T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU OLAN MS'Lİ KADIN HASTALARDA TRANSKÜTANÖZ TİBİAL SİNİR UYARISI VE PELVİK TABAN KAS EGZERSİZİ EĞİTİMİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

CANSU POLAT DÜNYA

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ZELİHA TÜLEK

II. DANIŞMAN
DR. JALESH N. PANICKER

İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ ANABİLİM DALI
İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 08.08.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Hemşireliği Doktora Programı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Doç. Dr. Zelihа TÜLEK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Prof. Dr. Nuray ENÇ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Prof. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ayfer ÖZBAŞ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Prof. Dr. Neriman ZENGİN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Cansu POLAT DÜNYA



İTHAF

Bu çalışmayı idrar sorunu yaşayan Multipl Skleroz'lu hastalara ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Lisanüstü eğitimimin her aşamasında benimle bilgi ve tecrübesini paylaşan, akademik gelişimimde önemli katkıları olan ve kendisini her zaman örnek aldığım sayın danışman hocam Doç.Dr. Zeliha Tülek'e,

İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Nuray Enç'e, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışmamı gerçekleştirebilmem için Erasmus kapsamında klinik deneyim edinmemde tarafıma sağlamış oldukları mali destekleri için başta Florence Nightingale Hemşire Mektepleri ve Hastahaneleri Vakfı Yönetim Kurulu Başkanı sayın Prof.Dr. Özdem Anğ olmak üzere tüm yönetim kurulu üyelerine,

Çalışmamı gerçekleştirmemde klinik tecrübe edinmek üzere bulunmuş olduğum "The National Hospital for Neurology and Neurosurgery" hastanesi Üro-nöroloji kliniği hekimi ve ikinci tez danışmanım olan Dr. Jalesh Panicker ve tüm ekibine,

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübelerini cömertlikle paylaşan, ilgi, anlayış ve desteğini her zaman hissettiğim Prof.Dr. Murat Kürtüncü ve tüm ekibine,

Çalışmam boyunca odasını bana ve hastalarıma açan ve desteğini hissettiren sevgili arkadaşım Uzm.Hem. Gizem Yağmur Vızvız'a

Çalışmama katılan değerli multipl sklerozlu hastalarıma ve yakınlarına,

Sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olduklarını hissettiren canım aileme,

Bu süreçte önceliklerini değiştiren sabrı, anlayışı ve tüm özverisi ile bana destek olan sevgili eşim Barış Dünya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: TDK-2017-23893) ve Türk Nöroloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİ
ABSTRACT ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ALT ÜRİNER SİSTEM 3
2.1.1. Alt Üriner Sistem Nöral Kontrolü 3
2.1.1.1. Periferik Sinir Sistemi 3
2.1.1.2. Merkezi Sinir Sistemi 6
2.1.2. Mesane dolum ve boşaltımının düzenlenmesi (İşeme Fizyolojisi) 7
2.1.2.1. Mesane Dolumu ve Koruyucu Refleks 7
2.1.2.2. İşeme (Boşaltım) 10
2.1.3. Nörotransmitterler 10
2.1.4. İşemenin Sınıflandırılması 11
2.2. MULTİPL SKLEROZ 12
2.2.1. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi 12
2.2.2. Multipl Skleroz Patofizyolojisi 13
2.2.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi 14
2.2.4. Multipl Sklerozda Klinik Belirti ve Bulgular 15
2.2.5. Multipl Skleroz Klinik Seyir Tipleri 16
2.2.6. Multipl Skleroz Tanısı 17
2.2.7. Multipl Skleroz Tedavisi 18
2.2.7.1. Atak tedavisi 18
2.2.7.2. Hastalık modifiye edici tedavi 19

2.2.7.3. Semptomatik tedavi.....19
2.2.7.4. Rehabilitasyon.....20
2.3. AŞIRI AKTİF MESANE.....20
2.3.1. Aşırı Aktif Mesane Tanımı.....21
2.3.2. Aşırı Aktif Mesane Epidemiyolojisi.....21
2.3.3. Aşırı Aktif Mesane Risk Faktörleri.....22
2.4. MULTİPL SKLEROZ'DA NÖROJENİK AŞIRI AKTİF MESANE.....23
2.4.1. Tanı Yöntemleri.....24
2.4.1.1. Hasta hikayesi ve fiziksel muayene.....24
2.4.1.2. Mesane Günlüğü.....24
2.4.1.3. İdrar Tahlili/Analizi.....25
2.4.1.4. Ultrasonografi.....25
2.4.1.5. Ürodinamik testler.....26
2.4.1.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi.....27
2.4.2. Tedavi/AÜSD Yönetimi.....27
2.4.2.1. Konservatif tedaviler.....28
2.4.2.2. İlaç Tedavileri.....31
2.4.2.3. Intravezikal Tedaviler.....33
2.4.2.4. Elektriksel Sinir Uyarısı (Nöromodülasyon).....34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....38
3.1. Araştırmanın Amacı ve Türü.....38
3.2. Araştırma Hipotezleri.....38
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....38
3.4. Araştırmanın Evreni.....38
3.5. Araştırmanın Örneklemi.....40
3.6. Araştırmada uygulanan yöntemler.....40
3.7. Araştırmanın Uygulanması.....42
3.8. Veri Toplama Araçları.....44
3.8.1. Hasta Bilgi Formu (Anket).....44
3.8.2. Genişletilmiş Özürlülük Durum Değerlendirmesi Ölçeği (EDSS).....44
3.8.3. Aşırı Aktif Mesane Formu (AAM-v8).....45
3.8.4. Qualiveen-Yaşam Kalitesi Ölçeği.....45
3.8.5. Mesane Günlüğü.....45

3.8.6. Postmiksiyonel rezidü (PMR) 46
3.8.7. Ek Uygulamalar 46
3.9. Araştırmanın Etik Boyutu 47
3.10. Verilerin Değerlendirilmesi 47
3.11. Araştırmanın kısıtlılıkları 47
4. BULGULAR 48
4.1. Kişisel Özelliklerin Dağılımı 48
4.2. Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı 50
4.3. Mesane Sorunlarına İlişkin Özelliklerin Dağılımı 50
4.4. TTNS ve PTKE Uygulamasının PMR Miktarına Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi 53
4.5. TTNS ve PTKE Uygulamasının AAM-v8 Ölçeği Skoruna Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi 55
4.6. TTNS ve PTKE Uygulamasının Yaşam Kalitesine Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi 56
4.7. TTNS ve PTKE Uygulamasının Mesane Günlüğüne Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi 60
5. TARTIŞMA 66
KAYNAKLAR 75
FORMLAR 92
ETİK KURUL KARARI 106
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 108
ÖZGEÇMİŞ 109

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. ICS'e Göre İşeme Sınıflandırması 11

Tablo 4-1. Kişisel özelliklerin dağılımı 49

Tablo 4-2. Hastalığa ilişkin özelliklerin dağılımı 51

Tablo 4-3. Mesane sorunlarına ilişkin özelliklerin dağılımı 52

Tablo 4-4. TTNS ve PTKE uygulamasının PMR miktarına etkisi 53

Tablo 4-5. TTNS ve PTKE uygulamalarının PMR miktarına etkisi: Sosyo-demografik ve klinik özelliklere göre subgrup analizi 54

Tablo 4-6. TTNS ve PTKE uygulamasının AAM-v8 skoruna etkisi 55

Tablo 4-7. TTNS ve PTKE uygulamalarının AAM-v8 skorlarına etkisi: Sosyo-demografik ve Hastalık Özelliklerine Göre Subgrup Analizi 56

Tablo 4-8. TTNS ve PTKE uygulamasının yaşam kalitesine etkisi 58

Tablo 4-9. TTNS ve PTKE uygulamalarının Qualiven-Yaşam Kalitesi skorlarına etkisi: Sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre subgrup analizi 59

Tablo 4-10. TTNS ve PTKE uygulamasının mesane günlüğüne etkisi 62

Tablo 4-11. TTNS ve PTKE uygulamalarının mesane günlüğü parametrelerine etkisi: Sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre subgrup analizi 63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Alt üriner sistemi düzenleyen (a) efferent yollar ve (b) nörotransmitter mekanizmaları (Fowler ve ark. 2008) 4

Şekil 2-2. Alt üriner sistem inervasyonu a) İdrar depolama refleksleri, b) İşeme refleksleri (Fowler ve ark. 2008) 9

Şekil 3-1: Araştırmanın akış şeması 43

Şekil 3-2. Mesane eğitimi ve pelvik taban kas egzersizi broşürü 46

Şekil 4-1: TTNS ve PTKE uygulamasının 24 saatlik idrara çıkma sıklığına etkisi 64

Şekil 4-2: TTNS ve PTKE uygulamasının noktüri sıklığına etkisi 64

Şekil 4-3: TTNS ve PTKE uygulamasının urgency sıklığına etkisi 65

Şekil 4-4: TTNS ve PTKE uygulamasının urge inkontinas sıklığına etkisi 65

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AAM : Aşırı Aktif Mesane

AAMS: Aşırı Aktif Mesane Sendromu

AAM-v8: Aşırı Aktif Mesane Formu

ACh : Asetilkolin

AÜS : Alt üriner sistem

AÜSS : Alt Üriner Sistem Semptomları

DSD : Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi

EDSS : Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

ICS : Uluslararası Kontinans Birliği

IV : İntravenenöz

KİS : Klinik İzole Sendrom

MS : Multipl Skleroz

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

NDAA : Nörojenik Detrüsör Aşırı Aktivitesi

NMDA: N-metil-d-aspartat

PAG : Periakuaduktal Gri

PGN : Preganglionik Nöron

PİM : Pontin İşeme Merkezi

PMR : Post-miksiyonel Rezidü

PTKE : Pelvik Taban Kas Egzersizi

PTNS : Perkütanöz Tibial Sinir Uyarısı

RRMS: Ataklarla Seyreden MS

TTNS : Transkütanöz Tibial Sinir Uyarısı

ÖZET

Polat Dünya, C. (2019). Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Olan MS'li Kadın Hastalarda Transkütanöz Tibial Sinir Uyarısı ve Pelvik Taban Kas Egzersizi Eğitiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Aşırı aktif mesane multipl sklerozlu (MS) hastalarda sık görülen ve yaşam kalitesini etkileyen bir sorundur. Bu sorunu kontrol altına almada etkisi gösterilmiş sınırlı sayıda yöntem bulunmaktadır. Çalışmamızda MS'li kadın hastalarda transkütanöz tibial sinir uyarısı (TTNS) ve biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi (PTKE) yöntemlerinin aşırı aktif mesane semptomlarına etkisini değerlendirmek amaçlandı. Çalışma Eylül 2017- Mart 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi MS ve Demiyelinizan Hastalıklar Birimi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya 55 hasta (TTNS=28, PTKE=27) dahil edildi. TTNS ve PTKE uygulamaları öncesi hastaların idrar sorunlarını değerlendirmek için post miksiyonel rezidü (PMR) miktarı, mesane günlüğü formu, Aşırı Aktif Mesane (AAM) Ölçeği ve Qualiveen-Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanıldı. Hastalar yöntemleri altı hafta boyunca günde 30 dakika olacak şekilde uyguladı. Uygulama sonrası aynı testler kullanılarak hastalar tekrar değerlendirildi. Hem TTNS hem de PTKE grupları başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, AAM skoru ($p<0,001$, $p<0,001$), Qualiveen skoru ($p<0,01$, $p<0,01$), PMR ($p<0,001$, $p=NS$) ve mesane günlüğünün bazı parametrelerinde iyileşmeler olduğu belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise PMR'de ($p=0,032$) ve 24 saatlik idrara çıkma sıklığında ($p=0,002$) TTNS yöntemi lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlendi. Benzer şekilde, TTNS grubundaki hastalarda 24 saatlik idrara çıkma sıklığında ($p=0,052$), noktüri ($p=0,063$) ve urgency sıklığında ($p=0,070$) daha fazla iyileşme olduğu gözlendi. Çalışmamız hem TTNS hem de PTKE yönteminin AAM ilişkili semptomları iyileştirmede etkili olduğunu, böylece aşırı aktif mesanesi olan hastaların yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, aşırı aktif mesane, transkütanöz tibial sinir stimülasyonu, pelvik taban kas egzersizi, yaşam kalitesi

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: TDK-2017-23893) ve Türk Nöroloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Polat Dünya, C. (2019). The Effectiveness of the Use of Transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation and Pelvic Floor Muscle Exercise with Biofeedback in Women with MS to Treat Lower Urinary Tract Symptoms. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Medical Nursing, Doktoral Dissertation. Istanbul.

Overactive bladder is a common problem in patients with multiple sclerosis (MS) and affects quality of life. There are a limited number of methods that have been shown to influence this problem. We aimed to investigate the effect of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) and pelvic floor muscle training with biofeedback (PFMT) on OAB symptoms in MS patients.This study was conducted at the outpatient MS clinic in Istanbul University between September 2017 and March 2019. A total of 55 patients (TTNS=28, PFMT=27) were included. Before TTNS or PFMT, the post-voiding residue (PVR), bladder diary, Assessment of Overactive Bladder (OAB) Scale and Qualiveen-Quality of Life Scale were used to assess urinary complaints. Patients received 30 minutes of TTNS or PFMT on a daily basis for six weeks. Patients were reevaluated using the same tests after this period. Compared to baseline both TTNS and PFMT groups improved in terms of OAB score ($p<0.001$, $p<0.001$), Qualiveen score ($p<0.01$, $p<0.01$), PVR ($p<0.001$, p=NS), and some domains of bladder diary. Inter-group comparisons showed statistically significant differences in PVR ($p=0.032$) and frequency of voiding ($p=0.002$) in favor of TTNS treatment. Likewise, patients in the TTNS group showed more improvement in 24-hour urinary volume ($p=0.052$), frequency of nocturia ($p=0.062$) and frequency of urgency ($p=0.070$). Our study demonstrates efficacy of TTNS and PFMT. Both methods improve symptoms related to OAB, thus increasing the quality of life of patients with overactive bladder.

Key words: Multiple sclerosis, overactive bladder, transcutaneous tibial nerve stimulation, pelvic floor muscle exercise, quality of life

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University (Project No TDK-2017-23893) and Turkish Association of Neurology.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminde inflamasyon, demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla kadınlarda ve genç yaşlarda başlaması nedeniyle hastalarda uzun süreli yeti yitimine neden olabilmektedir (Compston ve Coles 2008; Amato ve ark. 2018). MS lezyonlarının merkezi sinir sisteminde korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde gelişmesi ve farklı derecelerde hasara yol açması nedeniyle MS'te ortaya çıkan semptomlar oldukça değişkendir. Korteks veya spinal etkilenmeyle ilişkili motor, beyin sapı ve serebellar belirtiler ve optik nörit hastalığın başlıca semptomları arasındadır (Noseworthy ve ark. 2000; Compston ve Coles 2008).

Alt üriner sistem işlev bozukluğu da MS'te sık görülen sorunlardandır; alt üriner sistem işlev bozukluğu hastaların %7-10'unda başlangıç semptomu olarak, %60-80'inde de hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir (Çetinel ve ark. 2014; Zecca ve ark. 2016). MS'li hastalarda bu sorunlardan en sık görüleni aşırı aktif mesane sendromudur. Sıkışma tipinde idrar kaçırma ile beraber ya da tek başına sıkışma hissinin olması ve birlikte gündüz/gece idrar sıklığında artma, idrarı tam boşaltamama ve rahatsızlık belirtileri ile karakterize olan bu sendrom hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Lucio ve ark. 2011; Zecca ve ark. 2016).

Multipl sklerozda alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde ilk basamakta farmakoterapi ve temiz aralıklı kateterizasyon yer almaktadır (Phe ve ark. 2016). Antikolinerjik kullanımına bağlı yan etkiler ve kateterizasyon konusundaki motivasyon ve beceri eksikliği nedeniyle ikinci basamak tedavi seçeneği olan elektriksel sinir uyarısı tedavisinin (transkütanöz tibial nöromodülasyon, perkütan tibial nöromodülasyon, sakral nöromodülasyon, vajinal nöromodülason) ve davranış değişikliği yöntemlerinin (pelvik taban kas egzersizi, mesane eğitimi, üriner günlük tutma) de kullanıldığı literatürde bildirilmektedir (Rai ve ark. 2012; Çetinel ve ark. 2014). Pelvik taban kas egzersizini de içeren davranışsal yöntemlerin birçok farklı hasta grubunda olduğu gibi MS'li hastalarda da üriner semptomları iyileştirmede yararlı olduğu bildirilmektedir (Williams ve ark. 2002; Burns 2006; Aslan ve ark. 2008; Lucio ve ark. 2011; Ammi ve ark. 2014; Wagg ve ark. 2014; Choi ve ark. 2015; Ferreira ve ark. 2016; Lucio ve ark. 2016).

Nöroloji hastalarında davranışsal yöntemlerle çözülemeyen üriner semptomların tedavisinde son yıllarda elektriksel sinir uyarı yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır (Schneider ve ark. 2015; Kabay ve ark. 2016; Canbaz Kabay ve ark. 2017). Bu yöntemlerin tümünün etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, hastaların fonksiyonel durumu da dikkate alındığında, bazıları uygulama zorluğu, sürekli hastaneye gitmeyi gerektirme, invaziv olma gibi nedenlerle hasta uyumu sağlanamadığından yeterince kullanılamamaktadır (Booth ve ark. 2018). Bu yöntemlerden transkütanöz tibial sinir uyarısı ise diğer elektriksel sinir uyarısı tedavi yöntemlerine göre invaziv olmayan, güvenli ve daha az yan etkiye sahip ve hemşire tarafından hastalara öğretildiğinde evde hastalar tarafından uygulanabilecek basit bir yöntemdir (Ammi ve ark. 2014; Schneider ve ark. 2015; Phe ve ark. 2016). Son yıllarda bu yöntemin MS'te de etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda yayınlanmış sınırlı sayıda çalışma vardır (De Seze ve ark. 2011; Gaspard ve ark. 2014). De Sèze ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada hastalara uygulanan transkütanöz tibial sinir uyarısının üriner semptomları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca transkütanöz tibial sinir uyarısının pelvik taban kas egzersizi ile birlikte kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte (Lucio ve ark. 2016) bildiğimiz kadarıyla MS'li hastalarda her iki yöntemi karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır (Gaspard ve ark. 2014).

MS'li hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve çeşitli yöntemlerle kontrol altına alınabilen üriner sorunlar konusunda çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Bu çalışmanın amacı alt üriner sistem semptomları bildiren MS'li kadın hastalarda transkütanöz tibial sinir uyarısı ve biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi eğitiminin etkinliğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALT ÜRİNER SİSTEM

Alt üriner sistem (AÜS) idrarın depolanması ve uygun bir zamanda periyodik olarak boşaltılmasından sorumludur. Bu işlevleri mesane ve üretral kaslar ile birlikte beyinde ve spinal kordda yer alan karmaşık nöral kontrol sistemi aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Bu nöral kontrol sistemi alt üriner sistemi oluşturan mesane, üretra ve üretral sfinkter arasındaki ilişkiyi düzenlemektedir (Drake 2018).

2.1.1. Alt Üriner Sistem Nöral Kontrolü

2.1.1.1. Periferik Sinir Sistemi

Otonom (parasempatik, sempatik sinirler) ve somatik (pudendal sinirler) yollara yayılan karmaşık bir sinir ağından oluşan periferik sinir sistemi, mesanenin rezervuar fonksiyonu ve üretranın sfinkter fonksiyonu arasındaki karşılıklı ilişkinin sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir. Temelde sempatik sistem idrar depolama işlevinden, parasempatik sistem ise idrarın boşaltımından sorumludur. Somatik inervasyon dış üretral sfinkteri ve pelvik taban kaslarının bir bölümünü kontrol eder. Sempatik inervasyon spinal kordun torakolomber bölgesinden köken alırken, parasempatik ve somatik inervasyon spinal kordun sakral bölgesinden köken alır (Fowler ve ark. 2008).

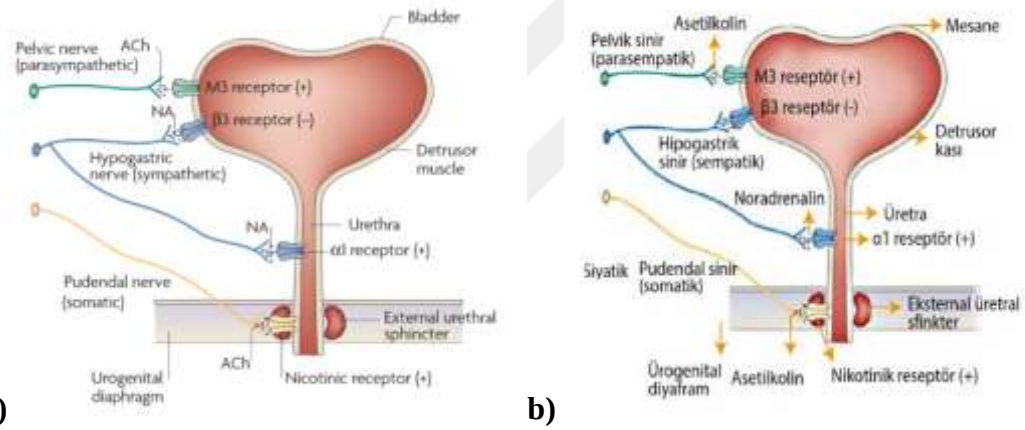
Sempatik lifler spinal kordun T11-L2 segmentlerinden çıkar ve inferior mezenterik ganglionlardan ve hipogastrik sinirden veya paravertebral zincirin içinden geçerek mesane tabanındaki pelvik sinirlere ve üretraya iletilir. Parasempatik preganglionik lifler S2-S4 segmentlerinden çıkar ve sakral köklerde ve pelvik sinirlerde pelvik pleksusta ve mesane duvarında ganglionlara doğru iletilir (Fowler ve ark. 2008).

Mesane inervasyonları genellikle alfa (α) ve beta (β) reseptörleri ile gerçekleşir. Mesane boynu ve üretrada daha çok α reseptörleri bulunurken mesanenin diğer bölümlerinde β reseptörleri bulunur (Habler ve ark. 1990). α1-adrenoreseptörlerin inervasyonuyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmaların meydana geldiği ve detrüsör aşırı aktivitesi olan hastalarda mesanedeki α-adrenoreseptör yoğunluğunun artmış olduğu belirtilmektedir.

Detrüsör kasında 3 tip β adrenoreseptör (β1, β2 ve β3) olduğu bilinmektedir. Bu reseptörlerden mesane gevşemesinde en etkili olanı β3 adrenoreseptör agonistleridir (Canda ve ark. 2006; Campbell-Walsh 2010).

Sempatik postganglionik sinirler (hipogastrik sinir) mesaneyi gevşetmek için detrüsör kastaki β-adrenoreseptörlerini (mesane tonusunu azaltır) inhibe eder, üretra ve mesane boynunda α-adrenoreseptörlerini (stimülasyonu ile sfinkter tonüsü artar ve kapanma sağlar) aktive eder ve mesane ganliyonunda α-adrenerjik reseptörleri aktive eden noradrenalini salgılar (Şekil 2-1) (Fowler ve ark. 2008;Yamaguchi 2013)

Mesane kasılması muskarinik reseptörler aracılığıyla parasempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Muskarinik reseptörler M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 olmak üzere beş tiptir. İnsan mesanesinde M_2 reseptör sayısı M_3 reseptörlerinden fazla olsa da M_3 reseptörleri mesane kasılmasında büyük öneme sahiptir (Chess-Williams 2002)



Şekil 2-1. Alt üriner sistemi düzenleyen (a) efferent yollar ve (b) nörotransmitter mekanizmaları (Fowler ve ark. 2008)

Pelvik sinirdeki parasempatik postganglionik aksonlar, mesane düz kasındaki M_3 muskarinik reseptörlerini uyararak mesane kasılmasını sağlayan asetilkolin (ACh) salgılarlar. Sempatik postganglionik nöronlar, mesane düz kasını gevşetmek için β3 adrenoreseptörleri aktive eden ve üretra düz kasının kasılması için α1 adrenoreseptörleri aktive eden noradrenalini serbest bırakır.

Pudendal sinirdeki somatik aksonlar, nikotinik kolinerjik reseptörleri aktive ederek eksternal sfinkter kasın kasılmasını üreten ACh'yi salgılar. Parasempatik postganglionik sinirler ayrıca mesanenin düz kasını uyaran ATP'yi ve üretral düz kası gevşeten nitrik oksidi de serbest bırakır (Chess-Williams 2002).

Parasempatik postganglionik sinirler kolinerjik (ACh), non-adrenerjik ve non-kolinerjik transmitterleri serbest bırakır. Kolinerjik sistem mesanenin başlıca uyarıcı mekanizmasıdır, kasılmanın ve işemenin sürdürülmesini sağlar. Kolinerjik reseptör olan ACh muskarinik reseptörler aracılığıyla etkisini gösterir (Andersson ve Arner 2004). Detrüsör kasının kasılması muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanırken mesanede bulunan muskarinik reseptörlerden M2 ve özellikle M3 mesanenin kasılmasında önemli rol alır (Matsui ve ark. 2002). Mesanenin mekanik gerilmesi veya elektriksel uyarımı ile salınan ATP, detrüsör kasındaki $P2X_1$ purinerjik reseptörleri üzerinden mesanenin kasılması ve işemenin başlatılmasında önemli rol oynar. Üretral düz kasın inhibe edilmesine parasempatik sinirler tarafından salınan nitrik oksit (NO) aracılık eder (Burnstock 2001; Beckel ve De Groat 2019).

Eksternal üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarının bir bölümünü kontrol eden somatik kolinerjik motor sinirler, S2-S4 segmentinin gri maddesinin lateral sınırında yer alan Onuf çekirdeği olarak bilinen alandan köken alarak pudendal sinirler üzerinden üretral sfinktere ulaşır (Morrison ve ark. 2005).

Mesane doluluk hissi pelvik ve hipogastrik sinirler tarafından spinal korda iletilirken mesane boynundan ve üretradan duyusal girdiler pudendal ve hipogastrik sinirler ile spinal korda iletilir. Bu sinirlerin afferent bileşenleri, miyelinli (Aδ) ve miyelinsiz (C) aksonlardan oluşur. Aδ lifleri (normal işemede rol alır) pasif distansiyon ve aktif kasılmaya yanıt verir ve böylece mesane doluluğu hakkında bilgi iletir. C-lifleri (ağrılı duyumlarda rol alır) fizyolojik koşullar altında mesanenin doluluğuna duyarsızdır (bu nedenle 'sessiz' C-lifleri olarak adlandırılırlar) ve esas olarak kimyasal veya soğuk iritasyonu gibi uyaranlara cevap verirler. İnflamasyon ve supraspinal kord hasarı gibi patolojik durumlarda sessiz C lifleri aktive olarak patolojik işeme reflekslerine neden olurlar. Aδ liflerinin ve C liflerinin hücre gövdeleri, dorsal kök ganglionlarında S2-S4 ve T11-L2 spinal kord segmentleri seviyesinde bulunur (De Groat WC ve ark. 1990; Beckel ve De Groat 2019).

2.1.1.2. Merkezi Sinir Sistemi

İşemenin düzenlenmesi beyindeki birçok alan ile spinal korddaki sempatik, parasempatik ve somatik sistemleri içeren yollar arasında bağlantılar gerektirir. Parasempatik ve sempatik preganglionik nöronlar (PGN'ler), spinal kordun sakral ve lomber segmentlerinin gri maddesinde (lamina V-VII) bulunur. Parasempatik PGN'ler S2-S4 bölgesinden çıkarlar ve aksonları pelvik sinir boyunca mesanenin yanında bulunan pelvik gangliona kadar uzanır. Bu sinirler mesane kontraksiyonunu (motor inervasyonunu) kontrol eder. Pelvis, periüretral ve anal sfinkter çizgili kaslarının inervasyonu da bu bölgenin kontrolü altındadır. Preganglionik sempatik efferent sinirler T10-L2 torakolomber segmentinden çıkar ve bu sinirlerin gangliaları farklı yerlerde (omurgaya yakın, omurga ile uç organ arasında, uç organda) bulunabilir. Sempatik sinir lifleri üretral düz kasın ve mesane boynunun kontraksiyonunu kontrol eder ve mesane kasılmasını sağlayan parasempatik uyarıyı baskılar (Anderson ve Arner 2004). Eksternal üretral sfinkteri, pelvik taban ve perineyi uyaran somatik motor nöronlar, sakral segmentin gri maddesinin lateral sınırında yer alan Onuf çekirdeğinde (lamina IX) bulunur (Fowler 2008; Beckel ve De Groat 2019).

Beyinde çok sayıda nöron mesanenin, üretranın ve üretral sfinkterin kontrolünde rol oynar. Medüller raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlar, locus ceruleus'un noradrenerjik nöronları ve beyin sapındaki noradrenerjik A5 hücre grubu gibi bazı nöronlar, spesifik olmayan mekanizmalardır. Barrington çekirdeği nöronları (pontin işeme merkezi- PİM) ve periakuaduktal gri (PAG) cevher nöronları, kaudal ve preoptik hipotalamustaki hücre grupları ve serebral korteksin özellikle medial frontal korteksinin bazı bölümlerinin nöronları ise işeme/miksiyona spesifik yapılardır (Fowler 2008; Beckel ve De Groat 2019).

PİM'deki nöronlar, PAG'den ve anterior ve kaudal hipotalamustan uyarı alır ve iletiyi spinal korddaki parasempatik çekirdeğe iletir. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden çıkan uyarı spinal korddaki motor nöronlara non-spesifik bir şekilde iletilirken lateral ponstan çıkan uyarılar sfinkter motor çekirdeğine oldukça seçici bir şekilde iletilir. Bu nedenle alt üriner sistem fonksiyonunun supraspinal regülasyonu beyin ve omurilik arasında bilgi taşıyan çoklu yolaklara bağlıdır (Fowler 2008; De Groat ve ark. 1998; Beckel ve De Groat 2019).

2.1.2. Mesane dolum ve boşaltımının düzenlenmesi (İşeme Fizyolojisi)

Parasempatik, sempatik ve somatik yollara yayılan karmaşık sinir ağı, mesanenin rezervuar fonksiyonu ve üretranın sfinkter fonksiyonu arasındaki karşılıklı ilişkinin sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Mesane kapasitesi 400-600 mL olduğunda işeme sıklığının 3-4 saatte bir olması beklenir. İşeme, 24 saatte sadece 2-3 dakika sürer ve bu nedenle mesane ömrünün %99'undan fazlası dolum/depolama aşamasında geçer. Depolama refleksleri mesanenin dolumu sırasında aktive edilip esas olarak spinal kordda düzenlenirken, işemeye beyinde düzenlenen refleks mekanizmaları aracılık eder. İşeme/boşaltma evresine geçiş mesane doluluğunun algılanması ve bunu yapmanın sosyal uygunluğunun değerlendirilmesi ile belirlenen bilinçli bir kararla başlatılır (Panicker ve ark. 2015).

Mesane dolumu sırasında sempatik ve pudendal sinirler, üretral sfinkterin internal ve eksternal kaslarının kasılmasına yardımcı olur. Bu kasların kasılması inkontinansı önlerken detrüsörün sempatik aracılı inhibisyonu da kasılmaları önler ve düşük basınç sağlar. Boşaltımın uygun olduğu düşünüldüğünde, PİM beynin kortikal ve subkortikal merkezlerinin tonik inhibisyonu ile uyarılır ve sfinkter-detrüsörün karşılıklı aktivasyon-inhibisyonu tersine çevrilir. Parasempatik stimülasyona yanıt olarak detrüsör kasılması, pelvik tabanın ve eksternal ve internal üretral sfinkterlerin gevşemesi ile birlikte mesanenin boşalması sağlanır. Mesane dolumu sırasında fonksiyonel görüntüleme çalışmaları orta beyin, insula ve anterior singulat girusların, PAG önemli bölgeler olduğunu göstermiştir. Prefrontal korteksin ise davranışların planlanması ve uygun sosyal davranışların merkezi olduğu düşünülmektedir (Tang 1955; Numata ve ark. 2008).

2.1.2.1. Mesane Dolumu ve Koruyucu Refleks

Mesane dolumu sırasında detrüsörün parasempatik inervasyonu engellenir ve eksternal üretral sfinkter aktive olur, böylece istemsiz mesane boşalması önlenir. Bu süreç, “koruyucu refleks” olarak bilinen üretral refleksler tarafından organize edilir.

Pelvik sinirlerden iletilen mesane afferent aktivitesi ile aktive edilir ve spinal korddaki internöronal devre tarafından organize edilirler (Thor ve De Groat 2010).

“L-Bölge” veya “pontin depolama merkezi” olarak da bilinen ponsun lateral bölgelerinden bazı uyarılar sfinkter reflekslerini kolaylaştırabilir veya istemsiz sfinkter kontrolünde rol oynayabilir.

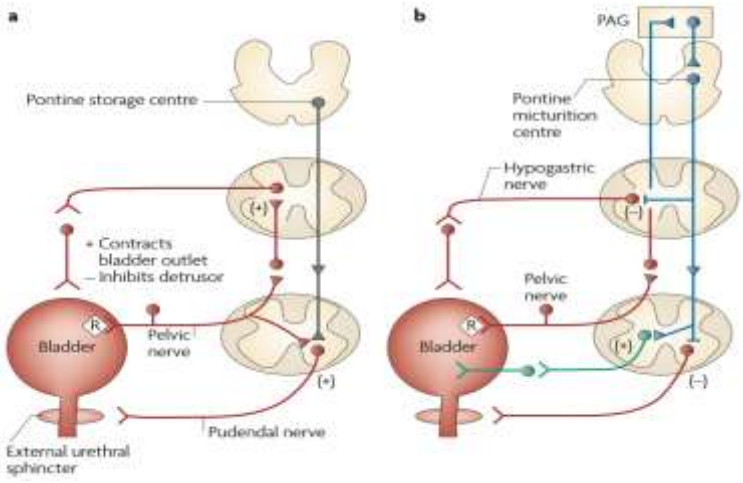
Hayvanlarda, lomber sempatik yolun refleks aktivasyonu mesane düz kasının inhibisyonu, mesane çıkışının kasılması ve otonomik ganglia seviyesinde parasempatik aktivitenin inhibisyonunda rol oynar. Sempatik kontrolün insanlardaki önemi daha az netleşmiştir, çünkü sempatik ilaçların veya sempatik zincir rezeksiyonunun mesane depolaması üzerinde çok az etkisi olduğu bildirilmektedir (De Groat 1975; Beckel ve De Groat 2019).

Farmakolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar, spinobulbospinal işeme-refleks devresinin, mesane afferent uyarılarını orta beyin ve pontin merkezlerine ve efferent uyarıları ponstan sakral korda ileten bir kilit olarak (ya tamamen kapalı modda-depolama ya da maksimum açık modda-işeme) işlev gördüğünü göstermiştir. Mesane dolumu sırasında PİM nöronlarının bir kısmı mesaneye giden parasempatik efferent yolu kapatır, ancak mesane geriliminin kritik seviyelerinde mesane içerisindeki gerilim reseptörlerinden kaynaklanan afferent aktivite yolu açar (Yoshima ve De Groat 2005; Beckel ve De Groat 2019). PİM'e enjekte edilen ilaçlar, boşaltma refleksinin büyüklüğünü değiştirmeden kilidin aktivasyonu için mesane hacmini değiştirebilir (Yoshima ve De Groat 2005; Beckel ve De Groat 2019). Benzer şekilde, beyin bölgelerinde pons'a rostral uzanan lezyonlar (diensefalon ve serebral korteks), işeme refleksi kilit noktasını değiştirebilir; bu da kilit devresinin, ön beyinden inhibe edici ve uyarıcı etkilerle tonik olarak düzenlendiğini gösterir. Bu şekilde çalışan refleks devresi (Şekil 2-2a) mesane hacmi kritik bir seviyeye ulaştığında istemsiz mesane boşalmasına (yani inkontinansa) yol açar (Fowler ve ark. 2008). Bununla birlikte, kontinant bireylerde, işeme refleksinin ateşlenmesi, sosyal olarak uygun bir yer ve zamanda işemeyi planlamaya olanak sağlayan istemli denetim altındadır. İnsan davranışının çok önemli bir yönü olan işeme kararı, duygusal durum, sosyal çevrenin uygunluğu ve mesaneden kaynaklanan duyusal sinyaller de dahil olmak üzere bir dizi faktöre dayanmaktadır. Bu nedenle, mesanenin ve üretranın istemli kontrolü, mesane doluluk hissinin algılanması ve işeme refleksinin ateşlenmesinin manipülasyonu olarak iki önemli özelliğe sahiptir. PAG, her ikisinde de önemli bir role sahiptir. Bir yandan yükselen mesane sinyallerini daha yüksek beyin merkezlerine iletir. Diğer yandan, birçok yüksek beyin merkezinden bilgileri alır ve PİM'e primer girdiyi kontrol eder, mesane dolumu sırasında, bu tür daha yüksek beyin merkezleri (özellikle prefrontal korteks), PİM'e uyarıcı sinyali baskılayabilir ve böylece boşaltma veya inkontinansı önleyebilir.

İşeme bilinçli olarak istendiğinde, PİM'in uyarılmasına izin verebilirler (Noto ve ark. 1989; Matsumoto ve ark. 2004)

Son yıllarda fonksiyonel beyin görüntülemenin ortaya çıkmasıyla, mesane dolumu sırasında PAG'ın aktivasyonu gösterilmiştir. Bu durum PAG'ın mesane afferentlerini alma ve onları (belki de talamus yoluyla) insulaya aktarma konusunda rol aldığını göstermektedir. Bununla uyumlu olarak, insulanın çoğu idrar depolama görüntüleme çalışmasında aktif olduğu ve aktivasyonunun mesane doluluğu ile belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Kavia ve ark. 2005; Fowler 2006; Tai ve ark 2009; Fowler ve Griffiths 2010).

İdrarın depolanması sırasında mesanenin gerilmesi düşük seviyeli veziküler afferent uyarımı sağlar. Bu da, hipogastrik sinirdeki sempatik çıkışı, mesane çıkışına (mesane tabanı ve üretra) ve eksternal üretral sfinktere pudendal çıkışı uyarır. Bu yanıtlar, spinal refleks yolakları tarafından meydana gelir. Sempatik uyarım aynı zamanda detrüsör kontraksiyonunu önler ve mesane ganglionlarında nörotransmisyonu modüle eder. Pontin depolama merkezi eksternal üretral sfinkter aktivitesini artırabilir (Şekil 2-2a) (Fowler ve ark. 2008).



Şekil 2-2. Alt üriner sistem inervasyonu a) İdrar depolama refleksleri, b) İşeme refleksleri (Fowler ve ark. 2008)

2.1.2.2. İşeme (Boşaltım)

PİM'e gelen uyarıların, S2-S4'den gelen parasempatik uyarıların ve serebral inhibitör uyarıların sakral işeme merkezine etkilerinin inhibisyonuyla pelvik sinirler aktive olur, hızlı bir efferent parasempatik uyarı ortaya çıkar. Detrüsör kasının kasılması, sempatik ve somatik inhibisyona bağlı olarak düz ve çizgili kaslardan oluşan sfinkterlerin gevşemesi ile işeme sağlanır. Üretral düz kasın gevşemesi, nitrit oksit salınımını tetikleyen parasempatik aktivasyon ve sempatik ve somatik uyarıların inhibisyonu işemeye aracılık eder. İdrar akışı ile ortaya çıkan ikincil refleksler mesanenin boşaltılmasını kolaylaştırır.

İdrarın eliminasyonu sırasında pelvik sinirde yoğun mesane afferenti uyarımı, pontin işeme merkezinden geçen spinobulbospinal refleks yolaklarını (mavi renkte gösterilmiştir) aktive eder. Bu uyarı, mesaneye ve üretral düz kaslara (yeşil renkte gösterilen) parasempatik çıkışı uyarır ve üretral çıkışa (kırmızı ile gösterilmiştir) sempatik ve pudendal çıkışı inhibe eder (Şekil 2-2b) (Fowler ve ark. 2008).

2.1.3. Nörotransmitterler

Çeşitli nörotransmitterler alt üriner sistemin merkezi kontrolünde yer almaktadır. Varsayılan uyarıcı transmitterler arasında glutamik asit, taşikininler, hipofiz-adenilat-siklaz aktive edici polipeptit, nitrit oksit ve ATP bulunur. N-metil-d-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlere etki eden glutamik asit, mesaneyi ve eksternal üretral sfinkterini kontrol eden spinal ve supraspinal refleks yolaklarındaki ana transmitter olarak bilinmektedir. İnhibitör amino asitler (GABA (γ-aminobütirik asit) ve glisin) ve opioid peptidleri (enkhalinler) PİM'de tonik inhibitör kontrolü sağlar ve mesane kapasitesini düzenler. Bu maddelerin spinal kordda da inhibe edici etkileri vardır. Bazı transmitterlerin (dopamin, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), noradrenalin, ACh ve opoid olmayan peptidler, vazoaktif intestinal polipeptit ve kortikropropin salıcı faktör dahil), aktif olan reseptör tipine, reseptörlerin MSS'deki konumuna ve türlere bağlı olarak inhibe edici veya uyarıcı etkileri vardır. Örneğin, dopamin D1 benzeri reseptörler yoluyla işemeyi inhibe edici ve D2 benzeri reseptörler yoluyla işemeyi kolaylaştırıcı etkilere sahiptir (De Groat ve ark. 2015).

2.1.4. İşemenin Sınıflandırılması

Uluslararası Kontinans Birliği (ICS), 2002 yılında, alt üriner sistem semptomlarının tanımını ve sınıflandırılmasını yeniden düzenleyerek işeme bozukluklarını anormal depolama ve anormal boşaltım olarak 2 ana başlık altında toplamıştır. Bu tanımlamalar ve ilgili patolojiler aşağıdaki gibi özetlenmiştir (Abrams ve ark. 2002)

Tablo 2-1. ICS'e Göre İşeme Sınıflandırması

Depolama Fazı	*Boşaltım Fazı*
I. Mesane Fonksiyonu	**I. Mesane Fonksiyonu**
A. Detrüsör Aktivitesi	A. Detrüsör Aktivitesi
a. Normal ya da stabil	a. Normal
b. Aşırı aktif (Nörojenik ya da İdiopatik)	b. Azalmış
B. Mesane Duyusu	c. Kasılmayan (Akontraktil)
a. Normal	**II. Üretral Fonksiyon**
b. Artmış ya da Hipersensitif	A. Normal
c. Azalmış ya da Hiposensitif	B. Anormal
d. Yok	a. Mesane çıkım obstruksiyonu
C. Mesane Kapasitesi	b. Disfonksiyonel işeme
a. Normal	c. Detrüsör sfinkter dissinerjisi (DSD)
b. Yüksek	d. Gevşemeyen üretral sfinkter obstruksiyonu
c. Düşük	
D. Kompliyans	
a. Normal	
b. Yüksek	
c. Düşük	
II. Üretral Fonksiyon	
a. Normal	
b. Yetersiz	

2.2. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin enflamatuar, demiyelinizan ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalığıdır. MS'te miyelin kılıf hasarı ile birlikte oligodendrositler, akson ve sinir hücresinde hasar meydana gelir (Lucchinetti ve ark. 2000).

Multipl skleroza ait bulguların yaklaşık 150 yıl önce bulunmuş olması, MS'in nispeten çok da eski bir hastalık olmadığını düşündürmektedir. Literatür incelendiğinde MS'i düşündüren bulgulara daha erken yıllarda rastlandığı da düşünülmektedir.

1824 yılında Oliver tarafından ve kısa bir süre sonra Carswell tarafından (1836 yılı) patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunulmuştur. 1866 yılında ise Vulpiam tanımlanan patolojik tabloya "sclerose en plaque-plak sklerozu" ismini önermiştir. MS'in farklı ve özgün bir yapısı olduğu konusunda en önemli adımlar ise 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından atılmıştır. Charcot hastalığın klinik özellikleri ve histolojik görünümünü de tanımlamış olup hastalığın histopatolojisinde inflamasyon ve miyelin kaybı olduğunu ve diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır (Goetz 1995; Talley 2003).

2.2.1. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi

Multipl skleroz 20-40 yaş grubunda, özellikle kadınlarda travmaya bağlı olmaksızın nörolojik yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. MS çocukluk çağında görülebileceği gibi çoğu hastada erken erişkinlik döneminde görülebilmektedir. Yaşamın ilerleyen yıllarında ortaya çıkan MS (60 yaş üzerinde) hastalarının çoğunda hastalık başlangıçtan itibaren ilerleyici formdadır. Ekvatordan uzaklaştıkça MS görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Ayrıca 1970'lerden bu yana yapılan göç çalışmaları, çocukluk çağında düşük riskten yüksek riskli bölgelere göçün MS gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Thomson ve ark. 2018)

Uluslararası MS Federasyonu 2013 verilerine göre MS'in tüm dünyada yaklaşık 2,5 milyon kişiyi etkilediği, coğrafi bölge ve iklime göre farklılık göstermekle birlikte prevelansının 33/100000, insidansının 12/100000 olduğu bildirilmektedir (Benito-Leon 2011; Browne ve ark. 2014). Kuzey Amerika'da MS prevelansı 140/100000'de iken Sahra altı Afrika ülkelerinde (2,1/100000) ve Doğu Asya'da (2,2/100000) MS prevelansının oldukça düşük olduğu görülmektedir (Belbasis ve ark. 2015).

Heydarpour ve ark.'nın (2015) yaptıkları bir sistematik inceleme ve metaanaliz çalışmasında Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde (52 ülke) MS görülme sıklığının 52/100000 olduğu ve MS görülme sıklığının her geçen yıl arttığı bildirilmektedir. Türkiye'de birkaç bölgesel prevalans çalışması dışında MS'e ilişkin ulusal prevalans çalışması yoktur. Börü ve ark. tarafından (2006) MS sıklığı İstanbul'da (Maltepe) yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 101/100000, daha batıda fakat aynı enlemde bulunan Edirne'yi kapsayan bir çalışmada 30/100000 olarak bulunmuştur. Börü ve ark. (2018) tarafından yakın zamanda yapılmış bir diğer prevelans çalışmasında aynı enlemde bulunan ve hava kirliliği yoğunluğunun farklı olduğu iki bölgedeki MS prevelansı araştırılmış ve MS prevelansının hava kirliliğinin yoğun olduğu Karabük'te 95,9/100000 iken hava kirliliğinin görülmediği Akçakoca'da 46,1/100000 olduğu bulunmuştur. Ülkemizin MS gelişme riski açısından orta düzeyde olduğu tahmin edilmekte olup ulusal prevelans çalışması olmaması nedeniyle hastalık sayısına ait veriler net değildir (Börü ve ark. 2018).

2.2.2. Multipl Skleroz Patofizyolojisi

Multipl skleroz patofizyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte MS'e bağlı sorunlar genellikle SSS'deki inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasara bağlı ortaya çıkar. Miyelin kılıf, oligodentrosit ve daha az oranda akson ve sinir hücresi hasarı meydana gelir. MS'in immün histopatolojisi beyin ve spinal kordda ak maddenin T ve B lenfositlerince fokal infiltrasyonunu göstermektedir (Traugott ve ark.1983; Hauser ve ark.1986; Hohlfeld ve Wekerle 2001).

Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel bir faktörün tetiklemesiyle oto-reaktif T lenfositleri aktive olur ve oligodendrositleri hedef alan bir süreç başlar. Otoreaktif T lenfositleri normalde geçirgen olmayan kan-beyin bariyerinden geçer ve toksik inflamatuar mediyatörlerin açığa çıkmasına neden olur. Bunun sonucu olarak miyelin kılıfın hasar görmesi, aksonal ve glial hasar ile birlikte ileti bloku ortaya çıkar (Madsen ve ark. 1999; Sospedra ve Martin 2005). Ancak bu durumun primer bir reaksiyon mu ya da hastalığın seyri boyunca ortaya çıkan bir epifenomen mi olduğu açık değildir. Otoreaktif T hücrelerinin patogenezde rol aldığı bilinse de, MSS'ne migrasyonlarını ve sonrasında aktivasyonlarını hangi faktörlerin etkilediği kesin olarak bilinmemektedir (Friese ve Fugger 2009).

Sağlıklı deney hayvanlarında myelin spesifik CD4 T hücrelerinin enjeksiyonu aracılığıyla deneysel allerjik ensefalomiyelit oluşturulabildiğinden, MS'in esas olarak CD4 T hücre aracılı bir hastalık olduğu hipotezi öne sürülmüştür (Hemmer ve ark. 2004; Delgado ve Sheremata 2006). Bu hipotezin yanı sıra CD8 T hücrelerinin de patolojide önemli rol aldığı bilinmektedir. CD8 T hücrelerinin demiyelinize aksonlara doğrudan temas ederek bu bölgedeki sitotoksik mediatörlerin salınımını etkilediği gösterilmektedir.

Hatta bazı çalışmaların sonuçlarına dayanarak CD8 T hücrelerinin CD4 T hücrelerinden fazla olduğu ve buna bağlı olarak sitotoksik T hücrelerinin inflamatuar süreçte sorumlu olduğu düşünülmektedir (Babbe ve ark. 2000; Crawford ve ark. 2004).

MS'te mikroglialar ve astrositler aktive olur ve yüksek seviyede majör doku uyum kompleksinin eksprese edilmesine neden olurlar. Antijen sunan hücreler olarak bilinen mikroglia/makrofajların patogenezde önemli rol aldıkları görülmektedir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda hücre-aracılı immün sistem hastalığı olan MS patogenezinde T hücrelerinin önemli rolü olsa da hümoral immün yanıtın da önemli katkısı olduğu vurgulanmaktadır (Rahmanzadeh ve ark. 2018; Sospedra 2018).

2.2.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi

Multipl sklerozun etiyolojisi hala net olarak bilinmemesine rağmen etiyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin yer aldığı ve bu faktörlerin potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleriyle etkileşime girdiği düşünülmektedir (Thomson ve ark. 2018).

Multipl sklerozun genetik yatkınlığı olan bireylerde görülme sıklığının artmış olduğu ve ailesel MS görülme sıklığının %3 ile %23 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kardeşler arasında MS görülme sıklığı ikinci derecede akrabalara (çocuklarda, hala, teyze, amca, dayı ve kuzenler) göre daha yüksektir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde (%25-30) çift yumurta ikizlerine (%3-7) göre MS görülme sıklığı daha yüksektir (Patsopoulos 2018).

Multipl skleroza yatkınlık genlerini araştıran çalışmalarda 6. kromozomun HLA bölgesinin birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi MS'te de yer aldığı bilinmektedir. 1970'li yıllardan beri MS'te DR2 serotipiyle (HLA-DR15 ve HLA-DR16 serotip grubu) bir ilişki olduğu bilinmektedir.

HLADRB1*15:01 aleli taşıyıcısı olanlarda, taşıyıcı olmayanlara göre MS görülme olasılığının üç kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Patsopoulos ve ark. 2013).

Multipl sklerozda genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin önemi vurgulanmaktadır. D vitamini eksikliği ve sigara başta olmak üzere diyet, ergenlik ve çocukluk dönemlerinde obezite gibi çevresel faktörlerin varlığının MS'in gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. D vitamini eksikliğinin giderilmesinin MS için koruyucu olabileceği bildirilirken yenidoğanların D vitamini düzeyi ile hastalık riski arasında kanıt bulunamamıştır (Kočovská ve ark. 2017). Sigaranın uzun süre ve yoğun tüketilmesinin hastalık gelişme riskini arttırdığı ve erkeklerde bu oranın kadınlara göre fazla olduğu bilinmektedir. Ergenlik ve çocukluk döneminde obezite, obez bireylerde kısmen D vitamini seviyelerinin düşük olması nedeniyle riski iki kat artırır. Ek olarak enfeksiyöz ajanlara maruz kalmak da MS gelişme riskini artırabilir. Epstein-Barr virüsü, insan herpes virüsü ve kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüslerin hastalık riskini artırdığı kabul edilmektedir (Tülek 2015; Ascherio ve ark. 2016).

Multipl skleroz için diğer potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri incelenmiş ve bu alandaki kanıtların sonuç çıkarmak için yetersiz olduğu ortaya çıkmıştır. Son yıllarda dikkat çeken risk faktörleri arasında tuz (sodyum) alımı vardır (Farez ve ark. 2015). Her ne kadar yapılmış bir çalışmada yüksek tuzlu diyetle MS aktivitesinde artış gösterilmiş olsa da bu bulguyu doğrulayan çalışmalar mevcut değildir hatta yeni yayınlanmış bir çalışmada tuz alımının MS riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Cortes ve ark. 2017). Öte yandan, kafein ve alkol tüketimi ile MS riski arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar net değildir. Bu konuda yapılacak ileriye dönük çalışmalar, MS'in önlenmesi ve tedavisinde diğer diyet ve yaşam tarzı faktörlerinin potansiyel rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır (Alfredsson ve Olsson 2018).

2.2.4. Multipl Sklerozda Klinik Belirti ve Bulgular

Multipl skleroz sklerotik plakların MSS'de korteksten spinal korda kadar herhangi bir/birkaç yerde gelişmesi ve hasara neden olması nedeniyle hastadan hastaya farklı belirti bulgularla ortaya çıkabilen, zamanla kişilerde yetiyitimine neden olabilen kronik bir hastalıktır (Sobel ve Moore 2008).

MS'li hastalarda direkt demiyelinizasyon ve akson kaybı nedeniyle ortaya çıkan belirtiler birincil belirtiler, demiyelinizasyona bağlı olmayıp hastalık sırasında ortaya çıkan belirtiler ikincil belirtiler ve hastaların yaşadıkları psikososyal sorunlar ise üçüncül belirtiler olarak adlandırılır (Brodkey ve ark. 2011).

Birincil belirtiler arasında optik nörit, kas güçsüzlüğü, uyuşma, spastisite, denge bozukluğu, yorgunluk, mesane ve barsak disfonksiyonu, cinsel disfonksiyon ve kognitif disfonksiyon yer alır.

İkincil belirtiler arasında kontraktürler, bası yaraları, disfaji, dizartri, disfoni, üriner enfeksiyonlar ve aspirasyon pnömonisi gibi durumlar yer alır. Üçüncül belirtiler arasında duygudurum dalgalanmaları, anksiyete, ilişki sorunları, sosyal izolasyon gibi psikososyal sorunlar ve stres yer alır. Bu belirtilerin yanı sıra bazı hastalarda Lhermitte bulgusu (başın öne eğilmesi ile omurga boyunca ekstremitelere yayılan elektriklenme hissi) ve sıcaklık hassasiyetinde artış (vücut sıcaklığının artması ile nörolojik belirtilerin ortaya çıkması) görülebilir (Stephen ve ark. 2009; McCance ve ark. 2010).

2.2.5. Multipl Skleroz Klinik Seyir Tipleri

Multipl sklerozda klinik seyir hastadan hastaya farklılık göstermekte olup Lublin ve ark. tarafından 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlıkta sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada ataklarla seyreden ve progresif seyreden MS kendi arasında aktif ve non-aktif olarak da sınıflandırılabilmektedir. Bu sınıflandırma tipine göre aktif hastalık; klinik olarak atakların yaşandığı, manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde T1'de kontrast madde tutan ya da T2'de hiperintens yeni lezyon gelişmiş hastalığı tanımlar. Bu yeni sınıflamada daha önceki sınıflandırma sisteminden farklı olarak progresif relapsing MS'li hastalar progresif aktif grubu içinde yer aldığından progresif relapsing terimi artık kullanılmamaktadır. Ayrıca KİS MS fenotipleri arasında yer almakta olup Radyolojik izole sendromlu hastalarda klinik belirti ve bulgulara rastlanmadığından MS fenotipleri arasında yer almamaktadır (Lublin 2014).

Klinik izole sendrom (KİS), beyinde belirli bir bölgede (izole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum) klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR'de MS'i düşündüren semptomatik/asemptomatik lezyonların gözlendiği, tek bir klinik demiyelinizasyon epizodunu tanımlayan terimdir.

Ataklarla seyreden MS (RRMS) akut atakları takiben tam ya da tama yakın düzelme dönemleri gösterebilen, ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmeyen MS fenotipidir. Aktif RRMS ve Non-aktif RRMS olarak sınıflandırılır. Progresif seyreden MS hastalık seyrine yetiyitiminin eklendiği seyir tipidir. Hastalığın bu tipi atak ve iyileşmeler ile devam eden 5-6 yıllık dönem sonunda hastalarda atak sayısının azaldığı, sekel düzelmesinin azaldığı, yetiyitiminin giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir. Hastalığın başlangıcından itibaren ataklar yaşansa da yetiyitimi sürekli artabilir ya da iyileşme görülmeden hastalık başlangıçtan itibaren kötü seyir gösterebilir. Aktif progresif, aktif non-progresif, non-aktif progresif ve non-aktif non-progresif (stabil hastalık) olarak sınıflandırılabilir. Bening MS ise MR'de düşük lezyon yükünün saptandığı, uzun aralarla ortaya çıkan hafif ataklar ile karakterize bir MS formudur. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) skoru ≤3 olan hastaları tanımlar (MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

2.2.6. Multipl Skleroz Tanısı

Multipl skleroz tanısında hastanın klinik semptomları, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Tanıdaki temel prensip SSS'deki lezyon/ların ve sebep olduğu klinik durumun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip diğer hastalıkların klinik veya diğer değerlendirme yöntemleri ile ekarte edilmesidir. 2017 yılında Thompson ve ark. tarafından McDonald 2010 tanı kriterleri revize edilmiş, kesin MS tanısında MR'de alanda yayılım (kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eş değeri olarak kabul edilmesi) ve zamanda yayılım kriterlerine (kontrast tutan lezyonlar için semptomatik/asemptomatik ayırımının kaldırılması) ve BOS'da Oligoklonal band varlığının zamanda yayılım göstermemesi özelliklerine dikkat çekilmiştir (Thompson ve ark. 2017).

Multipl skleroz tanısında ve ayırıcı tanısında farklı testler kullanılabilmektedir. Bu testler arasında kan tetkikleri, MR, BOS analizleri gibi temel testlerin yanı sıra uyandırılmış potansiyeller, optik koherens tomografi ve nörokognitif testler gibi ikincil testler ve ürodinami, anjiografi, elektrofizyoloji, akciğer grafisi gibi diğer testlerden faydalanılabilir (MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018)

2.2.7. Multipl Skleroz Tedavisi

Multipl skleroz tedavisindeki esas amaç hastalık seyrini modüle etmek veya baskılamak, hastaların deneyimledikleri atakları ve semptomları uygun şekilde yönetmek ve kontrol altına almaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri atak tedavisi, hastalık modifiye edici tedaviler, semptomatik tedaviler ve rehabilitasyon başlıkları altında toplanabilir.

2.2.7.1. Atak tedavisi

Ataklar MS'in inflamatuar ve demiyelinizan nedenlerinden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya daha önce var olan bulguların alevlendiği, en az 24 saat süren kötüleşme dönemi olarak adlandırılır. MS'li hastalar hastalıklarının seyri boyunca atak yaşayabilirler. Atak relapsing-remitting formdaki MS'li hastalarda görülebileceği gibi MS'in progresif formunda da meydana gelebilir. MS'li hastaların yaşadıkları atakları psödoataklardan (yalancı ataklardan) ayırmak hastalara gereksiz yere verilecek kortizon tedavisinin önlenmesi açısından son derecede önemlidir. Hastalarda görülen paroksismal belirtiler (tonik spazm veya trigeminal nevralji gibi) 24 saatten uzun süreli ise hastanın atak geçiriyor olduğu akla getirilmelidir. Her atak tedavi edilmeyebilir ve MR gerektirmeyebilir. Genellikle hastanın günlük yaşamını etkilemiş, hastada fonksiyon kaybına neden olmuş orta şiddetli ve hospitalizasyon gerektiren atakların tedavi edilmesi gerekmektedir (Buljevac ve ark. 2002).

Atakların tedavisinde intravenenöz (IV) veya oral metilprednizolon kullanılır. Metilprednizolonun dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. Ülkemizde IV metilprednizolona eş değer oral metilprednizolon bulunmadığı için kullanılamamaktadır. IV metilprednizolon genel olarak 1 g/gün, 3-10 gün boyunca, sabahları tek doz halinde 100-150 ml %5Dekstroz/izotonik serum içine 60-120 dk içinde uygulanır. Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat kısıtlaması yapılır. Hastalar yan etkiler (enfeksiyon, epigastrik ağrı, yanma, diabetes mellitus, osteoporoz, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi) açısından takip edilmelidir (Costello ve ark. 2003; Lunchinetti 2010). Atak tedavisinde metilprednizolonun yanı sıra adrenokortikotropik hormon, plazmaferez ve IV immunoglobulin de kullanılabilir (Hauser ve Goodin 2005).

2.2.7.2. Hastalık modifiye edici tedavi

Hastalığı modifiye edici tedavide atak sıklığını ve yeni lezyon oluşumunu azaltan antiviral, antiinflamatuvar ve immünmodülatör ilaçlar kullanılmaktadır. Ülkemizde uzun vadeli MS tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmış gittikçe artan sayıda ilaç bulunmaktadır. Hastalığı modifiye edici bu ilaçlardan birinci basamak tedavi seçenekleri arasında piyasaya giriş sırasına göre, interferon beta 1b, kas içi injeksiyonla verilen interferon beta 1a, cilt altı injeksiyonla verilen interferon beta 1a, glatiramer asetat, oral yolla verilen teriflunamid ve dimetil fumarat ve cilt altı injeksiyonla verilen, ruhsat başvuru aşamasında olan peginterferon beta 1a yer alır. İkinci basamak tedaviler arasında natalizumab, ruhsat almış bulunan ilk oral tedavi olan fingolimod, ocrelizumab ve ruhsat başvuru süreci devam eden cladribine yer alır. Üçüncü basamak tedavi seçenekleri arasında yer alan Alemtuzumab henüz ruhsat alamamış olup, mitoksantron ve siklofosfamid gibi kemoterapi ajanları, otolog kök hücre destekli yoğun kemoterapi tercih edilebilmektedir (Dobson ve ark. 2019). Bu ilaçların MS hastalarında atak sıklığını ve ilerleme hızını belirli oranlarda iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak bahsedilen bu ilaç seçeneklerine cevapsız olan hastalar da bulunmaktadır. Ayrıca tedavide kullanılan oral ilaçların intravenöz ve subkütan yolla verilen ilaçlara göre sayıca az olması çeşitli düzeylerde kullanım zorluklarına neden olabilir. Ek olarak yüksek etkinliğe sahip bazı ilaçların yan etki riskleri de ciddi olabilmektedir. Bu nedenle en etkili ve en az yan etkili MS tedavisini bulmaya yönelik klinik araştırmalar halen yoğun olarak sürmektedir (MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

2.2.7.3. Semptomatik tedavi

Hastaların sıklıkla yaşadıkları spastisite, yorgunluk, denge sorunları, ataksi ve tremor, üriner disfonksiyon, seksüel disfonksiyon, depresyon ve emosyonel sorunlar gibi semptomlara yönelik olarak farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlardan yararlanılmaktadır (Thomson ve ark. 2018).

2.2.7.4. Rehabilitasyon

Multipl skleroz hastadan hastaya farklı semptomlar gösterebilen, hastalarda fonksiyonel kısıtlılıklara ve özürlülüğe neden olabilen bir hastalıktır. MS'te rehabilitasyon özürlülüğün azaltılması, hastaya maksimum fonksiyonel kapasitenin kazandırılması, yaşam kalitesinin artırılması ve hastanın topluma yeniden kazandırılması için multidisipliner yaklaşımla ele alınması gereken bir konudur. Hastaların koordinasyonunu geliştirmek, kas kuvvetini ve dayanıklılığını artırmak, idrarla ilişkili sorunlarını çözmek, bilişsel duruma uygun planlamalar yapmak gibi MS'in yarattığı özürlülükle mücadeleyi sağlamak amacıyla MS'te rehabilitasyon büyük önem taşır (Goverover ve ark. 2018).

2.3. AŞIRI AKTİF MESANE

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomlar olarak üç başlıkta toplanabilir. Acil idrara çıkma hissi, idrar kaçırma, gündüz/gece sık idrara çıkma depolama semptomlarını; düşük idrar akımı, kesik kesik idrar yapma, çatallı ve dağınık idrar yapma, gecikmeli idrar başlatma, zorlanarak idrar boşaltma idrarın bitiminde damlar tarzda idrar kaçırma boşaltma semptomlarını; idrar boşaltımının tam olmaması hissi, işeme sonrası damlama ise işeme sonrası semptomları göstermektedir (Abrams ve ark. 2002; Drake 2018).

Aşırı aktif mesane sendromu (AAMS) alt üriner sistemin kronik bir sendromudur (Hashim ve Abrams 2007). Aşırı aktif mesane, miksiyon döngüsünün depolama/dolum fazı sırasında detrüsör kasının istemsiz kasılmalarından kaynaklanmaktadır. Bu istemsiz kasılmalara detrüsör aşırı aktivitesi denir ve mesane muskarinik reseptörlerinin asetilkolinle indüklenen uyarımı aracılık eder. Bununla birlikte, AAMS detrüsör aşırı aktivitesi ile eşanlamlı değildir, çünkü AAMS semptom bazlı bir tanı iken detrüsör aşırı aktivitesi ürodinamik bir tanıdır. AAMS'li hastaların %64'ünün ürodinamik olarak kanıtlanmış detrüsör aşırı aktivitesi olduğu ve detrüsör aşırı aktivitesi olan hastaların %83'ünde AAMS'yi düşündüren belirtiler olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla terimlerin eşanlamlı olmadığı unutulmamalıdır (Robinson ve Cardozo 2012).

2.3.1. Aşırı Aktif Mesane Tanımı

Aşırı aktif mesane sendromu (AAMS), Uluslarası Kontinans Derneği'nin tanımına göre sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği, beraberinde idrar kaçırmanın da görülebildiği sıkışma hissi ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Tanı koymak için kişide bu sendroma yol açabilecek bir üriner sistem infeksiyonu veya diğer açıklanabilen patolojilerin olmaması gereklidir (Drake 2014).

AAMS'li hastaların sıklıkla deneyimledikleri "urgency" olarak tanımlanan ani sıkışma hissi ICS tarafından "geciktirilmesi zor, ani ve zorlayıcı idrar yapma arzusu" olarak tanımlanmaktadır. "Noktüri", gece en az bir defa idrar yapma isteği ile uyanma, "sık idrara çıkma" günde 8 veya daha fazla idrara çıkmayı tarifler. Sıkışma tipi idrar kaçırma "urge inkontinans" sıkışma hissi ile birlikte yaşanan idrar kaçırmayı tanımlar (Drake 2018).

2.3.2. Aşırı Aktif Mesane Epidemiyolojisi

Aşırı aktif mesane sendromu prevelansı yaşla birlikte artmakta olup yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyebilmektedir. AAMS'nin 2010 yılında dünya çapında 500 milyon kişiyi etkilediği, bu sayının 2018 yılına kadar 546 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Irwin ve ark. 2011).

Aşırı aktif mesane sendromu konusunda yapılmış geniş çaplı prevelans çalışmalarında; Kanada ve İngiltere'nin de içinde oluğu 5 ülkenin yer aldığı EPIC çalışmasında (≥18 yaş, n=19000) erkeklerin %10,8'inde, kadınların %12,8'sinde (Irwin ve ark. 2006), Amerika'da yapılmış olan NOBLE çalışmasında (≥18 yaş, n=5204) erkeklerin %16'sında, kadınların %16,9'unda (Stewart ve ark. 2003), EpiLUTS çalışmasında İngiltere ve İsveç'te (≥40 yaş, n=4724 erkek, n=5276 kadın) sırasıyla erkeklerin %10,9'unda ve %14,6'sında, kadınların %22,5'inde ve %33,7'sinde, ABD'de ise (n=9416 erkek, n=10584 kadın) erkeklerin %15,8'inde, kadınların %32,6'sında (Coyne ve ark. 2011), Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç, İngiltere'nin yer aldığı MILSOM çalışmasında (≥40 yaş, n=16776) erkeklerin %15,6'sında, kadınların %17,4'ünde AAMS görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda her iki cinsiyette de yaşla birlikte artan prevelans oranları bildirilmekle birlikte kadınların başta üriner inkontinans olmak üzere üriner sorunları daha fazla yaşadığı bildirilmektedir.

Asya ülkelerindeki prevelans incelendiğinde ise AAMS prevelansının (%5,2-14) Amerika ve Avrupa ülkelerine göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (Milsom ve ark. 2014; Kim ve ark. 2017; Ninomiya ve ark. 2018).

Ülkemizde de AAMS prevelansı literatüre benzer şekilde kadınlarda yüksek ve üriner inkontinans sorununun sık görüldüğü çalışmalarda bildirilmiştir. Sarıcı ve ark. (2016) çalışmasında kadınlarda AAMS prevelansının %20,7, üriner inkontinans prevelansının ise %27,6 olduğunu, daha genç yaş popülasyonuna sahip olan ebelik öğrencilerinin dahil edildiği başka bir çalışmada ise AAMS prevelansının %35,4 olduğu bildirilmiştir (Yeniel ve ark. 2012). Çayan ve ark. (2016) tarafından 20 ilde (≥18 yaş, n=1217 kadın) yapılmış prevelans çalışmasında kadınların %14,6'sında üriner inkontinans olduğu, üriner inkontinansı olan kadınların da %56'sında AAMS görüldüğü bildirilmiştir. Çetinel ve ark. (2013) çalışmasında da 5565 kadının %35,7'sinde uriner inkontinans görüldüğü bildirilmiştir.

2.3.3. Aşırı Aktif Mesane Risk Faktörleri

Aşırı aktif mesanenin (AAM)'nin risk faktörleri arasında yaşlanma, kadın cinsiyet, psikosomatik bozukluklar yer almaktadır. Günümüzde gittikçe artmakta olan yaşlı popülasyonu ile birlikte AAM görülme sıklığı da artmaktadır. Yaşlanma ile birlikte görülen ateroskleroza bağlı pelvik iskemi, hiperlipidemi, serebrovasküler ya da diğer nörolojik hastalıkların varlığı nedeniyle AAMS'nin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Tarcan ve ark. 1998).

Aşırı aktif mesanenin her iki cinste benzer oranda olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte kadınlarda daha sık görüldüğünü ve semptomların daha ciddi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu duruma kadınlarda pelvik anatominin neden olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda gebelik ve doğum ile birlikte pelvik taban yapılarında zayıflama, gevşeme görülmesi, normal doğum sonrası maksimum üretral kapanma basıncında azalma olması (sezaryen doğumda görülmez), menopoz ile birlikte üretral kapanmanın zayıflaması, östrojen eksikliğiyle detrüsörde zayıflama, fiziksel aktivitelerle üretrada beklenmedik açılma, pelvik cerrahi ile pelvik taban kaslarındaki hasar ve zayıflama nedenlerine bağlı olarak inkontinans görülebilir (van Geelen ve Hunskaar 2005).

Bazı psikosomatik bozuklukların mesane semptomları ile ilişkili olduğu, depresyonun AAM'ye bağlı, anksiyetenin ise AAM için hem bir risk faktörü hem de AAM'nin sonucu olarak görülebileceği vurgulanmaktadır (Coyne ve ark. 2013).

Ayrıca üriner infeksiyon, fekal inkontinans, kronik konstipasyon, yaşam şekli (az sıvı alma, >400 mg/gün kafein alımı), sigara içmek, obezite de AAM risk faktörleri arasında yer almaktadır (Arya ve ark. 2000; Stewart ve ark. 2003; Lotan ve ark. 2013; Ng 2015; Milne 2008).

2.4. MULTİPL SKLEROZ'DA NÖROJENİK AŞIRI AKTİF MESANE

Multipl sklerozda periferik ve MSS arasındaki nöral entegrasyonun bozulması nedeniyle ortaya çıkan AÜSS hastalarda sık görülmektedir. Hastalarda alt üriner sisteme ait hem depolama hem de boşaltma evrelerinde sorunlar görülebilir. Ancak bu semptomlardan depolama evresinin semptomları (aşırı aktif mesane semptomları) hastalarda en sık bildirilenlerdir.

AÜSS hastalarının yaklaşık %90'ında hastalığın tanısından 6-8 yıl sonra çeşitli derecelerde işeme bozukluğu ve/veya inkontinans görülmektedir (Shachar ve ark. 2017).

Depolama evresi semptomu olan hastaların % 38-99'unda urgency, % 26-82'sinde artmış idrar sıklığı ve % 27-66'sında urge inkontinans görüldüğü bildirilmiştir (Phé ve ark. 2016). Ülkemizde aşırı aktif mesaneli MS'li hastalarda yapılan beş merkezli bir çalışmada hastaların %62'sinde urgency, %50,4'ünde idrar sıklığında artma, %44,7'sinde urge inkontinans ve %33'ünde noktüri varlığı bildirilmiştir (Akkoç ve ark. 2016). Boşaltma evresi semptomları (zayıf veya yavaş idrar akımı, düşük idrar akımı, gecikmeli idrar başlatma, zorlanarak idrar boşaltma, idrarın bitiminde damlar tarzda idrar kaçırma) ise depolama evresi semptomlarına göre daha az sıklıkla görülmekte olup prevelansı %6-49 olarak bildirilmiştir. Hem depolama hem de boşaltma evresi semptomları ise hastaların %50'sinde birlikte görülmektedir (Panicker ve Haslam 2009).

Multipl sklerozda MSS lezyonları, lezyon lokalizasyonuna bağlı olarak, AÜS disfonksiyonu ile sonuçlanır. Suprapontin lezyonlar ağırlıklı olarak depolama semptomlarına ve detrüsör aşırı aktivitesine; spinal lezyonlar hem depolama hem boşaltım semptomlarına (detrüsör aşırı aktivitesi, detrüsör-sfinkter dissinerjisi); sakral lezyonlar ise ağırlıklı olarak boşaltım semptomlarına (hipokontraktil veya akontraktil detrüsöre) neden olur (Phe ve ark. 2016).

Multipl skleroz ile ilişkili AÜS tedavisi idrar yolu enfeksiyonları, mesane ve böbrek taşları, hidronefroz ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ürolojik komplikasyonlardan kaçınmaya ve depolama/boşaltma semptomlarını ve inkontinansı azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanır (Sakakibara 2018).Klinik semptomların ve hastalık seyrinin farklılığından dolayı, değerlendirme ve tedavi hastalar arasında farklılık gösterir. Tedavi hastalık evresi, fonksiyonel durum, el becerisi, sosyal destek vb konulara göre her bir hasta için özelleştirilmelidir.

2.4.1. Tanı Yöntemleri

Multipl sklerozlu hastalarda AÜS fonksiyon değerlendirmesinde hastanın hikayesi, mesane günlüğü, işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı (postmiksiyonel rezidü-PMR), idrar analizi, ultrasonografi, ürodinamik testler ve/veya sistoskopi yöntemlerinden yararlanılır. Ayrıca hastanın yaşam kalitesinin değerlendirilmesi de değerlendirmenin ayrılmaz bir parçasıdır (Phe ve ark. 2016).

2.4.1.1. Hasta hikayesi ve fiziksel muayene

Hastanın kapsamlı genel ve spesifik sağlık hikayesi alınmalıdır. Hastanın sağlık hikayesi alınırken yaşamış olduğu ve şuanki semptomları, idrar sorunlarının yanısıra bağırsak, cinsel ve nörolojik fonksiyonları değerlendirilmelidir. Daha detaylı inceleme gerektiren olası belirti ve bulgular (örneğin; ağrı, enfeksiyon, hematüri, ateş) dikkatle izlenmelidir.

Hastanın fiziksel muayenesi yapılırken hastanın bireysel engellilik durumu göz önüne alınmalıdır. Nörolojik durumun tam olarak incelenmesinde anal sfinkter ve pelvik taban fonksiyonlarının ayrıntılı testlerini de içeren ürogenital alandaki bütün duyular ve refleksler değerlendirilmelidir (Phe ve ark. 2016, Dellis ve ark. 2018)

2.4.1.2. Mesane Günlüğü

Uluslararası Kontinans Birliği (ICS) tarafından AÜS semptomları olan hastaların klinik değerlendirmesinde mesane günlüğü kullanılması önerilmektedir. Mesane günlüğü, öykü almanın bir uzantısıdır ve AÜS belirtileri, sıvı alımı ve bazal AÜS belirtilerinin tedavi öncesi değerlendirilmesini sağlar ve ayrıca herhangi bir tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesine yardımcı olur. Mesane günlüğü üç gün olarak hasta tarafından kaydedilmelidir.

Mesane günlüğü ile hastaların gün boyunca almış olduğu sıvı, idrar miktarı, idrara çıkma sıklığı, aniden gelen sıkışma hissi, sıkışma hissi ile birlikte veya sıkışma hissi olmaksızın idrar kaçırma gibi sorunlar saptanabilir.

Ayrıca idrar sorunları bazı hastalarda fazla miktardaki mesane iritanı sıvı (kafeinli içecekler, kola gibi) almayla bazen de depolama sorunu olan hastaların sıvı alımını kısıtlamasına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma, idrar yolu enfeksiyonu ve taş oluşumu gibi sorunlarla ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerle hastaların mesane günlüğü tutmaları önemlidir (Phe ve ark. 2016, Dellis ve ark. 2018)

2.4.1.3. İdrar Tahlili/Analizi

İdrar tahlili idrar sorunu yaşadığını bildiren hastalarda idrar yolu enfeksiyonu olup olmadığını anlamaya yardımcı olur. Yapılan idrar tahlili ile hastaların ilk değerlendirmeleri sırasında veya sonrasında yeni semptomların varlığı değerlendirilir. Negatif idrar tahlili bulguları (örneğin, lökosit esterazlarının ve/veya nitritlerin eksikliğini ortaya çıkarmak), bu testin yüksek negatif prediktif değeri (%98) sayesinde semptomların enfeksiyonlardan kaynaklanma olasılığını dışlamakta yararlıdır. Ancak, idrar tahlilinin pozitif prediktif değeri düşüktür (yaklaşık % 50) (Fowlis ve ark. 1994). Bu nedenle, bir enfeksiyondan şüphelenildiğinde, mikrobiyolojik kültür için orta akım idrar veya kateterden alınan idrar örnekleri incelenmelidir. Aralıklı kendi kendine kateterizasyon yapan veya kalıcı kateteri olan hastalar için, mikrobiyolojik idrar tahlili bulguları, kronik bakteriüri nedeniyle neredeyse her zaman pozitif olacaktır. Bu nedenle, periyodik olarak kültür örneklerinin gönderilmesi (yeni bir nörolojik veya ürolojik semptom yoksa) teşvik edilmemelidir. Laboratuvar bulgularından 24 saatlik idrar analizi ile elde edilen kreatinin klirensi, serum kreatinin seviyesi ve glomerüler filtrasyon hızı da değerlendirilebilmektedir.

2.4.1.4. Ultrasonografi

Hastalar renal ultrasonografi ile değerlendirildiğinde bulgular normal olabileceği gibi hidronefroz ve/veya taşların varlığı da gözlenebilir. Mesanedeki idrar miktarının ölçümü hastanın ilk değerlendirmesinin bir parçasıdır. Ultrasonografi veya alternatif olarak tek kullanımlık kateter kullanılarak mesanede postmiksiyonel rezidü miktarı ölçülür.

Ayrıca, hastanın mesanesini tamamen boşaltamadığından şüphelenilmesi durumunda veya hastanın rekürren idrar yolu enfeksiyonları geçirmiş olması durumunda, postmiksiyonel rezidü miktarı ölçümü tekrarlanmalıdır (Phé ve ark. 2016).

2.4.1.5. Ürodinamik testler

Ürodinamik çalışma üroflovmetri ve dolum sistometrisini içeren yöntemlerle nöro-ürolojik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir tanı testidir. Ancak MS'te üst üriner sistemin zarar görme riski diğer nörolojik hastalıklara (spina bfida, spinal kord hasarı gibi) göre daha düşük olduğundan tüm hastalar için ilk değerlendirmede ürodinamik çalışmaların yapılması halen tartışmalı bir konudur (Phé ve ark. 2016). İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) Kılavuzu ve ülkemiz konsensus raporunda bu hastalarda rutin olarak ürodinamik çalışmalar önerilmemektedir (Çetinel ve ark. 2013; The National Institute for Health and Care Excellence). Çetinel ve ark. (2013) tarafından hazırlanan konsensus raporunda MS hastalarının en sık ürodinamik tanılarının Nörojenik Detrüsör Aşırı Aktivitesi (NDAA) (%25-%100) ve Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi (DSD) olduğu bildirilmiştir (%3,2-%71).

Detrüsör hipo veya akontraktilite (%8-70), detrüsör hipo veya arefleksi (%3-73), hipokompliyan detrüsörün (%7-10) ise NDAA'ya göre daha az görüldüğü belirtilmiştir. Hastalarda depolama tipi AÜSS'lerinin daha sık görüldüğü, ancak boşaltma tipi AÜSS ya da karışık tipte AÜSS'lerin de sık görüldüğünü gösteren çalışmaların bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında AÜSS'lerin ürodinamik tanılarla uyumlu olduğu saptanırken bir kısmında ise uyum olmadığı belirtilmiştir.

Avrupa Üroloji Derneği (2018) tarafından invaziv ürodinami (video-ürodinami) planlanmadan önce hastaların noninvaziv testlerle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Video-ürodinami, dolum sistometrisi ve basınç-akım çalışmalarını radyolojik görüntüleme ile kombine eden bir yöntemdir. Son yıllarda video-ürodinaminin nöro-ürolojik fonksiyonların incelenmesinde en kapsamlı bilgiyi sağladığı bilinmektedir (Avrupa Üroloji Derneği Cep Kılavuzu).

2.4.1.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların yaşadıkları idrar sorunları özellikle urgency, inkontinans ve noktüri günlük yaşam aktivitelerini sınırlayabilir ve hastanın sosyal aktivitelerini olumsuz yönde etkileyerek utanma, izolasyon ve depresyona yol açabilir. Gece sık olarak tuvalet ihtiyacı ile uyanma hastalarda uyku kalitesinin ve gündüz enerji hissinin azalması ile genel olarak yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır. Araştırmalar hastalar tarafından en zor tolere edilen sorunun idrar tutamama olduğunu ve bu semptomun tedavisi ile yaşam kalitesinin büyük ölçüde iyileştiğini göstermiştir (Panicker ve Fowler 2015).

AÜS semptomu olan hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde Avrupa Üroloji Birliği tarafından Qualiveen ve İnkontinans Yaşam Kalitesi Enstrümanı (I-QoL) ayrıca sağlıkla ilişkili genel yaşam kalitesi ölçeklerinin (SF-36 veya King's Health) kullanılması önerilmektedir (Avrupa Üroloji Derneği Cep Kılavuzu).

2.4.2. Tedavi/AÜSD Yönetimi

AÜSD yönetimi öncelikle hastaların semptomlarının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve ikincil olarak üst üriner yolların korunmasına ve ürolojik komplikasyonlardan kaçınılmasına (örneğin, idrar yolu enfeksiyonları, mesane taşlarının ve böbrek yetmezliği) odaklanır.

İngiltere (Fowler ve ark. 2009), Fransa (de Seze ve ark. 2007), Belçika (De Ridder ve ark. 2013) ve Türkiye'nin (Çetinel ve ark. 2013) hazırlamış olduğu ulusal konsensus kılavuzlarında AÜS yönetiminin nörolog, ürolog, fizyoterapist ve hemşirelerin yer aldığı multidisipliner bir ekip tarafından güncel literatür doğrultusunda en iyi tedavi seçeneklerinin tartışılarak ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu kılavuzlar doğrultusunda AÜS yönetiminde yer alan tedavi seçenekleri arasında; birinci basamak tedavilerden (sıvı yönetimi, pelvik taban kas eğitimi -PTKE-, ilaç tedavileri -antimuskarinikler- ve temiz aralıklı kateterizasyon) oluşan konservatif tedaviler ve ikinci basamak tedaviler (nöromodülasyon, botulinum toksin-A enjeksiyonları, kalıcı kateterizasyon ve cerrahi yöntemler) yer alır (Panicker ve ark. 2015).

2.4.2.1. Konservatif tedaviler

Konservatif tedaviler davranışsal yöntemler (mesane eğitimi, yaşam tarzı değişikliği), pelvik taban kas egzersizi ve elektriksel tedavilerden (nöromodülasyon) oluşmaktadır. Gaspard ve ark. (2014) tarafından 6 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede MS'li hastalarda AÜSS yönetiminde konservatif yaklaşımlar incelenmiş, bu yaklaşımların inkontinans ve noktüri sıklığını azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir. Fiziksel tedavilerin hafif dizabilitesi olan hastalarda üriner sorunlar için etkili olduğu ve bu konuda iyi kalitede çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Gaspard, ve ark. 2014).

Davranış Değişikliği

Davranışsal tedavilerin amacı idrar sorunu (özellikle urgency) olan hastalarda AÜS fonksiyonunun kontrolünü sağlamaktır. Bu amaçla hafif dizabilitesi olan hastalara verilen mesane eğitiminde hastanın istemli, giderek daha uzun süre boyunca "idrarını tutabildiği/bekletebildiği" aralıklarla tuvalete gitmesi önerilir. Hastaların idrara çıkma sıklığı belirlenerek daha uzun aralıklarla idrara çıkmaları için bireyselleştirilmiş bir program hazırlanır. Kontrendike değilse günlük 1,5-2 litre sıvı alımı önerilir. Ayrıca, depolama fazı sorunu olan hastalara kafein alımının 100 mg/gün altında olması önerilir (Bryant ve ark. 2002; Dellis ve ark. 2018). Hastalara detrüsör üzerine uyarıcı etkisi ile detrüsör basıncını artıran mesane iritanı yiyecek (aşırı baharatlı besinler, turunçgiller, domates vb.) ve içeceklerden (aspartamlı, kafeinli, karbonhidratlı içecekler, alkol vb.) uzak durmaları önerilir. İnkontinans sorunları üzerine olumlu etkisi olduğundan hastalar kilo vermeye ve sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir. Konstipasyon ile AÜS semptomları arasında pozitif bir ilişki olduğundan konstipasyonun önlenmesine yönelik önerilerde (sıvı alımının artırılması, posalı besin tüketimi, egzersiz) bulunulur (Wyman ve ark. 2009). Hastalar aldığı sıvıları ve çıkardığı idrar miktarını mesane günlüğüne kaydetmeleri konusunda cesaretlendirilir. İşeme sonrası rezidü idrar varlığında mesane kateterizasyonu gerekli olabilir. Bu hastalarda enfeksiyon ve sosyal yaşantıyı kesintiye uğratmaması açısından temiz aralıklı kateterizasyon ya da bu işlemi yapamayacak hastalar için kalıcı kateterizasyon önerilir (Panicker ve Fowler 2015).

Pelvik Taban Kas Egzersizi

Pelvik Taban Kas Egzersizi (PTKE) 1948'de Arnold Kegel tarafından geliştirilmiş olup inkontinans tedavisinde kullanılmaktadır. Bu egzersizin doğru ve yeterli yapılması, düzenli olarak yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Pelvik taban kasları zayıflamış kişilerde intraabdominal basınç artışı idrarın kaçmasına neden olduğundan bu hastalara PTKE önerilir (Kegel 1948). PTKE vajina ve anüsün çevresindeki pubokoksigeal kasların kasılması ve gevşemesiyle eksternal sfinkter etrafındaki kasları güçlendirmek amacıyla yapılır. PTKE ile üretral kapanma ve pelvik organ desteği sağlanarak üriner inkontinans önlenir. Üriner inkontinans tedavisinde PTKE'nin %80 oranında başarı gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Bo 1995; Fischer ve Linde 1997; Ateşkan ve ark. 2000; Peyrat ve ark. 2002). Ayrıca tedavi başarısının yanı sıra bu egzersizin herhangi bir riskinin ve maliyetinin olmaması hastane dışı ortamda da uygulanabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (Yıldız ve ark. 2009; Kaplan ve Demirci 2010).

Pelvik taban kaslarının %67'sini Tip I (yavaş kasılan kas lifi) ve %33'ünü Tip II (hızlı kasılan kas lifi) kas lifi oluşturur. Tip I kas lifleri üretral kapanma basıncını destekler ve daha az güçlü kontraksiyon sağlar, yorgunluğa dirençlidirler. Tip II kas lifleri güçlü kontraksiyon sağlar ve üretral kapanmaya yardımcı olur, yorgunluğa dirençli değildir (Newman 2002). Az yoğunlukta yapılan egzersiz düzenli tekrar edildiğinde tip I liflerinde hipertrofi meydana gelir bu şekilde destek yapı güçlenir. Düzenli egzersiz kan akışı ve oksijen satürasyonu artışında ve kas gücü gelişiminde önemlidir.

PTKE sadece üriner sorunlarda değil aynı zamanda anal sfinkter kas gücünü artırarak barsak kontrolünü sağlamada, seksüel sorunların azalması, doğumda epizyotomi ihtiyacının azalması ve doğum sonrası vajinanın toparlanmasında da faydalıdır (Bo 1995).

Pelvik taban kas gücü değerlendirmesinde görsel muayene, digital palpasyon, perinometre, elektromiyografi, vajinal kon, dinamometre, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilmektedir (Bo 2005). Bu yöntemlerle pelvik taban kaslarının kas gücü, dayanıklılığı, kasma süresi, tekrarlanabilirliği ve yorgunluk düzeyleri belirlenebilir (Laycock ve Haslam 2002).

Hastaların egzersiz sırasında pelvik taban kas grubunu tanıması ve ayırt edebilmesi zordur. Hastalar hatalı olarak sıklıkla pelvik taban kasları yerine gluteal kasları, kalça adduktor kaslarını veya abdominal kaslarını kasarlar.

Bu nedenle hastalara egzersizin doğru biçimde uygulama tekniği öğretilmelidir. Hastalara doğru kasları tespit edip kasma işlemini yapabilmesi için; sırtüstü yatar pozisyonda vajinaya bir parmak yerleştirerek bu kasları kasması, parmağın etrafında bu kasılmayı farketmeleri istenir. İdrar yaparken orta akım idrar akışını durdurması (uzun süreli olarak yapmaması) önerilir. Vajinada bir tampon varmışçasına bu tamponun düşeceği varsayılarak tamponu vajinaya itmek için pelvik taban kaslarını kasması önerilir (Mayo Klinik Kegel Egzersizi Broşürü, 2018). Bu egzersizi yapacak hastaların egzersiz yapmaya istekli, bilişsel durumu iyi ve pelvik tabanı nörolojik hasar almamış olmalıdır (Theodore ve Ouslander 2009; Kaplan ve Demirci 2010).

Hastalara PTKE yaparken mesanesinin boş olması, karın ve uyluk kaslarının gevşek tutulması, kasların yukarı doğru çekilmesi, ıkınılmaması, pelvik taban kaslarını kasarken nefesini tutmaması önerilir. PTKE'nin otururken, ayakta ya da uzanırken günde en az 45-60 defa yapılması önerilir. Hızlı ya da 2 saniyelik kontraksiyondan sonra 5 saniye ya da daha uzun süreli destekleyici kontraksiyon yapılmalıdır. Kas kontraksiyonu süresi kadar gevşeme süresi önerilir. Hastanın altı-sekiz haftada 10 saniyeye ulaşması hedeflenir. Egzersizin farklı pozisyonlardayken yapılmasının mesane boynu ve üretranın abdominal kavitede stabilizasyonunu sağladığı belirtilmektedir. PTKE'nin fizyolojik etkisinin iki hafta sonra ortaya çıkacağı, 6-8 hafta sonra şikayetlerde azalma gözleneceği (Newman 2005; Yıldız ve ark. 2009; Kaplan ve Demirci 2010), optimal etkinlik için 8-12 hafta yapılması gerektiği bildirilmektedir (Karan 2009; Wyman ve ark. 2009; Akkoç 2016). Egzersizin bilinen bir yan etkisi yoktur. PTKE ile hastaların idrar sorunlarının iyileşme oranlarının %16-27 ve düzelme oranlarının %48-81 arasında olduğu bildirilmiştir. Hastaların bu egzersizi devam ettirme oranının ise %10-70 arasında değiştiği görülmüştür. MS'te de PTKE'nin olumlu etkileri gösterilmiştir. Detrüsör aşırı aktivitesi olan 30 MS'li kadın hastada pelvik taban rehabilitasyonu ile kas kuvveti, idrar sıklığı ve günlük inkontinans sayısında önemli iyileşmeler ve bir ay sonra ortalama sistometrik kapasitede anlamlı artışlar gözlendiği bildirilmiştir (De Ridder ve ark. 1999). Ancak günümüzde halen PTKE için standardize edilmiş bir tedavi programı yoktur (Bo ve Hilde 2013; Akkoç 2016).

Hafif dizabilitesi ve AAMS olan hastalar pelvik taban kas eğitiminden (PTKE) fayda görürler. Bu eğitim yalnızca pelvik zeminde sağlam nöral yolakları olan ve pelvik taban kasları kasılabilecek olan hastalar için yararlıdır.

Bu nedenle hasta egersiz programına başlamadan önce pelvik taban kaslarının durumu değerlendirilmelidir (Amaro ve ark. 2005).

Pelvik taban kas egzersizi hasta tarafından kendi kendine yapılabileceği gibi elektriksel stimülasyon ve biofeedback yöntemi ile de uygulanabilir. Elektriksel stimülasyon vajinal, anal, perineal veya suprapubik alanlara uygulanır. Böylece pelvik taban kaslarının istemli olarak kasılmalarıyla detrüsör aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki yaratılır (Panicker ve Fowler 2015). Biofeedback ile PTKE, PTKE'nin daha etkili yapılabilmesi için, vajinaya yerleştirilen sensörler aracılığıyla pelvik taban kaslarının tanınması ve kasılma gücünün kantitatif olarak ölçülmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemde pelvik taban kasılması ve gevşemesi ekran ve ses aracılığıyla hasta tarafından izlenir. Böylece hasta kendi kendine pelvik taban kaslarını belirleyebilir ve abdominal kasları kasmadan pelvik kasları doğru şekilde kullanabilmeyi öğrenmiş olur. Bu yöntemle hem hastanın kendi durumu hakkında bilgi sahibi olması hem de tedaviye katılması sağlanır (Jeter 1991). Hem elektriksel stimülasyon hem de biofeedback ile uygulanan PTKE'nin multipl sklerozlu kadınlarda güvenli ve etkili bir tedavi olduğu literatürde bildirilmektedir (McClurg ve ark. 2006; Panicker ve Fowler 2015). Yapılan çalışmalarda AÜSS yönteminde biofeedback ile PTKE'nin tek başına veya diğer elektriksel uyarı yöntemleri ile birlikte kullanıldığında idrar sorunlarını iyileştirmede etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Vahtera ve ark. 1997; McClurg ve ark. 2006; McClurg ve ark. 2008; Gaspard ve ark. 2014; Ferreira ve ark. 2016; Lucio ve ark. 2016; Periera ve ark. (2017).

2.4.2.2. İlaç Tedavileri

Nörolojik hastalarda AÜSS farmakolojik tedavisine ilişkin öneriler, hastanın depolama (aşırı aktif mesane) veya boşaltma (under-aktif mesane veya detrüsör-sfinkter dissinerjisi) sorunlarının olup olmadığına göre değişmektedir (Tornic ve Panicker 2018).

Depolama problemlerinin tedavisinde ilk seçenek antimuskarinikler ve beta-3-reseptör agonistleridir. Antimuskarinikler (Darifenasin ve Trospium) MS'li hastalarda tercih edilmektedir. Hastanın tolerasyonuna göre tedaviye düşük dozlarda başlanır, hastanın semptomlarına ve ilaç yan etkilerine bağlı olarak ayarlanır. Ancak antimuskariniklerin ne kadar süreyle kullanılması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Antimuskarinikler tedaviye dirençli olmadığı düşünülen hastalarda tercih edilir. Botulinum toksin enjeksiyonları ve nöromodülasyon ikinci basamak tedaviler olarak değerlendirilebilir.

Boşaltma/işeme sorunlarında alfa blokerler ve tedaviye dirençli hastalarda nöromodülasyon veya kateterizasyon tercih edilir. Ancak detrüsör - eksternal sfinkter dissinerjisi ve detrüsör underaktivitesinde altta yatan nedenlerin tedavisi için öneri yoktur (Aharony ve ark. 2017; Tornic ve Panicker 2018).

Antimuskarinikler: AÜSS'ye yönelik farklı antimuskarinik ilaçlar (darifenasin, fesoterodin, oksibutinin, propiverin, solifenasin tolterodin, trospium klorür) bulunmaktadır. Antimuskarinikler detrüsör ve suburotheliuma dağılan muskarinik reseptörleri bloke ederek detrüsörün parasempatik-aracılı aktivasyonunu bloke eder ve nörojenik detrüsor aşırı aktivitesini ve AAM semptomlarını azaltırlar (Yamaguchi 2013). Ancak ağız kuruluğu, bulanık görme ve konstipasyon gibi yan etkilere neden olabilirler (Madhuvrata ve ark. 2012).

Nörolojik hastalarda antimuskariniklerin etkinliğini değerlendiren çalışmaların meta-analizleri antimuskarinik ajanlar arasında etkinlik açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Solifenasin, tolterodin ve fesoterodin gibi yeni antimuskarinikler arasında yan etkiler oldukça düşüktür ve genel olarak tercih edilir. Antikolinerjik ilaçların kullanımı epidemiyolojik bir çalışmada demans ile ilişkilendirilmiş; bu ilaçlar bilişsel işlevlerde gerileme, beyin glukoz metabolizmasında azalma, beyin atrofisi ve klinik kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir (Risacher ve ark. 2016). Bilişsel bozukluğun hastaların %43-65'ini etkileyebildiği MS'te bu durum özellikle önemlidir (Rao ve ark. 1991; Benedict ve Zivadinov 2011). Bilişsel bozukluktan endişe duyulan hastalarda trospium klorür, kan-beyin bariyerinden nispeten daha az geçtiğinden, tercih edilebilecek bir seçenektir. Alternatif olarak, mesanedeki M3 muskarinik reseptörlerine yüksek seçiciliği nedeniyle darifenasin düşünülebilir. Bu yan etkilerine rağmen, antimuskarinik ajanlar uygun maliyet-fayda oranlarından dolayı nörolojik hastalarda AAM için ilk basamak tedavi olmaya devam etmektedir (Kay ve ark. 2006).

Mirabegron: Mirabegron beta-3 reseptörü agonistidir. Non-nörolojik hastalarda mesane depolama disfonksiyonu tedavisinde, inkontinans epizodlarında ve idrar sıklığını azaltmada önemli iyileşmeler göstermektedir. Ancak MS'te etkisi ve güvenliği kısıtlıdır (Herschorn ve ark. 2013). Zachariou ve ark. (2017) çalışmasında mirabegron ve desmopressin'in tek başına ya da kombine kullanımında urgency, inkontinans ve idrar sıklığında önemli iyileşmeler gözlenmiştir. Hipertansiyon, taşikardi ve baş ağrısı gibi yan etkilere neden olabilir.

Nörojen AAM’de mirabegron kulanımına ilişkin kanıtlar yetersiz olsa da mirabegronun alternatif ya da antimuskariniklerle kombinasyon şeklinde kullanımı artmaktadır.

Alfa 1-blokerler: Alpha1-adrenerjik blokerleri, mesane boynu ve iç üretral sfinkterin düz kasının sempatik inervasyonunu inhibe edici etki gösterir, böylece mesane çıkışının tıkanma derecesini azaltır. Nörojenik mesane disfonksiyonunu tedavi etmek için alfa1 blokerlerinin etkinliği ve güvenliği hakkındaki veriler sınırlıdır ve özellikle MS'de yayınlanan tek çalışma, boşaltma parametrelerinde önemli bir iyileşme göstermiştir (Sakakibara ve ark. 2001; Moon ve ark. 2015).

Desmopressin: Desmopresin, su kanallarının (aquaporin II) V2 reseptörleri ile yeniden düzenlenmesi ile böbrek toplama kanalında su emilimini artıran sentetik bir vazopressin (antidiüretik hormon) analogudur. Desmopressin kullanımı ile idrar hacmi azalır, böylece diabetes insipidus, noktürnal enürezis ve noktürisi olan hastalar tedavi edilebilir (Wen ve ark. 1999). Desmopressin noktürinin tedavisi için etkilidir. Desmopresinin mirabegron ile kullanıldığında idrar sıklığı, urgency, inkontinans sıklığını iyileştirdiği gösterilmiştir. İlacın hiponatremi, üriner retansiyon ve baş ağrısı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Kadın hastalar, yaşlı hastalar, eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan ve böbrek hastalığı olan kişilerde hiponatremi riski açısından dikkatli olunmalıdır (Tornic ve Panicker 2018).

2.4.2.3. Intravezikal Tedaviler

Botulinum Toksin A: Botulinum toksin A (Botox, Allergan) ve abobotulinumtoxinA (Dysport, Ipsen Biopharm Ltd.) nörojen detrüsor aşırı aktivitesi tedavisinde kullanılır. Botulinum toksini, mesane düz kaslarının kasılmasına yol açan nöromüsküler sinir uyarılarını geçici olarak inhibe eder. İkinci basamak tedaviler arasında yer alır. Enjeksiyonlar lokal veya genel anestezi altında sistoskopi ile yapılır (Behr-Roussel ve ark. 2012).

OnabotulinumtoksinA'nın (200 ve 300 IU) kullanıldığı iki faz 3 çalışmasında, ilacın idrar tutamama ataklarını önemli ölçüde azalttığı ve MS ve spinal kord hasarlı (SCI) hastalarda yaşam kalitesini ve ürodinamik parametreleri iyileştirdiği bildirilmiştir.

Çalışmalarda klinik olarak anlamlı iyileşmeler 6 hafta sonra gözlenmiş ve hastaların %60'ı haftalık üriner inkontinans sıklığında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu bildirmiştir (Cruz ve ark. 2011; Ginsberg ve ark. 2012). OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun belirli aralıklarla tekrarının etkinliği de kanıtlanmıştır (Ginsberg ve ark. 2017). Leitner ve ark. (2016) 17 yıla varan izlemlerinde, farklı nörolojik durumlar nedeniyle AÜS disfonksiyonu bildiren hastaların yaklaşık %40'ının zamanla tedaviyi bıraktığını belirtmiştir. Hastaların tedaviyi sona erdirme nedenleri klinik ve/veya ürodinamik etkili olmaması veya etkinlik için geçerli kanıt olmasına rağmen nöromodülasyon vb başka bir tedavinin tercih edilmesi olarak bildirilmiştir. MS alt grubundaki hastaların ise yarısından fazlasının, MS'in ilerlemesi ve botulinum toksine yanıt kaybına bağlı olarak tedaviyi bıraktığı belirtilmiştir.

Vanilloid Tedavisi: Kapsaisin ve analogu olan resinifratoxinin mesane içine uygulanmasıyla mesane kapasitesinde artış ve C-fiber desensitizasyonu ile istemsiz kontraksiyonlarda azalmanın sağlandığı bir tedavidir. Vanilloid uygulamasının pelvik ağrı, idrar yolu enfeksiyonu ve hematüri gibi yan etkileri olabilir. MS'te intravenöz vanilloidlerin (kapsaisin ve resiniferatoksin) uygulanmasına dair bir sistematik derlemede, intravezikal vanilloid uygulamasının tedavi için etkili olduğu gösterilmiştir (Phe ve ark. 2018)

2.4.2.4. Elektriksel Sinir Uyarısı (Nöromodülasyon)

Aşırı aktif mesane semptomlarının iyileştirilmesinde tibial sinir ve sakral (S3) kökün elektriksel olarak uyarılmasının başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu uyarının etki mekanizması net olarak bilinmiyor olsa da inhibitör internöronların aktivasyonu ile spinal pelvik refleksin modülasyonu sonucu olduğu varsayılmaktadır (Phe ve ark. 2016).

Elektriksel sinir uyarısı non-invaziv yüzeyel elektrodlar ile (transkütanöz), iğne elektrodlar ile (perkütanöz), vajinal/rektal elektrodlar veya implante cihazlar (sakral sinir uyarısı-SNM) yöntemleriyle uygulanabilmektedir (Bartley ve ark. 2013).

Posterior Tibial Sinir Uyarısı

Posterior tibial sinir uyarısı ilk defa 1983 yılında McGuire ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Tibial sinir L4-S3 liflerini içeren karma bir sinirdir ve mesane, rektum ve pelvik taban kasları inervasyonları aynı spinal segmentten kaynaklanır. Bu yöntemle yüksek yoğunluklu ve düşük frekanslı atımların periferal siniri doğrudan uyarması ve spinal spinotalamik nöronların güçlü inhibisyonu sağlanır. Böylece dış üretral sfinktere giden sinirlerin aktive edilmesi ve spinal ya da supraspinal seviyede inhibe edici afferent sinirlerin uyarılmasıyla işeme refleksinin inhibisyonu sağlanır (Panicker ve ark. 2015; Dellis ve ark. 2018).

MS'li hastalarda PTNS'nin terapötik güvenirliği ve etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte, küçük örneklem hacmi ve farklı protokollerin uygulanmış olması bu konuda sonuca varmayı güçleştirmektedir (Shneider ve ark. 2015).

Posterior tibial sinirin elektriksel uyarısı non-invaziv yapışkan elektrodlarla (transkütanöz yaklaşım) ya da bir iğne ile invaziv olarak (perkütan yaklaşım) uygulanabilir.

Transkütanöz tibial sinir stimülasyonu (TTNS), tibial sinirin bulunduğu ayak bileği seviyesinde medial malleole yerleştirilen iki yüzeyel elektrodun kullanıldığı bir yöntemdir. Transkütanöz tibial sinir stimülasyonunun AÜS ve/veya fekal inkontinansı olan hastalarda etkili, iyi tolere edilen ve güvenli bir tedavi olduğunu gösteren birkaç çalışma bildirilmiştir. Bu yöntem, hastaneye gitmeye gerek kalmadan evde kolayca uygulanabilme avantajına sahiptir. Buna karşılık, artan detrüsör basınçları üzerindeki kanıtlanmış herhangi bir iyileştirici etkinin olmayışı nedeniyle ciddi nörojenik detrüsör aşırı aktivitesine sahip hastalarda ve üst üriner yol hasar riskini artıran yüksek detrüsör basınçlarına sahip hastalarda kullanımı kısıtlıdır (Panicker ve ark. 2015; Dellis ve ark. 2018).

Uygulama protokolü çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte her seansta yaklaşık 30 dakika süren uyarı, medial maleolün arkasına yerleştirilen negatif elektrod ve onun 10 cm üzerinde olacak şekilde yerleştirilen pozitif elektrod kullanılarak verilmektedir. Bu elektrodlar, 200 μs genişliğinde ve 10-20 Hz frekansta akım üreten harici bir nörostimülatöre bağlanır. Stimülasyon akımı motor ve duyusal tepkiler elde edilene kadar artırılır (Panicker ve ark. 2015).

Transkütanöz tibial sinir uyarısının AÜSS olan MS'li hastalarda uygulandığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda TTNS yönteminin tek başına ve PTKE ile uygulandığında idrar sorunları (işeme sıklığı ve urgency sıklığı) üzerine etkili olduğu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir (De Seze ve ark. 2011; Gaspard ve ark. 2014; Lucio ve ark. 2016)

Perkütan tibial sinir uyarısı, transkütan tibial sinir uyarısına benzer uygulamanın bir akupunktur iğnesi kullanılarak gerçekleştirildiği yöntemdir. Perkütan tibial sinir uyarısının MS'li hastalarda depolama sorunlarında klinik ve ürodinamik parametreleri ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta perkütan sinir uyarısı genellikle 30 dk/hafta/10-12 seans uygulanır; tedaviye yanıt veren hastalarda, hastanın durumuna göre tedaviye aralıklarla devam edilir. Perkütan yöntemin avantajı, hastaların semptomlarının sağlık ekibi tarafından haftalık olarak izlenebilmesidir. Ancak devamlı hastane ziyaretlerinin kişinin hem iş yaşamını hem de sosyal yaşamını kısıtladığı ve engelli hastalar için güçlük yarattığı göz önünde bulundurulmalıdır. MS'li hastalarda yapılan çalışmalarda PTNS yönteminin PMR miktarında, işeme sıklığında, noktüri ve urgency sıklığında ve ürodinamik bulgularda iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Kabay ve ark. 2009; Gobbi ve ark. 2011; Zecca ve ark. 2014; Canbaz Kabay 2017). MS dışında diğer nörolojik hastalıklarda (inme, parkinson) da AÜSS tedavisinde PTNS yönteminin etkili olduğu gösterilse de yapılan çalışmaların kalitesinin düşük olması nedeniyle çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Schneider ve ark. 2015).

Bu tedavi yöntemleri ülkelerin sağlık sistemlerine göre konservatif tedaviler yeterli olmadığında önerilmektedir. İsviçre, İngiltere gibi ülkelerde diğer tedavi seçenekleri başarısız olduğunda posterior tibial sinir uyarısı uygulanmaktadır (Panicker ve ark. 2015). Ülkemizde ise medikal tedavi yeterli olmadığında, sınırlı sayıdaki merkezde ve bazı özel kiniklerde bu tedavi uygulanmaktadır.

Sakral Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon (SNM) konservatif tedaviye yanıtsız, üriner obstrüksiyona bağlı olmayan üriner retansiyonu veya urge inkontinansı olan AÜS'li hastalarda tercih edilen bir tedavidir. Bu işlemde kalıcı implant yerleştirilmeden önce S3 foramene tek taraflı olarak bir dişli tel yerleştirilir. Kalıcı implantasyon yapılmadan önce test stimülasyonu yapılır (Uzunköprü 2018).

Etki mekanizması net olarak anlaşılamamakla birlikte SNM tedavisinin AÜS'li hastaların tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak çalışmaların küçük örneklem grupları ve heterojen çalışma dizaynları nedeniyle sonuçları yorumlanırken dikkat edilmelidir.

Yapılan çalışmalarda SNM'nin MS'li hastalarda postmiksiyonel rezidüde, idrara çıkma sıklığında, inkontinans sıklığında ve ped kullanımında önemli iyileşmeler olduğu bildirilmiştir (Kessler ve ark. 2007; Wellace ve ark. 2007; Marinkovic 2010; Minardi ve ark. 2012). SNM yönteminin MS ile ilişkili AAMS'nin tedavisinde yardımcı olabileceği, ancak daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğu belirtilmektedir.

SNM tedavisinin faydalı etkilerine rağmen, kullanılan cihazın/stimülatörün (InterStim II) MR uyumlu olmaması özellikle rutin MR gerektiren hastalar için önemli bir sorundur. Bu konuda yapılmış bir çalışmada bu hastalarda ancak 1,5 Tesla MR'ın güvenli olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Elkelini ve Hassouna 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Türü

Yarı-deneysel tipte planlanan bu araştırma, MS'li kadınlarda alt üriner sistem semptomlarının yönetiminde iki farklı yöntemin (transkütanöz tibial sinir uyarısı ve pelvik taban kas egzersizi eğitiminin) etkinliğini değerlendirmek amacı ile gerçekleştirildi.

3.2. Araştırma Hipotezleri

Hipotez 1: Alt üriner sistem semptomları bildiren MS'li kadınlarda transkütanöz tibial sinir uyarısı yöntemi postmiksiyonel rezidü, aşırı aktif mesane semptomları, yaşam kalitesi ve mesane günlüğü parametrelerini iyileştirir.

Hipotez 2: Alt üriner sistem semptomları bildiren MS'li kadınlarda Biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi eğitimi postmiksiyonel rezidü, aşırı aktif mesane semptomları, yaşam kalitesi ve mesane günlüğü parametrelerini iyileştirir.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Eylül 2017- Şubat 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniği'nde her hafta yarım gün poliklinikte çalışarak yürütüldü.

3.4. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniği'nde aşırı aktif mesane semptomu bildiren ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 250 MS'li kadın hasta oluşturdu.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üstünde olan,
- Kadın olan,
- Okur-yazar,
- Kesin MS tanılı,
- En az bir (1) aydır atak geçirmemiş,
- EDSS <7.0 olan
- Aşırı aktif mesane semptomları bildiren (Aşırı Aktif Mesane Ölçeği ≥8 olan)
- Son 6 ay içinde antimuskarinik ilaç kullanmamış veya kullanmakta ise stabil dozda almakta olan,
- Aktif üriner yol enfeksiyonu olmayan (Son 1 ayda tam idrar tahlilinde piyürisi olmayan)
- Pelvik taban kas kontraksiyon gücünü etkileyebilecek bir sorunu olmayan
    - Son 6 ay içinde ürojinekolojik cerrahi geçirmemiş olan
    - Ciddi derecede pelvik organ prolapsusu olmayan (evre 2 altında olan)
    - Son 6 ay içinde sectio ya da vajinal doğum yapmamış olan
    - Gebelik şüphesi/ Gebe olmayan
    - Son 1 yıl içinde mesane eğitimi ve pelvik taban kas egzersiz programına katılmamış olan hastalar araştırmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Diyabet tanısı olan (üriner enfeksiyon riskini artırdığından),
- Diüretik ilaç tedavisi alan
- Temiz aralıklı kateterizasyon yöntemini kullanan
- Başka ürolojik hastalık tanısı olan (mesane tümörü, mesane taşı)
- Kalp pili, beyin pili (pacemaker) veya kolunda/bacağında protez olan (stimülasyon için kontrendikasyon oluşturduğundan),
- Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.5. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmaya dahil edilecek hasta sayısı, polikliniğe kayıtlı idrar sorunu olan kadın hasta sayısı göz önünde bulundurularak %80 güç ve %5 tip 1 hata ile her bir grup için minimum 23 kişi olmak üzere toplam 46 kişi olarak hesaplandı. Araştırmaya katılacak hastalar rastgele yöntem ile iki gruptan birine dahil edildi.

Her bir gruba 30 kişi alınması planlandı. Dahil edilme kriterlerine uyan 9 hasta çeşitli nedenlerle araştırmaya katılmak istemedi. Bu hastalar;

- İdrar yolu enfeksiyonu şüphesi olması,
- Şehir dışında yaşıyor olma,
- Yurt dışına gidecek olma,
- Uygulamayı düzenli yapabileceğinden emin olamama,
- Yaşadığı idrar sorununu yaşlanma sürecinin bir parçası olarak görme,
- Spastisite nedeniyle uygulama yapmasının güç olacağı gerekçeleriyle araştırmaya katılmadılar.

Transkütanöz tibial sinir uyarısı grubuna 31 kişi, biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi grubuna 33 kişi dahil edildi. Takip süresinde TTNS grubundan 3 hasta uygulamayı düzenli yapmadığından, biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi grubundan iki hasta uygulama sırasında idrar yolu enfeksiyonu geçirdiğinden ve 3 hasta uygulamayı düzenli yapmadığından bu hastaların verileri çalışmaya dahil edilmedi.

3.6. Araştırmada uygulanan yöntemler

Araştırmada uygulanan transkütanöz tibial sinir uyarısı ve biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi yöntemlerine ait bilgiler aşağıda yer almaktadır.

Transkütanöz tibial sinir uyarısı

Transkütanöz tibial sinir uyarısı tedavisi için 10 Hz sıklıkta, 200 μs genişlikte (eşik değerin hastanın motor kontraksiyonuna göre belirlendiği) ve 0.5-10 mA arasında ayarlanabilir bir akım oluşturan, 9 V'luk bir pil ile çalışan nöromodülasyon sistemi (Biolito cihazı) kullanıldı. Cihazın 2 yapışkan elektrodundan biri sol medial malleolus kenarına, diğeri medial malleolusun yaklaşık 5 cm yukarısına yapıştırıldı ve setin cihaz ile bağlantısı kuruldu.

Stimulatör/cihaz çalıştırılarak ve hastanın yanıtı gözlenerek (baş parmakta plantar fleksiyon; ayak parmaklarını aşağı doğru hareket ettirme ve/veya 2-5. parmaklarda açılma veya plantar fleksiyon) akım ayarlandı (akım hastanın toleransına göre ayarlandı). Cihazın elektrodlarının yapıştırıldığı bölgenin temiz ve kuru tutulması ve elektrodların yapışkan özelliği kaybolana kadar kullanılması konusunda hastaya bilgi verildi. Bu uyarının hastanın vücuduna zararsız ve acısız olduğu hastaya söylendi.

Cihazın ilk kullanımı araştırmacı tarafından klinikteki hasta eğitim odasında, sonraki uygulamalar ise hasta tarafından evde gerçekleştirildi. Uygulamaya 6 hafta (±4 gün) haftada 5 gün, günde 30 dakika süren seanslarla devam edildi. Uygulamalı anlatım sonrası hastadan cihazı tek başına kullanması istendi. Hastalar 1. hafta kontrol için polikliniğe çağrıldı, cihaz ile uyumları değerlendirildi. Hastaya her uygulama sonrası uygulamayı kaydedebilmesi için uygulama kayıt formu verildi.

Biofeedback (geribildirim) ile pelvik taban kas egzersizi

Hastanın pelvik taban kaslarını güçlendirmek için bir cihaz (SineBravo cihazı) aracılığıyla pelvik taban kas egzersizi uygulandı. Hastadan dizlerinin altına yastık koyarak sırtüstü yatar pozisyonda uzanması ve cihazın probunu vajina içine yerleştirmesi istendi. Hastaya kendisi için uygun olan programın başlaması için uygun düğmeye basması öğretildi. Program başladığında cihazın çalışma süresince yumruk yapmış bir el ve yukarı doğru bir ok işaretinin ekranda belireceği açıklandı. Çalışma esnasında cihazın hastanın kaslarının performansına göre ekranda yükselen numaralar ve sarı/yeşil barlarla geribildirim sağlayacağı hastaya gösterildi. Yeşil seviyeye ulaşmanın eşik değere ulaşıldığını ve denemenin başarılı olduğunu gösterdiği ve bu durumda cihazın “bip” şeklinde sesli bir uyarı sinyali vereceği hastaya açıklandı. Hasta eşik değere ulaşmada başarılı olamazsa cihazın eşik değeri otomatik olarak düşüreceği ve bir dahaki denemede başarılı olma şansını arttıracağı hastaya bildirildi. Eğer bir sonraki deneme de başarılı olursa eşik değerin yükselmeye başlayacağı söylendi. Hastadan kendisine verilen cihazı haftada 5 gün, günde 2 kez olmak üzere ortalama 10’ar dk. süren programı evinde 6 hafta (±4 gün) süreyle düzenli olarak uygulaması istendi. Klinikteki eğitim odasında uygulamalı anlatım sonrası hastadan cihazı tek başına kullanması istendi. Uygulamayı kayıt edebilmesi için hastaya uygulama kayıt formu verildi.

3.7. Araştırmanın Uygulanması

Araştırma uygulama adımları aşağıda belirtildiği şekilde gerçekleştirildi.

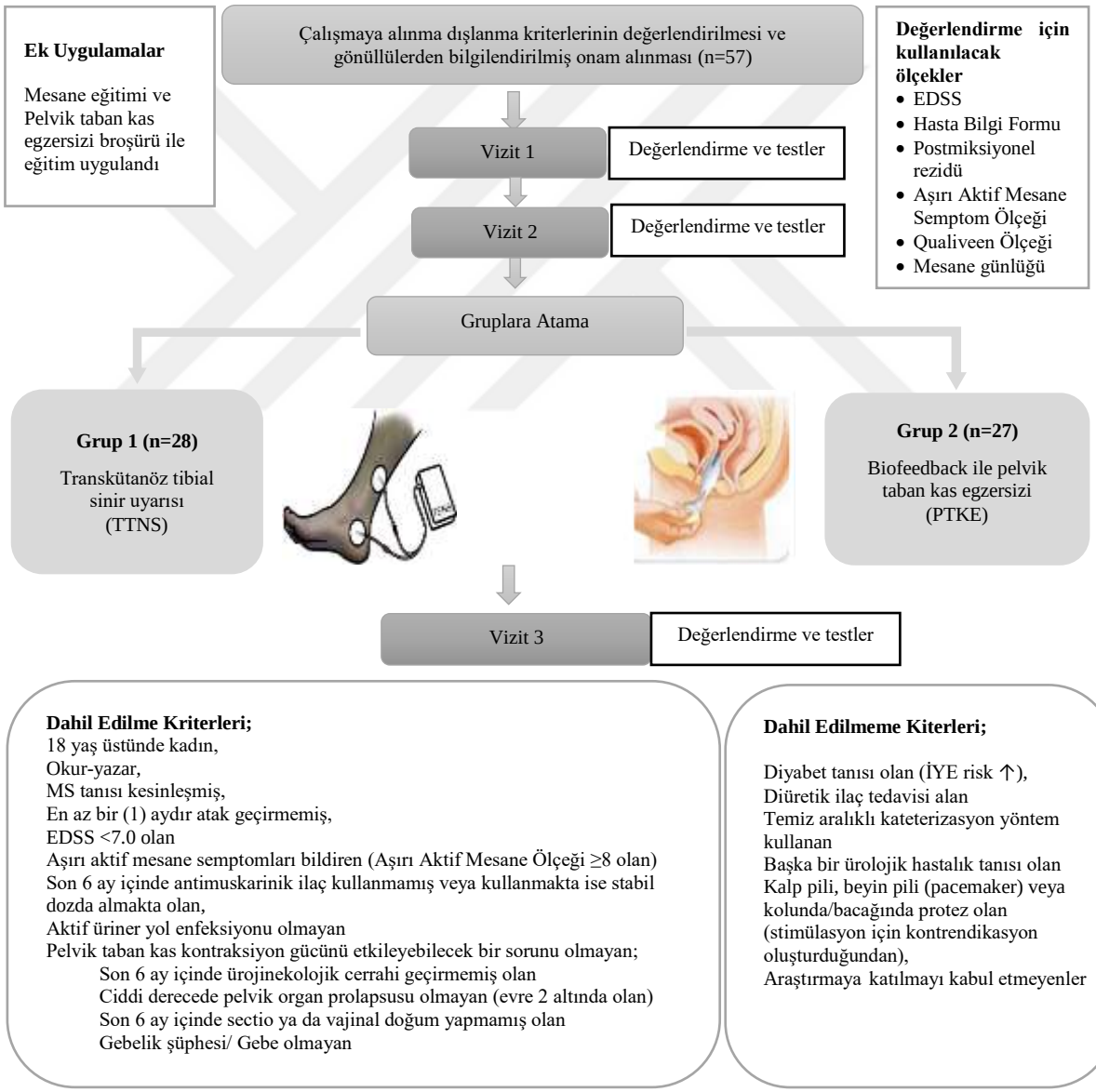
Araştırmanın Birinci Adımı: Rutin takipleri için MS Polikliniği'ne gelen kadın hastalar nöroloji uzmanı tarafından muayene edilerek alt üriner sistem semptomları ve ilaç tedavisine (antimuskarinik) yanıt açısından değerlendirildi. Muayene sonucunda araştırma kriterlerine uyan hastalar ile rahat ve etkin bir görüşme yapabilmek için görüşme öncesi uygun fiziki bir ortam sağlanarak ve kendilerine çalışmanın amacı, süreci ve sorular hakkında bilgi verildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden kadınlardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamaları istendi (EK-1). Onamı alınan hastalara formlar (Hasta Bilgi Formu, Genişletilmiş Özürlülük Durum Değerlendirmesi Ölçeği-EDSS-, Aşırı Aktif Mesane Formu-AAM-v8-,Qualiveen Ölçeği) uygulandı ve ultrason aracılığıyla post miksiyonel rezidü (işeme sonrası mesanede kalan idrar volümü) değerlendirmesi yapıldı.

Hastalara mesane eğitimi ve pelvik taban kas egzersizi konularında hazırlanmış olan bir broşür eşliğinde kısa bir eğitimi içeren standart protokol uygulandı. Hastalara pelvik taban kas egzersizlerini cihaz kullanmaksızın yapma tekniği de öğretildi ve bunu günde 3-4 defa yapmaları istendi. Ayrıca hastalara üç gün boyunca aldığı- çıkardığı sıvılar, idrar yapma sıklığı ve idrar kaçırma gibi sorunları kaydedeceği form olan mesane günlüğü verildi. Hastadan bir hafta sonra mesane günlüğünü tamamlamış olarak kontrole gelmesi istendi (Vizit 1).

Araştırmanın İkinci Adımı: Bir hafta sonunda mesane günlüğünü doldurmuş olarak kontrole gelen hastalar çalışma gruplarından birine rastgele dahil edildi. Bir gruba 6 hafta (±4 gün) boyunca transkütanöz tibial sinir uyarısı uygulanırken diğer gruba yine 6 hafta (±4 gün) boyunca biofeedback aracılığıyla pelvik taban kas egzersizi eğitimi verildi. Hastalara, uygulanacak yöntem konusunda hasta eğitim odasında bilgi verildi ve ilk uygulama gerçekleştirildi. Hastalar 1. ve 2. haftalarda kontrol için polikliniğe çağrılarak cihaz ile uyumları değerlendirildi. Hastalar bu 6 hafta süresince telefon aracılığıyla haftada 1-2 defa arandı. Hastalara araştırmacının iletişim bilgileri verilerek cihaz kullanımı, tedavi süreci ya da konu ile ilgili olarak istedikleri her zaman telefon ile ulaşabilecekleri belirtildi. Ayrıca çalışmanın sonunda mesane durumunu tekrar değerlendirmek için hastalara 3 günlük mesane günlüğü verildi. Hastalara araştırmanın

sonunda mesane günlüğünü doldurmuş olarak gelmeleri telefon görüşmesinde hatırlatıldı (Vizit 2).

Araştırmanın Üçüncü Adımı: Altı hafta sonunda mesane günlüğünü doldurmuş olarak kontrole gelen hastalara aynı ölçekler (EDSS, Aşırı Aktif Mesane Formu ve Qualiveen Ölçeği) tekrar uygulandı. Hastalardan idrar yapmaları istenerek mesanede kalan idrar hacmi (PMR) ultrason aracılığıyla değerlendirildi (Vizit 3). Araştırmanın akış şeması; araştırmanın örneklemi, araştırmaya alınma/dışlanma kriterleri, uygulanan girişimler ve değerlendirmelere ilişkin özet bilgi Şekil 3-1'de yer almaktadır.



Şekil 3-1: Araştırmanın akış şeması

Araştırmada kullanılan transkütanöz elektriksel uyarı, biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi ve ultrason uygulamasının literatürde yan etkisi bildirilmemekle birlikte araştırmanın olası riskleri arasında elektrodların yapıştırıldığı bölgede deride değişiklik (kuruluk, döküntü, kızarıklık vb), pelvik taban kas egzersizi ve biofeedback uygulamasında kullanılan vajinal prob uygulamasına bağlı vajinal reaksiyon (koku, akıntı vb) yer alabilir.

Araştırma süresince cihaz kullanılırken elektrodların yerleştirildiği bölgede deride değişiklikler, yeni bir MS atağı geçirme, akut idrar yol enfeksiyonu, vajinal enfeksiyon (koku, akıntı, kaşıntı), gebelik durumu ya da metal implantasyon (kalp pili, beyin pili, bacağa protez uygulanması) uygulanması durumunda araştırmanın sonlandırılması planlandı.

3.8. Veri Toplama Araçları

Hastalara araştırmanın başlangıcında ve araştırma sonunda (6 hafta±4 gün) aşağıda belirtilen formlar uygulandı ve bu değerlendirmeler sırasında postmiksiyonel rezidü (işeme sonrası kalan idrar miktarı) değerlendirmesi portatif ultrason cihazı kullanılarak yapıldı.

3.8.1. Hasta Bilgi Formu (Anket)

İki bölümden oluşan formun birinci bölümünde hastaların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin özellikler, ikinci bölümde multipl skleroz ve mesane problemlerine ilişkin özellikleri değerlendirmek amacıyla literatür doğrultusunda hazırlanan sorulara yer verildi (EK-2).

3.8.2. Genişletilmiş Özürlülük Durum Değerlendirmesi Ölçeği (EDSS)

Kurtzke (1983) tarafından yetiyitimi durumunu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. EDSS nörolojik muayenede belirli semptomların varlığı ile değerlendirilir. Piramidal, serebellar, beyinsapı, duysal, görsel, barsak-mesane fonksiyonları ve mental fonksiyonlar değerlendirilerek EDSS skoru hesaplanır. Buna göre 0-4,5 puan arası hasta bağımsızdır, 200 metrelik mesafeyi dinlenmeden veya yardımsız yürüyebilir, 5-6,5 puan yardımla ambulasyonu, 7 ve üstü puan bağımlılığı ifade eder (EK-3).

3.8.3. Aşırı Aktif Mesane Formu (AAM-v8)

AAM-v8 formu AAM'de görülen sıkışma hissi ile idrar yapma, sık idrara çıkma ve gece idrar hissi ile uyanma semptomlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir tarama testidir (Acquardo ve ark. 2006). Tarcan ve ark. (2012) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Ölçek 8 maddeden oluşmakta olup yanıtlar 6'lı Likert (0 hiç-5 en fazla) biçimindedir. Ölçekten maksimum 40 puan alınabilmekte ve 8'den düşük puan AAM'i ekarte ettirmektedir. Kesme noktası 8 olarak alındığında ölçek AAM tanısında %98 duyarlılık ve %82,7 özgüllüğe sahiptir. Çalışmada AAM-v8 skoru 8 ve üzeri olanlar AAM sendromlu olarak değerlendirildi (EK-4).

3.8.4. Qualiveen-Yaşam Kalitesi Ölçeği

Costa ve ark. (2001) tarafından üriner problemi olan MS'li hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilen bu ölçek, Karapolat ve ark. (2010) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. 40 maddelik Likert tipindeki bu ölçek yaşam kalitesini değerlendirmektedir (30 madde üriner inkontinas, 10 madde genel). Üriner inkontinans ile ilişkili yaşam kalitesi bölümünde cevaplar 0-4 arasında puan verilerek değerlendirilmekte; 0 puan üriner sorunların yaşam kalitesini etkilemediğini, 4 puan ise oldukça olumsuz etkilediğini göstermektedir. Ölçeğin genel yaşam kalitesi bölümünde yanıtlar -2 ile +2 arasında puan verilerek değerlendirilmektedir. Genel yaşam kalitesi puanı bu sorulara verilen yanıtların ortalaması alınarak hesaplanır. Yüksek puan iyi yaşam kalitesini gösterir (EK-5).

3.8.5. Mesane Günlüğü

Mesane günlüğü hastaların idrar kaçırma sıklığı ve şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir formdur. Hastalardan çalışmanın başlangıcında ve sonunda (6 hafta±4 gün) üriner günlüğü (3 günlük) doldurmaları istendi (EK-6). Mesane günlüğüne hastaların 24 saat boyunca aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı ve sıklığı, alınan sıvının cinsi, idrara sıkışma hissi, idrar kaçırma durumu ve idrar kaçırma sırasındaki aktivitelerini saat belirterek kaydetmeleri istendi (Sampselle 2003).

3.8.6. Postmiksiyonel rezidü (PMR)

İşeme sonrası mesanede kalan idrar miktarının ölçülmesi yöntemidir (Alagül, 1996). Bu uygulama öncesi hastaya bilgi verildi ve mesanesini boşaltması istendi. Hastaların işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı portatif bir ultrason (SignosRT, Signostics Limited, CE 0805, REF P03477) cihazı yardımıyla çalışmanın başlangıcında (1 hafta±2 gün) ve sonunda (6. haftada±4 gün) değerlendirildi.

3.8.7. Ek Uygulamalar

Mesane Eğitimi; Sadece belirlenen saatlerde (2 saatte bir) idrar yapmanın öğretildiği, kişinin idrar kaçırmasında azalma olduğu takdirde her hafta sürenin (15-30 dk) artırıldığı 6-12 haftalık (genellikle 8 hafta) bir eğitimdir. Mesane eğitiminde ilk iki haftada erken sonuçlar görülür fakat anlamlı sonuçlar 3 ay kadar sonra elde edilir. Mesane eğitiminin amacı planlanmış düzenli aralıklarla idrar yaparak inkontinansı engellemektir. Bu eğitimde hastaya öncelikle normal mesane fonksiyonları, idrar yapması için belirtilen saatten önce idrar hissi olsa bile tuvalete gitmeme, saati geldiğinde ise idrar hissi olmasa da idrar yapmaya çalışma ve idrar kaçırma saatlerini ve aldığı sıvı miktarlarını mesane günlüğüne kaydetme konularında bilgi verildi (Bray et al. 2013; Aslan 2005).

Mesane Eğitimi ve Pelvik Taban Kas Egzersizi Broşürü; Her iki gruba çalışmanın ilk gününden itibaren mesane eğitimi ve pelvik taban kas egzersizi konularında hazırlanmış olan bir broşür eşliğinde kısa bir eğitimi içeren standart protokol uygulandı. Bu broşürde pelvik taban kas egzersizi tekniği ve uygulama sırasında dikkat edilecek kurallar ve mesane eğitimi ile ilgili bilgilere yer verildi (EK-9)



Şekil 3-2. Mesane eğitimi ve pelvik taban kas egzersizi broşürü

3.9. Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmada kullanılan Aşırı Aktif Mesane (AAM-v8) Formu ve Qualiveen Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin Türkçe geçerliğini yapan araştırmacıdan ölçeğin kullanım izinleri alındı. Araştırma için etik kurul izni İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (No:2011-KAEK-57-1201). Araştırmada cihaz kullanılacağı için Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan da gerekli izin alındı (EK-10).

3.10. Verilerin Değerlendirilmesi

Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerleri verildi. Grupların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılmasında kategorik değişkenlerde ki-kare testi kullanıldı. İki grubun bağımlı değişkenlerinin puan ortalamasının (postmiksiyonel rezidü, aşırı aktif mesane semptomu, yaşam kalitesi, mesane günlüğü) karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Her bir grubun başlangıçta ve 6. hafta sonundaki bağımlı değişken puan ortalamalarının karşılaştırılmasında (grup içi farklar) Wilcoxon testi kullanıldı. Önemlilik düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.11. Araştırmanın kısıtlılıkları

Bütçe kısıtlılığı nedeniyle yeterli cihaz sayısına ulaşılamadığından hastaların randomizasyonu sağlanamadı. Araştırmada idrar sorunlarının değerlendirilmesinde altın standart olan ürodinamik testlerin maliyeti göz önüne alındığında bütçe kısıtlılığı nedeniyle hastalara bu testler uygulanamadı. Ayrıca araştırmanın idrar sorunlarındaki değişikliklerin uzun süreli takibinin yapılamamış olması da araştırmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

4. BULGULAR

MS'li kadın hastalarda, aşırı aktif mesane sendromu ile ilişkili üriner şikâyetlerin yönetiminde, TTNS ve PTKE eğitiminin etkinliğini değerlendirmek amacı ile gerçekleştirilen bu araştırmadan elde edilen bulgular aşağıda yer alan yedi ana başlık altında incelendi:

1. Kişisel özelliklerin dağılımı
2. Hastalığa ilişkin özelliklerine dağılımı
3. Mesane sorunlarına ilişkin özelliklerin dağılımı
4. TTNS ve PTKE uygulamasının PMR miktarına etkisi ve hasta özelliklerine göre subgrup analizi
5. TTNS ve PTKE uygulamasının AAM-v8 skoruna etkisi ve hasta özelliklerine göre subgrup analizi
6. TTNS ve PTKE uygulamasının yaşam kalitesine etkisi ve hasta özelliklerine göre subgrup analizi
7. TTNS ve PTKE uygulamasının mesane günlüğü parametrelerine etkisi ve hasta özelliklerine göre subgrup analizi

4.1. Kişisel Özelliklerin Dağılımı

Çalışma grubu %49,1'i (n=27) 42 yaş ve üstünde idi. Çoğu lise/üniversite (n=34) mezunu olan hastaların %67,3'ü (n=37) ev hanımı idi. Gelir düzeyi genellikle orta olan hastaların %76,4'ü (n=42) sigara kullanmıyor ve beden kitle indeksi 25,00 (16,31-38,49 kg/m2) civarındaydı. Hastaların %80'i (n=40) evli ve %78,2'si (n=43) çocuk sahibi idi. Her iki çalışma kolunda yer alan hastaların, medeni durum ve çocuk sayısı hariç, kişisel özellikleri birbiri ile benzerdi ($p>0,05$). TTNS grubunda yer alan hastaların yaklaşık %65'inin, PTKE grubunda yer alan hastaların ise %96'sının evli ve çocuk sahibi olduğu saptandı (Tablo 4-1).

Tablo 4-1. Kişisel özelliklerin dağılımı

Kişisel Özellikler	TTNS (n=28)		PTKE (n=27)		Tüm Hastalar (n=55)		Z_{MWU}	p
Yaş ($\bar{x}$±sd)	44,46±9,70		42,48±7,48		43,49±8,66			
Median	42		43		42		-0,37	0,71
Min-Max	28-63		23-56		23-63			
BKI (kg/m^2) ($\bar{x}$±sd)	25,71±4,35		25,90±4,21		25,81±4,24			
Median	24,67		25,63		25		-0,42	0,67
Min-Max	16,31-36,72		18,75-38,49		16,31-38,49			
Çocuk sayısı ($\bar{x}$±sd)	2,22±1,21		1,92±1,21		2,05±0,97			
Median	2		2		2		-0,64	0,52
Min-Max	1-6		1-4		1-6			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**χ^2**	**p**
Eğitim Durumu								
Lise altı	8	28,6	13	48,1	21	38,2	1,48	0,22
Lise ve üstü	20	71,4	14	51,9	34	61,8		
Çalışma Durumu								
Çalışıyor	5	17,9	5	18,5	10	18,2		
Ev hanımı	16	57,1	21	77,8	37	67,3		
Öğrenci	1	3,6	0	0	1	1,8	5,33	0,26
Emekli	5	17,9	1	3,7	6	10,9		
İşsiz	1	3,6	0	0	1	1,8		
Gelir durumu*								
Iyi	5	17,9	4	14,8	9	16,4	-	1,00
Orta	23	82,1	23	85,2	46	83,6		
Medeni durum								
Bekar/dul/boşanmış	10	35,7	1	3,7	11	20,0	**6,92**	**0,009**
Evli	18	64,3	26	96,3	44	80,0		
Çocuk varlığı								
Var	18	64,3	25	92,6	43	78,2	**4,90**	**0,02**
Yok	10	35,7	2	7,4	12	21,8		
Sigara								
Kullanıyor	6	21,4	1	3,7	7	12,7		
Kullanmıyor	19	67,9	23	85,2	42	76,4	3,93	0,14
Bırakmış	3	10,7	3	11,1	6	10,9		

*Z_{MWU}: Mann Whitney U test, $\chi 2$: ki-kare testi, *:Fisher testi*

4.2. Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların hastalığa ilişkin özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların 10 yıldan fazla MS hastası olduğu, EDSS puanlarının 3 puan civarında olduğu saptandı. Hastaların %49,1'inin (n=27) MS tedavisinde fingolimod kullandığı ve %72,7'sinin (n=40) semptomatik ilaç tedavisi aldığı saptandı. Her iki çalışma kolunda yer alan hastaların hastalık özellikleri birbiri ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4-2). İstatistiksel açıdan fark olmamakla birlikte, PTKE grubuna kıyasla, TTNS grubunda yer alan hastaların hastalık süresi ve EDSS skorları daha yüksekti ve semptomatik ilaç kullanımı daha fazlaydı.

4.3. Mesane Sorunlarına İlişkin Özelliklerin Dağılımı

Mesane sorunlarına ilişkin özellikler incelendiğinde; hastaların mesane sorunlarının yaklaşık 6 yıldır devam ettiği, sadece %36,4'ünün mesane ilacı kullanımına gereksinimi olduğu ve sürekli olarak kullanmak zorunda kaldığı saptandı. Çoğu hasta ped kullanma ihtiyacının olduğunu bildirdi (%72,7). Mesane sorunları ile birlikte hastaların %76,4'ünün (n=42) barsak problemleri de yaşadığı, barsak sorunu yaşayan hastaların %69,1'inin (n=38) kabızlık %12,7'sinin (n=7) fekal inkontinans yaşadığı saptandı. Her iki çalışma kolunda yer alan hastaların mesane sorunlarına ilişkin özellikleri birbiri ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4-3).

Tablo 4-2. Hastalığa ilişkin özelliklerin dağılımı

Hastalığa İlişkin Özellikler	TTNS (n=28)		PTKE (n=27)		Tüm Hastalar (n=55)		Z_{MWU}	p
Hastalık süresi ($\bar{x}$±sd)	15,87±9,53		11,74±7,16		13,84±8,63		-1,77	0,08
Median (Min-Max)	13 (2-40)		10 (3-35)		11 (2-40)			
EDSS ($\bar{x}$±sd)	4,03±1,60		3,33±1,63		3,69±1,64		-1,56	0,12
Median (Min-Max)	3,75 (2-6,5)		3 (1-6,5)		3 (1-6,5)			
EDSS-Mesane ($\bar{x}$±sd)	2,54±0,50		2,48±0,50		2,51±0,50		-0,39	0,69
Median (Min-Max)	3 (2-3)		2 (2-3)		3 (2-3)			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**χ^2**	**p**
Hast süresi Kategorik								
≤11	12	42,9	16	59,3	28	50,9	0,89	0,34
>11	16	57,1	11	40,7	27	49,1		
Hastalık Tipi								
Relapslı	21	75,0	25	92,6	46	83,6	-	0,14
Progresif	7	25,0	2	7,4	9	16,4		
EDSS Kategorik								
<3,5	12	42,9	16	59,3	28	50,9	0,89	0,34
≥3,5	16	57,1	11	40,7	27	49,1		
Komorbidite								
Var	8	28,6	10	37,0	18	32,7	0,14	0,70
Yok	20	71,4	17	63,0	37	67,3		
MS ilacı								
İnterferon	4	14,3	5	18,5	9	16,4		
Copaxone	3	10,7	2	7,4	5	9,1		
Fingolimod	16	57,1	11	40,7	27	49,1	3,82	0,43
Diğer DMT	3	10,7	8	29,6	11	20,0		
İmmunsupresif	2	7,1	1	3,7	3	5,5		
Semptomatik ilaç								
Kullanıyor	23	82,1	17	63,0	40	72,7	1,67	0,19
Kullanmıyor	5	17,9	10	37,0	15	27,3		

Z_{MWU}: Mann Whitney U test, $\chi 2$: ki-kare testi

Tablo 4-3. Mesane sorunlarına ilişkin özelliklerin dağılımı

Hastalığa İlişkin Özellikler	TTNS (n=28)		PTKE (n=27)		Tüm Hastalar (n=55)		Z_{MWU}	p
Mesane sorunu süre, yıl								
Ortalama ($\bar{x}$±sd)	8,30±8,77		7,02±5,83		7,67±6,00		-0,23	0,82
Median (Min-Max)	5,3 (1-35)		6 (0,6-20)		6 (0,6-35)			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	χ^2	**p**
Mesane ilacı kullanımı								
Kullanıyor	12	42,9	8	29,6	20	36,4	0,55	0,46
Kullanmıyor	16	57,1	19	70,4	35	63,6		
Mesane ilacı kullanımı*								
Düzenli kullanıyor	12	100	7	87,5	19	95,0	-	0,40
Düzenli kullanmıyor	0	0	1	12,5	1	5,0		
İdrar akışını kesebilme								
Bir miktar	16	57,1	19	70,4	35	63,6	0,55	0,46
Hayır	12	42,9	8	29,6	20	36,4		
Inkontinans pedi								
Kullanıyor	21	75,0	19	70,4	40	72,7	0,007	0,93
Kullanmıyor	7	25,0	8	29,6	15	27,3		
Barsak sorunu								
Yaşıyor	20	71,4	22	81,5	42	76,4	0,31	0,58
Yaşamıyor	8	28,6	5	18,5	13	23,6		
Kabızlık								
Var	18	64,3	20	74,1	38	69,1	0,24	0,62
Yok	10	35,7	7	25,9	17	30,9		
Fekal inkontinans								
Var	3	10,7	4	14,8	7	12,7	-	0,70
Yok	25	89,3	23	85,2	48	87,3		

*Z_{MWU}: Mann Whitney U test, $\chi 2$: ki-kare testi; *:Fisher testi*

4.4. TTNS ve PTKE Uygulamasının PMR Miktarına Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi

İki grubun PMR miktarları birbirleri ile karşılaştırıldığında her iki grubun PMR miktarlarının hem uygulama öncesi hem de uygulama sonrası benzer olduğu ve iki grup arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 4-4).

Uygulama sonrası, iki grubun PMR miktarındaki iyileşme karşılaştırıldığında PTKE grubuna kıyasla TTNS grubunda PMR miktarındaki iyileşmenin daha iyi olduğu ve elde edilen farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi (p=0,03) (Tablo 4-4).

Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde uygulama öncesine kıyasla uygulama öncesi ile kıyasla uygulama sonrası PMR miktarının PTKE grubunda değişmediği (p=0,21), TTNS grubunda ise anlamlı düzeyde azaldığı (p=0,0001) saptandı (Tablo 4-4).

Tablo 4-4. TTNS ve PTKE uygulamasının PMR miktarına etkisi

PMR	TTNS (n=28)		PTKE (n=27)		Z_{MWU}	p
	$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)	$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)		
Uygulama öncesi	36,36±20,61	34,50 (10;82)	29,07±18,48	26 (10;67)	-1,27	0,20
Uygulama sonrası	22,11±11,33	16,50 (10;56)	24,81±15,49	21 (10;70)	-0,34	0,73
Fark	-14,18±18,60	-11 (-63;16)	-4,25±15,71	-4 (-37; 29)	-2,15	**0,03**
	z^*= -3,54; p=0,0001		z^*= -1,25; p= 0,21			

Wilcoxon testi, Z_{MWU}: Mann Whitney U testi*

Subgrup analizi yapılarak sosyodemografik ve klinik özelliklerin PMR değerlerindeki değişime etkisi incelendiğinde TTNS ve PTKE uygulaması sonrasında PMR değerlerinin iyileşmesinde yaşın, sigara kullanımının, medeni durumun, EDSS skorunun önemli değişkenler olmadığı; eğitim düzeyinin, hastalık süresinin, barsak problemlerinin varlığının PMR değerlerinin iyileşmesinde rol oynadığı saptandı (Tablo 4-5).

- Eğitim düzeyi yüksek olan PTKE ve TTNS hastalarının PMR değerlerindeki iyileşmeleri kıyaslandığında; TTNS grubunda yer alan hastaların PMR değerlerindeki iyileşmenin daha fazla olduğu saptandı (p=0,04).
- Hastalık süresi <11 yıl olanların PMR değerlerindeki iyileşmeleri karşılaştırıldığında, PTKE grubunda yer alan hastalara kıyasla TTNS grubundaki hastaların PMR değerlerindeki iyileşmenin oranın daha fazla olduğu saptandı (p=0.05).
- Barsak problemi olan hastaların PMR değerlerindeki iyileşmeleri karşılaştırıldığında PTKE grubunda yer alan hastalara kıyasla TTNS grubundaki hastaların PMR değerlerindeki iyileşmenin daha fazla olduğu saptandı (p=0,03).

Tablo 4-5. TTNS ve PTKE uygulamalarının PMR miktarına etkisi: Sosyo-demografik ve klinik özelliklere göre subgrup analizi

	TTNS		PTKE			
Kişisel Özellikler	**n**	**Medyan Farkı* (Min; Maks)**	**n**	**Medyan Farkı* (Min; Maks)**	**Z_{MWU}**	**p**
Yaş						
≤42	15	-11 (-55;16)	13	-4,0 (-28;15)	1,50	0,14
>42	13	-18 (-63;11)	14	-4,0 (-37;29)	1,53	0,13
Eğitim						
Lise altı	8	-7,5 (-32;11)	13	-3,0 (-37;29)	0,76	0,46
Lise üstü	20	-14,5 (-63; 16)	14	-4,5 (-36;16)	2,03	**0,04**
Sigara						
Kullanıyor	6	-23,0(-63;-4)	1	-	1,50	0,29
Kullanmıyor	22	-9,0 (-55;16)	26	-4,5 (-37;29)	1,37	0,17
Medeni Durum						
Bekar/boşanmış	10	-17,5 (-63;-40)	1	-21 (-21;-21)	-0,95	0,55
Evli	18	-9,0 (-34;16)	26	-3,5 (-37;29)	1,21	0,22
Hastalık Özellikleri						
Hastalık süresi						
≤11 yıl	12	-14,5 (-63;8)	16	-3,0 (-36;16)	1,92	**0,05**
>11 yıl	16	-7,5 (-55;16)	11	-5,0 (-37;29)	1,04	0,31
EDSS						
≤3,5	12	-11,5 (63;16)	16	-4,5 (-36;11)	1,79	0,07
>3,5	16	-13,0(-55;11)	11	-3,0 (-37;29)	1,31	0,19
Barsak problemi						
Var	20	-14,5 (-55;11)	22	-3 (-37;29)	2,17	**0,03**
Yok	8	-10 (-63;16)	5	-12 (-22;0)	-0,15	0,94

* Uygulama öncesi ve sonrası PMR medyanlar arasındaki fark, Z_{MWU}*: Mann Whitney U testi*

4.5. TTNS ve PTKE Uygulamasının AAM-v8 Ölçeği Skoruna Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi

İki grubun Aşırı Aktif Mesane Semptom Ölçeği (AAM-v8) skorları karşılaştırıldığında, uygulama öncesi TTNS grubunun AAM-v8 skorunun daha yüksek olduğu (p=0,02), uygulama sonrası ise her iki grubun skorlarının benzer olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo 4-6).

Uygulama sonrası iki grubun AAM-v8 skorundaki iyileşmeler karşılaştırıldığında PTKE grubuna kıyasla TTNS grubunda AAM-v8 skorundaki iyileşmenin istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da, bir miktar daha iy olduğu saptandı (p=0,23) (Tablo 4-6).

Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde uygulama öncesine kıyasla uygulama sonrası AAM-v8 skorunun hem TTNS grubunda (p=0,0001), hem de PTKE grubunda (p=0,0001) anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (Tablo 4-6).

Tablo 4-6. TTNS ve PTKE uygulamasının AAM-v8 skoruna etkisi

AAM-v8	TTNS (n=28)		PTKE (n=27)		Z_{MWU}	p
	$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)	$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)		
Uygulama öncesi	30,71±5,33	32 (20;40)	25,77±7,68	26 (10;38)	-2,35	**0,02**
Uygulama sonrası	17,43±9,56	17,50 (3;33)	15,70±9,66	13 (4;36)	-0,57	0,57
Fark	-13,51±8,75	-15 (-29;1)	-10,07±10,54	-11 (-30; 8)	-1,21	0,23
	z^*= -4,52; p=0,0001		**z^*= -3,68; p=0,0001**			

*Wilcoxon testi, Z_{MWU}:*Mann Whitney U testi*

Subgrup analizi yapılarak, sosyodemografik ve klinik özelliklerin AAM-v8 skorlarındaki değişime etkisi incelendiğinde TTNS ve PTKE uygulaması sonrasında AAM-v8 skorunun iyileşmesinde bu değişkenlerin etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 4-7).

Tablo 4-7. TTNS ve PTKE uygulamalarının AAM-v8 skorlarına etkisi: Sosyo-demografik ve Hastalık Özelliklerine Göre Subgrup Analizi

Kişisel Özellikler	TTNS		PTKE		Z_{MWU}	p
	n	Medyan Farkı* (Min; Maks)	n	Medyan Farkı* (Min; Maks)		
Yaş						
≤42	15	-15,5 (-28;0)	13	-8 (-26;8)	1,52	0,13
>42	13	-14 (-29;1)	14	-12,5 (-30;2)	0,50	0,96
Eğitim						
Lise altı	8	-13,8 (-29;-5)	13	-10 (-21;8)	1,01	0,34
Lise üstü	20	-14,5 (-28;1)	14	-12 (-30;5)	0,42	0,70
Sigara						
Kullanıyor	6	-19,0 (-28;0)	1	-	0,50	1,00
Kullanmıyor	22	-14,0 (-29;1)	26	-10,5 (-30;8)	0,89	0,37
Medeni Durum						
Bekar/boşanmış	10	-17,0 (-24;-2)	1	-22 (-22;-22)	-064	0,73
Evli	18	-13,0 (-29;1)	26	-9,6 (-10,5)	1,05	0,29
Hastalık Özellikleri						
Hastalık süresi						
≤11 yıl	12	-14,5 (-29;0)	16	-11,5 (-30;8)	0,95	0,34
>11 yıl	16	-14,5 (-22;1)	11	-10,0 (-21;5)	0,79	0,45
EDSS						
≤3,5	12	-12,5 (-24;1)	16	-9 (-26;5)	1,23	0,22
>3,5	16	-15,5 (-29;0)	11	-13 (-30;8)	-0,25	0,98
Barsak problemi						
Var	20	-16 (-29;1)	22	-11 (-30;8)	1,06	0,29
Yok	8	-11,5(-22;-2)	5	-11(-22;5)	0,66	0,52

Uygulama öncesi ve sonrası AAM-v8 Ölçeğinin medyanları arasındaki fark, Z_{MWU}: Mann Whitney U testi*

4.6. TTNS ve PTKE Uygulamasının Yaşam Kalitesine Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi

İki grubun Qualiveen-Yaşam Kalitesi Ölçeği alt boyut skorları (rahatsızlık, kısıtlılık, hissiyat, günlük yaşama etki, idrarla ilişkili yaşam kalitesi ve genel yaşam kalitesi) karşılaştırıldığında, her iki grubun skorlarının hem uygulama öncesi hem de uygulama sonrası benzer olduğu saptandı (p>0,05) (Tablo 4-8).

Uygulama sonrası iki grubun Qualiveen-Yaşam Kalitesi Ölçeği skorlarındaki iyileşme karşılaştırıldığında her iki gruptaki iyileşmenin oranın benzer olduğu belirlendi (p>0,05) (Tablo 4-8).

Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde, uygulama öncesine kıyasla uygulama sonrası her iki grubun yaşam kalitesi skorlarında anlamlı düzeyde iyileşme olduğu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4-8).

Subgrup analizi yapılarak sosyodmeografik ve klinik özelliklerin Qualiveen-Yaşam Kalitesi Ölçeği skorlarındaki değişime etkisi incelendiğinde TTNS ve PTKE uygulaması sonrasında yaşam kalitesindeki iyileşmede bu değişkenlerin etkili olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

Tablo 4-8. TTNS ve PTKE uygulamasının yaşam kalitesine etkisi

Qualiveen Yaşam Kalitesi Ölçeği		TTNS (n=28)		PTKE (n=27)		Z_{MWU}	p
		$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)	$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)		
Rahatsızlık	Uygulama öncesi	2,82±1,67	2,89 (1,3;4)	2,46±0,62	2,67 (1,4; 3,3)	-1,97	0,05
	Uygulama sonrası	1,67±1,00	1,61 (0,11;3,6)	1,35±0,89	1,22 (0,22;3,4)	-1,15	0,25
	Fark	-1,23±0,95	-1,33 (-2,9;0,3)	-1,11±0,93	-1,11 (-2,9;0,6)	-0,18	0,85
		z^*= -4,01; p=0,0001		**z^*= -4,14; p=0,0001**			
Kısıtlılık	Uygulama öncesi	2,33±0,70	2,31(1,3;3,8)	2,13±0,66	2,38 (0,8;3,1)	-0,85	0,39
	Uygulama sonrası	1,87±0,81	1,69 (0,38; 4)	1,59±0,82	1,50 (0,13;3,3)	-1,44	0,15
	Fark	-0,50±0,69	-0,38 (-2,5; 0,8)	-0,54±0,78	-0,63 (-2,6;1,1)	-0,69	0,49
		z^*= -3,040; p=0,002		**z^*= -3,053; p=0,002**			
Hissiyat	Uygulama öncesi	1,85±1,05	1,71 (0,4;4)	1,84±0,91	1,71 (0,3;4,4)	-0,13	0,90
	Uygulama sonrası	1,09±0,89	0,86 (0;3,14)	0,89±0,70	0,86 (0;2,4)	-0,66	0,52
	Fark	-0,79±0,88	-0,57 (-2,7;0,6)	-0,95±0,88	-1,00 (-2,9;0,9)	-1,06	0,29
		z^*= -3,638; p=0,0001		**z^*= -4,121; p=0,0001**			
Günlük yaşama etki	Uygulama öncesi	2,36±1,17	2,60 (0,4;4)	2,35±1,13	2,60 (0;4)	-0,05	0,96
	Uygulama sonrası	1,70±1,23	1,70 (0;4)	1,36±1,00	1,20 (0;3,6)	-1,02	0,30
	Fark	-0,71±1,09	-0,60 (-3,2;1,6)	-0,99±1,02	-0,80 (-2,8;0,8)	-1,12	0,26
		z^*= -2,732; p=0,006		**z^*=-3,780; p=0,0001**			
Qualiveen-SUİP	Uygulama öncesi	2,34±0,70	2,48 (1,1;3,4)	2,20±0,51	2,28 (1,1;2,9)	-0,98	0,33
	Uygulama sonrası	1,59±0,80	1,58 (0,22;3,6)	1,30±0,69	1,25 (0,11;3,1)	-1,52	0,13
	Fark	-0,81±0,63	-0,79 (-2,5;0,4)	-0,89±0,62	-0,96 (-2,2; 0,2)	-0,80	0,42
		z^*= -4,076; p=0,0001		**z^*= -4,397; p=0,0001**			
Qualiveen-Genel	Uygulama öncesi	-0,13±0,56	-0,05 (-1,6;0,7)	-0,01±0,48	-0,10 (-0,9;1,3)	-0,05	0,96
	Uygulama sonrası	0,23±0,71	0,30 (-1,80;1,8)	0,37±0,56	0,30 (-0,90;2)	-0,50	0,62
	Fark	0,42±0,49	0,40 (-6;1,5)	0,38±0,62	0,30 (-1,1;1,5)	-0,03	0,98
		z^*= -3,082; p=0,002		**z^*= -2,775; p=0,006**			

Wilcoxon testi, Z_{MWU}: Mann Whitney U testi*

Tablo 4-9. TTNS ve PTKE uygulamalarının Qualiven-Yaşam Kalitesi skorlarına etkisi: Sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre subgrup analizi

Qualiveen / Kişisel Özellikler	Qualiveen-Suip						Qualiveen-Genel					
	n	TTNS Medyan Farkı* (Min; Maks)	n	PTKE Medyan Farkı* (Min; Maks)	Z_{MWU}	p	n	TTNS Medyan Farkı* (Min; Maks)	n	PTKE Medyan Farkı* (Min; Maks)	Z_{MWU}	p
Yaş												
≤42	15	-0,5 (-1,6;0,8)	13	-0,6 (-1,7;0,2)	-0,48	0,65	15	0,6 (-9;1,5)	13	0,1 (-1,1;1,5)	-1,30	0,20
>42	13	-0,9 (-2,5; 0,4)	14	-0,9 (-2,8;0,4)	-0,53	0,61	13	0,4 (-0,4;1)	14	0,5 (-0,1;1,5)	1,60	0,12
Eğitim												
Lise altı	8	-0,9 (-2;0,8)	13	-1,1 (-1,9;0,1)	-1,09	0,30	8	0,3 (-0,9;1)	13	0,4 (-0,1;1,5)	0,90	0,37
Lise üstü	20	-0,7 (-2,5;0,4)	14	-0,5 (-2,2;0,2)	0,42	0,69	20	0,5 (-0,6;1,5)	14	0,3 (-1,1;1,5)	-0,90	0,38
Sigara												
Kullanıyor	6	-0,7 (-2,5;-0,5)	1	-	1,50	0,29	6	0,5 (0,1;1,4)	1	-	0,00	1,00
Kullanmıyor	22	-0,8 (-2,0;0,4)	26	-0,9 (-2,2;0,2)	-1,20	0,23	22	0,4 (-0,6;1,5)	26	0,3 (-1,1;1,5)	0,24	0,81
Medeni Durum												
Bekar/boşanmış	10	-0,5 (-2,5;0,8)	1	-0,9 (-1;-1)	-0,95	0,54	10	0,4 (-0,9;1,4)	1	1,2 (1,2;1,2)	1,27	0,36
Evli	18	-0,8 (-2;0,4)	26	-0,9 (-2,2;0,2)	0,24	0,98	18	0,4 (-0,6;1,5)	26	0,3 (-1,1;1,5)	-0,04	0,97
Hastalık Özellikleri												
Hastalık süresi												
≤11 yıl	12	-0,6 (-2,5;0,2)	16	-0,9 (-2,2;0,2)	-0,51	0,63	12	0,6 (-0,2;1,5)	16	0,3 (-1,1;1,5)	-0,72	0,48
>11 yıl	16	-0,8 (-1,6;0,8)	11	-0,9 (-1,9;0,1)	-0,74	0,48	16	0,4 (-0,9;1,4)	11	0,5 (-0,6;1,5)	0,62	0,54
EDSS												
≤3,5	12	-0,8 (-2,5;0,4)	16	-0,9 (-1,7;0,2)	-0,32	0,77	12	0,4 (-0,4;1,4)	16	0,3 (-1,1;1,5)	-0,72	0,47
>3,5	16	-0,6 (-2,0;0,8)	11	-0,9 (-2,2;0,1)	-0,84	0,42	16	0,4 (-0,9;1,5)	11	0,5 (0;1,2)	0,72	0,48
Barsak problemi												
Var	20	-0,7 (-2,5;0,8)	22	-1,0 (-2,2;0,2)	-1,08	0,27	20	0,4 (-0,9;1,5)	22	0,3 (-1,1;1,5)	-0,19	0,85
Yok	8	-0,7 (-1,6;0,2)	5	-0,5 (-1,0;-0,3)	0,73	0,52	8	0,4 (-0,2;1,0)	5	0,7 (-0,5;1,2)	0,51	0,62

*Uygulama öncesi ve sonrası Qualiveen Ölçeği medyanları arasındaki fark, Z_{MWU}:*Mann Whitney U testi*

4.7. TTNS ve PTKE Uygulamasının Mesane Günlüğüne Etkisi ve Hasta Özelliklerine Göre Subgrup Analizi

İki grubun mesane günlüğü parametreleri karşılaştırıldığında, uygulama öncesi TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,02), urgency (p=0,002) ve urge inkontinans (p=0,04) sıklığının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4-10; Şekil 4-1,4-2, 4-3).

Uygulama sonrası, iki grubun mesane günlüğü parametrelerindeki iyileşmekarşılaştırıldığında, PTKE grubuna kıyasla TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,002), noktüri (p=0,06) ve urgency (p=0,07) sıklığındaki azalmanın daha fazla olduğu belirlendi (Tablo 4-10; Şekil 4-1,4-2, 4-3).

Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde, uygulama sonrası TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,0001), noktüri (p=0,0001) ve urgency sıklığında (p=0,0001); PTKE grubunda ise urgency (p=0,0001) ve urge inkontinans (p=0,0001) sıklığında anlamlı düzeyde azalma olduğu saptandı (Tablo 4-10).

Subgrup analizi yapılarak, sosyodemografik ve klinik özelliklerin 24 saatlik idrar sıklığı, noktüri, urgency ve urge inkontinans sıklığındaki değişime etkisi incelendiğinde TTNS ve PTKE uygulaması sonrasında mesane günlüğü parametrelerinin iyileşmesinde yaş, eğitim durumu, sigara kullanımı, medeni durumu, hastalık süresi, EDSS skoru ve barsak problemlerinin varlığının etkili olduğu saptandı (Tablo 4-11).

PTKE ve TTNS grubundaki hastaların mesane günlüğü parametrelerindeki iyileşmeler kıyaslandığında;

- Yaşı ortalamanın altında (yaş≤42) olan hastalarda TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığındaki azalmanın daha fazla olduğu saptandı (p=0,007).
- Eğitim düzeyi lise ve altında olanlarda TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,003), noktüri (p=0,03), urgency (p=0,01) ve urge inkontinans (p=0,02) sıklığındaki iyileşmenin daha fazla olduğu saptandı.
- Sigara kullanmayanlarda TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,002), noktüri ve (p=0,08), urgency (p=0,04) sıklığındaki iyileşmenin daha fazla olduğu saptandı (p=0,007).

- Evli olanlarda TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,01) ve noktüri (p=0,01) sıklığındaki iyileşmenin daha fazla olduğu saptandı.
- Hastalık süresi 11 yılın üstünde olanlarda TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,002) ve noktüri (p=0,03) sıklığındaki azalmanın daha fazla olduğu saptandı.
- EDSS skoru ≤3,5 ve EDSS skoru >3,5 olanlarda TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığındaki (EDSS≤3,5 p=0,04, EDSS>3,5 p=0,03) azalmanın daha fazla olduğu saptandı.
- Barsak problemi olanlarda TTNS grubunda yer alan hastaların 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,003) ve noktüri (p=0,02) sıklığındaki azalmanın daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4-11).

Tablo 4-10. TTNS ve PTKE uygulamasının mesane günlüğüne etkisi

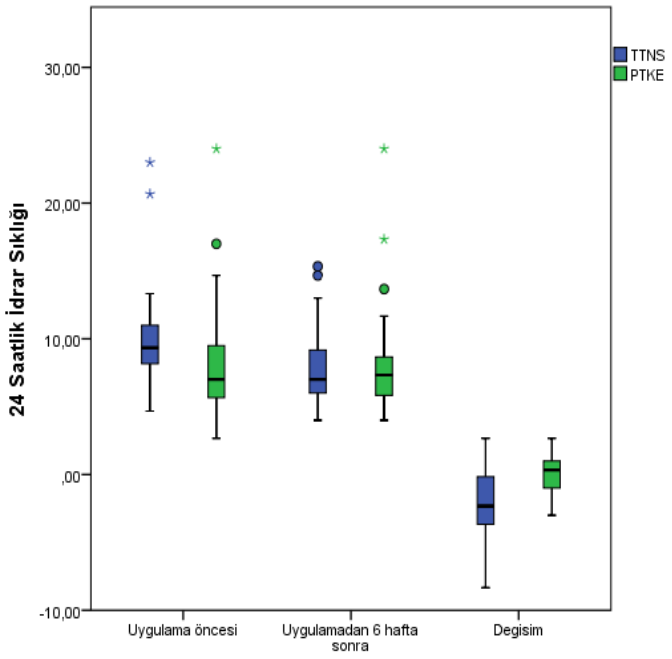
Mesane Günlüğü		TTNS (n=28)		PTKE (n=27)		Z_{MWU}	p
		$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)	$\bar{x}$±sd	Medyan (Min; Maks)		
24 saatlik işeme sıklığı	Uygulama öncesi	10,03±3,92	9,33 (4,6;23)	8,38±4,55	7,00 (2,6;24)	**-2,39**	**0,017**
	Uygulama sonrası	7,91±2,83	7,00 (4;15,3)	8,25±4,27	7,33 (4;24)	-0,22	0,87
	Fark	-2,00±2,46	-2,33 (-8,3;2,7)	-0,12±1,54	0,33 (-3;2,7)	**-3,15**	**0,002**
		z^*= -3,52; p=0,0001		z^*= -0,39; p=0,69			
Noktüri	Uygulama öncesi	2,03±1,33	1,83 (0,6;7)	1,85±1,61	1,33 (0;7)	-1,01	0,31
	Uygulama sonrası	1,25±0,79	1,33 (0;2,6)	1,55±1,49	1,33 (0;7)	-0,17	0,86
	Fark	-0,73±0,96	-0,66 (-4,3;1)	-0,30±0,99	-0,33 (-2,3;1,3)	-1,86	0,06
		z^*= -3,75; p=0,0001		z^*= -1,31; p=0,19			
Urgency	Uygulama öncesi	6,75±4,55	5,83 (0;17,3)	3,43±2,15	3,00 (0,3;9,6)	**-3,08**	**0,002**
	Uygulama sonrası	4,07±3,68	2,83 (0;11,6)	1,74±2,17	1,00 (0;8)	**-2,45**	**0,014**
	Fark	-2,40±2,15	-3,00 (-5,7;3,7)	-1,69±1,81	-1,67 (-4,7; 3)	-1,81	0,07
		z^*= -3,92; p=0,0001		**z^*= -3,60; p=0,0001**			
Urge İnkontinans	Uygulama öncesi	4,91±4,02	4,33 (0;14,3)	2,72±1,87	2,33 (0;8,3)	**-2,06**	**0,04**
	Uygulama sonrası	2,76±3,10	1,67 (0;11)	1,13±1,72	0,67 (0;7,6)	-1,84	0,07
	Fark	-1,84±2,77	-1,67 (-9,7;3,7)	-1,59±1,23	-1,33 (-4,3;7)	-0,25	0,81
	z^*	**z^*= -3,30; p=0,0001**		**z^*= -4,21; p=0,0001**			

**Wilcoxon testi,* Z_{MWU}*:Mann Whitney U testi*

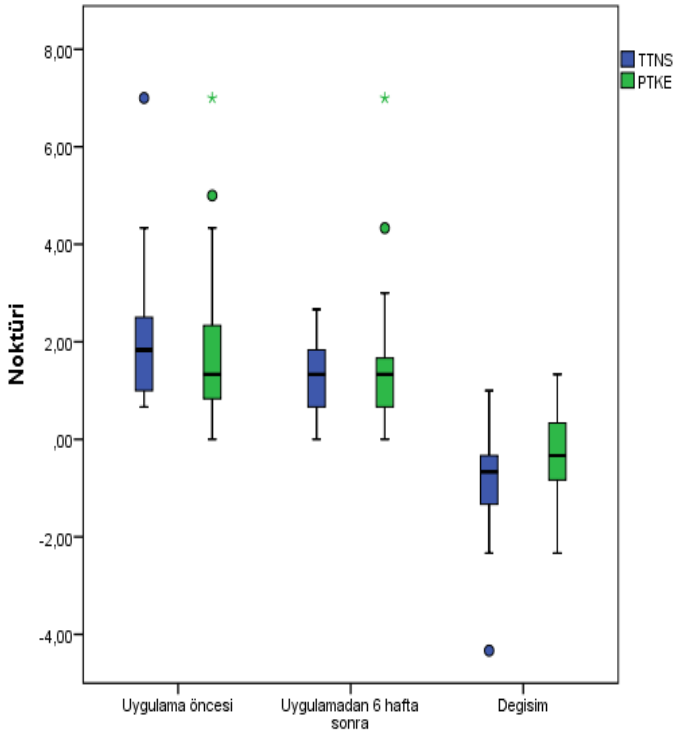
Tablo 4-11. TTNS ve PTKE uygulamalarının mesane günlüğü parametrelerine etkisi: Sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre subgrup analizi

Kişisel Özellikler	24 saatlik idrar sıklığı					Noktüri					Urgency					Urge inkontinans				
	TTNS		PTKE			TTNS		PTKE			TTNS		PTKE			TTNS		PTKE		
	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	p*	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	p*	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	p*	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	n	Med. Farkı* (Min; Maks)	p**
Yaş																				
≤42	15	-3,3 (-5,7;1)	13	0,3 (-3;2)	**0,007**	15	-0,6 (-2,3;0,3)	13	-0,6 (-2,3;0,7)	0,52	15	-2,3 (-10;3,7)	13	-1,6 (-4;1,7)	0,36	15	-1,6 (-10,7;3,7)	13	-1,6 (-4,3;0)	0,65
>42	13	-1,6 (-8,3;2,7)	14	0,1(-1,7;2,7)	0,54	13	-1 (-4,3;1)	14	0 (-2,3;1,3)	0,09	13	-3,6(-5,7;1)	14	-1,6 (-4,7;3)	0,12	13	-2,3 (-9,7;1)	14	-1,3 (-3,7;0,7)	0,35
Eğitim																				
Lise altı	8	-2,1 (-8,3;0)	13	0 (-1,7;2,7)	**0,003**	8	-1,3 (-4,3;0)	13	-0,3 (-2,3;1,3)	**0,03**	8	-4,6 (-10;0)	13	-2,0 (-4,7;0,7)	**0,01**	8	-3 (-10,7;-0,7)	13	-0,6 (-4,3;0,7)	**0,02**
Lise üstü	20	-2,3 (-5,7;2,7)	14	0,3 (-3,0; 2,3)	0,05	20	-0,6 (-1,3;1)	14	0 (-2,3;1)	0,46	20	-2,3 (-4,3;3,7)	14	-1,5 (-4;3)	0,46	20	-1,3 (-8,3;3,7)	14	-2,0 (-4;-1,3)	0,18
Sigara																				
İçiyor	6	-3 (-4,3;2)	1	-	1,00	6	-1,0 (-1,3;1)	1	-	0,29	6	-2,0 (-3,3;3,7)	1	-	0,57	6	-2,0 (-8,3;3,7)	1	-	1,00
İçmiyor	22	-2 (-8,3;2,7)	26	-0,3 (-3;2,7)	**0,002**	22	-0,6 (-4,3;0,3)	26	-0,3 (-2,3;1,3)	**0,08**	22	-3,3 (-5,7;1)	26	-1,6 (-4,7;3)	**0,04**	22	-1,3 (-9,7;2)	26	-1,5 (-4,3;0,7)	0,91
Medeni durum																				
Bekar	10	-4 (-5,7;2)	1	-3 (-3;-3)	1,00	10	-0,3(-2,3;1)	1	-1,3 (-1,3;-1,3)	0,36	10	-2,8(-10;-1)	1	-1,3 (-1,3;-1,3)	0,36	10	-2 (-10,7;2)	1	-1,3 (-1,3;-1,3)	0,72
Evli	18	-1,5 (-8,3;2,7)	26	0,3 (-3;2,7)	**0,01**	18	-1 (-4,3;0,3)	26	-0,1 (-2,3;1,3)	**0,01**	18	-3,1 (-5,7;3,7)	26	-1,6 (-4,7;3)	0,22	18	-1 (-9,7;3,7)	26	-1,5 (-4,3;0,7)	0,72
Hastalığa ilişkin Özellikler																				
MS süresi																				
≤11 yıl	12	-1,3 (-5,7;2)	16	-0,1 (-3;2,3)	0,22	12	-0,5 (-1,3;1)	16	-0,5 (-2,3;1)	0,66	12	-2,3 (-5,7;3,7)	16	-1,8 (-4,3;3)	0,37	12	-0,6 (-8,3;3,7)	16	-1,8 (-4,3;0)	0,17
>11 yıl	16	-2,5 (-8,3;2,7)	11	0,3 (-2,7;2,7)	**0,002**	16	-0,8 (-4,3;0,3)	11	0,3 (-1,7;1,3)	**0,03**	16	-3,3 (-10;1)	11	-1,6 (-4,7;0,7)	0,19	16	-2,3 (-10,7;1)	11	-1,3 (-2,3;0,7)	0,09
EDSS																				
≤3,5	12	-2,1 (-5,7;2,7)	16	0,1 (-2,7;2)	**0,04**	12	-0,1 (-1,3;1)	16	0 (-2,3;0,7)	0,63	12	-2,3 (-4,7;1)	16	-1,6 (-4;1,7)	0,30	12	-1,6 (-3,7;1)	16	-1,8 (-4,3;0)	0,45
>3,5	16	-2,3 (-8,3;1)	11	0,3 (-3,0;2,7)	**0,03**	16	-0,8 (-4,3;-0,3)	11	-0,6 (-2,3;1,3)	0,21	16	-3,3 (-10;3,7)	11	-1,3 (-4,7;3)	0,18	16	-1,8 (-10,7;3,7)	11	-1,0 (-4;0,7)	0,31
Barsak sorunu																				
Var	20	-2,3 (-8,3;2,7)	22	0,1 (-3;2,7)	**0,003**	20	-0,6 (-4,3;0,3)	22	0 (-2,3;1,3)	**0,02**	20	-3,1 (-10;3,7)	22	-1,6 (-4,7;3)	0,10	20	-2,0 (-10,7;3,7)	22	-1,5 (-4,3;0,7)	0,52
Yok	8	-1,6 (-3,7;2)	5	0,3 (-3;1,7)	0,35	8	-0,3 (-1,3;1,0)	5	-0,6 (-1,3;0,7)	0,72	8	-2,8 (-4,7;0,3)	5	-2 (-3,7;-1,3)	0,52	8	-1,0 (-3,7;2)	5	-1,4 (-3,7;1)	0,43

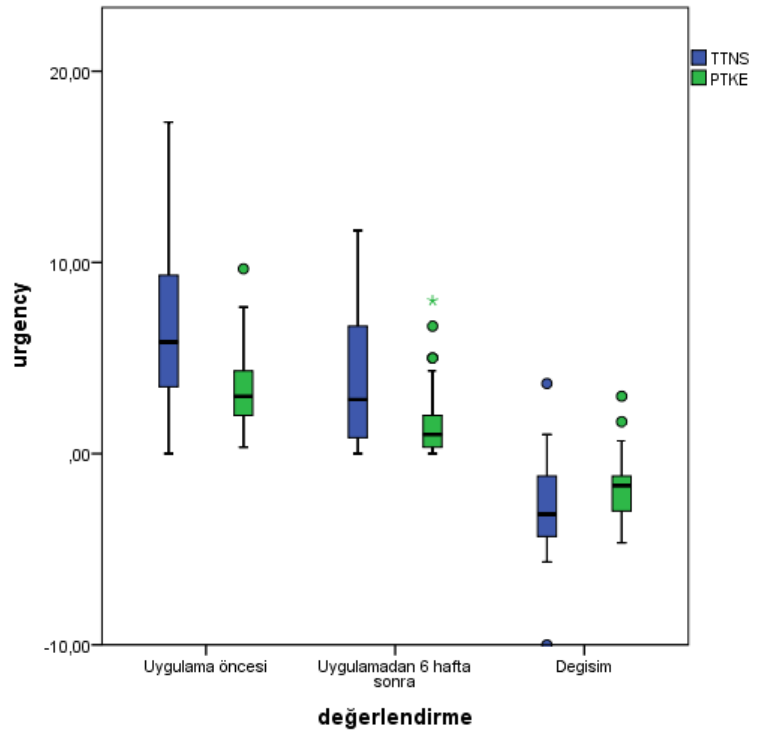
*Uygulama öncesi ve sonrası mesane günlüğü parametrelerinde medyanlar arasındaki fark, ***Mann Whitney U testi*



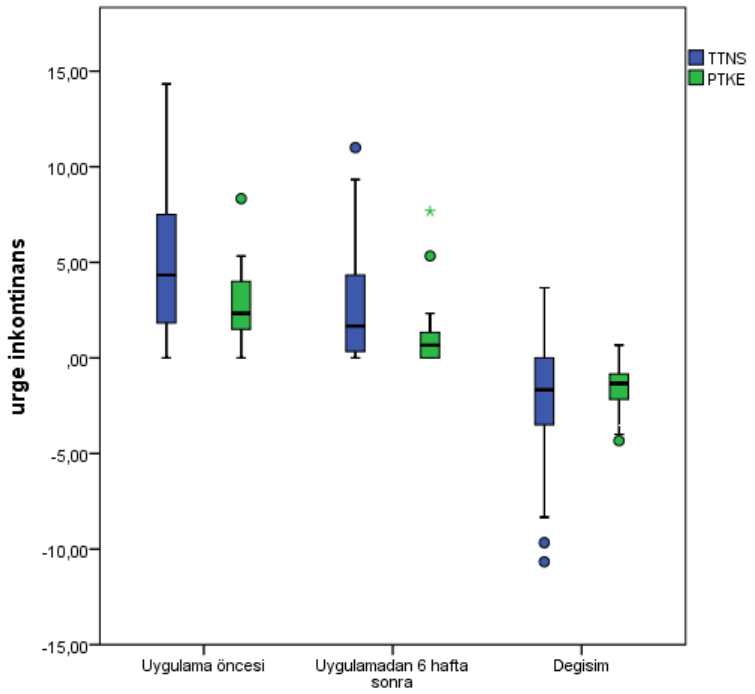
Şekil 4-1: TTNS ve PTKE uygulamasının 24 saatlik idrara çıkma sıklığına etkisi



Şekil 4-2: TTNS ve PTKE uygulamasının noktüri sıklığına etkisi



Şekil 4-3: TTNS ve PTKE uygulamasının urgency sıklığına etkisi



Şekil 4-4: TTNS ve PTKE uygulamasının urge inkontinas sıklığına etkisi

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminin en sık görülen nöroinflamatuar hastalığı olup nörolojik hastalıklar arasında AÜS disfonksiyonunun önde gelen nedenidir. MS'li hastalarda tanıdan ortalama 8 yıl sonra AÜSS ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte on hastadan birinde tanı başlangıcında AÜSS görülebileceği bildirilmektedir (Panicker ve ark. 2015; De seze ve ark. 2011).

Alt üriner sistem semptomları yaşamı tehdit edici olmasa da hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır (Khalaf ve ark. 2016). MS'li hastaların sık yaşadıkları AÜS semptomlarından en sık görüleni aşırı aktif mesane sendromudur. Sıkışma tipinde idrar kaçırma ile beraber ya da tek başına sıkışma hissinin olması ve birlikte gündüz/gece idrar sıklığında artma, idrarı tam boşaltamama ve rahatsızlık belirtileri ile karakterize olan bu sendrom hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Fowler ve ark. 2008). Bu sorunların tedavisinde ise elektriksel sinir uyarısı tedavisinin (transkütanöz veya perkütan tibial nöromodülasyon, sakral nöromodülasyon, vajinal nöromodülason) ve davranış değişikliği yöntemlerinin (pelvik taban kas egzersizi, mesane eğitimi) uygulandığı literatürde bildirilmektedir (Rai ve ark. 2012; Çetinel ve ark. 2014).

Çalışmamızda yer alan hastaların mesane sorunları incelendiğinde, hastaların çoğu ped kullanımını gerektirecek denli üriner semptom bildirmesine rağmen hastaların sadece 1/3'ü bu sorun için kendisine önerilen ilacı düzenli kullanmaktadır. Ayrıca mesane sorunları ile birlikte çoğu hasta konstipasyon ve az sayıda hasta fekal inkontinans yaşadığını ifade etti. Araştırmamız AAMS bildiren bu hastalarda TTNS ve PTKE'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yarı-deneysel olarak gerçekleştirildi. Araştırmaya toplam 55 MS'li kadın hasta (TTNS:28, PTKE:27) dahil edildi ve girişimler 6 hafta boyunca haftada 5 gün olacak şekilde uygulandı. Uygulanan girişimler sonunda grup içi karşılaştırmalarında hem TTNS grubunda hem de PTKE grubunda başlangıca göre aşırı aktif mesane semptomlarında (AAM-v8 skorunda), PMR miktarında ve yaşam kalitesinde (Qualiveen- idrar sorunlarına yönelik ve genel yaşam kalitesi skorunda) iyileşmeler olduğu gözlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise PMR miktarında, 24 saatlik idrara çıkma sıklığında, noktüri ($p=0,063$) ve urgency ($p=0,070$) sıklığında TTNS yöntemi lehine iyileşmeler olduğu bulundu. Genel olarak TTNS yönteminin bütün mesane günlüğü parametrelerinde, PTKE yönteminin ise urgency ve urge inkontinans sıklığında iyileşme sağladığı gözlendi.

Multipl sklerozlu hastaların mesanelerinde detrüsör kası ile eksternal sfinkter arasındaki dissinerjiye bağlı olarak mesane çıkım direnci artar veya azalmış detrüsör aktivitesine bağlı olarak kontraksiyon süresinde kısalma meydana gelebilir. Böyle bir durum hastanın mesanesini tam boşaltamamasına ve işeme sonrası mesanede rezidü idrar kalmasına yol açar. Bu nedenle hastalarda işeme sonrası rezidü idrar (postmiksiyonel rezidü-PMR) takibi yapılması önerilmektedir (MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018). Çalışmamızda her iki yöntemin PMR miktarlarına etkisi değerlendirildiğinde, uygulama sonrası TTNS yönteminin PMR miktarını iyileştirme oranın daha iyi olduğu, PTKE yönteminin ise PMR miktarını iyileştirmede değişim yaratmadığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda uygulama sonrası TTNS yönteminin PMR miktarında yarattığı iyileşmenin, lise üstü eğitimi olanlarda, hastalık süresi kısa olanlarda ve barsak problemi olanlarda daha etkili olduğu bulundu. Literatürde MS'li hastalarda TTNS yönteminin PMR miktarına etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. DeSeze ve ark (2011) çalışmasında TTNS yönteminin PMR miktarına etkisi incelenmiş, TTNS yönteminin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PMR miktarını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Benzer bir uygulama olan PTNS yönteminin ise farklı çalışmalarda PMR miktarlarını azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (Gobbi ve ark. 2011; Kabay ve ark. 2009; Kabay ve ark 2016). Bizim araştırmamızda da bu sonuçlara benzer olarak, TTNS yönteminin PMR miktarını azaltmada etkili olduğu gösterilse de TTNS yönteminin PMR'deki etkisini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Transkütanöz tibial sinir uyarısı yöntemi gibi pelvik taban kas egzersizi yönteminin de AÜS semptomlarında etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (McClurg ve ark. 2006; McClurg ve ark. 2008; Lucio ve ark. 2016). Pelvik taban kas egzersizlerinin pelvik kasların tonüsü, esnekliği ve gevşeyebilme yeteneğini artırarak AÜS sorunlarına olumlu etkisi olduğu nörolojik/idiyopatik aşırı aktif mesane semptomları bildiren hastalarda gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada PTKE'nin PMR miktarına etkisi incelenmiş olup PTKE sonrası hastaların PMR düzeylerinde anlamlı değişiklik olmasa da semptomlarda düzelme olduğu bildirilmiştir (De Ridder ve ark. 1999). Lucio ve ark. 2010 tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise perineometre ile uygulanan PTKE'nin etkinliği değerlendirilmiş ve sham uygulamasına kıyasla hastaların PMR miktarlarında uygulama sonrası farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PTKE sonrası hastaların AÜS semptomlarında iyileşme olsa da PMR miktarlarında değişiklik olmadığı görüldü.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yalnız başına etkili olsa da, PTKE'nin farklı yöntemlerin (PTKE egzersizinin biofeedback ve farklı elektriksel sinir uyarısı tedavisi yöntemleri) birarada kullanılmasıyla PMR miktarını azaltmada daha etkili olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (McClurg ve ark. 2006; McClurg ve ark. 2008; Lucio ve ark. 2016). Çalışmamızda olduğu gibi TTNS ve PTKE yöntemlerinin birbiriyle kıyaslandığı sınırlı sayıda çalışma olduğundan ve bu çalışmalarda PMR miktarları değerlendirilmediğinden yapılacak çalışmalarda PMR miktarlarındaki değişimlerin de değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir (Schreiner ve ark. 2010; Gaspard ve ark. 2014; Bykoviene ve ark. 2018).

Çalışmamızda uygulanan yöntemlerin PMR miktarında yarattığı iyileşme sosyodemografik (yaş, eğitim süresi, medeni durum, sigara kullanımı) ve klinik özelliklere (EDSS skoru, hastalık süresi, barsak problemlerinin varlığı) göre değerlendirildiğinde, PTKE yöntemine kıyasla TTNS yönteminin PMR miktarında yarattığı iyileşmenin lise üstü eğitimi olanlarda, hastalık süresi kısa olanlarda ve barsak problemi olanlarda daha etkili olduğu saptandı. Bu sonuçlar eğitim seviyesi yüksek olan hastalar tarafından TTNS yönteminin daha kolay uygulanabilir olması, uygulanan PTKE'nin pelvik taban kas gücünü, tonüsünü ve gevşeyebilme yeteneğini artırmada yetersiz kalmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca yapılan uygulamaların cihaz tarafından kaydedilememiş olması ve hastaların kas gücünün değerlendirilmemiş olmaması nedeniyle bu sonuçların yorumlanması güçtür.

Alt üriner sistem semptomları olan hastaların mesane semptomlarının ciddiyetinin belirlenmesi ve takip edilmesi tedavinin yönetimi açısından önemlidir. Bu amaçla aşırı aktif mesane semptomları bildiren hastalarda geçerli ve güvenilir araçların kullanılması önerilmektedir (Phe ve ark. 2016).

Çalışmamızda AÜS semptomlarını değerlendirilmesinde sık kullanılan AAM-v8 ölçeği ile hastaların AÜS semptomları değerlendirildi. Başlangıçta TTNS yöntemini uygulayan hastaların PTKE yöntemini uygulayan hastalara kıyasla AAM semptomlarının fazla olduğu, uygulama sonrası her iki yöntemin de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AAM semptomlarını azalttığı bulundu. Yöntemlerin uygulama sonrası AAM semptomlarında yarattığı iyileşme oranının ise TTNS yönteminde PTKE yöntemine kıyasla daha fazla olduğu ancak elde edilen farkın anlamlı olmadığı saptandı.

Literatürde TTNS ve PTKE yönteminin AAM semptomları üzerine etkisi hem nörolojik hem de nörolojik olmayan hasta gruplarında incelenmiştir (Schreiner ve ark. 2010; Bykoviene ve ark. 2018). Ancak MS'li hastalarda bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla MS'li hastalarda AAM semptomlarının yönetiminde bu iki yöntemin etkisinin karşılaştırıldığı sadece bir çalışma mevcuttur (Gaspard ve ark. 2014). Gaspard ve ark. (2014) tarafından yapılmış bu randomize kontrollü çalışmada tedavi sonrası hem TTNS hem PTKE yönteminin AAM semptomlarının ciddiyetini azalttığı, yöntemler arasında ise AAM semptomları açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiş olup her iki yöntemin de AAM semptomlarını azaltmada etkili olduğu bulundu.

Literatürde MS'li hastalarda TTNS ve PTKE yönteminin tek başına ve birlikte uygulanarak AAM semptomlarına etkisi incelenmiştir. Tek başına TTNS yönteminin AAM semptomlarında %83,3'e kadar iyileşme sağladığı (De seze ve ark. 2011), benzer bir uygulama olan PTNS yönteminin ise hem kısa süreli hem de uzun süreli takiplerinde hastaların AAM semptomlarında önemli oranda iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Kabay ve ark. 2009; Canbaz Kabay ve ark. 2017). TTNS/PTNS yöntemleri gibi PTKE'nin de tek başına AAM semptomlarında iyileşme sağladığı bilinmektedir (Lucio ve ark. 2011). Bu iyileşmenin AAM semptomu bildiren diğer hastalara kıyasla MS grubunda daha düşük seviyede olsa da her iki grupta da iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Lucio ve ark. 2019). PTKE yöntemi TTNS ile kombine edildiğinde de iyileşme sağladığı, intravajinal ES ile uygulandığında en başarılı sonuçların alındığı bildirilmektedir (Lucio ve ark. 2016).

Çalışmamızda TTNS ve PTKE yöntemlerinin AAM semptomlarında yarattığı iyileşmenin sosyodemografik ve klinik özelliklere göre farklılık göstermediği saptandı.

Bu sonuçlarımız hastalarımızın sahip olduğu klinik özelliklerden bağımsız olarak her iki yöntemin de AAM semptomlarını azaltmada etkili olduğunu gösterse de daha geniş örneklemlerde bu sonuçların değerlendirilmesi gerekir.

AÜS semptomları hastalar için yaşamı tehdit edici olmamakla birlikte yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen sorunlardandır. Ancak yapılan klinik çalışmalar tedavilerin AÜS semptomlarına etkisini değerlendirmiş, yaşam kaliteleri ise çok az sayıda çalışmada ele alınmıştır. Bu çalışmalarda da üriner sorunlara yönelik yaşam kalitesi yerine genel yaşam kalitesi değerlendirilmiştir (Lucio ve ark. 2011).

Bu amaçla çalışmamızda idrar sorunlarına spesifik yaşam kalitesini değerlendiren Qualiveen ölçeği kullanıldı. Araştırmamızda hastalara uygulanan girişimler sonrası her iki grubun yaşam kalitesinde iyileşme görüldüğü, yaşam kalitesindeki bu iyileşme oranlarının ise her iki grupta benzer olduğu bulundu. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar Gaspard ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde TTNS ve PTKE yöntemlerinin, birbirlerine üstünlükleri olmasa da, yaşam kalitesini iyileştirmede başarılı olduğu sonucunu desteklemektedir. Bu çalışmanın yanı sıra diğer çalışmalarda da MS'li hastalarda PTNS yönteminin hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir (Gobbi ve ark. 2011; Canbaz Kabay ve ark. 2017). PTKE'nin tek başına uygulandığında etkili olduğu bilinse de biofeedback ve diğer elektriksel uyarı yöntemleri ile birlikte uygulandığında idrar sorunlarını azaltarak hastaların yaşam kalitelerini iyileştirmede daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ferreira ve ark. 2015; McClurg ve ark. 2006;2008).

MS'in doğal seyri heterojen olabilir ve hastaların deneyimledikleri aşırı aktif mesane sendromunun ciddiyeti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri hastalara ve klinik seyire göre değişebilir. Hastaların idrar sorunları sosyalleşmelerini, yakın ilişkilerini ve evdeki/işteki sorumluluklarını engelleyerek yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca çoğu hasta tarafından var olan diğer nörolojik defisitlerin yanında idrar sorunları göz ardı edilebilir. Çalışmaya katılan hastaların çoğu idrar sorunlarının rahatsızlık hissi yarattığını, yaşamını kısıtladığını ve günlük yaşamını etkilediğini bildirmiştir. Fakat bu sorunları MS ile ilişkilendirmediklerinden, diğer sorunlarına kıyasla daha önemsiz gördüklerinden veya bu konuda konuşmaya çekindiklerinden sorunu dile getirmediklerinden bahsetmişlerdir.

Kişiyi aktif yaşamından da uzaklaştırabilen böylesine önemli bir konuda uyguladığımız iki yöntemin de hastaların yaşam kalitesini artırmada etkili olması bu yöntemlerin klinik önemini göstermektedir (Zecca ve ark. 2016). Yaşam kalitesi psikososyal boyutun yanı sıra yaş, hastalık süresi, fonksiyonel durum gibi çeşitli faktörlerden de etkilenebilmektedir. Çalışmamızda ise uygulanan yöntemlerin yaşam kalitesinde yarattığı iyileşmenin, sosyodemografik ve klinik özelliklere göre farklılık göstermediği saptandı. Elde ettiğimiz sonuçlar hastalarımızın klinik özelliklerinden bağımsız olarak her iki yöntemin de yaşam kalitesini artırmada etkili olduğunu gösterse de daha geniş örneklemlerde bu sonuçların değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

AÜS semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde mesane günlüğü kullanımı ICS tarafından önerilmektedir. Hastanın 24 saat boyunca idrara çıkma sıklığı, çıkardığı idrar miktarı, içtiği sıvılar, idrar kaçırma sıklığı gibi bilgileri kaydettiği mesane günlüğü, sağlık personeli için önemli bir bilgi kaynağıdır. Hastaların mevcut mesane sorunlarının değerlendirilmesi ve takibinde yardımcı olmaktadır (Abrams ve ark. 2013). Çalışmamızda uygulama öncesi TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı, urgency ve urge inkontinans sıklığının daha fazla olduğu, uygulama sonrası ise TTNS grubunda mesane günlüğünün tüm parametrelerinde, PTKE grubunda urgency ve urge inkontinans sıklığında iyileşmeler olduğu bulundu. Uygulamanın mesane günlüğü parametrelerinde yarattığı iyileşme karşılaştırıldığında ise uygulama sonrası PTKE grubuna kıyasla TTNS grubunda 24 saatlik idrara çıkma sıklığı (p=0,002), noktüri (p=0,06) ve urgency (p=0,07) sıklığındaki iyileşmenin daha fazla olduğu belirlendi. Elde etmiş olduğumuz bu sonuçlar, TTNS grubunun başlangıçta daha fazla AAM semptom yüküne sahip olduğu da göz önüne alındığında, TTNS yönteminin mesane günlüğü parametrelerindeki iyileşmede PTKE yöntemine kıyasla daha başarılı olduğunu göstermektedir. PTKE yönteminin ise urgency ve urge inkontinansı olan hastalarda etkili olduğu görülmektedir. Gaspard ve ark. (2014) tarafından MS'li hastalarda TTNS ve PTKE yöntemlerinin mesane günlüğü parametrelerine etkisinin incelendiği bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer olarak iki yöntemin de urgency sıklığında iyileşme sağladığı fakat bu iyileşme oranları arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Mesane günlüğü parametreleri açısından literatürde iki yöntemin etkinliğini karşılaştıran tek bir çalışma olsa da yöntemlerin tek başına etkinliğini değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur (Gobbi ve ark. 2011; Zecca ve ark. 2013; Canbaz Kabay ve ark. 2017). PTNS uygulaması sonrası 24 saatlik idrara çıkma sıklığı, noktüri (Gobbi ve ark. 2011; Canbaz Kabay ve ark. 2017), urgeny ve urge inkontinans sıklığında (Canbaz Kabay ve ark. 2017) iyileşme olduğu bildirilmiştir. PTNS uygulamasının 1 yıl boyunca aralıklarla uygulandığı bir çalışmada, bu parametrelerdeki iyileşmenin uzun dönem devam ettiği bildirilmiştir (Canbaz Kabay ve ark.2017). Bu sonuçlara benzer olarak 6 hafta gibi kısa bir sürede gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda da TTNS grubunda urgency, 24 saatlik idrara çıkma sıklığı, urge inkontinans ve noktürideki iyileşmeler PTNS tedavisi gibi TTNS tedavisinin de üriner sorunlarda etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. Ancak bu iki yöntemin üriner sorunlara etkisini değerlendiren çalışma bulunmadığından bu savımızı kanıtlayacak veri yoktur.

PTKE'nin pelvik taban kas gücünü artırarak üriner semptomları azalttığı ve birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer aldığı bilinmektedir. MS'li hastalarda da üriner sorunların yönetiminde etkili olduğu bildirilen PTKE yönteminin çalışmamızda uygulama sonrası 24 saatlik idrara çıkma sıklığı ve noktüri sıklığında etkili olmadığı gözlenirken, hastaların urgency ve urge inkontinans sıklığını azaltmada etkili olduğu bulundu. PTKE'nin tek başına veya diğer yöntemlerle kombine kullanıldığında mesane günlüğü parametrelerinde fark yarattığını gösteren çalışmalar vardır. PTKE'nin gerek biofeedback (Lucio ve ark. 2011) ile gerek elektriksel uyarı yöntemleri (intravajinal, TTNS) ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda bu yöntemlerin mesane günlüğü parametrelerinde (24 saatlik idrara çıkma sıklığı, urgency, urge inkontinans ve noktüri sıklığı) iyileşme sağladığı bildirilmektedir (McClurg ve ark. 2006; Lucio ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar bulunmuş olmasına rağmen 24 saatlik idrara çıkma sıklığı ve noktüride iyileşme görülmemesi, hastaların yaşam tarzı değişikliğinin yetersiz kalmasından (geç saatlerde sıvı tüketimi, çay-kahve tüketiminden) kaynaklanmış olabilir.

Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin de üriner sorunlarla ilişkili olduğu bilindiğinden çalışmamızda bu özelliklerin mesane günlüğü parametrelerine etkisi de incelendi. Çalışmamızda TTNS ve PTKE uygulaması sonrasında mesane günlüğü parametrelerinin iyileşmesinde yaş, eğitim durumu, sigara kullanımı, medeni durum, hastalık süresi, EDSS skoru ve barsak problemleri varlığının önemli değişkenler olduğu bulundu. Hastalarımızın yaş ortalamasının 42'nin üstünde olması, genel popülasyona benzer olarak kadınlarda yaşla beraber (>40 yaş) üriner sorunların prevelansının arttığı görüşünü desteklemektedir (Irwin ve ark. 2006; Sever ve Oskay 2017). Bununla birlikte yaşı 42 üstünde hastalarımıza uygulanan yöntemlerin idrar günlügü parametrelerinde yaratttığı iyileşmelerin benzer olduğu, yaşı 42 altında olan hastalarda ise TTNS yönteminin 24 saatlik idrara çıkma sıklığını azaltmada daha etkili olduğu bulundu. Yapılan çalışmalarda da PTKE yönteminin idrara çıkma sıklığını azaltmada etkili olmadığının belirtilmesi, PTKE yöntemine kıyasla TTNS yönteminin idrara çıkma sıklığını azaltmada daha etkili bir yöntem olduğu görüşünü desteklemektedir (McClurg ve ark. 2006; 2008; Lucio ve ark. 2016). Eğitim düzeyi liseden düşük olan hastalarda TTNS yönteminin mesane günlüğü parametrelerini iyileştirmede daha etkili bir yöntem olarak bulunması, PTKE yönteminin uygulamasının hastalar tarafından yetersiz yapılmış olması ya da yaşam tarzı değişikliğinin yetersiz kalmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Evli ve çocuklu olmanın ve ilk doğumdan sonraki ilave doğumların AÜS semptomları prevelansını arttırdığı bilinmektedir (Heidler ve ark. 2007). Çalışmamızda hastaların PTKE yöntemini uygulayabilmesi için cinsel deneyimi olması gerektiğinden, hastaların büyük çoğunluğu evli ve ortalama iki çocuk sahibi idi. Evli olan hasta grubunda TTNS yönteminin PTKE yöntemine kıyasla 24 saatlik idrara çıkma sıklığı ve noktüri sıklığını azaltmada daha etkili olduğu bulundu. TTNS yönteminin evli hastalarda daha etkili olması, çalışmamızda pelvik taban kas gücü değerlendirilememiş olsa da, PTKE grubundaki hastaların doğum sayısının daha fazla olması nedeniyle pelvik taban kaslarındaki hasarın artmasından kaynaklanmış olabilir.

Hastalarımızın klinik özellikleri incelendiğinde, hastaların tanı süresinin ortalama 11 yıl olduğu, fonksiyonel durumları iyi olsa da orta derecede mesane sorunlarına sahip olduğu bulundu. Çalışmamıza katılan hastaların klinik özellikleri, bu konuda yapılmış çalışmalardaki hastaların klinik özellikleri ile benzer idi (De seze 2011; Canbaz Kabay ve ark. 2017). Yöntemlerin mesane günlüğü parametrelerinde yarattığı iyileşmenin hastalık süresi 11 yılın altında olan hastalarda benzer olduğu gözlenirken, hastalık süresi 11 yılın üstünde olan hastalarda TTNS yönteminin 24 saatlik idrara çıkma sıklığı ve noktüri sıklığını azaltmada daha etkili olduğu saptadı. Bu sonuçlar hastalık süresi uzun olan hastalarda eşlik eden semptomların varlığı, hastalık yükü artışı olasılığı, yetersiz pelvik taban kas gücü ve PTKE yönteminin sorunun yönetiminde yetersiz kalmasından kaynaklanmış olabilir. MS'li hastaların yaşadıkları mesane sorunlarının fonksiyonel durumdan bağımsız olarak ortaya çıkabileceği bilinmektedir (Lucio ve ark. 2010; Zecca ve ark 2016). Çalışmamızda da hastaların fonksiyonel durumundan bağımsız olarak (EDSS <3,5 ve >3,5) TTNS yönteminin 24 saatlik idrara çıkma sıklığını azaltmada daha etkili bir yöntem olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda TTNS yönteminin tüm dizabilite düzeylerinde etkili bir yöntem olduğu bulunmuş olsa da başka bir çalışmada PTKE yönteminin etkili olduğu bildirilmiştir (De Ridder ve ark. 1999). PTKE üriner sorunların yönetiminde olduğu gibi barsak sorunlarının da yönetiminde birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer alır. Mesane sorunu olan hastaların yaşadıkları ve yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen sorunlardan biri de barsak problemleridir (Liao ve ark. 2009; Timur-Taşhan ve ark. 2012). Barsak problemleri AÜS ile ilişkili olup araştırmaya katılan hastalarımızın ¾'ünün barsak problemleri yaşadığı saptandı. Barsak sorunu olan hasta grubunda TTNS yönteminin 24 saatlik idrara çıkma sıklığı ve noktüri sıklığını azaltmada PTKE yöntemine kıyasla daha etkili olduğu belirlendi.

Literatürde PTKE yönteminin barsak sorunu ve üriner sorunların yönetiminde etkili bir yöntem olduğu bildirilse de çoğunluğunda konstipasyon sorunu olan hastalarımızın uygun bir diyet ve sıvı alımı gibi yaşam tarzı değişikliklerini yerine getirmediğinden bu farklılık ortaya çıkmış olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Aşırı aktif mesane semptomu bildiren MS'li kadınlarda TTNS ve PTKE yöntemleri etkili tedavi seçenekleri arasında yer alır. Özellikle medikal tedavi almak istemeyen ya da medikal tedaviden cevap alamamış hastalarda, iyi tolere edilebilen bu tedavi seçenekleri birinci basamak tedavi seçenekleri arasında düşünülmelidir.

Çalışmamızda 6 hafta boyunca haftada 5 gün uygulanan TTNS ve PTKE yöntemlerinin başlangıca göre aşırı aktif mesane semptomları, PMR miktarı ve yaşam kalitesinde iyileşmeler sağladığı gözlendi. TTNS yönteminin mesane günlüğünün bütün parametrelerinde PTKE yönteminin ise urgency ve urge inkontinans sıklığında iyileşme sağladığı gözlendi. Her iki yöntem birbiri ile karşılaştırıldığında ise TTNS yönteminin uygulandığı hastaların PMR miktarı, 24 saatlik idrara çıkma sıklığı, noktüri ve urgency sıklığında daha fazla iyileşme olduğu saptandı.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında yapılacak çalışmalarda TTNS ve PTKE yöntemlerinin etkinliği;

- Hastaların üriner sorunlarının ciddiyetini daha objektif şekilde ortaya koyabilmek için uygulama öncesi ve sonrası yapılacak ürodinamik çalışmalarla değerlendirilmeli,
- PTKE yöntemi uygulanan hastalarda uygulama öncesi ve sonrası pelvik taban kas gücü değerlendirilmeli,
- Her iki yöntemin AAM semptomlarına etkisi 6 haftadan daha uzun uygulanarak değerlendirilmeli,
- Hastalarda uygulama sonrası belirli aralıklarla yapılacak izlemlerde yöntemlerin etkinliğinin ne kadar sürdüğü değerlendirilmeli,
- Etkinliğine karar verebilmek için uygulamaların kontrol/plasebo yöntemlerle karşılaştırıldığı, daha büyük hasta gruplarında randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U. ve ark. (2002). The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, **21(2),** 167-78.

Abrams, P., Cardozo, L., Khoury, S. ve Wein, A. (Eds.). (2013). *Incontinence*. 5th ed ICUD press.

Acquadro, C., Kopp, Z., Coyne, K.S., Corcos, J., Tubaro, A., ve Choo, M.S. (2006). Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology*, ***67(3)***, 536-540.

Aharony, S. M., Lam, O. ve Corcos, J. (2017). Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Canadian Urological Association Journal*, ***11(3-4),*** 110.

Akkoç, Y., Karapolat, H., Eyigor, S., Yesil, H. ve Yüceyar, N. (2011). Quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders: reliability and validity of the Turkish version of King's Health Questionnaire. *Neurological Sciences*, ***32*(3)**, 417-421.

Akkoç, Y. (2016). Pelvik taban disfonksiyonunda biofeedback tedavisi. İçinde Karan A. (Ed.), *Ürojinekolokide Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon.* Nobel Tıp Kitabevleri; 92-93.

Akkoç, Y., Ersöz, M., Yüceyar, N., Tunç, H., Köklü, K., Yoldaş, T.K. ve ark. (2016). Overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: Frequency, severity, diagnosis and treatment. *J Spinal Cord Med*, ***39(2),*** 229-33.

Alagül B. (1996). Ürodinami İçinde İnci O (Ed.). *Ürolojide Tanı Yöntemleri*. Nobel Tıp Kitabevi; 24-33.

Alfredsson, L. ve Olsson, T. (2018). Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, a028944.

Amaro, J.L., Gameiro, M.O. ve Padovani, C.R. (2005). Effect of intravaginal electrical stimulation on pelvic floor muscle strength. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, **16(5),** 355-8.

Amato, M.P., Derfuss, T., Hemmer, B., Liblau, R., Montalban, X., Soelberg Sørensen, P. ve ark. (2016). ECTRIMS Focused Workshop Group. (2018). Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: report from the 2016 ECTRIMS focused workshop. *Multiple Sclerosis Journal*, **5,** 590-603.

Ammi, M., Chautard, D., Brassart, E., Culty, T., Azzouzi, A.R., Bigot, P. (2014). Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation: evaluation of a therapeutic option in the management of anticholinergic refractory overactive bladder. *Int Urogynecol J*, ***8,*** 1065-9.

Andersson, K.E. ve Arner, A. (2004). Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev,* **84**, 935-986 (2004).

Ascherio, A., ve Munger, K. (2008). Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Seminars in neurology*, ***28(1),***17-28.

Aslan, E. Huzurevinde Yaşayan Üriner Şikayetleri Olan Kadınlara Mesane Eğitimi ve Kegel Egzersizlerinin Etkinliği. Doktora Tezi. İstanbul Marmara Üniversitesi, 2005.

Aslan, E., Komurcu, N., Beji, N.K. ve Yalcin, O. (2008). Bladder training and Kegel exercises for women with urinary complaints living in a rest home. *Gerontology, **4,*** 224-31.

Ateşkan, Ü., Mas, M. R., Doruk, H. ve Kutlu, M. (2000). Yaşlı Türk popülasyonunda üriner inkontinans: Görülme sıklığı, muhtemel klinik tipleri ve birey açısından öneminin değerlendirilmesi. *Geriatri*, ***3*(2)**, 45-50.

Avrupa Üroloji Derneği Cep Kılavuzu (2018) *Nöroüroloji.* Erişim 06.06.2019, http://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Books/600/avrupa-uroloji-dernegi-eau-cep-kilavuzlari.pdf

Babbe, H., Roers, A., Waisman, A., Lassmann, H., Goebels, N., Hohlfeld, R., ve ark. (2000). Clonal expansions of CD8+ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *Journal of Experimental Medicine*, ***192*(3),** 393-404.

Bartley, J., Gilleran, J., ve Peters, K. (2013). Neuromodulation for overactive bladder. *Nature Reviews Urology*, ***10*(9)**, 513.

Beckel, J. M., ve de Groat, W.C. (2019). Neural Control of Lower Urinary Tract Function. In *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*.

Behr-Roussel, D., Oger, S., Pignol, B., Pham, E., Le Maux, A., Chabrier, P. E. ve ark. (2012). Minimal effective dose of dysport and botox in a rat model of neurogenic detrusor overactivity. *European urology*, ***61*(5)**, 1054-1061.

Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P. ve Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*, ***14*(3),**263-273.

Benedict, R.H. ve Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, ***7*(6)**, 332.

Benito-Leon, J. (2011). Multiple sclerosis: Is the prevalence rising and if so why? *Neuroepidemiology, **37***, 236 –237.

Bo, K. (1995). Pelvic floor muscle exercise for the treatment of stress urinary incontinence: an exercise physiology perspective. *International Urogynecology Journal, **6*(5),** 282-291.

Bo, K. ve Sherburn, M. (2005). Perspectives-Evaluation of Female Pelvic-Floor Muscle Function and Strength. *Physical therapy*, ***85*****(3)**, 269-282.

Bo, K. ve Hilde, G. (2013). Does it work in the long term?—A systematic review on pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *Neurourology and urodynamics*, ***32*****(3)**, 215-223.

Booth, J., Connelly, L., Dickson, S., Duncan, F. ve Lawrence, M. (2018). The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourology and urodynamics*, ***37*****(2)**, 528-541.

Börü, Ü.T., Alp, R., Sur, H. ve Gül, L. (2006). Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, ***27*****(1)**, 17-21.

Börü, Ü.T., Bilgiç, A.B., Köseoğlu Toksoy, C., Yılmaz, A.Y., Tasdemir, M., Sensöz, N. P. ve ark. (2018). Prevalence of Multiple Sclerosis in a Turkish City Bordering an Iron and Steel Factory. *Journal of Clinical Neurology*, ***14(2)***, 234-241.

Brodkey, MB., Ben-Zacharia, AB., Reardon, J.D. (2011). Living Wellwith Multiple Sclerosis. *American Journal of Nursing*, ***111(7)***,40-48

Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B.V. ve ark. (2014). Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, ***83*****(11)**, 1022-1024.

Bryant, C. M., Dowell, C. J. ve Fairbrother, G. (2002). Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs* ***11***, 560-65.

Buljevac, D., Flach, H.Z., Hop, WC., Hijdra, D., Laman, J.D., Savelkoul, H.F. ve ark. (2002). Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*, ***125 (5)***, 952-960.

Burns, P.A. (2006). A nurse led continence service reduced symptoms of incontinence, frequency, urgency, and nocturia. *Evid Based Nurs*, ***3,*** 85.

Burnstock, G. (2001). Cardiovascular, Respiratory, Immune, Metabolic and Gastrointestinal Tract Function. İçinde Abbracchio, M.P. ve Williams, M (Eds.). *Purinergic and Pyrimidinergic Signalling II.* Berlin: Springer; 423-515.

Bykoviene, L., Kubilius, R., Aniuliene, R., Bartuseviciene, E. ve Bartusevicius, A. (2018). Pelvic Floor Muscle Training With Or Without Tibial Nerve Stimulation and Lifestyle Changes Have Comparable Effects on The Overactive Bladder. A Randomized Clinical Trial. *Urology journal*, ***15*****(4)**, 186-192.

Campbell-Walsh (2014). *Üroloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; pp.1978.

Clemens, J.Q. (2010). Basic Bladder Neurophysiology. *Urol Clin N Am*, **37**, 487-494.

Canbaz Kabay, S., Kabay, S., Mestan, E., Cetiner, M., Ayas, S., Sevim, M. ve ark. (2017). Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results. *Neurourology and Urodynamics*, **36(1**), 104-110.

Canda, A. E., Cross, R. L. ve Chapple, C. R. (2006). Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish German Gynecol Assoc*, ***7***, 146-158.

Carswell, R. (1838). *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease*. Longman, Orme, Brown, Green and Longman.

Cetinel, B., Demirkesen, O., Tarcan, T., Yalcin, O., Kocak, T., Senocak, M. ve Itil, I. (2007). Hidden female urinary incontinence in urology and obstetrics and gynecology outpatient clinics in Turkey: what are the determinants of bothersome urinary incontinence and help-seeking behavior?. *International Urogynecology Journal, **18(6)***, 659-664.

Cetinel, B., Tarcan, T., Demirkesen, O., Özyurt, C., Şen, İ., Erdoğan, S. ve Siva, A. (2013). Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and Turkish consensus report. *Neurourology and Urodynamics*, ***32*(8)**,1047-1057.

Chapple, C. R., Yamanishi, T. ve Chess-Williams, R. (2002). Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology, **60*(5)**,* 82-88.

Chess-Williams, R. (2002). Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, ***22*(3)**, 133-145.

Choi, E.P., Chin, W.Y., Lam, C.L., Wan, E.Y., Chan, A. K. ve Chan, K.H. (2015). Evaluation of the effectiveness of nurse-led continence care treatments for Chinese primary care patients with lower urinary tract symptoms. *PloS one, **10*(6),** e0129875.

Compston, A. ve Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet, **37,*** 1502-17.

Cortese, M., Yuan, C., Chitnis, T., Ascherio, A. ve Munger, K.L. (2017). No association between dietary sodium intake and the risk of multiple sclerosis. *Neurology, **89(13)***, 1322-1329.

Costa, P., Perrouin-Verbe, B., Colvez, A., Didier, J.P., Marquis, P., Marrel, A. ve ark. (2001). Quality of life in spinal cord injury patients with urinary difficulties. *European Urology, **39(1)***, 107-113.

Costello, K., Halper, J. ve Harris. C. (2003). Nursing Practice in MS. A Core Curriculum. Demos Med Publ, NY.

Coyne, K.S., Sexton, C.C., Kopp, Z.S., Ebel-Bitoun, C., Milsom, I. ve Chapple, C. (2011). The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU international*, ***108(9)***, 1459-1471.

Crawford, M.P., Yan, S.X., Ortega, S.B., Mehta, R.S., Hewitt, R.E., Price, D.A. ve ark. (2004). High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood*, ***103(11)***, 4222-4231.

Cruz, F., Herschorn, S., Aliotta, P., Brin, M., Thompson, C., Lam, W. ve ark. (2011). Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology*, ***60*****(4)**, 742-750..

Çayan, S., Yaman, Ö., Orhan, İ., Usta, M., Başar, M., Resim, S. ve ark. (2016). Prevalence of sexual dysfunction and urinary incontinence and associated risk factors in Turkish women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology,* ***203,*** 303-308.

Daly, D.M., Chess-Williams, R., Chapple, C. ve Grundy, D. (2010). The inhibitory role of acetylcholine and muscarinic receptors in bladder afferent activity. *European urology,* ***58(1)***, 22-28.

De Abreu Pereira, C.M., Castiglione, M. ve Kasawara, K.T. (2017). Effects of physiotherapy treatment for urinary incontinence in patient with multiple sclerosis. *Journal of physical therapy science*, ***29*****(7)**, 1259-1263.

De Groat, W.C. (1975). Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Research*, ***87***, 201–211.

De Groat, W.C., Kawatani, M., Hisamitsu, T., Cheng, C.L., Ma, C.P., Thor, K. ve ark. (1990). Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *Journal of the autonomic nervous system*, ***30***,71-77.

De Groat, W.C. (2004). The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant?. *Urology*, ***64*****(6)**, 7-11.

De Groat, W. C., Araki, I., Vizzard, M. A., Yoshiyama, M., Yoshimura, N., Sugaya, K. ve ark. (1998). Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behavioural Brain Research,* ***92,*** 127–140.

De Groat, W.C., Griffiths, D. ve Yoshimura, N. (2015). Neural control of the lower urinary tract. *Comprehensive Physiology*, ***5***, 327–396.

De Ridder, D., Vermeulen, C., Ketelaer, P., Van, H. P. ve Baert, L. (1999). Pelvic floor rehabilitation in multiple sclerosis. *Acta neurologica belgica*, ***99*****(1)**, 61-64.

De Sèze, M., Ruffion, A., Denys, P., Joseph, P. A., Perrouin-Verbe, B. ve ark. (2007). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Multiple Sclerosis Journal*, ***13*****(7)**, 915-928.

De Seze, M., Raibaut, P., Gallien, P., Even-Schneider, A., Denys, P., Bonniaud, V. Ve ark. (2011). Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourology and urodynamics*, ***30(3)***, 306-311.

Delgado, S. ve Sheremata, W.A. (2006). The role of CD4+ T-cells in the development of MS. *Neurological research*, ***28(3)***, 245-249.

Dellis, A., Mitsogiannis, I. ve Mitsikostas, D.D. (2018). Neurogenic bladder in multiple sclerosis. *Hellenic Urology*, ***29(2).***

Demirci, D.A. ve Canda, A.E. (2010). Aşırı Aktif Mesanenin Patofizyolojisi. *Turk Urol Sem*, ***1***, 23-6.

Dobson, R., Dassan, P., Roberts, M., Giovannoni, G., Nelson-Piercy, C. ve Brex, P.A. (2019). UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis:'Association of British Neurologists' guidelines. *Practical Neurology*, **19(2),** 106-114.

Drake, M.J. (2014). Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourology and Urodynamics*, ***33*****(5)**, 622-624.

Drake, M.J. (2018). Fundamentals of terminology in lower urinary tract function. *Neurourology and Urodynamics*, ***37(6),*** 13-19.

Eglen, R.M., Hegde, S. S. ve Watson, N. (1996). Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacological reviews*, ***48(4)***, 531-565.

Elkelini, M. S. ve Hassouna, M.M. (2006). Safety of MRI at 1.5 Tesla in patients with implanted sacral nerve neurostimulator. *European Urology*, **50(2)**, 311-316

Farez, M.F., Fiol, M.P., Gaitán, M.I., Quintana, F.J. ve Correale, J. (2015). Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **86(1)**, 26-31

Ferreira, A.P.S., de Souza Pegorare, A.B.G., Salgado, P.R., Casafus, F.S. ve Christofoletti, G. (2016). Impact of a pelvic floor training program among women with multiple sclerosis: a controlled clinical trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, ***95(1)***, 1-8.

Fischer, W. ve Linde, A. (1997). Pelvic floor findings in urinary incontinence results of conditioning using vaginal cones. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, ***76(5)***, 455-460.

Fowler, C.J. (2006). Integrated control of lower urinary tract—clinical perspective. *British Journal of Pharmacology*, ***147***, 14-24.

Fowler, C.J., Griffiths, D., ve de Groat, W.C. (2008). The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*, ***9*****(6)**, 453.

Fowler, C.J., Panicker, J.N., Drake, M., Harris, C., Harrison, S.C.W., Kirby, M. ve ark. (2009). A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, ***80*****(5)**, 470-477.

Fowler, C.J. ve Griffiths, D.J. (2010). A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourology and Urodynamics*, ***29,*** 49-55.

Fowlis, G.A., Waters, J. ve Williams, G. (1994). The cost effectiveness of combined rapid tests (Multistix) in screening for urinary tract infections. *Journal of the Royal Society of Medicine*, ***87*****(11)**, 681.

Friese, M.A. ve Fugger, L. (2009). Pathogenic CD8+ T cells in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, ***66*****(2)**, 132-141.

Gaspard, L., Tombal, B., Castille, Y., Opsomer, R. J. ve Detrembleur, C. (2014). Pelvic floor muscles training, electrical stimulation, bladder training and lifestyle interventions to manage lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*, ***24*****(4)**, 222-228.

Gaspard, L., Tombal, B., Opsomer, R. J., Castille, Y., Van, V. P. ve Detrembleur, C. (2014). Physiotherapy and neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients: a randomized controlled trial. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*, ***24*****(11)**, 697-707.

Giannantoni, A., Di Stasi, S. M., Stephen, R. L., Bini, V., Costantini, E. ve Porena, M. (2004). Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *The Journal of urology*, ***172*****(1)**, 240-243.

Ginsberg, D., Gousse, A., Keppenne, V., Sievert, K. D., Thompson, C., Lam, W. ve ark. (2012). Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *The Journal of urology*, ***187*****(6)**, 2131-2139.

Ginsberg, D.A., Drake, M.J., Kaufmann, A., Radomski, S., Gousse, A.E., Chermansky, C.J. ve ark. (2017). Long-term treatment with onabotulinumtoxinA results in consistent, durable improvements in health related quality of life in patients with overactive bladder. *The Journal of urology*, ***198*****(4)**, 897-904.

Gobbi, C., Digesu, G. A., Khullar, V., El Neil, S., Caccia, G. Ve Zecca, C. (2011). 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. *Multiple Sclerosis Journal*, ***17*****(12)**, 1514-1519.

Goetz, C.G., Goetz, B.G., Bonduelle, M. ve Gelfand, T. (1995). *Charcot: constructing neurology*. Oxford University Press on Demand.

Goverover, Y., Chiaravalloti, N.D., O'Brien, A.R. ve DeLuca, J. (2018). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: an updated review of the literature from 2007 to 2016. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, ***99*(2)**, 390-407.

Habler, H.J., Janig, W. ve Koltzenburg, M. (1990). Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol*, **425**, 545-562.

Hashim, H. ve Abrams, P. (2007). Overactive bladder: an update. *Current opinion in urology*, ***17*(4)**, 231-236.

Hauser, S.L., Bhan, A.K., Gilles, F., Kemp, M., Kerr, C. ve Weiner, H.L. (1986). Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, ***19*(6)**, 578-587.

Hauser, S.L. ve Goodin, D.S. (2005). Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, ***16*(2)**, 2461.

Heidler, S., Deveza, C., Temml, C., Ponholzer, A., Marszalek, M., Berger, I. ve ark. (2007). The natural history of lower urinary tract symptoms in females: analysis of a health screening project. *European urology*, ***52(6)***, 1744-1750.

Hemmer, B., Cepok, S., Zhou, D. ve Sommer, N. (2004). Multiple sclerosis-a coordinated immune attack across the blood brain barrier. *Current neurovascular research*, ***1*(2)**, 141-150.

Herschorn, S., Barkin, J., Castro-Diaz, D., Frankel, J. M., Espuna-Pons, M., Gousse, A. E. ve ark. (2013). A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*, ***82(2)***, 313-320.

Heydarpour, P., Khoshkish, S., Abtahi, S., Moradi-Lakeh, M. ve Sahraian, M.A. (2015). Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, ***44*(4)**, 232-244.

Hohlfeld, R. ve Wekerle, H. (2001). Immunological update on multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, ***14(3)***, 299-304.

Irwin, D.E., Milsom, I., Hunskaar, S., Reilly, K., Kopp, Z., Herschorn, S. ve ark. (2006). Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *European Urology*, ***50(6),*** 1306-1315.

Irwin, D.E., Kopp, Z.S., Agatep, B., Milsom, I. ve Abrams, P. (2011). Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU international*, ***108*****(7)**, 1132-1138.

Jeter, K.F. (1991). Pelvic floor muscle exercises with or without biofeedback for the treatment of stress incontinence *Prob Urol*, ***5(1)***, 72-74.

Kabay, S.C., Kabay, S., Yucel, M. ve Ozden, H. (2009). Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*, ***28*****(1)**, 62-67.

Kabay, S., Kabay, S.C., Cetiner, M., Mestan, E., Sevim, M., Ayas, S. ve ark. (2016). The clinical and urodynamic results of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Urology*, ***87***, 76-81.

Kanai, A. ve Andersson, K.E. (2010). Bladder afferent signaling: recent findings. *The Journal of urology*, ***183*****(4)**, 1288-1295.

Kaplan, S. ve Demirci N. (2010). Üriner inkontinansta konservatif tedavi metotları. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi****, 5*****(13)**, 1-14.

Karan, A. (2009). Üriner inkontinansta konservatif tedavi rehabilitasyon programları. İçinde *Yalçın* Ö. (Ed.), *Temel Ürojinekoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 305-315.

Kavia, R.B., Dasgupta, R. ve Fowler, C.J. (2005). Functional imaging and the central control of the bladder. *Journal of Comparative Neurology*, ***493***, 27-32.

Kay, G., Crook, T., Rekeda, L., Lima, R., Ebinger, U., Arguinzoniz, M. ve ark. (2006). Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *European Urology*, ***50(2)***, 317-326.

Kegel A.H. (1948). Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscle. *Am J Obstetrics and Gynaecology*, ***56,*** 238-248.

Kessler, T.M., Buchser, E., Meyer, S., Engeler, D.S., Al-Khodairy, A.W., Bersch, U. Ve ark. (2007). Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland. *European Urology*, ***51*****(5)**, 1357-1363.

Khalaf, K.M., Coyne, K.S., Globe, D.R., Malone, D.C., Armstrong, E.P., Patel, V. ve ark. (2016). The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourology and Urodynamics*, ***35*****(1)**, 48-54.

Kim, S.Y., Bang, W. ve Choi, H.G. (2017). Analysis of the prevalence of and factors associated with overactive bladder in adult Korean women. *PloS one*, ***12(9)***, e0185592.

Kocovska, E., Gaughran, F., Krivoy, A. ve Meier, U.C. (2017). Vitamin-D deficiency as a potential environmental risk factor in multiple sclerosis, schizophrenia, and autism. *Frontiers in Psychiatry*, ***8***, 47.

Kozma, B., Majoros, A., Pytel, Á., Póka, R. ve Takács, P. (2018). Efficacy of the percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms. *Orvosi hetilap*, ***159*****(43)**, 1735-1740.

Krhut, J., Tintera, J., Bilkova, K., Holy, P., Zachoval, R., Zvara, P. ve Blok, B.M. (2017). Brain activity on fMRI associated with urinary bladder filling in patients with a complete spinal cord injury. *Neurourology and Urodynamics*, ***36***, 155-159.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, ***33(11)***, 1444-1444.

Laycock, J. ve Haslam, J. (Eds.). (2013). *Therapeutic management of incontinence and pelvic pain: pelvic organ disorders*. Springer Science & Business Media.

Leitner, L., Guggenbühl-Roy, S., Knüpfer, S.C., Walter, M., Schneider, M.P., Tornic, J. ve ark. (2016). More than 15 years of experience with intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for treating refractory neurogenic detrusor overactivity: lessons to be learned. *European Urology*, ***70*****(3)**, 522-528.

Liao, Y.M., Yang, C.Y., Kao, C.C., Dougherty, M.C., Lai, Y.H., Chang, Y. Ve ark. (2009). Prevalence and impact on quality of life of lower urinary tract symptoms among a sample of employed women in Taipei: a questionnaire survey. *International journal of nursing studies*, ***46*****(5)**, 633-644.

Lotan, Y., Daudon, M., Bruyère, F., Talaska, G., Strippoli, G., Johnson, R. J. ve ark. (2013). Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Current opinion in nephrology and hypertension*, ***22***, 1-10.

Lublin, F.D. (2014). New multiple sclerosis phenotypic classification. *European Neurology*, ***72***, 1-5.

Lucchinetti, C., Rodriguez, M. veWeinshenker, B.G. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **343**, 938-52

Luchinetti, C.F., Hohlfed, R. (Eds.). (2010). *Multiple Sclerosis.* 3. Saunders Elsevier.

Lucio, A.C., Campos, R.M., Perissinotto, M.C., Miyaoka, R., Damasceno, B.P. ve D'ancona, C.A.L. (2010). Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourology and Urodynamics*, ***29*****(8)**, 1410-1413.

Lucio, A.C., Perissinoto, M.C., Natalin, R.A., Prudente, A., Damasceno, B.P., D'ancona, C.A.L.(2011). A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. *Clinics*, ***9,*** 1563-1568.

Lucio, A., D'ancona, C.A.L., Perissinotto, M.C., McLean, L., Damasceno, B.P. ve de Moraes Lopes, M.H.B. (2016). Pelvic floor muscle training with and without electrical stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in women with multiple sclerosis. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, ***43*(4)**, 414-419.

Madhuvrata, P., Singh, M., Hasafa, Z. ve Abdel-Fattah, M. (2012). Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *European Urology*, ***62*(5)**, 816-830.

Madsen, L.S., Andersson, E.C., Jansson, L., Krogsgaard, M., Andersen, C.B., Engberg, J. ve Wucherpfennig, K.W. (1999). A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor. *Nature genetics*, ***23*(3)**, 343.

Marinkovic, S.P. ve Gillen, L.M. (2010). Sacral neuromodulation for multiple sclerosis patients with urinary retention and clean intermittent catheterization. *International Urogynecology Journal*, ***21*(2)**, 223-228.

Matsui, M., Motomura, D., Fujikawa, T., Jiang, J., Takahashi, S. I., Manabe, T. ve ark. (2002). Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *Journal of Neuroscience*, ***22*(24)**, 10627-10632.

Matsumoto, S., Levendusky, M. C., Longhurst, P. A., Levin, R. M. ve Millington, W. R. (2004). Activation of mu opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray inhibits reflex micturition in anesthetized rats. *Neuroscience Letters*, ***363***, 116-119.

Mayoclinic. Kegel exercises: A how-to guide for women Erişim 06.06.2019, https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/womens-health/in-depth/kegel-exercises/art-20045283.

McCance, K.L., Huether, S.E., Brashers, V.L. ve Rote, N.S. (2010). *Pathophysiology*: *The biologic basis for disease in adults and children* (6th ed.). Maryland Heights, MO: Mosby Elsevier.

McClurg, D., Ashe, R. G., Marshall, K., & Lowe-Strong, A. S. (2006). Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*, ***25(4)***, 337-348.

McClurg, D., Ashe, R.G. ve Lowe-Strong, A.S. (2008). Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis-a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Neurourology and Urodynamics*, ***27*(3)**, 231-237.

Milne, J.L. (2008). Behavioral therapies for overactive bladder: making sense of the evidence. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, ***35*(1)**, 93-101.

Milsom, I., Coyne, K.S., Nicholson, S., Kvasz, M., Chen, C. I. ve Wein, A.J. (2014). Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *European Urology*, ***65*****(1)**, 79-95.

Minardi, D. ve Muzzonigro, G. (2012). Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World Journal of Urology*, ***30*****(1)**, 123-128.

Moon, K.H., Park, C.H., Jung, H.C., Oh, T.H., Kim, J.S. ve Kim, D.Y. (2015). A 12-Week, Open Label, Multi-Center Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Silodosin on Voiding Dysfunction in Patients with Neurogenic Bladder. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, ***7*****(1)**, 27-31.

Morrison, J. *et al.* (2005). İçinde Abrams, P., Cardozo, L., Khoury, S. ve Wein, A. (Eds.). *Incontinence.* Health Publications Ltd: Jersey.

Newman, D.K. (2002). *Managing and Treating Urinary Incontinence*. Illionois: Versa Pres Inc.

Newman, D.K. (2005). Behavioral Treatments. İçinde: Vasadova SP,. Appell RA, Sand PK, Raz S, Dekker M (Eds.). *Female Urology, Urogynecology and Voiding Disfunction*. New York: Marcel Dekker; 233-265.

Ng, K.S., Sivakumaran, Y., Nassar, N. ve Gladman, M.A. (2015). Fecal incontinence: community prevalence and associated factors—a systematic review. *Diseases of the Colon & Rectum*, ***58*****(12)**, 1194-1209.

Ninomiya, S., Naito, K., Nakanishi, K. ve Okayama, H. (2018). Prevalence and Risk Factors of Urinary Incontinence and Overactive Bladder in J apanese Women. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, **10(3)**, 308-314.

Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. ve Weinshenker, B.G.(2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, ***343,*** 938–952.

Noto, H., Roppolo, J.R., Steers, W.D. ve de Groat, W.C. (1989). Excitatory and inhibitory influences on bladder activity elicited by electrical stimulation in the pontine micturition center in the rat. *Brain Research*, ***492***, 99-115.

Numata, A., Iwata, T., Iuchi, H., Taniguchi, N., Kita, M., Wada, N. ve ark. (2008). Micturition-suppressing region in the periaqueductal gray of the mesencephalon of the cat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, ***294***, 1996–2000.

Panicker, J. ve Haslam, C. (2009). Lower urinary tract dysfunction in MS: management in the community. *Br J Community Nurs*, **14**, 474- 480.

Panicker, J.N. ve Fowler, C.J. (2015). Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. In: David B Vodušek, François Boller (Eds.), Neurology of Sexual and Bladder Disorders. *Handbook of clinical neurology*, pp.371-38.

Panicker, J.N., Fowler, C.J. ve Kessler, T.M. (2015). Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *The Lancet Neurology*, ***14*****(7)**, 720-732.

Patsopoulos, N.A., Barcellos, L.F., Hintzen, R.Q., Schaefer, C., Van Duijn, C.M., Noble, J. A. ve ark. (2013). Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS genetics*, ***9*****(11)**, e1003926.

Patsopoulos, N.A. (2018). Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, ***8*****(7)**, a028951.

Peters, K.M., Carrico, D.J., Perez-Marrero, R.A., Khan, A.U., Wooldridge, L.S., Davis, G.L. ve ark. (2010). Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmiT trial. *The Journal of Urology*, ***183*****(4)**, 1438-1443.

Peyrat, L., Haillot, O., Bruyere, F., Boutin, J. M., Bertrand, P. ve Lanson, Y. (2002). Prevalence and risk factors of urinary incontinence in young and middle-aged women. *BJU international*, ***89*****(1)**, 61-66.

Phe, V., Chartier-Kastler, E. ve Panicker, J.N. (2016). Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol,* **5,** 275-88.

Phe, V., Schneider, M. P., Peyronnet, B., Abo Youssef, N., Mordasini, L., Chartier-Kastler, E. ve ark. (2018). Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourology and Urodynamics*, ***37*****(1)**, 67-82.

Rahmanzadeh, R., Weber, M.S., Brück, W., Navardi, S. ve Sahraian, M.A. (2018). B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review. *Acta Neurologica Scandinavica*, ***137(6)***, 544-556.

Rai, B.P., Cody, J.D., Alhasso, A. ve Stewart, L. (2012). Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev,* **12,**12.

Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. ve Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, ***41(5)***, 685-691.

Risacher, S.L., McDonald, B.C., Tallman, E.F., West, J.D., Farlow, M.R., Unverzagt, F. W. ve ark. (2016). Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurology*, ***73*****(6)**, 721-732.

Robinson, D. ve Cardozo, L. (2012). Overactive bladder: diagnosis and management. *Maturitas*, ***71*****(2)**, 188-193.

Sakakibara, R., Hattori, T., Uchiyama, T. ve Yamanishi, T. (2001). Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, ***71*****(5)**, 600-606.

Sakakibara, R. (2018). Neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Clinical Autonomic Research*, 1-8.

Sampselle, C.M. (2003). Teaching Women to use a voiding diary: What 'mind over bladder'can accomplish. *AJN The American Journal of Nursing*, ***103*****(11)**, 62-64.

Sanders, C. ve Bray, L. (2013). Young people's evaluation of a nurse-led bladder training service: working towards developing a patient reported experience and outcome measure. *International Journal of Urological Nursing*, ***7*****(1)**, 25-32.

Sarici, H., Ozgur, B.C., Telli, O., Doluoglu, O.G., Eroglu, M. ve Bozkurt, S. (2016). The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia Journal, **83(2)***, 93-98.

Schreiner, L., Dos Santos, T. G., Knorst, M. R. ve da Silva Filho, I. G. (2010). Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. *International Urogynecology Journal*, ***21*****(9)**, 1065-1070.

Schneider, M.P., Gross, T., Bachmann, L.M., Blok, B.F., Castro-Diaz, D., Del Popolo, G. ve ark. (2015). Tibial nerve stimulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: a systematic review. *European Urology*, ***68*****(5)**, 859-867.

Sever, N. ve Oskay, U. (2017). An investigation of lower urinary tract symptoms in women aged 40 and over. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, ***9*****(1)**, 21-26.

Sobel, R.A., Moore, G.R.W. (2008). Demyelinating diseases. İçinde Love, S., Louis, DN., Ellison, DW., (Eds.). *Greenfield's Neuropathology*. New York: Oxford Univ; 1513-1608.

Sospedra, M. ve Martin, R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol, **23***, 683-747.

Sospedra, M. (2018). B cells in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology, **31(3)***,256-262.

Stephen, L.H., Josephon, A.S., English, D.J. ve Engstrom, W.J. (2009). İçinde Çevik, M. ve Kurşun, O. (Eds). *Harrison Nöroloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 405-420.

Stewart, W., Van Rooyen, J., Cundiff, G., Abrams, P., Herzog, A., Corey, R., Hunt, T. ve ark. (2003). Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World Journal of Urology, ***20(6)***, 327-336.

Tai, C., Wang, J., Jin, T., Wang, P., Kim, S.G., Roppolo, J.R. ve de Groat, W.C. (2009). Brain switch for reflex micturition control detected by fMRI in rats. *Journal of Neurophysiology, **102***, 2719-2730.

Talley, C.L. (2003). The emergence of multiple sclerosis as a nosological category in France, 1838-1868. *Journal of the History of the Neurosciences*, ***12(3)***, 250-265.

Tang, P.C. (1955). Levels of brain stem and diencephalon controlling micturition reflex. *Journal of Neurophysiology*, ***18***, 583-595.

Tarcan, T., Azadzoi, K.M., Siroky, M.B., Goldstein, I. ve Krane, R.J. (1998). Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *British Journal of Urology*, ***82***, 26-33.

Tarcan, T. (2005). Aşırı aktif mesane sendromu. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, ***1(5)***, 49-55.

Tarcan, T., Mangır, N., Özgür, M.Ö. ve Akbal, C. (2012). OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması. *Üroloji Bülteni*, ***21(21)***, 113-6.

The National Institute for Health and Care Excellence. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management. Erişim 06.06.2019, https://www.nice.org.uk/guidance/cg148.

Theodore, M.J., Ouslander, J.G. (2009). Incontinence. İçinde Halter, J.B., Ouslander J.G,. Tinetti M.E., Studenski S., Higin K.P. ve Astana S. (Eds.). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. New York: McGraw-Hill; 717-730.

Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G. ve ark. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, ***17(2)***, 162-173.

Thor, K.B. ve de Groat, W.C. (2010). Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, ***299***,416–438.

Timur-Taşhan, S., Beji, N.K., Aslan, E. ve Yalçin, Ö. (2012). Determining lower urinary tract symptoms and associated risk factors in young women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, ***118*****(1)**, 27-30.

Tornic, J. ve Panicker, J.N. (2018). The management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, ***18(8)***, 54.

Traugott, U., Reinherz, E.L., Raine, C.S. (1983). Multiple sclerosis: distribution of T cell subsets within active chronic lesions. *Science*, ***219***, 308-310.

Tudor, K.I., Seth, J.H., Liechti, M.D., Ochulor, J., Gonzales, G., Haslam, C. ve ark. (2018). Outcomes following percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) treatment for neurogenic and idiopathic overactive bladder. *Clinical Autonomic Research*, 1-7.

Tülek, Z. (2016). Multipl Skleroz ve Hemşirelik Bakımı. *Turkiye Klinikleri Internal Medicine Nursing-Special Topics*, ***2*****(2)**, 26-36.

Türk Nöroloji Derneği MS Çalışma Grubu. MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018. Erişim 06.06.2019, https://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/MS_tan%C4%B1%20ve%20tedavi%202018.pdf

Uzunköprü, C. (2018). Invasive Therapies in Multiple Sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry*, ***55***, 21.

Vahtera, T., Haaranen, M., Viramo-Koskela, A. L. ve Ruutiainen, J. (1997). Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation*, ***11(3)***, 211-219.

Van Geelen, J.M. ve Hunskaar, S. (2005). The epidemiology of female urinary incontinence. *European Clinics in Obstetrics and Gynaecology*, ***1*****(1)**, 3-11.

Wagg, A.S., Newman, D.K., Leichsenring, K. ve van Houten, P. (2014). Developing an internationally-applicable service specification for continence care: systematic review, evidence synthesis and expert consensus. *PloS one*, ***9*****(8)**, e104129.

Wallace, P.A., Lane, F.L. ve Noblett, K.L. (2007). Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, ***197*****(1)**, 96.

Wen, H., Frokiaer, J., Kwon, T. H. ve Nielsen, S. (1999). Urinary excretion of aquaporin-2 in rat is mediated by a vasopressin-dependent apical pathway. *Journal of the American Society of Nephrology*, ***10*****(7)**, 1416-1429.

Williams, K.S., Assassa, R.P., Cooper, N.J., Turner, D.A., Shaw, C., Abrams, K.R. ve ark. (2002). Leicestershire MRC Incontinence Study Team. Clinical and cost-effectiveness of a new nurse-led continence service: a randomised controlled trial. *Br J Nurs*, ***8,*** 548-59.

Wyman, J.F., Burgio, K.L. ve Newman, D.K. (2009). Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *International Journal of Clinical Practice*, ***63*****(8)**, 1177-1191.

Yamaguchi, O. (2013). Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: therapeutic agents and mechanism of action. *International Journal of Urology*, ***20*****(1)**, 28-39.

Yeniel, A.Ö., Ergenoglu, A.M., Meseri, R., Hadimli, A., Askar, N. Itil, İ. M. (2012). The prevalence of probable overactive bladder, associated risk factors and its effect on quality of life among Turkish midwifery students. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, ***164(1),*** 105-109;

Yıldız, N., Sarsan, A. ve Ardıç, F. (2009). Kadınlarda Stres Üriner İnkontİnans Ve Konservatif Tedavi Yaklaşımları. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, ***12,*** 42-50.

Yoshida, M., Masunaga, K., Nagata, T., Yono, M. ve Homma, Y. (2010). The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *Journal of pharmacological sciences*.

Yoshiyama, M. ve de Groat, W.C. (2005). Supraspinal and spinal alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid and N-methyl-D-aspartate glutamatergic control of the micturition reflex in the urethane-anesthetized rat. *Neuroscience*, ***132,*** 1017-1026.

Zachariou, A., Filiponi, M., Baltogiannis, D., Giannakis, J., Dimitriadis, F., Tsounapi, P. ve ark. (2017). Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *The Canadian Journal of Urology*, ***24*****(6)**, 9107-9113.

Zecca, C., Digesu, G. A., Robshaw, P., Singh, A., Elneil, S. ve Gobbi, C. (2014). Maintenance percutaneous posterior nerve stimulation for refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: an open label, multicenter, prospective study. *The Journal of Urology*, ***191*****(3)**, 697-702.

Zecca, C., Riccitelli, G. C., Disanto, G., Singh, A., Digesu, G. A., Panicari, L., ve ark. (2016). Urinary incontinence in multiple sclerosis: prevalence, severity and impact on patients' quality of life. *European Journal of Neurology*, ***7,*** 1228-1234.

FORMLAR

EK 1: Bilgilendirilmiş Onam Formu

Bu araştırma, Multipl Sklerozlu hastalarda yaygın olarak görülen idrar sorunlarına yönelik olarak planlanmıştır. MS'te idrara sık çıkma (gündüz ve gece), sıkışma ve idrar kaçırma sorunlarına sık rastlanmaktadır. Çalışmada mesane sorunlarının azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik deriden elektriksel sinir uyarısı (Transkütanöz Elektriksel Sinir Uyarısının- TENS) ve biofeedback ile pelvik taban kas egzersizi ve mesane eğitimi uygulanacaktır. Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde konuyla ilgili bazı sorular (sosyodemografik durumunuza, mesane sorunlarınız ve mesane sorunlarının yaşam kalitenizi nasıl etkilediğine ilişkin) sorulacak ve işeme sonrası mesanenizde kalan idrar miktarı ultrason aracılığıyla hekim tarafından değerlendirilecektir. Çalışmanın başlangıcında sizden mesane günlüğü tutmanız istenecek ve 7. gün kontrol için polikliniğe gelmeniz istenecektir. Size 7- 45. günler arasında uygulayacağınız ayak bileği kemiğinin üzerine yerleştirilen yüzeyel elektrotlar aracılığıyla deriden elektriksel sinir uyarısı (TENS) uygulaması öğretilecektir. TENS cihazının 2 yapışkan elektrodundan biri sol ayak bileği kemiği kenarına diğeri ayak bileği kemiği kenarının üzerine yapıştırılacak ve setin cihaz ile bağlantısı kurulacaktır. Cihaz çalıştırılacak ve elektriksel akım sizin toleransınıza göre ayarlanacaktır. Cihazın ilk kullanımı klinikteki hasta eğitim odasında gerçekleştirilecek, sonraki uygulamaları ise haftada 5 gün 30 dakika süren seanslarla evde gerçekleştirmeniz istenecektir. Kırkbeşinci günde mesane semptomlarınız ve işeme sonrası mesanenizde kalan idrar miktarınız ultrasound aracılığıyla hekim tarafından değerlendirilecektir. Cihazın ilk kullanımı klinikteki hasta eğitim odasında gerçekleştirilecek, sonraki uygulamaları ise evde gerçekleştirmeniz istenecektir. Uygulamaya 45 gün boyunca haftada 5 gün 30 dakika süren seanslarla devam etmeniz istenecek ve cihaz tarafından uygulamalarınız kaydedilecektir. Uygulamalar sırasında bir rahatsızlık hissetmeyeceksiniz. Sizden 1. ve 2. haftalarda kontrol için polikliniğe gelmeniz istenecek, tarafımdan telefon aracılığıyla iletişim kurularak cihaz ile uyumunuz değerlendirilecektir. Çalışmanın sonunda size bazı sorular (sosyodemografik durumunuza, mesane sorunlarınız ve mesane sorunlarının yaşam kalitenizi nasıl etkilediğine ilişkin) sorulacak, mesane günlüğü tutmanız istenecek ve işeme sonrası mesanenizde kalan idrar miktarı ultrasound aracılığıyla hekim tarafından değerlendirilecektir. Herhangi bir yan etkisi olmayan bu araştırmaya katılıp katılmamakta tümüyle özgürsünüz. Katılmama yönündeki kararınız burada size verilen hizmeti hiçbir şekilde olumsuz etkilemeyecektir. Bu kararınız da daha sonraki hizmette hiçbir olumsuzluğa yol açmayacaktır. Bu araştırmanın tüm aşamalarında kimliğiniz gizli tutulacak ancak sizden elde edilen veriler kullanılacaktır.

Katılmaya karar vermeniz durumunda ise istediğiniz anda araştırmadan çekilebilirsiniz. Çalışma boyunca sizden herhangi ek bir ücret talep edilmeyecektir; size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Ben …….. yukarıda yazılı olan bilgileri okudum ve anladım. Araştırma hakkında sözlü olarak aydınlatıldım. Sorularıma yeterli yanıtlar aldım. Bu araştırmaya katılmayı bana verilen hizmeti etkilemeksizin araştırmanın herhangi bir aşamasında çekilebilmek ve o ana kadar sahsımdan elde edilen bilgiler üzerindeki haklarımdan vazgeçmek koşulu ile kabul ediyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Hastanın Adı Soyadı: Araştırmacının Adı Soyadı:

İmza: İmza:

EK 2: Hasta Bilgi Formu

A.Kişisel Özellikler	
Ad Soyad:	
Tel (ev ve cep):	
Email:	
Yaş:	
Eğitim durumunuz:	1☐ Okur-yazar 2☐ İlkokul 3☐ Ortaokul 4☐ Lise 5☐ Üniversite ve üstü
Çalışma durumunuz:	1☐ Çalışıyor (iş: ……..) 1☐ Tam gün çalışıyor 2☐ Yarım gün çalışıyor 2☐ Ev hanımı 3☐ Öğrenci 4☐ Emekli 5☐ Malulen emekli 6☐ İşsiz 7☐ Diğer:
Medeni durum:	1☐ Bekar 2☐ Evli 3☐ Boşanmış 4☐ Dul
Çocuk varlığı:	1☐ Var (sayısı): ..... 0☐ Yok
B.Hastalığa ve Mesane Sorunlarına İlişkin Özellikler	
Tanı süresi: (ay)	
Hastalığın tipi:	1☐ Relapsing remitting (yineleyici) 2☐ Sekonder progresif 3☐ Primer progresif 4☐ KİS
EDSS/ EDSS-Mesane	……../……
MS dışında başka bir hastalığınız var mı?	1☐ Var: ……0☐ Yok…….
Kullandığınız ilaç: Kullanım süresi:	…….. ……(ay)
Hiç <u>son 30 gün</u> içinde idrar yolu enfeksiyonu geçirdiniz mi?	1☐ Evet….. kez 0☐ Hayır
Mesane sorununuz için ilaç alıyor musunuz?	1☐ Evet…… 0☐ Hayır
Mesane sorununuz ne zaman başladı?	.....(ay/yıl)
Mesane ilacınızı düzenli kullanır mısınız?	1☐ Evet 0☐ Hayır……
İdrar koruyucu bez kullanıyor musunuz?	1☐ Evet 0☐ Hayır
Kabızlık problemi yaşıyor musunuz?	1☐ Evet 0☐ Hayır
Büyük abdestinizi kaçırıyor musunuz?	1☐ Evet 0☐ Hayır

EK 3: Genişletilmiş Özürlülük Durum Değerlendirmesi (EDSS)

0.0-	Normal nörolojik muayene (bütün fonksiyonel sistemlerde 0 derecede iken, serebralden 1 puan alması puanı etkilemez).
1.0-	Özürlülük yoktur, 1 sistemde minimal belirti ve bulgu vardır (birinci derece- serebral hariç)
1.5-	Özürlülük yoktur, 1'den fazla sistemde minimal bulgu vardır (birden fazla birinci derece- serebral hariç)
2.0-	Bir sistemde minimal özürlülük (bir sistemden 2, diğerlerinden 0 ya da 1 puan)
2.5-	İki sistemde minimal özürlülük (iki sistemde 2, diğerlerinden 0 ya da 1 puan)
3.0-	Bir sistemde orta derecede özürlülük (bir sistemde 3, diğerlerinden 0 ya da 1 puan alması) ya da üç veya dört sistemde hafif bir özürlülük olması (üç veya dört sistemden 2 puan, diğerlerinden 0 ya da 1 puan). Buna rağmen hasta tümüyle ambulatuvar (yürüyebilir durumda)dır.
3.5-	Tam ambulatuvar hasta, ancak bir sistemde orta derecede özürlülük (bir sistemden 3 puan) ve bir vea iki sistemden 2 puan, ya da iki sistemden 3 puan, ya da beş sistemden 2 puan alması (diğerlerinden 0 ya da 1 puan)
4.0-	Yardımsız tam ambulatuvar hasta; bir sistemde 4. derecede (diğerleri 0 veya 1 puan) ciddi yetersizlik yaratan özürlülüğe rağmen, günün min 12 saatinde kendine bakabilir, yardım almaksızın tümüyle ayakta olabilir durumda olması ya da önceki derecelerden daha hafif derecelerin birlikte bulunması; 500 m.kadar dinlenmeksizin ve yardım almadan yürüyebilmesi.
4.5-	Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinde tam olmasa da bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir; göreceli olarak ağır özürlülük, bir sistemde 4 puanlık (diğerleri 0 ya da 1) ciddi bir özürlülük ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük derecelerin kombinasyonu, yaklaşık 300 m yardımsız ve dinlenmeden yürüyebilir.
5.0-	Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200m yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) (genel olarak tek başına bir sistemden 5 puan, diğerlerinden 0 ya da 1 puan alması veya daha düşük derecelerin dördüncü basamaktakini aşan kombinasyonları)
5.5-	Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 100m yürüyebilir; özürlülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır (genel olarak bir sistemden tek başına 5 puan, diğerleri 0 veya 1 ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan komb.)
6.0-	Yaklaşık 100 m dinlenerek ya da dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek gerekir (2'den çok sistemde 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
6.5-	Dinlenmeden 20m yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek gerekir (2'den çok sistemde ≥3 dereceden bozukluk komb)
7.0-	Yardım edildiğinde bile 5 metreden fazla yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir (genel olarak bir sistemden 4 puan veya daha fazla, nadiren piramidal sistemden 5 puan alması)
7.5-	Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir, tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir, ancak standart tekerlekli sandalyede bütün gününü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekir (genellikle birkaç sistemden 4 puan alması).
8.0-	Temelde yatağa ya da sandelyeye bağımlıdır. Ama bazen korunmuş işlevlerle kendi kendine günün bir kısmını yatağının dışında geçirebilir. Bazıları kollarını kullanabilir (genellikle sistemlerin çoğundan 4'ten fazla puan alması)
8.5-	Temelde günün büyük bir bölümünde yatağa bağımlı olmasına rağmen kol(lar)unu bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir (genellikle sistemlerin çoğundan 4'ten fazla puan alması)
9.0-	Ümitsiz yatağa bağımlı hasta. İletişim kurabilir ve yiyebilir (genellikle sistemlerin hepsinden 4'den fazla puan alması)
9.5-	Tümüyle ümitsiz yatağa bağımlı hasta. Etkin iletişim kuramaz ya da yutma bozulmuştur (genellikle sistemlerin hepsinden 4'ten fazla puan alması).
10-	MS'e bağlı ölüm

EK 4: Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (AAM-v8)

Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir?	Hiç	Çok az	Biraz	Epey	Çok	Çok fazla
Gündüz sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Ani, beklenmedik bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Kazara az miktarda idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
Gece idrara gitme	0	1	2	3	4	5
Gece idrar yapma ihtiyacı ile uyanma	0	1	2	3	4	5
Kontrol edilemez bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Aşırı idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
AAM SKORU:…….						

EK 5: Qualiveen Yaşam Kalitesi Ölçeği

Anketi nasıl yanıtlayacaksınız?

Aşağıdaki sorular mesane problemleriniz ve onlarla nasıl başettiğinizle ilgilidir. Lütfen mümkünse kendi başınıza ve sessiz bir yerde anketi doldurun. İhtiyacınız olan süreyi kullanın. Soruların yanlış ya da doğru cevabı bulunmamaktadır. Eğer bir soruyu nasıl yanıtlayacağınızı bulamazsanız size en uygun yanıtı işaretleyin. Lütfen cevapların kesinlikle gizli kalacağını unutmayın. **Soruları yanıtlarken, şu anda nasıl idrar yaptığınızı düşünün.** Katıldığınız için teşekkür ederiz. Bu anketteki yanıtlar kesinlikle gizli tutulacaktır.

İdrar Yapmayla İlgili Sorunlarınız ve Şimdiki Durumda Nasıl İdrar Yaptığınız: Sizi Ne Rahatsız Ediyor?

Lütfen soruların hepsine uygun kutucuğu işaretleyerek cevap veriniz.

	Aşağıdakiler size rahatsızlık veriyor mu?	Hiç	Biraz	Orta derecede	Oldukça	Çok fazla	Uygulanamaz
1.	Gündüz idrar kaçırma	□0	□1	□2	□3	□4	□0
2.	Gece idrar kaçırma	□0	□1	□2	□3	□4	□0
3.	İdrar kaçırmaya karşı olan pedleri ya da penis kılıflarını kullanma	□0	□1	□2	□3	□4	□0
4.	İşleriniz sırasında idrar yapma için takip çizelgesi hazırlama	□0	□1	□2	□3	□4	□0
5.	İdrar yapma için zaman harcama	□0	□1	□2	□3	□4	
6.	Geceleri uykunuzun bölünmesi nedeniyle	□0	□1	□2	□3	□4	
7.	Yolculuk yaparken	□0	□1	□2	□3	□4	□0
8.	Ev ortamı dışındayken kişisel temizlik sorunlarınız	□0	□1	□2	□3	□4	
9.	**Genel olarak:** İdrar kesenizle ilgili sorunlarınız yaşamınızı zorlaştırıyor mu?	□0	□1	□2	□3	□4	

EK 5: Qualiveen Yaşam Kalitesi Ölçeği-Devamı

İdrar Yapmayla İlgili Sorunlarınız ve Şimdiki Durumda Nasıl İdrar Yaptığınız: Kısıtlı Olduğunuz ya da Yapmak Zorunda Olduğunuz Şeyler

		Asla	Nadiren	Zaman zaman	Sıklıkla	Her zaman
10.	Önceden bir şey planlamadan dışarı çıkabilir misiniz?	□4	□3	□2	□1	□0
11.	Dışarı çıkmayı bıraktınız mı?	□0	□1	□2	□3	□4
12	İdrar kesenizle ilgili sorunlarınız nedeniyle başkalarına daha fazla bağımlı mısınız?	□0	□1	□2	□3	□4
13	Yaşamınız idrar kesenizle ilgili sorunlarınız tarafından mı düzenleniyor?	□0	□1	□2	□3	□4

	Aşağıdakileri yapmak zorunda mısınız?	Asla	Nadiren	Zaman zaman	Sıklıkla	Her zaman
14.	Her şeyi planlama	□0	□1	□2	□3	□4
15.	Yedek giysi ve/veya idrar kaçırmaya karşı olan pedleri/ penis kılıflarını yanınıza almayı düşünme	□0	□1	□2	□3	□4
16.	Önlem olarak idrar kaçırmaya karşı olan pedleri/ penis kılıflarını kullanma	□0	□1	□2	□3	□4
17.	Ne kadar sıvı aldığınıza dikkat etme	□0	□1	□2	□3	□4

İdrar Yapmayla İlgili Sorunlarınız ve Şimdiki Durumda Nasıl İdrar Yaptığınız: Endişe Duyduğunuz Şeyler

	Aşağıdakiler konusunda endişeleniyor musunuz?	Hiç	Biraz	Orta derecede	Oldukça	Çok fazla	Uygulanamaz
18.	İdrar kokmanız	□0	□1	□2	□3	□4	
19.	İdrar yolu iltihabı olma	□0	□1	□2	□3	□4	
20.	İdrar kesenizle ilgili sorunların kötüleşmesi	□0	□1	□2	□3	□4	
21.	Eşinizi gece rahatsız etme	□0	□1	□2	□3	□4	□0
22.	Cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma	□0	□1	□2	□3	□4	□0
23.	Kullanmak zorunda olduğunuz ilaçlarla ilgili herhangi bir yan etki	□0	□1	□2	□3	□4	
24.	Deri ile ilgili sorun olması	□0	□1	□2	□3	□4	
25.	İdrar kesesi sorununuzla ilgili harcamalar nedeniyle para sıkıntısı çekme	□0	□1	□2	□3	□4	

EK 5: Qualiveen Yaşam Kalitesi Ölçeği-Devamı

İdrar Yapmayla İlgili Sorunlarınız ve Şimdiki Durumda Nasıl İdrar Yaptığınız: Hissettiğiniz Şeyler

		Hiç	Biraz	Orta derecede	Oldukça	Son derece	Uygulanamaz
26	İdrar kesenizle ilgili sorunlarınız nedeniyle utanıyor musunuz?	□0	□1	□2	□3	□4	□0
27	İdrar kesenizle ilgili sorunlarınız nedeniyle kendinize olan saygınızı kaybetmiş hissediyor musunuz?	□0	□1	□2	□3	□4	□0
28	İdrar kesenizle ilgili sorunlarınızı saklamak zorunda mısınız?	□0	□1	□2	□3	□4	□0
29	Tuvalette uzun süre kalmanız gerekirse, başkalarının tepkileri konusunda endişe duyuyor musunuz?	□0	□1	□2	□3	□4	□0
30	İdrar kesenizle ilgili sorunlar nedeniyle endişe duyuyor musunuz?	□0	□1	□2	□3	□4	□0

AŞAĞIDAKİ SORULAR GENEL OLARAK KENDİNİZİ NASIL HİSSETTİĞİNİZLE İLGİLİDİR.

	Aşağıdakilerle ilgili neler hissediyorsunuz?	Çok kötü	Oldukça kötü	Ne iyi ne de kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
31.	İnsanların size karşı tutumu ve durumunuz/sakatlığınız nedeniyle size bakışları hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
32	Moraliniz hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
33	Diğer insanlarla ilişkileriniz hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
34	Evde (ev işi gibi) ya da ev dışındaki günlük işleri yapabilme (ya da zorluk çekme) hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
35	Genel olarak işlerinizi yapabilmek için ne kadar zamana ihtiyacınız olduğu hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
36	Cinsel hayatınız hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
37	Rahatlayabilmeniz (ya da rahatlamada zorluk çekmeniz) hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
38	Dışarı çıkma ya da evden dışarıda dolaşabilmeniz (ya da zorluk çekmeniz) hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
39	Fiziksel durumunuzdan kaynaklanan tüm harcamalarınız hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2
40	İdrarınızı nasıl yaptığınız hakkında	□-2	□-1	□0	□+1	□+2

EK 6: Mesane Günlüğü Formu

Ad-Soyadı:

Görüşme tarihi: …./…../…..

Görüşme no: ☐ Araştırmanın başlangıcı

☐ Araştırmanın 45.günü

1.Gün							
Saat	**Alınan sıvı**	**İdrar miktarı**	**Kaçırma**		**Kaçırma Şiddeti**		
06.00			S	E	1	2	3
07.00			S	E	1	2	3
08.00			S	E	1	2	3
09.00			S	E	1	2	3
10.00			S	E	1	2	3
11.00			S	E	1	2	3
12.00			S	E	1	2	3
13.00			S	E	1	2	3
14.00			S	E	1	2	3
15.00			S	E	1	2	3
16.00			S	E	1	2	3
17.00			S	E	1	2	3
18.00			S	E	1	2	3
19.00			S	E	1	2	3
20.00			S	E	1	2	3
21.00			S	E	1	2	3
22.00			S	E	1	2	3
23.00			S	E	1	2	3
00.00			S	E	1	2	3
01.00			S	E	1	2	3
02.00			S	E	1	2	3
03.00			S	E	1	2	3
04.00			S	E	1	2	3
05.00			S	E	1	2	3

1) **İdrar Kaçırmanız:** Öksürürken, gülerken veya ağır kaldırmak gibi bir efor sonucu olduysa **"E"** yi; Aniden sıkışıp idrar kaçırdıysanız **"S"** yi yuvarlak içine alınız.
2) **İdrar Kaçırmanız**: 1-2 damla ise **1'i**
İç çamaşırınızı ıslatacak kadarsa **2'yi**
İdrarınızı tamamen kaçırdıysanız **3'ü yuvarlak içine alınız**

EK 7: Tranksütanöz Tibial Sinir Uyarısı Uygulama Günlüğü

	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma
1.Hafta					
2. Hafta					
3.Hafta					
4.Hafta					
5.Hafta					
6.Hafta					

NOT: Lütfen uyguladığınız her gün için + (uygulandı) işareti koyunuz. Uygulamadığınız gün için işaretleme yapmayınız.

EK 8: Pelvik Taban Kas Egzersizi (Kegel) Uygulama Günlüğü

	Pazartesi		Salı		Çarşamba		Perşembe		Cuma	
	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam
1.Hafta										
2. Hafta										
3.Hafta										
4.Hafta										
5.Hafta										
6.Hafta										

NOT: Lütfen uyguladığınız her gün için + (uygulandı) işareti koyunuz. Uygulamadığınız gün için işaretleme yapmayınız.

EK 9: Mesane Eğitimi Broşürü



EK 10: Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı

HİZMETE ÖZEL

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 71146310-511.06-E.105688 15.05.2017
Konu : 2016-138

Sayın Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Fatih / İSTANBUL

İlgi : 03.05.2017 tarihli ve E.126504 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup **Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda** belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı	Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu olan Multipl Sklerozlu Kadın Hastalarda Transkütanöz Tibial Sinir Uyarısı ve Pelvik Taban Kas Egzersizinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Koordinatör Merkez	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ
Protokol tarihi / versiyon no	01.03.2017 / v05
BGOF tarihi / versiyon no	01.03.2017 / v05
ORF tarihi / versiyon no	01.03.2017 / v02
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-
Proje Yürütücüsü	-

EK 11: ÜRO-NÖROLOJİ (PTNS-TTNS) DENEYİMİ BELGESİ

UCL INSTITUTE OF NEUROLOGY
QUEEN SQUARE

THE NATIONAL HOSPITAL FOR NEUROLOGY AND
NEUROSURGERY
QUEEN SQUARE
LONDON WC1N 3BG

Dr Jalesh N. Panicker MD, DM, FRCP

Department of Uro-Neurology
j.panicker@ucl.ac.uk
Phone: +44 2034484713

4 July 2017

To Whomsoever it May Concern

This is to certify that MIss Cansu Polat, (RN, PhD student) joined the Department of Uro-Neurology between 16 January 2017 and 14 July 2017 as an Observor on an Erasmus Trainingship. During her stay, she took part in the following activities:

- Observed Uro-neurology clicnis run by doctors and nurses where neurological patients with urological or sexual problems are evaluated and managed
- Observed other clinics (Acute Stroke and Brain Injury Unit, Hyper-acute stroke unit (HASU), Epilepsy,
  Motor Neuron Diseases, Movement disorders, Multiple Sclerosis, Neurorehabilitation and Therapy services, Neurogenetics) run by specialist nurses.
- Observed uroneurologic assesment and urodynamic studies carreid out by urologist /neurologist and specialist nurses
- Observation of different catheterisation methods (intermittent catheterisation, indwelling catheterisation (suprapubic and urethral))carried out by a nursing specialist.
- Observation of Botox treatment for the bladder
- Observation of sacral neuro-modulation procedures
- Observation of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) in practice being applied by a nurse specialist or nurse assistant. This included training to apply PTNS treatment and supervised involvement in an established PTNS service including assesing patient suitability fort the treatment, procedures adopted for carrying out 12

EK 11: ÜRO-NÖROLOJİ (PTNS-TTNS) DENEYİMİ BELGESİ-DEVAMI

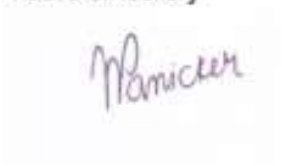
sessions of PTNS, and follow up of responders returning for top-up treatement after the initial treatment.

- Participating in sexual function assesment by urologist /neurologist and specialist nurse
- Observation of sexual problems in neurological patients and the approach to this problems
- Participating in joint studies of bladder / sexual problems in neurology patients conducted by department
- Attending one-day study day in February 2017 covering Sexual Dysfunction and bladder Dysfunction in neurological disorders
- In-service seminars and multi-disciplinary team meetings egarding Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) and Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation (TTNS) (covering mechanism of action, indications, and procedure)

Please feel free to contact me for any clarifications.

With best wishes and kind regards

Yours sincerely



Dr Jalesh N. Panicker
Consultant Neurologist and Clinical Lead
Reader in Uro-Neurology

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 2011-KAEK-57 – 1201 Tarih : 19.10.2016

Konu : Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ ve Yard. Doç. Dr. Zeliha TÜLEK hk,

Sayın Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ
Sayın Yard. Doç. Dr. Zeliha TÜLEK

İlgi : 07.10.2016 tarihli değişiklik isteminiz

Sorumlu araştırıcılığını İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nörolcji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ' nün ve İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesinde görevli Yard. Doç. Dr. Zeliha TÜLEK 'in üstlendiği Araş. Gör. Cansu POLAT' ın yürüteceği 2016/1065 dosya numaralı "Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu olan Multipl Sklerozlu Kadın Hastalarda Transkütanöz Tibial Sinir Uyarısı ve Pelvik Taban Kas Egzersizinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasına ait; Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarda Değişiklik Yapılmasına İlişkin Başvuru Formu, Araştırma Protokolü (07.10.2016 tarihli, V.02, Türkçe), Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (07.10.2016 tarihli, V.02, Türkçe), Çalışmada yardımcı araştırmacı olarak belirtilen Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ, Yard. Doç. Dr. Zeliha TÜLEK ile birlikte sorumlu araştırmacı olarak görevlendirilmesi hakkında, kurulumuzun 14/10/2016 tarihli 17 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Yazımızın bir örneğinin çalışma koordinatörüne ve/veya sorumlu araştırıcıya, destekleyiciye ve diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

(2011–KAEK–57)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu olan Multipl Sklerozlu Kadın Hastalarda Transkütanöz Tibial Sinir Uyarısı ve Pelvik Taban Kas Egzersizinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.10.2016	V.02	Türkçe ■ İngilizce □ Diğer □
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.10.2016	V.02	Türkçe ■ İngilizce □ Diğer □
	OLGU RAPOR FORMU	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer □
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer □

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	□	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	□	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	□	
	İLAN	□	
	YILLIK BİLDİRİM	□	
	SONUÇ RAPORU	□	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	□	
	DİĞER:	■	Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarda Değişiklik Yapılmasını İlişkin Başvuru Formu, Çalışmada yardımcı araştırmacı olarak belirtilen Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ, Yard. Doç. Dr. Zeliha TÜLEK ile birlikte sorumlu araştırmacı olarak görevlendirilmesi.

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No:17	Tarih: 14/10/2016
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında görevli **Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ' nün** ve İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesinde görevli **Yard. Doç. Dr. Zeliha TÜLEK 'in** sorumluluğunda Araş. Gör. Cansu POLAT' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma değişiklik dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş ve etik açıdan uygun bulunmuş olup toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	**İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu**
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı	E ■	K □	E □	H ■	E □	H ■	İZİNLİ
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardemcısı)	E □	K ■	E □	H ■	E □	H ■	İZİNLİ
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Ruklye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Pınar SAİP	Tıbbi Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	
Dr. Muhtar ÇOKAR	Deontolog	İstanbul İnsan Kaynağını geliştirme Vakfı	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K □	E □	H ■	E □	H ■	İZİNLİ
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Emekli	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Demir TİRYAKİ	Biyofizik	Emekli	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E □	K ■	E □	H ■	E □	H ■	İZİNLİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU OLAN MS'Lİ KADIN HASTALARDA TRANSKÜTANÖZ TİBİAL SİNİR UYARISI VE PELVİK TABAN KAS EGZERSİZİ EĞİTİMİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%9	%6	%1	%5
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
2	www.noroloji.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.mslidostlar.com İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	<%1
5	www.klinikgelisim.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	cdn.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	docslides.net İnternet Kaynağı	<%1
8	issuu.com	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Cansu	**Soyadı**	POLAT DÜNYA
Doğ.Yeri	Bakırköy	**Doğ.Tar.**	30.06.1990
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	51208114068
Email	cansu.polat@istanbul.edu.tr	**Tel**	5452818917

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İÜC Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği AD, İç Hastalıkları Hemşireliği Doktora Programı	Devam ediyor
Yük.Lis.	İÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği AD, İç Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisans Programı	2013
Lisans	GATA Hemşirelik Yüksekokulu	2011
Lise	Bahçeşehir Atatürk Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
Araştırma Görevlisi	İÜC Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	2015-2018
Nöroloji/Kardiyoloji Servisi Hemşiresi	GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi	2011-2015

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi	-	77,5

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	73,64767	69,86048	57,42895

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office (World, excel, power point)	İyi
SPSS	Orta

Uluslararası ve Ulusal Dergilerde Yayımlanan Yayınlar

Tülek, Z., Polat, C., Kürtüncü, M., & Eraksoy, M. (2017). Validity and Reliability of the Turkish Version of the Multiple Sclerosis-Related Symptom Checklist. *Archives of Neuropsychiatry, 54*(4), 328.

Polat, C., Tülek, Z., Kürtüncü, M., & Eraksoy, M. (2017). Validity and Reliability Of the Turkish Version of the Monitoring My Multiple Sclerosis Scale. *Archives of Neuropsychiatry, 54*(2), 131.

Tulek, Z., Polat, C., Ozkan, I., Theofanidis, D., & Togrol, R. E. (2016). Validity and Reliability of the Turkish Version of the Pressure Ulcer Prevention Knowledge Assessment İnstrument. *Journal of tissue viability*, *25*(4), 201-208.

Ozkan, I., Polat, C., & Demir, S. (2016). Guillain Barre Sendromlu Hastanın Yönetiminde Hemşirenin Rolü: Olgu Sunumu. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 13*(3), 174-179.

Polat, C., & Enç, N. (2015). Kalp Kapak Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. *Türk Kardiyol Dern Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, *6*(9), 42-57.

Polat, C., Kırkaya, Z., & Enç, N. (2015). Miyo-Perikarditte Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu. *Türk Kardiyol Dern Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi, 6*(10), 129-137.

Polat, C., & Enç, N. (2015). 2. Erişkinlerde Konjenital Kalp Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. *Türk Kardiyol Dern Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi, 6*(11), 138-150.

Kitap bölümleri

Can, G., Polat, C. (2015). Yorgunluk. Can, G. (Ed), Onkoloji Hemsireliginde Kanıttan Uygulamaya Konsensus 2014 içinde, (ss. 107-121), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, ISBN:978-605-335-138-2.

Polat Dünya, C., Türen, S., Enç N. (2019). Kalp Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı: Kalp Kapak Hastalıkları. Enç, N. (Ed), *Kardiyovasküler Hemşirelik* içinde, (s.155-168), 1. Baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, ISBN:9786053354574.

Polat Dünya, C., Türen, S., Enç, N. (2019). Erişkinde Konjenital Kalp Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Enç, N. (Ed), *Kardiyovasküler Hemşirelik* içinde, (s.219-234), 1. Baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, ISBN:9786053354574.

Polat Dünya, C., Türen, S., Enç, N. (2019). Kardiyovasüler Sistem ve Gebelik. Enç, N. (Ed), *Kardiyovasküler Hemşirelik* içinde, (s.263-285), 1. Baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, ISBN:9786053354574.

Uluslararası ve Ulusal Bildiriler

Tülek, Z., Polat, C., Çiftçioğlu, R.R., & Dereci, H. (2013, 28-31 May). Adherence to oral anticoagulant treatment in stroke patients. ESC (European Stroke Conference), London (IU BAP UDP destegi ile) (Poster bildiri).

Tulek, Z., Polat, C., Kurtuncu, & M., Eraksoy, M. (2014, 31May-3June). Validity and reliability of the turkish version of multiple sclerosis related symptom scale, EFNS Congress (European Federation of Neurological Societies), Istanbul (Poster bildiri).

Polat, C., Tulek, Z., Kurtuncu, M., & Eraksoy, M. (2014, June 3-4). Validity and reliability of the turkish version of the monitoring my multiple sclerosis scale. EFNS-ENS Joint Congress of European Neurology, İstanbul (Poster bildiri).

Polat, C., Baykal, D., Yeni, K., Demir, S., Tülek, Z., & Toğrol, R.E. (2015, 27 Kasım-2 Aralık). Multipl sklerozlu hastalarda kişilik özellikleri, anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi: Ön çalışma. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya (Sözel bildiri).

Demir, S., Toğrol, R.E., & Polat, C. (2015, 27 Kasım-2 Aralık). Multipl sklerozlu hastalarda psödobulber etkilenim sıklığı. 51.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya (Poster bildiri).

Polat, C., Ozkan, I., Tulek, Z., & Togrol, R.E. (2015, May 13-16). Validity and reliability of the turkish version of the pressure ulcer prevention knowledge assesment instrument. 10th Quadrennial Congress of the EANN (European Association of Neuroscience Nursing), Belgrade, Serbia (Poster bildiri).

Polat, C., Tülek, Z., &Kürtüncü, M. (2017, 24-30 Kasım). Alt üriner sistem disfonksiyonu olan multipl sklerozlu hastalarda pelvik taban kas egzersizi, 53.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya (Poster bildiri).

Polat, C., Haslam, C., Tülek, Z., Kürtüncü, M., Pakzad, M., & Panicker, J. (2018, 16-19 June). Pilot study evaluating the effects of percutaneous tibial nerve stimulation on sexual symptoms in neurological patients reporting overactive bladder, 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal (Sözel bildiri).

Polat, C., Tülek, Z., Kürtüncü, M. Gündüz, T, & Eraksoy, M. (2018,16-19 June). Relation between EDSS bladder functional system score and clinical features in multiple sclerosis, 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal (Poster bildiri).

Polat, C., Tülek, Z., Brunskill, K., Haslam, C.,Uchiyama, T., & Panicker, J (2018, 16 - 18 Agust). A systematic review of sexual problems in women with multiple sclerosis: Patterns of dysfunction and management options, ICS 2018, USA, Philadelphia (Sözel bildiri).

Polat, C., Tülek, Z., Kürtüncü, M. Gündüz, T, Panicker, J., & Eraksoy, M. (2018, 28-31 Agust) Pilot study evaluating the effects of transcutaneous tibial nerve stimulation on urinary symptoms in female patients with multiple sclerosis reporting overactive bladder. ICS 2018, USA. Philadelphia (E-poster discussion).

Polat, C., Özkan, İ., Tülek, Z., &Toğrol, R.E. (2018, 17 -20 October). Nurses' knowledge and attitude on pressure ulcer, 11th World Stroke Congress, Canada (Poster bildiri).

Incekara, H., Cavusoglu, A., Acun, A., Yeni, K., Polat, C., & Tülek, Z. (2018, 17 -20 October). Frequency of pressure ulcers in stroke unit: A retrospective Study. 11th World Stroke Congress, Canada (Poster bildiri)

Polat Dünya, C., Vızvız, G.Y., Tülek, Z., Kürtüncü, M., Gündüz, T., & Eraksoy, M. (2019, 19-22 March). Validity of the Turkish Version of the Actionable 8-item Screening Questionnaire for Neurogenic Bladder Overactivity in Multiple Sclerosis, 11th EANN (European Association of Neuroscience Nurses) Qudarennial Congress and SBNS Spring Meeting, Manchester, UK (Sözel bildiri).

Polat, C. (2018, 30 Kasım -1Aralık) Multipl Skleroz yaşam kalitesi ve ölçümü. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya (Konuşmacı).