

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI



ANTİKOLİNERJİK TEDAVİ BAŞLANAN İNKONTİNANSLI
KADINLARDA VAJİNAL KURULUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Gökhan BAŞTÜRK

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Ahmet Reşit ERSAY

ÇANAKKALE / 2016

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ANTİKOLİNERJİK TEDAVİ BAŞLANAN İNKONTİNANSLI
KADINLARDA VAJİNAL KURULUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Gökhan BAŞTÜRK

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Ahmet Reşit ERSAY

ÇANAKKALE / 2016

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

.....^{Uroloji}..... uzmanlık/yan dal uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
DR. ^{Galip BAŞDEKİR} Uzmanlık/Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: ..14.01.2016.....

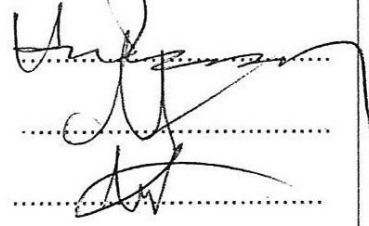
TEZ KONU BAŞLIĞI

" Antikolonejik Bakımın İnhibisyonlu Kinetik Vajrel Kuvvet Değerlendirmesi"
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet R. ERSAJ

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof. Dr. Ahmet R. ERSAJ
Doç. Dr. Galip ALAN
Yrd. Doç. Dr. Erhan SARI

İmzası



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 18.01.2016 tarih ve 1.2014.03. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan
Prof. Dr. Yavuz DEMİRARAN
Dekan

TEŞEKKÜR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile teorik ve pratik olarak bana kazandırdığı mesleki becerilerin yanı sıra hastalarımıza olan yaklaşımı ile bana daima örnek olan ve bana hekimlik mesleğini sevdiren saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Reşit ERSAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ihtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana örnek olan sayın Doç. Dr. Cabir ALAN'a teşekkür ederim

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum bütün hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Meryem BAŞTÜRK'e ve bu zamana kadar maddi manevi her zaman bana destek olan anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

ANTİKOLİNERJİK TEDAVİ BAŞLANAN İNKONTİNANSLI KADINLARDA VAJİNAL KURULUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada ÇOMÜ Üroloji AD'a ayaktan başvuran ve üriner inkontinans tanısı konan hastaların oksibutinin ve solifenasin kullanımları sonucunda oluşan vajinal kuruluklarının karşılaştırılması hedeflendi.

Çalışmaya premenopozal, cinsel olarak aktif olan ve daha önce hiç bir sebepten antikolinerjik kullanmamış olan ve kliniğimizde inkontinans tanısı konarak oksibutinin veya solifenasin tedavisi planlanan hastalar dahil edildi. Çalışmanın amacı anlatıldıktan sonra onam veren kadınlara önce 18 sorudan oluşan sosyodemografik veriler içeren anket uygulandı ardından hastalar oksibutinin kullananlar ve solifenasin kullananlar olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grup arasında demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların vajinal kurulukları prospektif olarak fizik muayene ve stick yoluyla vajen pH ölçümü kullanılarak değerlendirildi. Hastalar ilk muayene de ve 1 ay sonra çağırıldıkları 2. muayene de değerlendirildi. Vajinal kuruluğun fizik muayenesinde vajinal nemde gözle görülen azlık, hastanın vajinal yanma, cinsel ilişki sırasında ağrı veya rahatsızlık ile cinsel ilişki sonrası kanlı lekelenme tarif etmesi dikkate alındı.

Araştırmaya alınan hastalardan her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi vajinal ph ortalaması 4 iken tedavi sonrası oksibutinin kullanan kadınların vajinal pH ortalama değerleri 4 iken solifenasin kullanan grubun vajinal pH ortalaması yine 4 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında vajinal pH açısından anlamlı bir fark saptanmadı(p: 0,71). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise hem solifenasin hem oksibutinin kullanan kadınlarda tedavi öncesi ile sonrası arasındaki vajinal pH değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı(p:0,66).

Fakat her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası yapılan vajinal kuruluğun fizik muayenesinde vajinal nemde gözle görülen azlık, vajinal yanma hissi, cinsel ilişki sırasında ağrı veya rahatsızlık ile cinsel ilişki sonrası kanlı lekelenme şikayetleri oranları ilaç kullanımını öncesine göre artmış olarak tespit edildi.

Anahrat kelimeler: Üriner inkontinans, oksibutinin, solifenasin, vajinal kuruluk, pH

ABSTRACT

EVALUATION OF THE VAGINAL DRYNESS OF THE WOMEN WHO HAVE INCONTINENCE AFTER STARTING THE ANTICHOLINERGIC TREATMENT

This study aims to compare the vaginal dryness in the patients which stems from their use of oxybutynin and solifenasin. The patients who are the subjects of this study are the ones who consult The Department of Urology at Çanakkale On Sekiz Mart University and who are diagnosed as urinary incontinence.

Those who are premenopausal, sexually active and who have never used anticholinergic for any reason and those who are diagnosed as incontinence in our clinic and planned to apply the treatment of oxybutynin and solifenasin are included in this study. In accordance with the purpose of this study, a questionnaire which consists of 18 questions including sociodemographic data is applied to the patients whose give consent after being informed and then the patients are divided into two groups as the ones who use oxybutynin and the ones who use solifenasin. No meaningful statistical difference in demographic characteristics of those two groups are observed. The vaginal dryness of the patients is evaluated through prospective physical examination and vaginal pH measurement by means of a stick. The patients are evaluated in the first clinical examination and then in the second clinical examination to which they are called a month later. The decrease in the vaginal moisture observed in the physical examination of the vaginal dryness, the descriptions of the patients including the vaginal combustion, pain or discomfort felt during sexual intercourse and bloody spotting after sexual intercourse are taken into consideration.

While the average vaginal pH of the patients included study in both groups was 4, after treatment, the average vaginal pH of the women who have used oxybutynin was 4, and the group which have used solifenasin was again measured 4. It was determined that there was not a significant difference between two groups in terms of vaginal pH ($p : 0,71$). When both groups were compared in each other, there was no significant difference in pre-treatment and after treatment value of vaginal pH of both women having used oxybutynin and women having used solifenasin ($p : 0,66$).

However, in physics inspection of vaginal dryness which was make in pre and after treatment in both groups,the ratio of the visible minority of vaginal moisture, vaginal burning sensation, pain or discomfort during sexual intercourse,and bloody spotting complaints after sexual intercourse was detected to be increased compared to pre-drug use.

Key words: Urinary incontinence, oxybutynin, solifenacin, vaginal dryness, pH



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pelvis Tabanı Anatomisi	4
2.1.1. Kemik Pelvis	4
2.1.2. Pelvis Viseral Peritonu	6
2.1.3. Endopelvik Fasya Ve Pelvik Organlar	6
2.1.4. Pelvik Diyafram	7
2.1.5. Transobturator Anatomi	9
2.1.6. Mesane	10
2.1.7. Mesane Boynu	12
2.1.8. Üretra	12
2.1.9. Vajina	14
2.1.10. Rektum ve Anal Sfinkterler	16
2.2. Miksiyon Nörofizyolojisi	16
2.2.1. Parasempatik Yolaklar	17
2.2.2. Sempatik Yolaklar	17
2.2.3. Somatik Yolaklar	18
2.2.4. Mesane ve Periferik Otonomik Ganglianın Farmakolojisi	19
2.2.5. Üretranın Farmakolojisi	24
2.2.6. Mesane Biyomekaniği	26
2.2.7. Miksiyon Siklusu	27
2.3. Üriner İnkontinans Tanımı ve Sınıflandırması	30
2.3.1. Tanım ve Genel Bilgiler	30
2.3.2. Üriner İnkontinans Sınıflandırması	31

2.3.3. Üriner İnkontinansın Semptom ve Bulguları	33
2.3.4. Üriner inkontinans Hastalarının Tanısal Değerlendirmesi	34
2.4. Ürodinamik Testler	40
2.4.1. Sistometrografi (CMG)	41
2.4.2. Üroflowmetri	47
2.4.3. Basınç-Akım Çalışmaları	48
2.4.4. Videoürodinamik İncelemeler	48
2.4.5. Ambulatuvar Ürodinami	49
2.5. Detrusor Overaktivitesi	49
2.5.1. Epidemiyoloji	49
2.5.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji	50
2.5.3. Tanı	51
2.5.4. Detrusor Overaktivitesinde Tedavi	54
2.6. Vajinal SekretuarFizyoloji	64
2.6.1 Vajinal sekresyonve cinsellik	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM	68
4. BULGULAR	69
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAM	Aşırı aktif mesane
ADH	Antidiüretik hormon
ATP	Adenozin trifosfat
BMI	Vücut kitle indeksi (Body mass index)
CMG	Sistometrogram
CO ₂	Karbondioksit
C/S	Sezaryen
dk	Dakika
EMG	Elektromyografi
ExMI	Ekstrakorporeal Manyetik İnervasyon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GABA	Gama-amino butirik asit
HRT	Hormon replasman tedavisi
Hz	Hertz
ICS	International Continence Society
L	Lumbar
M	Muskarinik
mIU	Mili International Unit
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MÜİ	Mikst tip üriner inkontinans
N	Nikotinik
NO	Nitrik oksit

NOS	Nitrik oksit sentetaz
NPY	Nöropeptid Y
Ort.	Ortalama
P	Parite
Pdet	Detrusor basıncı
PET	Pozitron emisyon tomografi
Pves	Mesane içi basınç
PVR	İşeme sonrası rezidü idrar (Postvoiding residue)
Qmax	Maksimum üriner akım
S	Sakral
SH	Standart hata
SP	Substance P
SÜİ	Stres üriner inkontinans
SVD	Spontan vajinal doğum
SVO	Serebrovasküler olay
T	Torakal
TOT	Transobturator tape
TVT	Tension-free vajinal tape
ÜSİ	Üriner stres inkontinans
VİP	Vasoaktif intestinal polipeptid
VLPP	Valsalva leak point pressure (Valsalva kaçak noktası basıncı)
5-HT	Serotonin

TABLULAR

	Sayfa
2.1. IIQ-7 yaşam kalitesi sorgulama formu	53
2.2. UDI-6 yaşam kalitesi sorgulama formu	53
2.3. Olguların demografik verileri	70
2.4. Tablo 2.2 Olguların tedavi öncesi ve sonrası klinik muayene ve semptom oranları	70



ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kemik pelvis	6
2.2. Pelvik taban kasları	9
2.3. Kadın pelvik anatomisi	15
2.4. Alt üriner sistemin periferik innervasyonu	18
2.5. Ürodinami	46



1.GİRİŞ

Üriner inkontinans, Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından sosyal ya da hijyenik sorun haline gelen istem dışı idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır(1). Üriner inkontinans toplumda sık rastlanan, yaşla insidansında artış görülen, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan bir sağlık sorunudur. Ciddi sosyal, hijyenik, emosyonel ve cinsel sorunlara yol açabildiği bilinen bir sağlık sorundur.

Üriner inkontinansın prevalansı, araştırılan farklı popülasyonlar ve kullanılan tanı kriterlerine göre çok geniş bir varyasyon gösterse de, tüm kadın popülasyonu için ortalama %20 gibi bir prevalans bildirilmektedir. Ancak, üriner inkontinans yakınmasında belirgin bir bildirim eksikliği olduğu göz önüne alınırsa tüm kadınlar için gerçeğe en yakın prevalansın %30 dolayında olacağı hesaplanmaktadır(2).

Üriner inkontinansı mevcut olan hastaların inkontinans tipinin ve şiddetinin belirlenmesinde ürodinamik laboratuvar testleri önemli yer tutar. Ürodinamik tetkikler, alt üriner sistem fonksiyonlarını incelemeye kullanılan altın standart tetkiklerdir. Alt üriner sistemin iki temel fonksiyonu olan depolama ve boşaltma fonksiyonları fizyolojik koşulları mümkün olduğunca taklit ederek laboratuvar koşullarında test edilir. Dolum fazı disfonksiyonunu gösteren ürodinamik çalışmalardan olan sistometri, mesane içi volüm ile basıncın ilişkisini gösteren bir testtir. Bu test ile detrusor kasının overaktivitesi, mesanenin duyusal fonksiyonu, kapasitesi ve kompliyansı araştırılır. Aşırı aktif mesane sendromu olan hastaların yaklaşık %58'si ürodinamik çalışma sonrası detrusor overaktivitesi tanısı alır.

Antikolinergik tedavi aşırı aktif mesane tedavisinde ilk sırada yer almaktadır. Moleküler klonlamaya göre kolinerjik reseptörlerin en az 5 alt türü; farmakolojiye göreyse 4 farklı alt ünitesi vardır (M1-M5). Farmakolojik olarak M1, M2 ve M3 reseptör alt grupları , insan mesanesinde reseptör ligantları ile bulunur (3). İnsan mesanesi düz kas M2 ve M3 reseptör alt birimlerini içerir ve bunların %80 ini M2 reseptörler oluşturur (4).

Farmakolojik olarak tanımlanan , alt gruba göre seçici ilaçlar geliştirilmiştir. Tedavide, dokuya göre seçicilik, alt birime göre seçicilikten daha önemlidir (5). Genelde alt üriner sistem disfonksiyonlarında ilaç tedavisinin önünde bulunan tek engel üroselektivitedir (5). Mevcut antikolinergik ajanların klinik kullanımını sınırlayan nedenler; selektivitenin olmaması ve ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, taşikardi, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi klasik periferik antikolinergik yan etkilerin, sık olarak görülmesidir (6).

Biz araştırmamızda en çok bilinen alt grup ile en son ve spesifik altgruplardan bir tanesini karşılaştıracamız. Bunlardan Oksibutin [alfa- phenylcyclohexaneglycolic acid 4- (diethylamino)-2-butynyl ester] 3 dekattır aşırı aktif mesane tedavisinde altın standart olmuştur. 1960'lı yıllarda orjinal olarak ilk önce gastrointestinal hipermobilitate tedavisi için kullanılan hızlı salımlı oksibutin daha sonra istemsiz mesane kontraksiyonlarını inhibe ettiği keşfedilmiş (7). Her ne kadar intravezikal instilasyon (8,9), intravezikal implant (10), rektal supozituar (11) gibi formlar olsa da oral ajanlar son zamanlara kadar aşırı aktif mesane tedavisinin esasını oluşturmuştur. Antimuskarinik (M3) aktivitesi mesane için nonselektiftir dolayısıyla klinik kullanımını sınırlayan özellikle ağız kuruluğu gibi sistemik yan etkilere neden olur (12,13).

Oksibutin bir reseptör alt tip spesifik antagonisttir ve diğerlerine oranla M3 muskarinik reseptöre daha yüksek bir afinite gösterir. Oksibutin aynı zamanda detrusör kas üzerinde direk spazmolitik (müskülotropik) ve lokal anestetik etkisi de vardır (7). Uzun süredir kullanılıyor olması ve etkinliğinin iyi bir şekilde ortaya konmuş olması nedeniyle yeni ilaçlar plasebo yanında hızlı salımlı oksibutin ile de karşılaştırılmaktadırlar (9). Ancak her ne kadar klinik etkinliği iyi ortaya konmuş ise de doz bağımlı antimuskarinik yan etkileri sık görülür. Ağız kuruluğu en sık ve en sıkıntı verici yan etki iken bunu konstipasyon, bulanık görme, göz kuruluğu, üriner retansiyon ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler izler.

Oksibutinin alt üriner trakta spesifik olmadığından bu sistemik yan etkiler ortaya çıkar. Oksibutinin ayn zamanda tükürük salgısını düzenleyen tükürük bezlerindeki M3 ve barsak peristaltizmini düzenleyen barsaklardaki M3 reseptörlerini de inhibe eder.

Oksibutinin karaciğer ve ince barsak duvarında yer alan sitokrom p450 enzim sistemiyle metabolize olur (ilk geçiş metabolizması). Primer metaboliti olan N-desetiloksibutinin özellikle ağız kuruluğunu içeren sistemik yan etkilerin çoğundan sorumludur (14-15).

Solifenasin; Günde tek doz kullanılan, mesane selektivitesi gösteren antimuskarinik ilaçtır. 5 ve 10 mg'lık tabletleri mevcuttur. Chapple ve arkadaşlarının 225 hasta üzerinde dört farklı doz solifenazin (2.5 , 5, 10, 20 günlük doz), hızlı salınımlı tolterodin ve plasebo kullanarak yaptığı çalışmada, 5,10 ve 20 mg solifenazin kullananlarda idrara gitme sıklığında azalma tespit edilirken, 2.5 mg solifenazin ve tolterodin kullananlarda bu etki görülmemiştir. Ağız kuruluğu plasebo grubunda %2.6, 5 mg, 10mg ve 20 mg solifenazin alanlarda sırasıyla %14,

%14 ve %38 ve tolterodin alanlarda %24 olarak saptanmıştır (16). Cardozo ve arkadaşlarının 857 hastaya plasebo, 5 mg ve 10 mg solifenazin vererek yaptığı çalışmada ise primer etki olan inkontinansın plaseboya göre her iki grupta da anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. 24 saatlik ani idrara gitme sıklığında azalma plasebo, 5 mg ve 10 mg'da sırasıyla %33, %51 ve %52, işenen idrar

miktarında artma %11, %25,4 ve %29,7, inkontinans epizodlarında azalma %42,5,

%62,7 ve %57,1 oranında saptanmıştır. Ağız kuruluğu insidansı plaseboda %2,3, 5 mg'da %7,7 ve 10 mg'da %23,1 olarak tespit edilmiştir (17).

Sonuç olarak her iki molekül de aynı tanıda kullanılmakta ve farklı düzeylerde yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler reseptör etkinlik düzeylerine bağlıdır. Ancak yapılan taramalarda antikolinerjiklerin vajinal salgı üzerine etkileri ve bunun sonucunda oluşan klinik tablonun hiçbir çalışmada araştırılmadığı görülmüştür. Bu çalışma da 2 molekülün vajinal kuruluk yan etkileri kıyaslanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pelvis Tabanı Anatomisi

İnsanın erek postür özelliğini kazanması ile pelvis ve kolumna vertebralis evölüsyon geçirerek; intraabdominal basınç ve organların desteği arasında bir denge kurulmuştur. İnsanda mevcut lumbosakral açılanma intraabdominal basıncı abdomen duvarına ve neredeyse tamamen horizontal bir durum alan pelvik kemiklere yönlendirmiştir. Aşağıya doğru olan basınç arkada sakruma ve pelvis tabanı ile yan duvarlarını oluşturan kas gruplarına aktarılmaktadır.

2.1.1.Kemik Pelvis

Pelvisin iskeletini sakrum, koksiks ve simfisis pubisi oluşturmak üzere önde birleşen koksa kemikleri (os innominata) oluşturur. Koksa kemikleri ilium, iskium ve pubisten oluşur. Bunlar birleşerek femur başının yerleştiği asetabulumu oluştururlar.

İlium

1. **İliak krest:** İliak fasya, abdominal kaslar ve fasya lata ile bağlantıları vardır.
2. **Anterior, superior ve inferior spinalar:** Superior spina inguinal ligamentlerin bağlandığı noktadır.
3. **Posterior, superior ve inferior spinalar:** Superior spina sakrotuberoz ve posterior sakral iliak ligamentlerin bağlanma noktasıdır.
4. **Linea arkuata:** arkada promontoriumdan başlar, önde simfisis pubise dek uzanır. Her iki tarafın linea arkuatası birleşerek "linea terminalis"i oluşturur.
5. **İliopektineal çıkıntı (Linea terminalis):** Linea terminalisin sınırladığı düzleme "apertura pelvicis superioris" denir. Apertura pelvicis superioris, pelvis major ile pelvis minörü birbirinden ayırır. Apertura pelvicis superiorisin üstünde kalan kısma pelvis major (yalancı pelvis), altında kalan kısma ise pelvis minör (gerçek pelvis) denir. Pelvis minörün alt çıkışına ise "apertura pelvicis inferioris" denir.
6. **İliak fossa:** İliumun anteriordaki konkavitesidir. İliak kasla örtülmüştür.

İskium

1. **İskial spina:** Büyük ve küçük siyatik çentikleri sınırlar. Sakrospinöz ligamentlerin bağlanma noktasıdır. Yaklaşık beşinci sakral vertebra (S5) seviyesinde iskiyumun medial yüzeyinden posteromediale doğru uzanan klinik olarak önemli kemik çıkıntılardır.
2. **İskial rami:** pubisle birleşerek obturator foraminayı çevreler. Ürogenital diyaframın inferior fasyası ve perineal m. müskülofasyal bağlantılarını gerçekleştirir.
3. **İskial tuberositas:** İskiumun oturma pozisyonunda yerle temas eden çıkıntısıdır.

Pubis

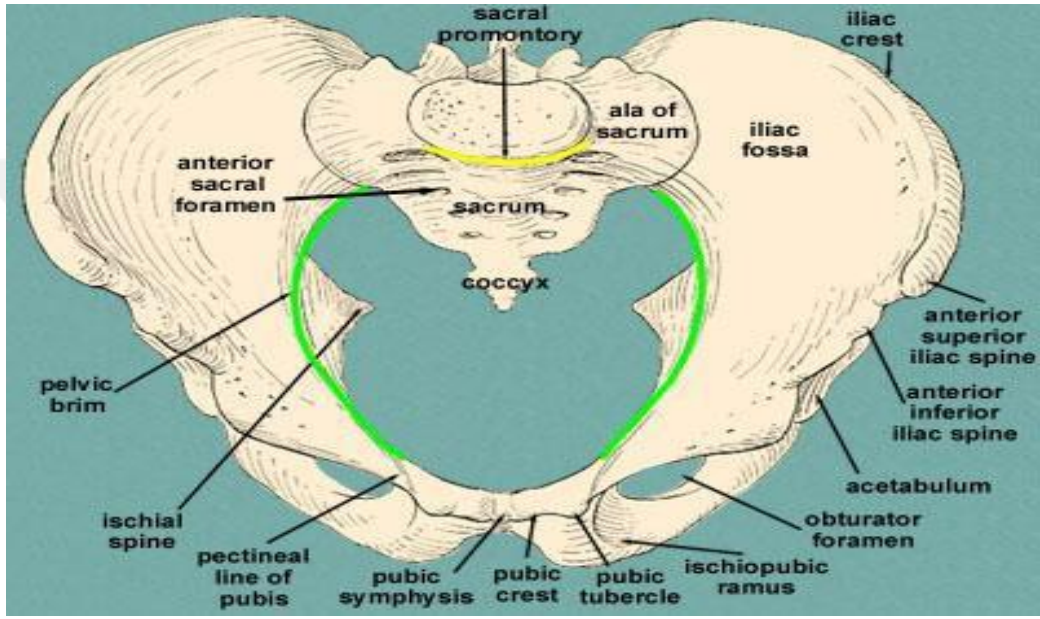
1. **Cisim:** Superior ve inferior pubik raminin orta hatta birleşmesi ile oluşur.
2. **Simfizis pubis:** Pubik kemik cisimlerinin orta hatta birleştiği fibrokartilajinöz bir eklemdir. Bir miktar esneme yeteneği vardır ve bu doğumda önem kazanır.
3. **Superior ve inferior pubik rami:** İskial ramillerle birleşerek obturator foraminayı çevreler. Uyluk ve bacak kaslarının orjini ve ürogenital diyaframın inferiorunun bağlandığı yerdir.
4. **Pubik tüberkül:** Superior pubik raminin lateral bir çıkıntısıdır ve inguinal ligament, rektus abdominis ve piramidal kasların bağlandığı yerdir.

Kemik pelvis hemen tüm pelvik yapıların neticede bağlandığı bir çerçeve görevi görmektedir. Bu kemik çerçeveye tutunan pelvis tabanı ve pelvik organlar iç yüzden dışa doğru (batın boşluğundan vulvaya doğru) şu tabakalardan oluşur:

- Pelvis viseral peritonu
- Pelvik organlar ve aralarındaki özel bağ dokusu (Endopelvik fasya) • Pelvik diyafram: M. Levator ani
- Ürogenital diyafram (M. Transversus perinei profundus ve fasyası), arkada anal sfinkter ve iskiorektal faysalar
- Yüzeysel perineal kaslar
- Cilt altı ve cilt

2.1.2. Pelvis Viseral Peritonu

Pelvisi örten periton, önde batin ön duvar peritonunun devamı olarak öncelikle mesane fundusunu örter. Buradan devamla uterus korpusunu örterken aradaki içe doğru boşlukta bir kıvrım (excavatio vesicouterina) yapmak zorun da kalır. Uterus korpus ve serviks arka yüzünü örttükten sonra batin boşluğunun en derin noktası (Douglas çukuru, excavatio rektouterina) Cul-de-sac'ı örterek arkada rektum serozası olarak devam eder.



Şekil 2.1 Kemik Pelvis

2.1.3. Endopelvik Fasya Ve Pelvik Organlar

Pelvik organlar ve bunları pelvis duvarına bağlayan endopelvik fasyadan oluşan bu tabaka, bir iç viserofasyal tabaka olarak değerlendirilir. Endopelvik fasya yer yer daha yoğun yapılar halinde ligamentler ve fasyaları oluşturur. Pelvis tabanının ortasında yer alan uterus ve vajinayı mezentere benzer bir kılıfla pelvis yan duvarına bağlar. Bu yapı üstte arteria uterina hizasında başlayarak, M. Levator aniye kadar uzanır. Uterusa eşlik eden kısma parametrium, vajinaya yakın bölümüne de paracolpium denir.

Parametriumda yer alan önemli iki yapı, uterosakral ve kardinal ligamentlerdir. Bu ligamentler bir bütünün iki komşu yapısıdır ve uterosakral ligamentler, kardinal ligamentin medial kenarında istmus ve sakrum arasında uzanarak ayrıca palpe edilebilir ve görülebilir.

Endopelvik fasya vücudun başka yerlerindeki fasya ve ligamentlerden farklı olarak destek fonksiyonları yanında yer yer gevşek dokunuşu ile kan damarları ve sinirlerin geçişine imkân veren, nörovasküler kanallar olarak da fonksiyon görür.

Parametrium ve parakolpium genital organ prolapsuslarında aynı derecede rol oynayan yapılardır. Parametrium ve ligamentler uterusun yerinde tutulmasını sağlarken, parakolpium hasarlarında ön arka vajinal duvar prolapsusları (sistosel, rektosel) ve vajinal vault prolapsuslarına neden olurlar. Histerektomiden sonra vajina 2/3' ünün pelvis yan duvarına tutunmasını sağlayan parakolpiumdur. Bu parakolpium iki bölümden oluşur. Üst bölüm (level I) uzun bir kılıf halinde pelvis yan duvarına tutunurken, vajina arka bölümü (level II) doğrudan pelvis duvarına tutunur. Bu seviyede mesane ve rektum arasında vajina transvers yönde gerilir ve yan duvara tutunur. Mesaneyi destekleyen bu yapı puboservikal fasya adını alır ve vajina ön duvarı ile birleşerek pelvis yan duvarına uzanır. Bu yapıyı vajina ön duvarından ayırmak mümkün değildir. Benzer şekilde arka vajina duvarı (posterior rektovajinal fasya) rektumun öne doğru sarkması ve rektoseli önleyen bir tabaka olarak yer alır. Vajinal alt bölümü (level III) de, arada herhangi bir parakolpium dokusu olmadan önde üretra arkada perineal cisime ve yanda m. Levator aniye yaslanır.

Vajina desteği değişik seviyelerde hasar gördüğü zaman pelvik organ prolapsuslarının farklı kombinasyonları klinik bulgu olarak ortaya çıkar.

2.1.4. Pelvik Diyafram

Pelvis tabanını örten kaslar pelvik diyafram olarak bilinir. Pelvik diyafram, levator ani ve koksigeus kaslarından ve onların fasyalarından oluşur. Pelvik organlar ve karın içi basıncı karşılayan, ligamentler ve fasyalar üzerine devamlı bir yükün gelmesi halinde oluşacak esneme ve kırılmaları önleyen yapı olarak çok önemli bir görev üstlenmektedir.

Musculus levator ani pelvik tabanı oluşturan ve pelvik organları destekleyen en önemli kastır. Levator ani kasları tıpkı diğer postürel kaslar gibi fizyolojik olarak sürekli sabit bir kontraksiyon halinde kalır. Yani sabit bir statik aktivitesi vardır ve böylece intraabdominal basınca karşı abdominopelvik yapıları destekler. M. Levator ani iki bölümden oluşan bir kas ünitesidir: puboviseral kas ve ileokoksigeal kas. Puboviseral kas, ortada U şeklinde trasesi ile sinfisis pubisten başlayıp yine burada sonlanan ve

rektum etrafında bir askı gibi uzanan kas huzmesidir. Bu grup, pubokoksigeus ve puborektal kas kümelerini kapsar. Daha lateralde pelvis yan duvarı fibröz dokusu arcus tendineus levator aniden çıkan ve horizontal bir trase çizerek pelvis açıklığını kapatan, organların üzerine yaslandığı bir tabaka oluşturan iliokoksigeal kas grubu yer alır. Levator ani kasının üst ve alt yüzeyleri bir fasya ile örtülüdür.

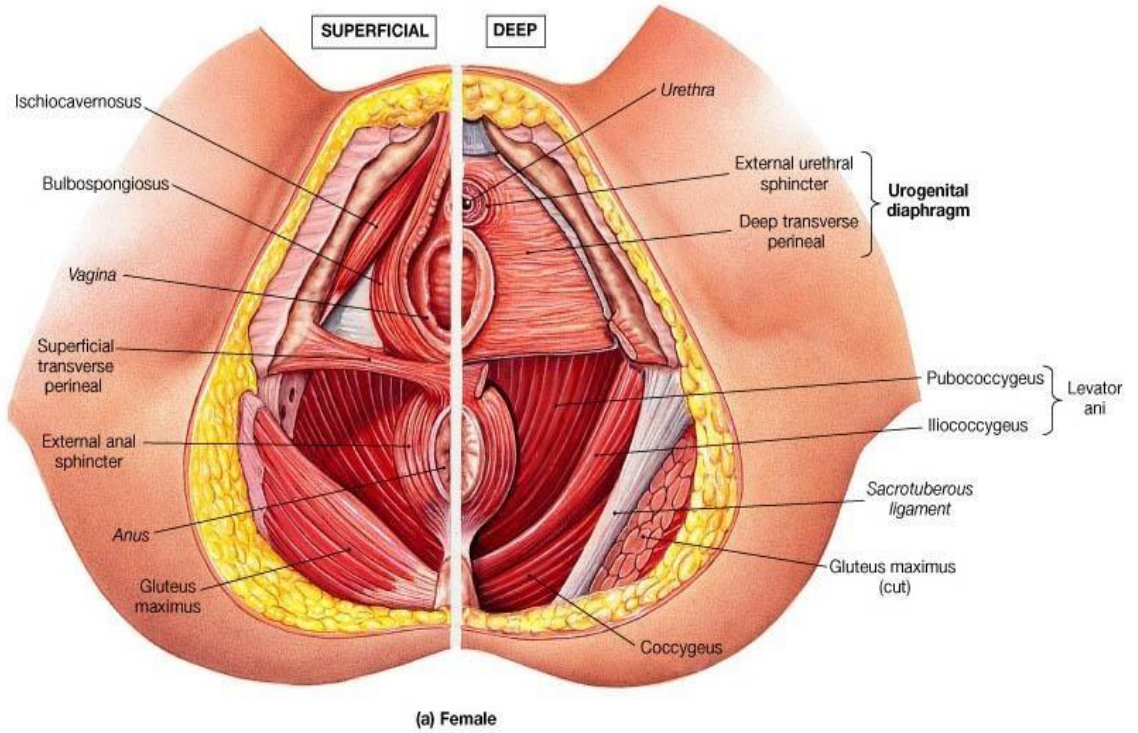
Puboviseral kasın puborektal kısmı vajina yan duvarına konşulukta seyrederek, vajinaya tutunur. Kas daha geride devam ederek, bir kısmı rektumun internal ve eksternal sfinkteri arasına, diğer kas huzmeleri ise anorektal bileşkeye uzanırlar. Vajina ve pubik kemik arasında uzanan kaslara pubovajinal kaslar denir. Bu kaslar pelvis kas kontraksiyonları sırasında doğrudan üretraya bağlı olmamalarına rağmen üretranın elevasyonuna neden olurlar.

Organ prolapsuslarının meydana geldiği, levator kasının oluşturduğu açıklığa hiatus genitales denir. Hiatusun sınırlarını önde sinfisis pubis, yanda m. levator ani ve arkada anüs ve perineal cisim çizer. Normalde hiatus genitales m. levator aninin statik aktivitesi ile kapalı durur. Kontraksiyonu ile vajina, üretra ve rektum kapanarak pubik kemiğe doğru sıkıştırılırlar ve pelvik taban ile organlar öne ve yukarı doğru yükselir.

Organların desteklenmesinde kasların ve ligamentlerin ilişkisi son derece önemlidir. M. Levator aninin fonksiyonu yeterli olup pelvis tabanı kapalı tutulduğu sürece ligament ve fasyaların herhangi bir yük altında kalması söz konusu değildir. Bu aşamada fasyalar sadece organları m. levator ani üstünde sabitleme görevi üstlenir. Eğer kaslarda hasar ve gevşeme olursa pelvis tabanı açılır, yüksek intraabdominal ve düşük dış basınç altında kalan vajinayı yerinde tutma görevi ligamentlere düşer. Bu yükü ligamentler ancak kısa bir süre için taşıyabilirler ve bu kısa süre içinde kaslar pelvis taban açıklığını kapatamazlar ise neticede vajinanın seviyesini ve yerini sürdürmesi mümkün olmaz.

2.1.5. Transobturator Anatomi

Pelvis yan duvarını oluşturan bu yapıda obturator foramen fibröz bir doku yapısındaki obturator membranla örtülüdür. Obturator membranın üst kenarında intrapelvik olarak uzanan obturator internus kası, süperior pubik ramusun alt kenarından başlayarak küçük iskiadik foramenden geçer, femurun büyük trokanterine yapışır. Pelvis yan duvarının diğer kası olan m.piriformis ise koksigeusun arka ve lateralinde yer alır. Sakrumun ön yan kenarından başlayarak büyük iskiadik foramenden geçer ve femur büyük trokantere yapışır. Obturator arter hipogastrik arterin ön kol dalıdır ve n. obturatorius ile birlikte pelvis giriminin biraz altından çıkarak obturator kanala uzanır.



Şekil 2.2 Pelvik taban kasları

2.1.6.Mesane

İdrarın depolandığı ve uygun sosyal şartlarda boşaltıldığı içi boş bir alt genital sistem organıdır. Önde batın ön duvarı, arkada ise vajina ve serviks ile komşudur. İnferolateralinde ise pubik kemiklerin iç yüzeyleri ile temas halindedir. Bu alanlarda mesane, periton ile örtülmemiştir (retroperitonealdir). Pubis ve mesane ön duvarı arasında yağ dokusu, pubovesikal bağlar, kas dokuları ile zengin bir venöz pleksus ağı vardır. Mesanenin üst bölümü ve 1-2 cmlik arka duvarı periton tarafından örtülmektedir. Burası vezikouterin poş olarak bilinmektedir.

Mesane anatomik olarak boyun, fundus ve trigon olmak üzere 3 bölümden oluşur. Üretral orifislerin seviyesinden geçen bir çizgi ile mesanenin iki kısma ayrıldığı düşünülebilir: kubbe ve taban kısmı. Kubbe kısmı ince duvarlı ve gerilebilir iken alt kısım daha kalın duvarlıdır ve dolmuş fazında daha az gerilir. Alt kısım vezikal trigon ve detrusor halkalarından oluşur. Bu halkalar mesane boynunda, uretranın mesane duvarına girdiği alanda uzanan iki adet U şeklinde kas bandıdır.

Mesane boynunda 3 adet kas tabakası mevcuttur:

- İçte longitudinal
- Ortada sirküler
- Dışta longitudinal

Mesanenin diğer bölümlerinde ise kas grupları her yöne uzanan ağ şeklindedir ve bu yapısı dolayısıyla kontraksiyon halinde kesenin bütün çaplarının küçülmesi sağlanabilmektedir.

İçteki kas tabakası çok yönlü uzanımlı dağılımını mesane boynuna yaklaştığında kaybederek, longitudinal uzanımlı bir şekil alır. Trigon hizasında da bu yapısını korur. Bu longitudinal kas huzmeleri uzanımlarını uretrada da sürdürür. Orta sirküler tabaka derin trigon kası ile birleşirken mesane boynunda da bir kas halkası oluşturur. Üretraya devam etmez. Dış longitudinal tabaka mesane boynu seviyesi üstünde bir örtü oluşturan kas tabakası görünümündedir. Önde bu tabaka vezika boynunu asar ve pubovezikal kaslar olarak sinfizis pubis arka yüzeyindeki dokularla birleşir. Pubovezikal kaslar miksiyon sırasında mesane boynunun açılmasına yardımcı olurlar. Arka bölümde longitudinal kas lifleri, trigonal apeks derin tabakasına ve mesane tabanındaki kas kümelerine katılırlar. Bu kas kümeleri muhtemelen mesane boynunun kapanmasına yardımcı olurlar.

Trigon mesane tabanındaki üçgen şeklindeki alandır. Düzgün bir mukoza tabakası ile örtülü yassı bir görünümü vardır. Üçgen köşelerinde sağ ve sol üreterlerin orifisleri yer alır. Alt kısımda ise uretranın inferior orifisi bulunur. Üst köşeler arası çevresine göre hafif yükselmiş bir kıvrım görüntüsündedir (interüreterik sırt). Üretral açıklıklar birer yarık şeklinde olup boş mesanede birbirlerinden 3 cm uzaklıkta yer alır.

Trigonda 2 kas tabakası yer alır: yüzeysel ve derin kas tabakaları. Yüzeysel tabaka ureterde longitudinal kas tabakası olarak devam ederken arkada proksimal uretranın düz kasları olarak uzanırlar. Derin muskuler tabaka yoğun bir kas tabakası olarak detrusor kas lifleri ile birleşir. Derin tabaka ureter yönünde, ureterin intravezikal bölümünde fibromuskuler bir kılıf olan Waldeyer kılıfı ile birleşir. Derin trigon kasları detrusor kasına benzer şekilde parasempatik (kolinerjik) sinirlerden zengin, buna karşılık sempatik (noradrenerjik) sinirlerin seyrek olduğu bir innervasyon özelliğine sahiptir. Aksine trigon kaslarını yüzeysel tabakası kolinerjik sinirlerden fakir, noradrenerjik sinirlerden zengin bir yapı gösterir.

Mesane iç boşluğunu örten epitel, özel bir epitel olup "üroepitelyum" adını alır. Transzilyonel epitelden oluşan bu tabakanın altında gevşek bağ dokusundan yapılmış lamina propria bulunur. Boş durumdaki mesane iç yüzü mukoza kıvrımlarının oluşturduğu düzensiz bir görünüme sahiptir. Mesane dolu durumda ikense mukoza ile örtülü detrusor kası tıpkı bir mesh gibi gerilerek düzgün bir hal alır.

Mesanenin kanlanması süperior ve inferior vezikal arterlerden olur. Süperior vezikal arterler umbilikal arterin patent kısmının dalıdır. İnférieur vezikal arter ise internal pudendal veya vajinal arterlerden köken alır. Mesanenin innervasyonunu ise inferior hipogastrik pleksusun bir komponenti olan vezikal pleksus sağlar.

2.1.7. Mesane Boynu

Mesane boynunun ürojinekolojide hem fonksiyonel hem de anatomik olarak ayrı bir anlamı vardır. Anatomik olarak mesane tabanının kalın tabakası içine üretra lümeninin girdiği bölgedir. Bu bölümde detrusor kas, üretral meatus ve trigonal halkanın etrafını sarar.

Mesane boynu mesane ve üretradan farklı algılanır, çünkü farklı fonksiyonel özellikleri vardır. Fonksiyonel anlamda bir vezikoüretral birim olarak algılanır ve "ekstresek kontinans mekanizma" terimi veya "ekstresek sfinkterik mekanizma" idrar akışını durdurmak için görev alan yapıları ve fonksiyonları kapsar. Bu fonksiyonda 2 aşama vardır:

1. Çizgili ürogenital sfinkterin kontraksiyonu ile üretral lümenin daralması
2. M. levator ani kontraksiyonu ile mesane boynunun elevasyonu

İntrensek kontinans mekanizmasında ise, mesane boynu yapısına giren ancak istemli kas kontraksiyonlarından etkilenmeyen oluşumlar yer alır. Bu yapıların yetmezliği ile bir grup hastada istirahat halinde de mesane boynu açık olarak görülür.

2.1.8 Üretra

Üretra mesaneden internal meatusa kadar ilerler ve eksternal meatusa kadar ilerler. Kadınlarda ortalama 4 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğindedir. Kadınlarda mesaneden çıktıktan sonra anterior vajinal duvarın distal 1/3'ü boyunca uzanır. Trasesi retropubik alandan perineal membranı geçerek ilerlemekte, vajinal açıklığın üst seviyesinde vestibüle açılmaktadır. Bu yol boyunca vajinanın adventitia tabakası içinde gömülü olarak bulunur. Üretra kontinansa yardımcı olan yapılardan oluşur. Kadınlardaki vasküler subepitelyal doku üretranın bu kilit görevinde rol oynar.

İçte mukoza tabakası, üstte mesane komşuluğunda transizyonel epitel ile devam ederken altta vestibülün non-keratinize skuamöz epiteli ile benzerlik gösterir. İki farklı epitelin sınırı değişik seviyelerde olabilir ve hormona duyarlıdır.

Submukozada vasküler yapılar ve kas yapıları arasında yaygın olarak kollajen ve elastin fibriller taşıyan bağ dokusu bulunur. Üretra duvarı içinde organ boyutlarına göre çok fazla oranda olmak üzere bol ve gelişmiş bir vasküler pleksus vardır. Bu damar ağında özel bazı anastomozların olduğu gösterilmiştir(18). Bu özel yapıda, kanın akışı ile geniş venüllerde dolup şişme veya tamamen boşaltılma mümkün olmaktadır. Bu yüzey mukozanın su geçirmeyecek şekilde sıkı kapanmasına katkıda bulunan önemli bir faktördür. Adı geçen venöz rezervuarların arteriel kan akımı kesilecek olursa üretral kapanma basınçlarında düşme olduğu gösterilmiştir(19).

Üretranın kas tabakası düz ve çizgili kaslardan oluşur. İnce bir düz kas tabakası tüm üretra boyunca uzanır. Düz kaslar içte longitudinal bir kas tabakası ile dışta daha ince sirküler bir tabakadan oluşur. Her iki tabaka da çizgili ürogenital sfinkter kası içinde yer alır ve üretranın üst 4/5'i boyunca uzanır. Sirküler kas hüzmeleri lümeni daraltıcı bir role sahipken longitudinal kaslar miksiyon sırasında üretrayı kısaltıp funneling rolü üstlenir.

Üretranın distal sfinkterindeki kas düzeni kadınlarda erkeklerden farklıdır. Kadınlarda sfinkter yapısındaki çizgili kas yapıları daha seyrek olmakla birlikte ek olarak, üretrovajinal sfinkter ve kompresör üretra olarak adlandırılan kas yapıları mevcuttur. Üst 2/3 seviyede sfinkter lifleri sirküler düzende bulunur. Distal 2/3'de ise sadece üretrayı değil vajina duvarını da sararak üretrovajinal sfinkter ve inferior pubik ramus altında uzanarak perineal membran (ürogenital diyafram) üzerinde kompresör üretrayı oluşturur. Bu kas lifleri daha ziyade yavaş kasılan kas liflerinden oluşur(20). Dolayısıyla sabit bir tonus sağlamada önemli rol oynar. Aynı zamanda, kapanma basıncının artması gereken durumlarda istemli kas kasılması ile üretral daralmayı gerçekleştirirler. Distal üretrada bu çizgili kas üretrayı üstten komprese eder ve proksimal lümeni tıkar. Çizgili kasların blokajı ile yapılan çalışmalar, istirahatteki üretral kapanma basıncının 1/3'ünün bu kaslar tarafından temin edildiği göstermiştir(21).

Üretranın pozisyonunda rol oynayan en önemli yapılar kemik pelvise olan bağları ve m.levator anidir. İstirahat halinde proksimal üretra yüksekte pelvis içindedir, aşağı yukarı pubik kemiklerin alt kenarından 3 cm yukarıda bulunur(21). Bu

pozisyonu sağlayan m.levator aninin tonik (devamlı) kasılmasıdır. Miksiyonun başlaması ile m.levator aninin relaksasyonu sayesinde üretra daha aşığı kayar ve posterior üretrovezikal açı kapanır. Miksiyon sonunda kasın tonik kotraksiyonuyla mesane boynu normal yerine döner.

Üretraya destek veren dokular yanda iki farklı şekilde tutunurlar: fasyal ve muskuler askılar. Fasyal askılar ön vajina duvarı ve üretrayı pelvise bağlar ve paravajinal fasyal bağlar adını alır(22). Muskuler askılar ise aynı dokuları levator ani kasının medial kenarına bağlar. İstirahat halinde mesane boynu fasyal bağlar ve m.levator aninin tonik kasılması ile normal yerini korur.

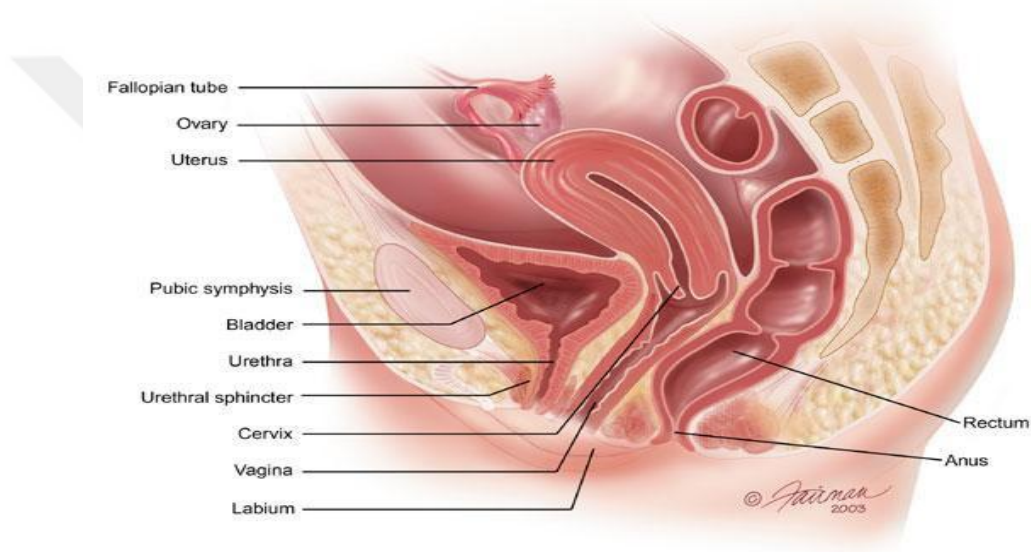
Pubovezikal kaslar detrusor kasın uzantılarıdır(23). Pubovezikal kaslar destek fonksiyonundan ziyade miksiyonun başlatılmasında kontrakte olarak mesane boynunun öne doğru çekilmesine ve açılmasına yardımcı olmaktadır(24).

Kontinans mekanizmasında üretranın hangi seviyede olduğundan ziyade ne kadar desteklendiği önemlidir. Kadınlarda, artan intraabdominal basınca karşı kontinansın sağlanmasında etkin süreçler mevcuttur. Öncelikle abdominal basıncın proksimal üretraya pasif aktarımı söz konusudur. Abdominal basınç artışı ile birlikte destek yapılar üzerine yaslanarak üretranın sıkışacağı bir pozisyon alır. Üretra proksimalinde, anterior duvar posterior duvara doğru sıkıştırılır. Eğer kaslar ve bağ doku, yeterli pelvik desteği sağlıyor ise posterior duvar gergin kalır. Fakat sadece abdominal basıncın aktarımı ürodinamik değerlendirmedeki üretral basınç artışını tek başına açıklamaz. Kadınlarda bunun yanı sıra aktif nöral bir üriner kontinans mekanizması mevcuttur. Koruyucu bir refleks olarak eksternal üretral sfinkterin çizgili kas liflerinin kasılması da geçici olarak kontinansı sağlamaya yardımcı olur. Sonuç olarak üriner kontinans, pasif anatomik faktörler ve aktif kas kasılması ile sağlanır.

2.1.9 Vajina

Vajina, serviks ve açıldığı vestibül arasında uzanan, içinde rugae denilen mukoza kıvrımları bulunan fibromuskuler tüp şeklinde bir organdır. Ayakta iken üst 2/3'ü horizontal düzlemedir, alt 1/3'ü ise dikey pozisyonadadır. Serviks komşuluğunda ise aslında birbirinin devamı olan dört bölm bulunur: ön, arka ve yan forniksler.

Vajina üst bölümü kardinal ligament ve uterosakral ligament ile sakrum, koksiks ve pelvis yan duvarlarına asılır. Vajina ve komşu organlar arasında gerçek bir fasyanın olup olmadığı tartışılmıştır. Cerrahi anlamda puboservikal ve rektovajinal fasya vajinal muskuler tabakada ayrılma veya kas ve mukoza arasına girilmesi ile oluşturulur. Vajina önde mesane tabanı ile komşuluktadır, arada endopelvik fasyanın devamı olan vezikovajinal fasya ile ayrılır. Mesane devamında üretra da ön vajina duvarı ile kaynaşmıştır.



Şekil 2.3 Kadın pelvik anatomisi

Uterus ve vajinanın desteklenmesi pelvik taban kasları ve bağ dokusu askı sistemlerinin karşılıklı etkileşimi ile sağlanır. Genelde pelvik organlar öncelikle pelvik kaslar tarafından desteklenir. Bu destek sıkı fakat elastikiyeti olan bir düzlem şeklindedir. Endopelvik fasya (bağ doku), organları kaslardan optimal destek almak için uygun pozisyonda stabilize ederek katkıda bulunur. Pelvik kaslar gevşediği zaman, örneğin miksiyon veya defekasyon anında, bağ dokusundan oluşan ligamentler geçici olarak organları yerinde tutar.

Normal pozisyonda vajina, mesane ve rektum pelvik kas tabakası ve levator plate üzerinde horizontal planda oldukları sürece intraabdominal basınç ve yer çekimi vajina ve pelvis tabanında dikey olarak etkili olurlar ve pelvis taban kasları bu güce tonik kontraksiyonlarla karşı koyarlar. Bu normal yapı ile m.levator aninin uygun tonusta olması durumunda, lateral paravajinal bağlantılar üzerine fazla yük binmez. Öksürme, hapşırma gibi ani karın içi basınç artışı hallerinde pelvis taban kasları refleks olarak kasılarak bu basınç artışını karşılar ve organları stabilize ederler.

2.1.10. Rektum ve Anal Sfinkterler

Rektum, sigmoid ve anüs arasında uzanır ve düz kasları ince barsak ile benzer yapıdadır. Rektum, perineal fleksura hizasında iç sirküler kas tabakası daha da kalınlaşarak internal anal sfinkteri oluşturur. İnternal anal sfinkter otonom sinir sistemi kontrolündedir ve istirahat halindeki basıncın %85'inden sorumludur. Daha dış tarafta bulunan longitudinal kaslar rektum ön ve arka duvarlarında yoğunlaşır, perineal cisim ve koksikse bağlanarak eksternal anal sfinkterin her iki yan tarafında aşağı doğru iner.

Eksternal anal sfinkter çizgili kaslardan oluşur. Bu kaslar çoğu zaman tonik olarak kontrakte dir ve aynı zamanda istemli olarak da kasılabilir. Yüzeysel ve derin kompartmanlar olarak ikiye ayrılır ve bu kaslar, m.levator aninin puborektal kas grubu ile birlikte fonksiyon görür. Dolayısıyla anal sfinkter mekanizmasının 3 komponenti vardır:

- İnternal anal sfinkter • Eksternal anal sfinkter • Puborektal kaslar

Tıpkı üriner kontinans mekanizmasında olduğu gibi öksürme, hapşırma gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda spinal bir refleks ile sfinkter ani kasılır. Anal- rektal açılı puborektal kasın germesi ile oluşur. Bu kaslar arkada anorektal bileşke etrafında bir askı oluşturur. Geçmişte anorektal açının kontinans mekanizmasında önemli olduğu şeklinde bilgiler olsa da, son çalışmalar kadınlarda fekal inkontinansın pelvik diyafram kaslarının ve eksternal anal sfinkterin denervasyon ve hasarı sonucu oluştuğu görüşünü ortaya koymuştur.

2.2.Miksiyon Nörofizyolojisi

Böbreklerde renal parenkim tarafından oluşturulan idrar, toplayıcı sistem ile ureterlere ureterlerden de alt üriner sisteme iletilir. Alt üriner sistem mesane ve

üretretdan oluşur ve iki ana işlevi vardır: 1- idrarı düşük basınçta depolamak, 2- periyodik olarak idrarı dışarı atmak. Bu işlevlerin gerçekleşmesi periferik otonomik, somatik ve santral sinir sisteminin birlikte uyum içinde çalışması ile gerçekleşir. Alt üriner sistemin işlevini yerine getirebilmesinde parasempatik ve sempatik yolaklarla innervasyonunu sağlayan otonomik sistem kadar çizgili kasları uyaran somatik sinirler de önem taşır.

2.2.1. Parasempatik Yolaklar

Mesanenin ve üretretnin parasempatik sinirleri 2., 3. ve 4. sakral spinal kord segmentlerinin interomedial kolonundan köken alır(25). Sakral spinal kordda preganglionik nöronların gövdeleri ve dendritleri viserotopik bir düzende organize olmuştur. Tek bir preganglionik nöronun aksonları sakral spinal kordun çeşitli düzeylerindeki elli kadar nöronla sinaps yapar. Lokal nöral ağlar işeme, defekasyon, alt ekstremitte hareketleri sırasındaki pelvik viseral ve somatik fonksiyonları koordine eder. Mesaneye giden sakral preganglionik aksonlar pelvik sinir ile taşınır. Mesaneyi innerve eden aksonlar ve ganglion hücreleri pelvik pleksusta, mesane yüzeyinde sinaps yapar. Mesanenin spinal korda giden afferent aksonları da pelvik ganglionlarda sinaps yapar. Üretral sinirler, mesane dolum ve boşalmasında etkin olan afferent sinirleri içerir. Üretral sinirler pelvik gangliondan köken alır.

Pelvik pleksus pelvik fasya, alt genitoüriner sistem ve rektumu innerve eden bir sinirler ağıdır. Pelvik cerrahi sırasında hasarlanması geçici ya da kalıcı işeme disfonksiyonuna neden olabilir.

Pelvik parasempatik sinirler salgıladıkları asetilkolin ile detrusorun ana motor kontrolünü sağlar, mesanenin kasılmasını ve üretretnin gevşemesini gerçekleştirir. Üretral düz kaslara inhibitör uyarı, parasempatik sinirlerden salınan nitrik oksit tarafından düzenlenir(26).

2.2.2. Sempatik Yolaklar

Sempatik preganglionikler, onuncu torakal ve ikinci lumbar spinal kord segmentleri arasındaki intermediolateral kolondan ve nucleus intercalustan başlarlar(27). Daha yukarı seviyelerde, preganglionik lifler ganglionlardan çıkarak lumbar splanknik sinirler ile süperior hipogastrik pleksusa taşınırlar. Hipogastrik sinirler prevertebral ganglion

nöronlarından postganglionik lifler taşır. Hipogastrik sinir içerisindeki preganglionik aksonlar, prevertebral ganglionlara ulaşır ve pelvik pleksus ya da mesane yüzeyinde sinaps yapar.

Pelvik pleksusa giren sempatik lifler sakral parasempatik yollarla ya da sempatik zincirin postganglionik nöronları ile sinaps yapabilir. Bu nedenle, pelvik pleksus mesane ve pelvik organların otonomik uyarımı için bir entegrasyon ve nakil merkezi gibidir.

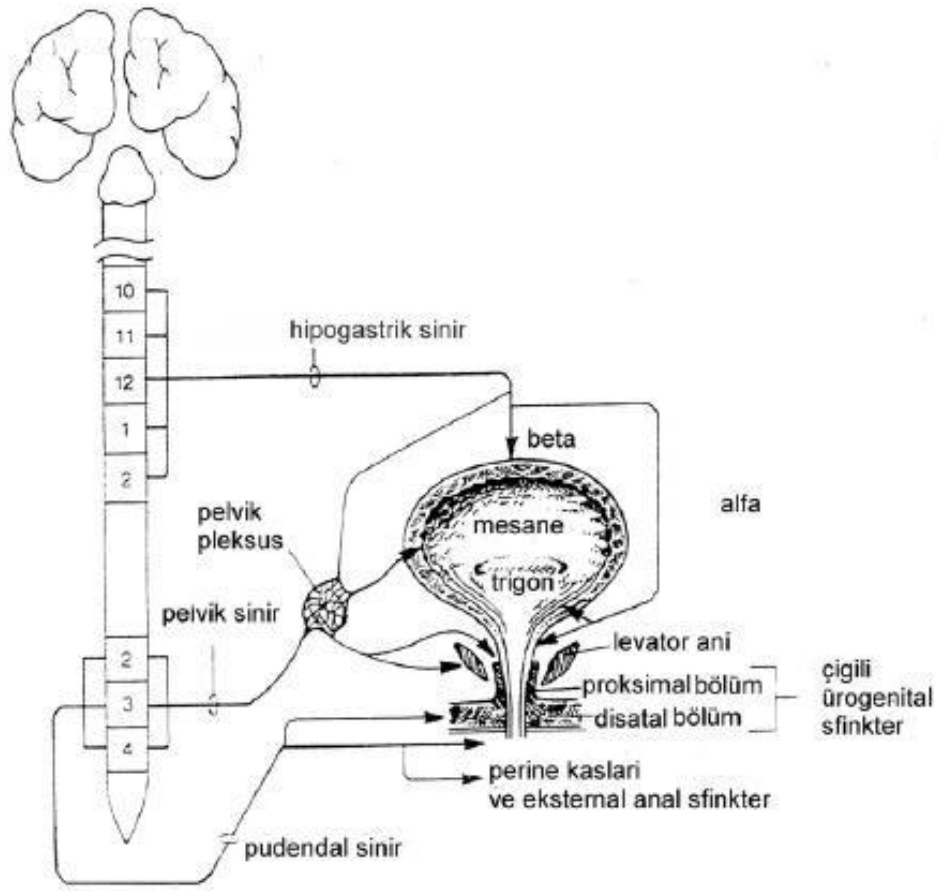
Üretranın sempatik sinirleri de mesane ile benzerdir. Noradrenerjik uyarım mesanede belirgin değilken üretranın düz kas ve damar yapıları etrafında noradrenerjik postganglionik lifler yaygındır. Aynı zamanda hipogastrik sinirden köken alan noradrenerjik lifler de eksternal üretral sfinkteri uyarır.

Lomber sempatik sinirler mesanenin gevşemesini, mesane çıkımı ve üretranın kasılmasını sağlar. Üretra ve erkeklerde prostat düz kas yapısının ana motor kontrolünü gerçekleştirir.

2.2.3. Somatik Yollar

Eksternal üretral sfinkteri oluşturan çizgili kaslar pudental sinir ile uyarılır.

Pudental sinirin motor aksonları sakral spinal kordun 2-4. segmentlerinden köken alır. Bu somatik motor nöronlar ön boynuzda Onuf çekirdeğinde yer alır(28). Sakral otonomik preganglionik nöronlara benzer şekilde Onuf çekirdeğindeki eksternal üretral sfinkter, pelvik taban kasları ve anal sfinkteri uyarın sinir hücreleri topografik olarak organize olmuştur. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolini kullanır.



Şekil 2.4 Alt üriner sistemin periferik innervasyonu

2.2.4. Mesane ve Periferik Otonomik Ganglianın Farmakolojisi

Sinirler arası ve sinirlerle dokular arası iletişim nörotransmitterler ve modulatörler ile sağlanır. Farklı nöronal yollar arası iletişim de esneklik ve güvenlik sağlar. Periferik sempatik ve parasempatik terminaller arasında böyle bir iletişim söz konusudur. Örneğin işeme esnasında sinirler çıkımdaki tonusu inhibe ederler. Tersine, dolum sırasında da sinirler arası karşılıklı iletişim sayesinde parasempatik sistem inaktif kalır.

Mesanedeki bir reseptöre bir nörotransmitter bağlandığında ikincil mesajcıları, membran iletkenliğini ortaya çıkaran, düz kas ve sinirlerde iyonik kanalları etkileyen sinyal transdüksiyon süreci başlar. Bu süreç sinaptik iletim, nöronal uyarılabilirlik ve düz kas kontraktilesi ile ilişkilidir.

Üriner sistemi innerve eden periferik sinirlerdeki nörotransmisyonu etkileyen birçok mekanizma ile ilaç, hormon, otokrin ve büyüme faktörleri mevcuttur.

Asetilkolin: Klasik olarak preganglionik nöronlar asetilkolin salıverir ve periferik ganglion hücrelerindeki nikotinik (N) reseptörleri aktive eder. Nikotinik ganglion blokörleri pelvik sinir veya sakral köklerin uyarımı ile oluşan mesane kasılmalarını ortadan kaldırır. Mesanenin eksituar uyarımı sakral spinal korddan köken alan kolinerjik nöronlar ile düzenlenir. Bu preganglionik lifler pelvik pleksus ya da mesane duvarındaki ganglion hücreleri ile sinaps yaparlar.

Mesaneyi uyaran parasempatik ganglion hücreleri de asetilkolin içerir. Histokimyasal olarak asetilkolin sentezinde ve yıkımında görevli enzimlerin lokalize edilmesi ile postganglionik kolinerjik sinirler tanımlanmıştır. Mesaneyi uyaran sinirlerin elektriksel stimülasyonu ya da kolinerjik agonistlerin uygulanması mesane kontraksiyonuna ve intravezikal basınçta artışa neden olur. Bu etkiler muskarinik (M) reseptörlerce düzenlenir çünkü muskarinik antagonist atropin ile ortadan kalkar. Normal insanlarda intravenöz atropin uygulaması mesanenin tamamen paralizisine neden olur. Bu da işemedeki kolinerjik iletimin kritik rolünü doğrular.

Aşırı aktif mesane ve urge inkontinansı olan hastalarda detrusor kontraksiyonlarını inhibe etme amacı ile mesane için selektif muskarinik agonist arayışına girilmiştir. Radioligand bağlama çalışmaları ile mesane gövdesi ve tabanında birçok muskarinik reseptör subtipi gösterilmiştir(29). Muskarinik reseptörler kolinerjik ligandlara affinitelerine göre M₁, M₂, M₃ subtiplerine ayrılmıştır. Ek olarak moleküler biyolojik tekniklerle 5 moleküler form (M₁-M₅) tanımlanmıştır(30). İnsan mesanesinde M₂ ve M₃ reseptörleri bulunmaktadır. Kontraksiyonun M₃ reseptör subtipi ile düzenlendiği düşünülmektedir. Muskarinik reseptörlerin aktivitesi G-proteinlerin aktivasyonuna ve intraselüler kalsiyuma bağlıdır. Fakat M₂ reseptörler farklı olarak voltaj-kapılı kalsiyum kanalları ile ilişkilidir. Bu nedenle bir subtipi bloke etmek kontraksiyon için tüm kalsiyum mekanizmalarını ortadan kaldırmayacaktır. Terolidin ilacı ile hem M₂ hem M₃ hem de kalsiyum kanallarının blokajı mesane kontraksiyonlarını tamamen yok eder fakat kardiyak toksisite ile sonuçlanır.

Muskarinik reseptörlerin farmakolojik aktivasyonunun teorik olarak miksiyonu artırması beklenir. Fakat kolinerjik agonistler eş zamanlı mesane, mesane boynu ve üretrada kontraksiyona neden olduğundan mesanenin koordineli ve tam boşalmasını engeller. Kolinerjik agonistlerin aksine antikolinerjikler, miksiyon problemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat ilaçların sistemik yan etkileri hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkilemektedir.

Norepinefrin: Periferik noradrenerjik mekanizmalar potansiyel olarak mesane fonksiyonunu etkileyebilir. Noradrenerjiklerin daha çok stres anındaki kontinansta ya da normal miksiyon eşiğinin aşıldığı volümlerde etkin olduğu düşünülmektedir.

Torakolumbar spinal korddan köken alan kolinerjik nöronlar; hipogastrik ve pelvik pleksuslar, sempatik ganglionlar ve mesane duvarındaki adrenerjik ganglion hücrelerine eksituar uyarım sağlar. Diğer türlerle karşılaştırıldığında insanlarda, özellikle kadınlarda, mesane ve üretranın noradrenerjik uyarımı mesane tabanı ve proksimal üretra ile sınırlıdır.

Alt üriner sistem üzerindeki hipogastrik yolların rolü ile ilgili bilgiler yeterli olmasa da farmakolojik çalışmalar adrenerjik ilaçların mesane ve üretra üzerindeki etkisini göstermiştir. Adrenerjik reseptörler norepinefrin ve benzeri bileşiklere cevabına göre sınıflandırılmıştır. Alfa reseptör aktivasyonu düz kasların kasılmasını sağlarken, beta reseptörlerin stimülasyonu relaksasyona neden olur. Alfa agonist ve antagonistleri pre- ve postjunctional etkilerine göre de alfa-1 ve alfa-2 olmak üzere subtiplere ayrılır. Prejunctional alfa-2 reseptörleri adrenerjik ve kolinerjik sinir terminallerinde bulunur ve transmitter salınımını inhibe eder. Postjunctional alfa-1 reseptörleri düz kas kontraksiyonunu düzenler.

Mesane de bulunan kas liflerinin in vitro elektriksel uyarımı kontraktıl aktiviteye neden olur(31). Adrenerjik antagonistlerin elektrikle uyarılan kontraksiyonları bloke edememesi, endojen norepinefrin ile alfa adrenerjik reseptörler

stimulasyonunun olmadığını gösterir. Beta adrenerjik reseptör agonistlerinin dolun sırasında mesane kapasitesini artırdığı gösterilmiştir(32). Fakat beta adrenerjik reseptör agonistleri, kontrolsüz mesane kontraksiyonlarının amplitüdünü azaltır. Aksine beta reseptör antagonistleri, propranolol gibi, spinal kord hasarı olan hastalarda mesane basıncını artırır(33). Bu çalışmalar, anormal mesanedeki beta adrenerjik reseptör aktivasyonunun nadiren düz kaslarda relaksasyon sağladığını desteklemektedir.

Adenozin trifosfat (ATP): Purin nükleotid ve nükleozidlerini içeren nöronlar mesanede bulunur ve kontraktileti etkileyebilir. İn vitro deneylerde, eksojen veya endojen pürinerjik maddelerin vezikal gangliada eksituar kolinerjik iletimi inhibe ettiği gösterilmiştir(34). Pelvik pleksustaki pürinerjik etkiler değişken olabilir çünkü nöroeffektör junction seviyesinde endojen ATP salınımı ya da pürin analoglarının eksojen uygulanması, mesane düz kasında depolarizasyona ve kontraksiyona neden olur(35).

Pelvik sinirin elektriksel stimulasyonu hayvanlarda bifazik mesane kontraksiyonuna neden olur. Farmakolojik deneyler göstermiştir ki; birinci kontraksiyon pürinler tarafından düzenlenirken ikinci komponent kolinerjiktir. Levin ve arkadaşları mesane boşalmasının kolinerjik mekanizma ile olduğunu kabul etmenin yanı sıra; pürinerjik stimulasyonun mesane kontraksiyonunu başlatabileceğini öne sürmüşlerdir(36). Bir başka çalışmada, bazı türlerde uyarılmış mesane kontraksiyonunun P₂ pürinerjik reseptörler ile düzenlendiği, asetilkolinin yalnızca düz kas uyarılabilirliğini değiştirdiği yönünde kanıt sunulmuştur(37). Chancellor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATP'nin mesane düz kas kontraksiyonu için kolinerjik agoniste göre daha büyük bir güç oluşturduğu bulunmuştur(38).

Pürinerjik eksituar transmisyona detrusor instabilitesi ve interstisyel sistitte dahi rolü olabileceği düşünülmektedir(36)(39). Histaminin pürinerjik kontraksiyonları artırdığı görüşü de mevcuttur(40).

Noradrenerjik, nonkolinerjik transmisyona mesaneyi kontrakte etmesi veya üretrayı gevşetmesi kavramı, işeme ve kontinans fonksiyonlarını etkileyen diğer endojen maddelerin araştırılmasına neden olmuştur. Diğer organlarda nöropeptidler, transmitter olarak görev yaptığından, üriner sistemde de tanımlanmaları araştırmacıları mesanenin nöral kontrolü üzerindeki etkilerini incelemeye itmiştir.

Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP): VIP çoğunlukla kolinerjik nöronlarda bulunur ve mesaneden izole edilen düz kasın kontraksiyonlarını inhibe eder. VIP insanlarda astilkolinesteraz pozitif ganglion hücreleri ile aynı lokalizasyondadır(41).

VIP pelvik gangliada kolinerjik iletimi artırır. Peptiderjik cevapların, direkt presinaptik bağlantıya nazaran, yavaş başlaması ve uzun süreli devamı nöropeptidlerin sinapslar arasındaki difüzyonu ile sağlanır. Ganglionik iletimin artışı, mesane boşalmasını kolaylaştırırken, inhibisyon sırasında miksiyonun durdurulmasını ve transmitterlerin korunmasını sağlayabilir ya da gangliondan subthreshold uyarıcı transmitter salınımını önleyebilir. Düz kas üzerinde kolinerjik sistemin indüklediği mesane kontraksiyonlarını önleme etkisi yoktur. Sistemik verilen VIP'in insanlarda sistometre üzerinde etkisi gösterilememiştir(42). Fakat detrusor instabilitesi ve alt motor nöron hastalıkları olan hastalarda mesanede VIP miktarı azalmıştır(43).

Nöropeptid Y (NPY): NPY çoğu adrenerjik nöronda bulunur. Alt üriner sistemde noradrenerjik yollarda da bulunmaktadır. Mesane fonksiyonundaki rolü karmaşık olmakla birlikte farmakolojik çalışmalarda 1) direkt mesane düz kas kontraksiyonu; 2) norepinefrinin postjunctional etkilerinin modülasyonu; 3) norepinefrin ve pürin salınımının prejunctional inhibisyonu; 4) elektriksel stimülasyon sonrası mesanenin birbirini izleyen azalmış kolinerjik kontraksiyonları ile asetilkolin salınımının inhibisyonu; 4) atropine dirençli mesane kontraksiyonlarının blokajını sağladığı gösterilmiştir.

Taşikininler: Substance P (SP) ve nörokin A ve B mesanede bulunur. Taşikininler detrusor kontraktilitesini artırır, vazodilatasyona neden olur ve mukozal geçirgenliği artırır. Mesane inflamasyonunu takiben mesanedeki SP reseptörleri artar ve vazomotor ve kontraktıl cevapları artırabilir(44).

Nitrik oksit (NO): Nitrik oksit daha ağırlıklı olarak afferent sinirlerde bulunur. İnsanlarda mesane kontraktilitesi üzerine etkisi azdır. Fetal mesanede NO sentezinin inhibisyonu, düşük amplitüdü kontraksiyonları artırır. NO de inflamasyon sonrası mesane aktivitesinin regülasyonunda rol oynar.

Serotonin (5-HT): Santral etkileri bilinen serotonin, mesane ve üretranın periferik nöral kontrolüne de katılabilir. 5-HT ve agonistleri pelvik gangliada kolinerjik ganglionik transmisyonu öncelikle inhibe, nadiren fasilite, eder. Aynı zamanda mesane duvarındaki sinir terminallerinden asetilkolin salınımını artırarak

nöral uyarılmış mesane kontraksiyonlarını da kolaylaştırır.5-HT'nin mesane gövdesini kontrakte ederken(45), mesane boynunu gevşettiği (46) gösterilmiştir.

GABA: Gamma-amino butirik asid pelvik pleksusta sinaptik transmisyonu ve detrusor düz kasının uyarılabilirliği üzerine etki edebilir. İn vitro olarak GABA agonistlerin kolinerjik kontraksiyonları azalttığı bilinmektedir. Bu etkinin GABA reseptörü aracılığı ile K⁺ kanallarının aktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir.

2.2.5 Üretranın Farmakolojisi

Asetilkolin: Pelvik sinirin stimülasyonu mesanenin kontraksiyonuna, üretranın ise relaksasyonuna neden olur. Sakral köklerin uyarımının üretral basıncı düşürmesi de parasempatik sinirlerin üretral relaksasyonu sağladığının bir göstergesidir. Ürodinamik olarak gösterilebilen üretral relaksasyonun mevcut olduğu klinik durum stres üriner inkontinansa neden olur. "Üretral instabilite " 1978 yılında McGuire tarafından tanımlanmış, detrusor kontraksiyonu olmaksızın üretral basıncın istemsiz düşüşünü ifade eden bir terimdir. Mesane afferentlerinin intakt olduğu, motor sinir ya da düz kas kontraktilesinin bozulduğu nadir bir durumdur.

Norepinefrin: İzole edilmiş üretral düz kas alfa adrenerjik agonist uygulandığında kontrakte olur. Bu kontraksiyon alfa₁ adrenerjik antagonistler ile bloke edilir. İn vivo alfa adrenerjik antagonistler intraüretral basıncı azaltır. Üretradaki alfa reseptörlerinin 1C subtipi olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hipogastrik sinirin stimülasyonu ve alfa₁ adrenerjik agonistler intraüretral basıncı artırır ve bu etki alfa₁ adrenerjik antagonistler bloke edilir. Bu bulgular da göstermektedir ki; azalmış üretral rezistansta idrar depolanımını artırmak için alfa agonistler kullanılabilir. Özellikle erkeklerde benign prostat hipertrofisine bağlı artmış üretral rezistansta ise alfa agonistler idrar boşaltımını kolaylaştırır.

Alfa₂ adrenerjik antagonistler üretral dokulardan norepinefrin salınımını artırır fakat in vitro olarak üretral düz kas kontraktilesini etkilemez(47). Bu reseptörlerin in vitro prejunctional aktivasyonu norepinefrin salınımını negatif feedback ile inhibe eder ama insanlarda üretrada postjunctional alfa₂ adrenerjik reseptörler yoktur.

Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP): Üretrada VIP-immunreaktif lifler bulunur. VIP'in in vivo uygulanması üretral rezistansa etki etmez. Üretrada VIP bulunmakla birlikte direkt düz kas kontraktilitesine etkimez.

Nöropeptid Y (NPY): Üretrada ve eksternal üretral sfinkterde bulunur. Arefleksif mesaneli hastalarda detrusor sfinkter dissinerjisi olan hastalarla karşılaştırıldığında, VIP gibi NPY seviyesi de artmıştır.

Mesane ile benzer şekilde üretrada da NPY, elektrik ile uyarılmış kontraksiyonları inhibe eder. NPY düşük frekanslı elektrik stimülasyonunda üretral dokulardan norepinefrin salınımını azaltırken, yüksek frekanslı stimülasyonda artırır(48). NPY'in mesane çıkımındaki önemli rolü, norepinefrin ve asetilkolin salınımını bu yolla da üretral kapanma mekanizmalarını modüle etmektedir.

Taşikininler: Mesane ile benzer şekilde taşikininler izole üretral düz kası kontrakte eder. SP ve benzeri peptidler, muhtemelen üretradan afferent transmisyonda görevli olmasına karşın, özellikle irrite edici stimülasyona cevaben, kontraktiliteyi ve vasküler geçirgenliği etkileyebilir.

Nitrik oksit (NO): NO üretra relaksasyonunun nöral düzenlenmesinde etkindir ve in vitro olarak NOS inhibisyonu nöral uyarılmış relaksasyonu engeller(49). İn vivo olarak ise NOS inhibisyonu üretra ve eksternal sfinkter relaksasyonunu önler. Bu bilgiler ışığında, NOS inhibitörleri stres inkontinansta faydalı olabilir(50).

Serotonin (5-HT): Üretra ve erkeklerde prostatta nöroendokrin hücrelerde bulunur. Eğer inflamatuvar durumlar paraüretral hücrelerden serotonin salınımını uyarıyor ise üretral sendrom gibi irritatif semptomlar serotonerjik mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkabilir.

5-HT₂ antagonisti olan ketanserinin üretral basıncı düşürdüğü gösterilmiştir. Ketanserinin uygulamasını izleyen üretral basınç düşüşü alfa adrenerjik reseptörlerin blokajının da sonucu olabilir.

2.2.6. Mesane Biyomekaniği

Laplace kanunu: Küresel bir cismin (mesane) duvar gerilimi onun iç basıncına (P_{ves}), duvar kalınlığına (d) ve yarıçapına (r) bağlıdır.

$$\text{Duvar gerilimi} = (P_{ves}) \times r / 2d$$

Üriner retansiyon sırasında mesane basıncı yaklaşık olarak sabit kalsa da duvar gerilimi artar (overflow = taşma tipi inkontinans). Duvar gerilimi, artmış yarıçap ve azalmış duvar kalınlığı nedeni ile artar. Bu da bazen mesanenin aşırı dilatasyonuna neden olur.

Mesane kompliansı: Komplians yani esneklik hem nöromusküler faktörlere hem de mesane duvarındaki bağ dokunun yapısına bağlıdır. Mesane kompliansı mesane içi basınca cevaben artan mesane hacmi ile hesaplanır.

$$\text{Mesane kompliansı} = \text{Mesane hacmindeki değişiklik} / \text{mesane içi basınç } (P_{ves}) \text{ değişikliği}$$

Mesane duvarının viskoelastik özellikleri artan idrar miktarına karşı mesanenin genişlemesine olanak sağlar(51).

Detrusor basıncı: İntravezikal ve intraabdominal basınç arasındaki fark ile hesaplanır. Mesane ve rektuma kateter yerleştirilerek her ikisi de kolayca ölçülebilir.

$$\text{Detrusor basıncı} = (\text{intravezikal basınç}) - (\text{abdominal basınç})$$

Üretral rezistans: Maksimum üriner akım (Q_{max}) ve maksimum üriner akım sırasındaki detrusor basıncı (P_{det} Q_{max} 'ta) kullanılarak hesaplanır.

$$\text{Üretral rezistans} = P_{det} (Q_{max}'ta) / Q_{max}$$

Bu formül kullanılarak elde edilen üretral rezistans değerleri normalde erkeklerde 0,6'nın, kadınlarda 0,2'nin altında olmalıdır. Bu formül sadece 200-400 ml arası miksiyon volümleri için kullanılabilir. Düşük üretral rezistans kadınlarda normal miksiyon sırasındaki son derece düşük detrusor basınçlarını açıklar.

2.2.7. Miksiyon Siklusu

Depolama evresi: Depolama refleksi ile düşük detrusor basıncının sürdürülmesi, istemsiz detrusor kontraksiyonlarının olmaması ve tepe üretral basınca ulaşılması sağlanır. Depolama evresi periferik olarak hem asetilkolin hem de noradrenalin etkisi ile başlatılır. Bu evrede düşük detrusor basıncın sürdürülmesi için mesane gevşektir, üretrayı kapatmak ve kontinansı sağlamak içinde mesane boynu ve üretranın düz kasları ile çizgili sfinkter kasılıdır. Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük tutulur. Üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cm H₂O olup 15 cm H₂O'yu aşmamalıdır(52). Mesane duvarının kompliansı 10 cm H₂O'ya kadar yeterli olur. Mesane hacmi idrar yapmayı uyaran eşik değerinde olduğu müddetçe bu süreç devam eder(53). Sıkışma hissi ile birlikte (~300 ml) detrusoru gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen "urgency" ise 400-500 ml civarında hissedilir(54).

Stres periodlarında ve intraabdominal basıncın arttığı, mesanenin dolu olduğu durumlarda eksternal üretral sfinkter sfinkter üretral kapanma mekanizmasını destekler. İşemenin başlangıcında üretral basınç düşer. Üretranın relaksasyonu pelvik sinir içerisindeki efferent lifler ile sağlanmaktadır. İdrarı depolamak için bu üretral reflex inhibe edilmelidir. Sinir sisteminde miksiyon refleksinin istemsiz tetiklenmesini engellemek için inhibitor mekanizmalar mevcuttur. Eksituar uyarıların engellenmesi özellikle gerilmiş detrusor kası aktivasyon için eşik değerine yakın olduğu için önemlidir. Kontinansı sağlamak ve idrarı düşük basınçta tutmak için iki yol vardır. Bunlardan birincisi, özellikle intraabdominal basınç arttığında mesane çıkımını innerve eden sfinkter yollarının eksitasyonudur. Diğer mekanizma ise spinobulbo spinal miksiyon refleksini inhibe ederek işemeyi önler.

Araştırmacılar hipogastrik ve pudental sinirlerin dolum fazında rolü olduğunu düşünmektedir fakat sempatik ve pudental sinirlerin kesisi ya da kimyasal blokajı düşük mesane kompliansı ya da üriner inkontinans ile sonuçlanmaz. Aynı şekilde dopamin β hidroksilaz eksikliği mevcut, noradrenerjik sistemden yoksun hastalar kontinans ve

işeme problemi yaşamaz. Hipogastrik uyarı lumbosacral intersegmental spinal refleksi ile başlar. Bu depolama refleksi, sakral korda giren ve torakolumbar sempatik preganglionik liflere uzanan pelvik sinir afferent lifleri ile tetiklenir. Sempatik sinirlerin aktivitesi negatif feedbacke neden olur. İntravezikal basınçtaki artışlar mesaneye inhibitor uyarıyı tetikler ve daha fazla idrar depolanımını sağlar. İşeme sırasında bu hipogastrik uyarı devre dışı kalır.

İşemeyi sağlayan mesane eksitatuvar uyarımının yanı sıra parasempatik yollar da paradoks olarak tonik inhibitor uyarımı sağlar. Pelvik sinir ya da sakral ventral köklerin akut kesisi sonrası düşük amplitüdü detrusor kontraksiyonları ortaya çıkar.

Eksternal üriner sfinkterin refleks yolları iki yolla idrar depolanımına fayda sağlar: 1) midüretranın kapatılması, 2) mesane ve üretranın preganglionik uyarımının feedback inhibisyonu. Ürodinami ve EMG datası maksimal üretral basınçtaki artışın pelvik tabanın çizgili kaslarının EMG aktivitesindeki artış ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Pudental motor nöron uyarımı, mesane kapasitesine yakın oranda dolduğunda ya da ani bir intravezikal basınç artışını takiben gerçekleşir.

Bu fenomen "koruyucu refleksi" ya da "kontinans refleksi" olarak adlandırılır ve üretral rezistansı artırmak için somatik bir mekanizmadır. Bu refleksin istemli overaktivitesi alt üriner sistemin obstruksiyonu ile sonuçlanabilir. Sfinkterin istemli kontraksiyonu ile detrusor sfinkter dissinerjisinin ayrımı güç olabilir. Fakat intravezikal basınç artışına kıyasla sfinkter aktivitesinin başlangıcının yakın gözlemi koruyucu refleksi ile gerçek detrusor sfinkter dissinerjisini ayırt etmekte yardımcı olur.

Dolum fazından işeme fazına geçişteki mekanizma spinal kordda parasempatik, sempatik ve somatik yollar arası aksodendritik bağlantılara dayanır. Pudental motor nöronlar, insanlarda Onuf çekirdeği adı verilen, S₂ - S₄ sakral spinal segmentlerle sınırlı alanda bulunur. Mesaneden gelen duyuşal projeksiyonlar Onuf motor nöronlarının dorsal dendritik uzantıları bölgesinde sonlanır. Bu dendritik uzantıların sakral spinal korddaki lokasyonu intravezikal basınç artışında eksternal sfinkter inhibisyonunu açıklar.

Spinobulbospinal miksiyon refleksinin santral inhibisyonu nöral aksın birçok seviyesinde gerçekleşir. Mesanenin ve üretranın parasempatik aktivitesi preganglionik akson kollaterallerinin tekrarlayan inhibisyonunu da sağlayan sakral uyarım, pelvik

rganlardan gelen viseral afferent lifler ve somatik afferent lifler ile engellenir. Perinenin pudental afferent lifleri de geçici olarak detrusor aktivitesini bloke eder. Bu durum inkontinans tedavisinde kütenez elektriksel stimulyasyon kullanımına temel teşkil eder. Rektal distansiyon ve uterin serviks prob takılması da viseral afferentler yoluyla mesane aktivitesini inhibe eder(55). Mesane aktivitesinin inhibisyonunu sağlayan spinal mekanizmalar internöronlar ile düzenlenir ve seksüel aktivite ya da defekasyon sırasında miksiyonun engellenmesinde fayda sağlar.

İşeme Evresi: Mesane hacmi miksiyonu uyaran eşik değeri geçince işeme evresi başlatılır(53). Mesane gerilimi ile mekanoreseptörler uyarılır ve afferent uyarım ile üst merkezler uyarılır. Mesane afferentlerinin uyarımını takiben pelvik sinir ile taşınan efferentler aktive olur. Miksiyon sırasında hipogastrik ve pudental nöronlar inhibe olur. Santral nöronal yolların entegrasyonu düşük işeme basınçlarında mesanenin tam olarak boşaltılmasını sağlar.

Spinobulbospinal miksiyon refleksin sağlıklı bireylerde işemeden sorumlu olduğu bilinmektedir. Spinal kord kesisi sonrası miksiyon ise sakral miksiyon refleks mekanizmalarının reorganizasyonu ile mümkün olur.

Hayvan çalışmalarında ponsun üzerindeki nöral aksın tahrip edilmesinin istemsiz miksiyonu ortadan kaldıramadığı gösterilmiştir. Fakat insanlarda frontal lob, hipotalamus, ve beyin sapı arasındaki bağlantılar hasara uğrarsa istemli miksiyon kaybolmaktadır. İşeme sırasında çekilen beyin pozitron emisyon tomografi(PET) taramaları ile de bu merkezlerin miksiyonda işlevi olduğu doğrulanmıştır(56).

Frontal korteks, limbik sistem, hipotalamus ve talamus detrusor üzerinde baskılayıcı role sahiptir(57). Sosyal olarak uygun zamana kadar idrar yapmanın geciktirilmesini sağlar. Bu geciktirme pons miksiyon merkezi üzerinde baskılayıcı etki ile oluşur. Bu alanlarla ilgili çalışmalarda miksiyon kontrolünün beynin sağ tarafı ile sağlandığı gösterilmiştir. İnsanlarda ponsu etkileyen innelerde detrusor arefleksisi gelişir. Görüntüleme ve hasarlama çalışmaları da işemenin rostral beyin kökünde "pons miksiyon merkezi" ya da "Barrington çekirdeği" olarak adlandırılan bir alandan düzenlenen spinobulbospinal reflekse bağlı olduğu konseptini kuvvetlendirmektedir. Pons mesane kontraksiyonlarını başlatabilir ve sfinkter aktivitesini kordine edebilir. Sakral dorsal kökler ile afferent feedback, yüksek amplitüdü miksiyon kontraktilesi

için gereklidir.

İdrar yapmak için uygun ortam olduğunda üst merkezler pons miksiyon merkezini aktive eder. Pons miksiyon merkezinin idrar yapma devresini açmasıyla parasempatik yollar aktive olur, sempatik ve somatik yollar inhibe olur(58). Bu evrede sempatik ve somatik inhibisyonla mesane boynu, düz sfinkter ve çizgili sfinkter gevşer, sakral parasempatik aktivasyonla detrusor kasılır, eş zamanlı olarak pelvik taban kasları da gevşer. Normal erişkin, mesane hacmi ortalama 250 ml'ye ulaştığında idrar yapar, ancak gerektiğinde 500 ml'ye kadar idrar yapma geciktirilebilir.

Normal detrusor basınçları kadınlarda 30 cm H₂O'un altında, erkeklerde 30-50 cm H₂O arasındadır. İşeme sırasında intraabdominal basınçta artış olmamalıdır(54). Normal maksimum akım hızı 15-20 ml/sn olup hiçbir yaş grubunda 10 ml/sn'nin altında olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidü idrar (PVR) kalmamalıdır. PVR kateter ya da ultrason yardımı ile ölçülebilir. Normal genç erişkinde işeme sonrası rezidü idrar kalmaz. Ancak hiçbir yakınması olmayan yaşlılarda 100-150 ml kadar rezidü kalabilir. İşeme sırasında karın içi basınç artırılırsa rezidü idrar miktarı yanlış olarak normal bulunabilir. İşeme sonrası hemen ölçüm yapılmazsa, hasta yöntemi iyi anlamazsa ve uygun olmayan bir koşulda ölçüm yapılır ise de rezidüel idrar miktarı yanlış olarak fazla bulunabilir(59).

2.3. Üriner İnkontinans Tanımı ve Sınıflandırması

2.3.1.Tanım ve Genel Bilgiler

Üriner inkontinans en basit tanımı ile istemsiz idrar kaçırmadır. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından sosyal ya da hijyenik sorun haline gelen istemsiz idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır(60). Kadınlarda yaygındır ve genellikle altta yatan bir medikal hastalık olmaksızın görülür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve yaşlanan toplumlarda inkontinans tedavisi, sağlık giderleri içinde önemli bir yer tutar(61).

Üriner inkontinansın prevalansı, araştırılan farklı popülasyonlar ve kullanılan tanı kriterlerine göre çok geniş bir varyasyon gösterse de, tüm kadın popülasyonu için ortalama %20 gibi bir prevalans bildirilmektedir. Ancak, üriner inkontinans yakınmasında belirgin bir bildirim eksikliği olduğu göz önüne alınırsa tüm kadınlar için gerçeğe en yakın prevalansın %30 dolayında olacağı hesaplanmaktadır(2).

Yaşamı tehdit eden bir sorun olmasa da, üriner inkontinans devamlı ıslaklık ve irritasyondan kaynaklanan rahatsızlık, özellikle Müslüman toplumlarda istemsiz abdest bozulması nedeni ile dini görevlerin yerine getirilememesi ve bunlar bağlı depresyona varan emosyonel sorunlara neden olabilmektedir(2). Ayrıca hastaların seksüel yaşamlarının, günlük iş ve ev içi aktivitelerinin etkilendiği, sosyal ve fizik aktivitelerinin hatta sıvı alımlarının bile kısıtlandığı bilinmektedir. Bununla birlikte yukarıda da değinildiği gibi, yaşlılık döneminde kadınların hastane ve bakım evlerine yatırılmasının en sık nedenlerinden biri olması ve kullanılan hijyeni pedlerden dolayı önemli bir ekonomik problem olarak gündeme gelmektedir(62). Bu nedenle üriner inkontinans belirli bir yaştan sonra kaçınılmaz olarak gelişen ve tedavi edilmesi gereksiz veya tedavi edilemez bir sorun olarak görülmemelidir. Yaşamın hangi döneminde olursa olsun üriner inkontinans mutlaka bir sağlık sorunu olarak ele alınmalı, gerekli ürojinekolojik değerlendirme yöntemleri ile altında yatan patofizyolojik ortaya konularak inkontinans tipi belirlenmeli ve etkin yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Kognitif bozukluklar, Alzheimer hastalığı gibi ve fiziksel immobilité, Parkinson hastalığı gibi, direkt olarak inkontinansa neden olmasa bile klinik problemi ciddi oranda artırabilen önemli komorbid durumlardır. Ayrıca kalp yetmezliği, venöz yetmezlik, diyabet, diabetes insipidus, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) gibi durumlardan kaynaklanan idrar yolu enfeksiyonu, atrofik vulvovajinit, fekal impaksiyon, aşırı sıvı yükü gibi faktörler inkontinansı tetikleyebilir.

Klinik perspektiften bakıldığında inkontinans hem bir semptomu, hem bir bulguyu hem de bir durumu ifade eder. Hastanın istemsiz idrar kaçırması bir semptom, idrar kaçağının objektif olarak gösterilmesi bir bulgu, klinik ve ürodinamik tetkiklerle gösterilen altta yatan patofizyolojik süreç ise bir durumdur(63).

2.3.2. Üriner İnkontinans Sınıflandırması

Üriner inkontinans altta yatan patofizyolojilere göre daha çok gruba ayrılabilirse de, hastaların yaklaşık %95'inde üriner inkontinansa neden olan iki önemli sorun üretral sfinkterik yetmezlik (ürodinamik stres inkontinans) ve dolum fazında istemsiz oluşan detrusor kontraksiyonlarıdır(detrusor overaktivitesi)(64,65).

Üriner inkontinansa neden olan mesane patolojileri; detrusor overaktivitesi ve düşük mesane kompliansıdır. Detrusor overaktivitesi, istemsiz detrusor kasılmalarını ifade eden genel bir tanımdır. Detrusor hiperrefleksisi, nörolojik bir sorundan kaynaklı istemsiz kontraksiyonları ifade eder. Detrusor instabilitesi ise nörolojik bir bozukluk olmaksızın gerçekleşen istemsiz detrusor kontraksiyonları için kullanılan bir terimdir. Eğer altta yatan nörolojik bir problem olup olmadığı bilinmiyor ise, detrusor overaktivitesi terimini kullanmak uygun olacaktır. Düşük mesane kompliansı, mesane dolum fazında detrusor basıncında anormal bir artışın olduğu, bozuk bir volüm/mesane içi basınç ilişkisini ifade eder.

Sfinkter bozuklukları, kadınlarda fonksiyonel ya da anatomik olarak sınıflandırılabilir. Fonksiyonel olarak üretral hipermobilité ve intrinsik sfinkterik yetmezlik olarak iki ana başlıkta incelenebilir(66). Üretral hipermobilité pelvik taban desteğinin yetersizliğinden kaynaklanan temel bir bozukluktur. Bu güçsüzlük, abdominal basınç arttığında mesane boynu ve proksimal üretranın rotasyonel olarak aşağı inmesine neden olur. Aynı anda üretra açılırsa bu durum stres inkontinans ile sonuçlanır. İnkontinansı olmayan birçok kadında da üretral hipermobilité mevcuttur(67). Bu nedenle inkontinans gösterilmeden, sfinkterik bozukluk teşhisi için üretral hipermobilitenin varlığı yeterli değildir.

İntrinsik sfinkterik yetmezlik, üretral sfinkterin kendisinden kaynaklanan bir fonksiyon bozukluğudur. En aşikar formunda (tip 3 stres inkontinans) istirahatte iken mesane boynu açıktır ve bu formu düşük bir Valsalva kaçak noktası basıncı ile karakterizedir. Bununla birlikte sfinkterik inkontinanı olan tüm hastalarda intrinsik sfinkterik yetmezlik çeşitli derecelerde mevcut olabilir çünkü normal üretra abdominal basıncın şiddetinden ve rotasyonel olarak aşağı inmesinden bağımsız olarak kapanmaya çalışacaktır. Aşikar intrinsik sfinkterik yetmezlik genellikle geçirilmiş inkontinans cerrahisine sekonder ya da torakolumbar sinirleri etkileyen nörolojik lezyonlarda görülür. Fakat daha yaşlı kadınlarda altta yatan bir sebebe bağlı olmaksızın görülebilir.

Stres inkontinansın anatomik sınıflaması ise şu şekildedir:

Tip 0: Stres inkontinans için tipik şikayetleri olan fakat klinik ve ürodinamik değerlendirmelerde idrar kaçağı saptanamayan hasta grubudur. Video-ürodinamik çalışmada mesane boynu ve proksimal üretra istirahatte kapalıdır ve simfisis pubis alt

sınırı seviyesinde veya daha üzerinde yerleşimlidir. Stres sırasında mesane boynu ve proksimal üretra aşağı iner ve açılır. İnkontinansın gösterilememesinin muhtemel nedeni muayene sırasında eksternal üretral sfinkterin anlık istemli kontraksiyonudur.

Tip I: İstirahatte mesane boynu ve proksimal üretra kapalıdır ve simfisis pubisin alt sınırının üzerinde yerleşimlidir. Stres anında mesane boynu ve proksimal üretra açılır, 2 cm'den az olmak üzere aşağı iner ve artmış abdominal basınç durumunda üriner inkontinans gözlenir. Sistosel yoktur ya da hafiftir.

Tip IIa: İstirahatte mesane boynu kapalıdır ve simfisis pubis alt sınırının üzerinde yerleşimlidir. Stres anında mesane boynu ve proksimal üretra açılır ve sistoüretrosel için karakteristik rotasyonel aşağı inme gerçekleşir. Üriner inkontinans artmış abdominal basınç periodlarında belirgindir.

Tip IIb: İstirahatte mesane boynu kapalıdır ve simfisis pubis alt sınırının seviyesinde ya da altında yerleşimlidir. Stres anında mesane boynudaha fazla aşağı inebilir ya da inmeyebilir fakat proksimal üretra açılır ve inkontinans gelişir.

Tip III: Detrusor kontraksiyonu olmaksızın istirahatte mesane boynu ve proksimal üretra açıktır. Proksimal üretra sfinkter olarak görev yapmaz. Yerçekiminin neden olduğu ya da intravezikal basınçtaki minimal artışlardan kaynaklanabilen belirgin idrar kaçağı vardır.

2.3.3. Üriner İnkontinansın Semptom ve Bulguları

Üriner inkontinansı mevcut olan hastaların en sık başvuru semptomları ve değerlendirme sonrası saptanan bulgular şunlardır:

Urge inkontinans: Ani ve şiddetli idrar hissi sırasında istemsiz idrar kaçırmadır. Pek olası olmamakla birlikte muayene sırasında ani ve şiddetli idrar hissi ile hastanın idrar kaçırdığı gösterilirse bu urge inkontinans bulgusudur. Detrusor overaktivitesine bağlı olarak ortaya çıkar.

Stres inkontinans: Hastanın öksürmekle, hapşirmekle, spor aktiviteleri sırasında ya da ani pozisyon değişiklikleri ile idrar kaçırmaya, stres inkontinans semptomudur. Öksürük, hapşırık, fiziksel eforla senkronize olarak üretradan idrar

kaçacağını gözlemlemek ise bir bulgudur. Sfinkter bozuklukları ya da fiziksel aktivite ile tetiklenmiş detrusor overaktivitesi bu durumun sebebi olabilir.

Bilinçsiz inkontinans: Ani ve şiddetli idrar hissi ya da stres olmaksızın istemsiz idrar kaçırmadır. Detrusor overaktivitesi, sfinkter bozukluğu, overflow ya da ekstra üretral inkontinans altta yatan sebep olabilir.

Sürekli kaçak: Hastanın yakınması sürekli istemsiz idrar kaçırmadır. Muayene sırasında bulgu olarak sürekli idrar kaçırmaya gözlenir. Sfinkter bozukluğu veya ekstra üretral inkontinansa bağlı olabilir.

Nokturnal enüresis: Sadece uyku esnasında meydana gelen idrar kaçırmadır. Sfinkter bozukluğu, detrusor overaktivitesi ve ekstra üretral inkontinansa görülebilir.

Postvoid (işeme sonrası) damlama: Hastanın yakınması işeme sonrası idrar damlamasıdır. Altta yatan sebep kesin olarak bilinmemekle birlikte, erkeklerde sfinkterin distalinde üretrada kalan, kadınlarda ise vajinada ya da üretral divertikülde kalan idrar olabileceği düşünülmektedir.

Overflow (taşma) inkontinans: Yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Bir semptom değildir fakat üriner retansiyonla birlikte inkontinansın gözlenmesiyle bulgu verebilir. Bozulmuş detrusor kontraktilitesi veya mesane çıkım obstruksiyonunun eşlik edebildiği detrusor instabilitesi ya da sfinkterik bozukluklar altta yatan neden olabilir.

2.3.4. Üriner İnkontinans Hastalarının Tanısal Değerlendirmesi

Tüm sağlık sorunlarında olduğu gibi ürojinekolojik hasta değerlendirmesinde de sırası ile hasta öyküsü, hasta muayenesi, klinik ürojinekolojik ve laboratuvar ürodinamik testlerden ve bazı görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. Hasta öyküsü, hastanın üriner yakınması, medikal, cerrahi ve ilaç kullanımı ile ilgili özgeçmişini; hasta muayenesi ise hastanın genel sistemik fizik, lokal genitoüriner ve nörolojik tarama muayenelerini içerir. Hastadan rutin laboratuvar tetkikleri, idrar analizi, idrar kültürü ve böbrek fonksiyon testleri istenebilir. Pozitif idrar kültür sonuçları öncelikle uygun, etkin antibiyotikler ile tedavi edilmelidir fakat persistan bakteriürisi ya da tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalara antibiyotik basısı altında invaziv tetkikler yapılması gerekebilir. Hematüri ise üriner sitolojik çalışmalar, piyelografi ve sistoüretroskopi ile değerlendirilmelidir.

Öykü: Hasta öyküsü alınırken primer üriner yakınmaya yönelik olarak, üriner inkontinansın başlangıcı, gelişimi, şiddeti ve inkontinansın başlamasına ya da artmasına neden olan etkenler araştırılır. Üriner inkontinansın hastanın sosyal yaşamına etkisi ve hijyenik bir sorun olup olmadığı soruşturulur. Hastanın günde ve geceleri kaç kez idrara çıktığı, ne kadar süre iki miksiyon arasında rahatça bekleyebildiği sorgulanır. Hastanın ani ve şiddetli idrar hissi ile mi, öksürüp hapşırarak, aniden ayağa kalkma ya da egzersiz nedeni ile artan abdominal basınçla mı idrar kaçırdığı, idrar kaçırma sırasında bunun farkında olup olmadığı sorulur. Hastanın idrar kaçırmasının birkaç damla ile sınırlı mı yoksa çamaşırlarını ıslatacak kadar mı olduğu, korunmak için ped kullanıp kullanmadığı, bu pedlerin ıslanma dereceleri ve ne sıklıkla değiştirildiği sorgulanır. Hastanın yakınmasına yönelik daha önce bir sağlık hizmeti alıp almadığı, aldıysa önceden konulan tanılar ve bu tanılar için uygulanan tedavi yöntemleri ve hastanın bu tedavilerden yarar görüp görmediği belirlenir.

Üriner inkontinansın patofizyolojisinde rol oynayabilecek genitoüriner faktörlerin araştırılması amacı ile detaylı obstetrik, jinekolojik ve ürolojik öykü alınırken, genito-üriner sistem dışı etkenlere yönelik olarak medikal ve nörolojik hastalıklar, cerrahi tedaviler ve ilaç kullanımı ile ilgili özgeçmiş değerlendirilir.

Obstetrik öyküde üriner stres inkontinans için risk faktörü kabul edilen fazla vajinal doğum sayısı kadar uzamış doğum eylemi, iri bebek doğumu ve operatif doğum öyküsü soruşturulur. Jinekolojik öyküde mesane kapasitesini azaltıp mesane içi basınç artışına neden olabilecek pelvik kitle, asit, şiddetli endometriosis ya da pelvik enfeksiyon öyküsü araştırılır.

Öyküde özellikle abdominal veya vajinal jinekolojik operasyonlar mutlaka araştırılmalıdır. Radikal histerektomiler alt üriner sistem denervasyonu sonucu üriner inkontinansa neden olabilirken, pelvik abse, şiddetli endometriosis ve jinekolojik kanserler nedeniyle yapılan geniş ve zor histerektomiler sonrası gelişen pelvik adezyonlar mesane kapasitesini azaltarak ya da üriner fistül gelişimine neden olarak üriner inkontinansla sonuçlanabilir. Vajinal cerrahi girişimler yine üretral sfinkter denervasyonu ve periüretral fibrozis sonucu internal üretral sfinkter yetmezliği ya da üretral striktür ve mekanik üretral obstrüksiyon sonucu üriner retansiyon ve ardından gelişen taşma inkontinansına neden olabilmektedir.

Hastanın medikal özgeçmişinden belirlenen kronik karın içi basınç artışına yol açan kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, kronik konstipasyon ve obezite stres inkontians patofizyolojisinde rol oynayabileceği gibi aşırı diürece yol açan diabetes mellitus, kalp ya da böbrek yetmezliği indirekt etki ile üriner inkontinansa yol açabilmektedir. Disk hernisi, serebrovasküler hastalık, Parkinson, multipl skleroz, diabetes mellitus gibi santral ya da periferik sinir sistemi fonksiyonunu bozan hastalıklar alt üriner sistem innervasyonunu etkileyerek üriner inkontinansa neden olabilmektedir.

Özellikle yaşlı hastalarda ilaç öyküsü çok önemlidir. Alt üriner sistem nöromodülasyonunu bozan bazı ilaçlar direkt ya da indirekt etki ile üriner inkontinans gelişiminde rol oynamaktadır. Diüretikler artan idrar volümü, benzodiazepinler sedasyon ve konfüzyona bağlı inkontinansa neden olabilmektedir. Kolinerjik ilaçlar detrusor kası aktivitesini artırarak inkontinansa yol açabilmektedir. Antipsikotik, antidepresan ilaçlar, opiatlar, antiparkinson ve spazmolitik ajanlar antikolinerjik etkileri ile üriner retansiyon sonrası gelişen taşma inkontinansına, antihipertansif ilaç olarak kullanılan α adrenerjik blokörler üretral sfinkterik yetmezliğe neden olabilmektedir.

Fizik muayene: Hastalar alt üriner disfonksiyona neden olabilecek nörolojik, endokrin, metabolik vepsikolojik sorunlar yönünden araştırılmalıdır. Hastaların genel aktivitelerine ve mobilitelerine engel olabilecek kas ve iskelet sistemine ya da nörolojik sisteme ait sorunlar inkontinansın altında yatan tek neden olabilir. Hastanın mental durumu değerlendirilmelidir. Miksiyon bozukluğu; hastanın dezoryante olması, miksiyon isteği için iletişim kuramaması ya da hastaya miksiyon yapması söylendiğinde anlayamamasına bağlı olabilir ya da bunlar nedeni ile daha kötü hale gelmiş olabilir. (68,69)

Duyu muayenesi omurilik yaralanmalı hastalarda yaralanma düzeyini belirlemeye odaklanmalıdır. Özellikle lezyon düzeyi T6 üzerinde ise otonomik disrefleksi riski açısından bunun belirlenmesi önemlidir. Sakral duyu muayenesi, sakral miksiyon merkezinin afferent kolunu (pudental sinir) değerlendirir. Ellerde ve ayaklarda ağrı ve yüzeysel duyu hissinin kaybı periferik nöropatiyi düşündürür(68).

Motor değerlendirmede omurilik yaralanmalı hastalarda yaralanma düzeyi ve komplet olup olmadığı saptanır. El fonksiyonu, üst ve alt ekstremitte spastisitesi, oturma, ayakta

durma ve ambulasyon durumu değerlendirilmelidir. Anal sfinkter tonusunun belirlenmesi, lezyonun lokalizasyonu hakkında yardımcı olur. Anal sfinkter tonusunun azalması veya yokluğu sakral veya periferik sinir lezyonunu, artması ise suprasakral lezyonu düşündürür. İstemli anal kontraksiyonun olması, sakral innervasyonun varlığını ve bu innervasyonun suprasakral devamlılığını gösterir (68,69).

Nöroürolojik değerlendirmeye yardımcı kutanöz refleksler kremasterik refleks (L1-L2), bulbokavernöz refleks (S2-S4) ve anal refleks (S2-S4). Bu kutanöz reflekslerin yokluğu piramidal traktus lezyonu ya da periferik lezyonu düşündürür.

Genitoüriner sistem muayenesi iyi bir ışık altında vulvanın inspeksiyonu ile başlamalıdır. Vulvanın uzun süredir idrar ile temasta olduğunu düşündüren vulvar deride ödem, eritem ve ekzoriyasyon üriner inkontinansın bir bulgusu olarak kabul edilebilir. Spekulum muayenesinde vajende atroji, ödem, eritem, akıntı, önceden geçirilmiş travma ya da operasyon skarı ve özellikle fistül bulgusu olan posterior fornikse idrar göllenmesi araştırılır. Histerektomi öyküsü olanlarda bu fistüllerin en sık görüldüğü yer olan vajen kafi iyi gözlenmeli, ıkmama sırasında buradan idrar kaçağı aranmalıdır. Vajen muayenesi yapılırken Valsalva manevrası yaptırılarak uterus ya da vajen kubbe desensusu, rektosel, sistel, üretrosel, mesane boynu mobilitesi, üriner divetrikül ve fistül araştırılır. Bimanuel muayenede uterus, mesane, üretra ve adneksiyal yapıların durumu araştırılırken yine valsalva manevrası sırasında pelvik yapılara destek olan dokulardaki relaksasyonun varlığı ve derecesi belirlenmeye çalışılır. Rektal tuşe ile enterosel ya da rektoselin varlığı ve anal sfinkterin tonusu incelenir.

Vajinal muayene esnasında mesane hem boş (pelvik organların kontrolü için) hem de dolu (inkontinans ve prolapsusun kontrolü için) olarak değerlendirilmelidir. İnkontinansın gözlemlenebilmesi için hastanın mesanesi dolu ve hasta litotomi pozisyonunda iken hastadan öksürmesi istenir. Üretral hipermobilitenin derecesi Q-tip testi ile değerlendirilir. Q-tip testi tip I stres inkontinansı tip II'den ayırmak için kullanılan bir metoddur fakat artık sistoüretrogramlar bu amaçla kullanılmaktadır.

Ayrıca üriner inkontinansın gelişimine katkıda bulunmasının yanında tedavi yöntemi seçimini de etkileyebileceği için pelvik relaksasyon ve eşlik eden diğer jinekolojik problemlerin belirlenmesi için dikkatli bir jinekolojik ve alt üriner sistem

muayenesi şarttır. Özellikle anterior sistosel de (üretrosel) denilen mesane boynu ve proksimal üretranın aşırı mobilizasyonu ile gerçek (posterior) sistosel olarak bilinen mesane tabanının vajene herniasyonunun birbirinden ayrılması önemlidir. İlkinde üriner inkontinans gelişebilirken, ikincisinin inkontinansla direkt ilişkisinin olmadığı bilinmektedir. Üriner stres inkontinansı (ÜSİ) olanların yaklaşık %75'inde gerçek sistosel saptanırken, orta ya da ileri derecede sistoseli olanların ancak yarısında ÜSİ görülmektedir.

Pesseri mevcut olan hastalar pesserle ve pessersiz olarak değerlendirilmelidir. Pesser yerinde iken dolu mesane ile stres inkontinansın olup olmadığı, pesser çıkarılarak prolapsus düzeyi görülmelidir. Bazen ciddi prolapsusu olan hastalarda pesser çıkartıldıktan sonra saatler sonra dahi desteğin devam ettiği görülür. Bu hastalarda pesser çıkartılmasından sonra defekti görebilmek için bazı manevralara ihtiyaç duyulur. Buna alternatif olarak hastanın pesseri çıkartılarak hasta eve gönderilip günlük aktiviteleri sırasında prolapsusu oluştuğunda tekrar başvurabilir. Vajina uygun olmayan pesserin neden olabileceği herhangi bir erozyon ya da pudendal sinir hasarı açısından muayene edilmelidir. Pudendal sinir hasarı paravajinal ve perianal anestezi, bulbokavernöz refleksin kaybolması, azalmış anal sfinkter tonusu ve artan prolapsus ile bulgu verir(70).

Spesifik ürojinekolojik testler: Üriner inkontinanslı hastalarda ürodinamik tetkiklerin yanı sıra boya testi, ped testi, Q-tip test, pelvik taban kaslarının gücünü değerlendirmek için dijital palpasyon ve perineometri gibi tanısal yöntemler klinisyene önemli bilgiler vermektedir.

Boya testinde, olguya idrarın rengini değiştirecek bir ilaç verilerek pedin renginin değişmesi idrar kaçırmanın bulgusu olarak kabul edilir. İdrar rengini değiştirmek için metilen mavisi, indigo carmine ve phenazopyridine hydrochloride kullanılır. Test sırasında pedin az miktarda renklenmesinin her zaman idrar kaçağını göstermediğini unutmamak gerekir(71). Boya testleri özellikle fistül araştırmak açısından oldukça faydalıdır. Vajinaya üç adet gazlı bez yerleştirilir ve mesane metilen mavisi ile renklendirilmiş serum fizyolojik ile 400 ml doldurulur. 30 dakika boyunca hastanın dolaşması sağlanır. Olguda introitusa yakın gazlı bezlerin boyalı olmayıp, içerideki gazlı bezlerin boyalı olması vezikovajinal fistül açısından değerli bir

bulgudur. Mesanenin metilen mavili serum fizyolojik ile doldurulup, oral phenazopyridine hydrochloride verilerek üretrovajinal ve vezikovajinal fistül ayırımı yapılabilir. Pedin mavi boyanması vezikovajinal, turuncu boyanması üreterovajinal fistül bulgusu olarak değerlendirilmelidir.

Ped testi, inkontinanslı olgularda idrar kaçırma miktarını derecelendirmek için duyarlı, ucuz ve kolay yapılan bir test olarak pratik klinik değerlendirmede faydalıdır. Ped testin birçok değişik formları vardır. İnkontinansı objektif olarak değerlendirmek için ağırlık ölçümlü ped testi kullanılır. Hasta tarafından kullanılmadan önce ped tartılır, kullanması için verilir ve belli bir zaman sonra tekrar tartılarak aradaki farka göre inkontinans derecelendirilir. Klinik çalışmalarda karşılaştırma yapabilmek için ped testin tekrarlanabilir ve güvenilir olması gerekir. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) ped testini standardize etmiştir. Bir saatlik (kısa dönem) ped testinde; teste hasta idrara gönderilmeden başlanır, ped önceden tartılır. 15 dakikada hasta 500 ml, içinde sodyum olmayan sıvı tüketir, 30 dakika boyunca yürür, merdiven çıkar, 10 defa oturup kalkar, 10 defa öksürür, 1 dakika yerinde koşar, 5 kere eğilir, 1 dakika el yıkar ve sonrasında ped tekrar tartılır. Pedin ağırlığındaki artışın 1 gr' dan az olması kesin kuru, 2-10 gr arası hafif-orta inkontinans, 10-50 gr arası şiddetli kontinans, 50 gr' dan fazla olması çok şiddetli inkontinans olarak değerlendirilir.

Q-tip testi, üretral hipermobilityyi değerlendirmek için 1971 yılında Crystle ve arkadaşları tarafından tarif edilen basit ve ucuz bir testtir(72). Pamuk uçlu bir aplikatör üretradan mesaneye uygulanır. Aplikatör mesaneye girdikten sonra rezistans gösterdiği noktaya yani mesane boynuna kadar geri çekilir. Q tip aplikatörünün doğru yerleştirilmesi çok önemlidir. Aplikatör üretrovezikal bileşkede olmalıdır, mesaneye veya midüretral yerleştirilmesi sonucu değiştirecektir. İstirahat halinde horizontal açı kaydedilir. Sonra hastadan ıkmaması istenir ve rotasyon derecesi ölçülür. Hipermobilitte istirahat sırasında ve ıkmama sırasındaki açı farkının 30 dereceden fazla olmasıdır.

Dijital palpasyon ve perineometri ise pelvik taban kas gücü değerlendirilir. Pelvik taban kaslarının değerlendirilmesi vajinal yoldan yapılır. Hekim vajinal muayene sırasında sağ ve sol levator kaslarını palpe eder, kas kitlesini ve simetrisini araştırır. Pelvik taban kaslarının gücü dijital vajinal palpasyonla litotomi pozisyonunda yapılır ve modifiye Oxford skalası ile kaydedilir.

Bu skalaya göre;

0/5	kontraksiyon yok
1/5	1 sn'nin altında kontraksiyon
2/5	1-3 sn kontraksiyon, parmaklar eleve edilemez.
3/5	4-6 sn kontraksiyon, parmaklar eleve edilebilir, 3 kez tekrar edilebilir.
4/5	7-9 sn kontraksiyon, parmaklar eleve edilebilir, 3 kez tekrar edilebilir. 5/5 9 sn süreyle, elevasyonla birlikte hızlı kontraksiyon ve 4 veya daha fazla tekrar edilebilir.

Dayanıklılık maksimum kontraksiyon süresi ve adele yorgunluğu olmadan hasta tarafından bu kontraksiyonların kaç kez yapıldığı ile ölçülür. Pelvik taban kaslarının kontraktilesini değerlendirmede dijital muayene ile vajinal perineometri arasında iyi korelasyon bulunmuştur. Menapoz durumu, parite ve genital hiatus açıklığı korelasyonu etkilememektedir(73, 74).

2.4. Ürodinamik Testler

Ürodinamik tetkikler alt üriner sistem fonksiyonlarını incelemeye kullanılan altın standard tetkiklerdir. Miksiyon disfonksiyonuna ilişkin objektif bilgi sağlar.

Ürodinami, alt üriner traktusun fonksiyon ve disfonksiyonlarının araştırılması amacıyla yapılır. Üriner traktustan idrarın transportu, depolanma ve boşaltılmasıyla ilgili dinamik çalışmaları kapsar. Hastanın mevcut yakınmalarına patofizyolojik bir açıklama sağlamak amacıyla ürodinamik incelemelerden yararlanır. Miksiyonla ilgili bozuklukların tanı ve tedavisinde miksiyonun depolama ve boşaltma fazları sırasında mesane ve üretra fonksiyonunu ayrı ayrı düşünmek gerekir. Normal miksiyonda depolama fazı sırasında mesane gevşer, üretra kasılır, boşaltma fazı sırasında ise mesane kasılır, üretra gevşer. Bu nedenle, kişideki bozukluk depolama ya da boşaltma fazı sırasında mesane ya da üretranın davranışından kaynaklanabilir(75).

Ürodinamik incelemeler:

- Sistometri-sfinkter elektromiyografisi (EMG)
- Üroflowmetri
- Üretral basınç çalışmaları

- Basınç-akım çalışmaları
- Video-ürodinamik değerlendirme
- Ambulatuvar ürodinami

Ürodinamik incelemeler yapılmadan önce prosedür hastaya açıklanmalıdır. Yeterli öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve mümkünse 3 günlük miksiyon günlüğü istenmelidir. Ürodinamik inceleme öncesi kişinin barsakları boş olmalıdır. Çünkü feçese bağlı rektal kontraksiyonlar kaydedilebilir. İncelemeler idrar yolu enfeksiyonu varlığında ertelenmeli ve ideal olarak yakın zamanda yapılmış sistoskopi gibi bir girişimden hemen sonra yapılmamalıdır. Birçok farmakolojik ajan detrusor ya da sfinkter fonksiyonunu etkileyebilir. Hastalar bu ilaçları bırakmalı ya da bunların ürodinamik inceleme sonuçları üzerine olan etkisi dikkate alınmalıdır.

Kalp kapak protezi, mitral valv prolapsusu, eklem protezi olan hastalara parenteral antibiyotik profilaksisi yapılması gerekir(76). Rutin oral profilaktik antibakteriyel ilaçların ürodinamik inceleme öncesi mutlak verilmesi gerekmez, ancak idrar yolu enfeksiyonu için riskte olanlar genellikle tetkikten sonra 24-48 saat tedavi edilir.

2.4.1. Sistometrografi (CMG)

CMG ürodinamik incelemelerin temelini oluşturur. CMG miksiyonun hem depolama hem boşaltma fazları sırasında mesane ve üretranın fonksiyonunu incelemek için yapılır. Sistometri terimi yaygın olarak miksiyon siklusunun doluş fazının ürodinamik incelemesini tanımlamak için kullanılır. Doldurma sistometrisi, mesanenin basınç/hacim ilişkisinin mesanenin doldurulması sırasında ölçüldüğü metottur (1).

CMG sırasında hasta uyanık olmalı, sedasyonda olmamalı ve alt üriner traktusun fonksiyonunu etkileyecek herhangi bir ilaç almamalıdır. Mesaneyi doldurmak için gaz olarak CO2 ya da sıvı olarak su, salin ya da radyografik kontrast madde kullanılabilir. Sıvı CMG'nin avantajı, mesanenin fizyolojik bir şekilde doldurulmasıdır. Sıvı aynı zamanda üriner inkontinansın saptanmasını sağlar ve sistometrinin miksiyon incelemesiyle devamına olanak verir. Kontrast madde kullanılırsa video-ürodinamik inceleme yapılabilir. CMG hasta supin pozisyondayken, oturur ya da ayaktaiken, laboratuvar da ya da ambulatuvar ortamda yapılabilir.

Mesane bir yandan doldurulup diğer yandan basınç ölçüleceği için bir kanalından basınç ölçmeye, diğer kanalından infüzyon yapmaya uygun çift lümenli kateter gerekir. Basınç ölçümünü doğru yapabilecek ve arzu edilen hızda infüzyon sağlayabilecek en küçük çapta kateterler seçilmelidir. Aynı amaçlar için iki farklı ince kateter de kullanılabilir. Aynı anda üretral basıncı ölçmeye yarayan ayrı bir üçüncü kanalı olan kateterler de mevcuttur.

Kateterler veya kateter steril koşullarda, tercihen anestezişiz bir lubrikant aracılığı ile mesaneye yerleştirilir. Varsa rezidüel idrar kaydedilir. Kateterler flasterle perineye tesbit edilir. Daha sonra kateterlerden biri infüzyon pompasından gelen tüpe, diğeri ise basınç algılayıcısına bağlı tüpe bağlanır. Basınç ölçümlerinin doğru yapılabilmesi için 0 referans noktası olarak simfisis pubis üst seviyesi alınır. İşlem sırasında pozisyon değişikliği gerekirse referans noktası simfisis pubis olmak üzere tüm basınçlar sıfırlanmalıdır.

Sadece mesane içi basıncın ölçüldüğü sistometri *tek kanallı ürodinami* adını alır. Ancak bu durumda hastanın hareketleri veya intraabdominal basınç artışlarından doğan basınç değişikliği göz ardı edilecektir. O nedenle abdominal basıncın da aynı anda ölçüldüğü *multikanal ürodinami* tercih edilir. İntravezikal basınç yükselmelerinin detrusordaki basınç artışına mı, yoksa karın içi basınç artışına mı bağlı olduğunu anlamak için abdominal basıncı ölçmeye yarayan bir abdominal basınç probu yerleştirilir. Bunun için genellikle rektum tercih edilir. Vajen de kullanılabilir, ayrıca rektumu alınmış hastalarda kolostomi, ileostomi stomaları da kullanılabilir.

EMG ölçümü için yüzey elektrotları yerleştirilmeden önce perine kıllardan arındırılmalı ve alkolle temizlenmelidir. İğne elektrotları kullanılacaksa kadında üretral meanın her iki yanından 1-2 cm ilerletilir, ağrının az olması için transvajinal yol da tercih edilebilir(77).

Dolum için kullanılacak serum fizyolojik vücut ısısında olmalıdır. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) artık doluş hızlarını yavaş, orta ve hızlı şeklinde ayırmayı önermemektedir. Sistometri dolum hızına göre;

- <10 ml / dk yavaş dolum
10-100 ml/dk orta dolum
>100 ml /dk hızlı dolum sistometrisi olarak sınıflandırılır.

Uygulamada hemen tüm incelemeler orta doluş hızıyla yapılmaktadır. Maksimum fizyolojik dolum hızı ise vücut ağırlığı / 4 ml/dk olarak kabul edilir(78).

Mesanenin depolama fonksiyonu aşağıdakilere göre tanımlanmalıdır:

I-Mesane duyumu

II-Detrusor aktivitesi

III-Mesane kompliansı

IV-Mesane kapasitesi

I-Mesane duyumu

İlk mesane duyumu: Mesanenin dolduğunu ilk farketdiği his olarak tanımlanır.

İlk miksiyon yapma isteği: Hastayı ilk uygun anda miksiyon yapmayagötürecek histir. Ancak eğer gerekiyorsa miksiyon geciktirilebilir.

Kuvvetli miksiyon yapma isteği: İdrar kaçırma korkusu olmadan devamlı olarak idrar yapma isteği olarak tanımlanır.

Mesane duyumu ile ilgili tanımlamalar:

Artmış mesane duyumu: Düşük mesane volümünde ortaya çıkıp devam eden, erken ilk mesane duyumu (ya da erken miksiyon isteği) ve/veya erken kuvvetli miksiyon yapma isteğidir. Hastanın mesane duyumunun değerlendirilmesi subjektiftir .

Azalmış mesane duyumu: Mesanenin doluşu boyunca duyumun azalması olarak tanımlanır.

Nonspesifik mesane duyumu: Doluş sistometrisi sırasında örneğin abdominal dolgunluk ya da vejetatif semptomlar hastayı mesane doluşunun farkında olmasını sağlayabilir.

Urgency: Doluş sistometrisi sırasında ani ortaya çıkan miksiyon yapma isteği. ICS artık motor urgency, sensoriyel urgency terimlerinin kullanımını önermemektedir (1).

II-Doluş sistometrisi sırasında detrusor aktivitesi

Hastaya miksiyon için izin verilmesinden önce ortaya çıkan detrusor aktivitesi “istemsiz detrusor aktivitesi” olarak adlandırılır. Normal detrusor fonksiyonu mesanenin basınçta çok az ya da hiçbir değişiklik olmadan dolmasına izin verir. Provakasyona rağmen hiçbir istemsiz fazik kontraksiyon ortaya çıkmaz.

Detrusor overaktivitesi, mesanenin doluş fazı sırasında spontan ya da provake edilmiş olabilen istemsiz detrusor kontraksiyonlarının gözlenmesiyle karakterizedir. Provakatif manevralar ürodinami sırasında detrusor overaktivitesini provake etmek için kullanılan örneğin hızlı doldurma, soğuk madde kullanma gibi tekniklerdir.

Sistometride doluş sırasında gözlenebilecek tüm basınç artışları inkontinansa neden olsun ya da olmasın detrusor overaktivitesi olarak adlandırılır. Sistometri sırasında kaçağın eşlik ettiği veya etmediği, genellikle çok sayıda basınç artışı olursa “fazik detrusor overaktivitesi”, sistometri sonunda inkontinansla sonuçlanan tek bir kontraksiyon varsa “terminal detrusor overaktivitesi” olarak adlandırılır. İstemsiz kontraksiyonların sayısı, hangi volümlerde meydana geldiği, şiddeti, inkontinansa yol açıp açmadığı ve hasta tarafından engellenip engellenmediği raporda bildirilmelidir.

III-Doluş sistometrisi sırasında mesane kompliansı

Mesane kompliansı, mesane volümündeki değişiklikle detrusor basıncındaki değişiklik arasındaki ilişkiyi tanımlar. Konvansiyonel doluş sistometrisi sırasında düşük mesane kompliansının gözlenmesi genellikle nisbeten yüksek doluş hızıyla ilişkilidir. Mesane ambulatuvar ürodinamide olduğu gibi fizyolojik hızlarda dolduğunda düşük komplians insidansı belirgin olarak azalır. Komplians, volümdeki değişikliği bu sırada detrusor basıncında meydana gelen değişikliğe bölerek hesaplanır ve ml/cmH₂ şeklinde ifade edilir. ICS komplians hesabı için 2 standart noktanın kullanılmasını önermektedir:

a-Mesane doluşu başladığındaki detrusor basıncı ve buna karşı gelen mesane volümü. b-Sistometrik kapasitedeki ya da idrar kaçırmaya yol açan herhangi bir detrusor kontraksiyonunun başlamasından hemen önceki detrusor basıncı ve buna karşı gelen mesane volümü.

Detrusor overaktivitesi olan olgularda komplians azalmıştır. Kompliansı düşük olan mesanelerde sistometrik kapasite de düşük olacaktır. Böyle mesanelerde sistometri sırasında mesane içi basıncında hızlı yükselme görülür ve detrusor kontraksiyonu veya intraabdominal basınç artışı olmaksızın hasta idrar kaçırabilir. Kaçağın oluştuğu basınç "detrusor kaçak noktası basıncı / detrusor leak point pressure" (DLPP) adını alır ve kaydedilir.

Komplians ölçümünde sistometri eğrisinin bütünü değerlendirilir. ICS, kompliansı normal, artmış veya azalmış olarak sınıflamayı önermektedir. Kompliansın azaldığı durumlarda sistometri sırasında basınç düşük infüzyon volümlerinden itibaren hızla yükselmeye başlar ve anatomik mesane kapasitesine ulaşmadan hastada şiddetli sıkışma hissi oluşabilir ve idrar kaçırma meydana gelir.

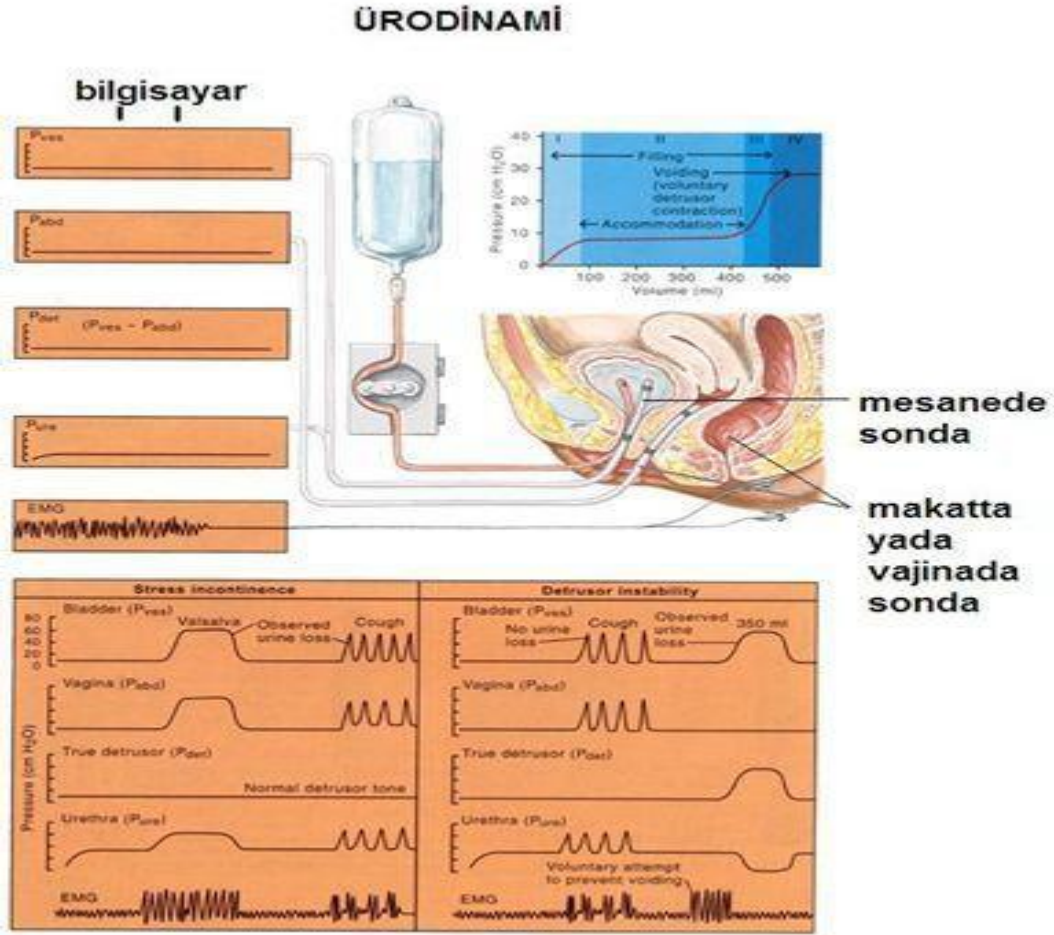
IV-Mesane kapasitesi:

Sistometrik kapasite: Doluş sistometrogramının sonunda genellikle miksiyon izni verildiğindeki mesane volümüdür. Sistometrik kapasite herhangi bir rezidüel volümle birlikte işenen volümdür. Ancak bazı disfonksiyon tiplerinde sistometrik kapasite aynı terimlerle tanımlanamaz. Duyumun olmadığı durumlarda sistometrik kapasite klinisyenin doldurmayı sonlandırma kararı verdiği volümdür. Bu sonlandırmanın amacı yüksek detrusor doluş basıncı, infüzyon volümünün fazla olması ya da ağrı şeklinde tanımlanmalıdır.

Maksimum sistometrik kapasite: Normal duyumu olan hastalarda hastanın artık miksiyonu daha fazla geciktiremeyeceğini hissettiği volümdür. Kuvvetli miksiyon yapma isteği vardır.

Sistometrik maksimum mesane kapasitesine ulaşmış infüzyon kesildikten sonra, özellikle intrensek sfinkter yetmezliği düşünülen olgularda, valsalva kaçak noktası basıncı ve gerekirse öksürük kaçak noktası basınçlarının ölçülmesi önem taşır. Bunun için infüze edilen volüm mesane içerisinde 250-300 ml kalacak şekilde boşaltılır. İnfüzyon ve basınç ölçümü için iki ayrı kateter kullanılıyor ise sadece basınç ölçen bırakılır. Abdominal prob ve EMG elektrotları da yerinde bırakılarak hasta ayağa kaldırılır. Hasta ayağa kaldırıldığında intraabdominal basınçta 20-50 cm H₂O'luk bir artış olacağı göz önünde tutulmalıdır. Hastadan şiddeti gittikçe artan şekilde ıkınması istenir. Kaçağın oluştuğu basınç kaydedilir. Kaçağın şiddeti gözlenir. Kaçağın oluştuğu

basınçtan istirahat mesane içi basıncının çıkarılması ile "Valsalva kaçak noktası basıncı/ Valsalva leak point pressure" (VLPP) bulunur.



Şekil 2. 5. Ürodinami

Kompliansı azalmış aşırı aktif mesanelerde, mesane içi basıncı hızla artacağı için veya istemsiz kontraksiyonlar oluşabileceğinden mesane, kapasitesine kadar dolmadan sıkışma hissi oluşur veya hasta idrar kaçırabilir. Sıkışmanın veya kaçırmanın olduğu volüm sistometrik mesane kapasitesi olarak alınır. Bu tür hastalarda antimuskarinik ilaçlar verilerek tetkik tekrarlanır ise kapasitenin arttığı gözlenebilir. Sistometrik mesane kapasitesinin ne olduğu ve idrar kaçırma sırasında basıncın ne kadar yükseldiği hastaların hem şikayetlerinin ciddiyeti hem de üst üriner sistemin maruz kalabileceği tehlike ile paralellik gösterir. Düşük volümlerde idrar kaçıran hastalar hayat kalitesinin daha fazla etkilendiği hastalardır, medikal tedaviden yarar görme yüzdeleri de daha düşüktür.

2.4.2. Üroflowmetri

İdrar akım çalışmaları ürodinamik testlerin tek noninvaziv olanıdır. İdrar akım hızı ölçülür, birimi ml/sn'dir. Ortalama akım hızı (Qaverage), maksimum akım hızı (Qmax), miksiyon zamanı (idrar akımının başlaması ile bitimi arasındaki süre), Qmax'a kadar geçen süre ve idrar volümü değerlendirilir. Üroflowmetri serbest veya basınç-akım çalışmasının bir parçası olarak üretrada intravezikal basınç ölçen ince kateter varlığında yapılır.

Serbest üroflowmetri hastanın üretrasında herhangi bir kateter olmaksızın idrar yapma hızının ölçülmesidir. Ürodinamik inceleme başlatılmadan önce hastalara sıkışmaları söylenir. İdrar volümünün en az 150 ml olması önerilir. Sıkışan hastalarda idrar akım hızları ölçülür. Serbest üroflowmetri sonrası sistometri için mesaneye kateter yerleştirildiğinde mesanede kalan rezidüel idrar miktarı ölçülerek kaydedilir. Miksiyon aktivitesinin en son sonucunu yansıtır.

Üroflow, detrusor kasının mesane çıkımına karşı yaptığı işin bir sonucudur. Dolayısı ile hem detrusor kontraksiyon gücünden hem de infravezikal obstrüksiyondan etkilenir. Sfinkter relaksasyonunun tam olup olmamasından etkilenir. Bu değişkenlerden etkilenmesi nedeniyle üroflowmetri diagnostik bir inceleme olarak kullanılamaz ancak rezidü idrar miktarının ölçümüyle birlikte miksiyon aktivitesinin etkinliği konusunda bir fikir verir, hızlı ve ekonomik bir tarama yöntemidir(79).

2.4.3. Basınç-Akım Çalışmaları

Basınç-akım çalışmaları mesanenin boşalması sırasında mesanedeki basınç ile idrar akım hızı arasındaki ilişkinin ölçüldüğü metottur. Obstrüksiyon tanısını koymak için, akım hızına karşılık gelen detrusor basınçlarının ölçülmesi, tek başına akım hızının ölçülmesinden daha değerlidir. Bunun için miksiyon esnasında akım hızı yanında, mesane içi basınçlarını da ölçen basınç-akım çalışmaları yapılır.

Basınç-akım çalışmalarında, sistometreyi takiben ayakta VLPP ölçümleri yapılır. Daha sonra intravezikal basınç ölçmeye yarayacak kateter üretrada bırakılarak hastaya idrar yapması söylenir. Böylece miksiyon sırasında hem idrar akım hızı ölçülür, hem de karşılık gelen intravezikal basınçlar kaydedilmiş olur. Aynı anda abdominal basınç da ölçülerek gerçek detrusor basıncı (intravezikal basınç- intraabdominal basınç) ortaya konmuş olur.

Basınç-akım çalışması sırasında sfinkter EMG yapılması obstrüksiyon varsa anatomik ya da fonksiyonel olduğunu ortaya koyar. İşeme sırasında normalde eksternal sfinkter EMG aktivitesi durur. Detrusor-eksternal sfinkter uyumsuzluğu (DESD) olan hastalarda ise tersine işeme sırasında EMG aktivitesinde artış saptanabilir, bu fonksiyonel obstrüksiyona işaret eder. DESD terimi nörojenik hastalık mevcudiyetinde kullanılırken, nörolojik etiyojisi olmayanlarda disfonksiyonel miksiyon ya da pelvik taban hiperaktivitesi olarak adlandırılır.

2.4.4. Videoürodinamik İncelemeler

Ürodinamik parametrelerin alt üriner traktusun floroskopik görüntülenmesiyle eş zamanlı olarak gösterildiği bir tekniktir. İnfüzyon sıvısına kontrast katılır ve floroskop yardımı ile dolun ve boşaltım sırasında ürodinamik ölçümler yapılırken, mesane ve mesane çıkımı görüntülenir, istenirse statik görüntüler de alınabilir. Ürodinamik incelemeler detrusor fonksiyonunu yeterince değerlendirmekle ve azalmış mesane kompliansı ve detrusor overaktivitesini yeterli tanımlayabilmekle birlikte videoürodinamik incelemeler proksimal ve distal sfinkter dissinerjisi tanısını kolaylaştırır, reflü varlığını ve mesane divertiküllerini gösterir(68).

2.4.5. Ambulatuvar Üroodinami

Laboratuvar koşullarında yapılan üroodinamik testlerin klinikle her zaman korelasyon göstermemesi, daha fizyolojik koşullarda ölçümler yapılma gereğini ve ambulatuvar üroodinami fikrini doğurmuştur. Bu amaçla günlük yaşantı sırasında taşınabilir kayıt cihazları vasıtasıyla mesane ve abdominal basınçlar devamlı kaydedilir. Ambulatuvar üroodinami, mesanenin doğal yolla doluşu sırasında hastanın günlük yaşam aktivitelerini yaparken alt üriner traktusun fonksiyonel olarak test edilmesidir(1).

2.5. Detrusor Overaktivitesi

İdrar kaçıırma, özellikle de aşırı aktif mesane ve ilişkili terimlerin ve kavramların kullanımında disiplinler arasında hala farklılıklar bulunmaktadır. 2002 yılında toplanan ICS, aşırı aktif mesane ve detrusor overaktivitesi ile ilgili tanımları tekrar düzenlemiştir. Aşırı aktif mesane(AAM), semptomları açıklayan lokal ya da metabolik faktörler olmaksızın, genellikle artmış gündüz işeme sıklığı ve noktüri ile birlikte olan, sıkışma inkontinansının eşlik ettiği veya etmediği sıkışma hissinin de bulunduğu bir sendromdur(80). Detrusor overaktivitesi ise üroodinami ile gösterilen, mesane dolumu sırasında spontan veya provoke edilerek oluşan istemsiz kontraksiyonlardır. Aşırı aktif mesane klinik bir tanı iken, detrusor overaktivitesi üroodinamik değerlendirme ile konulabilen bir tanıdır. Aşırı aktif mesane olgularının bir kısmı üroodinamik tetkikler sonrası detrusor overaktivitesi tanısı alabilmekle birlikte, tüm aşırı aktif mesane olgularında detrusor overaktivitesi mevcut değildir. Bunun yanında detrusor overaktivitesi tanısı mevcut olan hastaların hepsinde urgency yoktur(81).

2.5.1. Epidemiyoloji

Aşırı aktif mesane şiddeti artıp azalabilen fakat remisyonu pek görülmeyen kronik bir problemdir. Kuzey Amerika'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kadınlarda aşırı aktif mesane prevalansı %16,9 olarak bulunmuştur. 65 yaşın üzerinde ise prevalans %30,9' a kadar çıkmaktadır(82). Avrupa'dan gelen prevalans verilerine göre 40 yaş üstü kadın ve erkeklerde prevalans %16,6'dır(83). Sık idrara çıkma (frequency) hastalar arasında en sık rastlanan semptomdur (%85). Urgency ise ikinci sık semptomdur (%54), hastaların %36'sında urge inkontinans mevcuttur.

Kanada, İtalya, Almanya, İsveç ve İngiltere’de, 18 yaş üstü 19.165 kadın ve erkekle yapılan EPIC çalışmasında aşırı aktif mesane prevalansı %11,8 olarak bulunmuştur(84). Prevalans yaşla artmakla birlikte kadın ve erkeklerde benzer bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda bulunan %16 civarındaki daha yüksek prevalansların sebebinin, alt üriner sistem depolama fonksiyon bozukluklarının tamamının dahil edilmesi olduğu düşünülmektedir. EPIC çalışmasında en sık saptanan alt üriner sistem semptomu nokturi olup erkeklerin %48,6’sında, kadınların %54,5’inde görülmektedir. Erkeklerin %21,3’ünde şiddetli urgency olduğu bildirilmiştir(85).

ABD’de gerçekleştirilen NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation) çalışmasında kadınlarda genel aşırı aktif mesane prevalansı %16,9 olarak, inkontinansın eşlik ettiği AAM oranını %9,3, inkontinansın eşlik etmediği AAM oranını %7,6 olarak bildirilmiştir. Aşırı aktif mesane semptomlarının hepsinin sağlık ile ilişkili yaşam kalite skorlarını negatif etkilediği, en belirgin negatif etkiyi ise urgency semptomunun yaptığı gösterilmiştir(86).

Detrusor overaktivitesi üriner inkontinansın, üriner stres inkontinansın sonra ikinci sık nedendir. Yaşlı popülasyonda ise, detrusor overaktivitesi en sık inkontinans nedenidir ve bu hastalarda üriner inkontinans nedeni yapılan ürodinamik incelemelerin %80’inde detrusor overaktivitesi saptanır.

2.5.2.Etiyoloji ve Patofizyoloji

Multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklarda da sıklıkla görülmekle birlikte detrusor overaktivitesi olguların çoğunda idiyopattır. Spinal hasar, Parkinson hastalığı ya da serebrovasküler olay(SVO)a bağlı nörolojik kayıp gibi durumlardan kaynaklanan kontrolsüz, inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları hiperrefleksiye neden olabilir ve detrusor overaktivitesi ortaya çıkar. Mesane boynuna uygulanan cerrahiler de postoperatif dönemde detrusor overaktivitesi ile sonuçlanabilir. TVT operasyonu sonrası de-novo detrusor overaktivitesi riski %10,8; TOT operasyonu sonrası ise %8,6’dır.

Mesanenin motor uyarımı parasempatik sistem (S2,3,4) tarafından sağlanır. Sempatik innervasyon hipogastrik sinirden sağlanır ve esas olarak beta reseptörler üzerine etkir. Bu da detrusor relaksasyonu ile sonuçlanır. İdrar yapma refleksinin afferent lifleri, miyelinize Aδ ve miyelinize olmayan C lifleri tarafından oluşturulur. Aδ liflerinin mekanoreseptörler aracılığı ile mesane doluluk hissinin iletilmesinden sorumlu olduğu ve normal spinbulbospinal idrar yapma refleksine katıldığı kabul edilmektedir.

Detrusor overaktivitesinin patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Detrusor overaktivitesinin patofizyolojisini açıklamak üzere üç temel mekanizma öne sürülmüştür: 1-nörojenik, 2-miyojenik, 3-periferel otonom aktivite hipotezleri

Nörojenik hipotez, detrusor overaktivitesinin sinirler aracılığı ile detrusor kasında oluşan yaygın eksitasyonlardan kaynaklandığını öne sürmektedir. Eksitasyon, merkezi sinir sisteminde hasar oluşturan veya periferel afferent duyarlılığını artıran çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar.

Miyojenik hipotez, detrusor overaktivitesinin spontan kontraksiyonlar ve kas hücreleri arasındaki aktivite artışının kombinasyonu sonucunda oluştuğunu öne sürmektedir. Kas hücresinin innervasyonu ortadan kalktığında yüzey membran reseptörlerinin aktivitesindeki artışa bağlı olarak membran potansiyeli değişir. Bunun sonucunda hücrede spontan kontraksiyon oluşumu kolaylaşır.

Periferel otonom aktivite hipotezine göre, miyovezikal pleksus içinde intramural ganglion ve interstisyel hücre nodüllerinin detrusor kasları tarafından çevrelediği alanlar vardır. Bu alanlardan her biri, izole olarak kontrakte olabilir ve bunun sonucunda otonom mesane aktivitesi olarak tanımlanan lokalize bir aktivite oluşur. Komşu alanların birbiriyle etkileşimi ve eş zamanlı olarak aktivasyonu, mesane duvarının daha büyük bir kısmının kontraksiyonuna yol açar.

2.5.3. Tanı

Tanısal yaklaşımda ilk aşama, basit bir biçimde alt üriner sistemin değerlendirilmesidir. 2009'da toplanan dördüncü Uluslararası İnkontinans Derneği'nin (ICS) algoritmine göre temel değerlendirme ayrıntılı öykü (idrar günlüğü ve yaşam kalite skoru ile birlikte), fizik muayene (stres testi dahil), en az bir tam idrar analizinin yer aldığı laboratuvar incelemelerini kapsar(87).

Üzerinde durulması gereken en önemli semptom urgency (sıkışma hissi)dir. Urgency olguların %80'inde mevcuttur. Sıkışma inkontinansı, nokturi ve idrar yapma sıklığında artma sorgulanması gereken diğer semptomlardır. Klinik öykü detrusor overaktivitesi tanısında %61 sensitif, %87 spesifiktir. Spesifik bir klinik bulgu olmamakla birlikte tek parmakla yapılacak transvajinal mesane palpasyonu tanıda yardımcı olabilir. Palpasyon sırasında urgency hisseden hastalarda detrusor overaktivitesi ya da sistit saptanabilir(88).

İdrar kaçırma yakınması olan olgular ped testi ile değerlendirilmelidir. Urgency inkontinansı olan olgularda en sık görülen semptomlardan biri de gündüz (frequency) ve gece (nokturi) idrar yapma sıklığındaki artıştır. İdrar yapma sıklığının belirlenmesinde idrar yapma günlüğü çok faydalıdır. İdrar yapma sıklığı, fonksiyonel mesane kapasitesi ve noktürinin değerlendirilmesinde nesnel bir yöntem olarak güncelliğini korumaktadır. Sıkışma ve inkontinans ataklarını belirlemede de kullanılabilir. Temel değerlendirmede yaşam kalitesini sorgulama formları da kullanılmalıdır. Türkçe validasyonu yapılmış olan IIQ-7 formu ve UDI-6 formu bu amaçla kullanılabilir formlara örnektir(89).

Ürodinamik inceleme alt üriner sistemi değerlendirmek için fonksiyonel bir yöntemdir ve detrusor overaktivitesi tanısını koymanın tek yoludur. Detrusor overaktivitesi tanısı sistometride isometrik detrusor kasılmalarının gösterilmesi ile konur. Kasılmalar genellikle sistometri dolun fazında görülmekle birlikte, su musluğunun açılması gibi bir dış uyaran ile yapılan provokasyon testleri ile de gözlemlenebilir. Ürodinami ile mesane duyarlılığı, detrusor aktivitesi, mesane kapasitesi ve kompliansı değerlendirilir. Bu testler invaziv olmasına ve tekrarlanabilirlik açısından problemler olmasına rağmen, semptomlar tek başına tanı koymak için yeterli değildir ve detrusor overaktivitesi tanısı için ürodinamik incelemeler altın standarttır.

Tablo 2.1 IIQ-7 yaşam kalitesi sorgulama formu

<i>IIQ-7 (Incontinence Impact Questionnaire) Kısa Formu</i>				
İdrarınızı kaçırmak ya da cinsel bölgenizde sarkma	<i>Hiç</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Oldukça</i>
1.Ufak tefek ev işleri yapabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
Yürüme, yüzme veya egzersiz gibi fiziksel etkinlikler	0	1	2	3
Eğlence amaçlı etkinliklerinizi (sinema, konser, düğün ve	0	1	2	3
Otomobil veya otobüs ile 30 dk'dan daha fazla seyahat	0	1	2	3
Evin dışındaki sosyal etkinliklere katılabilmenizi etkiledi	0	1	2	3
Ruhsal sağlığınızı etkiledi mi? (sınırlılık, depresyon ve	0	1	2	3
7.Hüsran duygusu hissetmenize yol açtı mı?	0	1	2	3

Tablo 2.2 UDI-6 yaşam kalitesi sorgulama formu

<i>UDI-6 (Urinary Distress Inventory) Kısa Formu</i>				
Aşağıdaki durumlar başınıza geliyor mu, eğer	<i>Hiç</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Oldukça</i>
1.Ufak tefek ev işleri yapabilmenizi etkiledi mi?	0	1	2	3
2.Sık idrara çıkma	0	1	2	3
Öksürme veya hapşırma gibi fiziksel aktivite esnasında	0	1	2	3
4.Az miktarda idrar kaçırmaya (damla damla)	0	1	2	3
5.İdrar torbanızı boşaltmada güçlük	0	1	2	3
Karnınızın alt kısmında veya cinsel bölgenizde ağrı veya	0	1	2	3

Aşırı aktif mesane semptomları bulunan hastalarda ürodinamik incelemede detrusor overaktivitesi varlığı saptanmayabilir. İnceleme sırasında mesane fizyolojik dolum hızının yaklaşık on katı daha yüksek bir hızla doldurulmakta ve 10-15 dk kadar gözlemlenmektedir. Bu süre içinde detrusor overaktivitesi varlığına rastlanmayabilir. Tanı konamayan ve açıklanamayan olgularda spontan dolum hızı ile mesanenin gözlemlenmesine olanak sağlayan ambulator ürodinami çok faydalıdır.

Ürodinamik inceleme sırasında belirlenen detrusor overaktivitesi yorumlanırken kateterin mesane duvarında oluşturduğu irritasyonun ve fizyolojik olmayan laboratuvar ortamının hasta üzerindeki olumsuz etkisinin göz ardı edilmemesi gerekir.

2.5.4. Detrusor Overaktivitesinde Tedavi

Tedavi 4 başlık altında toplanabilir:

- 2.5.4.1.** Konservatif Tedavi
- 2.5.4.2.** Medikal Tedavi
- 2.5.4.3.** Diğer Tedavi Yaklaşımları
- 2.5.4.4.** Cerrahi Tedavi

Konservatif Tedavi Davranış Tedavisi:

Mesane eğitimi üriner inkontinansın tedavisinde davranışsal bir yaklaşımdır(90). Basit, açık ve etkili bir tedavidir. Mesane eğitimi, işeme periodları arasındaki zamanı aşamalı bir şekilde rijit bir işeme zaman çizelgesi ile artırarak hastanın mesanesi üzerinde yeniden kontrolünü kurmaya zorlar ve böylelikle urgency, frequency ve urge inkontinans gibi semptomları kontrol eder. Frekans-hacim çizelgeleri hastadaki aşamalı iyileşmeyi göstererek hastaya ve klinisyenlere önemli ve değerli bir geribildirimde bulunur(90, 91).

Hasta öncelikle idrarını örneğin 30 dk'da bir gibi belli zaman aralıklarında boşaltmaya başlar. İdrarını sadece bu zaman aralığı ile boşaltmak için kendini zorlar. Eğer hasta idrarını bu zaman aralığı sürecinde rahatça beklebiliyorsa bu zaman sürecini 2-3 saat veya daha fazla oluncaya kadar aşamalı olarak artırır. Bu tedavinin başarısını belirleyen en önemli faktör hasta uyumudur (92). Aşırı aktif mesane ve sıkışma inkontinansında öneri derecesi A'dır.

Sigaranın bırakılmasının, aşırı aktif mesane ve sıkışma inkontinansı semptomları üzerinde yararlı etkisi olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Kafein alımının sınırlandırılması, özellikle yüksek oranda (>400mg/gün) kafein alanlarda uygun olabilir.

Sıvı kısıtlamasının, tedavide yararlı olduğu savunulmaktadır. Mesanenin yavaş dolmasını, mesane uyumunun artmasını ve mesane basıncının düşmesini sağlar. Buna rağmen, aşırı kısıtlama idrar dansitesini artıracığından mesaneyi irrite edebilir ve konstipasyona yol açarak semptomları kötüleştirebilir. Bu nedenle, normal düzeyde sıvı tüketilmesi önerilmeli, aşırı sıvı tüketen olgularda kısıtlamaya gidilmelidir. Tüketilen sıvının türünde önemli olabilir. Kafeinli içecekler, asitli içecekler ve alkolün mesaneyi irrite ettiği düşünülmektedir.

Kilo vermenin, sıkışma inkontinansı olan morbid obez kadınlarda inkontinansı azalttığına dair 2. düzey; orta dereceli obez kadınlarda az sayıda 1. düzey kanıt mevcuttur.

Pelvik Taban Egzersizleri:

Aşırı aktif mesanede pelvik taban egzersizlerinin kullanımındaki amaç;

- 1) urge duyusunu ve detrusor kas kontraksiyonunu pelvik taban kaslarının istemli kontraksiyonu ile inhibe etmek,
- 2) pelvik taban kaslarının morfoloji, pozisyon ve nöromusküler fonksiyonunda değişim ile üretral basınçtaki ani düşüşü engellemektir (93).

Özellikle stres inkontinans için yapılan pelvik taban egzersizlerinin eşlik eden detrusor aşırı aktivitesini azalttığı belirtilmiştir. Burada altta yatan mekanizma tam olarak açıklanamasa da bu durum artmış pelvik taban fonksiyonunun detrusor kontraksiyonunda tetikleyici rol oynayabilen üretraya idrar kaçışını engellemesidir. Ayrıca pelvik taban egzersizleri üretral kapanma basıncının istemli artışını sağlamakta ve detrusor kontraksiyonu sırasında inkontinansı engelleyebilmektedir(91).

Biofeedback, anal bölgeye veya vajene yerleştirilen sensorların kullanılmasıyla pelvik taban kaslarının hasta tarafından tanımlanabilmesini sağlar.

Vajinal kon kullanılması, vajina içerisine yerleştirilen ağırlıklar sayesinde hastanın pelvik taban kaslarını tanınmasını ve güçlendirmesini sağlar.

Elektrik Stimulasyonu:

Elektrik stimulasyonu aşırı aktif mesane tedavisinde etkin ve iyi tolere edilebilen bir yaklaşımdır. Detrusor kasın inhibisyonunu sağlamak amacıyla kullanılabilir(94). Pudental sinirin stimulasyonu direkt olarak pelvik taban kaslarının kontraksiyonuna ve dolayısıyla üretral basınçta artışa neden olmaktadır. Bunun sonucunda oluşan uyarılar medulla spinaliste taşınarak pelvik sinirin parasempatik etkisinin inhibisyonuna ve dolayısıyla detrusorün refleks inhibisyonuna neden olmaktadır (95,96). Stimulasyon uygulamaları, yüzeysel, anal veya intravajinal yoldan yapılabilir(97). Çoknet olmasa da, uzun süreli elektrik stimulasyonu santral ve periferel düzeyde nöronal reorganizasyon sağlamak ve normal refleks paternleri restore etmektedir (92).

Pudental sinir afferent liflerinin elektriksel stimulasyonu, polisaptik refleks cevaba yol açar. İmpuls sakral sinir köklerine gider ve oradan da pudental sinir efferentleri ile pelvik taban kaslarına geri döner. Sonuç olarak pelvik taban kasları ile üretral çizgili sfinkterde kontraksiyon gelişir ve üretral kapanma basıncı artar. Bu etki için etkin frekans 20-50 Hz'dir. Refleks cevabın diğer bir sonucu detrusor inhibisyonudur. Fizyolojik olarak mesane içi basınç düşük olduğunda hipogastrik sinir sempatik yoldan, mesane içi volüm yüksek olduğunda pelvik sinir parasempatik yoldan refleks olarak detrusor inhibisyonunu sağlar. Pudental sinirin uyarılması, hipogastrik ve pelvik sinir efferentlerinde uzun süreli refleks deşarjlara neden olarak detrusor inhibisyonuna yol açar. Mesane inhibisyonu 5-10 Hz'lik frekanslarda optimaldir (98).

Ekstrakorporeal Manyetik İnervasyon (ExMI):

Üriner inkontinansın cerrahi olmayan tedavi modalitelerine son yıllarda eklenen ExMI yöntemi üriner inkontinans tedavisi amacıyla pelvik taban kaslarının stimülasyonu için geliştirilmiştir. Detrusor aşırı aktivitesi ve urge inkontinansın tedavisinde de çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır.(99, 100). ExMI, elektriksel stimülasyona benzer bir etki mekanizmasına sahiptir ve non-invaziv, ağrısız bir yöntemdir.

1. Medikal Tedavi

Detrusor instabilitesinde süreci kontrol altına almak veya modifiye etmek için pek çok farmakolojik ajan vardır. Bu ajanların herbiri detrusor kontraksiyonu mekaniğinde bazı basamaklara müdahale eder. Bunlar;

- 1) santral sinir sistemindeki kontrol mekanizmalarına etki ederek
- 2) mesanedeki ana nörotransmitter olan asetilkolin aktivitesini bloke ederek
- 3) düz kas üzerinde doğrudan relaksan etki yaratarak
- 4) mesane üzerinde modüle edici etki yarattığına inanılan diğer maddeleri regüle ederek etkilerini gösterirler.

Detrusor instabilitesinin tedavisinde kullanılan ilaçlar primer etki mekanizmalarına göre antikolinergikler, spazmolitik veya antispazmodikler, trisiklik antidepressanlar, kalsiyum antagonistleri, prostoglandin sentez inhibitörleri, etkinliği küçük çalışmalarla veya anektodal olarak kanıtlanmış çok yönlü ve daha az kullanılan ilaçlar olarak sınıflandırılabilirler(92).

Detrusor instabilitesinde kullanılan ilaçların çoğunluğu antikolinergik etki taşır. Antikolinergik ajanların detrusor instabilitesinin tedavisinde kullanım amaçları istemsiz detrusor kontraksiyonlarını inhibe etmek, mesane kapasitesini artırmak ve miksiyon frekansını azlatmaktır. Antikolinergik ajanlar kaçınılmaz istenmeyen yan etkiler taşırlar. Antikolinergik etkiler tipik olarak; ağız kuruluğu, vizüel akomodasyonda zorluk, konstipasyon ve uyku halidir. Dolayısıyla obstrüktif üropati, barsak obstrüksiyonu, ülseratif kolit, dar açılı glokom, myastenia gravis ve ciddi kardiyak hastalığı olanlara bu ilaçlar verilmemelidir (91).

Oksibutin klorid, antikolinergik, antispazmodik ve anestetik özelliklere sahiptir. Göreceli olarak yarılanma ömrü 2-4 saat gibi kısadır. Oral doz günde 2.5 mg'dan günde 4 kez 5 mg'a kadar değişmektedir. Tüm ilaç tedavilerinde olduğu gibi doz titrasyonu önemlidir. Yetişkinlerde standart başlangıç dozu günde 2 veya 3 kez 5 mg'dır. Yaşlılarda makul doz, günde 2 veya 3 kez 2,5 mg'dır. Bu başlangıç dozu 7 gün korunmalıdır ve daha sonra titrasyon etkiye göre azaltılmalı veya artırılmalıdır(92). İntravezikal oksibutin oral alımın mümkün olmadığı hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır ve zaten self kateterizasyonu olan hastalarda özellikle faydalıdır(101).

Propanthelin bromid, alt üriner sistemde antimuskarinik etkisi olan oral bir ajandır. Her 4-6 saatte bir 15-30 mg dozunda aç olarak alınmalıdır (102).

Diklomin klorhidrat, düz kas üzerine direkt gevşetici etkisi olan ve antimuskarinik özelliği de olan bir ilaçtır. Oksibutininden daha az etkili olmasına rağmen yan etkisi daha azdır (102).

Flavoksat hidroklorid, düz kas üzerine direkt inhibitör etki gösterirken çok zayıf antikolinergik özelliği vardır. Önerilen doz günde 3-4 kez 100-200 mg'dır. **Imipramin hidroklorid** anksiyolitik, antikolinergik, direk muskulotropik ve adrenerjik özelliklere sahip trisiklik bir antidepresandır. Mesane kontraktilesini düşürüp, çıkış direncini artırıp(trigon ve proksimal üretrada adrenerjik stimülasyon), idrar depolanmasına yardımcı olduğu bulunmuştur (92).

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

Tolterodinin mesane fonksiyonu üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Tolterodinin başlıca etkileri, mesanenin tamamen boşalmadığını gösteren, rezidüel idrar miktarında artış ve detrusor kas basıncında düşüş olarak ortaya çıkar. Bu bulgular alt idrar yolları üzerindeki antimuskarinik aktivite ile ilgililik göstermektedir. Toplam 1120 hastada tolterodine, oksibutin ve plasebo gruplarına karşılaştıran çift kör, randomize 4 çalışmayı inceleyen bir review günde 2 kez 2mg tolterodinin günde 3 kez 5 mg oksibutinle aynı etkiye sahip olduğu ve daha az yan etki gösterdiğini belirtmiştir(103).

Chancellor ve arkadaşlarının geniş çift kör kontrollü çalışmasında günde 2 kez 2 mg tolterodin ile plasebo etkisini karşılaştırmışlar, ilaç kullanan grupta inkontinansa %46 azalma görürken bunun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir(102). İdrara çıkma sıklığında %15, ped kullanımında %36 azalma anlamlı bulunmuştur.

Propiverin spazmolitik bir ajandır. Oksibutinin benzeri farmakolojik profile sahip antimuskarinik, direkt miyotropik ve lokal anestezi özelliği olan klinik ortamda antimuskarinik etkisi en belirgin olan bir ajandır(104). Kalsiyumun içeri alımının inhibisyonu ve muskületropik spazmolizise neden olan mesane düz kas hücreleri arası kalsiyumun düzenlenmesi ve antikolinergik etkiye bağlı olarak pelvik sinirin efferent bağlantısının inhibisyonudur.

Propiverin gastrointestinal sistem tarafından hemen hemen tamamı absorbe edilir. Büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Mesane düz kas hücreleri üzerindeki etkileri ana bileşene ve aynı zamanda idrara hızla atılan üç aktif metabolitine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda özellikle miksiyon sayısını azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Diğer etki ve yan etkilerinin oksibutinin ile benzer olduğu saptanmıştır. Farelerde çıkış obstrüksiyonu ile yapay olarak oluşturulan detrusor instabilitesinde bu ajan spontan detrusor aktivitesinin supresyonunda oksibutinin kadar etkili bulunmuştur. Gerek idiyopatik detrusor overaktivitesi ve aşırı aktif mesane, gerekse omurilik yaralanmalarına bağlı nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (detrusor hiperrefleksi) olan hastalarda ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma gibi, idrar tutamama problemlerinin tedavisinde endikedir.

Trospiyum klorür atropin benzeri etkileri olan, muskarinik reseptör selektivitesi olmayan ve kısmi ganglionik nikotinik reseptörleri de etkileyebilen bir preparattır. Doğrudan veya kompetitif olarak mesane düz kas yapısındaki asetilkolin etkisine antagonist etki yaratır. Bu antagonist etki mesane düz kasındaki gerilim ve kontraktilitenin azalması şeklindedir.

Kuartener amonyum bileşiği olduğu için oksibutinin gibi diğer antikolinergik ilaçlara göre daha az yağda çözünebilir özelliğe sahiptir ve dolayısıyla kan beyin bariyerinden sınırlı ölçüde geçebilir, bu nedenle de yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonları daha az etkiler, kognitif etkilenim daha azdır. (105, 106). Düşük yan etki

insidansı ile birlikte maksimum sistometrik kapasitede ve mesane kompliansında artma, maksimum detrusor basıncında azalma sağlar.

Cardozo ve arkadaşları idiopatik detrusor instabilitesi olan 2008 hastaya 20 gr trospium ve plasebo vererek yaptıkları çalışmada mesane kapasitesi ve kontraksiyon oluşturacak ilk volümde anlamlı yükselmeler tespit etmişlerdir. Aynı zamanda iki grup arasında yan etki, güvenlik ve MSS etkileri açısından anlamlı fark bulunamamıştır(106).

ICS, trospiumu kaliteli randomize çalışma sonuçlarına göre farmakolojik ve fizyolojik etkinlik açısından önerilen ilaçlar grubuna almıştır.

Darifenasin günde bir kez alınan, selektif bir M3 reseptör antagonistidir. M3 reseptörleri normal istemli mesane boşaltımından ve aşırı aktif mesaneye bağlı gelişen semptomlardan sorumludur.

Yüksek dozlarda (7,5-15 mg) üriner inkontinans epizodlarında anlamlı azalma saptanmış ve bu etki diğer antimuskariniklerle tedavi edilen aşırı aktif mesaneli hastalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur. İdrara çıkma sıklığında, her seferde işenen idrar miktarında ve şiddetli idrara gitme isteğinde anlamlı ölçüde iyileşme saptanmıştır.

Solifenacin günde tek doz kullanılan, gastrointestinal sistemden emilen ve bazı hayvan modellerinde mesane selektivitesi gösteren tersiyer amin yapısında antimuskarinik bir ilaçtır. Yarılanma ömrü ortalama 50 saattir.

Chapple ve arkadaşları randomize olarak 225 hastaya 4 farklı dozda solifenacin (2,5-5-10-20 mg), hızlı salınımlı tolterodin ve plasebo vererek yaptıkları çalışmada; 5-10-20 mg solifenacin kullanan hastalarda idrara gitme sıklığında plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesine rağmen 2.5 mg solifenacin ve tolterdin kullananlarda bu etki gözlenmemiştir. Yine 5 ve 10 mg slifenacin ile yapılan başka bir çalışmada urge inkontinans, total inkontinans ve acil idrara çıkma isteği epizodlarında plaseboya göre anlamlı azalma görülürken tolterodinde görülmemiştir. Bu ajanlarla tedavide işenen idrar miktarında ve işeme sıklığında iyileşmeler görülmüştür.

Fesoterodin günde tek doz kullanılan bir antimuskarinik ajandır. Oral alımı takiben hızla emilir ve esterazlarla hidrolize edilerek aktif metaboliti olan 5-hidroksimetil tolterodine dönüştürülür. Chapple ve arkadaşlarının 4 mg, 8 mg

fesoterodin, uzun etkili 4 mg tolterodin ve plasebo vererek yapmış oldukları çalışma sonucunda üç grupta plaseboya göre aşırı aktif mesane semptomlarında anlamlı düzelme saptamışlardır. Fesoterodin alan grupta tolterodine göre daha fazla düzelme görülmüş ve ilaç iyi bir şekilde tolere edilmiştir(107).

Östrojenlerin etkinliği aşağıdaki mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır:

- Mesanedeki α adrenerjik reseptör dansitesi ve duyarlılığını artırarak,
- Nöronal duyarlılık ve transmitter metabolizmasını artırarak, üretral mukoza, submukoza ve pelvik taban dahil periüretral kollajen üzerinde besleyici roller,
- Menopoz sonrası üretral basıncın artırılması

Östrojen oral ya da vajinal yolla uygulanabilir. Vajinal östrojen kullanan kadınlarda ürogenital atrofi iyileşir, üretral kapanma basıncı artar ve proksimal üretraya yansıyan abdominal basınç düzelir.

Cochrane grup tarafından 2926 inkontinanslı hastada uygulanan östrojen tedavisinin sonuçları bildirilmiş ve plasebo grubuna göre üstünlüğü saptanmıştır. Östrojen alan grupta %50 oranında kür veya iyileşme görülürken plasebo alan grupta bu oran %25 olarak bulunmuştur(108).

Grady ve arkadaşlarının 1525 hastaya 0.625 mg östrojen + 25 mg medroksiprogesteron kombinasyonu ve plasebo vererek yaptığı çalışmada 4,1 yıllık izlem sonrası kombinasyon tedavisi alanlarda %21, plasebo alan grupta %26 oranında inkontinans düzelme ve sırasıyla %39 ve %27'sinde inkontinans derecesinin kötüleştiği saptanmıştır(109).

Östrojenlerin kadın alt üriner sistemine önemli fizyolojik etkileri vardır ve eksikliği bir çok patolojik duruma neden olabilir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda tek başına östrojenin üriner inkontinans tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

2. Diğer Tedavi Yaklaşımları Botulinum Toksini (Botox®):

Botulinum toksininin çeşitli antijenik alt tipleri tanımlanmıştır. Ürojinekolojide klinik kullanımı olan tipleri A ve B'dir. Çalışmaların çoğu BTX-A ile gerçekleştirilmiştir. Toksin, vezikülleri birleştirmek için gerekli protein kompleksi ile etkileşerek presinaptik sinir uçlarından asetilkolin ve diğer transmitterlerin salınımını

bloke eder. Sonuç olarak enjeksiyon alanında kas kontraktilesinde azalma ve kas atrofisi oluşur. Gelişen bu kimyasal denervasyon, geri dönüşümlü bir süreçtir ve aksonlar 3-6 ayda rejenere olur. Uygulama ideal olarak bükülebilir (flexible) bir sistoskop ile gerçekleştirilir. 27 gauge, tek kullanımlık çok ince bir iğne kullanılır. Trigon dışındaki mesane alanlarına 10 ünitelik (1 ml) 30 enjeksiyon yapılır. Tedaviye 1 hafta içinde yanıt alınmakta ve ikinci bir enjeksiyona kadar etkinliği 6-9 ay sürmektedir. En önemli sorunlardan biri, tedavi maliyetinin boyutudur. Buna rağmen maliyet nöromodülasyona göre daha düşüktür ve daha invaziv bir girişim öncesinde denenmesi akılcı bir yaklaşım olabilir.

Duyusal Uyarının Azaltılması:

Kapsaisin, mesane ve üretrada bulunan bir primer afferent nöron alt grubunda 'vaniloid' reseptörler üzerinde etki gösterir. Bifazik etkisi vardır: ilk aşamada eksitasyon oluşturur. Sonrasında C liflerinde (primer afferentler) doğal uyarılar ile aktivasyona dirençli uzun etkili blokaj ve böylece bir duyarsızlaştırma etkisi oluşturur.

Resiniferatoksin (RTX), bir kapsaisin analogudur ve ondan 1000 kat daha güçlü duyarsızlaştırma oluşturur. Normalde C lifleri, mesanedeki zararlı uyarılara karşı oluşan yanıtı iletir ve miksiyon refleksine katılmaz. Detrusor overaktivitesinde C liflerinin patofizyolojik mekanizmaya katıldıklarına inanılmaktadır. Vaniloidlerin intravezikal olarak uygulanması, bu etkinin ortadan kaldırılması amacıyla yöneliktir.

Nöromodülasyon:

Detrusor instabilitesinin tedavisinde kullanılan, sakral sinir köklerinin stimüle edildiği göreceli olarak yeni bir tekniktir. Kalıcı sakral implant konmadan önce hastalara perkütan sinir değerlendirme testi uygulanır. Bu test uygulandıktan sonra inkontinanstaki en az % 50 oranında düzelme görülürse, kalıcı implantlar konulur. Her ne kadar sakral nöromodülasyon etkin bir tedavi modalitesi olarak tanımlanmışsa da bu teknik pahalı ve invazivdir. Ayrıca infeksiyon, sinir köklerinin hasar görmesi ve fibrozisi, bacak ağrısı, implant sahasında ağrı, barsak fonksiyonlarında değişim gibi bazı operasyon ve anestezi komplikasyonları tanımlanmıştır. Bu komplikasyonlar hastaların önemli bir çoğunluğunda nöromodülasyonun bırakılmasına neden olmaktadır.

Aşırı aktif mesane semptomlarının tedavi kesilmesinden hemen sonra tedavi öncesi seviyeye inmesi yine bu tedavinin dezavantajıdır(110, 111).

Ürodinamik Biofeedback:

Ür dinami sırasında detrusor kontraksiyonu meydana geldiğinde basınç sinyali vizüel veya işitsel sinyale dönüşür. Hastadan bu kontraksiyonları inhibe etmesi istenir. Amaç hastanın bu kontraksiyonların farkına varmasını, anlamasını sağlamak ve günlük yaşam sırasında bu kontraksiyonlar meydana geldiğinde bilinçli olarak inhibe edebilmesini sağlamaktır(91).

Detrusor instabilitesinin tedavisinde mekanizma sadece mesane çıkışının kuvvetlendirilmesi değildir aynı zamanda biofeedback ile eksternal sfinkter mekanizma kontrolünün farkındalığı yaratılır ve dolayısıyla üetrovezikal inhibitör refleks geliştirilir (90).

Peser, Tampon ve Diyafram:

İnkontinans ve prolapsus için ayrı ayrı veya birlikte uygulanabilen ve uzun süre vajende kalabilen silikon peserler tedavide kullanılabilir. Benzer amaçlarla vajinal tamponlar, mesane boynu destek protezleri ve diyafram da denenmiştir. Ancak bu yöntemlerin tümünün etkinlikleri sınırlı olup enfeksiyon, erozyon gibi bir takım yan etkileri mevcuttur. Bu komplikasyonlar, peserin üç ayda bir çıkarılması, temizlenmesi ve vajinal östrojen uygulanması ile azaltılabilir (112).

3.Cerrahi Tedavi

Detrusor instabilitesinde mevcut tüm cerrahi dışı tedavilerin başarısız olduğu, inatçı detrusor instabilitesi olan hastalar için birtakım cerrahi operasyonlar mevcuttur. Bu prosedürler iki temel kategoriye ayrılırlar: mesane denervasyon operasyonları ve mesane kapasitesini artırmak için planlanmış operasyonlar (ogmentasyon operasyonları). Bu prosedürler yalnızca konservatif tedavilere cevap vermeyen küçük bir hasta grubu için uygundur (91, 92, 111).

Çok sayıda mesane denervasyon modeli geliştirilmiştir. Bunlar anestezi altında mesane gerilimi, subtrigonal fenol enjeksiyonu, selektif sakral sinir blokajı, sakral nörektomi, transvajinal mesane denervasyonu ve komplet mesane transeksiyonudur. Mesane denervasyonunun komplikasyonları arasında perineal hiperestezi, enfeksiyon, kanama, barsak ve seksüel fonksiyonlarda etkilenim, üriner retansiyon ve vezikovajinal fistül sayılabilir. Tüm denervasyon tekniklerinin ortak özelliği etkilerinin genellikle geçici olmasıdır çünkü zamanla reinervasyon gerçekleşmektedir(96, 97, 98).

Mesane kapasitesini artırmak için de bazı cerrahi teknikler mevcuttur. Amaç mesanede düşük basınçta idrar depolanmasını sağlamaktır ve bu sekonder olarak inkontinansı iyileştirmektedir. Cerrahi seçenekleri arasında ogmentasyon sistoplasti, detrusor myomektomi ve üriner diversiyon yer almaktadır(96, 97, 98, 112). Tüm cerrahi tekniklerin komplikasyonları olmasına karşın inatçı detrusor instabilitesi olan bazı hastalarda uygun cerrahi prosedürlerin seçimi hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilir (97).

2.6. Vajinal Sekretuar Fizyoloji

Vajina çok katlı yassı epitelyum hücreleri ile döşenmiş potansiyel olarak tübüler bir organdır. Vajinal epitel salgı yapan hücreler içermez(113). Normal vajinal sekresyonlar vulvada sebase, ter, Bartholin ve Skene bezlerinin sekresyonu, vajinal duvardan oluşan transüstasyon, dökülmüş vajinal ve servikal hücreler, servikal mukus, endometriyal ve tubal sıvı, mikroorganizmalar ve onların metabolik ürünlerinden meydana gelir. Dökülen hücreler, servikal mukus ve üst genital yol salgılarının tipi ve miktarı hormon seviyelerinden etkilenen biyokimyasal süreçler ile belirlenir. Servikal mukus miktarının artışına bağlı olarak menstrüel siklusun ortasında vajinal akıntılarda artış olabilir. Bu periyodik değişimler, oral kontraseptifler kullanılıyor ve ovulasyon olmuyorsa meydana gelmez(114,115).

Dökülen hücrelerden açığa çıkan glikojen, bakteri florası tarafından parçalanarak laktik asite dönüşür ve vajen pH'ını düşürür. Epiteldeki glikojen miktarı östrojenler tarafından kontrol edildiği için vajinal sıvı pH'ı menstrüel siklus ortasında düşüktür. Siklusun luteal safhasında az östrojen salgılanması nedeniyle az glikojen sentezlenir ve vajinal sıvı pH'ı yükselir(116).

Normal vajinal sekresyon kokusuz, beyaz, visköz, flokülle özelliğde olup muayenede spekulumda göllenmez, yer çekimi ile arka fornikte birikir; pH 4.5'dan küçüktür. Vajinal salgılar ıslak preparat hazırlanarak analiz edilebilir. Bir miktar vajinal salgı, cam tüpte 0.5 ml normal salin içine batırıldıktan sonra lam üzerine aktarılıp üzeri lamelle kapatılarak mikroskop ile değeriendirilir. Bazı klinisyenler salgıları saline batırmak yerine direk lam üzerine yayarak bakmayı tercih ederler. Salgılar saline batırılmadan lam üzerine konulmamalıdır çünkü bu metot vajinal salgıların kurumasına ve uzun süre dayanmayan preparatlara neden olur(114). Vajinanın dökülebilir dokusu değışen miktarlarda östrojen ve progesterona duyarlı vajinal epitelyum hücrelerinden oluşur. Östrojen uyarımı mevcut olduğunda üreme çağındaki kadınların ana hücre tipi olan yüzeysel hücreler baskındır. Menstrüel siklusun luteal fazında ise progesteron uyarısına bağılı olarak intermedier hücreler baskın hale gelir. Postmenopozal dönemde ise parabazal hücreler hakimdir(114).

2.6.1 Vajinal sekresyon ve cinsellik

Cinsel işlevlerin nöroendokrin temelleri: Özellikle son 20 yıl içerisinde gelişen teknoloji ve gerek merkezi sinir sistemi, gerekse endokrin sistem ile ilgili sayısız çalışmanın ardından bugün artık cinsel işlevin nöroendokrin temelleri ile ilgili daha fazla bilgiye sahibiz. Ancak halen bu alanda alınacak çok yol var.

Cinselliğın kuşkusuz merkezi beyindir, esas olarak da limbik sistem ve hipotalamustur.(117)

Uyarılmanın ise iki ayrı komponenti vardır. Merkezi ve periferik. Merkezi ya da periferik uyarılma, kişinin "tahrik olduğuy duygusudur." Kolinerjik sistem ve asetilkolinin uyarılmadan sorumlu olan nörotransmitter sistemi olduğuy düşünölmektedir. Uyarılma mesajının beyinde başlayıp, medulla spinalisten aşığıya aktarıldığı, hem sempatik hem de parasempatik periferik otonom sinir liflerine, vasküler ve genital bölgeye aktarılmaktadır. Periferik uyarılma aşaması olan bu aşamada, bilindiğı gibi erkekte ereksiyon, kadında ise lubrikasyon ve kabarma oluşmaktadır. Hem asetilkolinin hem de nitrik oksitin (NO) bu süreçlerde kilit rol oynadığı artık bilinmektedir (118).

Bu yüzden uyarılmayı olumsuz yönde etkileyenlerin başında antikolinergik ajanlar ve SSRI gibi NO sentetaz inhibitörü olan ilaçlar gelmektedir. Fakat bu konuda yeterince çalışma yapılmamıştır. Daha önce de bahsettiğimiz gibi mevcut antikolinergik ajanların klinik kullanımını sınırlayan nedenler; selektivitenin olmaması ve ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, taşikardi, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi klasik periferik antikolinergik yan etkilerin, sık olarak görülmesidir (119). Bu yan etkiler reseptör etkinlik düzeylerine bağlıdır. Yapılan taramalarda antikolinergiklerin vajinal salgı üzerine etkileri ve bunun sonucunda oluşan klinik tablonun hiçbir çalışmada araştırılmadığı görülmüştür.

Uterin ve servikal bezler cinsel uyarı boyunca mukus sekrete ederek vajeni kayganlaştırır. Histerektomi, overler alınmadan tek başına bile cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir.(119) Histerektomi sonrası oluşan cinsel fonksiyon bozukluğunun anatomik ve fizyolojik nedeni tam açıklanamamıştır. Tüm bu nedenler dolayısıyla, kadın nörovasküler anatomisinin anlaşılması oldukça önemlidir.

Geleneksel olarak, kadın cinsel yanıt döngüsü; istek/arzu evresi, uyarılma evresi, plato evresi, orgazm ve çözülme (rezolüsyon) evrelerini içerir(120,121). Uyarılma evresi: Vücuttaki fizyolojik değişikliklerin ilk evresidir. Kadınlarda vajinal lubrikasyon, genital engorjman, cinsel organda şişme ve meme uçlarında ereksiyonu da içine alan nörovasküler bir olaydır(122). Genital vazokonjesyona bağlı vajinal lubrikasyon klitoral, vajinal ve labial kan akımının artması sonucu oluşur(108). Vajinal engorjmanın hemodinamik durumu, lamina propria içindeki kaslar ve vasküler yatağın düz kaslarının tonusu ile sağlanmaktadır(123). Lokal düzenleyici mekanizmalarla düzenlenen klitoral-vajinal düz kas fonksiyonunu yeterince anlamak için mevcut bilgiler halen kısıtlıdır. Bu mekanizmaların hormonal ortam ve hastalık durumlarında nasıl değiştikleri de merak konusudur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tanımlayıcı desende olup ÇOMÜ Üroloji AD'a ayaktan başvurarak, ürodinamik olarak veya klinik olarak üriner inkontinans tanısı konan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada örneklem alınmamış, çalışmaya sadece katılmayı kabul eden hastalar alınmıştır. Çalışmaya premenopozal ve cinsel aktif olan kadınlar içinden, çalışmaya katılmaya onam veren, vajinal kuruluğu olmayan, cinsel olarak aktif olan ve daha önce antikolinergik kullanım öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan kadınlara çalışmanın amacı anlatılmış ve katılımları için sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Onam veren kadınlar oksibutin kullanımları ve solifenasin kullanımları olarak 2 gruba ayrılmış ve prospektif olarak vajinal kuruluk, fizik muayene ve stick yoluyla vajen pH ölçümü kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastalar ilk muayene de ve 1 ay sonra çağırıldıkları 2. muayene de değerlendirilmişlerdir.

Vajinal kuruluğun fizik muayenesinde vajinal nemde gözle görülen azlık, hastanın vajinal yanma, cinsel ilişki sırasında ağrı veya rahatsızlık ile cinsel ilişki sonrası kanlı lekelenme tarif etmesi dikkate alınmıştır. Stick ile vajinal pH ölçümü literatürde oldukça az çalışmada kullanılmış olmasına rağmen yapılan çalışmaların sonuçları stick yardımıyla vajinal pH ölçümünün vajinal kuruluk ile korele olduğunu ve vajinal kuruluk tanısının konmasında kullanılmasının güvenilir olduğunu göstermiştir (124, 125, 126).

Ayrıca çalışmamızda literatüre dayalı olarak araştırmacılar tarafından oluşturulan, sosyodemografik bilgilerin sorgulandığı toplam 18 soruluk anket yüz yüze uygulanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı belirlenerek uygun testler seçilip yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamız prospektif olarak yürütülmüş olup ÇOMÜ Üroloji AD'a ayaktan başvuran hastalar ile gerçekleştirildi. Araştırmacılar tarafından belirlenen araştırmaya alınma kriterlerini karşılayan ve onam veren hastalardan oksibutinin kullanan 17 ve solifenasin kullanan 16 olmak üzere toplam 33 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik verileri açısından 2 grup arasında anlamlı fark yoktu. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamaları 41 idi. Araştırmaya alınan hastalardan her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi vajinal pH ortalaması 4 iken tedavi sonrası oksibutinin kullanan kadınların vajinal pH ortalama değeri 4 gelirken solifenasin kullanan grubun vajinal pH ortalaması yine 4 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında vajinal pH açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,71). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise hem solifenasin hem oksibutinin kullanan kadınlarda tedavi öncesi ile sonrası arasındaki vajinal pH değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı(p:0,66).

Fakat her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası yapılan vajinal kuruluğun fizik muayenesinde vajinal nemde gözle görülen azlıkta oran olarak artış mevcuttu. Aynı şekilde hastaların vajinal yanma hissi, cinsel ilişki sırasında ağrı veya rahatsızlık ile cinsel ilişki sonrası kanlı lekelenme şikayetleri oranlarının da ilaç kullanımı öncesine göre artmış olarak tespit edildi.

Tablo 2.3 Olguların demografik verileri

ÖZELLİK	OKSİBUTİNİN(17)	SOLİFENASİN(16)
Yaş	42.8	39.7
Eğitim durumu		
-İlk okul	%52	%50
-Orta okul ve lise	%23	%25
Medeni durum		
-Evli	%94	%94
Sigara kullanımı	%29	%37.5
Alkol kullanımı	%11	%25
Kronik hastalık	%23	%12.5
İlaç kullanımı	%%23	%12.5
Toplam gebelik sayısı	2.3	2.1
Doğum şekli		
-Normal doğum	%52	%43.75
-Sezeryan	%29	%31.25
-Her ikiside	%5	%12.5

Tablo 2.4 Olguların tedavi öncesi ve sonrası klinik muayene ve semptom oranları

Klinik muayene ve semptom	Oksibutinin		Solifenasin	
Vajinal nemde gözle görülen azalma	%5.8	%11.76	%6.25	%12.5
Herhangi bir zamanda vajinal yanma	%11,76	%17.6	%6.25	%18.75
Cinsel ilişki sırasında ağrı	%11.76	%23.52	%6.25	%18.75
Cinsel ilişki sonrası kanlı lekelenme	%5.8	%11.76	%0	%6.25

5.TARTIŞMA

Üriner inkontinans Uluslararası Kontinans Derneği tarafından sosyal ya da hijyenik sorun haline gelen istemsiz idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır(1).

Kadınlarda yaygındır ve genellikle altta yatan bir medikal hastalık olmaksızın görülür. Yaşamı tehdit eden bir sorun olmasa da, üriner inkontinans devamlı ıslaklık ve irritasyondan kaynaklanan rahatsızlık, özellikle müsliman toplumlarda istemsiz abdest bozulması nedeni ile dini görevlerin yerine getirilememesi ve bunlar bağlı depresyona varan emosyonel sorunlara neden olabilmektedir(2.). Ayrıca hastaların seksüel yaşamlarının, günlük iş ve ev içi aktivitelerinin etkilendiği sosyal ve fizik aktivitelerinin hatta sıvı alımlarının bile kısıtlandığı bilinmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve yaşlanan toplumlarda inkontinans tedavisi, sağlık giderleri içinde önemli bir yer tutar(61). Yaşlılık döneminde kadınların hastane ve bakım evlerine yatırılmasının en sık nedenlerinden biri olması ve kullanılan hijyenik pedlerden, medikal ve cerrahi tedavilerdendolayı önemli bir ekonomik problem olarak gündeme gelmektedir(62).

Üriner inkontinans hastalarının yaklaşık %95'inde üriner inkontinansa neden olan iki önemli sorun üretral sfinkterik yetmezlik (ürodinamik stres inkontinans) ve dolum fazında istemsiz oluşan detrusor kontraksiyonlarıdır(detrusor overaktivitesi) (65).

ABD'de gerçekleştirilen NOBLE(National OveractiveBladder Evaluation) çalışmasında kadınlarda genel aşırı aktif mesane prevalansı %16,9 olarak, inkontinansın eşlik ettiği AAM oranını %9,3, inkontinansın eşlik etmediği AAM oranını %7,6 olarak bildirilmiştir. 65 yaşın üzerinde ise prevalans %30,9'a kadar çıkmaktadır. Aşırı aktif mesane semptomlarının hepsinin sağlık ile ilişkili yaşam kalite skorlarını negatif etkilediği, en belirgin negatif etkiyi ise urgency semptomunun yaptığı gösterilmiştir(86). Avrupa'dan gelen prevalans verilerine göre 40 yaş üstü kadın ve erkeklerde prevalans %16,6'dır(83). Frequency (sık idrara çıkma) hastalar arasında en sık rastlanan semptom(%85), urgency (aniden sıkışma hissi) ise ikinci sık semptom (%54) olarak bulunmuştur. Hastaların %36'sında urge inkontinans (aniden sıkışma ile idrar kaçırma) olduğu bildirilmiştir.

Kanada, İtalya, Almanya, İsveç ve İngiltere'de, 18 yaş üstü 19.165 kadın ve erkekle yapılan EPIC çalışmasında aşırı aktif mesane prevalansı %11,8 olarak bulunmuştur(84). Prevalans yaşla artmakla birlikte kadın ve erkeklerde benzer bulunmuştur.

EPIC çalışmasında en sık saptanan alt üriner sistem semptomu nokturi olup erkeklerin %48,6'sında, kadınların%54,5'inde görülmektedir(85). Daha önceki çalışmalarda bulunan %16 civarındaki daha yüksek prevalansların sebebinin, alt üriner sistem depolama fonksiyon bozukluklarının tamamının dahil edilmesi olduğu düşünülmektedir.

Antikolinerjik ilaçların etkinliğini placebo ile karşılaştıran bir Cochrane review çalışmasında toplamda 6713 erişkin hastayı kapsayan 51 çalışma değerlendirilmiştir. Darifenacin, emepronium, oksibutinin, propiverin, propantheline, tolterodin ve trospiyum klorid ile yapılan çalışmalarda, 24 saat içinde idrara çıkma ve idrar kaçırma sayısı, maksimum sistolik kapasite ve ilk detrusor kontraksiyonu sırasında mesane volümü üzerine ilaç tedavisinin etkin olduğu bulunmuştur. Antikolinerjik tedavi sonrası rezidüel volümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır(127).

STAR çalışmasında 1200 aşırı aktif mesane tanısı almış hasta randomize, çift kör olarak 2 gruba ayrılmış ve daha yeni bir antimuskarinik antikolinerjik ajan olan solifenasin ile uzun etkili tolterodinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda tolterodin kullanan inkontinant hastalardan %67'sinin inkontinans epizodları azalırken, %49'unun kontinant hale geldiği bildirilmiştir. Tolterodin tedavisi ile ortalama işeme hacminin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Ped kullanımını her iki ilaç grubunda da düşüş gösterirken, solifenasin tedavisi alan grupta bu düşüş anlamlı olarak daha belirgindir. Solifenasinin tolterodine göre urgency, urge inkontinans ve inkontinans epizodlarını anlamlı olarak daha fazla azalttığı ve miks tip inkontinans üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir(128).

Abrams ve arkadaşlarının yaptığı randomize placebo kontrollü bir çalışmada ambulatuar ürodinamik monitorizasyonda, hastaların istemsiz detrusor kontraksiyonlarının sayısını ve süresini azaltmada, oksibutinin propiverine kıyasla daha etkin bulunmuştur(129). Bir başka randomize çalışmada ise yine oksibutinin ve propiverin tedavileri alan hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmış, fakat bu çalışmadan farklı olarak maksimum sistolik kapasitedeki artış ve maksimum detrusor basıncındaki düşüş ele alındığında her iki antikolinerjik tedavinin etkinliği benzer bulunmuştur. Tedavi sonrası rezidüel idrar miktarındaki artış konusunda da iki ilaç grubu arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. İdrara çıkma sıklığı ve inkontinans epizodlarının sayısındaki gelişmeler de her iki tedavi kolunda farklı değildir. Bununla

birlikte tedavi sonrası hastalarda en sık ortaya çıkan yan etki olan ağız kuruluğu, propiverin tedavisi alan grupta oksibutinin tedavisi alan gruba kıyasla anlamlı olarak daha az görülmüştür(130).

Nörojenik detrusor overaktivitesi olan 255 hasta ile yapılan bir çalışmada propiverin tedavisi alan grupta maksimum detrusor basıncındaki düşüşün oksibutinin alan gruba göre anlamlı olarak daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Maksimum sistolik kapasite ise propiverin alan hasta grubunda anlamlı şekilde oksibutinin alan gruptan daha fazla artış göstermiştir(131).

Japonya'da yapılan randomize placebo kontrollü bir çalışmada, solifenasin ve propiverin idrara çıkma sıklığını düşürmede placebodan daha etkin bulunurken, birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Urgency ve urge inkontinans şikayeti olan hastaların solifenasin ve propiverin tedavisinden, placebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır. Solifenasin, urge inkontinans sayısını propiverin tedavisine kıyasla anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür. Propiverinin nokturi semptomu üzerine etkinliği placebodan farklı bulunmazken, solifenasinin diğer iki tedavi grubuna göre anlamlı şekilde nokturiyi azalttığı görülmüştür(132).

Aşırı aktif mesane tedavisinde östrojenin sistemik uygulanmasının, inkontinansı placebo ile karşılaştırıldığında olumsuz etkilediği, kombine tedavinin de benzer şekilde placeboya kıyasla inkontinans üzerine daha olumsuz etkisinin olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte lokal östrojen kullanımının inkontinansı olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir(133). Yapılan son çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar olmakla birlikte antimuskarinik tedaviye vajinal östrojen uygulamasının eklenmesi ile etkinliğin artırılacağı öne sürülmüştür. Tseng ve arkadaşları tarafından aşırı aktif mesane tanısı mevcut postmenapozal hasta grubunda yapılan çalışmada tek başına tolterodin (2x2mg) tedavisi ile tolterodin ve vajinal östrojen tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında nokturi, urgency ve urge inkontinans semptomları üzerine etkinlik benzer bulunurken, idrara çıkma semptomu kombine tedavi alan grupta sadece antimuskarinik tedavi alan gruba göre daha fazla iyileşme göstermiştir(134).

Schabert ve arkadaşlarının çalışmasında aşırı aktif mesane tanısı ile antimuskarinik tedavi alan hastalarda en sık tedaviyi bırakma nedeni (%45.4) ilacın etkinliğinin beklentinin altında kalması olarak bulunmuştur. Tedavi devamının ilk aylardan sonra hızla düştüğüne dikkat çekilerek hastalara idrar kaçırmının tedavi edilebilir fakat tamamen ortadan kaldırılamayacak bir sorun olduğunun anlatılmasının önemi vurgulanmıştır(135). Bu çalışmanın sonuçlarından da yola çıkarak hasta ile onun anlayabileceği şekilde idrar kaçırmının yaşlanmanın önüne geçilemez bir sonucu olmadığı, tedavi edilebilir olduğu, fakat sonuç alabilmek için tedavinin uzun süreli ve devamlı olması gerektiği, hastanın ilacı düzenli kullanması hususunda motivasyonunun artırılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Üriner inkontinans tedavisinde, dokuya göre seçicilik, alt birime göre seçicilikten daha önemlidir (5). Genelde alt üriner sistem disfonksiyonlarında ilaç tedavisinin önünde bulunan tek engel üroselektivitedir (5). Mevcut antikolinergik ajanların klinik kullanımını sınırlayan nedenler; selektivitenin olmaması ve ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, taşikardi, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi klasik periferik antikolinergik yan etkilerin, sık olarak görülmesidir (6).

Biz araştırmamızda en çok bilinen alt grup ile en son ve spesifik alt gruplardan bir tanesini karşılaştıracamız. Bunlardan Oksibutin [alfa- phenylcyclohexaneglycolic acid 4- (diethylamino)-2-butynyl ester] 3 dekattır aşırı aktif mesane tedavisinde altın standart olmuştur. 1960'lı yıllarda orjinal olarak ilk önce gastrointestinal hipermobilitate tedavisi için kullanılan hızlı salımlı oksibutin daha sonra istemsiz mesane kontraksiyonlarını inhibe ettiği keşfedilmiş (7). Her ne kadar intravezikal instilasyon (8,9), intravezikal implant (10), rektal supozituar (11) gibi formlar olsa da oral ajanlar son zamanlara kadar aşırı aktif mesane tedavisinin esasını oluşturmuştur. Antimuskarinik (M3) aktivitesi mesane için nonselektiftir dolayısıyla klinik kullanımını sınırlayan özellikle ağız kuruluğu gibi sistemik yan etkilere neden olur (12,13).

Oksibutin bir reseptör alt tip spesifik antagonisttir ve diğerlerine oranla M3 muskarinik reseptöre daha yüksek bir afinite gösterir. Oksibutin aynı zamanda detrusör kas üzerinde direk spazmolitik (müskülotropik) ve lokal anestezi etkisi de vardır (7). Uzun süredir kullanılıyor olması ve etkinliğinin iyi bir şekilde ortaya konmuş olması nedeniyle yeni ilaçlar plasebo yanında hızlı salımlı oksibutin ile de

karşılaştırılmaktadırlar (9). Ancak her ne kadar klinik etkinliği iyi ortaya konmuş ise de doz bağımlı antimuskarinik yan etkileri sık görülür. Ağız kuruluğu en sık ve en sıkıntı verici yan etki iken bunu konstipasyon, bulanık görme, göz kuruluğu,üriner retansiyon ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler izler.

Oksibutinin alt üriner trakta spesifik olmadığından bu sistemik yan etkiler ortaya çıkar.Oksibutinin aynı zamanda tükrük salgısını düzenleyen tükrük bezlerindeki M3 ve barsak peristaltizmini düzenleyen barsaklardaki M3 reseptörlerini de inhibe eder.Klinik olarak oksibutininin tükrük salgısı inhibisyonu etkisi detrusör instabilitesi inhibisyonundan daha güçlüdür. Yan etkiler, özellikle de ağız kuruluğu sıklıkla zayıf hasta uyumuna ve hatta tedavinin bırakılmasına neden olacak kadar ağır olur. 6 ayın sonunda hızlı salınımlı oksibutinin tedavisi alan hastaların ancak %18-22 si yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edebilmektedir (136,137). Aşırı aktif mesane kronik ve zayıf düşürücü bir hastalık olduğundan ve uzun süreli tedavi gerektirdiğinden etkinlik yanında tolerabilite de önem kazanır (7).

Uzun salınımlı oksibutinin 1999 da geliştirilen (138), günde tek dozluk formülü ile uzun salınımlı oksibutinin 24 saat içinde gastrointestinal trakt içine yavaş ve kontrollü miktarda salı verilmesini sağlayan oral osmotik ilaç salıverme sistemini (OROS) kullanır. Fiziksel olarak uzun salınımlı oksibutinin konvansiyonel oksibutinin tabletini andırır, fakat bu formu biri aktif oksibutininini diğeri de semipermeable bir membranla çevrili osmotik aktif ürünleri içeren iki kompartmandan oluşur ve hızlı salınımlı oksibutinin deki gibi ilaç serum konsantrasyonunda flüktüasyonlar görülmez. Plazma konsantrasyonu 4-6 saat içinde yavaşça yükselir ve 24 saatlik doz aralığında oldukça sabit kalır (14,139). Sabit durum konsantrasyonuna 3. günde ulaşılır. Tepe serum konsantrasyonu hızlı salınımlı oksibutinine göre uzun salınımlı oksibutininde 2.5 kat daha düşüktür (14). Oksibutinin karaciğer ve ince barsak duvarında yer alan sitokrom p450 enzim sistemiyle metabolize olur (ilk geçiş metabolizması). Primer metaboliti olan N- desetiloksibutinin özellikle ağız kuruluğunu içeren sistemik yan etkilerin çoğundan sorumludur (14,15). Detrusör üzerindeki etkileri benzer olsa da N- desetiloksibutininin tükrük bezleri üzerindeki etkisi oksibutinin kinden daha güçlüdür ve daha çok ağız kuruluğuna sebep olur.

Oral alınan birçok ilaç gibi hızlı salınımlı oksibutin de primer olarak ince barsaktan absorbe olur ve portal sisteme drene olur. Üst gastrointestinal traktta yüksek ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak yüksek N- desetiloksibutin serum konsantrasyonunun oluşmasına neden olur. Uzun salınımlı oksibutin ise ozmotik sistemi sayesinde ilk geçiş metabolizmasından korunur ve üst gastrointestinal traktta sadece 3-5 saat kalır ve çoğu ince barsağa göre ilk geçiş metabolizmasının çok daha az olduğu kalın barsakta salınır(140,141).

Serum konsantrasyonu daha stabil ve daha az ilk geçiş metabolizmasına uğradığından uzun salınımlı oksibutin tolerabilitesi de daha iyidir. Ağız kuruluğu hakkında (uzun salınımlı oksibutin de daha az) ikisinin de yan etki oranı benzerdir (15). Maksimum klinik yarar 4. haftada elde edilir ve 12. haftada sabit olur. Optimal dozu 5-15mg/gün dür (142).

Yaşlılarda da uzun salınımlı oksibutin güvenle kullanılabilir .Uzun dönem tolerabilitesi de iyidir. 15mg ve daha alt dozlarda 12. ayın sonunda hastaların %60'ı hala tedaviyi sürdürebilmektedir (143). Ancak oral formlardaki tüm bu gelişmelere rağmen yine de hastaların önemli sayılabilecek bir kısmı yan etkiler nedeniyle ya tedaviye iyi uyum sağlayamamakta veya tedaviyi bırakmak zarunda kalmaktadır. Bu yan etkilerden kurtulmak amacıyla oksibutin intravezikal olarak verilmiş ve hem çocuk ve hem de erişkinlerdeki klinik çalışmalara dayanılarak önemli bir sistemik yan etkinin görülmediği rapor edilmiştir (144). İntravezikal verilmesi sonrası oksibutin direk mesane mukozasından penetre olarak intermüsküler boşlukta yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşır, dolayısıyla daha iyi etkinlik beklenir (144). Aynı zamanda temiz aralıklı kateter tedavisi alanlarda kullanımı da kolaydır. Özellikle ağır yan etkilerin görüldüğü veya istenen etkinin elde edilemediği hastalarda intravezikal oksibutin potansiyel mükemmel bir alternatif gibi görünmektedir.

Solifenasin; Günde tek doz kullanılan, mesane selektivitesi gösteren antimuskarinik ilaçtır. 5 ve 10 mg'lık tabletleri mevcuttur. Chapple ve arkadaşlarının 225 hasta üzerinde dört farklı doz solifenazin (2.5 , 5, 10, 20 günlük doz), hızlı salınımlı tolterodin ve plasebo kullanarak yaptığı çalışmada, 5,10 ve 20 mg solifenazin kullananlarda idrara gitme sıklığında azalma tespit edilirken, 2.5 mg solifenazin ve tolterodin kullananlarda bu etki görülmemiştir. Ağız kuruluğu plasebo grubunda %2.6, 5 mg, 10mg ve 20 mg solifenazin alanlarda sırasıyla %14, %14, %38 ve tolterodin alanlarda %24 olarak saptanmıştır (16). Cardozo ve arkadaşlarının 857 hastaya plasebo, 5 mg ve 10 mg solifenazin vererek yaptığı çalışmada ise primer etki olan inkontinansın plaseboya göre her iki grupta da anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. 24 saatlik ani idrara gitme sıklığında azalma plasebo, 5 mg ve 10 mg'da sırasıyla %33, %51 ve %52, işenen idrar miktarında artma %11, %25,4 ve %29,7, inkontinans epizodlarında azalma %42,5, %62,7 ve %57,1 oranında saptanmıştır. Ağız kuruluğu insidansı plaseboda %2,3, 5 mg'da %7,7 ve 10 mg'da %23,1 olarak tespit edilmiştir (17).

Biz çalışmamızda aynı aynı tanıda kullanılmakta ve farklı düzeylerde yan etkileri bulunmakta olan oksibutin ve solifenesinin vajinal kuruluk yan etki düzeylerini vajinal pH ve klinik olarak anlamlı olan fizik muayene ve hasta yakınmalarını karşılaştırdık. pH değerlerinde anlamlı bir sonuç elde etmezken subjektif olan klinik yakınmalarda oran olarak artış tespit ettik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Üriner inkontinans özellikle yaşla birlikte görülme sıklığı artan hastaların sosyal yaşamlarını, iş performanslarını, yaşam kalitelerini, cinsel aktivitelerini etkileyen, bizim toplumumuz gibi Müslüman toplumlarda dini görevlerin yerine getirilmesinde de zorluk yaratan ve tüm bu nedenlerle hastalarda depresyona neden olabilen ciddi bir sağlık problemidir. Üriner inkontinansın anatomik stres inkontinansından sonra en sık görülen nedeni ise detrusor overaktivitesidir.

Literatürde antikolinergik ajanların detrusor overaktivitesi ve aşırı aktif mesane sendromu üzerine etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların çoğu randomize, placebo kontrollü, genellikle iki antikolinergik ajanın etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalardır. Literatürde ikiden fazla antimuskarinik antikolinergik tedavi ajanının karşılaştırıldığı çalışmalar genellikle review çalışmaları ve meta-analizler olmuştur.

Antikolinergik ajanların klinik yan etkileri de pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Antikolinergik ilaç kullanımını en çok sınırlayan etken olarak da selektivitenin olmamasına bağlı, ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, taşikardi, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi klasik periferik antikolinergik yan etkilerin, sık olarak görülmesidir. Ancak yapılan taramalarda vajinal salgı bezleri ve sonucunda oluşan klinik hiçbir çalışmada araştırılmamıştır.

Araştırmaya alınan hastalardan her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi vajinal pH ortalaması 4 iken tedavi sonrası oksibutinin kullanan kadınların vajinal pH ortalama değeri 4 gelirken solifenasin kullanan grubun vajinal pH ortalaması yine 4 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında vajinal pH açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise hem solifenasin hem oksibutinin kullanan kadınlarda tedavi öncesi ile sonrası arasındaki vajinal pH değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Fakat her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası yapılan vajinal kuruluşun fizik muayenesinde vajinal nemde gözle görülen azlıkta oran olarak artış mevcuttu. Aynı şekilde hastaların vajinal yanma hissi, cinsel ilişki sırasında ağrı veya rahatsızlık ile cinsel ilişki sonrası kanlı lekelenme şikayetleri oranlarının da ilaç kullanımını öncesine göre artmış olarak tespit edildi.

Bizim çalışmamız 2 ay gibi kısa bir sürede gerçekleştirilmiş ve sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır. Çalışmamızı sınırlayan bir diğer etken ise plasebo grubunun olmamasıdır.

Antikolinergik ilaçların vajinal sekresyon ve cinsel fonksiyon üzerine olan yan etkileri hakkında literatürde yeterince çalışma yoktur ve bu konu daha ayrıntılı ve büyük çalışmaları hak etmektedir. Antikolinergiklerin reseptör sensitivitesinin olmaması sonucu servikal ve uterin salgılarda azalma ve buna bağlı vajinal kuruluk oluşması ve bunun da sonucunda oluşan vajinal fizyoloji, vajinal anatomi ve vajinal flora değişiklikleri pek çok hastalığın temelini oluşturuyor olabilir.

Ayrıca vajinal sekresyonda azalma sonucu cinsel uyarılmada en sık azalma meydana getirdiklerinden ilaç gruplarından olan antikolinergiklerin, cinsel yaşama etkileri de detaylı araştırma gerektirmektedir. Unutulmamalıdır ki cinsellik, insan hayatının ayrılmaz bir parçasıdır ve sağlıklı bir cinsel yaşam, sağlığın ve yaşam kalitesinin en önemli parametrelerinden birisidir.

Bu konuda daha uzun sürelerde ve daha büyük hasta gruplarına ulaşılabilecek boyutta geniş çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir. Ayrıca bu çalışmalar farklı antikolinergik ilaçlar arasında ve randomize çift kör plasebo olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;187(1):116-26. Epub 2002/07/13.
2. Yalçın ÖT: Ürojinekoloji. In: Kişnişçi H, Gökşin E, Üstay K. ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, 1996, Ankara. s. 730-47
3. Kondo S, Morita T, Tasuma Y: Muscarinic cholinergic receptor subtypes in human detrusor muscle studied by labeled and nonlabeled pirenzepine, AFDX-116, and 4-DAMP. Urol Int 1995;54:150.
4. Chappie CR Helm CW, Blease S, et al: Asymptomatic bladder neck in- competence in nulliparous females. Br J UroI1989;64:357.
5. Andersson KE: The overactive bladder: Pharmacologic basis of drug treatment. Urology 1997;50:74. Andersson KE: The concept of uroselectivity. Eur UroI 1998;33:7.
6. Walsh PC, Retik AB, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ, Partin AW, Peters CA: Mesane ve üretran n fizyoloji ve farmakolojisi. Campbell Üroloji, 8. bask s: 831-887.
7. H. Henry Lai, MD, Timothy B. Boone, MD, PhD, Rodney A. Appell, MD: Selecting a Medical Therapy for Overactive Bladder. Rev Urol. 2002;4(suppl 4):S28 S37.
8. Rovner ES, Wein AJ. Modern pharmacotherapy of urge urinary incontinence in the USA: tolterodine and oxybutynin. BJU Int. 2000;86(suppl 2):44 54. 59
9. Appell RA. Recent clinical studies of new pharmacological agents and their efficacy in the treatment of incontinence. Rev Urol. 2001;3(suppl 1):S15 S18.
10. Chancellor MB. Future trends in the treatment of urinary incontinence. Rev Urol. 2001;3(suppl 1):S27 S34.
11. Chancellor M, Freedman S, Mitcheson HA. Tolterodine, an effective and well tolerated treatment for urge incontinence and other overactive bladder symptoms. Clin Drug Invest. 2000;19:83 91.

12. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*. 1995;6:243-262.
13. Ouslander JG, Blaustein J, Conner A, et al. Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin in geriatric patients. *J Urol*. 1988;140:47-50.
14. Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:289-296.
15. Anderson RU, Mobley D, Blank B, et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol*. 1999;161:1809-1812.
16. Chapple CR, Araño P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. . 2005 May;95(7):993-1001. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 82.2004 Jan;93(1):71-7. Erratum in: *BJU Int*. 2004 May;93(7):1135.
17. Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*.
18. Huisman A.B. Aspects on the anatomy of female urethra with special relation to urinary incontinence. *Contrib. Gynecol. Obstet.*,v.10, p.1-31, 1983.
19. Rud T, Anderson KE, Asmussen M et al. Factors maintaining the urethral pressure in women. *Invest Urol* 1980; 17: 343-7
20. Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD, et al. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. *BrJ Urol* 1981;53:35-41.
21. Noll LE, Hutch JA. The SCIPP line – an aid in interpreting the voiding lateral cystourethrogram. *Obstet Gynecol* 1969;33:680–689.

22. Richardson AC, Edmonds PB, Williams NL. Treatment of stress urinary incontinence due to paravaginal fascial defect. *Obstet Gynecol.* 1981 ; 57: 357-62
23. Woodbrine RT. Anatomy of the bladder and bladder outlet. *J Urol* 1968; 100: 474- 87
24. Power RMH. An anatomical contribution to the problem of continence and incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1954;67:302-14
25. Morgan CW, De Groat WC, Felkins LA, Zhang SJ. Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *The Journal of comparative neurology.* 1993;331(2):161-82. Epub 1993/05/08.
26. Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physio Rev* 2004;84:935-861
27. Kihara K, de Groat WC. Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1997 Feb 17;62(3):134-42.
28. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat WC: Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol.* 1989 Oct 8;288(2):263-79.
29. Nilvebrant L, Andersson KE, Mattiasson A. Characterization of the muscarinic cholinergic receptors in the human detrusor. *J Urol* 1985;134:418. 268.
30. Bonner TI. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. 1989 Apr;12(4):148-51
31. Mattiasson, A., Ekstrom, J., Larsson, B. and Uvelius, B. Changes in the nervous control of the rat urinary bladder induced by outflow obstruction *Neurourology and Urodynamics* 1987, 6:1:37-45
32. Norlén L, Sundin T, Waagstein F. Beta-Adrenoceptor stimulation of the human urinary bladder in vivo. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1978;43 Suppl 2:26-30
33. Kaplan PE, Nanninga JB. Augmentation of bladder contractility after beta-adrenergic blockade in spinal cord injured patients. *Acta Neurol Scand.* 1980 Feb;61(2):125-30

34. Theobald RJ Jr, de Groat WD. The effects of purine nucleotides on transmission in vesical parasympathetic ganglia of the cat. *J Auton Pharmacol*. 1989 Jun;9(3):167-81.
35. Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Functional effects of the purinergic innervation of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Feb;236(2):452-7.
36. Hoyle CH, Chapple C, Burnstock G. Isolated human bladder: evidence for an adenine dinucleotide acting on P2X-purinoreceptors and for purinergic transmission. *Eur J Pharmacol*. 1989;174:115–118.
37. Brading A.F., Williams J.H. Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea-pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and α,β -methylene ATP. *Br J Pharmacol*. 1990 March; 99(3): 493–498.
38. Chancellor MB, Kaplan SA, Blaiivas JG. The cholinergic and purinergic components of detrusor contractility in a whole rabbit bladder model. *J Urol*. 1992 Sep;148(3):906-9.
39. Palea S, Artibani W, Ostardo E, Trist DG, Pietra C. Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. *J Urol*. 1993 Dec;150(6):2007-12.
40. Patra PB, Westfall DP (1994) Potentiation of purinergic neurotransmission in guinea-pig urinary bladder by histamine. *Br J Pharmacol* 102:396-400
41. Van Poppel H, Stessens R, Baert L, Van Damme B, Carton H. Vasoactive intestinal polypeptidergic innervation of human urinary bladder in normal and pathological conditions. *Urol Int*. 1988;43(4):205-10.
42. Klarskov P, Holm-Bentzen M, Nørgaard T, Ottesen B, Walter S, Hald T. Vasoactive intestinal polypeptide concentration in human bladder neck smooth muscle and its influence on urodynamic parameters. *Br J Urol*. 1987 Aug;60(2):113-8.

43. Crowe R, Moss HE, Chapple CR, Light JK, Burnstock G. Patients with lower motor spinal cord lesion: a decrease of vasoactive intestinal polypeptide, calcitonin gene-related peptide and substance P, but not neuropeptide Y and somatostatin-immunoreactive nerves in the detrusor muscle of the bladder. *J Urol.* 1991 Mar;145(3):600-4.
44. Marchand JE, Sant GR, Kream RM. Increased expression of substance P receptor-encoding mRNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1998 Feb;81(2):224-8
45. Klarskov P, Horby-Petersen J. Influence of Serotonin on Lower Urinary Tract Smooth Muscle in Vitro. *Br J Urol.* 1986 Oct;58(5):507-13.
46. Hills J, Meldrum LA, Klarskov P, Burnstock G. A novel non-adrenergic, non-cholinergic nerve-mediated relaxation of the pig bladder neck: an examination of possible neurotransmitter candidates. *Eur J Pharmacol.* 1984 Apr 6;99(4):287-93.
47. Willette RN, Sauermelch CF, Hieble JP. Role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in the sympathetic control of the proximal urethra. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Feb;252(2):706-10
48. Zoubek J, Somogyi GT, De Groat WC. A comparison of inhibitory effects of neuropeptide Y on rat urinary bladder, urethra, and vas deferens. *Am J Physiol.* 1993 Sep;265(3 Pt 2):R537-43.
49. Anderson K. E., Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary tract smooth muscles. *World J. Urol.* 1994 12:274–280.
50. Parlani M, Conte B, Manzini S. Nonadrenergic, noncholinergic inhibitory control of the rat external urethral sphincter: involvement of nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 May;265(2):713-9
51. Wagg A, Fry CH. Visco-elastic properties of isolated detrusor smooth muscle. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1999;201:12-8.
52. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine.* 3th. ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001: 191-208.

53. Vaughan CW, Satchell PM. Urine storage mechanisms. *Prog Neurobiol.* 1995 Jun;46(2-3):215-37
54. Linselmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). *Spinal cord medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:181-206.
55. Sato A, Schmidt RF. The modulation of visceral functions by somatic afferent activity. *Jpn J Physiol.* 1987;37(1):1-17.
56. Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain.* 1997 Jan;120 (Pt 1):111-21
57. Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, Yamauchi H, Nagahama Y, Kimura J, Shibasaki H. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. *Neuroreport.* 1996 Nov 25;7(18):3009-12.
58. William C de Groat. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol.* 2006 February; 147(S2): S25–S40.
59. Sivrioğlu Konçuy. Mesane Anatomisi ve İşeme Fizyolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2005; 51 (Özel Ek A): A16-18.
60. Wall LL, Wang K, Robson I, Stanton SL. The Pyridium pad test for diagnosing urinary incontinence. A comparative study of asymptomatic and incontinent women. *J Reprod Med.* 1990 Jul;35(7):682-4.
61. A. Renganathan, J. Duckett, K. Nayak. Female urinary incontinence – urodynamics: Yes or no? *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(6): 473–479.
62. Rosenthal AJ, McMurtry CT. Urinary incontinence in the elderly. Often simple to treat when properly evaluated. *Postgraduate medicine.* 1995;97(5):109-16,21.1. Epub 1995/01.
63. Abrams P, Blavais JG, Stanton SL, Anderson JT. (1988). Standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol.Urodynam.* 7: 403 –427
64. Snustad DG, Rosenthal JT. Urinary incontinence in the elderly. *American family physician.* 1985;32(5):182-96. Epub 1985/11/01.

65. Yalçın ÖT. Menopozal Dönemde Üriner İnkontinans ve Tedavisi. In: Klinikte Menopoz “Değerlendirme ve Yönetim”. (ed.) Hassa H. Organon Yayınları, Gestet Basım Tanıtım Hizmetleri ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 1996, s; 53-74.
66. Mostwin JL. Urinary incontinence. J Urol. 1995;153:352–3.
67. E Versi, L D Cardozo, J W Studd, M Brincat, T M O'Dowd, and D J Cooper. Internal urinary sphincter in maintenance of female continence. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 January 18; 292(6514): 166–167.
68. Webster GD, Kreder KJ. The neurourologic evaluation. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Campbell MF eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 927-51
69. Linsenmeyer TA, Stone JM. Neurogenic bladder and bowel dysfunction. In: DeLisa JA, Gans BM eds. Rehabilitation Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: Lippicott-Raven Publishers, 1998: 1073-106.
70. Snooks SJ, Swash M. Abnormalities of the innervation of the urethral striated sphincter musculature in incontinence. British journal of urology. 1984;56(4):401-5. Epub 1984/08/01
71. Wall LL, Wang K, Robson I, Stanton SL. The Pyridium pad test for diagnosing urinary incontinence. A comparative study of asymptomatic and incontinent women. The Journal of reproductive medicine. 1990;35(7):682-4. Epub 1990/07/01.
72. Crystle CD, Charme LS, Copeland WE. Q-tip test in stress urinary incontinence. Obstetrics and gynecology. 1971;38(2):313-5. Epub 1971/08/01.
73. Isherwood PJ, Rane A. Comparative assessment of pelvic floor strength using a perineometer and digital examination. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2000;107(8):1007-11. Epub 2000/08/24.
74. Hundley AF, Wu JM, Visco AG. A comparison of perineometer to brink score for assessment of pelvic floor muscle strength. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;192(5):1583-91. Epub 2005/05/20.
75. Abrams P. Principles of urodynamics. In: Abrams P ed. Urodynamics. New York: Springer-Verlag, 1997: 1-7.

76. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990; 264(22): 2919-22.
77. Peterson AC, Webster GD. Urodynamic and videourodynamic evaluation of voiding dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Petersn CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 1986–2010.
78. Klevmark B. Natural pressure-volume curves and conventional cystometry. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1999;201:1-4. Epub 1999/11/26.
79. Abrams P. Urodynamic techniques. In Abrams P ed. *Urodynamics*. New York: Springer-Verlag, 1997: 17-116.
80. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*. 2002;21(2):167-78. Epub 2002/02/22.
81. Bristow SE, Neal DE. Ambulatory urodynamics. *British journal of urology*. 1996;77(3):333-8. Epub 1996/03/01.
82. Stewart W, Herzog R, Wein A. The prevalence and impact of overactive bladder in the U.S.: results from the NOBLE program. *Neurourol Urodyn*. 2001;20:406-8.
83. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU international*. 2001;87(9):760-6. Epub 2001/06/20.

84. 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. *European urology*. 2006;50(6):1306-14; discussion 14-5. Epub 2006/10/20.
85. Irwin DE, Abrams P, Milsom I, Kopp Z, Reilly K. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. *BJU international*. 2008;101(11):1381-7. Epub 2008/03/14.
86. 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 journal of urology*. 2003;20(6):327-36. Epub 2003/06/18.
87. P. Abrams, K.E. Andersson, L. Birder, L. Brubaker, L. Cardozo, C. Chapple, A. Cottenden, W. Davila, D. de Ridder, R. Dmochowski, M. Drake, C. DuBeau, C. Fry, P. Hanno, J. Hay Smith, S. Herschorn, G. Hosker, C. Kelleher, H. Koelbl, S. Khoury,* R. Madoff, I. Milsom, K. Moore, D. Newman, V. Nitti, C. Norton, I. Nygaard, C. Payne, A. Smith, D. Staskin, S. Tekgul, J. Thuroff, A. Tubaro, D. Vodusek, A. Wein, and J.J. Wyndaele and the Members of the Committees. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse, and Fecal Incontinence. *Neurourology and Urodynamics* 29:213–240 (2010)
88. Foon R, Drake MJ. The overactive bladder. *Therapeutic advances in urology*. 2010;2(4):147-55. Epub 2011/07/27.
89. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. *Neurourology and urodynamics*. 2007;26(1):129-33. Epub 2006/11/04.
90. Couillard DR, Webster GD. Detrusor instability. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22(3):593-612. Epub 1995/08/01.
91. Bulmer P, Abrams P. The unstable detrusor. *Urologia internationalis*. 2004;72(1):1-12. Epub 2004/01/20.

92. Wall LL. The management of detrusor instability. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1990;33(2):367-77. Epub 1990/06/01.
93. Bo K, Berghmans LC. Nonpharmacologic treatments for overactive bladder-pelvic floor exercises. *Urology*. 2000;55(5A Suppl):7-11; discussion 4-6. Epub 2000/04/18.
94. Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology*. 2000;55(5A Suppl):17-23; discussion 31-2. Epub 2000/04/18.
95. Akbayrak, T. (1997). Üriner Stres İnkontinansta Fizik Tedavi ve Rehabilitasyonun Etkinliği, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
96. Polden M, Mantle J. *Physiotherapy in obstetrics and gynaecology*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1990. xv, 441 p. p.
97. Güner, H. (2000). Ürojinekoloji. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti, Birinci Baskı, Ankara.
98. Lindstrom S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *The Journal of urology*. 1983;129(2):405-10. Epub 1983/02/01.
99. Yamanishi T, Sakakibara R, Uchiyama T, Suda S, Hattori T, Ito H, et al. Comparative study of the effects of magnetic versus electrical stimulation on inhibition of detrusor overactivity. *Urology*. 2000;56(5):777-81. Epub 2000/11/09.
100. Unsal A, Saglam R, Cimentepe E. Extracorporeal magnetic stimulation for the treatment of stress and urge incontinence in women-- results of 1-year follow-up. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2003;37(5):424-8. Epub 2003/11/05.
101. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *The Journal of urology*. 1989;141(6):1350-2. Epub 1989/06/01.
102. Andersson KE and Wein AJ: Pharmacologic management of storage and emptying failure. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA, eds. *Campbell Walsh-Urology, 9th Edition*. Philadelphia, WB Saunders Elsevier; 2007:

vol 3, sect XIV, chap 62, pp 2091-2123

103. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology*. 1997;50(6A Suppl):90-6; discussion 7-9. Epub 1998/01/14.
104. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World journal of urology*. 1998;16 Suppl 1:S48-61. Epub 1998/10/17.
105. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clinical therapeutics*. 2005;27(5):511-30. Epub 2005/06/28.
106. Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU international*. 2000;85(6):659-64. Epub 2000/04/12.
107. 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. *European urology*. 2007;52(4):1204-12. Epub 2007/07/27.
108. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD001405. Epub 2003/06/14.
109. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(1):116-20. Epub 2001/01/12.
110. Walsh IK, Johnston RS, Keane PF. Transcutaneous sacral neurostimulation for irritative voiding dysfunction. *European urology*. 1999;35(3):192-6. Epub 1999/03/11.
111. Jabs CF, Stanton SL. Urge incontinence and detrusor instability. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2001;12(1):58-68. Epub 2001/04/11.

112. Vierhout ME, Lose G. Preventive vaginal and intra-urethral devices in the treatment of female urinary stress incontinence. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 1997;9(5):325-8. Epub 1997/11/14.
113. Soper DE. Genitourinary Infections and sexually transmitted disease. *Berek and Novak's Gynecology*'de. Ed. Berek JS. 14.baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007:541-58.
114. Huggins GR, Preti G. Vaginal odors and secretions. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:355-77.
115. Rein MF. Vulvovaginitis and Cervicitis. *Principles and Practice of Infectious Disease*'de. Ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 5.baskı, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000;95:1218-30
116. Faro S. Vajinit Ayırıcı Tanı ve Tedavi, Çev. Ed. Oral E, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2006:13-35.
117. Crenshaw TL, Goldberg JP (1996) *Sexual aspects of neuro-chemistry*. Crenshaw TL, Goldberg JP (Ed) *Sexual Pharmacology*. New York, W.W.Norton & Company.
118. Stahl SM (2003) *Temel Psikofarmakoloji*. Taneli B, Taneli Y (Çev. Ed.), İstanbul, Yelkovan Yayınevi.
119. Pauls RN. Impact of gynecological surgery on female sexual function. *Int J Impot Res* 2010;22(2):105-14.
120. Masters WH, Johnson VE. *The human female: anatomy of sexual response*. *Minn Med* 1960;43:31-36.
121. Kaplan HS. *The new sex therapy: active treatment of sexual dysfunctions*. New York, NY: Brunner/Mazel; 1974.
122. Traish AM, Kim NN, Munarriz R, Goldstein I. Female sexual genital arousal: biochemical mediators and potential mechanisms of dysfunction. *Drug Discovery Today* 2004;1(1): 91-7.
123. Levin RJ. The physiology of sexual function in women. *Clin Obstet Gynaecol* 1980; 7(2):213-52.

124. Catherine S. Stika. Atrophic vaginitis. Article first published online: 24 SEP 2010 DOI:10.1111/j.1529-8019.2010.01354.x
125. Sebastia'n Carranza-Lira , Nayeli Fragoso-Díaz, Ana Luz MacGregor- Gooch, Martha Patricia Gardun˜o-Herna'ndez, Katuska Rí'os-Caldero'n,Hipo' lito Aparicio. Vaginal dryness assessment in postmenopausal women usingpH test strip. Gynecologic Endocrinology Service, 'Luis Castelazo Ayala', Gynecology and Obstetrics Hospital, Instituto Mexicano del Seguro Social,Puente de piedra 150-422 Torre I, Col. Toriello Guerra, CP 14050 Me'xico D.F., MexicoReceived 6 June 2002; received in revised form 15 November 2002; accepted 30 December 2002
126. Sebastia'n Carranza-Lira , Concepción Amador-Pérez, Ana Luz MacGregor-Gooch, Isaías Estrada-Moscoso. Changes in maturation index and vaginal dryness in postmenopausal women who use or not calcitriol.[Article in Spanish]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.2012 Sep-Oct;50(5):537-40.
127. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugsversus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006(4):CD003781. Epub 2006/10/21.
128. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. European urology. 2005;48(3):464-70. Epub 2005/07/02.
129. Abrams P, Cardozo L, Chapple C, Serdarevic D, Hargreaves K, Khullar V.Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2006;13(6):692-8. Epub 2006/07/13.102
130. Stohrer M, Murtz G, Kramer G, Schnabel F, Arnold EP, Wyndaele JJ. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. European urology. 2007;51(1):235-42. Epub 2006/05/16.
131. Madersbacher H, Murtz G, Alloussi S, Domurath B, Henne T, Korner I, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and

- adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU international*. 2009;103(6):776-81. Epub 2008/11/15.
132. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, et al. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU international*. 2007;100(3):579-87. Epub 2007/08/03.
133. Robinson D, Cardozo L. Overactive bladder: diagnosis and management. *Maturitas*. 2012;71(2):188-93. Epub 2011/12/27.
134. Tseng LH, Wang AC, Chang YL, Soong YK, Lloyd LK, Ko YJ. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourology and urodynamics*. 2009;28(1):47-51. Epub 2008/12/18.
135. Schabert VF, Bavendam T, Goldberg EL, Trocio JN, Brubaker L. Challenges for managing overactive bladder and guidance for patient support. *The American journal of managed care*. 2009;15(4 Suppl):S118-22. Epub 2009/04/16.
136. Lawrence M, Guay DR, Benson SR, et al. Immediate-release oxybutynin versus tolterodine in detrusor overactivity: a population analysis. *Pharmacotherapy*. 2000;20:470-475.
137. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynecol*. 1997;104:1374-1379.
138. Ditropan XL product information. Available at: <http://www.ditropanxl.com>. Accessed April 3, 2002.
139. Sathyan G, Chancellor MB, Gupta SK. Effect of OROS controlled release delivery on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxybutynin chloride. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:409-417.
140. Ilett KF, Tee LBG, Reeves PT, et al. Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen and wall. *Pharmacol Ther*. 1990;46:67-93.

141. Paine MF, Khaighi M, Fisher JM, et al. Characterization of interintestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283:1552-1562.
142. Gleason DM, Susset J, White C, et al. Evaluation of a new one-daily formulation of oxybutynin in the treatment of urinary urge incontinence. *Urology.* 1999;54:420-423.
143. Appell RA, Diokno A, Antoci J, et al. One-year, prospective, open-label trial of controlled-release oxybutynin for overactive bladder in a community-based population [abstract 117]. *Neurourol Urodyn.* 2000;19:526.
144. EH Landau, LC Fung, PS Thorner, MW Mittelman, VR Jayanthi, BM Churchill, McLorie GA, Steckler RE, Khoury AE: Histologic studies of intravesical oxybutynin in the rabbit. *J Urol.* 1995; 153: 2022-2024.

Antikolinerjik tedavi başlanan inkontinanslı kadınlarda vajinal kuruluğun değerlendirilmesi.

Sosyo-demografik Değişkenler

1. Yaş:
2. Eğitiminiz nedir? a) İlk okul ve altı b) Orta okul ve lise c) Yüksek okul
3. Mesleğiniz nedir?
.....
4. Medeni hali:
a) Bekar b) Evli
5. Kaç yıllık evlisiniz?.....
6. Gelir Düzeyinizi nasıl algılıyorsunuz?
a. Gelirim yeterli değil
b. Gelirim yeterli
7. Sigara Kullanıyor musunuz?
a) Hayır b) Evet c) Bıraktım
8. Alkol kullanıyor musunuz?
a) Hayır b) Evet c) Bıraktım
9. Bilinen hastalığınız var mı?
a) Yok b) Var (.....) 10. Bilinen kadın hastalığınız var mı?
a) Yok b) Var (.....)
11. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?
a) Yok b) Var (.....)

12. Karnınızdan ameliyat geçirdiniz mi?

a) Hayır

b) Evet 13. Vajinal ameliyat geçirdiniz mi?

a) Hayır

b) Evet 14. Emziriyor musunuz?

a) Hayır

b) Evet 15. Vajinal akıntınız var mı?

a) Yok

b) Var 16. İdrar kaçırmanız var mı?

a) Yok

b) Var

17. Kaç gebelik yaşadınız?.....

18. Varsa normal doğum mu yaptınız sezaryen mi oldunuz?

a. Normal doğum b. Sezaryen c. Her ikisi de