğer ilaca geçilen hastalar tedavi sonunda ilaçların etkinliği ve yan etkileri açısından değerlendirildi. Çalışmada yer alan toplam 140 hastanın tamamında OAB-V8 total skorları başlangıç değerlere göre tedavi sonunda daha düşük saptandı. Bu durum tüm gruplarda tedavinin etkin olduğunu göstermektedir. Grup 1 ve grup 2'deki hastalarda OAB-V8 total skoru azalması, grup 3 ve 4'te yer alan hastalara göre daha yüksek oranda gözlendi. Bu durum tedavi değişim hastalarının tedaviden daha az fayda gördüğü şeklinde yorumlandı.

Grup 1 ve grup 2'deki hastalar arasında tedavi sonrası noktüri, günlük idrara gitme sıklığı ve idrar kaçıрма epizotları açısından fark saptanmazken; tolterodin alan grupta günlük urgency atağı tedavi sonrasında anlamlı olarak daha az bulundu. Tolterodin alan grupta tedavi sonunda OAB-V8 skoru değişimi anlamlı olarak mirabegron grubundan daha fazla saptandı.

Literatürde mirabegron ile tolterodinin etkinliğini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Chapple ve ark. yaptığı çalışmada mirabegron 50 mg ile tolterodin 4 mg uzun salınımlı form karşılaştırılmıştır. Mesane günlüğü verileri olan noktüri sayısı, urgency atağı sayısı, günlük idrara gitme sayısı ve inkontinans sayısı üzerine bu iki ilacın birbirine üstünlüğü gözlenmemiştir (69).

Literatürdeki mirabegron ve tolterodini karşılaştıran çalışmaları değerlendiren Sebastianelli ve ark. tarafından yapılan sistematik bir derlemede; urgency atağı sayısı, günlük idrara gitme sayısı ve günlük inkontinans sayısı açısından iki ilacın birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Derlemede noktüriyi azaltma konusunda çalışmamızdan farklı olarak mirabegron, tolterodine göre yaklaşık 2 kat üstün bulunmuştur (71).

Çalışmamızda tolterodin veya mirabegron tedavisinden fayda görmediği için tedavisi değiştirilen grup 3 ve grup 4'te yer alan hastaların OAB-V8 total skorları başlangıç değerlere göre tedavi sonunda daha düşük saptandı. Bu hastaların tedavi değişiminden fayda gördüğü tespit edildi. Ancak OAB-V8 total skorlarının tedavi öncesi ile sonrası değişimi açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Bu iki grup arasında tedavi sonrası noktüri, günlük idrara gitme sıklığı, günlük urgency sayısı ve idrar kaçırma epizotları açısından da istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Khullar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada daha öncesinde antimuskarinik tedavi almış fayda görmemiş hastalar ile hiç AAM için tedavi almamış hastalar üzerinde; mirabegron ve tolterodinin etkinliği araştırılmıştır. Toplam 1978 katılımcılı prospektif çalışmada hastalar mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg, tolterodin 4 mg ve plasebo olmak üzere 4 gruba randomize edilmiş. 12 haftalık tedavi süresi sonrası yapılan analizlerde mirabegron, daha önce antimuskarinik almış ve almamış hastalar üzerinde benzer etkinlik göstermiştir. Tolterodin ise daha önceden antimuskarinik tedaviye yanıt vermemiş hastalar üzerinde plasebo ve mirabegrona göre daha etkili olamamıştır (97).

Aşırı aktif mesane risk faktörlerini inceleyen Zhu ve ark. yaptığı metaanalize göre VKİ yüksekliği AAM için risk faktörü olarak bulunmuştur (21). Lai ve ark.

çalışmasında obezitenin AAM için kadınlarda risk faktörü olduğu gösterilmiştir (22). Obezite ve VKİ yüksekliği, AAM tedavisinden alınacak faydayı da etkileyebilmektedir. Kilo verilmesi sonucu VKİ'nin düşmesi ile hastalarda başta inkontinans olmak üzere AÜSS'nin gerilediğine dair çalışmalar mevcuttur (35,36).

Çalışmamızdaki tüm gruplarda VKİ değerleri birbirine benzer gözlemlendi. VKİ'ye göre hastaların tedaviden fayda görmeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmedi.

Chapple ve ark. 2020 yılında yayınlanan derlemelerinde, çalışmamızdan farklı olarak VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalarda VKİ < 25 kg/m² olanlara göre tedavi başlangıcında günlük daha fazla idrar kaçırma epizodu, urgency atağı ve noktüri sayısı gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak VKİ'ye göre hastaların tedaviden fayda görme durumları ile ilgili bir veri değerlendirilmemiştir (72).

Mirabegron tedavisinden fayda görülmesinin VKİ ile ilişkisini araştıran 169 katılımcının olduğu bir çalışmada hastalar VKİ'ye göre 3 gruba ayrılmış. Gruplar arasında tedaviden fayda görme açısından bir parametre hariç anlamlı bir fark izlenmemiştir. Obez olarak sınıflanan VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastaların, günlük idrara çıkma sayısında VKİ < 25 kg/m² olan hastalara göre mirabegron tedavisinden daha az fayda gördüğü bildirilmiştir (98).

Diyabetes mellitus başta STİK olmak üzere AÜSS görülme insidansını artırmaktadır (99). Diyabet, özellikle mesanede kontraktilite artışı ile boşaltma fonksiyonunu etkilediğinden AAM görülme riskini veya semptomları artırabilir. İlaç tedavilerinin temeli detrüör relaksasyonu sağlamaya yönelik olduğundan DM'si olan hastalarda tedaviden alınan fayda düşebilmektedir (100).

Hipertansiyon ile AAM arasındaki olası bir ilişki için literatürde daha kısıtlı veriler bulunmaktadır. Genel teori HT, DM, metabolik sendrom gibi durumların ateroskleroza artırıp mesane hipoperfüzyonu sonucu disfonksiyona yol açması üzerinedir. Tıpkı DM hastalarında olduğu gibi HT hastalarında da tedaviden alınan fayda düşebilmektedir (101).

Çalışmamızda grup 1 ve 2 hastalarında HT ve DM gibi komorbiditelerin varlığının tedaviden fayda görme üzerine bir etkisi gözlenmezken; grup 3 ve grup 4'teki hastalarda DM olanların almakta olduğu tedaviden, günlük urgency sayısı ve günlük STİK sayısı açısından daha az fayda gördüğü saptandı.

Komorbidite varlığının AAM tedavisinden alınan fayda üzerine etkisi ile ilgili literatürde kısıtlı çalışmalar mevcuttur (100–102). Mirabegron veya tolterodinin HT, DM gibi komorbiditesi olan hastalardaki tedavi etkinliği ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda grupların hiçbirinde tedavi öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında PVR idrar miktarı değişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde mirabegron ve tolterodinin PVR idrar miktarı üzerine etkisini araştıran birçok yayın bulunmaktadır. Bunlardan birinde plasebo, mirabegronun farklı dozları ile tolterodin 4 mg uzun salınlı form karşılaştırılmış. Tedavi sonundaki PVR idrar miktarının ortalama değişimi mirabegron grubunda – 0,9 ml iken tolterodin grubunda + 0,1 ml olarak saptanmış ancak PVR idrar miktarının ortalama değişimi tüm gruplarda istatistiksel olarak benzer izlenmiştir (77). Post voiding rezidü idrar miktarının 150 ml ve üzeri artış gösterdiği hasta oranları mirabegron 50 mg grubunda %0,3 iken tolterodin grubunda %0,8 olarak bulunmuştur.

Antimuskarinik ajanların kullanımı ile ilgili en büyük çekincelerden biri özellikle yaşlı hastalarda ilacın kan beyin bariyerini geçerek kognitif fonksiyonları etkileyebilmesidir (49). Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde yaygın kullanılan testlerden biri mini mental durum testidir. Çalışmamızda hastalarda tedavinin 4. haftası ve 12. haftası değerlendirilen mini mental durum testleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durum kısa dönemde tolterodin ve mirabegronun kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olmadığı şeklinde yorumlandı. Ancak özellikle uzun dönemde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için daha uzun takip süreleri çalışmaların gerektiği açıktır.

Tolterodin, tersiyer amin yapıdaki diğer antimuskariniklerden daha az lipofilik olmasından dolayı kan beyin bariyerini daha kısıtlı geçer (103). Tolterodinin genç ile yaşlı hastalar arasında yan etki profili ve güvenilirliği açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (49). Mirabegronun, santral sinir sisteminde β_3 reseptörlerin az bulunması ve p-glikoprotein pompa için bir substrat olması nedeniyle kan beyin bariyerini geçmediği kabul edilir. Bu nedenle yaşlı hastalarda AAM tedavisinde güvenli olduğu kabul edilmektedir (79).

Antimuskariniklerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendiren Duong ve ark. tarafından 2021’de yayınlanan sistematik derlemede, Alzheimer hastalığı olan ve olmayan hastalarda tolterodin tedavisi sonrası kognitif fonksiyonlar açısından bir fark bulunmamıştır. Aynı derlemedeki başka bir çalışmada diyabetik hastalarda tolterodinin 6 yıllık dönemde anlamlı olarak demans riskini 2,04 kat artırdığı gösterilmiştir (104,105).

Mirabegronun kognitif fonksiyon üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar daha kısıtlıdır. Serebrovasküler olay, demans, Alzheimer gibi santral sinir sistemi patolojisi olan toplam 102 AAM hastasının değerlendirildiği çalışmada mirabegron kullananlarda tedavi sonunda mini mental durum testi skorunda değişiklik saptanmamıştır (106).

Antimuskarinik kullanımı ile en çok ortaya çıkan yan etkiler ağız kuruluğu, kabızlık, kaşıntı iken; muskarinik reseptörleri bloke etmeyen mirabegron kullanımında bu yan etkiler ön planda beklenmez. Mirabegron ile en sık ortaya çıkan yan etkiler hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve nazofarenjitir. Antimuskarinik yan etkiler, hastaların ilacı bırakmasında en önde gelen sebeptir (51). Chapple ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada mirabegron ve antimuskariniklere tolerans süresi değerlendirilmiştir. Mirabegron ortalama 169 gün ile en uzun süre bırakılmadan kullanılan AAM medikal tedavisi olurken bu süre tolterodinde ortalama 56 gün olarak tespit edilmiştir (76).

Çalışmamızda grup 1’de mirabegron alan hastalarda en sık görülen yan etkinin ağız kuruluğu olduğu tespit edildi. Kaşıntı ve kabızlık ağız kuruluğundan sonra en çok görülen yan etkiler idi. Çalışmamızda tansiyon yükselmesi, çarpıntı gibi

kardiyovasküler yan etkiler ile bulanık görme ve baş ağrısı mirabegron alan bu hasta grubunda 1'er hastada izlendi.

Çalışmamızın sonuçlarında tolterodin alan grup 2 hastalarında literatüre paralel olarak en sık ağız kuruluğu görüldü. Kabızlık en sık görülen 2. yan etki olurken bulanık görme, çarpıntı, tansiyon yüksekliği bu grupta izlenmedi.

Gruplar arasında ağız kuruluğu istatistiksel anlamlı olarak tolterodin alan grup 2'de daha fazla izlendi ($p=0,024$). Diğer yan etkiler iki grup arasında benzer bulundu.

Nitti ve ark. tarafından yapılan mirabegron ile ilgili faz 3 çalışmada en sık görülen yan etki hastaların %6,1'inde görülen hipertansiyon olmuştur (70). Nazofarenjit ve başağrısı hipertansiyondan sonra en sık görülen yan etkiler olarak tespit edilmiştir. Ağız kuruluğu ise hastaların sadece %0,5'inde görülmüştür. Çalışmada yazarlar bu yan etkilerin plasebo ile karşılaştırılabilir düzeylerde olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tansiyon yükselmesi sadece 1 hastada (%2) görülürken; en sık bu grupta ağız kuruluğu görülmüştür.

Çalışmamızda olduğu gibi antimuskarinikler ve tolterodin ile ilgili güvenilirlik ve yan etki çalışmalarında da ağız kuruluğu en çok saptanan yan etki olmaktadır (50). IMPACT çalışmasında değerlendirilen hastalarda en sık görülen yan etki %10 ile ağız kuruluğu olmuştur (57). Çalışmamızda grup 2'deki hastalarda %30 gibi yüksek bir oranda ağız kuruluğu görülmüştür. IMPACT çalışmasında hastaların %3,7'sinde görülen en sık 2. yan etki olan kabızlık, çalışmamızda %12 gibi yüksek bir oranda görülmüştür.

Çalışmamızda SCORPIO çalışmasına paralel olarak ağız kuruluğu tolterodin grubunda mirabegron grubuna göre 3 kat fazla görüldü. Yine bu çalışmada gösterildiği gibi hipertansiyon iki grup arasında benzer oranda görülmüştür (74).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcıları çalışmanın retrospektif dizayna sahip olması ve verilere ulaşmadaki zorluktur. Yine gruptaki hasta sayısının az olması çalışmamızın bir başka sınırlayıcı faktörü olarak görülmektedir. Ayrıca daha uzun takip süreleri özellikle kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde daha güvenlidir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerinden biri olarak da takip süremizin kısa olmasını söyleyebiliriz.

Literatürde AAM'nin ilaç tedavisinde kullanılan antimuskarinikler ile β_3 reseptör agonisti mirabegronun birbirine net üstünlüğü gösterilmezken; kılavuzlarda da bu iki ilacın birbirine tercih yönünden üstünlüğü olmadığı vurgulanmaktadır. Tercihi belirleyen en önemli unsur, ilaçların yan etki profilleri arasındaki farklardır. İlaç seçimi, bu nedenle hastanın komorbiditeleri, tercihleri ve beklentilerine göre şekillenmektedir.

Kılavuzlarda ve literatürde antimuskarinikler ile β_3 reseptör agonisti mirabegronun birinden fayda görülmediğinde diğer ilaca geçilebileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda, güncel literatür bilgileri ile uyumlu olarak, önceki AAM ilaç tedavisinden fayda görmediği için diğer ilaç grubuna geçilen hastalarda, geçilen tedaviden fayda görüldüğü tespit edilmiş ancak tedavi etkinliği ve yan etkiler açısından tedavi değişim hastalarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle bu konunun başka çalışmalarla ve daha fazla hasta sayıları ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan ilaçlardan tolterodin, OAB-V8 total skorunu azaltma ve günlük urgency atağı sayısında mirabegrondan daha etkili bulundu. Urgency atağı sayısı dışında diğer mesane günlüğü verileri açısından iki ilaç grubu arasında fark saptanmadı. Tolterodinin, mirabegrona göre daha fazla hastada anlamlı olarak ağz kuruluğuna yol açtığı gösterildi.

Mirabegron veya tolterodin tedavisi alan ancak tedaviden fayda görmeyen AAM hastalarında ise tedavi değişiminden hastaların fayda gördüğü tespit edildi. Fakat iki tedavi değişim grubu arasında etkinlik ve yan etki açısından herhangi bir fark olmadığı gösterildi.

Elde ettiğimiz veriler ışığında almakta olduğu AAM tedavisinden fayda görmediği için ilaç değişikliği yapılan hastaların tedavi değişiminden fayda gördüğü ancak bu faydanın iki ilaç değişim grubu arasında farklılık göstermediği tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecology J*. 2010 Jan;21(1):5–26.
2. Chai T, Birder L. Lower Urinary Tract Anatomy. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.11248.
3. Viana R, Batourina E, Huang H, Dressler GR, Kobayashi A, Behringer RR, et al. The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism. *Dev Camb Engl*. 2007 Oct;134(20):3763–9.
4. Wyndaele JJ, Gammie A, Bruschini H, De Wachter S, Fry CH, Jabr RI, et al. Bladder compliance what does it represent: can we measure it, and is it clinically relevant? *Neurourol Urodyn*. 2011 Jun;30(5):714–22.
5. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004 Jul;84(3):935–86.
6. Chai T, Birder L. Neural Control of the Lower Urinary Tract. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.11300.
7. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*. 1999;64(6–7):419–28.
8. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003 Jan;61(1):37–49.
9. Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. *Urology*. 2012 Jul;80(1):90–6.
10. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006 Dec;50(6):1306–14; discussion 1314-1315.

11. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003 May;20(6):327–36.
12. Sarici H, Ozgur BC, Telli O, Doluoglu OG, Eroglu M, Bozkurt S. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia.* 2016 May 24;83(2):93–8.
13. Parsons BA, Drake MJ. Animal models in overactive bladder research. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(202):15–43.
14. Chapple C. Chapter 2: Pathophysiology of neurogenic detrusor overactivity and the symptom complex of ‘overactive bladder’. *Neurourol Urodyn.* 2014 Jul;33 Suppl 3:S6-13.
15. Chacko S, Cortes E, Drake MJ, Fry CH. Does altered myogenic activity contribute to OAB symptoms from detrusor overactivity? ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn.* 2014 Jun;33(5):577–80.
16. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol.* 1993 Nov;150(5 Pt 2):1668–80.
17. Matsumoto S, Hashizume K, Wada N, Hori J, Tamaki G, Kita M, et al. Relationship between overactive bladder and irritable bowel syndrome: a large-scale internet survey in Japan using the overactive bladder symptom score and Rome III criteria. *BJU Int.* 2013 Apr;111(4):647–52.
18. Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecology J.* 2012 Aug;23(8):975–82.
19. Zhao Z, Azad R, Yang JH, Siroky MB, Azadzi KM. Progressive changes in detrusor function and micturition patterns with chronic bladder ischemia. *Investig Clin Urol.* 2016 Jul;57(4):249–59.
20. Shafik A, Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol.* 2003 May;20(6):374–7.
21. Zhu J, Hu X, Dong X, Li L. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(3):238–46.
22. Lai HH, Helmuth ME, Smith AR, Wiseman JB, Gillespie BW, Kirkali Z, et al. Relationship Between Central Obesity, General Obesity, Overactive Bladder Syndrome and Urinary Incontinence Among Male and Female Patients Seeking Care for Their Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology.* 2019 Jan;123:34–43.

23. Hajjar R, Tsolakian I, Chaaya M, Daher A, Bazi T. Overactive bladder syndrome in nulliparous female university students: prevalence and risk factors including waterpipe smoking. *Int Urogynecology J*. 2022 May;33(5):1207–23.
24. Tähtinen RM, Auvinen A, Cartwright R, Johnson TM, Tammela TLJ, Tikkinen KAO. Smoking and bladder symptoms in women. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):643–8.
25. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MMK, Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int*. 2003 Jul;92(1):69–77.
26. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018 Mar;11(3):117–25.
27. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2022 Jul;82(1):49–59.
28. Tarcan T, Mangir N, Özgür MÖ, Akbal C. OAB-V8 Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu Validasyon Çalışması. *Ürol Bül*. 2012;(21):113–6.
29. Coyne KS, Zyczynski T, Margolis MK, Elinoff V, Roberts RG. Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings. *Adv Ther*. 2005;22(4):381–94.
30. Çetinel B, Özkan B, Can G. ICIQ-SF Türkçe versiyonu validasyon (geçerlilik) çalışması. *Turk J Urol*. 2004;30(3):332–8.
31. Rovner ES, Goudelocke CM. Urodynamics in the evaluation of overactive bladder. *Curr Urol Rep*. 2010 Sep;11(5):343–7.
32. Asimakopoulos AD, De Nunzio C, Kocjancic E, Tubaro A, Rosier PF, Finazzi-Agrò E. Measurement of post-void residual urine. *Neurourol Urodyn*. 2016 Jan;35(1):55–7.
33. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol*. 2019 Sep;202(3):558–63.
34. Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, Birdier L, Bliss D, Brubaker L, et al. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *Neurourol Urodyn*. 2018 Sep;37(7):2271–2.

35. Yazdany T, Jakus-Waldman S, Jeppson PC, Schimpf MO, Yurteri-Kaplan LA, Ferzandi TR, et al. American Urogynecologic Society Systematic Review: The Impact of Weight Loss Intervention on Lower Urinary Tract Symptoms and Urinary Incontinence in Overweight and Obese Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(1):16–29.
36. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):190–5.
37. Olivera CK, Meriwether K, El-Nashar S, Grimes CL, Chen CCG, Orejuela F, et al. Nonantimuscarinic treatment for overactive bladder: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):34–57.
38. Abreu GE de, Dourado ER, Alves D de N, Araujo MQ de, Mendonça NSP, Barroso Junior U. FUNCTIONAL CONSTIPATION AND OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN: A POPULATION-BASED STUDY. *Arq Gastroenterol*. 2018 Nov;55Suppl 1(Suppl 1):35–40.
39. Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract*. 2009 Aug;63(8):1177–91.
40. Le Berre M, Presse N, Morin M, Larouche M, Campeau L, Hu YX, et al. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. *Neurourol Urodyn*. 2020 Jun;39(5):1217–33.
41. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int*. 2008 Jul;102(1):62–6.
42. Steenstrup B, Lopes F, Cornu JN, Gilliaux M. Cognitive-behavioral therapy and urge urinary incontinence in women. A systematic review. *Int Urogynecology J*. 2022 May;33(5):1091–101.
43. Bo K, Fernandes ACNL, Duarte TB, Brito LGO, Ferreira CHJ. Is pelvic floor muscle training effective for symptoms of overactive bladder in women? A systematic review. *Physiotherapy*. 2020 Mar;106:65–76.
44. Wang M, Jian Z, Ma Y, Jin X, Li H, Wang K. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecology J*. 2020 Dec;31(12):2457–71.
45. Bhide AA, Tailor V, Fernando R, Khullar V, Digesu GA. Posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder-techniques and efficacy. *Int Urogynecology J*. 2020 May;31(5):865–70.

46. Zhao Y, Zhou J, Mo Q, Wang Y, Yu J, Liu Z. Acupuncture for adults with overactive bladder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e9838.
47. Stoniute A, Madhuvrata P, Still M, Barron-Millar E, Nabi G, Omar MI. Oral anticholinergic drugs versus placebo or no treatment for managing overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 9;5(5):CD003781.
48. Novara G, Galfano A, Ficarra V, Artibani W. Anticholinergic drugs in patients with bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms: A systematic review. *Eur Urol*. 2006 Oct;50(4):675–83.
49. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int*. 2007 Nov;100(5):987–1006.
50. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):543–62.
51. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int*. 2010 May;105(9):1276–82.
52. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehre M, Schünemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PloS One*. 2011 Feb 23;6(2):e16718.
53. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A, Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*. 2001 Mar;57(3):414–21.
54. Millard RJ, Asia Pacific Tolterodine Study Group. Clinical efficacy of tolterodine with or without a simplified pelvic floor exercise regimen. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(1):48–53.
55. Hsiao SM, Chang TC, Wu WY, Chen CH, Yu HJ, Lin HH. Comparisons of urodynamic effects, therapeutic efficacy and safety of solifenacin versus tolterodine for female overactive bladder syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Aug;37(8):1084–91.
56. Olshansky B, Ebinger U, Brum J, Egermark M, Viegas A, Rekedal L. Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants > or = 50 years. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008 Dec;13(4):241–51.

57. Elinoff V, Bavendam T, Glasser DB, Carlsson M, Eyland N, Roberts R. Symptom-specific efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder: the IMPACT trial. *Int J Clin Pract*. 2006 Jun;60(6):745–51.
58. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clin Ther*. 2005 May;27(5):511–30.
59. Leng J, Liao L, Wan B, Du C, Li W, Xie K, et al. Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2017 Jan;119(1):148–57.
60. Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, Stehr M, Radmayr C, Sillén U, et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):729–36.
61. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1204–12.
62. Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecology J*. 2012 Aug;23(8):983–91.
63. Chapple C, Steers W, Norton P, Millard R, Kralidis G, Glavind K, et al. 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.
64. Yamaguchi O, Chapple CR. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(6):752–6.
65. Michel MC, Ochodnický P, Homma Y, Igawa Y. β -adrenoceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther*. 2011 Jul;131(1):40–9.
66. Warren K, Burden H, Abrams P. Mirabegron in overactive bladder patients: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf*. 2016 Oct;7(5):204–16.
67. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014 Jan;33(1):17–30.

68. Shi H, Chen H, Zhang Y, Cui Y. The efficacy and safety of Vibegron in treating overactive bladder: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn*. 2020 Jun;39(5):1255–63.
69. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):296–305.
70. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1388–95.
71. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2018 Mar;25(3):196–205.
72. Chapple CR, Cruz F, Cardozo L, Staskin D, Herschorn S, Choudhury N, et al. Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):119–28.
73. Staskin D, Herschorn S, Fialkov J, Tu LM, Walsh T, Schermer CR. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). *Int Urogynecology J*. 2018 Feb;29(2):273–83.
74. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):283–95.
75. Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, Rechberger T, Cambroner J, Halaska M, et al. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Ther Adv Urol*. 2015 Aug;7(4):167–79.
76. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*. 2017 Sep;72(3):389–99.
77. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and

- pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013 Jul;67(7):619–32.
78. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, Kowalski DL, Yen M, Goldwater R, et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Dec;92(6):696–706.
 79. Wagg A, Nitti VW, Kelleher C, Castro-Diaz D, Siddiqui E, Berner T. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):621–38.
 80. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):577–88.
 81. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):136–45.
 82. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018 Sep;74(3):324–33.
 83. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001 Feb 28;285(8):1059–70.
 84. Smith CP, Somogyi GT, Boone TB. Botulinum toxin in urology: evaluation using an evidence-based medicine approach. *Nat Clin Pract Urol*. 2004 Nov;1(1):31–7.
 85. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*. 2000 Sep;164(3 Pt 1):692–7.
 86. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):984–9.

87. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2186–93.
88. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Tooze-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):507–14.
89. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD005493.
90. Malde S, Fry C, Schurch B, Marcelissen T, Averbek M, Digesu A, et al. What is the exact working mechanism of botulinum toxin A and sacral nerve stimulation in the treatment of overactive bladder/detrusor overactivity? ICI-RS 2017. *Neurourol Urodyn*. 2018 Jun;37(S4):S108–16.
91. Van Kerrebroeck PEV, Marcelissen TAT. Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *World J Urol*. 2012 Aug;30(4):445–50.
92. Amundsen CL, Komesu YM, Chermansky C, Gregory WT, Myers DL, Honeycutt EF, et al. Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial. *Eur Urol*. 2018 Jul;74(1):66–73.
93. Leong RK, De Wachter SGG, van Kerrebroeck PEV. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. *Urol Int*. 2010;84(3):245–53.
94. Biers SM, Venn SN, Greenwell TJ. The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int*. 2012 May;109(9):1280–93.
95. Awad SA, Al-Zahrani HM, Gajewski JB, Bourque-Kehoe AA. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *Br J Urol*. 1998 Apr;81(4):569–73.
96. Leng WW, Blalock HJ, Fredriksson WH, English SF, McGuire EJ. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):758–63.

97. Khullar V, Cambronero J, Angulo JC, Wooning M, Blauwet MB, Dorrepaal C, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMC Urol*. 2013 Sep 18;13:45.
98. Krhut J, Martan A, Zachoval R, Hanuš T, Švabík K, Zvara P. Impact of body mass index on treatment efficacy of mirabegron for overactive bladder in females. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jan;196:64–8.
99. Danforth KN, Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of stress, urge and mixed urinary incontinence. *J Urol*. 2009 Jan;181(1):193–7.
100. Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch JU, Michel MC. Does concomitant diabetes affect treatment responses in overactive bladder patients? *Int J Clin Pract*. 2013 Nov;67(11):1138–43.
101. Michel MC, Heemann U, de la Rosette JJMCH. Weak association between arterial hypertension and overactive bladder baseline symptoms and treatment responses. *Front Pharmacol*. 2022;13:1081074.
102. Müderrisoglu AE, Sakul AA, Murgas S, de la Rosette JJMCH, Michel MC. Association of diabetes, hypertension, and their combination with basal symptoms and treatment responses in overactive bladder patients. *Front Pharmacol*. 2023;14:1144470.
103. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N, Michel MC. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. *Curr Med Chem*. 2009;16(33):4481–9.
104. Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J, Kudish B, Iglesia C. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecology J*. 2021 Oct;32(10):2693–702.
105. Yang YW, Liu HH, Lin TH, Chuang HY, Hsieh T. Association between different anticholinergic drugs and subsequent dementia risk in patients with diabetes mellitus. *PloS One*. 2017;12(4):e0175335.
106. Chen SF, Chuang YC, Wang CC, Liao CH, Kuo HC. Therapeutic efficacy and cognitive adverse events of overactive bladder medication in patients with central nervous system Disorders-A cohort study. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2022 Oct;121(10):2101–8.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı – Soyadı: Burak KÖSEOĞLU

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği (2019-2023)

SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği (2017-2019)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2017)

Kayseri Fen Lisesi (2007-2011)

Sümer İlköğretim Okulu (2004-2007)

Şehit Doktor Ulucan Dayan İlköğretim Okulu (1999-2004)

III. Ünvanları

Tıp doktoru (2017)

IV. Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği (2019-halen)

SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği (2017-2019)

İncesu Devlet Hastanesi (2017-2017)

V. Bilimsel İlgi Alanları

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

A1. Yıldızhan M, Balcı M, Eroğlu U, Asil E, Coser S, Özercan AY, **Köseoğlu B**, Güzel O, Asfuroğlu A, Tuncel A. An analysis of three different prostate cancer risk calculators applied prior to prostate biopsy: A Turkish cohort validation study. Andrologia. 2022 Mar;54(2):e14329.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

B1. Balci M, Eroglu U, Yildizhan M, Keten T, Coser S, **Koseoglu B**, Basboga S, Ozercan AY, Guzel O, Tuncel A. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging. ERUS-DRUS21 Abstract Book, PE33, Dusseldorf, 2021 European Urology Open Science 2021;33(Suppl 1):S49 (Sözlü Sunum).

B2. Keten T, Eroglu U, Kizilkan Y, **Koseoglu B**, Gultekin H, Ozercan AY, Balci M, Guzel O, Aslan Y, Ozden C, Tuncel A. *Our Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Results -First 200 Cases-* 12. International Eurasian URO-ONCOLOGY Congress Abstract Book, S-051, 76, Erzurum, 2022 (Sözlü Sunum)

B3. Ozercan AY, Keten T, **Koseoglu B**, Guzel O, Balci M, Tuncel A. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Our experience with 125 patients. UROtech 22 Abstract Book, MP024, 69, Istanbul, 2022. European Urology Open Science 2022;39(Suppl 1):S69 (Sözlü Sunum).

C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

C1. Şenel Ç, Asfuroğlu A, Aykanat İC, Özercan AY, **Köseoğlu B**, Balcı M, Aslan Y, Tuncel A. Acute renal infarction: A single-center experience. Eur J Ther. 2022;28(3):209-213.

C2. Asfuroğlu A, Balci M, **Koseoglu B**, Senel C, Ozercan AY, Aykanat IC, Yildizhan M, Guzel O, Aslan Y, Tuncel A. Male Urethral Stricture in Patients with Metabolic Syndrome. Urol Res Pract., 2023;49(2):131-137.

C3. **Köseoğlu B**, Güzel Ö, Atan A. Prematür ejakülasyona güncel yaklaşım. Androl Bul 2023;25:103–111.

D.Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

D1. Aykanat IC, Senel C, Asfuroglu A, **Koseoglu B**, Guzel O, Aslan Y, Tuncel A. Can we predict fuhrman nuclear grade with hemogram parameters in renal cell carcinoma? 10. Online Avrasya Üroonkoloji Kongresi Bildiriler Kitabı, SS-028, 67 Yeni Üroloji Dergisi Özel Sayı. Haziran 2020. (Sözlü Sunum).

D2. Asfuroglu A, Senel C, Aykanat IC, **Koseoglu B**, Balcı M, Tuncel A. İnternal Üretrotomi Sonrası Rekürrens Gelişmesinde Hangi Faktörlerin Önemi Var? 29. Ulusal Üroloji Online Kongresi Bildiriler Kitabı, SS-066, 163, 2020 (Sözlü Sunum)

D3. Guzel O, Coser S, Aslan Y, Ozercan AY, **Koseoglu B**, Aykanat IC, Balcı M, Tuncel A. Fournier gangreninde prognozu öngörmeye biyokimyasal tanısal markerların önemi var mıdır? 29. Ulusal Üroloji Online Kongresi Bildiriler Kitabı, PP-23, 604, 2020 (Poster Sunum)

D4. Coşer Ş, Balcı M, Eroğlu Ü, **Koseoglu B**, Aykanat IC, Demirçakan H, Guzel O, Aslan Y, Tuncel A. Asemptomatik mikroskopik hematüri: Dar üreter orifisi genç ve orta yaş grubunda etiyolojik faktör

müdür? 30. Ulusal Üroloji Hibrit Kongresi Bildiriler Kitabı, SS-054, 124, Antalya, 2021 (Sözlü Sunum)

D5. Eroğlu Ü, Balcı M, Coşer Ş, Demirçakan H, Basboğa S, Özercan AY, **Köseoğlu B**, Keten T, Tuncel A. COVID-19 yaşamı tehdit eden spontan ilio-psoas hematomlarını artırır mı? 30. Ulusal Üroloji Hibrit Kongresi Bildiriler Kitabı, SS-144, 334, Antalya, 2021 (Sözlü Sunum)

D6. Koseoglu B, Kizilkan Y, Demirel D, Gultekin H, Senel S, Guzel O, Balcı M, Ozden C, Tuncel A. PENİL FRAKTÜR ONARIM ZAMANI İLE POSTOPERATİF EREKTİL FONKSİYON SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ. 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Derneği Androloji Kongresi Online, O-SS 6, 22, 2021 (Sözlü Sunum)

D7. Coşer Ş, Basboğa S, Balcı M, Aslan Y, **Köseoğlu B**, Tuncel A. İleal Konduitli Hastada Uzun Süre Kalmış, Enkruste Taşlaşmış D-J Stentin İntraluminal Yöntemle Çıkartılması: Olgu Sunumu. 14. Online Ulusal Endoüroloji Kongresi Bildiri Kitabı, PS-118, 241, 2021 (Poster Sunum)

D8. Keten T, Ozercan AY, **Koseoglu B**, Yilmaz AB, Balcı M, Guzel O, Tuncel A. ROBOT YARDIMLI LAPAROSKOPİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA MESANE BOYNU KORUMANIN İNKONTİNANS ÜZERİNE ETKİSİ. 7. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi Kitabı, SS-062, 130, Antalya, 2022 (Sözlü Sunum)

D9. Gültekin H, Başboğa S, Kızılkan Y, **Köseoğlu B**, Özercan AY, Keten Y, Eroğlu Ü, Özden C. Robot Yardımlı Laparoskopik Prostatektomi Uygulanan Prostat Kanseri Hastalarda Tanıdan Cerrahiye Kadar Geçen Süre Upgrade ile İlişkili midir? 31. Ulusal Üroloji Online Kongresi Bildiriler Kitabı, SS-132, 347, Kıbrıs, 2022 (Sözlü Sunum)

D10. Köseoğlu B, Gültekin H, Özercan AY, Kızılkan Y, Keten T, Eroğlu Ü, Güzel Ö, Tuncel A, Özden C. ROBOT YARDIMLI LAPAROSKOPİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ GERİATRİK YAŞ GRUBUNDA GÜVENLİ MİDİR? 6. Ürolojik Cerrahi Derneği Kongresi Bildiri Kitabı, SB-11, 121, Antalya, 2022 (Sözlü Sunum)

D11. Gültekin H, Özen S, Bulut S, Çelikkaleli F, Özercan AY, **Köseoğlu B**, Aktaş BK. HEMATOLOJİK PARAMETRELER RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA EKSTRAPROSTATİK UZANIMI ÖNGÖREBİLİR Mİ? 6. Ürolojik Cerrahi Derneği Kongresi Bildiri Kitabı, SB-36, 149, Antalya, 2022 (Sözlü Sunum)

D12. Keten T, **Köseoğlu B**, Gültekin H, Çolak MB, Özercan AY, Eroğlu Ü, Güzel Ö, Özden C, Tuncel A. Sinir Koruyucu Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda

Tadalafil ile Penil Rehabilitasyonun Eretil Fonksiyon Üzerine Etkisi. 3. SBÜ Üroloji Günleri Bildiri Kitabı, Ankara, 2023 (Sözlü Sunum)

D13. Ketten T, **Köseoğlu B.** ADÖLESANLARDA NOKTURNAL ENÜREZİS. 8. Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, SB-13, 26, Ankara, 2023 (Sözlü Sunum)

D14. Ketten T, **Köseoğlu B,** Gültekin H, Güzel Ö, Tuncel A. IURES ULUSLARARASI ÜROLOJİ ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI, SS-18, 19, İstanbul, 2023 (Sözlü Sunum)

E. Diğer yayınlar:

E1. **Köseoğlu B,** Güzel Ö. Prostat Kanseri Güncel Tanı ve Tedavi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yayınları No:38, Editörler: Halil Başar ve Selahattin Bedir, Prostat Kanseriinde Fokal Tedaviler, 245-258, Gülhane Basımevi, Ankara, 2023 (Kitap Bölümü)

F. Görev Aldığı Bilimsel Toplantılar:

Kurs Katılımları ve Sertifikaları

- 1- Türk Üroloji Akademisi “Retrograd İntrarenal Cerrahi Kursu” (Kursiyer), (2019)
- 2- Ürolojik Cerrahi Derneği “Orta Üretra Askı Cerrahisi Kursu” (Kursiyer), (2021)
- 3- Türk Üroloji Akademisi “Domuz Modelinde Laparoskopi Kursu” (Kursiyer), (2022)

9. EKLER

Ek 1: Tez konusu onay formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.01.2023-203170

 T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gölhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-203170
Konu : GTT Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurul Kararları

10.01.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gölhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 05.01.2023 tarihinde saat 14:00'da Gölhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılım ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan ŞUAM'larda görevli 02 (yüz iki) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup, tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr., Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek: Karar

Dağıtım:

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hecimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Anatomi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gölhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, görevli elektronik imzalı ile onaylanmıştır.

Bilgi İşlem Kodu: *BSEF025Y0* Fax Kodu: 42042
Bilgi İşlem Adresi : <https://www.tskiyu.gov.tr/shu-bys>
Bilgi İşlem: Levant YILDIRIM
Unvanı: Uzman

Ayırca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gölhane Yerleşkesi Emniyet Mah. 2618
Bilgi İşlem: ANKARA
Telefon: 312 304 61 73 Faks: 312 304 61 90
Web: <http://shu.edu.tr>
Kop Adres: shu@shu.edu.tr



S NO		GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONLUÇ:	
1	Dr. Umur GÖRÜCÜ	Ankara SUAM	Şehir	Dinamik kontrastlı meme MRG'de halkasal kontrastlanan lezyonların radyolojik bulgularının lezyon tanısındaki rolü	Kabul Edildi.
2	Dr. Tuğta DEMİR	Ankara SUAM	Şehir	Doğum yapan hastaların doğum şekli, doğum süreci ve demografik özelliklerinin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı na olan etkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
3	Dr. Ali AYDİLEK	GTF Ort.ve Trav. AD.Bşk.lığı		Trimalleolar Kırıklarda Posterior Malleol Kırık Fragman Büyüklüğü ve Konfigürasyonunun Fonksiyonel Skorlara ve Yürü Parametrelerine Etkisi	Kabul Edildi.
4	Dr. Ertan EKİCİ	Ankara SUAM	Şehir	45 yaş altı ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarında cinsiyet ve risk faktörlerinin klinik sonuçlar üzerine etkisi	Kabul Edildi.
5	Dr. Burak KÖSEOĞLU	Ankara SUAM	Şehir	Aşırı aktif mesane (AAM) olgularındaki mirabegron ve tolterodinin etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
6	Dr. Şule İDACI KOÇ	Ankara SUAM	Şehir	İleri Glukom Olgularında Yapısal ve Fonksiyonel Testler ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
7	Dr. Binnur DUDAK	Ankara SUAM	Şehir	Erişkin evre 3-5 Kronik böbrek hastalarında üremik periferik nöropati prevalansı, klinik özellikleri erişkin kronik böbrek hastalarının tanı ve tedavisinde kullanılan rutin tetkiklerin, periferik nöropati ile olan ilişkisini saptamak	Kabul Edildi: Başlığın "Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Üremik Periferik Nöropati Prevalansı ve ilişkili faktörler" şeklinde değiştirilmesi önerilir.
8	Dr. Dilek YİĞİT	Ankara SUAM	Sağlık	Sistemik izotretinolon tedavisi alan hastalarda tırnak değişiklikleri	Kabul Edildi.
9	Dr. Elif Gamze OĞUZ	Ankara SUAM	Sağlık	Yoğun bakımda takip edilen hastalarda optik sinir kılıf çap ölçümleri ile serum amonyak düzeyi ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki	Kabul Edilmedi: Aynı daldan ikinci tez dan şımanı görevlendirilmesi uygun değildir.
10	Dr. Kübra KAPLAN KASAP	Ankara SUAM	Sağlık	Ankara ilinde görev yapan aile hekimliği uzmanlık öğrencilerinin işme konusundaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
11	Dr. Mehmet Fatih FİŞEK	Ankara SUAM	Sağlık	Ankara ilindeki Aile sağlığı merkezlerinde görev yapmakta olan aile hekimlerinin WONCA (Dünya Aile Hekimliği Birliği) Aile Hekimliği Avrupa tanımında yer alan çeşitli yeterlilikler hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
12	Dr. Emre ÇETİN	Ankara SUAM	Sağlık	Ankara ilindeki aile hekimliği asistanlarının kolorektal kanser erken tanısı ve taramaları hakkındaki bilgi düzeyleri, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
13	Dr. Eylül KARACA OCAK	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM		Böbrek fonksiyonu normal olan diyabetik hastalarda serum/ürik asit/ kreatinin oranının albüminüriye kan şekeri regülasyonu ile ilişkisi	Kabul Edildi.
14	Dr. Ckar ACİCBE	Ankara SUAM	Şehir	Vaskülerize Korakoid serbest kemik flebi ile skafoid rekonstrüksiyonları	Kabul Edildi.
15	Dr. Samet ŞAHİN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM		Tek doz metotreksat tedavisi alan eklopike gebeliklere tedavi etkinliğini öngörmeye b-hcg ve sistemik inflamatuzyanıt indeksinin önemi	Kabul Edildi.
16	Dr. Yakup GÜDEK	GTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Bşk.lığı		Video Yardımcılı Torakoskopik Cerrahilerde (VAT's) Ameliyat Sonrası Analjezisi İçin Erektör Spina Plan Bloğu ile Retrotaminal Bloğun Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
17	Dr. Sultan Aslıhan DEMİREL	Ankara SUAM	Sağlık	Yeni tanı almış çölyak hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek seyrettiği hastalar ile normal seyreden hastalar arasında remisyona girişi süresi n karşılaştırılmasının retrospektif analizi	Kabul Edildi: Başlığın "Çölyak hastalarında karaciğer fonksiyon testleri ile remisyona giriş süresi arasındaki ilişkinin analizi"

					şeklinde değiştirilmesi önerilir.
18	Dr. Yeliz ÖZTÜRK	Ankara SUAM	Sağlık	Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi ile geriatric takiplerinde ilaç etkileşim sıklığındaki değişimin retrospektif olarak değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
19	Dr. Elif TORTAMIŞ	Ankara SUAM	Sağlık	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alle Hekimliği polikliniklerine başvuran hastaların osteoporoz kırık riski ile osteoporoz bilgi düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması	Kabul Edildi.
20	Dr. Goncagül KİNDAN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM		Intrauterin Büyüme kısıtlılığında Diurnal Ritmin umbilikal arter doppleri üzerine etkisi	Kabul Edildi.
21	Dr. Esra UGAN	Ankara SUAM	Şehir	Endometriyal Polip: Ultrasonografi ve Ofis Histeroskopideki Bulgularının Birbirleriyle Karşılaştırılması; Patoloji Sonuçları ve Cerrahi Tedavi Sonuçlarının Analizi"	Kabul Edildi.
22	Dr. İçim KÖMÜRCÜOĞLU YİĞİT	Ankara SUAM	Sağlık	Alopesi Areata tanılı hastalarda serum enflamasyon belirteçlerinin bakılması ve tedavi yanıtı ile ilişkisi	Kabul Edildi.
23	Dr. Nurdan METİN	Ankara SUAM	Şehir	Kardiyak Rehabilitasyon Amaçlı Egzersiz Tedavi için Yönlendirilen Sol Ventrikül Disfonksiyonu olan Hipertansiyonlu hastalarda yüksek yoğunluklu interval egzersiz (HIIT) ile orta yoğunluklu sürekli egzersizin (MICT) Kardiyopulmoner, Ekokardiyografik Parametrelere ve Klinik bulgulara (anksiyete, depresyon, yaşamkalitesi, uyku, kinezyofobi düzeyi)	Kabul Edildi.
24	Dr. Büğra BOYRAZ HAYAT	Ankara SUAM	Şehir	Koksartrozda Sarkopemi Varlığının Bilgisayarlı Tomografi ile Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
25	Dr. Fatih Mehmet KAYA	Ankara SUAM	Şehir	Benign nedenlerde yapılan laparoskopik histerektomiya ooferektomi ektienmesinin postoperatif dönemde inflamatuvar yanıt ve komplikasyonlara etkisi "	Kabul Edildi.
26	Dr. Murat Enes SAĞLAM	Ankara SUAM	Şehir	Periferik Sinir Onarımında Sarılmış Otolog Fasya Grefti ve Maresin 1 Kullanımının Ratlarda Siyatik Sinir Onarımına Etkisi	Kabul Edilmedi: Program yöneticisinin hakem üye olması uygun değildir.
27	Dr. Eda YİĞİT	Ankara SUAM	Şehir	Normal ve fazla kilolu bireylerde trigliserid-glukoz indeksi ile sirkadyen kan basıncı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
28	Dr. Mehmet Yavuz DANIŞIK	Ankara SUAM	Şehir	Ankara'da iki üçüncü basamak hastanesinin acil servisinde verilen beyaz kodların karşılaştırılmalı incelemesi	Kabul Edildi.
29	Dr. Selin KARACAOĞLU	Ankara SUAM	Şehir	Ebeveynlerinde Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı olan Prediabetli olmayan kişilerin İnsülin direnci ve Subklinik Ateroskleroz için Trigliserid- Glukoz İndeksi ve Ankle-Brakial İndeks ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
30	Dr. Ezgi ÇOMOĞLU	Ankara SUAM	Şehir	Akut kolanjit ile başvuran hastalarda biliyer drenaj ihtiyacını öngören faktörler	Kabul Edildi.
31	Dr. Alper ÜZÜLMİZ	Ankara SUAM	Şehir	İServise Başvuran Yüksek Enerjili Künt Travma Hastalarında Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) , Abdominal Çapın ve Revize Travma Skorunun Intraabdominal Organ Yaralanması ile ilişkisi"	Kabul Edildi.
32	Dr. Ali ÖZBEK	GTF Acil Tıp AD.Bşk.İği		Acil servise femur fraktürü sebebiyle başvuran hastalarda nötrofil lenfosit oranının, delta nötrofil lenfosit oranının platelet lenfosit oranının ve delta platelet lenfosit oranının mortaliteyi tahmin etmedeki etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
33	Dr.Tuna DEMİRKİRAN	GTF Kalp Damar Cerr.AD.Bşk.İği		Sol anterior torokotomi ile minimal invaziv koroner arter bypass cerrahisi tek merkez klinik sonuçlarımız ve konvansiyonel koroner arter bypass cerrahisi ile karşılaştırılması	Kabul Edilmedi: Program yöneticisinin hakem üye olması uygun değildir.
34	Dr.Mahmut Sami BİÇİMVEREN	GTF Nöroloji AD.Bşk.İği		Trigeminal Nevralji hastalarında MR ile blink refleksi korelasyonu	Kabul Edildi.
35	Dr. Fatma Betül TIRYAKI	Ankara Hastanesi	Şehir	Sezaryen sonrası ağrı skorunu etkileyen faktörler	Kabul Edildi.

36	Dr.Seniha Betül KARLIDAĞ ULUPINAR	Ankara SUAM	Şehir	Komorbiditelerinden ötürü intramural myomektomi operasyonu yapSSılan infertil kadınlarda cerrahi sonrası gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
37	Dr. Ebru YOLAÇAN	GTF AD.Bşk.lığı	Anatomi	İnsan Kadavrasında Fabellanın morfometrisinin incelenmesi ve Osteoartriti Vakalarında Fabellanın Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi"	Kabul Edildi.
38	Dr. Aliye ARSLAN	Ankara SUAM	Şehir	'Meme kanserli olgularda adjuvan radyoterapinin uzun dönemde tiroid fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
39	Dr. Feyza YAŞAR DAŞGIN'	Ankara SUAM	Şehir	Lokal-İleri Serviks kanserinde Brakiterapi öncesi FDG-PET/CT (F-18 fluoro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi) değerlendirilmesi Prognostik önemi	Kabul Edildi.
40	Dr.Tarik KAF.GIOĞLU	Ankara SUAM	Şehir	Başboyun kanseri hastalarında Prefrontal Korteks dozu ile Psikiyatrik değişimler arasındaki ilişkinin Prospektif değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
41	Dr. Enes ÇAY	Ankara SUAM	Şehir	Acil Servise başvuran ve tüm vücut BT çekilen pediatrik travma hastalarında saptanan Patolojiler ve yaralanma mekanizmalarının Retrospektif değerlendirilmesi"	Kabul edilmedi: Program yöneticisinin hakem üye olması uygun değildir.
42	Dr. Yunus YATMAZ	Ankara SUAM	Şehir	Endoskopi yapılan üst Gastrointestinal sistem kanama hastalarında proton pompa inhibitörlerinin kullanımının hasta prognoza etkisi'	Kabul Edilmedi: Hipotez doğru ifade edilmemiş araştırma süreci net ve ayrıntılı şekilde ifade edilmemiş örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Bu hususların revize edilmesi gerekmektedir.
43	Dr. Naciye B.İşra ÜNVER	Ankara SUAM	Şehir	Makine öğrenmesi kullanılarak üst Gastrointestinal kanaması olan hastalarda yoğun bakıma yatış ve hastane içi Mortalite riski arasındaki ilişkinin araştırılması	Kabul Edilmedi: Program yöneticisinin hakem üye olması uygun değildir. Hipotez doğru ifade edilmemiş, araştırma süreci net ve ayrıntılı şekilde ifade edilmemiş örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Bu hususların revize edilmesi gerekmektedir.
44	Dr.Muhammed YILMAZ	Ankara SUAM	Şehir	Düşük Dereceli Glial Tümörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
45	Dr.Şebnem CİMEN	GTF Genel Cerr.AD.Bşk.lığı	Genel	Paratiroidektominin ses frekansları üzerine etkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
46	Dr. Fatma DUMAN	Ankara Sağlık SUAM	Sağlık	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile hekimliği polikliniklerine başvuran hastalarda nikotin bağımlılığı ile yeme bağımlılığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
47	Dr. Direnç UZUNGELİŞ	GTF Anestezi ve Rea AD.	Anestezi ve Rea	Spinal anestezi altında efektif sezaryen ameliyatı geçirecek hastaların perioperatif dönemde sıcak hava üfleme sistemleri ve intravenöz sıvılar ile ısıtılmasının istemsiz perioperatif hipoterminin önlenmesinde etkinliği ve materno fetal etkilerinin incelenmesi	Kabul Edildi.
48	Dr.Beyza BEDİ	GTF Nükleer Tıp AD.Bşk.lığı	Nükleer Tıp	Hodgkin Lenfomada Prognoz Tahmini ve Tedavi Yanıtı Öngörmede F-18 FDG PET/BT Radiomics Bulguları ve Makine Öğrenmesinin Katkısı	Kabul Edildi.
49	Dr.Gülbahar OLUKÇU	Ankara Hastanesi	Şehir	İkinci trimesterde yapılan üçlü testte maternal kanda bakılan serum serbest estriol seviyesinin fetal distres tanısı ile sezaryene alınan hastaların bebeklerinin pH değerleri üzerindeki etkisi	Kabul Edildi.

72	Dr. Fatma YÖRÜK	GTF İç Hst AD.Bşk.lığı	Philadelphia kromozomu negatif myeloproliferatif neoplazilerde trombo riskini artıran faktörlerin belirlenmesi ve tromboz riskini gösteren sistemlerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
73	Dr. Çerdashkhan KAPIMZADA	GTF Beyin ve Sinir Cerr AD.Bşk.lığı	Kafatabanına transorbital klasik nöroendoskopik ve transtübüler nöroendoskopik yaklaşımların karşılaştırılması: Anatomi çalışması.	Kabul Edildi.
74	Dr. Sayma ŞAHİN	Ankara Sağlık SUAM	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran kronik kas iskelet sistemi ağrısı şikayeti olan bireylerde ağrı şiddeti ağrı felaketleştirme ve ağrı öz yeterliliği arasında ilişki var mıdır?	Kabul Edildi.
75	Dr. Baran TUNCER	Ankara Sağlık SUAM	Fibromiyalji hastalardaki postür, denge ve yürüme bozukluklarının belirlenmesi ve hastalıkla ilgili parametrelerle arasındaki ilişkilerin araştırılması	Kabul Edildi.
76	Dr. Büşra BALCI	Ankara Sağlık SUAM	Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliğine Başvuran 18 Yaş Üstü Hastaların Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Depresyon ilişkisinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
77	Dr. Pınar ÖZBİLGEHAN	Ankara Sağlık SUAM	Osteokütan Radial Önköl Serbest Flebi ile Geniş Sert Damak Defektlerinin Rekonstrüksiyonu	Kabul Edildi.
78	Dr. Al Yavuz KULULAR	Ankara Sağlık SUAM	Elektif Genel Cerrahi Vakalarında Preoperatif Dönemde Laboratuvar Bulgularının Klinik Sonlanıma Etkisi	Kabul Edildi.
79	Dr. Sultan GÜLBAHÇE ORHAN	Ankara Sağlık SUAM	SARS CoV/Influenza A-B/RSV Multiplex PCR Tarama yaklaşımının Pediatrik hasta grubunda tanıya ve hasta yönetimine etkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
80	Dr. Vuslat RZAYEV	GTF Üroloji AD Bşk.lığı	Robotik Radikal Prostatektomili Hastalarda Perinöral İnvazyonun Prognoz Üzerine Etkisi	Kabul Edildi.
81	Dr. Çiğdem Tuğçe KIRICI	Ankara Sağlık SUAM	Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Hastalarda Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıbbi Karşı Tutumları ile Sağlıklı Yaşam Farkındalıkları Arasındaki İlişki	Kabul Edildi.
82	Dr. Kübra YILMAZ OĞ	GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı	Major depresyon bozukluğu tanılı hastalarda erteleme davranışının zaman perspektifi ile ilişkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
83	Dr. Rukiye SAĞLAM	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Şaşılık ve anizometropiye bağlı amliyopisi olan çocuk hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında çekilen pakula miğment optik dansitesi MPOD retina sinir lifi kalınlığı RNFL ganglion hücre kompleksi GCC ve makula kalınlığının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
84	Dr. Demet Nur DİNÇ	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Otogreftli Pterijum cerrahisi geçirmiş hastalarda Vogt palizatanı ve konjektiva değişikliklerinin optik koherans tomografi ve in-vivo Konfokal mikroskopi ile araştırılması	Kabul Edildi.
85	Dr. Zuhre YILDIZ	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Katarakt hastalarında suni gözyaşı damlalarının keratometrik ölçümler ve yüksek sıralı aberasyonlar üzerine olan etkisi	Kabul Edildi.
86	Dr. Burcu YAY	Ankara Sağlık SUAM	Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran 18 Yaş ve Üzeri Bireylerin Sağlık Okuryazarlık Düzeyi ile Grip Aşısı Hakkında Bilgi Tutum ve Davranışları	Kabul Edildi.
87	Dr. Ali YAROL	Ankara Sağlık SUAM	Subakut inmeli hastalarda alt ekstremitelerde FES bisikleti eğitiminin klinik etkinliği araştırma konusu bilimsel açıdan güncel olup uygun bulunmuştur.	Kabul Edildi.
88	Dr. Gizem ÖZBAŞ	Ankara Sağlık SUAM	Tubal ektopik gebeliğinin metotreksat tedavisinde, başarı öngörmede 1. 4. ve 7. gün beta hcg değerlerinin ve değişimlerinin rolü	Kabul Edildi.
89	Dr. Muhammed Beşir ÇİNGÖZ	Ankara Sağlık SUAM	40-45 yaş arası kişilerde kardiyovasküler hastalık riski ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkinin incelenmesi	Kabul Edildi.
90	Dr. Uğur SELÇUK	Ankara Sağlık SUAM	18 yaş üzeri ebeveynlerin rutin periyodik çocuk muayeneleri ve çocuk gelişim basamakları hakkında bilgi düzeyinin ölçülmesi	Kabul Edildi.
91	Dr. Elif YURDAKUL	Ankara Sağlık SUAM	Anti Hbe Pozitif Kronik Hepatit B nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların Fibrozis skorlarının noninvaziv fibrozis belirteçleri ile karşılaştırılması	Kabul Edildi.

92	Dr Elmas Hande TOPDAŞ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Pulmoner tromboembolide rezolüsyon süresini etkileyen faktörler	Kabul Edilmedi; Ayrı daldan iki tez danışmanı görevlendirilmesi uygun değildir.
93	Dr Muhammed Yasir ÇELENKİ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Anormal servikal sitolojide sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin kolposkopi sonuçlarının öngörmedeki rolü	Kabul Edildi.
94	Dr Cemre Batın ÇELİK İNALTUN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Yüksek riskli HPV Pozitif hastalarda sistematik inflamatuvar yanıt indeksinin kolposkopi sonuçlarının öngörmedeki rolü	Kabul Edildi.
95	Dr Canan CELEP	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Akciğer kanseri hastalarında tedavi yanıtının PET-BT de Hopkins kriterleri ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
96	Dr Canan DOĞAN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Covid hastalığının klinik yönteminde nötrofil/lenfosit oranı NLO ve platelet lenfosit oranının PLO prediktif rolü	Kabul Edildi.
97	Dr Banu Sultan TUNCEZ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Geriatrik hasta grubunda SCORE2-OP kardiyovasküler hastalık risk skorlama sistemi kullanılarak hesaplanan 10 Yıllık kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile depresyon düzeyi ilişkisi	Kabul Edildi.
98	Dr.Zühre AKIN	Ankara Şehir SUAM	Enüresiz Nokturna tanısı alan çocuk hastaların klinik laboratuvar verilerinin ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
99	Dr.Şerif ARIKAN	GTF Hava ve Uzay Hek.AD.	Türkiye'de hava ambulans faaliyetlerinin değerlendirilmesi ve dünya uygulamaları ile karşılaştırılması	Kabul Edildi.
100	Dr. Kevser Eskicioğlu	GTF Kadın Hst.ve Doğ.AD.	Endometrioid adenokanserlerde tümör çapının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkisi	Kabul Edildi.
101	Dr.Halenur ÖNER SOY	GTF Kadın Hst.ve Doğ.AD.	Tubaovaryan abseli hastalarda cerrahi müdahale gereksiniminin klinik öngörülleri ve risk skorlaması	Kabul Edildi.
102	Dr.Furkan BİLGİN MERT	GTF Kadın Hst.ve Doğ.AD.	Adenomyozisin, endometrium kanserlerinde myometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve genel sağ kalım üzerine etkisi	Kabul Edildi.

Ek 2: Tezin etik kurul onayı

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
Sayı : E.Kurul –E1-22-3038	
3038-no’lu çalışma	
Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği’nde yapılması planlanan “Aşırı Aktif Mesane (AAM) Olgularındaki Mirabegron ve Tolterodinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması ” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.	
Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara	İrtibat; Etik Kurul EKadioğlu
Tel: 0 (312) 552 66 00	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aşırı Aktif Mesane (AAM) Olgularındaki Mirabegron ve Tolterodinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

ETİK KURULBAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Özer Güzel			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Burak Köseoğlu'nun tezi olan)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aşırı Aktif Mesane (AAM) Olgularındaki Mirabegron ve Tolterodinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/3038/2022		Tarih: 16.11.2022	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aşırı Aktif Mesane (AAM) Olgularındaki Mirabegron ve Tolterodinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi	Katılım *
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kİ.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E
Prof.Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E
Üzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	İşletmeci	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E

*:Toplantıda Bulunma