

T.C.
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

**MULTİPLE SKLEROZA BAĞLI GELİŞEN NÖROJENİK
AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE KULLANILAN
PERKÜTAN POSTERİOR TİBİAL SİNİR
STİMÜLASYONUNUN 24 AYLIK UZUN DÖNEM
SONUÇLARI**

Dr. Mehmet SEVİM
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şahin KABAY

KÜTAHYA 2018

ÖNSÖZ

Tüm asistan hekimliğim süresince engin bilgilerinden yararlandığım, ilgi anlayış ve desteğini her zaman hissettiğim ve tezimi hazırlamamda büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Şahin Kabay'a,

Yine engin cerrahi bilgilerini benimle paylaşan, mesleki ve sosyal ufkumun gelişmesinde büyük payı olan ayrıca tezimi hazırlamamda fikirlerine başvurduğum nöbetleri bana sevdiren değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Bekir Aras'a,

Tezi hazırlanmamda ve Nöroöroloji konusunda bana büyük katkıları olan değerli hocam Prof.Dr.Sibel Canbaz Kabay'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, onur duyduğum sıcak ve samimi davranışlarını esirgemeyen üroloji servis ve ameliyatane hemşirelerine ve tıbbi sekreterlerimize,

Sonsuz anlayışı ile bana her zaman destek veren ve bu çalışma temposunda sözleriyle beni motive eden, varlığını her zaman yanımda hissettiğim biricik eşim Süheyla Sevim'e,

Benim ben olmamı sağlayan, sevgilerini ve desteklerini benden hiç esirgemeyen ve hayatta hep yanımda olduklarını hissettiren canım aileme teşekkür ederim.

Ağustos 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-3
2. GENEL BİLGİLER.....	4-41
2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ.....	4-7
2.1.1. Alt Üriner Sistem.....	4-7
2.1.1.1. Mesane.....	4-6
2.1.1.2. Üretra.....	7
2.2. MULTİPLE SKLEROZ.....	8-16
2.2.1. Tanım.....	8
2.2.2. Epidemiyoloji.....	8-9
2.2.3. Etyoloji.....	9
2.2.4. Patogenez	9-10
2.2.5. Tanı	10
2.2.6. Klinik.....	10-12
2.2.7. Klinik Alt Tipleri.....	13
2.2.8. Tedavi	14-16
2.3. İŞEME FİZYOLOJİSİ.....	17-22
2.3.1.1. Adrenerjik Yollar	17
2.3.1.2. Kolinerjik Yollar.....	18
2.3.1.3. Diğer Yollar.....	18-19
2.3.2.1. Dolum / Depolama Fazı.....	19
2.3.2.2. Boşaltım / İşeme Fazı	20
2.3.3. ICS 2002'ye Göre İşeme Bozuklukları.....	21-22
2.4. AŞIRI AKTİF MESANE.....	23-25
2.4.1. Tanım	23-24
2.4.2. Patofizyoloji	24-25
2.4.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	25
2.5. MULTİPLE SKLEROZ'A BAĞLI GELİŞEN NÖROJENİK AŞIRI AKTİF MESANE.....	26-41
2.5.1. Tanı.....	26-27
2.5.2. Tedavi.....	28-41
3. MATERYAL METOD	42-49
4. BULGULAR.....	50-61
5. TARTIŞMA.....	62-67
6. SONUÇ.....	68
7. REFERANSLAR.....	69-78
8. EKLER.....	79-87

KISALTMALAR

MS : Multiple Skleroz

NAAM : Nörojenik Aşırı Aktif Mesane

DSD : Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi

PTSS : Posterior Tibial Sinir Stimulasyonu

İAAM : İdiopatik Aşırı Aktif Mesane

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

KBB : Kan Beyin Bariyeri

İV : İntravenöz

EDSS : Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

ICIQ-SF : Uluslararası Kontinans Sorgulama Anketi Kısa Form

OAB-V8 : Aşırı Aktif Mesane Anketi

OAB-q SF : Aşırı Aktif Mesane Anketi Kısa Form

QoL : Yaşam Kalitesi Ölçeği

PTSS : Posterior Tibial Sinir Stimulasyonu

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

SNM : Sakral Nöromodülasyon

AÜSS : Alt Üriner Sistem Semptomları

TAK : Temiz Aralıklı Kateterizasyon

TENS : Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu

EAU : Avrupa Üroloji Derneği

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1 : İşeme günlüğü parametrelerinin tedavi boyunca değişimi

Tablo 2 : OAB-q, ICIQ-SF, OABV8 anket skorlarının tedavi boyunca değişimi

Şekil 1 : PTSS uygulaması için kullanılan EMG cihazı, uyarı ve kayıt elektrotları

Şekil 2 : Posterior tibial sinirin yüzeyel elektrotla bulunması ve motor yanıtın elde edilmesi ile lokalizasyonun doğrulanması

Şekil 3a : İğne elektrotla sinirin bulunması

Şekil 3b : İğne elektrotla sinirin bulunarak stimülasyonun başlatılması

Şekil 4 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası sıkışma Şikayetinin aylara göre değişimi

Şekil 5 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası sıkışma tipi idrar kaçırmanın aylara göre değişimi

Şekil 6 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası işeme sıklığının aylara göre değişimi

Şekil 7 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası noktüri Şikayetinin aylara göre değişimi

Şekil 8 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası işeme hacminin aylara göre değişimi

Şekil 9 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası OAB-V8 aylara göre değişimi

Şekil 10 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası OAB-q aylara göre değişimi

Şekil 11 : PTSS tedavisi öncesi ve sonrası ICIQ-SF aylara göre değişimi

ÖZET

Amaç : Bu çalışmanın amacı ; Multiple Skleroz (MS)'a bağlı gelişen nörojenik aşırı aktif mesanede (NAAM) Posterior Tibial Sinir Stimulasyonu (PTSS)'nun başlangıçtan itibaren 24 ay boyunca uygulanma süre aralığının uzatılarak etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod : PTSS tedavisine toplam 71 hasta ile başlandı ve 57 hasta 24 aylık tedavi protokolünü tamamladı. Başlangıçta 12 hafta süresince her hafta, sonraki 3 ay boyunca 14 günde bir, devam eden 3 ay boyunca 21 gün de bir uygulandıktan sonra 24 aya kadar 28 günde bir olacak şekilde uygulandı. Hastalar 3 günlük işeme günlüğü ile gündüz işeme sıklığı, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma, noktüri, işeme hacimlerini belirlemek için başlangıçta ve daha sonra 3, 6, 9, 12 ve 24'nci aylarda değerlendirildiler.

Bulgular : PTSS tedavi protokolünü tamamlayan ve çalışmaya dahil edilen 57 hastanın yaş ortalaması 42.6 ± 8.2 (23-64)'di. İşeme günlüğü parametrelerindeki başlangıç, 6, 9, 12 ve 24'üncü aylardaki iyileşmeler anlamlı olarak gözlemlendi. Başlangıç değerine göre 6, 9, 12 ve 24'üncü aylardaki ICIQ-SF, OAB-V8 ve OAB-q'da gösterilen semptom şiddetinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görüldü. 24 ay sonunda işeme sıklığı günlük 6.7 (p <0.001), sıkışma tipi idrar kaçırma 4.2 (p <0.001), sıkışma 8.4 (p <0.001), noktüri günlük 2.2 (p <0.001) azalmış ve işeme hacmi ortalama 85.8 cc (p <0.001) artmıştır. Hastalarda 24 ay boyunca tedaviye bağlı yan etki bildirilmemiştir.

Sonuç : Bu çalışma, MS hastalığına bağlı gelişen NAAM'ye sahip hastalarda, 24 aylık PTSS tedavileriyle semptomlarında iyileşme gözlemlendiğini göstermiştir.

ABSTRACT

Aims: The aim of this study is to determine the sustained therapeutic efficacy and treatment intervals for PTNS in NOAB with MS, offering periodic additional treatments during 24 months in patients who completed an initial course of 12 consecutive weekly sessions.

Methods: A total of 71 patients enrolled to the PTNS treatment and 57 patients completed the one year PTNS treatment with tapering protocol 6, 9, 12 and 24 months of therapy, respectively. After 12 weeks therapy, PTNS applied for 14 days interval for 3 months, 21 days interval for 3 months and 28 days interval for 3 months. The patients completed a 3-day voiding diary at 3rd, 6th, 9th, 12th and 24th months. The patients requested to complete validated questionnaires (ICIQ-SF, OAB-V8, OAB-q SF) within 3-months intervals thereafter during their enrolment in the study.

Results: A total of 71 patients were enrolled in the study. Of these 57 patients 15 (%26.3) were men and 42 (%73.6) women. The improvements for all voiding diary parameters were significant in the 3rd, 6th, 9th, 12th and 24th months when compared with baseline. Mean values between baseline and 12 months parameters implicating the improvements were as daytime frequency decreased by 6.7 voids daily, urge incontinence decreased by 4.2 episodes daily, urgency episodes decreased by 8.4 episodes daily, nocturia decreased by 2.2 voids and voided volume improved by a mean of 85.8 cc.

Conclusions: These results have demonstrated the NOAB symptoms improvement in MS patients, achieved with 12 weekly PTNS treatments which shows excellent durability through 24 months.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alt üriner sistemin fonksiyonu sinir sisteminin koordinasyonu altında idrarın depolanması ve boşaltılmasıdır. Sinir sisteminde ortaya çıkan çeşitli hastalıklar nöro-ürolojik semptomlara sebep olur. Nöroürolojik semptomlar hastalığın lokalizasyonuna ve nörolojik lezyonların yerine göre değişir. MS merkezi sinir sisteminin bağışıklık aracılı bir hastalıdır. MS hastalığında immun hücrelerin ana hedefi merkezi sinir sistemindeki miyelinli oligodentriyositlerdir. Bunun sonucunda beyinde beyincikte ve/veya spinal kordda demiyelinizan plaklar oluşur. Oluşan bu lezyonlar miyelinli sinir yollarını etkileyerek alt üriner sistem semptomlarına yol açar (1). Bu hastaların %80'inde hastalığın başlangıcından on yıl içinde nöroürolojik semptomlar ortaya çıkar. Ayrıca MS hastalarının %10 unda MS tanısı konulmadan önce alt üriner sistem semptomları ortaya çıkar (2).

En sık gözlenen alt üriner sistem semptomları suprapontin lezyonlara bağlı olarak gelişen detrusör aşırı aktivitesi (%60), spinal kord lezyonlarına bağlı gelişen detrusör sfinkter dissinerjisi (DSD) (%25) ve hipokontraktilite (%20)'dir (2).

Nöroürolojik semptomlara bağlı olarak gelişen alt üriner sistem semptomları artmış işeme sıklığı, sıkışma, noktüri ve sıkışma tipi idrar kaçırmayı içerir. NAAM tedavisinin ana hedefleri arasında, mesaneden üst üriner sisteme yüksek basınç iletimini önleyerek, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve böbreklerin korunması yer alır.

Farmakoterapi ve cerrahinin kullanımı dahil olmak üzere farklı yöntemler önerilse de genellikle bu tedaviler işlevsel yapıyı geri döndüremezler.

Hastalar NAAM'nin farmakolojik tedavisine karşı dirençliyse veya yan etkileri tolere edemiyorsa, tekrarlayan mesane içi botulinum toksin enjeksiyonu yapılabilir.

Üriner sistemdeki bozuklukların tedavisinde sakral, pudental, tibial ve genital sinirler nöromodülasyon için yaygın olarak kullanılmaktadır ancak aşırı aktif mesanenin tedavisi için en yaygın olarak kullanılan sakral nöromodülasyondur.

PTSS, medikal tedaviye yanıt vermeyen nörojenik ve nörojenik olmayan alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde etkili bir minimal invaziv nöromodülasyon tekniğidir (3).

İdiyopatik aşırı aktif mesane (İAAM) semptomlarını tedavi etmek için 12 haftalık PTSS tedavisinin 12 ve 24 aylardaki etkinliği randomize, kontrollü çalışmalarla belirlenmiştir (4). Ayrıca MS'li hastalarda görülen NAAM üzerinde PTSS sonrası etkileri belirlemek için az sayıda çalışma da yapılmıştır.

Gobbi ve ark. yapmış olduğu prospektif, çok merkezli bir çalışmada MS'li 21 hastada ve dirençli alt üriner sistem şikayetlerinde PTSS'nin yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki güvenliğini ve etkisini değerlendirmiş ve gündüz idrar çıkma sıklığı, noktüri ve rezidüel idrar miktarında azalma olduğunu göstermiştir. 12 hafta sonra PTSS tedavisinin yanı sıra King Health QoL anketinde de belirgin iyileşme gözlenmiştir (5).

Bildiğimiz kadarıyla MS'li hastalarda PTSS'nin nörojenik aşırı aktif mesane üzerindeki etkilerini belirlemek çok az sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir.

Kabay va ark. yaptıkları çalışmalarda, PTSS nin MS ve Parkinson hastalarında akut ürodinamik etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmalarda ilk istemsiz destrüsör kontraksiyon hacmi ve sistometrik kapasitesitede artışın olduğunu göstermişlerdir (6,7). Başka bir çalışmada, aşırı aktif mesane semptomlu MS hastalarında 12 haftalık PTSS tedavisinin klinik ve ürodinamik parametrelerindeki etkinliği gösterilmiştir (8). Bu çalışmanın 12 aylık sonuçların da nörojenik aşırı aktif mesaneli MS hastaları için PTSS etkili ve uzun vadede güvenli bir tedavi olduğu bildirilmiştir. İlk 12 haftalık tedavinin sonucunda elde edilen iyileşme, 12 ay boyunca bu çalışmaya devam eden hastalar için azalmadan devam etmiştir. İşeme sıklığı, boşaltılan idrar hacmi, gece idrara kalkma, sıkışma tipi idar kaçırma ve sıkışma semptomlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde başlangıca göre düzeldiği ve bu iyileşmenin tedavinin devam ettiği 12 ay boyunca sürdüğü bildirilmiştir. İşeme günlüğü sonuçları ile tutarlı olarak, ICIQ-SF, OAB-V8 ve OAB-q değerleri, 12 ay boyunca hastalardaki değişikliklerin klinik önemini yansıtan devamlı gelişimi doğruladığı gösterilmiştir (6).

Bu alışma'da MS hastalığına bağlı gelişen NAAM'de PTSS'nin başlangıçtan itibaren 24 ay boyunca uygulanma süre aralığının uzatılarak etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Üriner sistem; üst üriner sistem ve alt üriner sistem olmak üzere iki kısımda incelenir. Bu çalışmada MS'e bağlı gelişen nörojenik alt üriner sistem semptomlarının tanı ve tedavisi araştırıldığı için daha çok alt üriner sistem üzerinde durulacaktır.

2.1.1.Alt Üriner Sistem

2.1.1.1.Mesane

Mesane alt üriner sistem anatomisi içerisinde depolama görevi gören önemli bir organdır. Böbreklerden üreterler aracılığıyla gelen idrarı, vücut dışına atılincaya kadar depolar. Mesane içerisi boş olan duvarı içten dışa doğru muköz, submuköz ve muskuler olmak üzere 3 tabakadan oluşan ve içteki kas yapısına detrüör adı verilen bir organ olup yetişkinlerde 400-500 ml kapasiteye sahiptir. Bu üç tabakanın lifleri mesane boynuna doğru internal sfinkteri oluştururlar. Internal sfinkter gerçek bir dairesel sfinkter değildir, üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere distal yöne doğru giden detrüörün birbirlerine yaklaşan iç içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır. Düz kas lifleri submukozal olarak üretra boyunca uzanarak dış sfinkter yapısına katılır. Dış sfinkter ise somatik sinirler tarafından uyarılan pelvik kasların bir parçasıdır. İç sfinkterden farklı olarak istemli çizgili kas liflerinden oluşmaktadır. Her iki sfinkterin innervasyonu farklı olup, bu da kontinasta önem taşımaktadır.

Mesanenin superior yüzü peritonla kaplıdır. Arka tarafta periton erkekte seminal vezikül seviyesine kadar uzanır ve rektum önünde rektovezikal boşluğu meydana getirmek için peritonla birleşir. Mesane antero-inferior ve lateralde retropubik ve perivezikal yağ ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvara komşudur. Mesanenin tabanı seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve üreterlerin son kısmına komşudur. Kadınlarda mesanenin superior yüzeyindeki periton veziko-uterin boşluğu oluşturur. Vajina ve uterus mesane ve rektum arasında

bulunmaktadır. Mesane kubbesi ve arka yüzeyi peritonla komşu olduğundan bu bölgede mesane ince barsak ve sigmoid kolonla yakın ilişki içindedir. Mesane tabanı ve üretra anterior vajinal duvara yaslanmış durumdadır. Mesane boynu anatomik olarak simfiz pubisin orta noktasının 3–4 cm arkasında bulunaktadır. Anterior vajinal duvar lateralde levator ani kasına sıkıca yapışık olduğundan pelvik diyafragmanın kontraksiyonunda mesane boynunu yükseltir ve öne doğru çekmektedir. Mesane gerçek bir batin içi organ olup normalde gerçek pelvis içerisinde olup, dolduğunda üzerine kadar çıkmaktadır (9).

Arterleri: A. İliaca internanın dalları olan a. vezikalis inferior, media ve süperiordan kanlanır. A.glutea inferior ve A. obturatoriustan ve kadınlarda A. uterinadan da dallar almaktadır(10).

Venleri: Mesane çevresinde geniş bir venöz ağ vardır ve V. İliaca internaya dökülürler (10).

Sinirler: Mesanenin hem sempatik hem de parasempatik innervasyonu vardır. Sempatik lifler T₁₁-T₁₂ segmentlerinden gelir. Hipogastrik pleksustan sonra aortik pleksusa ve hipogastrik sinir aracılığı ile mesaneye ulaşarak mesane boynu ve trigonu innerve eder. Parasempatik lifler ise S₂₋₄ segmentlerinden gelir. Pelvik sinir aracılığı ile detrüsör kasını innerve eder. Gerilme duyusu ve mesane dolumu hissi parasempatik sistem ile ağrı ve sıcaklık duyusu ise sempatik sistem myelinli A ve myelinsiz C lifler aracılığı ile taşınır (11).

Pelvik sinir (S₂-S₄): Pregangliyonik parasempatik innervasyondur. Pelvik pleksustaki ve mesane duvarındaki kolinerjik gangliyonlarda sinaps yapar. Parasempatik sistem mesanenin motor kontrolünü sağlar. Parasempatik sinirlerin stimülasyonu ile sinir uçlarından asetilkolin salgılanır ve mesanedeki kolinerjik reseptörler uyarılır. Bu uyarılma ile detrüsör kasılır, iç sfinkter gevşer, üretral düz kaslar inhibe olur. İç sfinkterin gevşemesi, parasempatik stimülasyonun norepinefrin salınımını inhibe etmesiyle oluşur (12).

Hipogastrik sinir (T₁₂-L₁): Mesanenin sempatik sinirleri, T₁₁-L₂ segmentlerinin gri cevherinin intermediolateral kolonundaki hücrelerden başlar. Lomber paravertebral sempatik ganglionda sinaps yaptıktan sonra, hipogastrik sinir yoluyla mesane ve üretradaki alfa ve beta reseptörlerle sinaps yapar. Pregangliyonik sempatik innervasyondur. Detrüsörü inhibe eder, üretral düz kasları uyarırlar. İç sfinkter alfa adrenerjik reseptörlerden zengindir. Sempatik sinirlerin uyarılması ile sinirlerden noradrenalin salgılanır. Noradrenalin salgılanması ile iç sfinkter kasılarak mesanenin dolması sağlanır. Beta adrenerjik reseptörlerin egemen olduğu detrüsör kası ise noradrenalin etkisiyle mesanenin dolumu sırasında gevşek kalır(13).

Duyusal (afferent) stimuluslar pelvik ve hipogastrik sinirlerce taşınırlar. Hipogastriksinirin afferent aksonları daha çok mesane boynunda bulunurken, pelvik sinirinafferent aksonları hemen tüm mesaneye dağılmıştır (14).

Pudental sinir (S₂-S₄): Çizgili üretral kasın motor efferentidir, perineal cildin ise afferentidir. Dış sfinkter nervus pudentalis ile innerve olur. Motor lifler S₂-S₄ segmentlerinden çıkar (15).

Esas olarak motor sinirlerle innerve olmakla birlikte, histokimyasal olarak dış sfinkterin somatik, sempatik ve parasempatik olmak üzere üçlü innervasyona sahip olduğu gösterilmiştir (16).

Mesanenin depolama ve boşaltma fonksiyonunda ponsdaki retiküler formasyondan çıkan nöral stimuluslar önemlidir. Retiküler formasyonun medial kısmında kalan sahaya "M" bölgesi denir ve burası pons miksiyon merkezidir. Her bir pons miksiyon merkezi diğeri ile orta hatta birleşmektedir. Pons miksiyon merkezinin uyarılması idrar yapmayı başlatır. Retiküler formasyonun lateral kısmında kalan sahaya "L" bölgesi denir ve burası pons kontinans merkezidir. Buradan çıkan uzantılar Onuf nükleusundaki üretral sfinkter motor nöronlarını tonik olarak uyarırlar. Santral inhibitör kontroller ise ön beyin inferior frontal gyrusundaki bir merkezden çıkarak anterior singulat korteksin (cingulate gyrus),

preoptik parasempatik alan ve periaqueductal gri maddenin aktivitelerini engelleyen internöronlara ulaşırlar (17).

2.1.1.2.Üretra

İdrarın mesaneden vücut dışına atıldığı lümenli organdır. Kadında üretra mesafesi 4 cm uzunluğunda ve 8 mm çapında olup klitorisin yaklaşık 2,5 cm altında vajen ön duvarına açılır. Distal 2/3'lik kısmı vajen ile birleşmiş olup bu bölümlerin embriyolojik kökeni ortaktır. Miksiyon dışında lümeni yıldız şeklinde olup kapalıdır ancak erkek üretrasına göre çok daha fazla genişleyebilir. Erkeklerde ise daha uzun olup yaklaşık 18-20 cm uzunluğundadır. Prostatik, membranöz, bulber ve penil olmak üzere 4 bölümden oluşur. Üretranın iç longitudinal düz kas tabakası mesaneden eksternal meatusa kadar uzanır ve periüretral yağ ve fibröz dokuya yapışır. Erkek üretrasının aksine kadın üretrasında sirküler düz kas sfinkteri yoktur ancak üretra boyunca longitudinal lifleri saran ince bir sirküler düz kas tabakası vardır.

2.2.MULTİPLE SKLEROZ

2.2.1.Tanım

Multipl Skleroz (MS), Merkezi Sinir Sistemin'de (MSS) demiyelinizasyon, aksonal kayıplar ve gliosis ile karakterize, farklı zamanlarda farklı MSS bölgelerini etkileyebilen, etkilenen bölgeye bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli nörolojik bulgu ve belirtilerle seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır (18).

MS ile ilgili değişiklikler 1838 yılında ilk defa Carswell tarif edilmiş olsa da, günümüzdeki anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak Jean-Martin Charcot tarafından 1868 yılında tanımlanmıştır. MS'in anlaşılmasında büyük ilerlemeye neden olan Charcot, nistagmus, konuşma bozukluğu ve tremoru olan 34 genç hastanın otopsi serisinde spinal kord'da, beyin sapında ve beyinde gri yama tarzı tutulumların olduğunu göstermiş ve bu lezyonları "sclérose en plaques (plak sklerozu)" olarak tanımlamıştır. Charcot, temel histopatolojik görünümün inflamasyon ve miyelin kaybının olduğunu, hastalığın klinik ve patolojik yönlerinin de diğer hastalıklardan farklı olduğunu belirtmiştir (19).

2.2.2.Epidemiyoloji

MS her yaş aralığında rastlanabilse de en sık 20-40 yaş arasında görülür. 10 yaş altında ve 60 yaş üzerinde nadirdir. MS hastalarının 2/3'ünde başlangıç 20-40 yaş arasında olup erkek/kadın oranı 2-3/1'dir (20). Literatürde şimdiye kadar bildirilen en küçük olgu 13 aylıktır (21).

2013 Uluslararası MS Federasyonu'nun verileri göz önüne alınarak dünyadaki MS hastası sayısının 2.300.000 civarında olduğu düşünülmektedir. Coğrafi bölgeler ve iklime göre farklılık göstermekle birlikte MS'in prevalansı yaklaşık olarak 33/100.000, insidansı ise 12/100.000'dir (22).

Edirne ilinde yapılan bir çalışmada MS prevalansı 34/100.000 saptanmakla birlikte hala Türkiye'de MS prevalansı ve insidansına ilişkin uzun ölçekli ve ayrıntılı

bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle ülkemizdeki hastalık sayısına ait veriler net değildir (23).

2.2.3.Etyoloji

MS hakkında yapılan birçok çalışmaya rağmen etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlık zemininde gelişen çevresel faktörlerin ve viral enfeksiyonların etkisiyle meydana gelen MSS'nin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilmektedir (24).

MS multifaktöryel bir hastalık olmakla birlikte, genetik geçişin de bir risk faktörü olduğu da bilinmektedir. Ailesel olarak tekrar ortaya çıkma oranının %20 olması bunu destekler niteliktedir (25).

Çevresel faktörlerden Vitamin D3'ün (25 hidroksi vitamin D) MS gelişimini ve ataklarını azalttığı diyetle alınan yada güneş ışığına az maruziyet neticesinde ortaya çıkan D vitamin eksikliğinin MS gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir (26).

MS ile ilişkili bahsedilebilecek bir diğer çevresel faktörün ise Epstein-Barr virüsü olduğu düşünülmektedir(27). Sigara içenlerde MS gelişme riski içmeyenlere göre 1,8 kat artmış olarak saptanmıştır. Ayrıca diyet faktörlerinden yüksek miktarda tuz tüketimi ve obezitenin MS gelişme riskini artırdığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (28).

2.2.4.Patagonez

MS'in temel histopatolojik özellikleri multifokal inflamasyon, Kan-Beyin Bariyeri (KBB)'nin yıkımı, demiyelinizasyon, reaktif gliozis, oligodentrosit kaybı, akson dejenerasyonunu ve sınırlı remiyelinizasyonu içerir (29). Bu patolojik olayların ortaya çıkmasında ise MSS dışında aktif hale gelen otoreaktif T hücrelerinin, normal şartlar altında bu hücrelerin geçişine izin vermeyen KBB'nin yıkımı neticesinde burayı geçerek, antijenlere karşı gelişen reaksiyonu önemli bir sebeptir. Aktif inflamatuvar dönemde antikor-antijen reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan makrofajlar ve mikroglialardan salınan proteolitik enzimler, nitrik oksit, serbest

oksijen radikalleri,proinflamatuvar sitokinler doku hasarının oluşmasına neden olur (30).

MS'da doku hasarının temel özelliği, aksonun kısmen korunduğu ancak myelin kılıfında yıkımla giden demyelinizasyondur. Demyelinizasyon ve gelişen aksonal dejenerasyon, nörolojik disabilitenin temel nedenidir. Sonuç olarak MS, inflamasyon, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyonun olduğu bir hastalıktır (31).

MSS'nde ortaya çıkan demyelinizasyon, değişik derecelerde aksonal hasar ve zamanla gelişen glial skar oluşmasının sonucu özellikle beyaz maddede daha sık görülen, dağınık vaziyette, büyüklükleri milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen plaklar gözlenir. Yeni ortaya çıkan plaklar, devam eden inflamasyona bağlı pembe yada lipid parçalanmasına bağlı sarımsı beyaz renkte, kronik plaklar ise gliozis nedeniyle gri renkte gözlenir. MS plakları histolojik kriterlere göre; akut, kronik aktif, kronik sessiz ve gölge plak olarak sınıflandırılabilir (32).

2.2.5.Tanı

MS hastalığında tanıyı erken dönemde koyabilmek, hastaya uygun tedavinin belirlenmesi ve sonrasında takibi için önemlidir. Ancak MS'in kesin tanısı için bir laboratuvar ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Klinik semptomlar, hastalığın seyri, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması ile MS tanısı konur (33).

2.2.6.Klinik

MS, her hastada farklı klinik başlangıç ve semptomlara sebep olabilir. Bunun sebebi MS'de görülen demiyelinizasyon ve aksonal hasarın, beyin, spinal kord, serebellum veya optik sinir gibi MSS'nin herhangi bir yerinde görülebilmesidir. Ancak hastaların çoğunda semptomlar günler içinde artar ve genellikle 2-6 hafta içerisinde tipik olarak düzelir. Düzelmeye bazen tamamen olabileceği gibi %40 hastada da sekel kalabilir (34).

MS hastalarında MSS'nde oluşan demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan "primer semptomlar" (güçsüzlük, kordinasyon bozukluğu, uyuşukluk, yanma, karıncalanma vs), direk demiyelinazsona bağlı olmayıp hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan "sekonder semptomlar" (hareketsizlik, kontraktür, derin ven trombozu, osteoporoz vs) ve hastalığının günlük yaşam üzerine etkileriyle oluşan "tersiyer semptomlar" (anksiyete bozukluğu, aile-çevre iletişim sorunları vs.) görülebilir (35).

2.2.6.1. Duysal Semptomlar

MS'un genellikle başlangıç semptomlarının büyük bir kısmını oluşturur. Hastaların %52-70'inde hastalığın bir döneminde ortaya çıkabilir. Uyuşukluk, hissizlik, karıncalanma ve yanma hissi olabilir. Bu yakınmalar bir dermatom boyunca olabileceği gibi, bir ya da daha fazla ekstremitayı tutabilir ya da atipik lokalizasyonlarda da olabilir. Daha nadir olarak ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozulabilir. MS'da L'hermitte belirtisi (boynun fleksiyona gelmesi ile ortaya çıkan ekstremiteler boyunca yayılan elektriklenme hissi) oluşabilir. İşitme, tat duyusunda bozulma ve vertigo da olabilmektedir (36).

2.2.6.2. Motor Semptomlar

MS'de ilk belirti olarak motor tutulum hastaların %32-41'de görülür. En sık ekstremitelerde olan güç kaybı görülür. Bu durum çoğunlukla alt ekstremitelerde olur. Derin tendon reflekslerinde artış, babinski pozitifliği, aşil klonusu saptanabilir. Spinal kordda ortaya çıkan plakların sebep olduğu refleks arkındaki kesintilere bağlı derin tendon reflekslerinde azalma gözlenir. MS'da spastik paraparezi de gelişebilir ve hastalarda hareket bozukluklarına sebep olmanın yanı sıra sfinkter ve cinsel fonksiyon bozukluklarına da yol açabilir. Spastisiteye bağlı gelişen kontraktür ve kas atrofileri meydana gelerek sekonder semptomları ortaya çıkarabilir (36).

2.2.6.3. Beyin Sapı Semptomları

MS'de en sık görülen beyin sapı bulguları oküler motor bozukluklarıdır. En sık nistagmus, 6, 3 ve 4. kranial sinirlerin tutulumuna bağlı da diplopi görülür. MS'nin

karakteristik belirtilerinden birisi de özellikle genç hastalarda bilateral de görülen internükleer oftalmoplejidir (36).

2.2.6.4.Serebellar Semptomlar

MS hastalarında serebellar lezyonlar genellikle hastalığın başlangıç aşamasında gözlenmez ancak yaklaşık %50'sinde bu semptomlar ilerleyen aşamalarda görülebilir ve hastaların yaşam kalitesini en çok bozan belirtilere sebep olur. Serebellumda tutulan bölgeye bağlı olarak yürüyüş ataksisi yada ipsilateral ekstremitelerde ataksi şeklinde de ortaya çıkabilir. Tipik serebellar bulgular olan tremor, dizatri, dismetri, disdiadokinezi hastalık seyrinde görülebilir. Serebellar bulgular genellikle kalıcıdır (37).

2.2.6.5.Barsak Semptomları

Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye bağlı ya da kullanılan ilaçlara bağlı (antimuskarinikler, antispastisite ilaçları vs.) ortaya çıkan barsak şikayetleri görülebilir. Ayrıca alt üriner sistem şikayetleri olan hastaların sıvı tüketiminde azaltmasına bağlı olarak da konstipasyon gözlenebilir.

2.2.6.6.Kognitif Semptomlar

Kognitif fonksiyonlarda bozulma %35-60 oranında görülür.MS'li hastaların %50'sinde hafif düzeyde bozulmalar olduğunu göstermiştir. En sık olarak görsel ve işitsel dikkat eksikliği, bilgiyi işleme hızında gecikme, yakın hafıza ve soyutlama problemleri ile karşılaşmaktadır. Bu belirtiler korpus kallosumda incelme, ventriküler sistemde genişleme, gri madde atrofisi gibi göstergeleri olan sürekli devam eden nöron ve akson kaybına sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Kognitif fonksiyon bozuklukları daha çok hastalığın ilerleyen aşamalarında gözlenir (38).

2.2.7.Klinik Alt Tipleri

MS'in klinik seyri hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Hastaların birçoğu atak ve iyileşme dönemleri ile giderken bazıları da ataksız progresyon gösterebilir. MS'un hastalardaki seyrine göre kategorilere ilk kez McAlpine tarafından ayrılmıştır ve günümüzde de kullanılmaktadır.

1) Benign MS : iyi huylu MS olarak isimlendirilen bu tipinde hafif düzeyde motor ve duyuşal semptomları içeren, tam yada tama yakın düzelmenin olduğu ataklar olmakla birlikte, hasta tanı aldıktan uzun süre sonra bile hayat kalitesinde önemli bir bozulma olmadan hayatını devam ettirebilmektedir (39).

2) Relapsing-Remitting Multipl Skleroz : Hastaların %85-90'ında görülen tiptir. Ataklar arasında progresyon izlenmez ve atak sonrası bulgular tamamen düzelebilir veya sekel kalabilir. İlerleyen dönemlerde büyük oranda sekonder progresif forma dönüşür (40).

3) Sekonder progresif MS : Ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası ikincil ilerleyici dönemdir. Atak ve iyileşmeler ile giden bir dönemin ardından atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürüllüğün giderek arttığı tablolardır. Hastaların 10 yıl içerisinde %50'sinde, 25 yıl içerisinde %90-95'inde relapsing-remitting formdan sekonder progresif forma geçiş görülür (41).

4) Primer Progresif MS : Olguların %10-15'i oluşturan bu formda başlangıçtan itibaren atak olmaksızın 1 yıl içerisinde, ara sıra semptomlarda kısmi iyileşmelerin de gözleendiği progresif bir kötüleşme mevcuttur. Diğer MS tiplerinden farklı bir patogeneze sahip olup bilinen mevcut tedavilere de dirençlidir (42).

5) Relapsing Progresif MS : MS'in bu tipi olguların yaklaşık %5'ini oluşturur. Başlangıçtan itibaren Primer Progresif MS'e benzer şekilde progresif fonksiyonel bir kötüleşme mevcuttur. Mortalite oranı en yüksek klinik tiptir (43).

2.2.8.Tedavi

MS'de etyoloji ve prognoz oldukça karışık olduğu için tedavisi de zordur. MS hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık seyri sırasında görülen ve atak olarak adlandırılan akut/subakut nörolojik kötüleşme epizodları olur. Ataklar özellikle hastalığın erken dönemlerinde tam veya tama yakın düzelme gösterirken, hastalık ilerledikçe ataklar sonrası düzelme giderek azalmaya ve kalıcı defisitler ortaya çıkmaya başlar. MS'de tedavi iki temel üzerinedir. Bunlar hastalığın atak dönemlerinde alevlenmesini baskılamak ve atak sıklığını ve kalıcı defisitlerin gelişimini de koruyucu tedavilerle azaltmayı sağlamaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde MS tedavisine yeni tedavi seçenekleri eklenmiş ve eklenmeye de devam etmektedir.

2.2.8.1.Atak Tedavisi

MS hastalığında atak; inflamatuvar ve demyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni nörolojik semptomların görüldüğü, progresif kötüleşme dönemi olarak tanımlanır. Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve MS atağını taklit edebilecek diğer nedenler dışlanmalıdır. Akut atak tedavisinde ilk sırada kortikostreoidler yer almaktadır. Steroidlerin kullanımı 1970 yılına kadar uzanmaktadır. Metilprednizolon, KBB'ni geçebilen doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun sentetik halidir. MS akut atak tedavisinde intravenöz (iv) ve oral yollardan kullanılmıştır. İV uygulama MSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşım sağlarken oral uygulamada ilk geçiş etkisi nedeniyle emilimde azalma saptanabilir. Metilprednizolon orta etki süreli glukokortikoidtir ve dolaşımında 12-36 saat kalır. Ayrıca çeşitli steroid uygulama protokolleri bulunmaktadır. MS tedavisinde farklı protokoller olsa da genel olarak 500-1000 mg /gün iv uygulama 5-10 gün süreyle verilmektedir. Adrenokortikotropik hormon da MS hastalarında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ACTH'ın MS ataklarında etkinliğinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir (44).

Bu alışmalarda ACTH intramusküler yolla ve 3-8 haftalık sürelerde azaltılarak kesilmiştir. ACTH ve Metilprednizolon tedavisine yanıt alınamayan hastalarda plazmaferez kullanımı da mevcuttur (44).

İntravenöz immünglobulinlerin atak ve nüks sayısını azaltmada faydalı olabileceği öne sürölmüştür. Ancak, ideal bir dozun tam olarak ortaya konulamamış olması, tedaviye yanıtlar kadar tedavi protokollerinde çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermesi ve hastalık etkinliği ile progresyon üzerine etkisi tartışmalı olmaya devam etmesi gibi nedenlerden dolayı MS hastalığının akut atak tedavisinde etkinliği ve kullanımı sonderece sınırlı kalmaktadır (45).

2.2.8.2.Uzun Dönem Tedavisi

MS'in ilerlemesi/seyri üzerinde etkili olan uzun dönem tedaviler iki ana başlık altında toplanmaktadır.

2.2.8.2.1.İmmunmodölatör Tedaviler

İmmunmodölatör tedaviler hastalığın seyrini yavaşlatan ve ortaya çıkan defisitleri geciktiren tedavilerdir. Bunlar; interferonlar (İnterferon β -1a, İnterferon β -1b), glatiramer asetat, natalizumab, fingolimod'dur. Bu tedavileri alanlarda en sık rastlanan yan etki ateş, titreme, miyalji ve baş ağrısı ile giden grip benzeri semptomdur. Genellikle 24 saatten kısa süren bu durum hastaların yaklaşık olarak yarısında görölebilir. Enjeksiyon öncesi ve sonrası parasetamol, ibuprofen türü ilaçların kullanımı bu yan etkilerin görölme sıklığını azaltır. Bunu dışında tiroid fonksiyonlarında bozulma karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme depresyon çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi nonspesifik semptomlar da gözlenebilir (46).

2.2.8.2.2.İmmunsupresif Tedaviler

İmmunsupresif tedavi seçenekleri; mitoxantrone, siklofosamid, azatiyoprin, metotreksat'tır. İmmunmodölatör ilaçların kullanıma girmesi ile birlikte bu ilaçların kullanım giderek azalmıştır. Hem immunsupresif hem de immunmodölatör ilaçların

kullanım ile atak sıklığı, atak şiddeti, Magnetik Rezonans görüntüleme de lezyon sayısını ortalama %28-35 oranında azaltıldığı bilinmektedir. Öte yandan hastalık aktivitesini belirleyici kriterlerin net olarak ortaya konmaması nedeniyle hangi ajanın seçileceği halen önemli bir tartışma konusudur (47).

2.2.8.2.3.Semptomatik Tedavi

MS hastalarında karşılaşılan spastisite tedavisinde; baklofen, tizanidine, dantrolen, botulinum toksin, diazepam, yorgunluk tedavisinde; amantadin, pemolin, selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI), metilfenidat, modafinil, MS ile ilişkili ağrı tedavisinde; karbamezapin, amitriptilin, benzodiazepinler, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, baklofen, psikoterapiseksüel disfonksiyon tedavisinde; papaverin, sildenafil, lumbrikanlar, vertigo tedavisinde; ondansetron, pirasetam, tremor tedavisinde; pirimidon, karbamezapin, gabapentin konstipasyon tedavisinde; diyet tedavisi, laksatifler, depresyon tedavisinde; antidepresanlar, ısı ve egzersiz duyarlılığında ise 4-aminopiridingibi tedavi yöntemleri kullanılır (48).

2.3.İŞEME FİZYOLOJİSİ

Mesane kontrolünün anatomik merkezi ponsun tegmentum kısmındadır. Bu bölge beynin frontal lobunda yer alan kortikal seviyenin etkisi altındadır. İşeme merkezinin primer fonksiyonu detrüör kasına inhibitör sinyaller göndererek kasılmasını engellemek ve istenen miksiyon zamanına kadar idrar depolanmasını sağlamaktır. Pontin merkez cevap olarak mesane kontraksiyonunu inhibe eder veya kontraksiyona izin verir. Bunun neticesinde idrar boşaltılır yada depolanmaya devam edilir. Bunun merkezi de spinal kordun S₂-S₄ parasempatik bölgesidir. MSS' de suprasakral, sakral ve intrakraniyal plaklar çeşitli tipte alt üriner sistem semptomlarına sebep olabilir (49).

Mesane adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilir. Mesane boşaltımında parasempatik sistem esas sorumlu sistem, asetilkolin ana nörotransmitterdir. Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır, purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler (50).

2.3.1.1.Adrenerjik Yollar:

α 1-adrenoreseptörlerin (α 1A ve α 1D) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar ve detrüör aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde α -adrenoreseptör yoğunluğunda bir artış olduğu gösterilmesine rağmen bazı araştırmacılar bu artışın olmadığını bildirmişlerdir. İnsan detrüör kasında β 1, β 2 ve β 3 olmak üzere 3 tip β adrenoreseptör gösterilmiştir. Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme β 3 adrenoreseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir. β 3 adrenoreseptörlerin, insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörler olduğu düşünülmektedir. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında β adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederek cAMP artırırlar. cAMP protein kinaz A'yı aktive ederek detrüör kasında gevşemeye yol açar (50,51)

2.3.1.2.Kolinerjik yollar: Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 olmak üzere 5 tip muskarinik reseptör bulunur. En fazla M_2 , daha sonra M_3 reseptörler sık görülür. İnsan mesanesinde $M_2:M_3$ oranı 3:1'dir. Her ne kadar M_2 reseptörsayısı M_3 reseptör sayısından fazla olsa da M_3 reseptörleri mesanenin kasılmasında daha önemlidir. Mesanedeki muskarinik reseptörler ürotelyumda, detrüör kasında ve parasempatik / sempatik sinir uçlarında tespit edilmiştir (50).

2.3.1.3.Diğer yollar (Non-adrenerjik non-kolinerjik yollar):

Detrüör aşırı aktiviteli hastalarda atropin direnci görülmesi ile birlikte aşırı aktif mesane patofizyolojisindeki diğer mekanizmaların rolü tartışılmaya başlanmıştır. Bilindiği gibi atropin elektriksel kasılmaların %95'ten fazlasını inhibe eder, bu da %5 civarında başka mekanizmaların rolü olduğunu göstermektedir (51).

a) Nitrik Oksit (NO)

Mesanenin gevşemesinde doğrudan bir etkisi olmamasına rağmen parasempatik aktivasyonu inhibe ederek sempatik aktivitedeki uyarıya ikincil olarak protein kinaz G yoluyla detrüör kasında kalsiyum duyarlı kontraktıl elementlerin desentizasyonu ile mesane gevşemesine neden olur (52). Yapılan araştırmalar sonucunda %5 civarında yukarıda bahsedilenlerden hariç başka mekanizmaların da varlığına işaret etmektedir (50).

b) Purinerjik sistem ve ATP

ATP salınımı detrüör kasının mekanik olarak gerilmesi ve elektriksel uyarıyla uyarılması ile salınarak işemenin başlatılmasında rol alır. ATP purinerjik reseptörler ($P2X$ ve $P2Y$) üzerinden etki eder. Anormal purinerjik ileti aşırı aktif mesanenin oluşmasında rol oynayabilir (53).

c) Histamin ve Serotonin

Histamin detrüör kasındaki $H-1$ reseptörleri, serotonin ise $5-HT_2$ reseptörleri aracılığıyla mesanenin kasılmasında etkilidir. $5-HT_2$ reseptörlerinin uyarılması ise ya direkt olarak mesane düz kasına etki ile ya da mesanedeki

otonomik innervasyon yoluyla indirekt etki göstererek kontraksiyona neden olur (53).

Yukarıda açıklanan tüm bu yollarla birlikte afferent sinyallere yol açan çeşitli reseptörler mevcuttur. Bunlar ürotelyum hücreleri ve lamina propria bölgesinde yer alan duyuşal afferent sinir liflerindeki vanilloid reseptörleri (TRPV1), lamina propria bölgesinde yerleşmiş olan interstisyel hücreler üzerindeki pürinerjik (P2Y6) ve c-kit reseptörleri, detrüşör kas lifleri arasında yer alan duyuşal sinir lifleri üzerinde yer alan vanilloid (TRPV4, TRPA1, TRPM8), nörokinin (NK1,2), sinir büyüme faktörü (NGF-R) reseptörleri, prostaglandinler (PGE2), kannabinoid reseptörleri, rho-kinaz yolağı ve fosfodieasteraz sistemidir (54).

İşeme fizyolojisi hem idrarın mesane içerisinde depolanmasını hem de vücut dışına atılmasını içeren birbiri içine geçmiş iki ana süreçten oluşur.

2.3.2.1. Dolum/Depolama Fazı

Böbreklerden süzölüp üreterler aracılığıyla mesaneye gelen idrarın dolduğı ve depolandığı fazdır. Bunun sağlanabilmesi için;

- 1) Mesane içi basıncının artan idrar volümüne karşı düşük tutulması (kompliyansın sağlanması),
- 2) İnternal ve eksternal sfinkterlerin basınç değışimlerine rağmen kapalı olması,
- 3) Mesane içerisinde istemsiz detrüşör kontraksiyonlarının olmaması gerekir.

Dolum sırasında mesane uyumu; mesane duvarının elastik ve viskoelastik özelliklerine ve parasempatik uyarının kesilmesine bağıli aktif olmayan bir olaydır. Sempatik sistemi oluşturan yapılar; düz sfinkter üzerindeki basıncı artırıp çıkım rezistansını arttırarak, parasempatik gangliondaki inhibitör bir etki sayesinde mesane kontraktilesini inhibe ederek ve mesane düz kası kasılmasını engelleyerek depolamaya yardımcı olur (55).

2.3.2.2.Boşaltım/İşeme Fazı

Mesanedeki idrarın dışarı atılarak boşaltıldığı fazdır.Mesane boşaltımında parasempatik sistem esas sorumlu sistem, asetilkolin ana nörotransmitterdir. Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır, purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler.

Boşaltım fazının sağlanabilmesi için;

- 1) Detrüsörün uygun şiddette ve sürekli kasılması,
- 2) İnternal ve eksternal sfinkterin direncinin uygun zamanda azalması,
- 3) Mesane çıkım obstrüksiyonunun olmaması gerekir.

Boşaltım istemli ya da istemsiz olabilir ve spinal somatik ve sempatik reflekslerin inhibisyonu ve vezikal parasempatik yolların aktivasyonunu gerektirir. Başlangıçta sadece somatik ve sempatik spinal reflekslerin inaktive olmasıyla değil, ayrıca parasempatik stimülasyon ve mesane düz kasının kendi başına kontraksiyonunun etkisiyle salınan gevşetici bir faktörün (nitrik oksit) aracılığıyla çıkım kasında bir gevşeme oluşur. Mesane tabanı ve proksimal üretranın hunileşmesiyle, mesane düz kas kasının parasempatik sistem yardımı ile oluşan kontraksiyonu meydana gelir ve anatomik yada fizyolojik bir obstrüksiyon yoksa mesanede tam ve uygun zamanlı bir boşalma gerçekleşir. İşemenin sonunda üretra retrograd olarak kapanır (55).

2.3.3.Uluslararası Kontinans Derneği (ICS-2002)'e Göre İşeme Bozuklukları

Depolama Fazı

I. Mesane Fonksiyonu

A. Detrüsör Aktivitesi

- a. Normal ya da stabil
- b. Aşırı aktif (Nörojenik ya da İdiopatik)

B. Mesane Duyusu

- a. Normal
- b. Artmış ya da Hipersensitif
- c. Azalmış ya da Hiposensitif
- d. Yok

C. Mesane Kapasitesi

- a. Normal
- b. Yüksek
- c. Düşük

D. Kompliyans

- a. Normal
- b. Yüksek
- c. Düşük

II. Üretral Fonksiyon

- a. Normal
- b. Yetersiz

Boşaltım Fazı

I. Mesane Fonksiyonu

A. Detrüzör Aktivitesi

- a. Normal
- b. Azalmış
- c. Kasılmayan (Akontraktil)

II. Üretral Fonksiyon

A. Normal

B. Anormal

- a. Mesane çıkım obstruksiyonu
- b. Disfonksiyonel işeme
- c. Detrüsör sfinkter dissinerjisi (DSD)
- d. Gevşemeyen üretral sfinkter obstruksiyonu

2.4.AŞIRI AKTİF MESANE

Mesanenin fonksiyonu, idrarı düşük basınçta depolamak ve depolanan idrarı isteğe bağlı olarak kontrollü bir şekilde boşaltmaktır. Depolama ve boşaltma işlemi santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin mesane ile etkin uyumunu gerektirmektedir. Çizgili kaslardan oluşan dış sfinkter idrarın mesanede tutulmasını sağlar. Depolama sırasında sadece bu sfinkterin kasılıp kapanması değil, aynı zamanda mesane kasının gevşemesi ve gevşek halde kalarak içindeki idrarı sıkıştırmaması önemlidir. Mesane, mesane boynu, dış sfinkter ve bu kasları uyaran sinir sisteminin son derece uyumlu bir şekilde çalışması mesanenin idrarı depolamasında ve idrarı istenildiği zaman boşaltmasında önemlidir. Mesane depolanırken, sinir lifleri gerekli mesajları mesaneden beyine ve sonrasında da beyinden gelen, mesanenin gevşemesi ve dış sfinkterin kasılması emirlerini, mesaneye iletir. İşeme sırasında ise yine bu sinir lifleri beyinden gelen, sfinkterin gevşemesi ve uyumlu bir şekilde mesane kasının kasılması için, emirleri mesaneye iletmektedir.

2.4.1.Tanım

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneğinin (International Continence Society-ICS) yaptığı tanıma göre sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği, beraberinde idrar kaçırmanın da olabildiği sıkışma hissi ile karakterli bir rahatsızlık olarak tanımlanmış ve kişide bu rahatsızlığa yol açabilecek bir enfeksiyon ya da patolojik herhangi bir faktörün olmaması olarak belirtilmiştir. Detrüsör aşırı aktivitesi ise mesanenin dolum fazında istemsiz detrüsör kontraksiyonlarının ürodinamik olarak belirlendiği durum olarak tanımlanmıştır. Detrüsör aşırı aktivitesi ilgili nörolojik bir hastalık olduğunda nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi olarak tanımlanmış, eskiden kullanılan detrüsör hiperrefleksisi tanımı ise terk edilmiştir. Herhangi bir tanımlanmış sebebin bulunamaması ise idiopatik detrüsör aşırı aktivitesidir (66). Bu sendroma verilen diğer isimler “sıkışma sendromu” olarak belirtilmiştir. AAM’nin temel belirtisi olarak kabul edilen “urgency” olarak belirtilen

ani sıkışma hissi ICS'e göre "geciktirilmesi zor, ani ve zorlayıcı idrar yapma arzusu" olarak tanımlanmıştır. Nokturi, gece bir veya daha fazla kez idrar yapmak arzusu ile uykudan uyanarak idrar çıkmayı tariflerken, sık idrar günde 8 veya daha fazla idrara çıkmayı tanımlamaktadır. Sıkışma tipi idrar kaçırmaya ise sıkışma hissini takiben görülen idrar kaçırmayı ifade etmektedir (56).

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından yapılan AAM tanımı ile etkilenen hasta grubunda ürodinamik çalışmaların gerekliliğinin ortadan kalktığı ve tanının diğer faktörleri dışlama yöntemine dayandığı görülmektedir. AAM tanısı için ürodinamik çalışmaların her hasta grubunda gerekli görülmemesinin nedeni, sistometri yapılan hastalarda izlenen yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarıdır. Herhangi bir şikayeti olmayan normal bireylerde dahi ambulatuvar ürodinamide yüksek oranda detrusör aşırı aktivitesinin görülebmesidir. Diğer taraftan AAM semptomları bulunan hastaların yaklaşık yarısında normal sistometrik bulguların saptanabilmesidir (57).

2.4.2. Patofizyoloji

Aşırı aktif mesane sendromunun patofizyolojisi yapılan tüm araştırmalara rağmen hala netleştirilememiştir. Ancak, detrusör kasının işlevinin değişmesi (myojenik), periferik duyu sinirleri ve periferik motor sinirlerin (nörojenik) bu sendromun oluşmasında rol oynadıkları bildirilmektedir. Miyojenik teoriye göre detrusör kasının uyarılabilme yeteneği artmıştır. Birçok dokuda hücreler arası bağlantıları sağlayan ve kas hücresinde oluşan lokal aksiyon potansiyelinin diğer hücrelere aktarılmasını sağlayan "gap junction" türü bağlantılar normal mesane hücreleri arasında bulunmamaktadır. Ancak detrusör aşırı aktivitesi tespit edilen hastaların mesanelerinden yapılan biyopsilerin elektron mikroskopisi ile incelemeleri sonucunda "gap junction" türü bağlantılar saptanmıştır. Mesanede oluşan lokal bir uyarılmanın bu bağlantılar aracılığıyla diğer kas liflerini de uyararak tam bir detrusör kontraksiyonuna neden olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca mesane kas hücresinin uyarılma eşliğinin artması non-kolinerjik, non-adrenerjik yeni reseptörlerin aktive olması, ürotelyal geçirgenliğin artması sonucu hücreler arasında

potasyum geçişine izin vermesi de mesane kas hücrelerinin uyarılmasına yol açabileceği düşünülmektedir (58). Nörolojik hastalıklar (Multiple Skleroz, serebrovasküler olaylar, Parkinson hastalığı vs) nörojenik detrusör aşırı aktivitesine neden olmaktadır. Mesanenin duyusunu taşıyan miyelinli A-delta ve miyelinsiz C-afferent lifleridir. C-afferent liflerin uyarılması nörojenik teorilerden en sık üzerinde durulan teorilerden biridir (59). Genel anlamda bakıldığında AAM'nin, mesanenin dolumu veya boşaltılması sırasında detrusör kasında inhibisyon kaybı veya eksitasyon mekanizmalarındaki artıştan kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (60,61).

2.4.3.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

AAM'nin epidemiyolojisini değerlendiren çalışmalara bakıldığında Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda AAM prevelansının yaklaşık 1/3'lük kısmında sıkışma tip idrar kaçırmanın bulunduğu ve erkek ile kadınlarda yaklaşık aynı oranlarda ve her iki cinsiyette de yaşla beraber artan bir sıklıkla (%16-17) görüldüğü bildirilmiştir (67). AAM'nin yaşlanma, kadın olmak ve psikosomatik bozukluklar olmak üzere bilinen 3 risk faktörü mevcuttur. Yaşlanma ile genel olarak AÜSS'nin arttığı aynı şekilde AAM'nin görülme sıklığının da yaşla arttığı bilinmektedir. Yaşlanma ile birlikte artan ateroskleroza bağlı pelvik iskemi, hiperlipidemi, sub-klinik serebrovasküler veya diğer nörolojik hastalıklar gibi hastalıkların rol oynayabileceği düşünülmektedir (62). AAM'nin her iki cinste de benzer oranlar da görülmesine rağmen sadece idrar kaçırma dikkate alındığında kadınlarda daha sık görüldüğü bunun da kadında üreterovezikal ve sfinkterik yapının farklı olması, vajinal doğum travmaları, pelvik taban gevşemesi veya hormonal faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. AAM'li hastalarda bazı psikiyatrik bozuklukların mesane ile ilgili semptomlardan bağımsız olarak yüksek bulunduğu ayrıca depresyonla AAM arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (63).

2.5.MULTİPLE SKLEROZ'A BAĞLI GELİŞEN NÖROJENİK AŞIRI AKTİF MESANE

MS hastalarında etkilenen sistemlerden biri de sosyal, cinsel ve psikolojik yaşantısını etkileyerek yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan üriner sistemdeki değişikliklerdir. Hastalığın başlangıç aşamasında daha az görülse de seyri sırasında %52- 97 oranında üriner semptomlar gözlenebilir (1). Üst üriner sistem tutulumu sıklığı değişmekle birlikte yapılan bir derlemede %12 olduğu gösterilmiştir (2). Hastalarda daha sık olmak üzere depolama semptomları (sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi, sıkışma tipi idrar kaçırma, gece idrara çıkma) (%37-99), boşaltma semptomları (idrara yapamama, başlatmada zorluk, tam boşaltamama hissi, zayıf idrar akımı) (%51-59) veya miks tipte semptomlar (%34-79) görülmektedir (2). MS'li hastalarda yapılan ürodinamide en sık saptanan bulgu ortalama %65 (%34-99) ile detrüör aşırı aktivitesidir. Detrüör hipoaktivitesi görülme sıklığı ortalama yaklaşık olarak %25 (%0-40) olarak görülürken, detrüör sfinkter dissinerjisi görülme sıklığı %35 (%5-83)'dir (2).

2.5.1.Tanı

MS hastalarında ayrıntılı genel ve spesifik anamnez alınması gereklidir. Normal sistemik ve ürolojik muayeneye ek olarak kadınlarda pelvik muayene ve her iki cinste temel nörolojik muayeneler mutlaka yapılmalıdır. Üriner sistem bağırsaklar, cinsel ve nörolojik fonksiyonun geçmiş ve şimdiki semptomları ve bozuklukları ayrıntılı incelenmelidir. Daha ileri inceleme gerektiren uyarıcı bulgu ve semptomlara (ağrı, enfeksiyon, ateş, hematüri vs.) özellikle dikkat edilmelidir. Fizik muayene sırasında nörolojik durum olabildiğince tam olarak tanımlanmalıdır. Ürogenital bölgedeki tüm duyarlar ve refleksler, anal sfinkter ve pelvik taban fonksiyonlarının ayrıntılı muayenelerini de kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Mesane günlükleri nöroürolojik bozuklukları olan hastalarda değerli bir tanı aracı olarak kabul edilir. Mesane günlüğü en az üç gün süreyle kaydedilmelidir. Hastanın aldığı sıvı miktarı bazı semptomların anlaşılmasında önemlidir. Bazı hastalarda semptomlar aşırı ve uygunsuz sıvı (örneğin kafeinli içecekler, kola vs.) alımına bağlı iken, bazılarında

özellikle depolama semptomları nedeniyle karşılaşılan sıvı kısıtlamasına gidilmekte ve bu da aynı zamanda beraberinde konstipasyon gibi barsak sorunları ya da dehidratasyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalara sebep olabilmektedir. Bu da ancak uygun ve tam bir mesane günlüğü ile anlaşılabilir. İşeyebilen hastalarda üroflowmetri ve işeme sonrası rezidü idrar miktarının ölçümü en az iki veya üç kez tekrarlanmalıdır. Rezidü idrar üriner sistemde enfeksiyona yol açabilmesi ve mesane içerisinde uyarıya yol açarak istemsiz kontraksiyonları predispoze etmesi yönünden önemlidir. Ölçümler mesaneye işeme sonrası konulacak bir kateter ile veya ultrason ile yapılabilir (64).

İnvaziv ürodinamik çalışmalar nöroürolojik bozuklukların tipini belirlemek, tedavisini planlamak için zorunlu değerlendirme araçlarıdır. Videoürodinamik çalışma dolun sistometri ve basınç akım çalışmalarını radyolojik görüntüleme ile kombine edilerek yapılmaktadır. Güncel olarak videoürodinamik testler nöroürolojik bozuklukların değerlendirilmesinde en kapsamlı bilgiyi sağlamaktadır.

Ürodinamik inceleme özellikle semptomlara yönelik değerlendirmede önemlidir. Nörolojik hastalıklara bağlı geliştiği düşünülen alt üriner sistem semptomları olan hastalarda gerek uygun tedavinin planlanmasında gerekse tedaviye yanıtı değerlendirmede ürolojik testler önemli rol oynar. Dolun sistometri, üroflowmetri, basınç akım çalışmaları, basınç akım çalışması, üretral basınç profili, elektromyografi ve video ürodinamik çalışma bölümleri olan ürodinamik inceleme altüriner sistemin dinamik olarak incelenmesini ve üst üriner sistem hakkında da etkilenmeyi ön görmeyi sağlayan bir tetkiktir. MS'da alt üriner sistem semptomları olan hastaların %1-34'ünde yapılan ürodinamik incelemelerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamaktadır (2). Ayrıca yapılan takipler sırasında hastaların yaklaşık %55'inde ise ürodinamik bulgular hastalığın seyriyle birlikte değişiklik göstermektedir (65).

2.5.2.Tedavi

Genel olarak nöroürolojik semptomları tedavi ederken primer amaçlar ve öncelikler;

- 1) Üst üriner sistemin korunması
- 2) Üriner kontinansın iyileştirilmesi
- 3) Alt üriner sistem fonksiyonunun restorasyonu
- 4) Hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir.

Bu tedaviler planlanırken hastanın engellilik durumu, maliyet-etkinlik, teknik güçlükler ve muhtemel komplikasyonlar da göz önüne alınmalıdır.

Konservatif tedavi yöntemleri NAAM tedavisinde günümüzde ilk basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (66). Hastalara kontinans konusunda yeni alışkanlıklar ve beceriler kazandırmayı hedefleyen konservatif tedaviler, yaşam tarzı değişikliklerini, işeme programlarını, mesane ve pelvik taban kas eğitimini veya rehabilitasyonunu kapsamaktadır.

2.5.2.1.Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2.5.2.1.1.Diyet Alışkanlıkları

Günlük diyet alışkanlıklarının düzenlenmesi NAAM semptomları azaltılabilir.

a) Sıvı Alımının Düzenlenmesi

Yetersiz sıvı alımı veya sıvı kısıtlaması, idrar konsantrasyonunun artmasına ve mesane mukozasını uyararak sıkışma, sık idrara çıkmaya neden olabilir Günlük sıvı alımı en az 1500 ml olarak tavsiye edilmektedir (67,68). NAAM hastalar uygun, yeterli ve düzenli sıvı almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

b) Mesane İrritanlarının Etkisi

Yiyecek, içecek ve bazı ilaçların içerisinde bulunan kafein, detrüsör üzerine uyarıcı etkisi ile detrüsör basıncını arttırarak AÜSS'nı etkilediği bilinmektedir (69).

EAU kılavuzlarında kafein tüketiminin azaltılmasının sıkışma ve sık idrara çıkma gibi semptomları azaltacağından önerilmektedir (67).

Alkolün sahip olduğu diüretik etki sık idrara çıkma ve noktüriye neden olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, yapay tatlandırıcıların (aspartam vs.) ve bazı yiyeceklerin (aşırı baharatlı gıdalar, turunçgiller, domates vs.) diyetten çıkarılmasının AAM semptomlarının düzeltilmesinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (70).

2.5.2.1.2.Obezite

Obezitenin idrar kaçırma bir risk faktörü olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (83). Kilo verme, AAM'li ve idrar kaçırması olan obez kadınlar için kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. %5'in üzerinde bir kilo kaybının üriner inkontinansı düzelttiği bildirilmiştir (67).

2.5.2.1.3.Sigara

Sigaranın bırakılması genel sağlık açısından çok önemli olmasıyla birlikte şiddetli üriner inkontinansla faydalı olabileceğine ait bazı çalışmalar bulunmasına rağmen hafif orta şiddetli inkontinansda yeterli bulgular mevcut değildir (67).

2.5.2.1.4.Bağırsak Düzeni

Kabızlığı olan ve defekasyon esnasında zorlanma ile kadınlarda AÜSS arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur. Bu ilişki, pelvik tabanda konstipasyonla indüklenen progresif nöropatiye bağlanmıştır. Bu veriler ışığında konstipasyonun AAM konservatif tedavisinin bir parçası olması gerektiği ve multimodal tedavilere gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır (67,72).

Mesane boşaltılmasına yardımcı olan valsalva ve crede's manevraları bazı hastalarda önerilmekte ise de uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle tercih edilmemektedir (73).

Mesane kateterizasyonu MS hastalarında rezidü idrar varlığının tedavisinde önemli bir yere sahiptir. İşeme sonrası rezidü saptanan veya hipoaktif nörojenik mesanesi olan hastalarda endikedir. Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gerek sosyal yaşama uyumu gerekse enfeksiyon ve üriner sistem hasarı riskinin daha az olması

nedeniyle daimi kalıcı kateterizasyon yöntemlerine göre daha çok tercih edilmektedir. TAK yapamayacak durumda olan hastalarda diğer kateterizasyon yöntemleri de denenebilir (74).

2.5.2.1.5.İşeme Programları

Programlanmış işeme ve alışkanlık eğitimini içeren işeme programları için sistematik bildiriler yayınlamıştır (75,76). Bu işeme programlarının her biri, işeme sırasında aile fertlerine veya profesyonel bakım hizmeti verenlere ihtiyaç duyma olarak tanımlanan, bakım hizmeti bağımlı programlardır.

a) Bağımlı Programlanmış İşeme Programları

Bu program programlanmış zamanlarda tuvalete gidilmesini sağlayan, basit bir başlangıç yaklaşımıdır. Hasta önceden planlanmış bir programa göre tuvalete giderse, idrar kaçırmaya görüleceği anda mesane boş olacaktır.

b) Alışkanlık Eğitimi

Alışkanlık eğitimi, kişinin kesin bir programa göre işemeyi gerçekleştirmesidir. Uyanık olunan saatlerde işeme isteği olsun veya olmasın belirlenen kesin zamanlarda (örneğin kesin şekilde her iki saatte bir) tuvalete gidilir.

c) Bağımsız Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi, hasta tarafından işeme eyleminin öğrenilmesini içeren bir eğitim programıdır. Mesane eğitimi hastaların sıkışma hissine karşı direnmelerini, idrar yapmayı ertelemelerini ve bir sıkışma hissine karşı cevap olarak değil de saatlere göre idrar yapmalarını gerektirir. Bu programının amacı; sıkışmayı kontrol ederek ve işeme sıklığını azaltarak AAM'i azaltmak, mesane kapasitesini arttırmak, kaçırmayı engellemektir. Mesane eğitim programında hastalara yapması gereken eylemler öğretilir. Bu eylemler şöyle özetlenebilir;

“Tuvalete gitme ihtiyacı hissettiğinizde saatinize bakınız. Eğer son tuvalete gidişinizin üzerinden 2 saatten fazla bir süre geçmişse idrarınızı yapınız. Ancak bu süre 2 saatten daha az ise şu üç şeyi yapınız: A. Oturun. (Çünkü ayakta olduğunuzda mesanedeki ağırlıkla ilgili sinirler idrar yapma isteğini arttırmaktadır.) B. Pelvik taban kaslarınızı kasın. (Çünkü mesaneden kaçacak bir damla idrar bile otomatik refleks olarak idrar yapma işlemini başlatacaktır. Dolayısıyla bu kaçağı olduğu yerde kıstırmalısınız.) C. 2 dakikalık bir süre için tuvalete gitmeyeceğinize dair beyninize mesaj yollayın. (Odaklanmış bir konsantrasyon ile bu mesajın gücünü arttırabilirsiniz.) 2 dakika boyunca pelvik taban kaslarınızı kasarak sessizce oturun ve 2 dakikanın sonunda yine kaslarınızı kasarak ayağa kalkın. Ardından acele etmeden tuvalete gidin. Muhtemelen artık tuvalete gitme ihtiyacınız ortadan kalkmış olacaktır. Çünkü mesane istemsiz kasılmaları kas spazmı gibidir ve 1-2 dakika içerisinde kaybolur. İdrar kaçırmaya neden olan bu spazmlardır.”

2.5.2.1.6.Pelvik Kas Rehabilitasyonu

a) Pelvik Kas Egzersizleri

Arnold Kegel levator ani kası ile ilgili bir kasılma programı uygulayarak ilk kez pelvik kas egzersizlerini tanımlamıştır. Bu egzersizlerin amacı üretral sfinkter ve detrusör kasının desteğini arttırarak idrar kaçırmayı engellemektir. Bu kasın devamlı, düşük yoğunluktaki kasılmaları genel bir destek ve üretral kapanma basıncının devam ettirilmesini sağlar.

b) Elektiriksel Stimülasyon (Yüzeyel Elektrot)

Yüzeyel elektrotlarla elektiriksel stimülasyon vaginal, anal, perine ya da suprapubik bölge derisi üzerinden uygulanabilir. Stimülasyonun süreleri ve uygulanış şekilleri çalışmalarda farklılıklar gösterse üriner inkontinansın düzeltilmesinde antimuskarinik ilaçlardan daha etkili olmadıkları bildirilmektedir (67).

2.5.2.2.Oral Medikal Tedaviler

2.5.2.2.1.Antimuskarinik (Antikolinerjik) İlaçlar

Farmakoterapide amaç; detrüsr aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini arttırmaktır. İlaç tedavileri içerisinde en önemli ajanlar antimuskariniklerdir. İnsan mesane düz kasında muskarinik reseptörlerin M_2 (%70-80) ve M_3 (%20-30) alt tipleri tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin yalnızca motor (efferent) aktiviteleri olmadığı, aynı zamanda duysal (afferent) olarak da mesane kontraktilesinde rol oynadıkları bildirilmiştir. Mesane içerisinde her ne kadar M_2 reseptörler daha yoğun olarak bulunsada asıl etkiden sorumlu olan M_3 reseptörlerdir (77).

Antimuskarinik ilaçlar AAM tedavisinde en sık kullanılan medikal tedavi seçeneğidir. İlk kullanılmaya başlayan antimuskarinikler propantelin, flavoksat, methanthelin, emepronium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinin'dir. Günümüzde kullanılan antikolinerjik ilaçların seçiminde mesane üzerine etkinliğinden çok yan etki profillerindeki farklılıklar ön plana çıkmaktadır. Yan etkiler arasında; ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi ürtiker, akomodasyon paralizisi ve SSS ile ilgili etkiler sayılabilir. En sık görülen ve ilaç bırakmadan en çok sorumlu yan etki ise ağız kuruluğudur (78).

Hiyosiyamin sık idrara gitme ve sıkışma hissini azaltır ancak sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Propantelinin etkisi için yüksek ilaç dozu gerektirmesi, yarı ömrünün kısa olması nedeniyle az kullanım alanı bulmuştur. Yeni kuşak antimuskarinik ilaçlar her geçen gün geliştirilmekle birlikte Oksibutinin, Tolterodin, Trospium, Propiverin, Darifenasin, Solifenasin ve Fesoterodin günümüzde kullanılmaktadır. Genel olarak antimuskarinikler tersiyer ve kuarterner aminler olmak üzere 2'ye ayrılır. Tersiyer aminler, lipofiliktir, iyi emilirler ve santral sinir sistemi (SSS)'ne geçebilirler. Kuarterner aminler (Trospium) iyi emilmezler, SSS'ne geçmeleri sınırlıdır, SSS yan etkileri daha az rapor edilmiştir. Çoğu karaciğerde P450 enzim sistemiyle elimine edilirler. Ancak Trospium renal tubullerden sekresyona uğrar. Genel olarak organ selektivitesi yetersizdir.

Mesanein dolum fazında parasempatik aktivite olmamasına rağmen, antikolinergikler temel olarak mesanein dolum fazında etkilidirler. İlk idrar hissini geciktirir istenmeyen mesane kasılmalarının sıklığını ve sıkışma hissini azaltıp fonksiyonel kapasiteyi artırır. Kompetitif antagonist oldukları için işeme anında meydana gelen aşırı asetilkolin salınımı nedeniyle bu anda etkileri zayıflar ve işemeyi etkilemezler. Dar açılı glokomu, idrar retansiyonu ya da detrusör yetmezliği, intestinal obstruksiyonu, Myastenia gravis ve aritmileri olan hastalarda kontrendikedir. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kaşıntı, konstipasyon, baş ağrısı, bulanık görmedir. Bu yan etkiler antikolinergiklerin tüm vücutta dağılım gösteren muskarinik reseptörlere olan affinitelerinden kaynaklanmaktadır. Ağız kuruluğu %4-70 gibi geniş bir oranda görülür ve parotis bezindeki M3 reseptörlerin etkilemesi nedeniyle ortaya çıkar. Darifenasin, fesoterodin, solifenasin ve tolterodinin artan dozları ile ağız kuruluğu artarken oksibutin ve propiverinin artan dozları ile artmaz. Antikolinergiklerin kalp hızı ve QT üzerine etkileri nedeniyle yaşlı popülasyonda kullanımında dikkat edilmelidir. Muskarinik reseptörlerin tüm alt grupları beyinde mevcuttur. M₁ reseptörleri özellikle hafıza ve öğrenmede önemlidirler. Yaşlanma ile santral sinir sisteminin kolinerjik aktivitesi azalır. Bu nedenle antimuskarinik ilaçlar genç hastalardan farklı santral sinir sistemi etkilerine neden olabilir. Oksibutin kan beyin bariyerini en fazla geçen moleküldür ve M₁ ve M₃ reseptörlerine selektivitesi vardır. Oksibutininden sonra en fazla KBB'ni geçen tolterodindir. Darifenasin ve trospium ise kan beyin bariyerini geçmezler (67,79,80).

2.5.2.2.2.Diğer Ajanlar

2.5.2.2.2.1.Mirabegron

Mirabegron beta3 adreno reseptör agonistidir. Bu ajan detrusör düz kasını gevşetir ve mesane kapasitesini artırır. Mirabegron kognitif bozukluğu olan yaşlı hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabilir (81).

Chapple ve ark. mirabegron 50 mg/gün, 100 mg/gün ve tolterodin kullanımının 12 ay boyunca karşılaştırıldığı çalışmaları sonucunda her üç grubunda AAM tedavisinde etkin olduğunu göstermişlerdir (82).

2.5.2.2.2.Desmopressin

Desmopressin hipotalamustan salgılanır ve gece idrar sıklığı için kullanıldığında idrar üretimi azaltarak semptomatik tedavide etkin rol oynar. Noktürnal poliüri ile beraber AAM tedavisinde kullanılabilir ama özellikle yaşlılarda gelişebilecek hiponatremiye dikkat edilmelidir.

2.5.2.2.3.Membran Kanallarına Etkili Ajanlar

AAM'de kalsiyum antagonistleri kullanılmakla birlikte etkin olduğu kanıtlanmış değildir. Deneysel olarak potasyum kanal açıcılarının klinik uygulamaları için çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5.2.2.4.Antidepresanlar

İmipraminin mesanedeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte trisiklik antidepressanlar santral sinir sisteminde muskarinik alfa adrenerjik ve histamin-1 reseptörlerine inhibitör etkilidir. İmipramin ADH salınımını artırır, non-selektif şekilde noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder.

2.5.2.3.İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri

2.5.2.3.1.Intravezikal Vanilloid Tedavisi

Vanilloidler olarak adlandırılan kapsaisin ve bunun potent analogu olan resiniferatoxin mesane içine uygulaması ile mesane kapasitesinde artış ve c-fiber desentizasyonu ile istemsiz kontraksiyonlarda azalma saptanmıştır. Bu etki 3-4 ay süreyle devam etmektedir (83).

2.5.2.3.2.İntravezikal Botulinum Toksini Enjeksiyonu

Botulinum toksin (BTX) Clostridium Botulinum'un ürettiği bir proteindir. BTX'in lokal enjeksiyonu sinir hücrelerinin aktivitesinde geçici kimyasal denervasyona ve aktivasyonunda azalma veya kayıba neden olur. Ürolojik uygulamalarda BTX tip

A kullanılmaktadır. BTX'in AAM'deki etki mekanizması mesanedeki düz kasların gevşemesine neden olacak nöromusküler sinir sinyallerinin geçici olarak inhibe edilmesidir. BTX enjeksiyonunu nöromusküler bileşkede asetilkolin azalmasına yol açacak olan presinaptik vezikülleri inhibe etmesinin yanı sıra nöropeptid substance P gibi nörotransmitterlerin de azalmasına neden olduğu; pürinerjik reseptörlerde ve ürotelyum ile subürotelyumun sinir uçlarında afferent desensitizasyona katılan capsaisin reseptörlerinde down regülasyona neden olduğunu bilinmektedir.

12 haftanın sonunda günlük idrara çıkma sıklığında plasebo ile kıyaslandığında %47,9 (%12,5) ve yaşam kalite skorunda %60,8 (%29,2) düzelme oranları bildirilmektedir. En sık tespit edilen yan etkiler; komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu (%15,5-24,1) (%5,9-9,6) ve TAK gereksinimi (%6,1-6,9) (%0-0,7) olarak bildirilmiştir (84).

BTX uygulamasının sonucunda etkinlik giderek azalır ve bunun neticesinde tekrarlayan uygulamalar gerekebilir. Tekrarlanan BTX-A enjeksiyonlarının etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymak amacıyla Sahai ve ark. Antikolinergiklere dirençli, yaşları 18-80 yıl olan, semptomları en az 6 ay devam eden 34 hastayı plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; 20 hastaya ikinci enjeksiyon, 14 hastaya üçüncü enjeksiyon ve 9 hastaya dördüncü enjeksiyonu yaptıklarını bildirmişlerdir (85).

BTX 100-300 ünite (IU) mesane duvarının 10-30 farklı bölgesine enjekte edilmektedir. BTX enjeksiyonlarında bilinen major bir komplikasyon bildirilmemiştir. Önerilen botulinum toksin dozu nörojenik detrüör aşırı aktivitesinde tedavi başına 200 IU olarak bildirilmiştir. En sık görülen yan etki olarak kendi kendine kateterizasyon yapmayı gerektiren ve zaman zaman idrar yolu enfeksiyonuna yol açan yüksek işeme sonrası rezidü idrar miktarlarıdır (86).

2.5.2.3.3. Nöromodülasyon

Nöromodülasyon nörojenik ve nörojenik olmayan alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde intravezikal elektriksel stimülasyon, direk mesane stimülasyonu, pelvik sinir stimülasyonu, pudental sinir stimülasyonu, sakral spinal stimülasyon, dorsal rizotomi ile birlikte sakral anterior kök stimülasyonu, uyluk

kaslarının elektriksel stimülasyonu, posterior tibial sinir stimülasyonu ve TENS (suprapubik veya S₂-S₃ dermatomlarına) gibi birçok değişik teknik ve cihazlarla uygulanmaktadır (87).

Nöromodülasyonla santral sinir sistem kaynaklı arttırıcı ve azaltıcı impulsların tekrar dengeye getirildiği varsayılmaktadır. Nöromodülasyonun etki mekanizması kesin olarak günümüzde halen net olarak anlaşılamamıştır. Genel kabul gören teoriye göre; çizgili üretral sfinktere giden efferent sinirlerin aktivasyonu ve bunun refleks olarak detrüör relaksasyonu yapması ve elektrostimülasyon ile afferent fibrillerin spinal ya da supraspinal seviyelerde inhibisyon yapması öne sürülen teoridir (88).

2.5.2.3.3.1.Sakral Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon (SNM) temel olarak mesaneyi, üretral sfinkteri ve pelvik taban kaslarını innerve eden sakral sinirleri stimüle ederek AAM'de semptomları düzeltmeye çalisan bir tedavi metodudur. İlk olarak 1981 yılında gündeme gelmiş ve giderek yaygınlaşmıştır. Detrüör ve levator kasları temel olarak 3. sakral sinirden innerve olurlar ve S₃ aktivitesinin modülasyonunun, detrüör aşırı aktivitesi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (89).

Bu işlem sakrumdan içeriye S₃ sinirini uyaracak seviyede stimülasyon elektrotlarının yerleştirilmesi ve buna bağlı olan stimülatörün yerleştirilmesini içerir. SNM'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte periferik ve santral sinir sisteminde, mesanedeki sinir iletimlerinde bazı seviyelerde nöro-aksı etkileyerek eksitatör ve inhibitör etkilemeye yol açtığı ayrıca beyin kökünde işeme merkezinde mesane somatosensörlerini aktive ederek ve hipogastrik sempatik sinirleri aktive ederek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Başarı oranı değişkenlik göstermekle birlikte %50-70 arasındadır. Devamlı sakral stimülasyon yapabilme özelliği ve uygulama yerinin spinal korda yakınlığından dolayı diğer nöromodülasyon tekniklerinden ayrılır (90).

Sakral nöromodülasyon uygulanan hastalarda oldukça iyi sonuçlar alınmasına rağmen bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlar; implantın genel anestezi

altında takılması, yüksek ve değişken yan etki insidansı ve semptomların tedavi kesilmesinden hemen sonra tedavi öncesi seviyelere inmesidir (91).

2.5.2.3.3.2. Posterior Tibial Sinir Stimulasyonu (PTSS)

PTSS son yıllarda hem İAAM hem de NAAM'nin tedavisinde gündeme gelmiştir ve üzerinde araştırmaların halen devam ettiği bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

PTSS'nin etki mekanizması ve etkinliğinin anlaşılması açısından mesanenin inervasyonuna baktığımızda; frontal korteks istemli kontrolü sağlayan işeme merkezidir. Ponttaki işeme merkezi koordinasyon merkezi olarak görev yapar. Ponttaki işeme merkezine ulaşan uyarılar aracılığıyla mesane ile sfinkterin uyum içinde çalışmasını sağlar. Parasempatik inervasyon sakral spinal kord mediolateral gri cevherden köken alarak pelvik sinirlerle mesaneye ulaşır. Sempatik inervasyon alt torakolomber korddaki (T₁₁-L₂) intermediolateral gri cevherden köken alır ve hipogastrik sinirlerle tüm mesaneye ulaşır. Somatik inervasyon S₂-S₄ ön boynuz hücrelerinden pudental sinirlerle eksternal üretral sfinkter ve ürogenital diyaframa uzanır. Mesane duvarı gerilimi pelvik sinirle, mesane mukozası nosisepsiyonu pelvik ve hipogastrik sinirlerle, üretral mukoza duyusu pudental sinirle taşınır. Mesanedeki gerilme reseptörlerinden çıkan uyarılar pelvik sinirler, posterolateral funikulus aracılığıyla pontin miksiyon merkezi ve duyuyu ilgili kortikal alanlara taşınır. Frontal korteks singulat girus pontin miksiyon merkezini inhibe eder, ventral retikulo spinal traktus aracılığıyla torakolomber korddan hipogastrik sinirlerle sempatik deşarjlar oluşturur. Norepinefrin deşarjlarıyla alfa-adrenerjik reseptörler içeren trigon, mesane boynu kontrakte olurken beta adrenerjik reseptörler içeren fundus gevşeyerek düşük basınçlı depolama sağlar. İstirahatta belli bir tonusu olan eksternal sfinkterin pudental sinir aracılığıyla tonusu arttırılır. İdrar hissi algılandığında kortikal merkezler uygun yer ve zaman sağlandığında fasilatör uyarılarla pontin miksiyon merkezini uyarır. Torakolomber kord inhibe olur, internal sfinkter gevşer. Sakral miksiyon merkezlerinden parasempatik uyarılarla güçlü

detrüsör kontraksiyonu sağlar. Trigon kontraksiyonuyla üreterovezikal bileşke üzerinde gerginlik artar ve üreterlerde oklüzyona neden olur. Ayrıca trigon kontraksiyonuyla mesane boynunun posterior kısmı yukarı çekilerek boşaltma işlemine katkıda bulunur. Somatik uyarılarla eksternal sfinkter gevşer ve normal boşalma sağlanır (92).

N. ischiadicus, L₄-S₂ vertebralar arasındaki köklerden çıkar. Vücutta bulunan en uzun sinirdir. Peroneal ve posterior tibial olmak üzere iki dal olarak ayrılır ve başından itibaren iki ayrı demet halinde seyrederek. Tibial sinir L₅, S₁₋₂ radikslerden lif alır. Bacak arkasında, orta hatta en distale erişir. Ayak tabanı, topuk, parmakların duyusunu sağlar ve ayağın plantar fleksiyonunu yapan kasları innerve eder. Bacakta derin ve yüzeysel kaslar arasında a. tibialis posterior ile birlikte iç malleolun arkasına kadar uzanır. Retinakulum flexorum'un altındaki 3. kanaldan geçerken uç dalları olan N. plantaris lateralis ve medialise ayrılır.

PTSS sakral işeme merkezini (S₂-S₄) sakral sinir pleksus yoluyla uyarır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte periferik ve santral sinir sisteminde, mesanedeki sinir iletimlerinde bazı seviyelerde nöro-aksi etkileyerek eksitatör ve inhibitör etkilemeye yol açtığı ayrıca beyin kökünde işeme merkezinde mesane somatosensörlerini aktive ederek ve hipogastrik sempatik sinirleri aktive ederek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (93,94). Chang ve ark. spinal kordaki nosiseptif yollardaki nöromodülasyonun etki mekanizması ile ilgili yaptıkları çalışmada rat mesanelerini asetik asit ile uyardıktan sonra c-fos proteinin PTSS sonrasında sakral işeme merkezinde azaldığını göstermişlerdir (63). Bir diğer çalışmada büyük somatik sinir liflerinin uyarılması ince afferent A-delta ve/veya C liflerini modüle ederek ağrının azalmasını sağladığı gösterilmiştir (95). Ayrıca son zamanlarda yapılan bir çalışmada periferik nöromodülasyon tarafından uyarılan kortikal ağın plastik reorganizasyonunun PTSS'nin etki mekanizması olabileceği ileri sürülmüştür (3). Buradaki temel mekanizma posterior tibial sinirin duyu ve motor komponentlerin olması ve bu sinir liflerinin L₄-S₃'den köken alarak pelvik tabanın, mesanenin ve üriner sfinkterin otonomik sinir desteğine katılmasıdır.

PTSS ilk olarak McGuire ve ark. tarafından transkütanöz elektrot kullanarak peroneal ve posterior tibial sinir uyarısı şeklinde uygulamış daha sonra Stoller ve ark. perkütan iğne elektrotunu posterior tibial sinirin uyarılmasında kullanmışlardır (96,97). Spinal kord yaralanması, MS, Parkinson hastalığının neden olduğu NAAM ve İAAM tedavisinde kullanımlarıyla ilgili çalışmaların yayınlanmasıyla PTSS ilgi çalışmalar artmaya başlamıştır. Bu çalışmalarda PTSS'nin AAM semptomlarını düzelttiği, sistometrik mesane kapasitesini ve mesane volümünü artırdığı gösterilmiştir (4). PTSS, 2000 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (98). 1999 ve 2000 yıllarında ICS ve EAU kongrelerinde PTSS'nin klinik başarısının %67-81 olduğu bildirilmiştir (99).

Van Balken ve ark. 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalara 12 hafta boyunca PTSS tedavisi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrasında 24 saatlik işeme günlüğü karşılaştırılmıştır. Sonucunda ise sık idrara çıkma ve nokturi anlamlı bir şekilde ($p < 0.05$) azalma olduğu görülmüştür (100).

Bellette ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışmada AAM tedavisinde PTSS sık idrara çıkma ve nokturi ($p=0,003$ ve $p=0,001$) gibi semptomlarda istatistiksel olarak iyileşme saptanmıştır. Ayrıca sıkışma ve hayat kalitesinde de tedavi sonrası bir ilerleme kaydedilmiştir (101).

Govier ve ark.'nın prospektif çok merkezli bir çalışmada refrakter aşırı aktif mesanede PTSS tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Hastalar 3 günlük işeme günlüğü ve çeşitli yaşam kalitesi ölçekleriyle değerlendirilmiş ve başlangıç ve 12 hafta tedavi sonunda gündüz işeme sıklıkları karşılaştırılmıştır. Tedavi sonucunda gündüz işeme sıklığında %25 azalma, gece işemelerinde %21 azalma, ve sıkışma inkontinansında %35 azalma sağlanmıştır. Sonuçta hastaların %71'inde tedavi başarılı olmuş ve uzun dönem tedaviye devam edilmiştir (102).

Peters ve ark.'nın yaptıkları randomize çok merkezli çalışmada PTSS ile günde 4 mg uzun salımlı tolterodine etkinliğini karşılaştırmışlar ve sonuç olarak PTSS'yi ilaca oranla daha başarılı bulmuşlardır (103).

PTSS, NAAM veya İAAM tedavisi dışında; üriner ve/veya fekal inkontinansın eşlik ettiği kronik pelvik ağrılı veya yalnızca kronik pelvik ağrının eşlik ettiği hastalarda, spinal kord yaralanmalı hastalarda ve AAM kaynaklı olmayan işeme disfonksiyonu olan hastalarda da başarıyla kullanılmıştır (104).

PTSS minimal invaziv bir girişimdir. Uygulama kolaylığı ve sakral nöromodülasyona oranla morbitenin az olması sık tercih nedeni olmaktadır. Tedavi sırasında klinik önemi olan sistemik bir yan etkisi bulunmamaktadır. Nadir olarak mide ağrısı, iğnenin uygulandığı bölgede hafif ağrı, kanama ve kızarıklıkla birlikte enfeksiyon olabilmektedir (105).

2.5.2.3.4.Cerrahi Tedavi Seçenekleri

AAM tedavisinde minimal invaziv ve morbiditesi düşük uygulamalarının da geliştirilmesi ve yaygınlaşmasıyla, cerrahi tedavilerin uygulanma sıklığı giderek azalmaktadır. AAM'nin cerrahi tedavisinde tarihsel gelişim içerisinde çeşitli uygulamalar mevcuttur (106).

a) Sistolizis: Mesane çevresine fenol enjeksiyonu ile yapılan sistolizis artık tarihsel yeri olan bir tedavi metodudur. Bu tedaviden kalıcı etkinlik elde edilemediği ve komplikasyonlarının sık olması nedeniyle vazgeçilmiştir.

b) Denervasyon cerrahileri: Ingelman-Sundberg tekniğinde ilk olarak vajenden mesane tabanına doğru ilk olarak %0.25'lik bupivakain solüsyonu uygulanır hastanın 24 saatlik süre içerisinde şikayetlerinin düzelmesine bakılır. Eğer hastanın şikayetleri düzelmişse hastaya vajinal girişimle inferior hipogastrik sinire denervasyon yapılır. Uzun dönemde kalıcılığı düşük olması günümüzde sakral nöromodülasyon seçeneğinin bulunması nedeniyle artık uygulanmamaktadır.

c) Mesane büyütmesi cerrahileri: Bu tip cerrahilerdeki amaç kontinansın devamlılığının sağlanarak mesanenin aktivitesini azaltmak, kasılmaları önlemek, mesane içi basıncı düşürmek, mesane kapasitesini arttırmak ve bunların sonucunda da üst üriner sistemi korunmasıdır.

d) Üriner diversiyon cerrahileri: Bu cerrahi yöntemle AAM tedavisi en son düşünülecek tedavi seçeneğidir. Üst üriner sistemin korunması amacıyla uygulanabilir (106).



3.MATERYAL METOD

Bu çalışma protokolüne Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 05.08.2015 tarih ve 2015-13 no'lu kararı ile onay alınarak başlandı. Hastalara tüm işlemlerin ve çalışmanın detayları hakkında bilgi verilerek ve yazılı hasta onamı alındı. Hastanemiz nöroloji polikliniğinde MS hastalığı tanısı alan hastalar taranarak MS'e bağlı nörojenik aşırı aktif mesaneye sahip hastalar çalışmaya alındı.

Dahil Edilme Kriterleri

- Yaşı 18-65 yaş arasında
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- MS'e bağlı NAAM olan
- Konservatif tedaviden fayda görmeyen
- Medikal tedavi alamayan veya fayda görmeyen
- 3 aydan uzun süredir nörojenik alt üriner sistem semptomları olan
- iki haftadan daha uzun süredir antimuskarinik tedavi almayan

Hariç Tutulma Kriterleri

- 18 yaşından küçük
- Detrusor sfinkter dissinerjisi,
- Sakral periferik sinir lezyonları,
- Ciddi sekonder hastalık varlığı,
- Dijital rektal muayenede prostat büyümesi ve / veya mesane taşı,
- Diabetes mellitus, ciddi kardiyopulmoner şikayet,
- Geçirilmiş kontinans cerrahisi öyküsü,

- Mevcut üriner sistem veya vajinal enfeksiyon,
- Mesane malignitesi veya yüksek dereceli displazi
- Daha önce farklı bölgeden nöromodülatör tedavi kullanmış veya daha önce PTSS tedavisi alan
- Gebe kalan veya bir yıllık bir dönem içinde hamilelik planlayan
- Son bir yılda nörojenik AAM için botulinum toksin enjeksiyon tedavisi alan
- Kalp pili veya implante edilebilir defibrilatör kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalardan idrar yolu enfeksiyonu için çalışma başında ve her vizitte idrar analizi yapıldı. Hastalar MS'e bağlı engellilik durumunu değerlendirmek için genişletilmiş engellilik durumu ölçeği (EDSS) kullanıldı ve EDSS skoru > 7 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların NAAM durumunun değerlendirilmesi için Türkçe validasyonu yapılmış olan Uluslararası Kontinans Sorgulama Anketi Kısa Formu (ICIQ-SF), Aşırı Aktif Mesane Anketi (OAB-V8), Aşırı Aktif Mesane Anketi Kısa Formu (OAB-q SF) anketleri ile değerlendirildi. Bu anketler hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası rahatsızlık düzeylerini belirlemek, tedavisine yanıtlarını ölçmek ve takip etmek için kullanılmıştır.

ICIQ-SF; inkontinans semptomlarının yaşam kalitesi ve tedavi sonucu üzerindeki etkisini değerlendirmek için kısa ve sağlam bir ölçüm sağlar. Bu formun 0-21 arası puanlaması vardır. Skorun yükselmesi ile şikayetlerin artması doğru orantılıdır.

OAB-V8; öncelikle AAM semptomları olan hastaları tanımlamayı amaçlamıştır. Belirli bir tedavi süresinden sonra aynı düzey karşılaştırılabilir bilgi edilebilir, böylece doğru ve kesin başarı ölçümleri sağlanır. Ayrıca, sorunu oluşturan

farklı parametrelerin değişikliklerine ışık tutabilir. Skor 8 veya üzerinde ise, aşırı aktif mesane tanısında yardımcı olur.

OABq-SF; hastanın inkontinansı olan ve olmayan aşırı aktif mesane hastalarında semptom rahatsızlığını ve Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (HRQL) üzerindeki etkisini değerlendirmek için geliştirilmiştir.

Çalışmamızda MS'e bağlı NAAM tanısı olan hastalarda PTSS tedavisi ile 0., 3., 6., 9., 12. ve 24. aylarda ICIQ-SF, OAB-V8, OAB-q SF skorları düzenli olarak kullanıldı ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Sonuçların değerlendirilmesi SPSS 22.5 (Statistical Package for Social Sciences Version 22.5) programı kullanılarak 2-sided paired *t* testi ile, karşılaştırma ve korelasyon değerlendirilmeleri ise Anova ve Spearman testleri ile yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

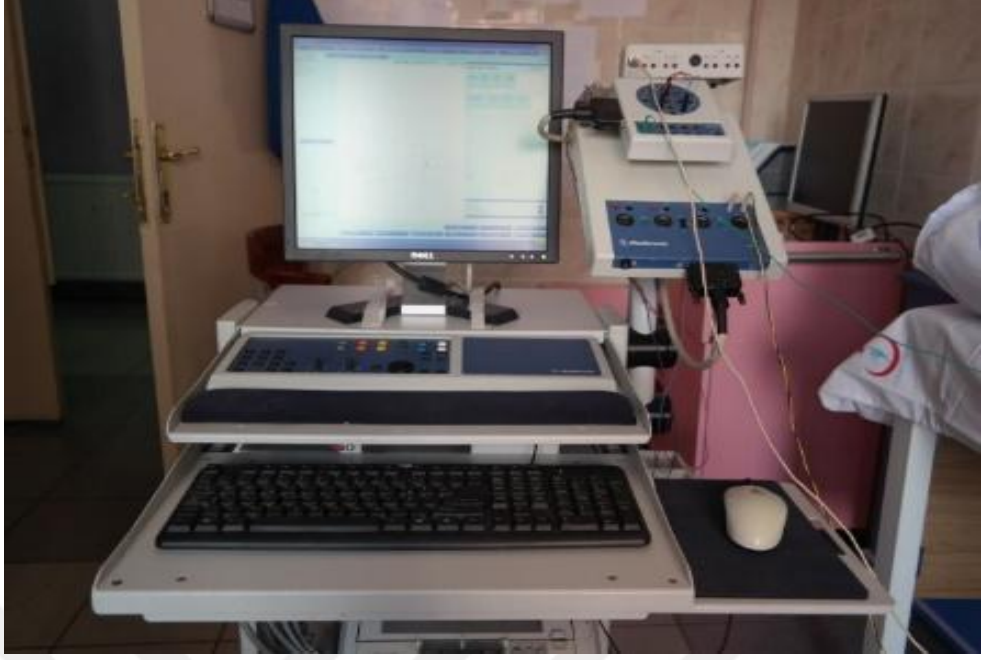
Posterior Tibial Sinir Stimulasyonu Tekniği

PTSS'nin uygulanmasında iki farklı teknik kullanılır; ilki yüzeysel elektrotların kullanıldığı transkütanöz ikincisi ise iğne elektrodu kullanılarak yapılan perkutan tekniktir (Şekil 1). Bizim çalışmamızda iğne elektrot ile yapılan teknik kullanılmıştır. PTSS medial malleola yerleştirilen 26 G ya da 34 G konsantrik iğne ile sinir uyarımı yapılmıştır (Tek kullanımlık konsantrik iğne, Medtronic®, Denmark). Posterior tibial sinire en kolay ulaşılabilir nokta olan ayak medial malleolusun yanından perkutan yolla sinir bulunarak oluşan aksiyon potansiyeli ya da ayak başparmağında oluşan ritmik dijital plantar fleksiyon görüldükten sonra elektriksel uyarıları verilir. Elektriksel uyarı 200 μ s ve 10-20 Hz'lik atım hızıyla motor cevabın alındığı amplitütün 1,5 katı ya da hastanın dayanabileceği seviyede (ortalama 0,5 - 9,0 mA) verilir. Elektriksel uyarı jeneratörü taşınabilir cihazlarla ya da EMG cihazı aracılığıyla verilebilir. Bizim çalışmamızda EMG cihazı kullanılmıştır (Medtronic Key Point Net®, Denmark). Uygulama başlangıçta haftada bir defa olmak kaydıyla 12 hafta boyunca 30 dakika süreyle uygulandı (Şekil 1, 2, 3).

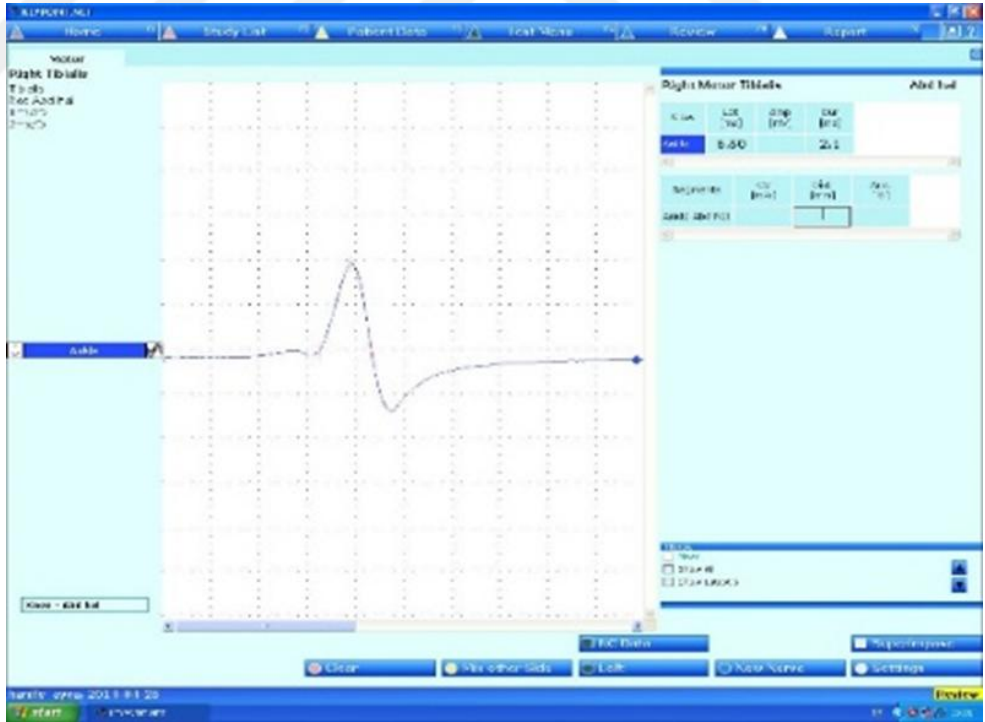
Bu çalışmada tedavi protokolü başlangıçtan itibaren 24 ay boyunca PTSS'nin uygulanma süre aralığı uzatılarak uygulandı. Bu protokol İAAM tedavisinde uygulanan PTSS ile ilgili daha önce yapılan çalışmalara göre belirlendi (103).

PTSS tedavi başlangıcında 12 hafta süresince her hafta, sonraki 3 ay boyunca 14 günde bir devam eden, sonraki 3 ay boyunca 21 gün de bir uygulandıktan sonra 24 aya kadar 28 günde bir olacak şekilde uygulandı. Hastalar 3 günlük işeme günlüğü ile gündüz işeme sıklığı, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma, noktüri, işeme hacimlerini belirlemek için başlangıçta ve daha sonra 3., 6., 9., 12. ve 24. aylarda değerlendirildi.

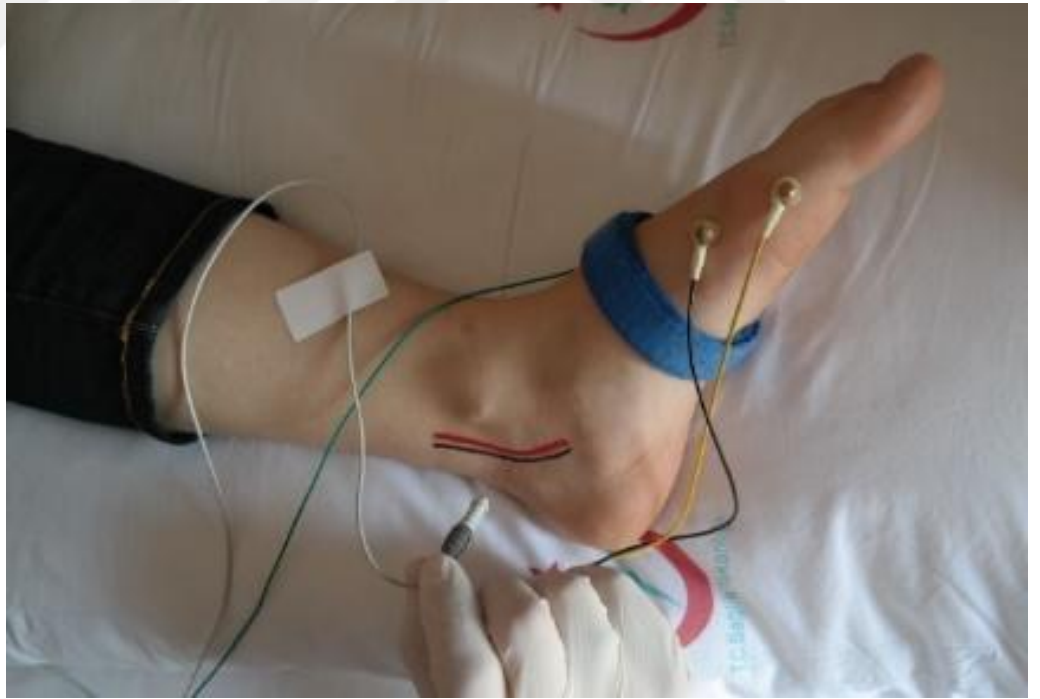
Hastaların nörolojik ve ürolojik değerlendirmeleri, her türlü yan etki, yeni tıbbi durum veya tanıyı belirlemek amacıyla her tedavi seansında yapıldı. Yan etkiler PTSS tedavisi ile ilişkili, ilişkisiz veya bilinmeyen ilişki olarak ve çalışma protokolündeki kriterlere göre belirtilmiştir.



Şekil 1. PTSS uygulaması için kullanılan EMG cihazı, uyarı ve kayıt elektrotları



Şekil 2. Posterior tibial sinirin yüzeyel elektrotla bulunması ve motor yanıtın elde edilmesi ile lokalizasyonun doğrulanması



Şekil 3a. İğne elektrotla sinirin bulunması



Şekil 3b. İğne elektrotla sinirin bulunarak stimülasyonun başlatılması

4.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $42,6 \pm 8.2$ (23-64) olan toplam 71 hasta alındı. Çalışma boyunca PTSS uygulanan 3 hasta medikal tedaviye kendi isteği ile geri döndü, 4 hasta sosyal nedenler ile PTSS tedavisi istemedi, 5 hasta takip protokolüne uymaması ve 2 hasta da nörolojik ve diğer sağlık sorunları nedeni ile çalışmadan ayrıldı ve sonuç olarak çalışmaya toplam 57 hasta alındı. Bu hastaların 15'i (% 26,3) erkek, 42'si (% 73,6) kadındı. Ortalama MS hastalığı süresi $8,72 \pm 3,8$ yıl, üriner sistem şikayetlerinin süresi $4,5 \pm 1,4$ yıldır. Ortalama EDSS skoru $4,3 \pm 1,6$ (2-7) olarak bulundu.

Çalışmamızda işeme günlüğü parametreleri değerlendirildiğinde PTSS uygulanan hastalarda tedavinin 3. ayında işeme sıklığı, noktüri, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma ve işeme hacmi de dahil olmak üzere NAAM semptomlarındaki iyileşmenin istatistiksel anlamlı olarak olduğu görülmüştür. Tüm işeme günlüğü parametrelerindeki gelişmeler ilk olarak 3. ay da başlamakta iyileşme hali 6., 9., 12. ve 24. aylarda, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Ancak 3. ayda düzelme daha sonraki vizitler kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p < 0,001$) (Tablo 1) (Şekil 4-8).

24. ay sonunda tedavi başlangıcına göre günlük işeme sıklığı 6,7 ($p < 0,001$), sıkışma tipi idrar kaçırma 4,2 ($p < 0,001$), sıkışma 8,4 ($p < 0,001$), noktüri günlük 2,2 ($p < 0,001$) azalmış ve işeme hacmi ortalama 85,8 cc ($p < 0,001$) artmıştır (Tablo 1) (Şekil 4-8).

OAB-V8 anketine göre başlangıç değerine göre 3., 6., 9., 12. ve 24. aylardaki gösterilen semptom şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 2) (Şekil 9).

OAB-q'da anketine göre başlangıç değerine göre 3., 6., 9., 12 ve 24.'üncü aylardaki OAB-q'da gösterilen semptom şiddetinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 2) (Şekil 10).

ICIQ-SF anketinde başlangıç değerine göre 3., 6., 9., 12. ve 24. aylarda gösterilen semptom Şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü ($p<0.001$) (Tablo 2) (Şekil 11).

Hastalarda 24 ay boyunca tedaviye bağlı yan etki bildirilmemiştir. Beş hastada (% 8,7) iğnenin girdiği yerde hafif ve orta Şiddette ağrı ve PTSS tedavisi ile ilişkisi bilinmeyen bacaklarda kramp ve karıncalanma bildirilmiştir.

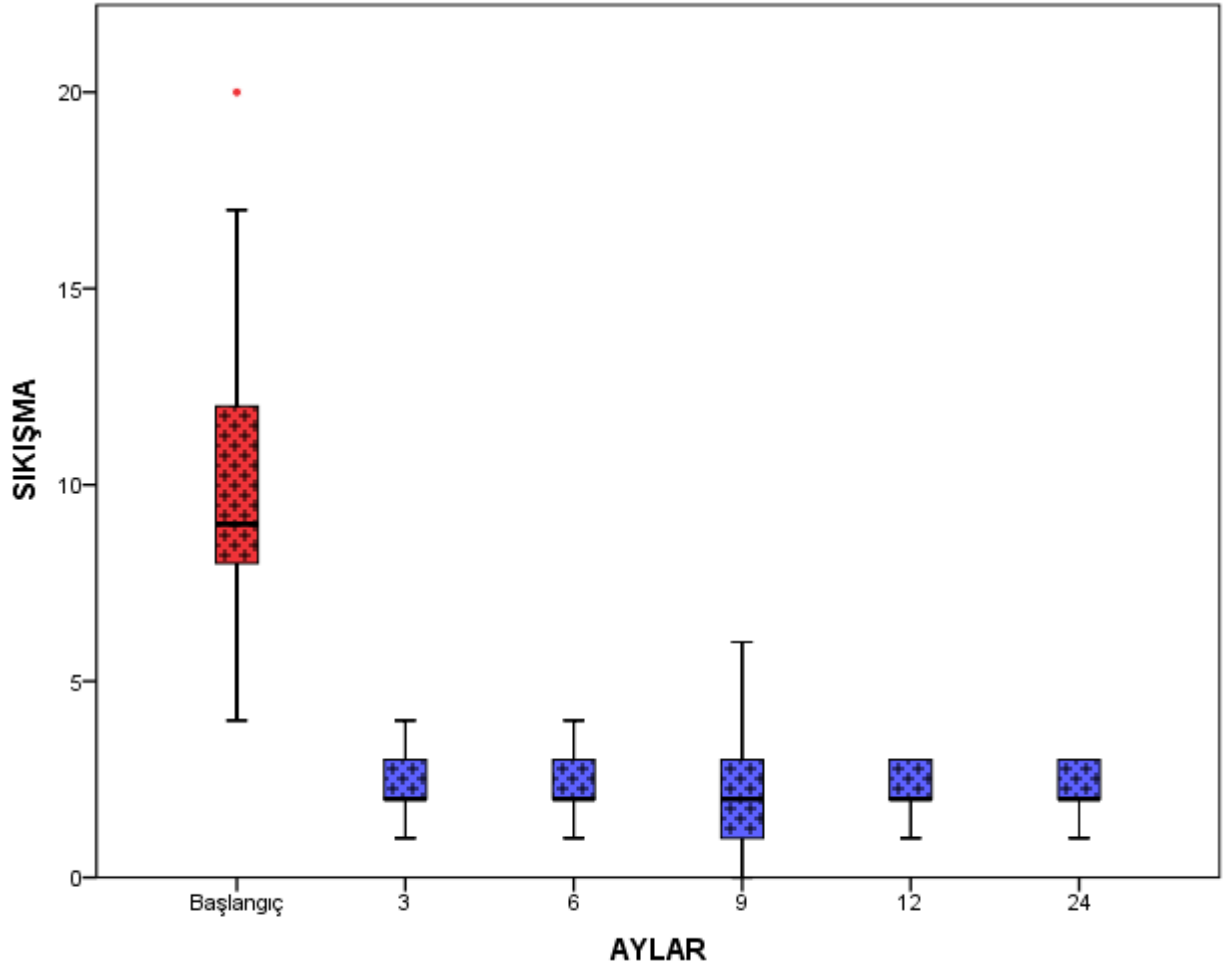


Tablo 1: İşeme günlüğü parametrelrinin tedavi boyunca değişimi

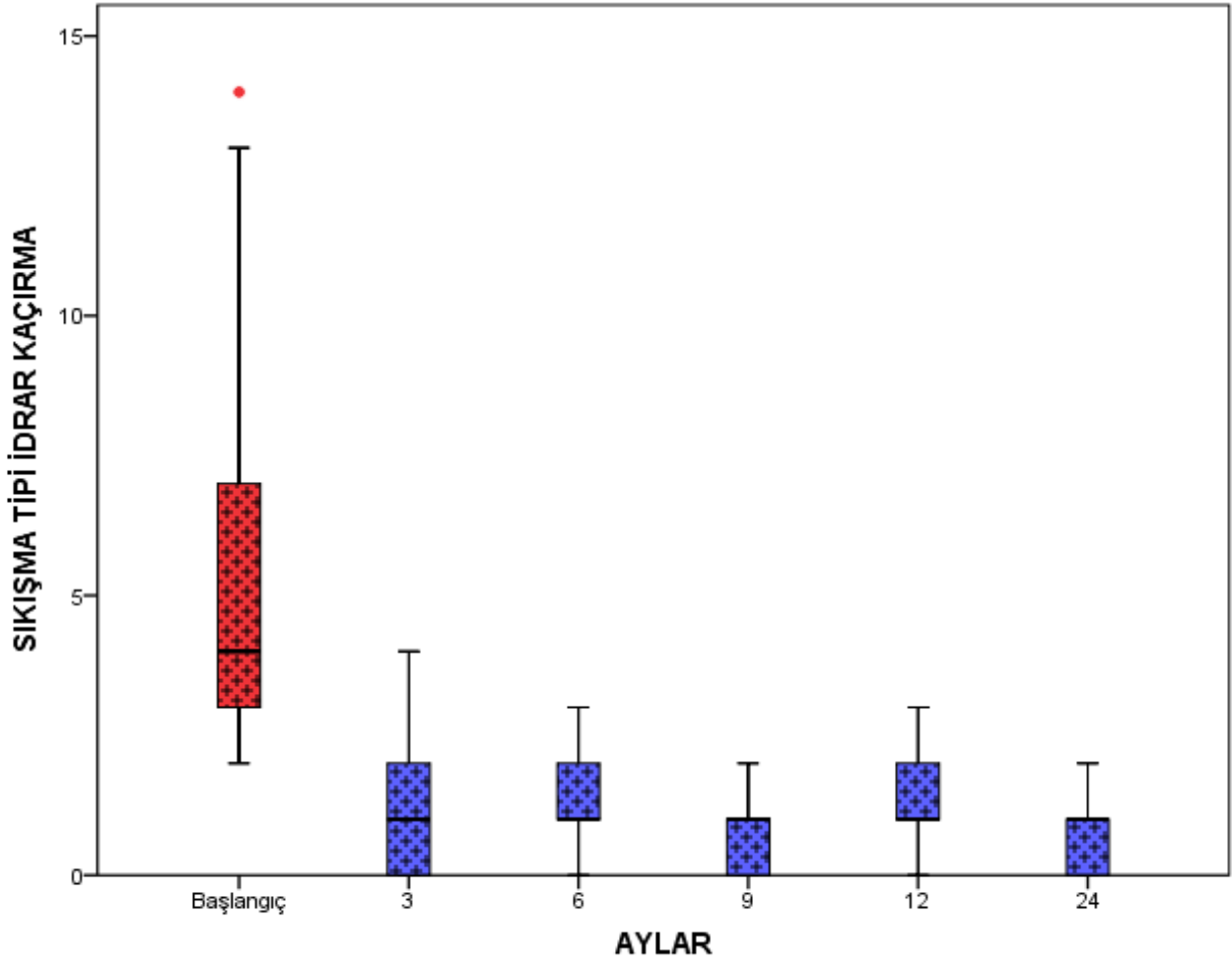
	Başlangıç	3.ay	Başlangıca Göre Değişim %	6. Ay	Başlangıca Göre Değişim %	9.Ay	Başlangıca Göre Değişim %	12. Ay	Başlangıca Göre Değişim %	24. Ay	Başlangıca Göre Değişim %	P Değeri
İşeme Sıklığı	13.31±1.97	7.42±1.89	44,3	7.28±1.81	45,3	7.19±1.90	45,9	7.05±1.96	43,7	6.54±2.02	50,1	<0.001
Nokturi	3.77±1.63	1.12±0.70	70,3	1.19±0.61	68,4	1.63±1.45	56,7	1.64±1.20	56,5	1.50±1.07	60,2	<0.001
Sıkışma	10.52±3.80	2.89±2.38	72,5	2.43±1.73	76,9	2.56±1.82	75,6	2.31±1.33	72,5	2.07±1.01	80,3	<0.001
Sıkışma Tipi İdrar Kaçırma	5.12±2.99	1.07±0.90	79,1	1.47±1.39	71,2	0.89±0.74	82,6	1.24±1.00	75,8	0.92±0.72	82	<0.001
İşeme Hacmi	125.85±70.83	224.73±72.79	78,6	200.01±54.7	58,9	204.40±56.75	62,4	209.87±66.50	66,8	211.71±52.63	68,2	<0.001

Tablo-2: OAB-q, ICIQ-SF, OABV8 anket skorlarının tedavi boyunca değişimi

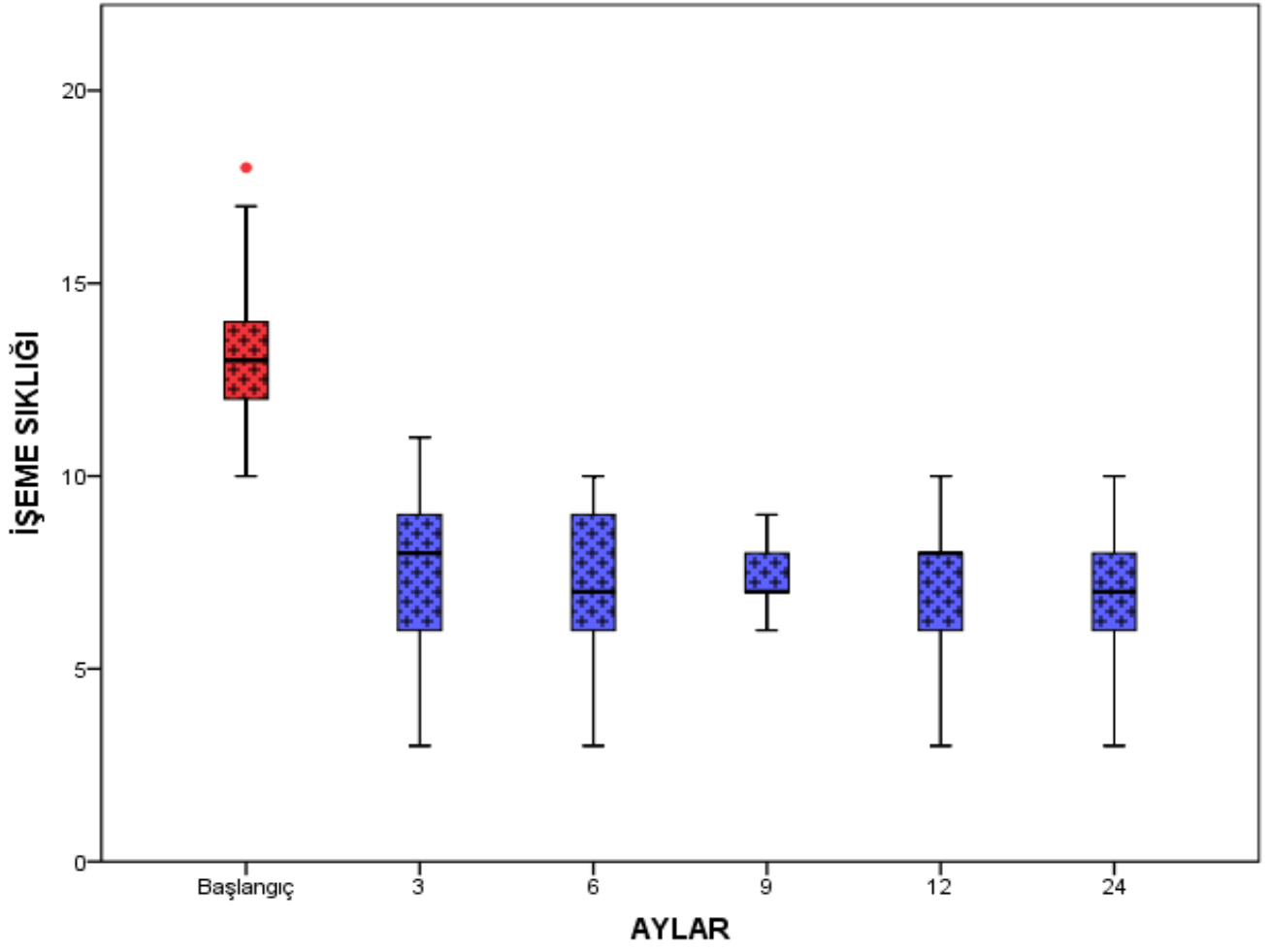
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. Ay</i>	<i>Başlangıca göre değişim %</i>	<i>6. Ay</i>	<i>Başlangıca göre değişim %</i>	<i>9. Ay</i>	<i>Başlangıca göre değişim %</i>	<i>12. Ay</i>	<i>Başlangıca göre değişim %</i>	<i>24. Ay</i>	<i>Başlangıca göre değişim %</i>	<i>P Değeri</i>
OAB-q	60.21±12.01	20.19±5.07	66,5	20.33±6.09	66,2	20.80±5.27	65,4	20.36±4.70	66,2	20.28±5.02	66,3	<0.001
ICIQ-SF	17.49±2.18	6.36±1.54	63,6	6.47±1.50	63,0	6.08± 1.50	65,2	6.12±1.48	65	6.12±1.52	65	<0.001
OABV8	28.40±8.65	9.73±3.34	65,7	9.82±3.16	65,4	9.66±3.18	66	10.26±2.95	63,9	8.36±2.89	70,6	<0.001



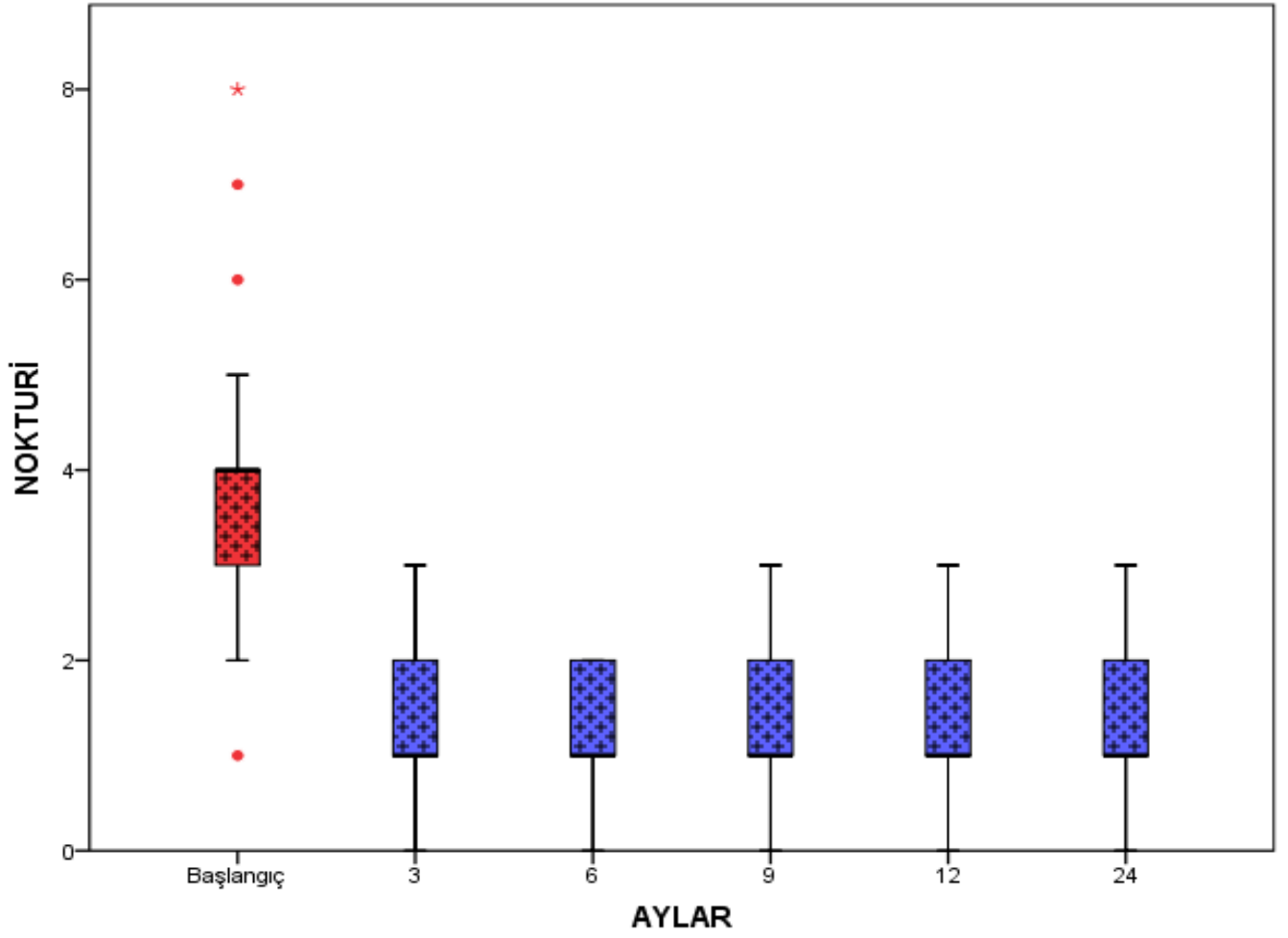
Şekil 4. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası sıklık şikayetinin aylara göre değişimi



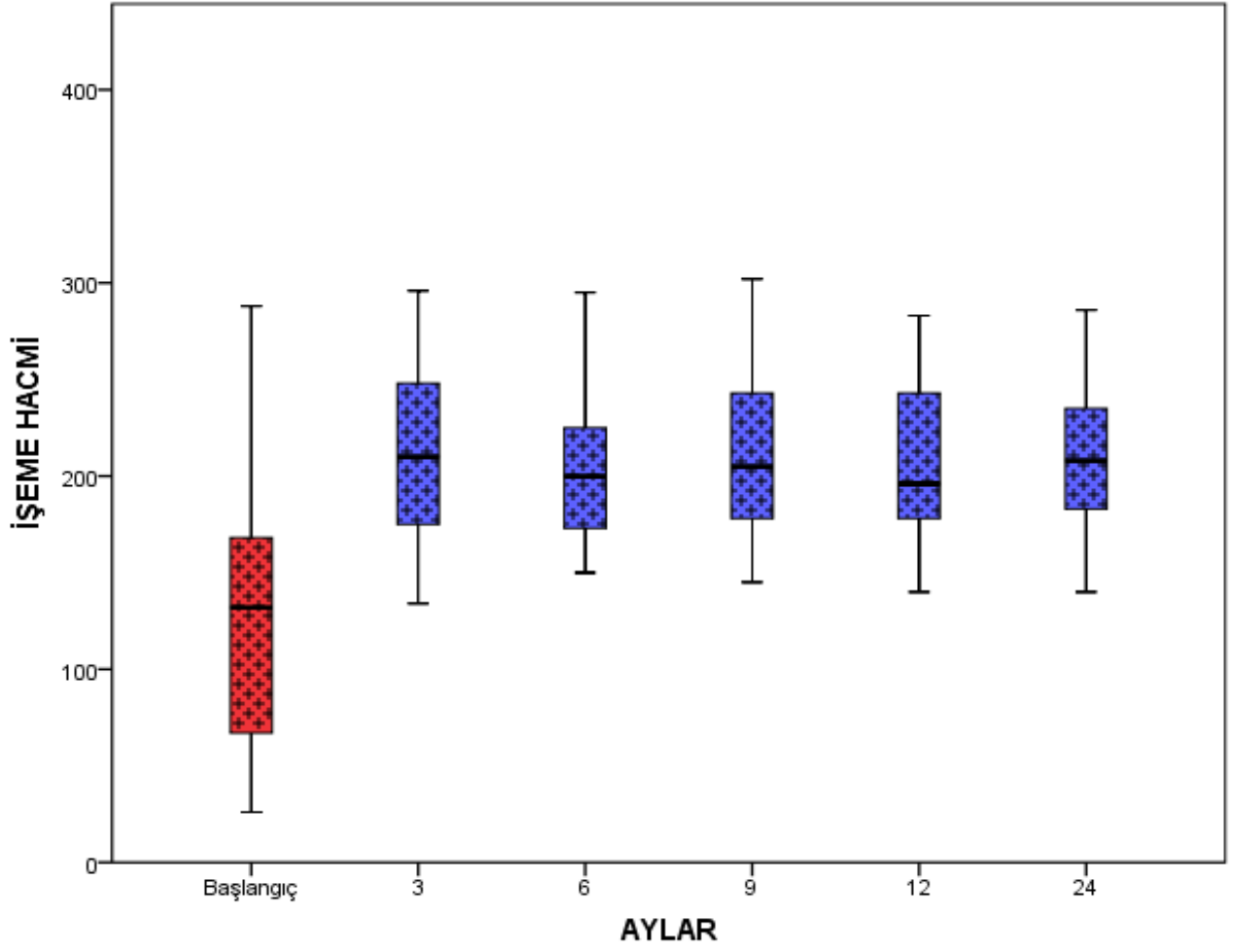
Şekil 5. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası sıkışma tipi idrar kaçırmanın aylara göre değişimi



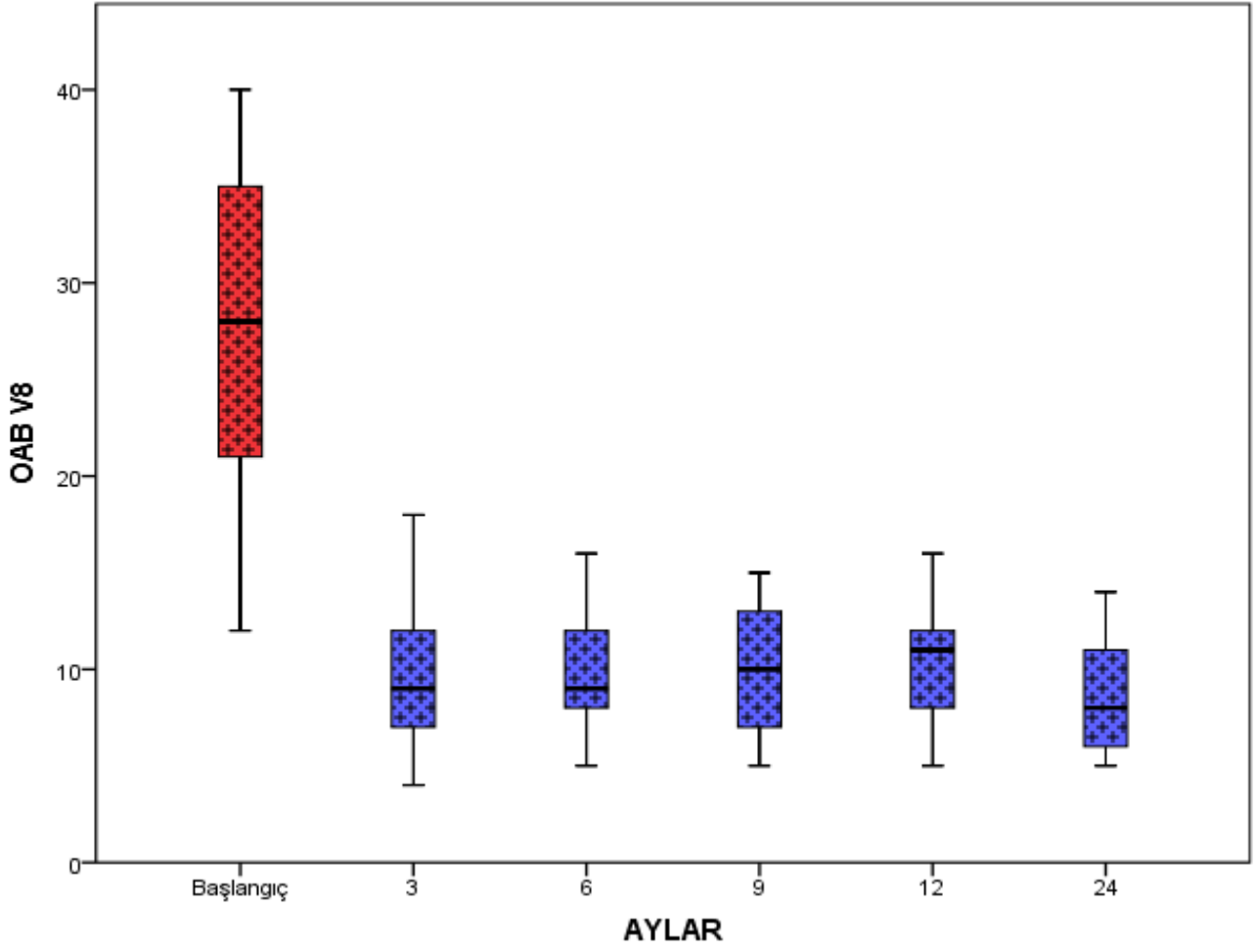
Şekil 6. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası işeme sıklığının aylara göre değişimi



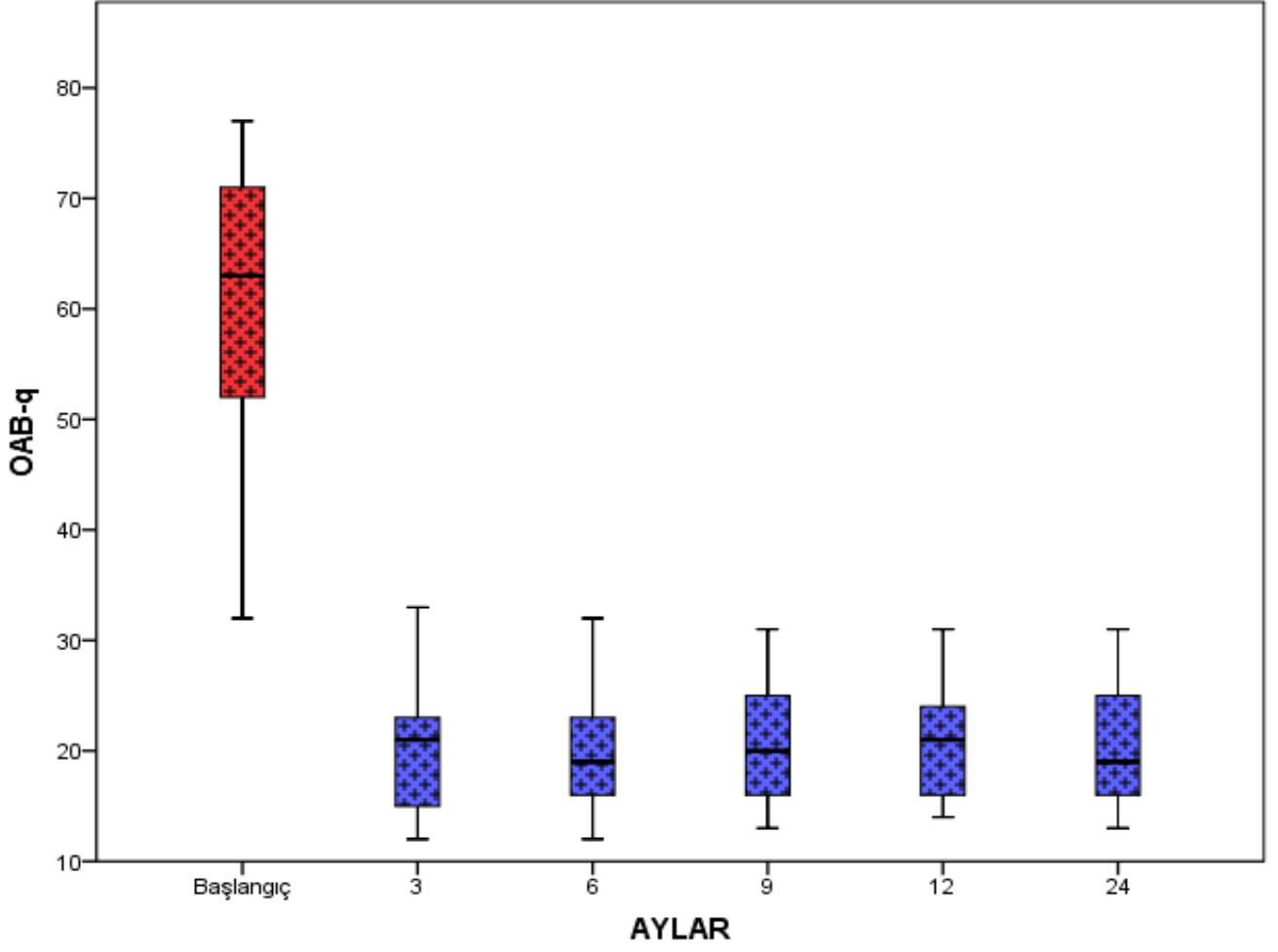
Şekil 7. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası noktürü şikayetinin aylara göre değişimi



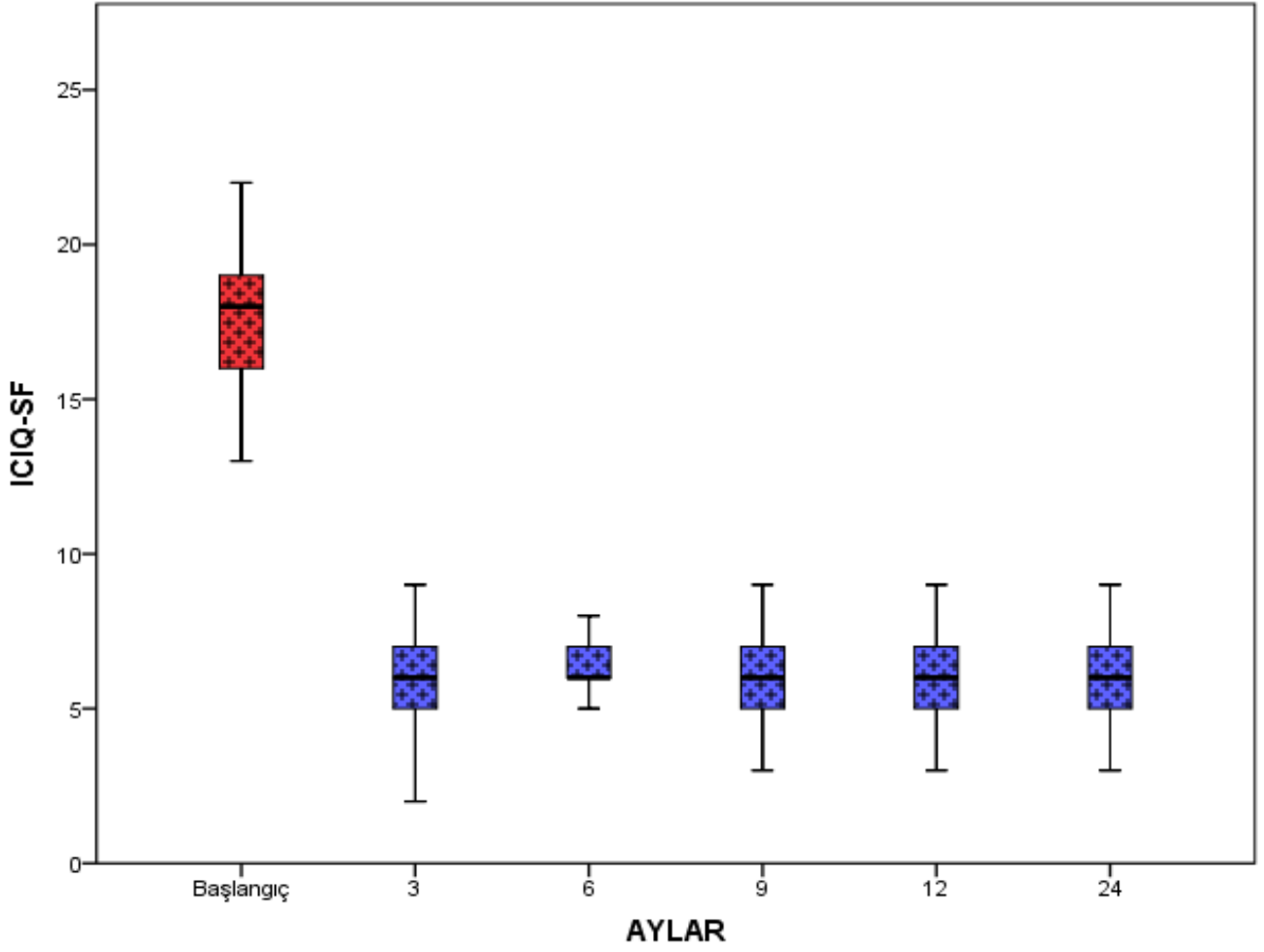
Şekil 8. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası işeme hacminin aylara göre değişimi



Şekil 9. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası OAB-V8 aylara göre değişimi



Şekil 10. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası OAB-q aylara göre değişimi



Şekil 11. PTSS tedavisi öncesi ve sonrası ICIQ-SF aylara göre değişimi

5.TARTIŞMA

Nöroürolojik semptomlar MS hastalarında sık görülmekle birlikte hastadan hastaya çeşitlilik göstermektedir. MS hastalarındaki en sık görülen semptomlar; sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma, işeme sıklığında artış ve nokturidir. Deürüsör aşırı aktivitesi, destrüsör sfinkter dissinerjisi ve/veya azalmış destrüsör aktivitesi ise ürodinamik bulgulardır. Bu belirtiler MS'in ilerlemesi ile birlikte işeme fonksiyon bozukluğu, idrar retansiyonu, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, hidroüreteronefroz, piyelonefrite neden olabilmektedir ve bir grup hastada ise temiz aralıklı kateterizasyon veya kalıcı kateterizasyon ihtiyacı oluşmaktadır.

Nöromodülasyonun mekanizması açık olmamakla birlikte MSS'de mesaneyi kontrol eden ve somatik sakral ve lomber aferent lifleri depolarize ederek, mesanenin çalışmasını engelleyen inhibitor ve eksitator impulsların yeniden dengelenmesine neden olur. Aferent uyarım, sakral kordda doğrudan, preganglionik mesane motor nöronlarına merkezi inhibisyon sağlar (89).

Nöromodülasyon intravezikal elektriksel stimülasyon, direk mesane stimülasyonu, pelvik sinir stimülasyonu, pudental sinir stimülasyonu, sakral spinal stimülasyon, dorsal rizotomi ile birlikte sakral anterior kök stimülasyonu, uyluk kaslarının elektriksel stimülasyonu, PTSS ve TENS (suprapubik veya S₂-S₃ dermatomlarına) gibi birçok değişik teknik ve cihazlarla uygulanmaktadır (87).

Bu tekniklerden minimal invaziv ve tedavi etkinliği diğer tekniklere göre yapılan çalışmalarda daha etkin görülen PTSS; nörojenik ve idiyopatik destrüsör aşırı aktivitesi olan hastalar için alternatif bir tedavi yöntemidir (6,7).

PTSS ilk kez McGuire ve ark. tarafından inkontinansın tedavisinde posterior tibial sinir üzerine transkütanöz elektrot ve kontralateral olarak da topraklama elektrodu yerleştirerek tariflemişlerdir (96). Daha sonra Stoller ve ark, bu yöntemi perkütan iğne elektrodu kullanarak ve topraklama elektrodunu ipsilateral uca yerleştirerek yapmışlardır (97). O günden bu yana, aşırı aktif mesane

semptomlarının tedavisinde aralıklı PTSS'nin etkinliğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır.

Pek çok çalışma yapılmış olmasına ragmen nörojenik mesanedeki, PTSS etkisinin mekanizması hala net olarak belirlenememiştir. Danisman ve ark, PTSS den sonra dişi sıçanların mesanelerindeki mast hücrelerinin sayısının azaldığını göstermişlerdir (107).

Chang ve ark'nın yapmış olduğu bir diğer çalışmaya göre PTSS'nin, sıçanın arka ayağının elektriksel uyarılmasından sonra sakral spinal kordunda, C-fos ekspresyonu (nöronal metabolik aktivite belirteci) azalması ile omurga üzerinde etki edebileceği gösterilmiştir (63).

Finazzi-Agro ve ark, 12 seanslık PTSS tedavisinin sonunda 24 saat süreyle gecikmeli somatosensöriyel uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde önemli bir artış olduğunu göstermiş ve supraspinal merkezlerin üzerindeki etkisini belirtmişlerdir (3). Bu bulgu, duyuşsal uyarıların mekanizmasında değişikliğe neden olabilir ve bu PTSS'den sonra kortikal uyarılmanın olası yeniden düzenlenmesini gösterir.

Nörojenik aşırı aktif mesaneyeye sahip MS hastaları ilk olarak konservatif ve antikolinergik ilaçlar ile tedavi edilir. Bazı hastalarda üriner semptomlar için antikolinergik ilaçların tedavide etkisi görülmemiştir. Üstelik bu ilaçların etkisiz olmasından öte tedavinin kesintiye uğramasına neden olan yan etkileri olabilmektedir. Bu nedenle cerrahi müdahalelerden önce temiz aralıklı kateterizasyon, mesane içi kapsaisin instilasyonu, destrsre botulinum enjeksiyonu gibi alternatif tedaviler önerilmektedir. Konservatif tedavilerin başarısız olması durumunda, destrüsör aşırı aktivitesi olan hastalar için yukarıda bahsedilen cerrahi tedaviler de mevcuttur.

İdrar kaçırma sayılarında, kullanılan ped sayılarında, idrara çıkma sıklığında, gece idrara kalkma sayısında istatistiksel olarak önemli bir düşüş ve idrar hacminde eř zamanlı artış gözlemlenmiştir.

Finazzi-Agro ve ark, dirençli idiyopatik detrüsör aşırı aktiviteli 35 kadındaki PTSS'nin etkilerini bildirdiği çalışmasında hastaların % 71 PTSS tedavisinden yanıt alındığını plasebo ile karşılaştırılan hasta grubunda sıkışma tipi idrar kaçırma % 50'den fazla azalmanın olduğunu bildirmiştir (p<0.001) (93).

Çok merkezli dirençli AAM'si olan 53 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların % 71'de şikayetlerinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiş ve aynı çalışmada sıkışma tipi idrar kaçırma % 35'lik bir düzelme, ağrıda % 30'luk bir düzelme ve yaşam kalitesi skorlarında da % 20'lik bir düzelme olduğu bildirilmiştir (20). Diğer bir çalışmada PTSS tedavisi alanlarla PTSS + düşük doz oksibutin tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış ve tedavi yanıtları sırasıyla % 61,6 ve % 83,2 olarak bildirilmiştir (108).

Gobbi ve ark. dirençli alt üriner sistem semptomları bulunan MS hastaları ile ilgili yaptıkları çalışmada hastaların % 89'nda % 70 oranında PTSS'den olumlu yanıt aldıklarını ve yaşam kalitelerinde önemli bir düzelmeye olduğunu göstermişlerdir (5).

De Seze ve ark. 70 MS hastasına transkütanöz olarak günlük uyguladıkları PTSS nin sonuçlarını yayınladıkları makalelerinde üç ayın sonunda hastaların % 80 ve daha fazlasında sıkışma tipi idrar kaçırma ve idrar sıklığında klinik düzelmeye olduğunu göstermişlerdir (109). PTSS'nin etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli çift-kör randomize sham kontrollü 12 haftalık tedavinin sonuçlarının yayınlandığı çalışmada 220 aşırı aktif mesane semptomları olan hastalar 12 haftalık tedavinin sonunda tüm semptomlar incelendiğinde PTSS grubunda % 54,5 (60/110), sham grubunda % 20,9 (23/110) her bir semptom ayrı ayrı incelendiğinde sıkışma PTSS grubunda (% 42,7), sham grubunda (%22,9), sıkışma tipi idrar kaçırma PTSS grubunda (% 37,9) sham grubunda (% 22,1), idrara çıkma sıklığı PTSS grubunda (% 47,6) sham grubunda (% 21,9) olduğu gösterilmiştir (24).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak işeme günlüğünün tüm parametrelerinde 3. aydan başlamak üzere 24. aya kadar etkinliği devam eden bir düzelme görülmüştür. Bu düzelme uygulanan idame tedavisi ile 24. aya kadar

azalmadan devam etmiştir. Ancak uygulanan tedavi semptomların düzelmesinde 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. 24. ayın sonunda işeme sıklığında % 50,1, nokturi % 60,2, sıkışmada % 80,3, sıkışma tipi idrar kaçırma % 82 oranında azalma görülürken, işeme hacminde % 68,2'lik bir artış bulunmuştur.

Bir diğer çalışmada antikolinergik tedaviye dirençli aşırı aktif mesane semptomları olan hastalar kontrol ve PTSS grubuna ayrılmışlar 12 haftalık tedavi sonucunda sıkışma tipi idrar kaçırma sıklığı % 50'nin üzerinde azalan hastaların oranının %71 olduğu gösterilmiştir (19). Çok merkezli randomize kontrollü PTSS ve uzun salınımlı 4mg/gün tolterodine ile yapılan çalışmada 12 haftalık tedavi sonunda idrar sıklığı, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma sıklığı, şiddeti, işeme volümü ve yaşam kalitelerinde her iki grupta düzelmelerin olduğu ancak iki grup arasında bir farkın olmadığı gösterilmiştir (103). PTSS'nin uzun dönem etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada bir yılın sonunda hastaların işeme sıklığının, nokturi, sıkışma, işeme hacmi, idrar kaçırma sıklığı, yaşam kalitesinin 12 haftadan 12 aya kadar süren anlamlı düzelmelerin olduğu gösterilmiştir (103).

MacDiarmid ve ark çalışmalarında, idiyopatik aşırı aktif mesaneli hastalarda ardarda 12 haftalık seansı tamamlayanların ve 1 yıl boyunca sağladığı kalıcı PTSS tedavisinin etkililiğini bildirmişlerdir. 12 haftalık tedavinin ardından işeme sıklığı, nokturi sayısı, sıkışma, işeme hacmi ve sıkışma tipi idrar kaçırma da etkin bir tedavi yöntemi olduğunu ve 12 aylık uzatılmış tedavi boyunca semptomlardaki düzelmelerin kalıcı olarak devam ettiğini göstermişlerdir (110).

Bizim çalışmamızda literatür değerlendirildiğinde MS ve PTSS ile ilgili bu protokol ile yapılmış en uzun dönem (24 ay) sonuçlarına sahip çalışma olduğu görülmüştür.

Peters ve ark. başka bir çalışmada, idiyopatik aşırı aktif mesane hastalarında PTSS'nin 24 ay boyunca devam eden etkililiğini, güvenliğini ve tedavi süresini araştırmışlardır. Bu çalışmada 12 haftalık PTSS tedavisinden sonra hastalar 14 haftalık azalan protokolde 14 günde 2 tedavi ardından 21 günde 2 tedavi ve

sonrasında her 28 günde olmak üzere tedaviyi devam ettirmişlerdir. PTSS nin güvenilirliği ve etkinliği 12 haftalık tedavinin tamamlanması ve bahsedilen protokol ile devam edilmesi ile birlikte 24. aya kadar sürdüğü bildirilmiştir (4). Bu veriler PTSS nin aşırı aktif mesane semptomlarını azaltmada etkin olduğu ve 24 ay boyunca bu protokol ile etkisini koruduğunu göstermiştir. 12 haftalık tedavi ile başlayan 24 ay başarılı olarak sürdürülen hastalarda, işeme günlüğü parametreleri ve QoL sonuçları klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu çalışmalarını ile PTSS tedavisinin, klinik olarak aşırı aktif mesanede bir tedavi seçeneği olduğunu, diğer medikal tedaviye dirençli olan aşırı aktif mesane hastalarının PTSS ile tedavisinin etkili ve uzun vadeli bir seçenek olarak değerlendirmeleri gerektiğini önermişlerdir.

Bildiğimiz kadarıyla MS'li hastalarda PTSS nin NAAM üzerindeki etkilerini belirlemek çok az sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir.

Kabay va ark. yaptıkları çalışmada, PTSS nin MS ve Parkinson hastalarında akut ürodinamik etkilerini araştırmışlardır (6,7). Bu çalışmada ilk istemsiz destrüsör kontraksiyon hacmi ve sistometrik kapasitesinde artışın olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, aşırı aktif mesane semptomlu MS hastalarında 12 haftalık PTSS tedavisinin klinik ve ürodinamik parametrelerindeki etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmanın 12 aylık sonuçların da NAAM'li MS hastaları için PTSS etkili ve uzun vadede güvenli bir tedavi olduğu bildirilmiştir (8). İlk 12 haftalık tedavinin sonucunda elde edilen iyileşme, 12 ay boyunca bu çalışmaya devam eden hastalar için azalmadan devam etmiştir. İşeme sıklığı, boşaltılan idrar hacmi, noktüri, sıkışma tipi idar kaçırma ve sıkışma semptomlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde başlangıca göre düzeldiği ve bu iyileşmenin tedavinin devam ettiği 12 ay boyunca sürdüğü bildirilmiştir. İşeme günlüğü sonuçları ile tutarlı olarak, ICIQ-SF, OAB-V8 ve OAB-q değerleri, 12 ay boyunca hastalardaki değişikliklerin klinik önemini yansıtan devamlı gelişimi doğruladığı gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da 24 aylık sonuçlarımız ICIQ-SF, OAB-V8 ve OAB-q değerleri ve işeme parametreleri benzer şekilde literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (Tablo 1-2).

Botulinum toksini de nörojenik aşırı aktif mesanede SNM ile benzer etkililiğe sahip invazif bir tekniktir. Başarı oranları Botox için % 63,5, SNM için ise % 58,5 olarak bildirilmiştir. Üstelik nörojenik aşırı aktif mesanede botulinum toksinin etkisini değerlendiren çalışmalarda, antimuskariniklere cevap vermeyen veya tolere edemeyen MS veya omurilik hasarı olan hastalarda idrar kaçırma tedavisinde klinik açıdan önemli bir ilerleme olduğu belirtilmiştir.

Bir diğer çalışmada, omurilik hasarı ve MS olan hastalarda botulinum toksin tedavisinin sadece üriner semptomlar üzerinde değil aynı zamanda yaşam kalitesi üzerinde de yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir(84).

Bildiğimiz kadarıyla PTSS ile botulinum toksin veya nörojenik aşırı aktif mesane için SNM'nin etkilerinin kıyaslanması üzerine bir çalışma yapılmamıştır.

Ama görüldüğü üzere aşırı aktif mesanenin tedavisinde PTSS ve SNM etkili iki tedavi yöntemidir. Gupta ve ark, cihaz kapatıldığında etkileri sona eren SNM ile kıyasla, PTSS'nin ofis tabanlı prosedürü ile kaldığı yerden devam eden klinik etkiye sahip olma avantajını bildirmiştir (111).

Her ne kadar SNM, haftalık veya aylık ofis ziyaretlerini gerektirmeyen kalıcı bir implantasyon ve elektriksel uyarımın faydalarına sahip olsa da iki yöntem de düşük yan etkilerinin olması avantajına sahiptir. Ancak PTSS; SNM gibi bir cerrahi işlem gerektirmeyen minimal invazif bir tekniktir. Çalışmamızda sadece 5 (% 8,7) hastada iğne giriş yeri üzerinde ciltte kızarıklık, karıncalanma, hafif ve orta şiddette ağrı ve PTSS tedavisi ile ilişkisi bilinmeyen bacaklarda kramp ve karıncalanma bildirilmiştir.

6.SONUÇ

PTSS tedavisi, NAAM semptomları için değerli bir tedavi seçeneğidir. Özellikle medikal tedaviye dirençli NAAM hastaları için uzun süreli iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir. Bu çalışmada, 12 haftalık PTSS tedavisinin; işeme sıklığında, noktüride, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma sayılarında düzelme olduğu ve işeme hacminde artışı sağladığı görölmüştür. Ayrıca verilen 12 haftalık tedavilerden sonra belirtilen protokol ile devam edilen 24 aylık tedavinin anlamlı etkinliği çalışmamızda gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızın sonuçlarını genelleştirmek için prospektif randomize çok merkezli çalışmaların yapılmasının gerekli olduğuna da inanıyoruz.

7.REFERANSLAR

1. Taylor RS. Rehabilitation of persons with multiple sclerosis. In: Braddom RL editor. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 1177-90.
2. Marianne de Seze, Alain Ruffion, Pierre Denys, Pierre-Alain Joseph, Brigitte Perrouin-Verbe and the International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 915-928.
3. Finazzi-Agro, E., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation produces effects on brain activity: study on the modifications of the long latency somatosensory evoked potentials. *Neurourol Urodyn*. 2009. 28: 320-4.
4. Peters KM, Carrico DJ, MacDiarmid SA, et al. Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. *Neurourol Urodyn* 2013; 32:24-9.
5. Gobbi C, Digesu GA, Khullar V, El Neil S, Caccia G, Zecca C. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation as an effective treatment of refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: preliminary data from a multicentre, prospective, open label trial. *Mult Scler*. 2011; 17:1514-9.
6. Kabay SC, Yucel M, Kabay S; Acute Effect of Posterior Tibial Nerve Stimulation on Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients with Multiple Sclerosis: Urodynamic Study *Urology*. 2008; 71:641– 645.
7. Kabay SC, Kabay S, Yucel M, Ozden H; Acute Urodynamic Effects of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation on Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients With Parkinson's Disease. *Neurourol Urodyn*. 2008; 26:1–6.
8. Kabay S, Kabay SC, Yucel M, Ozden H, Yilmaz Z, Aras O, Aras B; The Urodynamic Effect of a 3-Month Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation Treatment in Patients With Multiple Sclerosis-Related Neurogenic Bladder Dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2009; 26:1–5.
9. Tanagho EA, Mc Aninch JW, *Anatomy of the Genitourinary Tract* Smiths General Urology 13 th Ed, 1991; 1-29

10. Wei TJ, DeLancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clin Obstet and Gynecol* 2004; 47: 3-17.
11. Aygün C. İşeme fizyolojisi ve işeme bozuklukları. Tekgül S (editör). TÜYK IV. Hazırlık kursu ders notları kitabı. Ankara 1. baskı. Ünal Ofset 2007; 489-490.
12. Fletcher TF, Bradley WE. Neuroanatomy of the bladder urethra. *J Urol* 1978; 119: 153-160.
13. Linsenmeyer 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.
14. Dursun E, Hamamcı N, Sağlam R. Nörojenik mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları. Oğuz H (ed). *Tıbbi Rehabilitasyon*. İstanbul 1. Baskı, Nobel kitabevi, 1995: 443-459.
15. Wein AJ, Raezer DM. Physiology of micturition. In: Krane RJ, Siroky MB (Eds). *Clinical Neuro-Urology*. Boston, Little, Brown and Co 1979; 1-34.
16. Eibadawi A, Schenk EA. A new theory of the innervation of bladder musculature: Part 4. innervation of the vesicourethral junction and external urethral sphincter. *J Urol* 1974; 11: 613-615.
17. Mallory BS, Roppolo JR, deGroat WC. Pharmacological modulation of the pontine micturition center. *Brain Res* 1991; 546: 310-320.
18. Fry, D.K., Huang, M., Rodda, B.J. (2015) Core muscle strength and endurance measures in ambulatory persons with multiple sclerosis: validity and reliability. *Int J Rehabil Res*, 38 (3), 206-212.
19. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları: Öge E, Baykam B (editor). *Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Noroloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 603-30.
20. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502-17
21. Cole GF, Stuart CA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 661-6.
22. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol*. 1998;18 (3): 301-307.

23. Çelik Y, Birgili O, Kiyat A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Mult Scler.* 2003;9(1):47-48.
24. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice 5th Edition*(Tan E, Özdamar SE. Çev Ed.) İçerisinde, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık. 2008;1583-1613.
25. Robertson, N., Fraser, M., Deans, J., Clayton, D., Walker, N., Compston, D. (1996) Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*, 119 (2), 449-455.
26. Cantorna MT. Vitamin D and MS: an update. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10):135-87.
27. Ascherio, A., Munger, K.L. (2007) Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, 61 (4), 288-299.
28. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple sclerosis: An updated meta-analysis. 2011. *PloS one* 6:e16149
29. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiplesclerosis. *Neurology.* 2007 May 29;68 (22 Suppl 3):S22-31; discussion S43-54.
30. Lassmann, H., Brück, W., Lucchinetti, C.F. (2007) The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*, 17 (2), 210-218.
31. Trapp Bd, Stys Pk. Virtual Hypoxia And Chronic Necrosis Of Demyelinated Axons İn Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009; 8(3): 280-91.
32. Hickey Wf. The Pathology Of Multiple Sclerosis: A Historical Perspective. *J Neuroimmunol.* 1999; 98: 37-44
33. Ozturk S. et al. Multiple Sclerosis. *Akd Tıp D / Akd Med J /* 2017; 3: 137-147
34. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annual Review of Medicine* 2002; 53:285–302
35. Randall schapiro. *managing the symptom of multiple sclerosis.* 4th ed. Canada: Demos medical publishing inc; 2006.

36. Miller Ae, Lublin Fd, Coyle Pk. Multiple Sclerosis In Clinical Practice. 1st Ed. London And New York: Martin Dunitz, 2003:1-217.
37. Waubant E, Tezenas du Montcel S, Jedynak C, Obadia M, Hosseini H, Damier P, et al. Multiple sclerosis tremor and the Stewart-Holmes manoeuvre. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 2003;18:948–52
38. Foong A, Ron MA. Neuropsychiatry: cognition and mood disorders. *Prac Neurol Mult Scler.* 2003:115-25.
39. Hawkins, S.,McDonnell, G. (1999) Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67 (2), 148-152.
40. Confavreux C, Compston A: The natural history of multiple sclerosis. In: Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Churchill Livingstone-Elsevier; 2006.p.183-272.
41. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*, 1996; 46: 907-11.
42. McDonald I. The symptoms and signs of multiple sclerosis. Compston A (Ed). *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier. 2006; 287-346.
43. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W Et Al.*The Natural History Of Multiple Sclerosis: A Geographically Based Study.* 1999;122.
44. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;160:16–25.
45. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neuro-degenerative Diseases* 2008;5:8–15.
46. Filippi m, Wolinsky Js, Comi g. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and Mrmonitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *lancet Neurol* 2006; 5:213-20.

47. Oğul E. Demiyelinizan hastalıklar: İçinde Klinik Nöroloji, Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, İstanbul 2002; 159-85.
48. Demirci S. Multipl Sklerozda Semptomatik Tedaviler. Tur ki ye Kli nik le ri J Neurol- Special Topics 2009;2(2):91-6.
49. Campbell-Walsh Üroloji. 10. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014. Kısım 14 p.1978.
50. Canda A.E, Cross C.R, Chapple C.R. Pharmacology of the Lower Urinary Tract and Management of Overactive Bladder. J Turkish-German Gynecol Assoc, 2006;7;146-57.
51. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 2004;56;581-631.
52. James MJ, Birmingham AT, Hill SJ. Partial mediation by nitric oxide of the relaxation of human isolated detrusor strips in response to electrical field stimulation. Br J Clin Pharmacol 1993;35;366-72.
53. Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective radio-ligand binding. J Urol 1998;139;844-8.
54. Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. J Urol. 2010;183;1288-95.
55. Zderic SA, Levin RM, Wein AJ: Voiding function: Relevant anatomy, physiology, pharmacology and molecular aspects: Adult and Pediatric Urology. 1996; 1159-1219.
56. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002; 21:167-78.
57. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. J Urol. 1993; 150:1668-80.
58. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. J Urol. 1999; 162:3-11.

59. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50(6A Suppl):36–52.
60. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI: Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001; 358:401–403.
61. Cardenas DD, Mayo ME. Management of bladder dysfunction. In: Braddom RL, editor. *Physical Medicine and Rehabilitation*. 3rd ed. Chapt 29. Philadelphia: Elsevier inc. 2007. p. 617-35.
62. Fall M, Lindstrom S; Electrical stimulation: A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin N Am*. 1991; 18:393–407.
63. Chang CJ, Huang ST, Hsu K, et al. Electroacupuncture decreases c-fos expression in the spinal cord induced by noxious stimulation of the rat bladder. *J Urol*.1998;160:2274–9.
64. C J Fowler, J N Panicker, M Drake, C Harris, S C W Harrison, M Kirby, M Lucas, N Macleod, J Mangnall, A North, B Porter, S Reid, N Russell, K Watkiss, M Wells. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis; Review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80: 470–477.
65. Cianco S, Mutchnik S, Rivera V, Boone TB. Urodynamic pattern changes in multiple sclerosis. *Urology* 2001; 57: 239-45.
66. Diokno AC, Sampsel CM, Herzog AR, Raghunathan TE, Hines S, Messer KL, et al. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: a randomized, controlled trial among older women in the community. *J Urol* 2004;171;1165-71.
67. M.G. Lucas (chair), D. Bedretdinova, J.L.H.R. Bosch, F. Burkhard, F. Cruz, A.K. Nambiar, D.J.M.K. de Ridder, A. Tubaro, R.S. Pickard. *Guidelines on Urinary Incontinence* European Association of Urology 2013.
68. Dowd TT, Campbell JM, Jones JA. Fluid intake and urinary incontinence in older communitydwelling women. *J Community Health Nurs* 1996;13;179-186.
69. Creighton SM, Stanton SL. Caffeine: does it affect your bladder? *Br J Urol* 1990;66;613-4.

70. Newman DK. Managing and treating urinary incontinence. Baltimore: Health Professions Press, 2002.
71. Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, et al. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Feb;194(2):339-45.
72. Alling Møller L, Lose G, Jørgensen T.. Risk factors for lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet. Gynecol* 2000;96;446-51.
73. Vahtera T, Haaranen M, Viramo-Koskela AL, et al. Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 1997;11:211–19.
74. Yazicioğlu K. Conservative Approaches in Neurogenic Bladder. *Turk J Phys Med Rehab* 2005; 51 (Suppl A): A26-A32.
75. Flanagan L, Roe B, Jack B, et al. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010), 2012 *Geriatr Gerontol Int* 12(4): 600-11.
76. Forster A, Lambley R, Hardy J, et al. Rehabilitation for older people in long-term care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 21;(1) 4294.
77. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 959-966.
78. Abrams P, Wein AJ. Introduction: Overactive bladder and it's treatment. *Urology* 2002; 55: 1-2.
79. Beytur A, Yalçinkaya F. Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Farmakoterapi (The Pharmacotherapy for the Management of Overactive Bladder) *Turk Urol Sem* 2010; 1: 32-6
80. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002; 168: 1897-1913.
81. Caremel R, Loutochin O, Corcos J. What do we know and not know about mirabegron, a novel b3 agonist, in the treatment of overactive bladder *Int Urogynecol J*. 2014 Feb;25(2):165-70.

82. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a A(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63(2):296-305
83. Ranan DasGupta and Clare J. Fowler. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Current Opinion in Neurology* 2002, 15:271-278.
84. Dmochowski RR, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007; 99: 247-62.
85. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P; GKT Botulinum Study Group. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2010; 75: 552-8.
86. Allergan. Long term follow-up study of safety and efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of patients with idiopathic overactive bladder with urinary incontinence. Last update January 17, 2012.
87. Van Rey FS, Heesakkers JP. Applications of neurostimulation for urinary storage and voiding dysfunction in neurological patients. *Urol Int* 2008;81:373-8.
88. Wyndaele JJ. The overactive bladder. *BJU Int* 2001; 88: 135-140.
89. Soomro NA, Khadra MH, Robson W, Neal DE. A crossover randomized trial of transcutaneous electrical nerve stimulation and oxybutynin in patients with detrusor instability. *J Urol* 2001;166:146-9.
90. Ergen A, İnci K. Sacral neuromodulation in urology. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1: 61-64.
91. Walsh IK, Johnston RS, Keane PF. Transcutaneous sacral neurostimulation for irritative voiding dysfunction. *Eur Urol* 1999; 35: p192-196.
92. Cardenas DD, Mayo ME. Management of bladder dysfunction. In: Braddom RL, editor. *Physical Medicine and Rehabilitation*. 3rd ed. Chapt 29. Philadelphia: Elsevier inc. 2007. p. 617-35.
93. Vodusek DB, Light JK, Libby JM; Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourol Urodyn*. 1986; 5:381–389.

94. Fall M, Lindstrom S; Electrical stimulation: A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin N Am*. 1991; 18:393–407.
95. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971–9.
96. McGuire EJ, Shi-Chun Z, Horwinski ER, Lytton B; Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol*. 1983;129:78–79.
97. Stoller ML. Afferent nerve stimulation for pelvic floor dysfunction. *Eur Urol suppl* 1999; 35: 16, abstract 62.
98. Bemelmans BL, Mundy AR, Craggs MD. Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. *Eur Urol* 1999; 36: 81-91.
99. Cooperberg MR, Stoller ML. Percutaneous Neuromodulation. *Urol Clin N Am* 2005; 32: 71-78.
100. Van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW. Posterior tibial nerve stimulation as a neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2001; 166: 914-918.
101. Bellette PO, Rodrigues-Palma PC, Hermann V, Riccetto C, Bigozzi M, Olivares JM, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of overactive bladder: a prospective and controlled study. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 58-63.
102. Govier FE, Litwiller S, Nitti V, Kreder KJ, Jr., Rosenblatt P. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol* 2001; 165(4): 1193- 8.
103. Peters, KM. et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *JUrol*. 2009; 182: 1055-61.
104. Van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW. Posterior tibial nerve stimulation as a neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2001; 166: 914-918.
105. Stoller ML, Copeland S, Millard AR. The efficacy of acupuncture in reversing unstable bladder in pig-tailed monkeys. *J Urol* 1987; 104A.

106. Drake, M., et al., Conservative management in neuropathic urinary incontinence, in *Incontinence*, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors.
107. Danisman A, Kutlu O, Akkaya E, et al: Tibial nerve stimulation diminishes mast cell infiltration in the bladder wall induced by interstitial cystitis urine. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41:98–102.
108. Karademir K, Baykal K, Sen B, Senkul T, Iseri C, Erden D. A peripheral neuromodulation technique for curing detrusor overactivity: Stoller afferent neuromodulation. *Scan J Urol. Nephrol* 2005; 39: 230–3.
109. de Seze M, Raibaut P, Gallien P et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn*. 2011; 30:306-11.
110. MacDiarmid, SA. et al. Long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J Urol*. 2010; 183: 234-40.
111. Gupta P, Ehlert MJ, Siris LT, Peters KM. Percutaneous tibial nerve stimulation and sacral neuromodulation: an update. *Curr Urol Rep* 2015;16:4.

8.EKLER

EK-1

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)

FONKSİYONEL SİSTEMLER

A.Piramidal fonksiyonlar

0. Normal
1. Yetersizlik (Malüiyet olmaksızın anormal belirtiler)
2. Minimal özörlölük
3. Hafif yada orta derecede paraparezi yada hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi yada hemiparezi; orta derecede quadriparezi veya Monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin quadriparezi
6. Quadripleji
9. Bilinmeyen

B.Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özörlölük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde yada ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri başarmada yetersizlik
9. Bilinmeyen

C.Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yanızca belirti var
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler kuvvetsizlik yada orta derecede diğer kraniyal sinirlerin yetersizliği
4. Belirgin dizatri yada diğer belirgin yetersizlikler
5. Yutma yada konuşmada becerisizlik
9. Bilinmeyen

D.Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir yada iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma
2. Bir yada iki ekstremitede dokunma veya ağrı yada pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç yada dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma
3. Bir yada iki ekstremitede dokunma veya ağrı yada pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya bir veya iki ekstermitede vibrasyon duyusu kaybı veya ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremitenin 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması
4. Bir yada iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma
5. Bir yada iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı
6. Baş altında duyu kaybı
9. Bilinmeyen

E.Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. Hafif üriner tutukluk, aciliyet veya retansiyon
2. Barsak veya mesanede orta derece tutukluk, aciliyet, retansiyon, yada nadir üriner inkontinans
3. Sık üriner inkontinans
4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı içinde olma
5. Mesane fonksiyon kaybı
6. Barsak ve mesane fonksiyonları kaybı
7. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler
9. Bilinmeyen

F.Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Skotom ile görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30 veya daha
2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliği (Düzeltilmiş)

20/30 ile 20/59

3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal görme keskinliği (düzeltilmiş) 20/60 ile 20/99 arası

4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/100 ile 20/200 arasında üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği (düzeltilmiş) 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

9. Bilinmeyen

G.Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)

2. Zihinsel aktivitede hafif azalma

3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma

4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)

5. Demans yada şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

9. Bilinmeyen

H.Diğer Fonksiyonlar

a. Spasite

0. Yok

1. Hafif

2. Orta derecede

3. Şiddetli

9. Bilinmeyen

I.Diğer:

1. Yok

2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri

9. Bilinmeyen

Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (Expanded Disability Status Scale ‘EDSS’)

0.0 Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) grade 0)

1.0 Özürlülük yok, bir FS’ de minimal belirtiler (grade 1)

1.5 Özürlülük durumu olmaksızın birden fazla FS’de minimal bulgular (birdenfazlaFS grade1)

2.0 Bir FS’ de minimal özürlülük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5 İki FS’ de minimal özürlülük (İki FS grade 2 diğerleri 0 veya 1)

3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS grade 3 diğerleri 0 veya 1) yada üç veya dört FS’ de hafif özürlülük (üç/dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar

3.5 Tam ambulatuvar hasta, bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 3 veya beş grade FS grade 2 (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Tam ambulatuvar hasta. Bir FS’ de grade 4 (diğerleri 0 veya 1)’den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade’ lerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüeyebilir.

4.5 Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüeyebilir.

5.0 Yardımsız 200 metre yürüeyebilir; özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi). (genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS’ de grade 5, diğerleri 0 veya 1) yada genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük gradelerin kombinasyonları.

5.5 Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüeyebilir. Özürlülük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerleri bir FS’ de tek başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) yada daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüeyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerektirir (genel FS eşdeğerleri birden çok FS’ de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu).

6.5 Dinlenmeden 200 metre yürüeyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS’ de 3 veya daha fazla grade’ de bozukluk kombinasyonları).

7.0 Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de grade 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal grade 5).

7.5 Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de grade 4).

8.0 Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı yada tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanılabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ grade' lerin kombinasyonları).

8.5 Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle grade 4+ kombinasyonları).

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

9.5 Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz yada yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).

10.0 MS' e bağlı ölüm.

EK-2

Sayı :

Bugünün tarihi (GÜN/AY/YIL)
(----/----/-----)

ICIQ-SF (TÜRKÇE VERSİYON) GİZLİ

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

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

2) Cinsiyet

Kadın

Erkek

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

hiçbir zaman	0
haftada bir veya daha seyrek gibi	1
haftada iki veya üç kez	2
günde bir kez gibi	3
günde birkaç kez	4
her zaman	5

4) Size göre ne kadar idrar kaçıyorsunuz bilmek istiyoruz?

Genelde ne kadar idrar kaçıyorsunuz? (ped (koruyucu bez) kullanın veya kullanmayın)

(Bir kutuyu işaretleyin)

hiç	0
az miktarda	2
orta derecede	4
çok miktarda	6

5) Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırmaya günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?

Lütfen 0 (hiç bir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız

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

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

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

hiçbir zaman-idrar kaçırmıyorum....
tuvalete yetişmeden idrar kaçıyorum....
öksürürken veya hapsinirken kaçıyorum....
uyurken kaçıyorum....
hareket halinde iken ya da spor yaparken kaçıyorum....
işemeyi bitirip giyinirken idrar kaçıyorum....
belirgin bir neden olmadan kaçıyorum....
her zaman kaçıyorum....

Bu soruları yanıtladığınız için çok teşekkür ederiz.

EK-3

OAB-q SF.

Katılımcının isminin başharfleri: _____

Katılımcı Kimlik No _____

Aşağıdaki sorular için, lütfen son 4 hafta süresince, genel olarak mesanenizle ilgili belirtilerin nasıl olduğunu ve bunların yaşamınızı nasıl etkilediğini düşününüz. Lütfen elinizden geldiğince her soruyu, soruda sorulana ne sıklıkla hissettiğinize göre cevaplayınız. Lütfen her bir soru için, o soruyu en iyi yanıtlayan kutucuğa bir * işareti koyunuz.

Son 4 hafta boyunca, idrar şikayetleriniz ne sıklıkta...	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Biraz sık	Çoğu zaman	Her zaman
1. Gittiğiniz yerlerde umumi tuvaletlere en kestirme yolları öğrenmenize neden oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Kendinizde bir acayiplik varmış gibi hissetmenize neden oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Gece iyi bir şekilde dinlenebilmenizi engelledi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Tuvalette geçirdiğiniz sürenin miktarı yüzünden canınızı sıkı ya da sinirlerinizi bozdu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Tuvaletlerden uzak faaliyetlerden (yürüme, koşu, uzun yürüyüş gibi) kaçınmanıza neden oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sizi uykudan uyandırdı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Bedensel faaliyetlerinizi azaltmanıza neden oldu (egzersiz yapma, spor, vb.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Eşinizle sorun yaşamanıza neden oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Başkalarıyla yolculuk yaparken, tuvalete uğrama ihtiyacı yüzünden rahatsız olmanıza neden oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Aileniz ve arkadaşlarınızla ilişkilerinizi etkiledi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Gerek duyduğunuz miktarda uyku uyumanıza engel oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Utanmanıza neden oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Daha önce hiç gitmediğiniz bir yere gider gitmez en yakın tuvaletin yerini öğrenmenize neden oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EK-4

AŞIRI AKTİF MESANE DEĞERLENDİRME FORMU(OAB- V8)

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

EK-5

Mesane Günlüğü

Tarih:		Uyanma Zamanı:		Yattığım Zaman:	
Zaman	İçecekler (İp ve miktar)	İdrar miktarı (ml)	Ani İdrar yapma İsteği hissediniz mi?		İdrar kaçırma?
Örnek	Bir fincan çay – 200ml	500 ml	<input checked="" type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input checked="" type="radio"/> Hayır
06:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
07:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
08:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
09:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
10:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
11:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
12:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
13:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
14:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
15:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
16:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
17:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
18:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
19:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
20:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
21:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
22:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
23:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
00:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
01:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
02:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
03:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
04:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
05:00			<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır