



T.C.

Kirsehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

**AŞIRI AKTİF MESANE SEMPTOMLARI OLAN  
HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN  
SIKLIĞI, BU HASTALARDA D VİTAMİNİ  
DESTEĞİNİN TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**MAHMUT TUNÇEZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Erol ERŞEKERCİ**

**KIRŞEHİR – NİSAN/2023**



T.C.  
Kirsehir Ahi Evran Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**AŞIRI AKTİF MESANE SEMPTOMLARI OLAN  
HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN  
SIKLIĞI, BU HASTALARDA D VİTAMİNİ  
DESTEĞİNİN TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**MAHMUT TUNÇEZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Erol ERŞEKERCİ**

**KIRŞEHİR – NİSAN/2023**

14.04.2023

## Tez Değerlendirme Jüri Raporu

Dr.Mahmut Tunçez'in "Aşırı Aktif Mesane Semptomları Olan Hastalarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı, Bu Hastalarda D Vitamini Desteğinin Tedavideki Etkinliğinin Değerlendirilmesi" adlı çalışması, 14.04.2023 tarihinde aşğıdaki jüri tarafından Üroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak değerlendirilmiş ve başarılı kabul edilmiştir.

### Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Erol Erşekerci

Üroloji Anabilim Dalı (Tez Danışmanı)

Doç.Dr.M. Şahin Bağbancı

Üroloji Anabilim Dalı

Doç.Dr. Mümtaz Dadalı

Üroloji Anabilim Dalı

Doç.Dr. Recai Dağlı

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Serdar Şahin

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sürecinde tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşan, cerrahi nosyon kazanmamda emeği olan tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Erol ERŞEKERCİ'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığımın ilk gününden bugüne kadar mesleği sevmem, öğrenmem ve uygulamamda bana katkı sağlayan, bilgi ve deneyimleri her zaman yoluma ışık tutacak olan değerli hocam kıymetli abim Doç.Dr. Muhammet Şahin BAĞBANCI 'ya;

Eğitim sürecim boyunca bir hoca tecrübesi ve bir abi şefkatiyle hep yanımda hissettiğim Doç.Dr. Mümtaz Dadalı 'ya;

Kendilerinden hekimlik mesleğine ve hayata dair çok şey öğrendiğim emekli olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M.Levent EMİR ve Prof. Dr. Ayhan KARABULUT'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinde gece gündüz birlikte çalıştığımız, başta abim Opr. Dr. R.Samet ÇETİNKAYA olmak üzere Dr. R.Mert ÇİFTÇİ'ye, Dr. Alper DAĞISTAN'a, Dr. Batuhan CİNGÖZ'e ve daha ismini sayamayacağım, birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar her kararında arkamda duran, ilerlemem konusunda destekleyen, kendimi her zaman şanslı hissettiren sevgili aileme, zorlu asistanlık sürecinde bana her zaman destek olan, hayat yolunda elele yürüdüğüm kıymetli eşim Hacer TUNÇEZ'e ve yaşam kaynağım, her şeyim, biricik oğlum Yusuf TUNÇEZ'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2023

Mahmut TUNÇEZ

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR .....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT .....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Anatomi ve Fizyoloji .....	4
2.1.1. Mesane Anatomisi.....	4
2.1.2. Mesane İnnervasyonu.....	7
2.1.3. İşeme Fizyolojisi .....	9
2.2. Aşırı Aktif Mesane .....	12
2.2.1. Tanım .....	12
2.2.2. Epidemiyoloji.....	12
2.2.3. Etyoloji- Risk Faktörleri .....	13
2.2.4. Patofizyoloji .....	14
2.2.5. Tanı ve Değerlendirme.....	16
2.2.6. Tedavi.....	21

2.3. D Vitamini.....	32
2.3.1. Genel Bilgiler .....	32
2.3.2. Biyosentez, Metabolizma ve Taşınması.....	33
2.3.3. Etki Mekanizması ve Düzenlenmesi .....	33
2.3.4. Katabolizma .....	34
2.3.5. Fizyolojik Etkileri .....	34
2.3.6. D Vitamini Yetersizliği ve Eksikliği.....	35
2.3.7. D Vitamini Tedavisi.....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>37</b>
3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Yapılışı .....	37
3.2. Yöntem.....	38
3.2.1. İstatiksel Yöntemler .....	38
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>39</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>60</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>61</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>71</b>
EK-1: Olgu Rapor Formu .....	71
EK-2: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu.....	72

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1</b> Mesane Reseptörleri.....	8
<b>Tablo 2</b> Tedavi Seçenekleri .....	22
<b>Tablo 3</b> 25- hidroksi vitamin D düzeyleri .....	36
<b>Tablo 4</b> Hasta D vitamini seviyesine göre gruplandırma .....	39
<b>Tablo 5</b> Demografik verilerin dağılımı .....	39
<b>Tablo 6</b> D vitamini seviyesine göre demografik verilerin dağılımı .....	40
<b>Tablo 7</b> D vitamini seviyesine göre sigara kullanımı.....	40
<b>Tablo 8</b> D vitamini seviyesine göre ayrılan iki grupta demografik değişkenlerin istatistiksel analizi .....	41
<b>Tablo 9</b> D vitamini seviyesine göre ayrılan iki grup arasında boy istatistiksel analizi .....	41
<b>Tablo 10</b> Tüm örnekleme veri değişimlerin analizi .....	41
<b>Tablo 11</b> D vitamini düşük olan grupta tedavi öncesi ve sonrası verilerin dağılımı. ....	42
<b>Tablo 12</b> D vitamini düşük olan grupta değişim farklarının analizi.....	42
<b>Tablo 13</b> D vitamini düşük olan grupta D vitamini değişiminin istatistiksel analizi .....	42
<b>Tablo 14</b> D vitamini düşük olan grupta IQoL skoru değişiminin istatistiksel analizi.....	43
<b>Tablo 15</b> D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 anketi değişiminin istatistiksel analizi .....	43
<b>Tablo 16</b> D vitamini düşük grupta takviye öncesi bağımlı değişkenler ile korelasyon analizi .....	43
<b>Tablo 17</b> Yaş değişkeni sabit alınarak yapılan korelasyon analizi.....	44
<b>Tablo 18</b> Boy değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi.....	45

<b>Tablo 19</b> Kilo değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi .....	45
<b>Tablo 20</b> Doğum sayısı değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi .....	46
<b>Tablo 21</b> Sigara değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi .....	46
<b>Tablo 22</b> Medeni durum değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi.....	47
<b>Tablo 23</b> Takviye sonrası değişkenler ile parametreler arasında korelasyon analizi	47
<b>Tablo 24</b> D vitamini normal grupta çalışma öncesi ve sonrası veri dağılımı.....	48
<b>Tablo 25</b> D vitamini normal olan grupta değişim farklarının istatistiksel analizi....	48
<b>Tablo 26</b> D vitamini normal grupta D vitamini seviyesi değişiminin istatistiksel analizi .....	48
<b>Tablo 27</b> D vitamini normal grupta I-QoL veri değişiminin istatistiksel analizi .....	49
<b>Tablo 28</b> D vitamini normal grupta OAB-V8 anket sonuçları değişiminin istatistiksel analizi .....	49
<b>Tablo 29</b> Tedavi Öncesi Gruplardaki Parametrelerin İstatistiksel Dağılımı .....	49
<b>Tablo 30</b> Tedavi Sonrası Gruplardaki Parametrelerin İstatistiksel Dağılımı .....	50
<b>Tablo 31</b> Her iki grup arasında D vitamini değişimlerinin istatistiksel analizi.....	50
<b>Tablo 32</b> Her iki grup arasında I-QoL değişimlerinin istatistiksel analizi .....	50
<b>Tablo 33</b> Her iki grup arasında OAB-V8 değişimlerinin istatistiksel analizi .....	50
<b>Tablo 34</b> Her iki grup içinde değişimlerin karşılaştırmalı istatistiksel analizi.....	51



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Mesane anatomisi .....	5
Şekil 2 Mesane İnnervasyonu .....	8
Şekil 3 Mesane Reseptör Dağılımı .....	9
Şekil 4 I-QOL anketi.....	20
Şekil 5 OAB-V8 formu.....	21



## **KISALTMALAR**

**AAM:** Aşırı Aktif Mesane

**ICS:** International Continence Society

**EPIC:** EPidemiology of İnContinence

**VDR:** Vitamin D reseptörü

**Ca:** Kalsiyum

**DAA:** Detrusor Aşırı Aktivitesi

**VKİ:** Vücut-Kitle İndeksi

**EAU:** European Association of Urology

**AUA:** American Urological Association

**SUFU:** Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction

**TAK:** Temiz Aralıklı Kateterizasyon

**OAB-V8:** Overactive Bladder questionnaire

**I-QOL:** İnternational Quality of Life

**PTKE:** Pelvik Taban Kas Eğitimi

**PTNS:** Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu

**BT:** Botulinum Toksin

**SNS:** Sakral Sinir Stimülasyonu

**AS:** Augmentasyon Sistoplasti

**25- OHD:** 25- hidroksi vitamin D

**1,25- OHD:** 1,25- hidroksi vitamin D

**RANKL:** Vitamin D Reseptör Aktivatör Nüklear faktör Kappa- B Ligand

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**SS:** Standart Sapma

**n:** Hasta Sayısı



## ÖZET

### TIPTA UZMANLIK TEZİ

#### AŞIRI AKTİF MESANE SEMPTOMLARI OLAN HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN SIKLIĞI, BU HASTALARDA D VİTAMİNİ DESTEĞİNİN TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MAHMUT TUNÇEZ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Erol ERŞEKERCİ

**Amaç:** Aşırı Aktif Mesane (AAM) semptomları olan hastalarda D vitamini eksikliği sıklığını tespit ederek bu grup hastalara D vitamini desteği sonrasında AAM semptomlarındaki düzelme oranlarında artış olup olmadığını araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Kırşehir Eğitim ve Araştırma hastanesi üroloji polikliniğine AAM semptomları ile ilk kez başvuran premenopozal kadın hastalar incelendi. Bu hastalara AAM sorgulama formu (OAB-V8) ve üriner inkontinans yaşam kalitesi ölçeği (I-QOL) formları dolduruldu. Çalışmaya OAB-V8 skoru  $\geq 8$  olan hastalar dahil edildi. Bu hastalara uygun şekilde antikolinergik tedavi başlandı. Ayrıca bu hastaların D vitamini seviyesine bakıldı. Ölçülen 25-OH D  $<30$  ng/ml olan hastalara D vitamini tedavisi verildi. D vitamini 8 hafta boyunca 50.000 ünite/hafta olarak verildi. 8. hafta sonunda hastaların tekrar D vitamini seviyelerine bakıldı ve OAB-V8 ile I-QOL formları dolduruldu. Hastaların D vitamini seviyelerindeki yükselme ve bu formlardan elde edilen semptomlarındaki iyileşmeler karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Yapılan istatistiksel analiz sonucunda AAM semptomları gösteren hastalarda D vitamini yetersizliğinin daha sık (%86,7) görüldüğü bulunmuştur. D vitamini yetersizliği olup D vitamini takviyesi verilen grup 8. haftanın sonunda OAB-V8 ile I-QOL sorgulama formlarından elde edilen sonuçlara göre D vitamini takviyesi almayan gruptan daha fazla iyileşme göstermiştir. Bu iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ( $p=0,640$  ve  $p=0,421$ )

**Sonuç:** D vitamini yetersizliği AAM semptomu gösteren kadın hastalarda çok sık görüldüğü bulunmuştur. D vitamini, özellikle D vitamini eksikliği olan kadınlarda, antimuskarinik ajanlarla birlikte kullanıldığında semptomları azaltabilir. Düşük D vitamini seviyeleri olan AAM hastalarının asıl tedavi yanında D vitamini takviyesi de alması gerekebileceği ve bu yönde daha çok çalışmanın literatüre kazandırılması gerektiğine inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Aşırı Aktif Mesane, D vitamini, Premenopozal, Tolterodin, OAB-V8, I-QOL



## ABSTRACT

### THESIS IN SPECIALIZATION IN MEDICINE

#### THE FREQUENCY OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER SYMPTOMS, EVALUATION OF THE EFFICACY OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN THESE PATIENTS

MAHMUT TUNÇEZ

Kırşehir Ahi Evran University

Faculty of Medicine

Department of Urology

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Erol ERŞEKERCİ

**Objective:** To determine the frequency of vitamin D deficiency in patients with overactive bladder (OAB) symptoms and to investigate whether there is an increase in the rate of improvement in OAB symptoms after vitamin D supplementation in this group of patients.

**Materials and Methods:** Premenopausal female patients who applied to the urology outpatient clinic of Kırşehir Training and Research Hospital for the first time with symptoms of OAB were investigated. OAB questionnaire (OAB-V8) and urinary incontinence quality of life scale (I-QOL) forms were filled in these patients. Patients with an OAB-V8 score  $\geq 8$  were included in the study. Anticholinergic treatment was started appropriately for these patients. In addition, the vitamin D levels of these patients were checked. Patients with measured 25-OH D  $< 30$  ng/ml were given vitamin D treatment. Vitamin D was given at 50,000 units/week for 8 weeks. At the end of eighth week, the patients' vitamin D levels were checked again and OAB-V8 and I-QOL forms were filled. The elevation of patients' vitamin D levels and the improvement in their symptoms obtained from the OAB-V8 and I-QOL forms were compared.

**Results:** As a result of the statistical analysis, it was found that vitamin D deficiency was more common (86.7%) in patients with symptoms of OAB. According to the results of OAB-V8 and I-QOL forms, it showed more improvement than the group that did not take vitamin D supplements. When these two groups were compared statistically, no significant result was obtained ( $p=0.640$  and  $p=0.421$ ).

**Conclusion:** Vitamin D deficiency was found to be very common in female patients with OAB symptoms. Vitamin D may reduce symptoms when used with antimuscarinic agents, especially in vitamin D deficient women. We believe that OAB patients with low vitamin D levels may need to take vitamin D supplements in addition to the main treatment, and more studies in this direction should be brought to the literature.

**Keywords:** Overactive Bladder, Vitamin D, Premenopausal, Tolterodine, OAB-V8, I-QOL



## 1. GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society – ICS) tanımlamasına göre; altta yatan bir etyolojik başka bir (enfeksiyon vb.) neden olmadan, işeme sıklığı (pollaküri) ve genellikle gece idrara çıkmanın (noktürinin) eşlik ettiği, acil sıkışma hissi ile birlikte kişide bazen idrar kaçırmaya neden olabilen yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır (1). AAM semptomları genel prevalansının %11,8 (erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %12,8) olduğunu gösterilmiştir (2). Sadece üreme çağındaki kadınları içeren başka bir çalışmada AAM prevalansını %20,7 olarak tespit edilmiştir (3). Aşırı aktif mesane kesin neden ya da nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Altta yatan birçok neden araştırmış ancak bu nedenlerin hiçbiri tam olarak ispatlanamamıştır (4). Altta yatan patofizyolojik nedenlerden biri de istem dışı detrüör kasılmalarının ortaya çıkabilmesi için düz kasta bazı değişikliklerin olması gerektiğini ileri süren miyojenik ya da kas ile ilişkili teoridir. Detrüör kasının herhangi bir kısmında ortaya çıkan bölgesel bir kasılma mesane duvarı boyunca yayılarak tüm mesanede koordine miyojenik kasılmalara yol açacaktır. Ayrıca, detrusor aşırı aktivitesi de, kas hücreleri arasında birbirine çok yakın bağlantılar ve ara bağlantıların sayısında artış gibi, kasılmanın detrüör kası boyunca normalde olduğundan daha geniş bir oranda yayılmasını kolaylaştırabilecek tipik değişiklikler gözlenir (5).

AAM, kişilerde yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen, kişinin günlük aktivitelerini ve sosyal işlevlerini kısıtlayan, hastalar tarafından çoğunlukla önemsemeyip bazı durumlarda da çekingenlik nedeniyle tedaviye başvurulmayan, kronik bir rahatsızlıktır (6). AAM tanısında ilk amaç, karakteristik semptom ve bulguları belirlemek ve bu semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkları dışlamaktır (4). Değerlendirmelerin daha doğru yapılabilmesi için de çeşitli anketler, sorgulama formları oluşturulmuştur. Sorgulama formları arasında bilimsel olarak geçerliliği kanıtlanmış olanlar özellikle AAM klinik çalışmalarında kullanılmaktadır (7). AAM semptomlarının hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri de farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. EPIC çalışmasında, AAM hastalarının anlamlı olarak daha yüksek seviye depresyon ve işsizlik sorunları olmasının yanında, cinsel



yaşamdaki problemleri de daha yoğun yaşadıkları gösterilmiştir. Bir diğer önemli sorun da bu hastaların yakınmalarına rağmen hekime başvurma oranlarının beklenenden düşük kalmasıdır. AAM semptomları olan nüfusun % 6'sından daha azı semptomları için bir ilaç aldığını bildirmektedir (8).

AAM tedavisinde davranışsal tedavi, farmakolojik tedavi, minimal invaziv prosedürler ve diğer cerrahi seçenekleri gibi birçok yöntem uygulanmakla birlikte medikal tedavide ana ilaç grubunu antimuskarinik ajanlar oluşturmaktadır. Antimuskarinik ilaçlar, mesane detrusor kaslarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek, aktive olmuş parasempatik sinirlerden salınan asetilkolinin bu reseptörleri stimüle etmesini önleyerek işlev görür. Antikolinergik ajanlar, postganglionik reseptörler alanlarını kompetitif inhibe ederek detrusor kontraksiyonlarını baskırlar. Bu ajanlar etkinliklerini özellikle mesanenin dolum fazında gösterip, sıkışmayı azaltırlar, mesane kapasitesini arttırarak gösterirler (9). Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda antimuskarinik ajanların %50-60 oranında şikayetlerde iyileşme sağladığı görülmüştür (10). Antimuskarinik ilaçlara bağlı ağızda kuruluk, konstipasyon, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, ishal, bulanık görme, sersemlik, bilinç bulanıklığı, uykusuzluk, yorgunluk, terleme, idrar retansiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler içerisinde en sık ağız kuruluğu ve kaşıntı görülmektedir (11). Literatürde bu yan etkiler nedeni ile %20'lerde ilaç bırakma oranı bildirilirken, %40 oranında da tedavi etkinliğinin az olması nedeniyle ilaç bırakma bildirilmiştir (12). Son yıllarda özellikle etkinliği arttırmada kullanılabilirliği arttırmak üzerine çalışmalar yapılmıştır.

D vitamini eksikliğinin araştırıldığı bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %24, Kanada'da %37 ve Avrupa kıtasında ise %40 olarak saptanmıştır (13). 2019 yılında Türkiye'de 2007 sağlıklı erişkinin retrospektif incelendiği bir çalışmada D vitamini eksikliği oranı %67,9 olarak saptanmıştır(14). D vitamini etkileri, kalsitriolün vitamin D reseptörü (VDR) ile etkileşimiyle ortaya çıkar. Çizgili kas maturasyonu için gereklidir. Myeloblastlar VDR eksprese ederler. Buradaki bozulmada kas fonksiyonlarında aksaklık meydana gelir (15).

Mesanenin düz kas hücreleri elektriksel olarak uyarılabilir. Aksiyon potansiyelinin başlamasının , hücre dışı kalsiyumun sitozole akışını düzenleyen birincil moleküler ağ geçidi olan L-tipi Ca kanallarının aktivitesinden kaynaklandığı iyi bilinmektedir (16). 1,25(OH)2D3'ün, L-tipi Ca kanalları yoluyla kalsiyum akışının modülasyonu yoluyla hücre

uyarılabilirliği üzerindeki etkileri , nöronal ve kemik dahil olmak üzere çeşitli hücre sistemlerinde tarif edilmiştir (17). D vitamini reseptörleri mesane detrusor ve çizgili kasta da bulunur. D vitamini reseptörleri özellikle kalsiyum üzerinden kas yapılarının düzenler. L-tipi Ca kanallarının açılmasını ve fonksiyonel aktivitesini düzenleyen D vitamini mesane farmakolojisi de VDR ligasyonu için yeni fırsatlar oluşturabilir (18,19). D vitamini ve analoglarının kalsiyum kanalları üzerinden düz kasları gevşettiği gösterilmiştir (20).

Literatür tarandığında D vitamini yetersizliği ile AAM semptomlarının görülme sıklığı arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (21–23). Bu çalışmalar bize D Vitamini yetersizliğinin etyolojisinde rol oynayabileceğini ve D Vitamini yetersizliğini düzeltmenin AAM semptomlarını iyileştirebileceğini düşündürmektedir. D vitamininin kas kasılmasının düzenleyip istemsiz aciliyet hislerini azaltarak AAM semptomlarını azalttığı görülmüştür (21). Bazı çalışmalarda D vitamini takviyesi AAM semptomları iyileşmesi arasında ilişki bulamamıştır (24). Bununla birlikte bazı çalışmalar, D vitamini tedavisinin düşük D vitamini seviyesinde AAM semptomlarını iyileştirdiğine dair çelişkili sonuçlar da göstermiştir (25).

Biz de bu çalışmada AAM semptomu gösteren premenopozal kadınlarda D Vitamini yetersizliğinin sıklığını ve bu yetersizliği tedavi etmenin semptomlara faydası olup olmadığını araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anatomi ve Fizyoloji

#### 2.1.1. Mesane Anatomisi

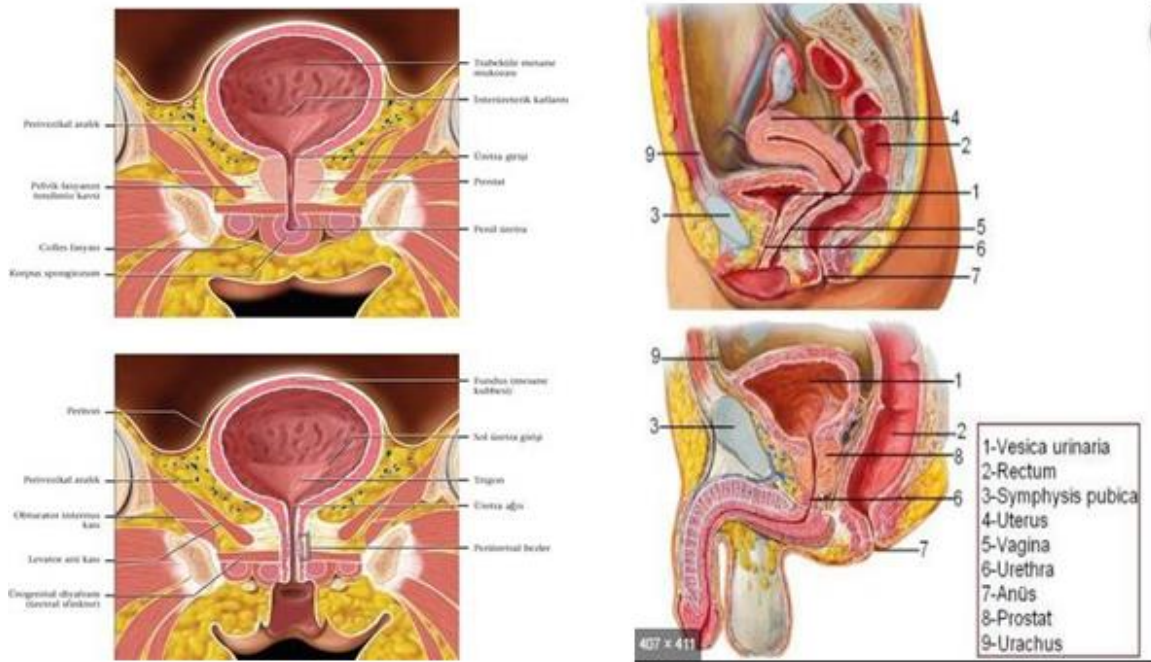
Mesane lümenli, iç yüzeyi muköz membranla kaplı, duvarını detrusör adı verilen düz kasların oluşturduğu, dış yüzeyini periton serozası ve kısmen fasyaların örttüğü bir organdır. Mesane gövdesi üreteral orifisler ve trigonun üstünde kalan kısım olup, mesane tabanı ise üreter ofislerinin, trigonun, üreterovezikal bileşkenin bulunduğu kısımdır (16).

Ayrıca mesane, idrarın depolanmasını ve boşaltılmasını sağlayan bir organdır. Erişkinde mesane boş iken pelvis minörde bulunur. Boş mesanenin dört adet yüzeyi vardır; urakus ile ilişkili olan apeksin oluşturduğu superior yüzey, iki adet inferolateral yüzey ve en alt noktada mesane boynunu oluşturan posteroinferior yüzey. Mesanenin superior yüzeyi peritonla kaplıdır. Ön tarafta periton ön karın duvarına doğru yayılır. Mesane dolduğunda kapasitesi yaklaşık 500 cc'ye ulaşır ve ovoid şeklini alır. Mesane dolduğu zaman öne ve yukarıya doğru büyüyerek üst sınırı umbilicus seviyesine kadar ulaşabilir. Anteroinferior ve lateralde mesane retropubik ve perivezikal yağ ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvardan ayrılmıştır. Mesane tabanı seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve terminal üreter ile komşudur. Mesane boynu ise prostat devamlılığıyla pelvik fasyaya sıkı bir şekilde fiskebilir (26).

Kadında mesanenin superior yüzeyindeki periton vezikouterin poşu oluşturmak üzere uterusun üzerine atlar ve arkaya doğru devam edip rektouterin poşu oluşturur. Vajina ve uterus mesane ile rektum arasında bulunur. Mesane tabanı ve üretra anterior vaginal duvara yaslanmış haldedir. (Şekil 1) (27).

Mesane; içte mukoza, ortada muskuler tabaka ve dışta seroza olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Temel görevi idrar depolamak olan mesanenin muskuler tabakası esas fonksiyonel tabaka olan detrusor kasını oluşturmaktadır. Detrusor kasını oluşturan düz kaslar dışta longitudinal, ortada sirküler ve içte longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşur ve birçok yöne dağılırlar. Bu üç kas tabakasının lifleri mesane boynuna doğru internal sfinkteri oluştururlar (28).

Mesanenin ana arterleri; a. iliaca interna nın dalları olan a. vesicalis superior ve a. vesicalis inferiorlardır. Ayrıca a. obturatoria ve a. glutea inferior dan da ince dallar alır. Kadınlarda, bu damarlara ilaveten a. vaginalis ve a. uterina da mesanenin kanlanmasına ince dallar ile katılır. Mesanenin venleri, mesanenin çevresinde özellikle boynunda gelişmiş bir venöz ağ olan plexus venosus vesicalis i oluşturur. Erkeklerde plexus v. prostaticum, kadında plexus v. vaginalis ile bağlantılı olan bu plexus, erkeklerde v. dorsalis penis ile kadınlarda v. dorsalis clitoris ile bağlantı yapar. En sonunda mesanenin arterleri ile komşuluk yaparak v.vesicalis superior ve v.vesicalis inferior ile v.iliaca internaya drene olurlar (27).



Şekil 1 Mesane anatomisi

### 2.1.1.1. Mesane Mukozası

Ürotelyum, bazal, ara ve apikal olmak üzere 3 farklı hücre katmandan oluşmaktadır. Ürotelyumun bariyer fonksiyonu bazal, lateral ve apikal bariyerler ile sağlanır. Apikal bariyer üroplakinlerden oluşurken, lateral bariyer zayıf ve sıkı bağlantılardan, bazal bariyer ise kaderin, klaudin ve laminin gibi proteinlerden oluşur. Apikal bariyer aynı zamanda derin ve glikozaminoglikan (GAG) katmanı da denilen yüzeyel katmanlardan da oluşur. GAG katmanı, glikoprotein ve proteoglikanların olduğu kalın bir mukus tabakasından oluşup, ürotelyal hücre yüzeylerinde bulunur. Bu katmanın ana bileşenleri olan hyaluronik asit ve kondroitin sülfat idrar bariyeri oluşturmak ve bakteriyel koruma mekanizmasından sorumludur. Bu katmanın disfonksiyonu; reseptörlerin, interstisyel hücrelerin, A-delta ve C

lifleri gibi nöral düzenleyicilerin bulunduğu, mesanenin daha derin katmanlarına olan geçirgenlikte artışa neden olur (29).

### 2.1.1.2. Mesane Düz Kası

Mesane duvarındaki düz kas hücreleri merkezi çekirdekleri olan küçük, iğsi, çapı en fazla 5-6 mikrometre olan hücrelerdir. Düz kasın kendine özgü fizyolojik özellikleri vardır. Her düz kas hücresinin kendi çekirdeği vardır. Mikroskop altında sitoplazmik çizgilenme görülmez, fakat düz kas da çizgili ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miyozin içerir. Ek olarak, bağ dokusu ve komşu düz kas hücrelerinin kasılması sırasında oluşacak gücün iletimine yardım edecek intermediate filamentler bulunur. Düz kasta Z çizgisi olmasa da, benzer görevi yapan tüm sitoplazmaya dağılmış olarak bulunan ince ve orta boy filamentlerin yapışmasını sağlayan yoğun cisimler vardır (30).

Aynı zamanda mesane düz kasının morfolojisi çizgili kaslardan farklılık gösterir. Çizgili kaslarda majör kontraktıl protein miyozin iken, düz kaslarda ise aktindir. Kasılma bu iki proteinin etkileşimi ile olur. Detrüsör düz kasının kasılmasında asetilkolin M3 muskarinik reseptörlere bağlanır ve G protein üzerinden fosfolipaz C'yi aktive eder. Fosfolipazın uyarılması, inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) üretilmesini sağlar. IP3, IP3 reseptörleri üzerinden sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca) salınmasına sebep olur. Hücre içindeki serbest Ca artışı, voltaj sensitif kanallar veya hücre içi Ca depolarından Ca'un serbest etmesiyle meydana gelir. Hücre içi Ca depolarından Ca'un serbestleşmesini IP3, siklik AMP (cAMP) ve siklik guanozin trifosfat (cGTP) gibi ikincil haberciler ile gerçekleştirmektedir (31).

Hücre içinde serbestleşen Ca kalmodulin adlı proteine bağlanır. "Ca+ kalmodulin kompleksi" miyozin hafif zincir fosforilasyonunu katalize eden miyozin hafif zincir kinazı aktive eder. Serbest kalan miyozin başı üzerinde aktin kaydırılarak, aktinin bağlı olduğu iki uç plazmalemma bağlantı noktası ve sitoplazmik yoğun cisimler birbirine doğru yaklaşır, böylece hücre kasılmış olur. Ca seviyesi düştüğünde miyozinin hafif zincir başı enzimatik olarak defosforile olur ve kas gevşer (32).

### 2.1.2. Mesane İnnervasyonu

Alt üriner sistemin innervasyonunu, mesane üretral sfinkter koordinasyonu ve entegrasyonunun sakral parasempatik (pelvik), torakolomber sempatik (hipogastrik) ve sakral somatik (pudental) sinir sistemlerinin kompleks ilişkisi ile sağlanır (33).

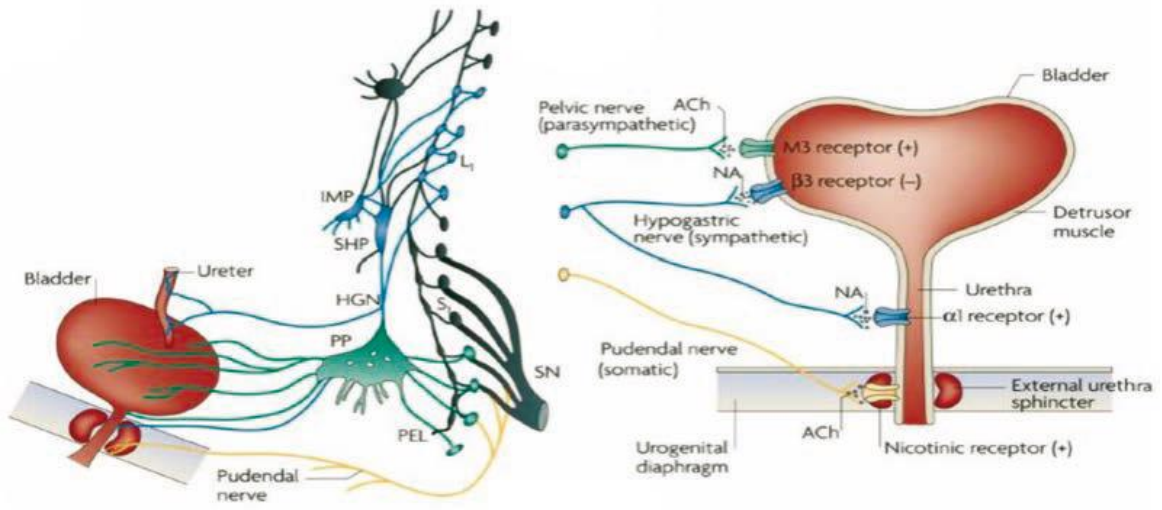
Mesanenin dolması ve boşalması temel olarak otonom innervasyon ile gerçekleşmektedir. Mesanenin otonom inervasyonu pelvik ve hipogastrik sinirlerle sağlanmaktadır. Bu nöronlar ayrıca motor ve duyu innervasyonu da içermektedir. Parasempatik efferent lifler sakral 2-4 spinal segmentlerden köken alır. Pelvik sinir içinde mesaneye ulaşır ve kolinerjik reseptörler üzerinden mesanede kasılmayı sağlar. Sempatik lifler ise torakal 10 ile lomber 2 arasındaki spinal segmentlerden çıkar. Hipogastrik sinir içinde mesane ve üretradaki  $\alpha$  reseptörler ile üretral kasları, mesane boynu ve iç sfinkteri kasarken,  $\beta$  adrenerjik reseptörler aracılığıyla detrusor kasını gevşeterek idrarın depolanmasını sağlar (34).

Sempatik sistem, mesanenin dolumu sırasında üretral basıncın artmasını ve mesanenin idrar dolduğu halde basıncı koruyacak şekilde detrusör gevşemesini sağlamaktadır. Mesanenin dolması ile bir süre sonra mesane duvarı gerilmeye başlamakta, gerilme sonucunda duyu parasempatik afferent lifler yoluyla spinal korda iletilmektedir. Spinal korddan ise parasempatik efferent yol ile detrusor kas uyarılmakta ve miksiyon başlamaktadır. Yani mesane dolum fonksiyonu sempatik innervasyon ile, boşaltım fonksiyonu ise parasempatik innervasyon ile kontrol edilmektedir (35).

Üretral sfinkterin ve bazı perineal kasların somatik innervasyonu S2-S4 seviyesinde ön boynuzunda Onuf çekirdeği olarak bilinen bir bölge olan sakral spinal korda yerleşmiş motor nöronlardan köken alır. Pudental sinir dış üretral sfinkterin kasılmasını sağlar. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolini kullanırlar. Somatik efferent yolun sinir sisteminin olgunlaşması ile birlikte işemenin istemli hale gelmesinde büyük öneme sahiptir. İşeme pudental sinir uyarısı ile baskılanabildiği gibi, pelvis tabanı gevşeterek az miktarda mesane içi idrar hacminde bile başlatılabilir (Şekil 2) (36).

Santral sinir sistemi, yukarıda anlatılan refleks arkını inhibisyon ve uyarma yoluyla kontrol etmeye çalışır. En çok da inhibisyon yoluyla etki eder. Kişi için şartlar uygun olduğunda inhibisyon ortadan kalkar. İstemli şekilde pelvik kas relaksasyonunun da gerçekleşmesi ile miksiyon meydana gelir. İşeme refleksinin organizasyon merkezi beyin

sapındadır ve koordine mesane boşaltımı için asendan ve desendan nöral yolların intakt olması gerekir (37).



Şekil 2 Mesane İnnervasyonu

Alt üriner sistemin işleminde rol oynayan otonom ve somatik sinir sistemi, etkilerini reseptörler ve nörotransmitterler yoluyla sağlamaktadırlar. Mesane, mesane boynu ve proksimal üretrada kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerin dağılımı farklılıklar göstermektedir. Parasempatik sistemde preganglionik nikotinik ve postganglionik muskarinik reseptörleri etkileyen nörotransmitter asetilkolindir. Sempatik sistemin preganglionik nikotinik reseptörlerinin nörotransmitteri de asetilkolindir. Postganglionik sempatik nörotransmitterler ise adrenalin ve noradrenalindir. Bunlar adrenerjik (alfa ve beta) reseptör üzerinden etkilerini gösterirler (Tablo 1) (38).

Tablo 1 Mesane Reseptörleri

Reseptör	Yerleşim yeri	Düz kastaki etki	Sonuç
Alfa adrenerjik	Mesane tabanı, boynu, iç sfinkter	Kasılır	Depolama
Beta adrenerjik	Mesane superioru	Gevşer	Depolama
Kolinerjik	Mesanenin tümü	Kasılır	Boşaltma

### 2.1.2.1. Kolinerjik Reseptörler

Mesanenin boşalmasında detrusör kasının esas olarak kasılması parasempatik sistemin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisi ile sağlanır. Üretelyumda da muskarinik reseptörler bulunmaktadır. Muskarinik reseptörler 5 tanedir ve vücutta pek çok organda mevcuttur. Mesanede muskarinik reseptörlerden başlıca M2 olmak üzere, M3 reseptörler de

bulunmaktadır ve yaklaşık  $\frac{1}{4}$  oranında daha az olmasına rağmen M3 reseptörler primer olarak kasılma fonksiyonundan, sayıca fazla olan M2 reseptörler ise daha çok kasılma düzenlenmesinden sorumlu tutulmaktadır. Pelvik sinirlerdeki parasempatik postganliyonik aksonlar asetilkolin (Ach) salgılayarak mesane düz kaslarındaki M3 muskarinik reseptörleri uyarır ve mesane kasılmasını sağlarlar (39).

### 2.1.2.2. Adrenerjik Reseptörler

Alfa ve Beta reseptörlerden oluşmaktadır. Mesane bütünü ve tabanı ile proksimal üretra düz kasında yoğunlaşmıştır. Alfa 1a ve Alfa 1d adreseptörlerin uyarılması ile mesane detrusor adalesinde kasılmalar oluşmaktadır (Şekil 3) (38).

Beta reseptörler ise üç tane olup, mesanede gevşemeyi sağlamada en etkin Beta 3 reseptörün olduğu bildirilmiştir. Noradrenalin salınımı ile cAMP yolu aktiflenmekte, protein kinaz A artışı ile detrusör adalede gevşeme ortaya çıkmaktadır (40).

Sempatik postganglionik nöronlar da noradrenalin (NA) salgılayarak  $\beta 3$  adrenerjik reseptörler üzerinden mesane düz kaslarını gevşetirler ve  $\alpha 1$  adrenerjik reseptörleri uyararak üretral düz kasların kasılmasını sağlarlar (38).



Şekil 3 Mesane Reseptör Dağılımı

### 2.1.3. İşeme Fizyolojisi

Alt üriner sistem düşük basınçlı mesane dolumu, idrar depolanması ve istemli olarak tamamen idrar boşaltımını sağlayan, birbiri ile ilişkili yapıların ortak işlevi olarak görev yapar. İşeme döngüsü iki farklı faza ayrılır; mesane dolumu/idrar depolaması ve mesane boşaltımı/işeme. Temel olarak ele alındığında aç-kapa tarzında tanımlanabilecek iki aşamalı



çalışma sergiler. İşeme döngüsü işeme refleksinin inhibisyonu ve depolama refleksinin aktivasyonundan, depolama refleksinin inhibisyonu ve işeme refleksinin aktivasyonu ve bu olayların tekrarını içerir (41).

### **2.1.3.1. İşeme Döngüsü**

#### **2.1.3.1.1. Depolama Fazı**

Normal bir mesanede, dolum evresinde mesane içi basıncı düşük, artan idrar miktarına uyum sağlayan bir detrusör ve kapalı mesane çıkımı olmalı, ayrıca istemsiz detrusör kasılmaları olmamalıdır (42).

İdrarın normal depolanması mesane çıkışının sempatik ve somatik yollarını aktive eden spinal refleks mekanizmaya ve mesanenin parasempatik eksitator uyarısını baskılayan beyindeki tonik inhibitör sistemine bağlıdır. Dolum esnasında mesane duvarının gerilmesi mesane çıkımı düz kasının sempatik stimülasyonuna ve eksternal üretral sfinkterin pudental uyarımına neden olur (43).

İdrar depolanması boyunca mesaneye parasempatik uyarı girişi yoktur. Sempatik innervasyon sayesinde parasempatik ganglionda inhibisyon meydana gelir ve bunun sonucu olarak mesane detrusor kasılması engellenir (44).

Mesane dolumu sırasında, artan idrar hacmini normal basınçlarda depolanabilmesi için detrusor kasında gevşeme meydana gelmektedir. Mesane gevşemesi temel olarak sempatik hipogastrik sinir den salınan noradrenalinin mesane detrusor kaslarındaki  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin uyarılması sayesinde gerçekleşir. Dolumu sırasındaki detrusör gevşemesi dolum esnasında kontinansı sağlamada tek başına yeterli olmamaktadır. Buna ek olarak mesane çıkım direncinde artış gerekmektedir. Mesane boynu ve proksimal üretra da bu direnci oluşturan temel etken düz kaslardır. Sempatik hipogastrik sinirden salınan noradrenalin, bu kaslarda mevcut olan  $\alpha 1$  adrenerjik reseptörleri uyararak kasılmayı sağlamaktadır (45).

Genelde mesane hacmi 200-300 ml ye ulaştığında bu kez kortikal olarak hissedilir ve ilk idrara çıkma isteği duyulur. Mesane duvarının viskoelastik özellikleri artan idrar miktarına karşı mesanenin genişlemesine olanak sağlamaktadır (46).

Dolum esnasında istemli detrusor inhibisyonu ile beraber üretral kapanmanın sağlanması için pelvik kasların istemli olarak kasılması da gözlenebilir. Mesanenin daha fazla dolması sempatik dolum reseptörleri uyarılır. Uyarılan reseptörler ile pelvik sinirler içerisinde bulunan sinir lifleri aracılığı ile omuriliğin sakral segmentine ulaşır. Aynı sinir içerisinde bulunan parasempatik liflerle de yanıt detrusör de kasılma olarak ortaya çıkar ve idrar yapma isteği artar. Boşaltım, işeme eyleminin istemli olarak meydana gelmesine kadar pudental sinir ve dış sfinkter aracılığı ile baskılanır. Bu baskılama kalktığında işeme için uygun zaman ve ortam sağlandığında ise mesane boşaltılır (47).

#### **2.1.3.1.2. İşeme Fazı**

Mesane hacmi, idrar uyarıcı eşik değerini geçince işeme evresi başlatılır. İşeme evresinde yeterli güç ve sürede detrusor kasılması, düz ve çizgili kas sfinkteri seviyesinde bu kasılmaya eşlik eden direnç azalması olmalı, bununla birlikte mesane çıkımında anatomik ya da işlevsel tıkanıklık bulunmamalıdır (43).

Bu detrusor kasılması normal fizyolojide temel olarak kolinerjik mekanizmayla meydana gelir. Parasempatik pelvik sinirler kaynaklı asetilkolin, muskarinik reseptör vasıtasıyla detrusör kasılmasını gerçekleştirir. Bu kolinerjik mekanizma da baskın olan reseptör M3 muskarinik reseptörlerdir (48).

Normal işeme serebral korteks kontrolü altında bulboşpinal ve sakral işeme reflekslerinin karmaşık etkileşimi sonucu gerçekleşir. İşeme hipotalamus ve prefrontal korteks tarafından santral inhibisyonun kalkması ile başlatılır. Periduktal gray (PAG) ve pontin işeme merkezi kontrolünde beyin sapı ve spinal kord arasındaki refleks ark yoluyla gerçekleşir (35).

Mesanenin dolmasıyla afferent uyarılar, mesaneden pelvik sinir ile spinal korda oradan da supraspinal işeme merkezine ulaşır. Pontin işeme merkezinden gelen uyarıların, S2-4'den gelen parasempatik uyarılarla pelvik sinirler aktive olur ve hızlı bir efferent parasempatik uyarı olur. Detrusor kasılması başlar, eş zamanlı olarak sempatik ve somatik inhibisyonla düz ve çizgili sfinkterler gevşer, işeme gerçekleşir (49).

## **2.2. Aşırı Aktif Mesane**

### **2.2.1. Tanım**

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society – ICS) tanımlamasına göre; altta yatan bir etyolojik başka bir (enfeksiyon vb.) neden olmadan, pollaküri ve genellikle noktürinin eşlik ettiği, acil sıkışma hissi ile birlikte kişide bazen idrar kaçırmaya neden olabilen yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır (1).

AAM, genelde sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, idrar kaçırmaya ile birlikte veya tek başına idrar sıkışması olarak karşımıza çıkar. AAM’de temel semptom olan ani sıkışma hissi, ICS tarafından güçlükle ertelenebilen ani idrar yapma isteği olarak tanımlanmıştır. Ayrıca AAM tanısı için, bu semptomları açıklayacak metabolik (diabetes mellitus vb.) veya lokal patolojik durumlar (üriner enfeksiyon, üriner sistem taşları ve interstisyel sistit vb.) bulunmamalıdır (1).

AAM aslında bir hastalık olmaktan ziyade, mesane depolama fonksiyonun bozulduğu, insanların sosyal hayatlarını oldukça etkileyen semptomlar kümesidir. Daha önce ICS tanımlanmasında da ifade edildiği gibi AAM’nin sıkışma, sıkışma idrar kaçırmaya, artmış işeme sıklığı (pollaküri) ve noktüri den oluşan 4 semptomu vardır. Bu semptomların birinin tek başına veya herhangi bir kombinasyonda bulunması AAM olarak kabul edilmektedir

En belirgin ürodinamik özellik detrusor aşırı aktivitesi (DAA)' dir. Ancak ürodinamik değerlendirme sırasında semptomların yeniden üretilmemesi nedeniyle AAM hastalarının büyük bir kısmında DAA gösterilemeyebilir AAM sendromu semptomlara dayanır; aksine, detrusor aşırı aktivitesi (DAA), dolun fazı sırasında spontan veya provoke olabilen istemsiz detrusor kasılmaları ile karakterize edilen ürodinamik bir gözlemdir. AAM ve DAA bu nedenle birbirinin yerine geçebilen terimler değildir; bu, ürodinamik teste tabi tutulan AAM hastalarının DAA'ya sahip olmayabileceğinin kabul edilmesiyle belirtilir (50).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Epidemiology of İnContinence (EPIC) çalışmasında AAM semptomları genel prevalansının %11,8 (erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %12,8) olduğunu gösterilmiştir (2).

Ülkemizde yapılan 1555 kişiyi kapsayan bir prevalans çalışmasında AAM'nin erkeklerde %20, kadınlarda %35,7 olarak saptanmıştır (51).

Sadece üreme çağındaki kadınları içeren başka bir çalışmada AAM prevalansını %20,7 olarak tespit edilmiştir (3).

AAM semptomlarının hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri de farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. EPIC çalışmasında, AAM hastalarının anlamlı olarak daha yüksek seviye depresyon ve işsizlik sorunları olmasının yanında, cinsel yaşamdaki problemleri de daha yoğun yaşadıkları gösterilmiştir. Bir diğer önemli sorun da bu hastaların yakınmalarına rağmen hekime başvurma oranlarının beklenenden düşük kalmasıdır. AAM semptomları olan nüfusun % 6'sından daha azı semptomları için bir ilaç aldığını bildirmektedir (8).

### **2.2.3. Etiyoloji- Risk Faktörleri**

AAM için artan yaş, artan vücut-kitle indeksi (VKİ), düşük eğitim düzeyi, doğum sayısı, menopoz, sigara kullanımı gibi durumlar yapılan çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilmiştir (2).

Cinsiyet; AAM semptomları her iki cinsiyette de yaşla beraber artış gösterir ancak kadın cinsiyette erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülebilmektedir. Kadın cinsiyette olan bu baskın durum özellikle 60 yaş altında daha da ön plana çıkmaktadır. 60 yaş üzerindeki popülasyonda ise erkek cinsiyette AAM daha sık izlenmektedir (52).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'ndeki artma sonucu AAM semptomlarında artış bildirilmiştir. VKİ, AAM semptomlarının ortaya çıkmasında etkili olan bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan birçok çalışma VKİ yüksek olmasının AAM semptomlarında var olan şiddeti arttırdığını göstermiştir (53). Obez olarak tanımlanan hastalarda mesane üzerinde artan intraabdominal basınç ve fazla kiloların pelvik taban kas yapısına verdiği hasarın ortaya çıkan AAM semptomlarını ve üretral hipermobilitiyi artırmakta olduğu varsayılmaktadır (52).

Kabızlık; kişide var olan uzun süreli kabızlık ve defekasyon sırasında fazla ıkınma ve zorlanma durumları AAM semptomlarının oluşmasına ya da şiddetlenmesine sebebiyet verebilir. Uzun süreli kabızlık öyküsü olan ya da defekasyon sırasında aşırı zorlanma tarifleyen hastalarda, pelvik taban kaslarının nörolojik inervasyonlarında ve fonksiyonlarında değişiklikler meydana geldiği bildirilmiştir (54).

Sigara kullanımına bağılı gelişen öksürük, karın içi basınçta artışa yol açarak mesane ve pelvik taban kaslarında hasar oluşmasına sebebiyet verebilir. Ayrıca sigarada bulunan çeşitli zararlı maddelerin detrusör üzerine irrite edici etkiler göstererek üriner inkontinansa yol açabileceğı bildirilmektedir. Sigara bırakılmasının şiddetli AAM semptomlarında gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir ancak hafif ve orta dereceli AAM semptomları üzerindeki etkisi için yeterli bulgular mevcut değildir (55).

Yaş; yaşlanma nedeniyle AAM görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir. Bununla birlikte AAM semptomları ve sıkışma tipi idrar kaçırma genç populasyonda da önemli oranda görülmektedir (56).

Kadınlarda; doğum sayısı, doğumun meydana geliş yöntemi, bebek doğum kilosu, baş çevresi gibi doğumla ilgili durumların AAM için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Doğum esnasında, pelvik bölgedeki kas ve bağ dokunun gerilip zayıflaması AAM semptomları ve üriner inkontinansın ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (57).

Aşırı aktif mesane risk faktörlerinin değerlendirildiğı 28 çalışmanın incelendiğı bir derlemede; cinsiyet, VKİ, yaş, evlilik durumu, doğum sayısı, menopoz, meslek, sigara, alkol, cinsiyet eğitim gibi faktörler değerlendirilmiştir. Bu metaanaliz sonucu VKİ ve yaş, AAM olanlarda olmayanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer kriterlerin AAM ile ilişkisinde anlamlı olarak fark gözlemlenmemiştir (58).

#### **2.2.4. Patofizyoloji**

Aşırı aktif mesane ve DAA'nin kesin neden ya da nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Patogenezin net olarak ortaya konulamamasının sebeplerinden biri de, AAM tanısının klinik ve semptomatik bir tanı olması ve bu durumun yapılacak çalışmalarda güvenilir hayvan modellerinin geliştirilmesini güçleştirmesidir (4).

AAM patofizyolojisinde rol oynayan birden fazla faktör söz konusudur. Bu faktörler mesane de dahil nöral kontrolün farklı seviyelerinden kaynaklanabilirler. Tarihsel olarak, DAA dolun sistometri sırasında engellenmemiş detrusor kasılmasının ürodinamik bulgusu, AAM nin olmazsa olmazı olarak kabul edilmiştir (50).

Detrusör Aşırı Aktivitesi Hipotezi: Bu hipotezde patofizyoloji nörojenik bozukluğa bağılıdır. Buna göre afferent sinirlerin aşırı sensitize olması, inhibitör mekanizmaların baskılanması ve ilkel işeme reflekslerine benzer kontraksiyonlarla ortaya çıkan DAA

patofizyolojiyi açıklar. Bu duruma neden olabilecek birden fazla mekanizma vardır. Birincisi, suprapontin inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla sonuçlanan beyin hasarları, detrusör aşırı aktivitesine neden olabilir. İkincisi, spinal kordda aksonal yollardaki hasarlanmalar ilkel mesane reflekslerini tetikler. Üçüncüsü sinaptik plastisite denilen sakral aktivitenin yeniden şekillenmesiyle mesane afferent C-lifleri ile uyarılan yeni refleksler ortaya çıkarır. Sonuncusu ise, mesanedeki periferik afferent sinir uçlarındaki aşırı hassasiyet DAA'yı tetikleyebilir (59).

Ancak günümüzde DAA, artık AAM'nin tanımlayıcı işlevsel yönünü tanımlamakta kullanılmamakta; bu ürodinamik bulguya daha az vurgu yapılmaktadır. Bunun sebebinin klinik yarar eksikliği ve AAM tanımının daha geniş kabul görmesi nedeniyle olduğu görüşü vardır. AAM tanısı klinik bir tanıdır, diğer nedenlerin ortadan kaldırılmasını içerir ve ürodinamik tanı gibi nesnel bulgular yerine esas olarak hastaların semptomlarına dayanır. AAM'li hastaların %64'ünün ürodinamik olarak kanıtlanmış DAA ya sahip olduğu ve DAA'lı hastaların ise %83'ünün AAM'yi düşündüren semptomlara sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle DAA ile AAM birbiri yerine kullanılmamalıdır (60).

Günümüzde AAM patogeneğinde ürotelyum, miyojenik ve nörojenik mekanizmaları üzerinde durulmuştur.

İlk teoride; ürotelyum ve sinirler, kan damarları ve bağ dokusundan oluşan subürotelyum birlikte mesane aktivitesini düzenlemektedirler. Ürotelyal hücreler, çeşitli reseptörler vasıtasıyla mekanik ve kimyasal uyarılara afferent lifleri stimüle ederek yanıt verirler. Ürotelyum ve subürotelyum aktive edildiğinde, efferent sinirleri etkileyen ATP, prostaglandinler, nerve growth factor (NGF), ACh, nitrik oksit ve çeşitli kimyasal mediatörler ve nörotransmitterlerin salınımı artar. Ürotelyumda ortaya çıkan herhangi bir anormal aktivite veya sinyal daha sonra istemsiz kasılmalara ve AAM semptomlarına yol açabilir (61).

İkinci teoride; istem dışı detrusör kasılmalarının ortaya çıkabilmesi için düz kasta bazı değişikliklerin olması gerektiğini ileri süren miyojenik ya da kas ile ilişkili teoridir. Detrusör kasının herhangi bir kısmında ortaya çıkan bölgesel bir kasılma mesane duvarı boyunca yayılarak tüm mesanede koordine miyojenik kasılmalara yol açacaktır. Ayrıca, detrusör aşırı aktivitesi de, kas hücreleri arasında birbirine çok yakın bağlantılar ve ara

bağlantıların sayısında artış gibi, kasılmanın detrüsör kası boyunca normalde olduğundan daha geniş bir oranda yayılmasını kolaylaştırabilecek tipik değişiklikler gözlenir (5).

Üçüncü teoride ise, beyin ya da omurilikteki santral inhibitör yollarda oluşan hasarlar ya da mesanedeki periferik afferent sinir uçlarının duyarlı duruma gelmesinin, detrüsör aşırı aktivitesi tetikleyen ilkel işeme reflekslerini açığa çıkarabileceği ileri sürülmektedir. Bu durum beyinde suprapontin inhibisyonu azaltarak detrüsör aşırı aktivitesine yol açan veya omurilikteki aksonal yollarda ilkel spinal mesane reflekslerini ortaya çıkaracak bir hasara bağlı olabilir. Mesanenin duyusunu taşıyan miyelinli A-delta sinir lifleri ve miyelinsiz C lifleri olmak üzere iki tip sinir lifi bulunmaktadır. A-delta lifleri mesanenin duvar gerilimine bağlı olarak doluluk hissi ile ilgili duyuyu taşıırken, C lifleri ise mesanedeki ısı artışı, bakteriyel enfeksiyonla ortaya çıkan ağrı duyusunu ve işeme refleksini taşımaktadır. Bu hipoteze göre ise C liflerinin aktivasyonun artması durumunda işeme refleksinin uyarımı artmakta ve buna bağlı olarak detrüsör aktivitesi de artış göstermektedir (62).

## **2.2.5. Tanı ve Değerlendirme**

### **2.2.5.1. Anamnez**

AAM, kişilerde yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen, kişinin günlük aktivitelerini ve sosyal işlevlerini kısıtlayan, hastalar tarafından çoğunlukla önemsemeyip bazı durumlarda da çekingenlik nedeniyle tedaviye başvurulmayan, kronik bir rahatsızlıktır (6).

AAM tanısınal değerlendirilmesinde ilk amaç, karakteristik semptom ve bulguları belirlemek ve bu semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkları dışlamaktır. Bu amaca ulaşmak için American Üroloji Derneği'nin (American Urological Association AUA)/Society of 791 Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU) AAM 2019 Kılavuzuna göre klinik değerlendirmede minimum gereksinimler; ayrıntılı öykü alınması, fizik muayene ve tam idrar tetkikidir (4).

AAM tanısını koyarken kullanılabilir objektif ve noninvaziv bir yöntem olmadığından ayrıntılı bir anamnez almak çok önemlidir. Hastanın hikayesini sorgularken ani sıkışma hissi ve sıklığı, gündüz ve gece işeme sıklığı, idrar kaçırmanın eşlik edip

etmediği ve bu semptomları arttırıp, azaltan faktörlerin olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Hastalarda inkontinansa yol açabilecek diabetes mellitus, spinal kord hasarı, inme, Parkinson hastalığı, bunama, multipl skleroz, pelvik cerrahi ve radyoterapi, obstetrik ve jinekolojik problemler, psikiyatrik rahatsızlıklar, immobilité ve ilaç kullanımı gibi durumlar dikkatlice sorgulanmalıdır (63).

İşeme günlüğü sıvı alımı ve işeme alışkanlıklarını belirlemede çok önemlidir. Tanısal değerlendirme yanında, hastanın tedaviye uyumunu arttırmak ve tedavinin etkinliğini belirlemede çok önemli katkılar sağlar. İşeme günlüğü, AAM/SUFU AAM 2019 Kılavuzu'nda minimum gereksinimler arasında değildir. AUA/SUFU AAM 2019 Kılavuzuna göre yeterli bilgi edilemediği hallerde, hastadan işeme günlüğü doldurması istenmelidir (4).

#### **2.2.5.2. Fizik Muayene**

Fizik muayene AAM semptomu olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir parçasıdır. Fizik muayenede alt üriner sistem semptomlarına yol açması muhtemel patolojilere yönelik değerlendirmeler yapmak gerekmektedir. Muayene sırasında karında skar, ele gelen kitle, mesane distansiyonu, üst ve alt motor sinir lezyonlarına bağlı olası bulgular değerlendirilmelidir. Fekal baskı sonucu sigmoid kolon distali ve rektumda distansiyon gelişip, mesanede düzensiz detrusor aktiviteye neden olabileceği için, parmakla rektal muayene ile anal sfinkter tonusu da değerlendirilmelidir. Kadınlarda perine muayenesi yapılarak östrojen durumu değerlendirmeli, pelvik taban kaslarının fonksiyonu ve ilişkili herhangi bir pelvik organ prolapsusu varlığı dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Temel bir nörolojik muayene yapılmalı ve hastanın bilişsel fonksiyonu değerlendirilmelidir (64).

#### **2.2.5.3. Laboratuvar ve Görüntüleme**

AAM semptomları olan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem malignitesi, metabolik hastalıklar, üriner sistem taş hastalığı gibi ayırıcı tanı yapabilmek adına idrar analizi yapılması gerekmektedir. İdrarda lökosit, nitrit, kan, glukoz, protein düzeylerinin değerlendirilmesi ayırıcı tanıda önemli olup ileri tetkiklere karar verilmesi açısından gereklidir. 2019 EAU kılavuzunda, idrar inkontinansı olan hastanın temel değerlendirmesinde idrar analizi yapılması önerilmektedir. İdrar analizi sonucu idrar yolu



enfeksiyonu varlığında gereği halinde idrar kültürü ve antibiyogramı da tetkiklere eklenebilir (65).

AAM olan hastalarda üriner sistemin yapısal bozukluklarının değerlendirilebilmesi ve ayırıcı tanı yapılabilmesi amacıyla çeşitli görüntülemeler yapılabilir. Pelvik taban yapılarını ve pelvik organ prolapsuslarını değerlendirmek için pelvik MR uygun bir seçenek olabilir. AAM ve DAA durumlarında mesanede gelişen sık kasılmalara bağlı detrusor kalınlığında artış olabileceği öne sürülmektedir ancak AAM ile detrusor duvar kalınlık artışı arasında ilişki olduğuna dair fikir birliği mevcut değildir. EAU kılavuzu idrar inkontinansı olanların değerlendirmesinde görüntüleme yapılmasını rutin olarak önerilmemektedir (66).

#### **2.2.5.4. Ürodinami**

Ürodinamik çalışmalar mesane ve üretranın fonksiyon ve disfonksiyonunu objektif olarak değerlendirmede kullanılan invaziv testlerdir (50).

AAM klinik semptomlarla tanımlanan bir sendrom olduğu için tanısında rutin olarak ürodinamik değerlendirme yapılması gerek yoktur.. AAM hastalarında, tanıda şüphe olduğu için ileri değerlendirme gereken durumlarda, üst üriner sistemin etkilendiği durumlarda, tedavi başarısızlığında, mesane augmentasyonu gibi geri dönüşsüz cerrahiler planlandığında ürodinamik incelemeler önerilmektedir (67).

#### **2.2.5.5. Sorgulama Formları**

Değerlendirmelerin daha doğru yapılabilmesi için de çeşitli anketler, sorgulama formları oluşturulmuştur. Sorgulama formları arasında bilimsel olarak geçerliliği kanıtlanmış olanlar özellikle AAM klinik çalışmalarında kullanılmaktadır. Bu formlar tedavi öncesi semptomlar ve rahatsızlık derecesini ölçerken tedavi sonrasında elde edilen iyileşmeyi değerlendirmek açısından da önemlidir. Bilimsel çalışmaların vazgeçilmez kriterlerinden olan sorgulama formları, günlük pratikte sıklıkla ihmal edilmektedir. AAM ve idrar inkontinansı kılavuzları da valide edilmiş formların tanı sürecindeki ilk değerlendirmede kullanmasını önermektedir (7).

Günümüzde sorgulama formları klinik araştırmaların vazgeçilmez bir parçasıdır. Özellikle bir çalışmadan elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde hastanın bakış açısını yansıtması son derece önemlidir (68).

İdeal bir sorgulama formu, güvenilirlik, geçerlilik ve yanıt verme özelliklerini içermelidir (69).

İnternational Quality of Life (I-QOL), kadın ve erkeklerde kullanılan Türkçeye ve birçok dile çevrilmiş bir hayat kalitesi ölçөгüdür. Davranışların sınırlandırılması, psikososyal etkilenme ve sosyal izolasyonu inceleyen sorular içerir. Her soru için 1-5 arası puanlar mevcut olup puanlar düşükse daha iyi hayat kalitesini göstermektedir (70). Şekil 4’de I-QOL anketinin valide edilmiş Türkçe hali gösterilmiştir (71).



<b>İNKONTİNANS YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (I-QOL)</b>	<b>Çok</b>	<b>Fazla</b>	<b>Orduka</b>	<b>Ortaduzeyd</b>	<b>Biraz</b>	<b>Hiç</b>
1.Zamanında tuvalete yetişememe endişesi duyuyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Öksürürken ve hapşırırken endişeleniyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Oturduktan sonra ayağa kalkarken, dikkatli olmam gerekiyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.İlk kez gittiğim yerlerde tuvaletlerin nerede olduğu ile ilgili endişe yaşıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.Kendimi bunalımda (depresif) hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.Kendimi evimden uzun süre ayrılabilir kadar özgür hissetmiyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.İdrar kaçırma sorunum yapmak istediklerimi engellediği için, hayal kırıklığı yaşıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.Başkaları bende idrar kokusu alacak diye endişe yaşıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.İdrar kaçırma sorunum sürekli kafamı meşgul ediyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.Tuvalete sık gidip gelmek benim için gereklidir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.İdrar kaçırmamdan dolayı, her ayrıntıya önceden planlamam gerekiyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.Yaşlandıkça idrar sorunumun daha da kötüleşmesinden endişe duyuyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.Geceleri iyi uyumakta zorluk çekiyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.İdrar kaçırmamdan dolayı utanma ya da küçük düşme endişesi yaşıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.İdrar kaçırma sorunum bana sağlıklı bir insan olmadığım hissini veriyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.İdrar kaçırma zorunum benim kendimi çaresiz hissetmeme yol açıyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.İdrar kaçırma sorunumdan dolayı, hayattan daha az zevk alıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.Altımı ıslatacağım diye endişe yaşıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.İdrar kesemi kontrol edemiyordum gibi hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.İçtiklerimi takip etmek zorundayım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.İdrar kaçırma sorunum giysi seçimimi sınırlıyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.Cinsel ilişkiye girmekten endişe duyuyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Şekil 4 I-QOL anketi

Overactive Bladder Questionnaire V8 (OAB-V8), ani sıkışma hissi, idrar çıkma sıklığı, sıkışma tipi inkontinans, noktüri semptomlarının değerlendiren 8 sorudan oluşan, Türkçe validasyonu da yapılmış olan bir sorgulama formudur . 8 soru sonucunda 0-40 arasında toplam puan elde edilir. Semptom skoru 8 ve üzerinde olan hastalar aşırı aktif mesane lehine değerlendirilir (72).Şekil 5’de OAB-V8 formunun valide edilmiş Türkçe hali görülmektedir (73)

#### AŞIRI AKTİF MESANE DEĞERLENDİRME FORMU (OAB- V8)

Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir?	Hiç	Çok az	Biraz	Epey	Çok	Çok fazla
Gündüz sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Ani, beklenmedik bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Kazara az miktarda idrar kaçıрма	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 kaçıрма	0	1	2	3	4	5
	TOPLAM PUAN .....					
Eğer cinsiyetiniz ERKEK ise toplam puana 2 puan daha ekleyiniz	AAM SKORU.....					

Şekil 5 OAB-V8 formu

### 2.2.6. Tedavi

AAM için güncel tedaviler davranışsal tedavi, farmakolojik tedavi, minimal invaziv prosedürler ve diğer cerrahi seçenekleri içerir. Her ne kadar oral antimuskarinikler farmakolojik tedavide başrolde olsa da ağız kuruluğu ve kabızlık gibi rahatsız edici antikolinergik yan etkilerin yüksek insidansı hastaların tedaviye devamlılığını engellemektedir. Bu yan etkilerin tolere edilememesi tedaviye uyumun bozulmasında en önemli etkindir (10).

Aşırı aktif mesane tedavisinde konservatif tedavi 1.basamak, ilaç tedavileri 2.basamak, cerrahi tedaviler ise 3.basamak tedavi olarak değerlendirilir. AAM’ de tedavi seçenekleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2** Tedavi Seçenekleri

Konservatif Tedavi	Yaşam Tarzı Değişiklikleri	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zamanlı İşeme</li><li>• Sıvı Alımının Düzenlenmesi</li><li>• Kafein Alımının Düzenlenmesi</li><li>• Sigara Bırakılması</li></ul>
	Davranışsal ve Fiziksel Tedavi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesane Eğitimi</li><li>• Pelvik Taban Kas Egzersizleri ve Elektriksel Stimülasyonu</li><li>• Posterior tibial sinir stimülasyonu</li></ul>
Medikal Tedavi	Antimuskarinikler Beta 3 adrenerjik reseptör agonisti	
Cerrahi Tedavi	OnabotulinumtoksinA enjeksiyonu Sakral sinir stimülasyonu Augmentasyon sistoplasti ve Üriner diversiyon	

### **2.2.6.1. Konservatif Tedavi**

AAM tedavisinde ilk basamak olarak konservatif tedaviler uygulanmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri, davranış tedavileri, idrar kaçırmaya yönelik önlemler bu tedavi grubunu oluşturur ve medikal tedavi öncesinde veya birlikte uygulanabilir (56).

#### **2.2.6.1.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

AAM ile ilişkili olabilecek yaşam tarzı faktörlerinin örnekleri arasında obezite, sigara içme, fiziksel aktivite düzeyi, bağırsak alışkanlığının düzenlenmesi ve sıvı alımı sayılabilir. Bu faktörlere dikkat edilmesi AAM semptomlarını iyileştirebilir (74).

Kognitif ve fiziksel olarak uyum sağlayabilecek tüm hastalara işeme isteğinden bağımsız belli bir çizelgeye uyarak zamanlı işeme önerilebilir (75).

Sıvı alımının kısıtlanması, AAM semptomlarını hafifletmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Sıvı alımına ilişkin verilen tavsiye, mesane günlüğü değerlendirilmesiyle hastaların 24 saatlik sıvı alımı ve idrar çıkışı ölçümlerine göre düzenlenmelidir. Sıvı alımının yeterli olması ve anormal derecede düşük veya yüksek idrar çıkışının araştırılması gerekmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, sıvı alımında %25 oranında bir azalmanın AAM'si olan hastalarda semptomları iyileştirdiğini göstermiştir (76).

Artmış sıvı alımı AAM semptomlarını artırabilirken, sıvı kısıtlaması da idrar yoğunluğunun artıp mesane mukozasında irritasyona yol açması sebebiyle semptomları artırabilir (77).

Kafein ve kafein içerikli ürünler, doz bağımlı olarak artmış idrar çıkışına ve mesane kasında artmış uyarılmaya yol açabilir. Kafein alımının AÜSS' yi iyileştirip iyileştirmediğiyle ilgili yapılan on dört girişimsel ve on iki gözlemsel çalışmaların sonucunda kafein alımındaki azalma semptomlarını azaltabileceğini gösterilmiştir (78).

Vücut kitle indeksi fazla olan kişilerde AAM prevalansının orantılı olarak arttığına sonuçlar mevcuttur. İngiltere'de yapılan prospektif bir çalışma da, obezitenin kadınlarda AAM nin başlamasında risk faktörü olduğu bulunmuştur. 25-84 yaş arasındaki kadınlarda yapılan bir çalışmada obezitenin AAM riskini 3 kat artırdığı bulunmuştur. Kilo verme, AAM'li ve idrar kaçırmaları olan obez kadınlar için kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. %5'in üzerinde bir kilo kaybının üriner inkontinansı düzelttiği bildirilmiştir (79).

Sık idrara çıkma ve sıkışma tipi idrar kaçırmaları semptomlarının sigara içen kişilerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerde görülen kronik öksürük idrar kaçırmada artışa sebep olabilir. Bu ilişkiler nedeniyle sigara içen hastalara, sigarayı bırakmaları önerilebilir (80).

AAM tanılı kişilerde, kabızlığın daha sık saptandığı bildirilmiştir. Kabızlığı olan kişilerde beslenme önerilerinde bulunulması ve bağırsakların düzenli şekilde çalışması planlanmalıdır (77).

EAU kılavuzları, aşırı kilolu hastalarda kilo verilmesini, kafein alımının kısıtlanmasını ve sigaranın bırakılmasını bu hasta grubunda uygulanması gereken yaşam tarzı değişiklikleri olarak önermektedir (65).

#### **2.2.6.1.2. Davranışsal ve Fiziksel Tedavi**

Mesane eğitiminin amacı ani sıkışma hissini kontrol etmek ve normal mesane fonksiyonunu geri kazanmaktır. Sık idrara çıkan, ani sıkışma hissi ve idrar kaçırmaları olan hastalarda yapılması önerilmektedir. İdrar yapma süresi mesane günlüğü verilerine göre düzenlenmelidir ve tedavi süresince takip amacıyla mesane günlüğü tutulmalıdır. Mesane eğitimi ile hasta uyumuna göre idrar yapma aralığı yavaş yavaş uzatılarak 3-4 saat olması amaçlanmaktadır (56).

Zamanlı işeme programlanmış işeme ve alışkanlık eğitimi içeren işeme programlarını içerir. Bu işeme programlarının her biri, işeme sırasında aile fertlerine veya profesyonel bakım hizmeti verenlere ihtiyaç duymaktadır. Hastaların işeme günlüklerine göre, sabit zaman aralıklarıyla ani sıkışma hissi ve idrar kaçırması olmadan işemesine dayanmaktadır. Alışkanlık eğitimi kişinin, uyanık olduğu saatlerde işeme isteğinden bağımsız şekilde, daha önceden belirlenmiş bir programa göre işemeyi gerçekleştirmesidir (81).

Pelvik taban kas eğitimi (PTKE) ve rehabilitasyonu; pelvik kas egzersizlerini ilk kez levatör ani kası ile ilgili yaptığı bir kasılma programı sonrasında Kegel tanımlamıştır. Bu egzersizlerin amacı, ekstrenal üretral sfinkteri ve detrusör kasının desteğini arttırarak inkontinansa engel olmaktır. Tekrarlayan egzersizlerle birlikte kas gücünde artış ve cevap süresinde kısaltmalar oluşacak, böylece hızlı ve daha güçlü bir şekilde mesane hacminde artış meydana gelecektir. Pelvik taban kas eğitim programı; 8 ile 12 set 18 arasında maksimale yakın kontraksiyonlar, her kontraksiyon dinlenmeyle eşit olacak şekilde 6-8 saniye, her setin ardından 5-10 adet hızlı kontraksiyonlar şeklindedir. Bu egzersizlerin günde 5 kez ve her gün uygulanması gerekmektedir (82).

Günümüzde PTKE ile idrar kaçırma ve AAM'de belirgin iyileşmeler olduğu bildirilmiştir Ancak bu programın uygulandığı kadınların yaklaşık %50'sinin gerçek ve doğru bir program uygulayamadığı da yapılan bir çalışma ile belirlenmiştir (83).

Pelvik taban kas elektriksel stimülasyonu, AAM'de acil işeme isteğini ve noktüri semptomlarını ortadan kaldırmayı sağlayan kontraksiyonu stimüle etmek için düşük dereceli bir elektriksel uyarının pelvik taban kaslarına uygulanmasıdır. Vajinal veya anal bölgelere yerleştirilen elektrodlar sayesinde yüksek frekanslı stimülasyon yapılabilmektedir. Pelvik taban kaslarını ve üretral kasların direk stimülasyonu, kontraksiyon oluşmasını sağlar.

Posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS), S2-S4 sakral pleksus yoluyla sakral işeme merkezine elektriksel uyarılar iletir. Stimülasyon, ayak bileğinin medial yüzünün yerleştirilen ince (34G) bir iğne ile yapılır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte periferik ve santral sinir sisteminde, mesanedeki sinir iletimlerinde bazı seviyelerde nöroaksi etkileyerek eksitatör ve inhibitör etkilemeye yol açtığı, ayrıca beyin kökünde işeme merkezinde mesane reseptörlerini aktive ederek ve hipogastrik sempatik sinirleri aktive ederek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Tedavi 30 dakikalık seanslar halinde on iki

haftalık tedaviden oluşur. PTNS'nin antimuskarinik tedaviyi tolere edemeyen ve AAM semptomlarında yeterli düzelme olmayan kişilerde semptomları iyileştirdiğini göstermektedir. İşeme sıklığı, ani sıkışma, idrar kaçırma, noktüri gibi semptomların düzelmesi ve mesane kapasitesinin geliştiği gösterilmiştir (84).

Çok merkezli refrakter AAM'si olan 53 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %71'de şikayetlerinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiş ve aynı çalışmada sıkışma tipi idrar kaçırma %35'lik bir düzelme, yaşam kalitesi skorlarında da %20'lik bir artış olduğu bildirilmiştir (85).

### **2.2.6.2. Medikal Tedavi**

İkinci basamak tedavilerin temelinde medikal tedaviler bulunmaktadır. Tedavinin amacı; detrusör kasılmalarını azaltmak, istemsiz kasılmalarını engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini yükseltmektir (86).

#### **2.2.6.2.1. Antimuskarinikler**

Antimuskarinik ilaçlar, AAM ve sıkışma tipi idrar kaçırmanın farmakolojik tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Randomize kontrollü çalışmalara dayanan meta analizlerde, AAM hastalarında antimuskarinikler plaseboya göre semptomların düzelmesi de üstün olarak bulunmuştur. Depolama fazında nöronal ve ürotelyum gibi nöronal olmayan kaynaklardan direkt ya da indirekt olarak salınan asetilkolin, subürotelyum ve detrusor kaslarındaki afferent sinirleri uyarabilir. Bu mekanizma AAM patofizyolojisinde önemli olup, antimuskarinik ilaçların etkisinde temel hedefi oluşturabilir. AAM tedavisinde antimuskarinik ilaçlar, mesane detrusor kaslarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek, aktive olmuş parasempatik sinirlerden salınan asetilkolinin bu reseptörleri stimüle etmesini önleyerek işlev görür. Antikolinergik ajanlar, postganglionik reseptörler alanlarını kompetitif inhibe ederek detrusor kontraksiyonlarını baskırlar. Bu ajanlar etkinliklerini özellikle mesanenin dolun fazında gösterip, sıkışmayı azaltırlar, mesane kapasitesini artırarak gösterirler (9).

FDA onaylı olarak AAM tedavisinde kullanılan antimuskarinik etkili ajanlar şunlardır; oksibutin (oral ve transdermal form), tolterodin, propiverin, fesoterodin, trospiyum, solifenasin, darifenasin. Oksibutin, tolterodin, trospiyum ve propiverinin hem anında salınımlı hem de uzun salınımlı formları bulunmaktadır. Klinikte yaygın



kullanılmasına rağmen öncelikli kullanılması önerilen spesifik bir antimuskarinik yoktur. Uygun olan tedavinin kişiye göre düzenlenmesidir. Tedavide antimuskarinik başlanacak bir hastanın bütün hastalıkları ve kullandığı ilaçlar öğrenilmeli ve antimuskarinik seçimi buna göre yapılmalıdır (9).

*Oksibutinin:* Tersiyer amin grubu çift ya da mikst etkili bir preparattır. Antimuskarinik, antispazmodik ve anestezi olarak etki gösterir. Bu etkilerini antikolinergik, kalsiyum kanal blokajı ve antihistaminergik fonksiyonlarıyla göstermektedir. İlk geçişte aktif metaboliti N-dimetil oksibutinin yüksek kontrasyonlara ulaşmaktadır ve ilacın hastadaki etkinliğinden anlamlı oranda bu molekül sorumludur. M3 reseptörlere daha yüksek oranda bağlanmaktadır. İlacın yarı ömrü 2 saattir (87).

Yapılan çeşitli karşılaştırılmalı çalışmalarda, oksibutininin plaseboya göre hayat kalitesini arttırdığı, idrar kaçırma ataklarını ve işeme sıklığını azalttığı bildirilmektedir. Tolterodin ile yapılan kontrollü karşılaştırılmalı çalışmalarda ise; klinik etkinlik açısından fark olmadığı, ancak yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranlarının tolterodinde daha düşük olduğu belirtilmektedir (88). İlacın hızlı salınımlı ve uzun salınımlı tablet formları ile, şurup ve transdermal formları da bulunmaktadır. Kısa ve uzun dönem çalışmalarda; ER, günde tek doz alınan oksibutinin formlarının daha iyi tolere edildiği ve hastaların hayat kalitesini daha çok arttırdığı bildirilmiştir. Transdermal oksibutinin preparatlarının, ağız kuruluğu vb. lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle oral medikasyonları tolere edemeyen hastalarda göz önünde bulundurulması gerekmektedir (89).

*Propiverin:* Propiverin hidroklorür, benzilic asitten türetilmiş, mikst ya da çift etkili bir moleküldür. Hızlı absorbe olmakta ve ilk geçişte yüksek oranda metabolize olmaktadır. Etkisini antikolinergik ve kalsiyum kanal blokajı ile yapmaktadır. Kalsiyumun içeri alımının inhibisyonu ile spazmolitik, lokal anestezi ve antimuskarinik etki yaparlar (66). AAM semptomları olan hastalarda yapılan propiverinin etkinliği ve tolerabilitesini değerlendirdiği çalışmalarda, yan etkilerin oksibutinininden az, plasebodan fazla ortaya çıktığı saptanmıştır (90).

*Tolterodin:* Tersiyer amin grubu bir antikolinergik ajan olup, hızlı absorbe olmaktadır. M1- M5 reseptörlerine benzer oranda, tam olarak bağlanmaktadır. Yarı ömrü 2-3 saattir. Karaciğerde 5 hidroksi-metil türevine metabolize olmakta, bu aktif metaboliti benzer farmakokinetik profile sahip olup terapötik etkiye anlamlı derecede

katkıda bulunmaktadır. Tolterodinin mesane fonksiyonu üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Tolterodinin başlıca etkileri, mesanenin tamamen boşalmadığını gösteren, rezidüel idrar miktarında artış ve detrüsr kas basıncında düşüş olarak ortaya çıkar. Bu bulgular alt idrar yolları üzerindeki antimuskarinik aktivite ile ilgili olduğu gösterilmiştir (91).

8 çalışmayı toplayan bir raporda tolterodinle oksibutinini kıyaslayanmıştır. Bu raporda hayat kalitesindeki artış ve idrar kaçırma ataklarında azalma açısından iki ilaç arasında fark saptanmamış, ancak tolterodin grubunda ağız kuruluğu gibi yan etkilerin ve bu nedenlerden dolayı ilacı bırakma oranlarının daha az olduğu bildirilmiştir (92).

Randomize 1289 hastaya 8 hafta boyunca tolterodine ve oksibutinini verilen ACET (Antimuscarinics Clinical Effectiveness Trial) çalışmasında, semptomlarda düzelme tolterodine 4 mg grubunda %70, oksibutinini 5 mg grubunda %59 olarak tespit edilmiştir (93).

*Trospium:* Trospium klorid, bir hidrofilik kuarterner amonyum bileşenidir. Yarılanma ömrü 20 saattir. Yapılan in vitro çalışmalarda asetilkolin reseptörlerine, oksibutinini ve tolterodine göre daha yüksek oranda afinitesi olduğu saptanmıştır. Doğrudan veya kompetitif olarak mesane düz kas yapısındaki asetilkolin etkisine antagonist etki yaratır. Bu antagonist etki mesane düz kasındaki gerilim ve kontraktilitenin azalması şeklindedir. diğer antimuskarinik ilaçlara göre daha az yağda çözünebilir özelliğe sahiptir ve dolayısıyla kan beyin bariyerinden sınırlı ölçüde geçebilir, bu nedenle de yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonları daha az etkiler. Pozitif yüklü kuarterner amin yapısı, karaciğerden sitokrom P450 ile metabolize edilmemesi ve absorbe edilen miktarın % 60'nın değişmeden, farmakolojik aktif ana bileşik olarak idrarla atılması trospiyumu diğer antimuskariniklerden ayıran 3 önemli özelliğidir (94).

Yapılan 4 karşılaştırmalı çalışmada, trospiyumun etkinlik olarak ise oksibutininden üstün olmadığı gözlenmiş, ağız kuruluğunun trospiyumda daha az olduğu bildirilmiştir (95).

*Darifenasin:* Tersiyer amin grubu bir antikolinergic ajandır. Yüksek derecede selektif M3 reseptör antagonisti olup, M3 reseptörleri, M1'e göre 5 kat fazla oranda bloke etmektedir Etkinlik açısından oksibutinini ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak; darifenasin daha iyi tolere edilmiştir. İlacı yan etkilerinden dolayı bırakma oranları da plasebo ile benzer olarak saptanmıştır (96).

*Solifenasin:* Mesane selektif antikolinergik bir ajan olup, M3 reseptörlere M2'ye göre çok daha yüksek oranda spesifite göstermektedir. Yarılanma ömrü ortalama 50 saattir. Solifenasin; tolterodin, darifenasin ve oksibutinine göre, detrusor de yer alan reseptörlere, parotise kıyasla daha fazla afinite gösterdiği bildirilmektedir. Oksibutinine ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda; kür oranlarında ve hayat kalitesindeki artış ile solifenasin daha etkin bir ilaç olduğu, ağız kuruluğu gibi yan etkilerin de solifenasin de daha az görüldüğü rapor edilmiştir.

Chapple ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 5mg, 10 mg solifenasin ile tolterodin 4 mg ER karşılaştırılmıştır. Tedavinin etkinliği ve güvenilirliği açısından ajanlar arasında fark saptanmamıştır (97).

*Fesoterodin:* Diğer ajanlara göre daha yeni bir molekül olup, kompetitif olarak muskarinik reseptörleri antagonize eden nonselektif bir ajandır. Oral alımından sonra hızlı bir şekilde, antimuskarinik aktivitesinden sorumlu olan ve tolterodine aynı aktiviteyi gösteren aktif metabolitine 5-hidroksimetil tolterodin hidrolize olur. Yarı ömrü 7-8 saattir. Cochrane raporlarına göre, fesoterodin ile uzun salımlı tolterodini kıyaslayan çalışmalarda, idrara çıkma sıklığının ve sıkışma epizodlarının fesoterodin grubunda anlamlı olarak azaldığı, AAM tedavisinde günlük 8 mg fesoterodinin, hem 4 mg fesoterodin hem de tolterodine benzer etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranları fesoterodin 8 mg ile minimal olarak daha yüksek saptanmıştır (98).

Antimuskarinik ilaçlara bağlı ağızda kuruluk, konstipasyon, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diare, bulanık görme, sersemlik, bilinç bulanıklığı, uykusuzluk, yorgunluk, terleme, idrar retansiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler içerisinde en sık ağız kuruluğu ve kaşıntı görülmektedir. Yan etkiler, etkilenen sisteme göre gruplandırıldığında en sık gastrointestinal sistem yan etkileri görülmektedir. En sık ilaç bırakılması oral oxybutynin kullanımında görülmekteyken, 4 mg/gün olarak kullanılan tolterodine ilaç bırakma oranı açısından plaseboya göre anlamlı derecede az olan tek ilaçtır (11).

Genel olarak antimuskarinik ilaçların kontrendike olduğu durumlar şunlardır; dar açılı glokom, myastenia gravis, yaygın ülseratif kolit, toksik megakolon, intestinal obstrüksiyondur (11).

### **2.2.6.2.2. $\beta$ 3 Adrenerjik Reseptör Agonisti**

$\beta$ 3 adrenerjik reseptör, insan mesanesinde en baskın  $\beta$  adrenerjik reseptör subtipidir. Bu reseptörün önemi detrusor gevşemesindeki rolüne bağlıdır.  $\beta$ 3 adrenerjik reseptör stimülasyonu işeme basıncında, rezidü idrar miktarında ve işeme kontraksiyonunda değişime neden olmaksızın, mesane kapasitesini artırmaktadır. Mirabegron Beta-3 agonisti, detrusor kasındaki diğer reseptörleri hedef alarak, adenilat siklaz ve siklik adenozin monofosfat stimülasyonu ile detrusor relaksasyonunu sağlamakta ve idrarın depolanmasını kolaylaştırmaktadır. İlk selektif beta-3 agonisti olan mirabegron 2012 yılında onaylanmış olup; güvenilir bir ajan olduğu, inkontinansı ve idrara çıkma sıklığını etkili bir biçimde azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ağız kuruluğu gibi yan etki oranları, plasebo ile benzer oranlarda saptanmıştır. Yüksek doz mirabegronun kalp hızında ve arteriyel kan basıncında minör değişikliklere yol açtığı rapor edilmiştir (99).

Onsekiz yaş üstü, 3 aydan uzun süredir aşırı aktif mesane semptomları olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, Mirabegron 50 mg ve tolterodin 4 mg karşılaştırılmıştır. Etkinlik ve yan etki profilinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Plasebo grubu karşılaştırılmış olan bir çalışmada, mirabegron grubunda günlük ortalama inkontinans ataklarında ve işeme sıklığında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Birinci yılın sonunda ilacın oldukça iyi tolere edildiği, ancak hastaların %7-8' inde sıklıkla hipertansiyon ve kabızlık nedeniyle ilaç kullanımının bırakıldığı rapor edilmiştir (100).

### **2.2.6.3. Cerrahi Tedaviler**

AAM sendromu tedavisinde konservatif ve medikal tedaviler sonrasında, tedavi yanıtı alınamayan hastalarda invaziv tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Endoskopik olarak yapılan mesaneye botulinum toksini uygulanması, sakral sinir stimülasyonu ile daha invaziv ve geri dönüşsüz olan augmentasyon sistoplasti ve üriner diversiyon cerrahileri bu hasta grubunda uygulanabilmektedir.

#### **2.2.6.3.1. İntravezikal Botulinum Toksin Uygulanması**

Botulinum toksin (BT), Clostridium Botulinum'dan elde edilen bir proteindir. Birinci ve ikinci basamak tedavilere dirençli olan hastalara üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak intradetrusur botulinum toksin enjeksiyonu yapılabilir. Botulinum toksin A'nın etki mekanizması, asetilkolinin presinaptik alandan salınımını bloke edilmesi ve detrusör kasında

paraliziye yol açması ile açıklanmaktadır (101). Botulinum toksin A enjeksiyonu sonrası mesane kapasitesini artış oluğu ve mesane dolumu ve işeme sırasında detrüör basınçlarında azalmaya yol açarak detrüör fonksiyonundaki değışiklikler meydana getirdiği gösterilmiştir. Ürokinamik olarak gösterilen bu değışiklikler, idrara çıkma sıklığı ve sıkışma tipi inkontinans şikayetlerinde semptomatik iyileşmelerin temelini oluşturmaktadır.

BT 100-300 U mesane duvarının 10 ile 30 farklı bölgesine enjekte edilmelidir. En sık görülen yan etki kendi kendine kateterizasyon yapmayı gerektiren ve bazen idrar yolu enfeksiyonuna yol açan işeme sonrası yüksek miktarda rezidü idrardır. Antikolinergik ilaçlara dirençli aşırı aktif mesaneli 240 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Onabotulinum toksin A'nın inkontinans ve sıkışma ataklarında plaseboya göre anlamlı azalma gösterilirken, olguların üçte birinde tam kontinans sağlandığı bildirilmiştir. En sık gözlenen yan etki üriner sistem enfeksiyonu olup bu oran %31 olarak rapor edilmiş ve TAK gerektiren hasta oranının %16 olduğu bildirilmiştir (102).

EAU kılavuzu, konservatif tedavi ve ilaç tedavilerinden fayda görmeyen hastalarda mesane duvarına Onabotulinum toksin A 100 U enjeksiyonunu önermektedir. Hastalara tedavinin etki süresinin sınırlı olduğu, idrar yolu enfeksiyonu riski olduğu ve idrar retansiyonu durumunda kendi kendine kateterizasyon gereksinimi olabileceği konusunda bilgilendirmenin de yapılması gerekmektedir (66).

#### **2.2.6.3.2. Sakral Sinir Stimülasyonu**

Sakral sinir stimülasyonu (SNS), mesane, üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarını innerve eden sakral sinirlerin stimülasyonunu kapsar. Stimülasyon elektrodları sakral 3 siniri seviyesine yerleştirilerek, implante edilen stimülatöre bağlanır. SNS, idiyopatik AAM, nonobstrüktif üriner retansiyon, fekal inkontinans ve kronik konstipasyon gibi durumlarda endikedir.

SNS cerrahisinin temel hedefi, alt üriner sistemin anormal duyulanmasını ve istemsiz refleksleri düzenlemektir. SNS tedavisinin faydaları, elektrik stimülasyonunun pelvik iç organları ve spinal nöronları merkezi sinir sistemine bağlayan afferent ve efferent sinir lifleri üzerindeki etkilerinden kaynaklanabilir. SNS, sakral aferent sinirleri etkiler, omurilik reflekslerini ve alt üriner sistem fonksiyonunda yer alan beyin merkezlerini düzenler (103).

Bir derleme çalışmasında 6 aylık takipte hastaların inkontinans ataklarının %50 den fazlasında düzelme olduğu ve % 47 sinin de tamamen kuru olduğu raporlanmıştır. SNS cerrahisinde etki süresinin 18 aya kadar olacağı bildirilmiştir. SNS uygulamasında en sık görülen yan etki cerrahi yerinde ağrı (%3- 42) olarak bildirilmiştir. Ağrı dışında, migrasyon (%1-21), bağırsak disfonksiyonu (%4-7) ve enfeksiyon (%4-10) gibi durumlar da görülmektedir (104).

Başka bir çalışmada sakral implant yapılan hastanın 282'sinin (%33) revizyona gittiği rapor edilmektedir. En sık reoperasyon endikasyonu stimülatörün yer değiştirmesi ve ağrıya neden olması, elektrodun migrasyonu ve enfeksiyondur (105).

EAU kılavuzu antimuskarinik tedaviye yanıt vermeyen AAM lı hastalarda SNS tedavisini önermektedir (66).

### **2.2.6.3.3. Augmentasyon Sistoplasti ve Üriner Diversiyon**

Augmentasyon sistoplasti (AS), daha önceleri küçük kontrakte mesanelerde uygulanmaya başlanmış olup 1980'nin başlarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Amaç idrar tutma mekanizmasına zarar vermeden mesanenin aktivitesini azaltmak, kasılmaların önüne geçmek, mesane içi basıncı düşürmek, mesane hacmini arttırarak da üst üriner sistemi güvene almaktır. İleum en yaygın olarak uygulanan organ olup, çekum, çıkan kolon, sigmoid kolon kullanıldığında diğer organlardır (106).

AS, nörojenik ve non-nörojenik mesane disfonksiyonunda, konservatif, medikal ve daha az invaziv olan cerrahi yöntemlerinin başarısızlığında endikedir. AS konjenital mesane anomalilerinde, mesane kapasitesinde ve kompliyans azalmanın olduğu, üst üriner sistemin risk altında olduğu durumlarda da endike olmaktadır. Bunlarla beraber, mesane tüberkülozu, şistozomiyazis, radyoterapi, kemoterapiye bağlı gelişen sistit ve geçirilmiş mesane operasyonları sonucu oluşan kontrakte mesanelerde de AS uygulanmaktadır. Aynı zamanda eğer komplikasyon oranı düşükse ve onabotulinum toksin A'nın etki süresi < 5 ay ise maliyet oranına göre augmentasyon sistoplasti düşünülebilir (106).

Intrinsik bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromuna yol açan durumların varlığında ve AS sonrası temiz aralıklı kateterizasyon yapamayacak olan hastalarda bu yöntem kontrendikedir. Renal yetmezlik durumları ise göreceli kontrendikasyon vardır. AS sonrası erken dönemde yara yeri enfeksiyonu, ince bağırsak obstrüksiyonu ve kanama gibi

komplifikasyonlar görölürken geç dönemde ise, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gerektiren işeyememe (%70), tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (%59) ve taş oluşumunu (%22) içeriyor. Hastalar bu komplifikasyonlar nedeniyle %44 ünde ek cerrahi işlem geçirir (107).

EAU kılavuzunda, AS sadece diğler tedavilerin başarısız olduğu hastalarda önerilmektedir. AS yapılacak hastalara mutlaka temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı açısından bilgi verilmesi ve hastaların bu uygulamayı yapabilecek düzeyde olup olmadıklarının değlendirilmesi önerilmektedir. AS yapılan hastaların yaşam boyu tedavi takibi ve komplifikasyonlar açısından takibi gerekmektedir (66).

Üriner diversiyon cerrahileri; AAM tedavisinde en son düşünülecek tedavi yöntemidir. sadece daha az invaziv olan tedavilerin başarısızlığında ve hastaların stomayı kabul ettiği durumlarda önerilmektedir Bütün tedavilerin başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedaviler son seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (108).

## **2.3. D Vitamini**

### **2.3.1. Genel Bilgiler**

Yirminci yüzyıl başlarında raşitizm hastalığı mevcut olan çocuklar, güneş ışığına maruz bırakılarak veya balık yağı yedirilerek tedavi edilmiştir. Bu durum D vitaminin ilk kez ortaya çıkışı kabul edilir (109). Gıdalardan bağımsız sentezlenmesinden dolayı sadece bir vitamin değil bir hormon olarak görülmüştür (110). D vitaminin ilk fark edilmesi kas-iskelet sistemi olmasına karşın kronik hastalıklar, kanserler, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkları da içine alan çok geniş bir etki alanı vardır (111).

D vitamini gıdalardan temin edilebilir ve ultraviyole- B ışınları ile deride sentezlenebilir. Bitkisel kaynaklı formu ergokalsiferol (vitamin D2)'dür. Hayvansal kaynaklı form ise kolekalsiferoldür (vitamin D3). Aynı zamanda deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole- B ışınları ile sentezlenir. Çocuklarda ve erişkinlerde eksikliği yaygındır. Dolaşımdaki major D vitamini öncülü, 25- hidroksi vitamin D (25- OH D, kalsidiol)'dir. Biyolojik aktif formu ise 1,25-dihidroksi Vitamin D (1,25- DHD,

kalsitriol)'dir. D vitamini metabolizması sonucuyla oluşan ana form ise kalsitriol asittir (109).

### **2.3.2. Biyosentez, Metabolizma ve Taşınması**

D vitamini kaynakları diyet ve derideki 7- dehidrokolesteroldür. Diyetle az miktarda olsa yumurta ve balık yağında vardır. Ayrıca D vitamini katkılı besinlerden de alınabilir (110). Diyetle alınan D vitamini ergokalsiferol ve kolekalsiferol şilomikronlar aracılığıyla barsaklarda enterositlerden emilir. Ancak diyetle alınan bu miktar kısıtlıdır ve günlük ihtiyacı karşılamaz. Emilen D vitamini karaciğer ve yağ dokuya gitmek üzere taşınır. Yağ doku, D vitamini depolayıp gerektiğinde kan dolaşımına verebilir. Dolaşımdaki D vitamini karaciğerde hepatositlerce 25- hidroksilaz (sitokrom 2R1) enzimi ile hidroksilasyona uğrar. Bu reaksiyon sonucu 25- OHD oluşur (112). Bir diğer D vitamini kaynağı ise derideki 7- dehidrokolesteroldür. Deride 7-dehidrokolesterol güneşten gelen 290-315 nm aralığındaki ultraviyole B ışınları sonucu kolekalsiferole çevrilir. Ayrıca ultraviyole B ışınları kolekalsiferol aktive etmektedir. Bu yüzden uzun süre güneş ışınlarına maruz kalmak D vitamini intoksikasyonuna sebep olmaz. Deride sentezlenen kolekalsiferol yine karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25- OHD'ye dönüşür. D vitamininin 50'ye yakın metaboliti olsa da dolaşımda olan major formu 25- OHD dir. Biyolojik olarak inaktiftir. D vitamini yetersizliğini ve eksikliğini değerlendirmede 25- OHD düzeyleri kullanılır (111).

Dolaşımdaki 25- OHD, böbrek proksimal tübüllerinde  $1\alpha$ - hidroksilaz (sitokrom 27B1) enzimiyle aktif form 1,25- D'HD ye çevrilir. Ayrıca vücutta birçok dokuda ve hücrede  $1\alpha$ - hidroksilaz aktivitesi olduğu bilinmektedir (109).

D vitamini %85– 88 oranında D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ve %12–15 oranında albumin ile taşınır. Nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı ve akut hastalık halinde DBP ve albumin seviyeleri düşer. Total kalsidiol ve kalsitriol seviyeleri düşmeksizin serbest kısmı artar. D vitamin intoksikasyonunda ise DBP saturasyonu düşer. Total kalsitriol seviyesi normal olarak gözlenirken serbest kısmı artar (15).

### **2.3.3. Etki Mekanizması ve Düzenlenmesi**

D vitamini etkileri, kalsitriolün vitamin D reseptörü (VDR) ile etkileşimiyle ortaya çıkar. VDR üzerinden bu etkilere kalsitriolün genomik etkileri denir. Kemik üzerindeki etkisi buna örnektir. VDR, nükleer reseptör ailesinden steroid yapılı bir reseptördür.



Deoksiribonükleik asit (DNA) bağlanma bölgesi içerir. Kalsitriol VDR'ye bağlanmasıyla transkripsiyon faktörü görevi görür ve protein sentezi uyarılır. Ayrıca membran ilişkili hızlı cevaplı steroid reseptörlere de bağlanır. Böylece kalsitriolün non – genomik etkileri görülür. İnce bağırsaklardan kalsiyum emilimi, non – genomik etkisine örnektir (15).

Kalsitriol negatif geri bildirim yoluyla 24- hidroksilazı aktive eder. Ayrıca 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi sıkı bir şekilde parathormon, fibroblast growth factor-23, kalsiyum ve fosfor tarafından kontrol altında tutulur (109).

#### **2.3.4. Katabolizma**

D vitamini metabolizması, hem kalsidiol hem de kalsitriol üzerinden gerçekleşir. Kalsidiolün yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Kalsitriolün ise 4-6 saat kadardır. Böbreklerde 24- hidroksilaz (sitokrom 24A1) enzimiyle metabolize olur. Katabolizma sonucu oluşan ana ürün suda çözünen, biyolojik olarak inaktif form olan kalsitriol asittir ve idrarla atılır (110).

#### **2.3.5. Fizyolojik Etkileri**

D vitamini kemikte, barsaklarda ve böbrekte kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkilidir. Ayrıca D vitamini düzeyleri kas doku, immun sistem, kanserlerden korunma ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde önemli bir role sahiptir (113).

##### **2.3.5.1. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması**

Kalsiyum metabolizmasının en önemli bileşenlerinden olan D vitamini bağırsaklardan aktif kalsiyum ve fosfor emilimi yapar. D vitamini varlığında barsaklardaki %10-15 civarına olan kalsiyum emilimi %30-80 düzeylerinde çıkar. Böbreklerden kalsiyum ve fosfor reabsorpsiyonu sağlar. Yine kemik mineralizasyonu ile direkt olarak ilişkidir (15).

##### **2.3.5.2. Kas ve İskelet Sistemi**

D vitamini hem osteoblastların hem de osteoklastların dönüşümünü sağlar. Osteoblastlar D vitamini uyarısıyla “Vitamin D reseptör aktivatör nükleer faktör kappa - B ligand(RANKL)”sentezler. RANKL ise preosteoklastları uyararak osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Osteoklastlarda kemik rezorpsiyonu artırarak kemik biçimlenmesi

sağlanır. Normal D vitamini düzeyleri kemik mineralizasyonunda pozitif etkiye sahiptir (114).

D vitamini, çizgili kas maturasyonu için gereklidir. Myeloblastlar VDR eksprese ederler. Kaslarda spesifik mutasyonunda sarkopeni ve kas fonksiyonlarında zafiyet meydana gelir. Bir çalışmada VDR olmayan sıçanların kas liflerinin daha küçük ve maturasyon problemi olduğu gösterilmiştir (109). Yine D vitamini eksikliğinde miyopati ve kas ağrıları gelişir. D vitamini takviyesiyle düşme riski azalır(129).

### **2.3.5.3. İmmun Sistem**

D vitamini immün cevabın regülasyonunda tetikleyici rol üstlenmektedir. Aktive CD4+ ve 1CD8+ T lenfosit, B lenfosit, antijen sunan hücrelerin (makrofaj gibi) fonksiyonlarını düzenler. Fagositoz, kemotaksis, migrasyon hareketlerinin üzerinde düzenleyici rolü vardır. İnterlökinlerin salgı regülasyonunda yine etkisi hayattır (114).

Otoimmünite ile ilişkili tip 1 diyabetes mellitus, multipl skleroz gibi hastalıkların genetik polimorfizmde etkileri gösterilmiştir. Eksikliğinde bu hastalıkların sıklıkları artmaktadır. Yine eksikliğinde Crohn hastalığı, romatoid artrit ve astım sıklığının arttığı bilinmektedir (114).

### **2.3.5.4. Kardiyovasküler Sistem**

D vitamini kardiyak miyosit, vasküler düz kaslar ve endotel üzerinde direkt etkilidir. Eksikliğinde kardiyovasküler mortalitenin sıklığı ve ciddiyetinin arttığı bilinmektedir. Kan basıncı regülasyonu ve lipid profili üzerindeki pozitif etkileri vardır (111).

### **2.3.5.5. Ürogenital Sistem**

Mesane ve prostat düz kaslarında özellikle mesane boynunda VDR eksprese edildiği bilinmektedir (18). VDR mesane kas proliferasyonu ve apoptozunu regüle eder. Yine spesifik olarak mesane düz kas genlerinden smokin ve desminin genlerini düzenler. D vitamini eksikliğinde prostat kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (115).

### **2.3.6. D Vitamini Yetersizliği ve Eksikliği**

D vitamini eksikliği, 25-OHD ölçümlerine göre belirlenir. D vitamini yetersizliği ve eksikliğini gösteren sınırlar Tablo 3'te belirtilmiştir. D vitamini eksikliğinin başlıca

sebepleri yetersiz güneş ışığına maruz kalmak, kış ayların uzun sürmesi, yaşlanmayla derideki 7-dehidrokolesterol seviyesinin azalması, kış aylarının uzun sürmesidir. Malabsorbsiyon, obezite, antikonvülzan ve glukokortikoid kullanımı, karaciğer ve böbrek yetmezliği diğer sebeplerdendir. Granüloamatöz hastalıklar ve bazı lenfomalar 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin artmasıyla yine D vitamini eksikliği yapabilir (13).

D vitamini eksikliğini araştırıldığı bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %24, Kanada'da %37 ve Avrupa kıtasında ise %40 olarak saptanmıştır (13). 2019 yılında Türkiye'de 2007 sağlıklı erişkinin retrospektif incelendiği bir çalışmada D vitamini eksikliği oranı %67,9 olarak saptanmıştır. D vitamini eksikliğinde kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu azalır. D vitamini eksikliğine bağlı parathormon düzeyleri artar. Kemik turnover hızlanır. Kemik kaybı gerçekleşir. Çocuklarda rikets, erişkinde osteomalazi gelişir. Osteoporoz ve kemik kırıklarına yatkınlık artar (113).

**Tablo 3** 25- hidroksi vitamin D düzeyleri

<b>Durum</b>	<b>Değerler</b>
Ciddi D vitamini eksikliği	<10 ng/ml
D vitamini eksikliği	10 – 20 ng/ml
D vitamini yetersizliği	21 – 29 ng/ml
Normal değerler	30 – 149 ng/ml
D vitamini intoksikasyonu	$\geq$ 150 ng/ml

D vitamini eksikliğinde kemik dokuda gelişen durumlar buz dağının görünen kısmı kabul edilir. Tüberküloz gibi latent enfeksiyonlar daha mortal gerçekleşir. Kolorektal kanser sıklığı D vitamini seviyesi ile ters orantılı olarak artmaktadır. Meme ve prostat kanseri riski artmıştır. Malign lenfomaların nüks riski artmıştır. Otoimmün hastalıklar, şizofreni ve depresyonun görülme sıklığı artmaktadır (109).

### **2.3.7. D Vitamini Tedavisi**

D vitamini eksikliğini tedavisinde günlük 1000-3000 IU önerilmektedir. Haftalık tedavide 50.000 IU 8 hafta boyunca veya 3 ay süresince 100.000 IU alınabilmektedir (111). İntoksikasyon günlük 50.000 IU üzerinde D vitamini alınmasıyla ancak görülebilmektedir. 25- OHD>150 ng/ml olduğu durumda intoksikasyon dan bahsedilir. Bir çalışmada 5 ay boyunca günlük 10.000 IU D vitamini replasman yapılmasıyla intoksikasyon tespit edilmemiştir (109).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Yapılışı

Bu araştırmaya; Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine Mayıs 2022-Mart 2023 tarihleri arasında Aşırı Aktif Mesane semptomları ile ilk kez başvuran, daha önce bu sebepten dolayı tedavi almayan, aktif üriner sistem enfeksiyonu olmayan, D Vitamini yetersizliği olan 18-50 yaş aralığındaki 153 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan D Vitamini seviyesini etkileyecek kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olan, son iki ay içinde D Vitamini kullanan, mesaneyi etkileyebilen nörolojik ve metabolik hastalığı (DM, SVH, MS, HT) olan, ürojinekolojik ameliyat öyküsü olan, hamile olan ve menopozda olan hastalar dışlanarak 81 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Daha sonra çalışma sırasında veri kaybı ve hastalarla iletişim problemi nedeniyle 21 hasta çalışmadan çıkarılarak 60 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

Çalışmaya dahil olmak isteyen tüm hastalara çalışmaya dahil edilmeden önce yapılacak çalışmanın amacı, olası faydaları ve kendilerine uygulanacak işlemler açısından bilgilendirildikten sonra, çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalara, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun bilgisi dahilinde daha önce hazırlanmış olan gönüllü bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır.

Bu gönüllü hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalık, ilaç kullanımı, tıbbi özgeçmiş, sigara kullanımı durumlarına ilişkin veriler elde edildi ve hastalara polikliniğe ilk başvuruda yapılan rutin idrar ve kan tetkiklerine ek olarak D Vitamini seviyesine bakıldı. Hastalardan İnkontinans Yaşam Kalite Ölçeği (I-QOL) ve Aşırı Aktif Mesane değerlendirme formu (OAB-V8) doldurulması istenmiştir.

I-QOL ölçeği 22 soru olmak üzere her soru 1-5 arası puanlama yapılarak 100 puan üzerinden değerlendirme yapılır. Puanın artması yaşam kalitesinin bozulduğunun göstergesidir.

OAB-V8 formu 8 sorudan oluşur. Hasta her soruya 1-5 arası puan verir. OAB-V8 skoru  $\geq 8$  olması AAM olarak değerlendirilir.

Bu hastalara AAM tedavisi olarak antikolinergik tedavi (tolterodin SR 4 mg 1x1 p.o) ve bu hastaların içinden D Vitamini düşük olanlara D Vitamini takviyesi (Devit 3 damla (1 şişede 50.000 ünite) haftada bir şişenin tamamını içecek şeklinde) yapılmıştır.

Tedaviyi değerlendirmek amacıyla hastalar iki ay sonrasında antikolinergik ve D Vitamini tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için kontrole çağrılmıştır. Hastalardan D Vitamini seviyesine bakılarak tekrardan İnkontinans Yaşam Kalite Ölçeği (I-QOL) ve Aşırı Aktif Mesane değerlendirme formu (OAB-V8) doldurulması istenmiştir.

Bu çalışma için, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu 24/05/2022 tarih 2022-10/109 karar numarası ile onay alınmıştır.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. İstatiksel Yöntemler**

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v26) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklikler olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmorov Smirnov Testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, grafikleme yöntemleri ile araştırıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U, ardışık ölçümlerin karşılaştırmasında Wilcoxon testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkilerin araştırılmasında Spearman ve parsiyel korelasyon analizlerinden yararlandı. Kategorik değişkenler arası ilişkiler ise  $\chi^2$  testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışma; Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine Aşırı Aktif Mesane semptomları ile ilk kez başvuran, 18-50 yaş aralığındaki 60 premenopozal kadın hasta ile örneklem oluşturuldu.

Hastalara başlangıç olarak D vitamini analizi yapıldı ve hastalardan I-QoL ve OAB-V8 anketleri doldurmaları istendi. Aşırı Aktif Mesane semptomu gösteren hastalara 8 hafta boyunca antikolinerjik tedavi ve bu hastalar içinden D Vitamini yetersizliği tespit edilen hastalara D vitamini takviyesi verildi. 8. haftanın sonunda tedavi yanıtı değerlendirmek için hastalardan tekrar D vitamini analizi ile I-QoL ve OAB-V8 anketleri doldurulması istendi.

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın D vitamini seviyeleri kontrol edildiğinde 52 (%86,7) hastanın D vitamini seviyesinin 30 ng/ml dan düşük olduğu bulundu (Tablo 4).

**Tablo 4** Hasta D vitamini seviyesine göre gruplandırma

	n	%
<b>D vit &lt;30 ng/ml</b>	52	86,7
<b>D vit &gt;30 ng/ml</b>	8	13,3
<b>Toplam</b>	60	100

Çalışmamızın demografik bulguları incelendiğinde çalışmaya katılan hastaların ortalama yaş değeri 37,2±9,4 olarak tespit edildi. Ortalama boy değerimiz 163,2±5,7 cm olarak tespit edildi. Hastaların ortalama kilo değerleri 62,2±8,2 kg olarak tespit edildi. Daha sonra hastaların doğum sayılarına, medeni durumlarına ve sigara içme öykülerine bakıldı. Hastalarımızın ortalama doğum sayısı 1,8±1,4 iken median doğum sayımız 2 olarak tespit edildi. Hastalarımızın 19'u sigara içiyordu (%31,7). Ayrıca 44 hastamızın da evli (%73,3) olduğu tespit edildi (Tablo 5).

**Tablo 5** Demografik verilerin dağılımı

	Ortalama	SS	Ortanca		n	%	
<b>Yaş</b>	37,2	±9,4	40	<b>Sigara</b>	<b>Hayır</b>	41	%68,3
<b>Boy</b>	163,2	±5,7	164		<b>Evet</b>	19	%31,7
<b>Kilo</b>	62,2	±8,2	61	<b>Medeni Durum</b>	<b>Bekar</b>	16	%26,7
<b>Doğum Sayısı</b>	1,8	±1,4	2		<b>Evli</b>	44	%73,3

D vitamini seviyesine göre hastaları iki grup olarak incelediğimizde farklı demografik veriler elde edildi. D vitamin düşük olan grupta yaş ortalaması  $36,5 \pm 9,5$  iken; D vitamini normal grupta yaş ortalaması  $41,1 \pm 7,8$  olarak tespit edildi.

D vitamini düşük olan grupta boy ortalaması  $163,9 \pm 5,5$  cm iken; D vitamini normal olan hasta grubumuzda  $158,6 \pm 4,7$  cm olarak bulundu.

D vitamini düşük olan grupta ortalama kilo değeri  $62,6 \pm 8,6$  kg iken; D vitamini normal olan grupta  $59,5 \pm 3,9$  kg olarak bulundu.

D vitamini düşük olan grupta ki hastaların doğum sayısı ortalaması  $1,7 \pm 1,4$  iken; D vitamini normal olan grupta  $2,3 \pm 1,3$  olarak tespit edildi (Tablo 6).

**Tablo 6** D vitamini seviyesine göre demografik verilerin dağılımı

	D grup					
	D vit düşük			D vit normal		
	Ortalama	SS	Ortanca	Ortalama	SS	Ortanca
<b>Yaş</b>	36,5	$\pm 9,5$	39,5	41,1	$\pm 7,8$	42
<b>Boy(cm)</b>	163,9	$\pm 5,5$	164	158,6	$\pm 4,7$	158,5
<b>Kilo(kg)</b>	62,6	$\pm 8,6$	61,5	59,5	$\pm 3,9$	61
<b>Doğum Sayısı</b>	1,7	$\pm 1,4$	2	2,3	$\pm 1,3$	2,5

Bütün örnekleme ele aldığımızda 60 hastadan  $19(\%31,7)$  tanesi sigara kullanıyor. Sigara kullanan hastaları D vitamin seviyelerine göre ayırırsak D vitamin düşük olan gruptan  $14(\%26,9)$  hastanın; D vitamini normal olan gruptan  $5(\%62,5)$  hastanın sigara kullandığı bulunmuştur (Tablo 7).

**Tablo 7** D vitamini seviyesine göre sigara kullanımı

		n	Sigara		Toplam
			Hayır	Evet	
<b>D vit Grubu</b>	<b>D vit düşük</b>	n	38	14	52
		%	$\%73,1$	$\%27,0$	$\%100$
	<b>D vit normal</b>	n	3	5	8
		%	$\%37,5$	$\%62,5$	$\%100$
<b>Toplam</b>	n	41	19	60	
	%	$\%68,3$	$\%31,7$	$\%100$	

D vitamini seviyesine göre hastalar  $\geq 30$ mg/dl ve  $< 30$  mg/dl olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar boy, kilo, yaş ve doğum sayısına göre istatistiksel olarak incelendi. Kategoriler

arasında sadece boy değişkeni D vitamini düşük olan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.020$ ). D vitamini düşük olan grupta boy ortalaması  $163,9\pm 5,5$  cm iken; D vitamini normal olan hasta grubumuzda  $158,6\pm 4,7$  cm olarak bulundu (Tablo 8 ve Tablo 9).

**Tablo 8** D vitamini seviyesine göre ayrılan iki grupta demografik değişkenlerin istatistiksel analizi

Kategori	p değeri
Yaş dağılımı	0,211
Boy dağılımı	0,02
Vücut ağırlığı dağılımı	0,406
Doğum sayısı dağılımı	0,279

**Tablo 9** D vitamini seviyesine göre ayrılan iki grup arasında boy istatistiksel analizi

Toplam sayı	60
Mann-Whitney U	101,5
Wilcoxon W	137,5
Test İstatistiği	101,5
Standart Hata	45,866
Standardize Test İstatistiği	-2,322
p değeri	0,02

Tüm örnekleme tek grup olarak ele aldığımızda D vitamini yapılan ilk ölçümlerde ortalama değeri  $17,3\pm 8,9$  ng/ iken; çalışmanın sonunda yapılan ölçümlerde ortalama D vitamini değeri  $30,9\pm 5,3$  ng/ml olduğu tespit edildi. Yine tüm örneklem ele alındığında I-QoL skoru ortalaması  $39,3\pm 19,2$  iken; çalışma sonrasında  $18,4\pm 17,4$  olduğu tespit edildi. OAB-V8 anketi ise çalışma başlangıcında  $24,3\pm 9,2$  iken; çalışma sonrasında  $11,8\pm 8,5$  olduğu tespit edildi (Tablo 10).

**Tablo 10** Tüm örnekleme veri değişimlerinin analizi

	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75
Tedavi öncesi D vitamini (D1)	17,3	$\pm 8,9$	14,5	11	21,5
Tedavi sonrası D vitamini (D2)	30,9	$\pm 5,3$	32	28	36
Tedavi öncesi I-QoL skoru (Q1)	39,3	$\pm 19,2$	34,5	25	52,5
Tedavi sonrası I-QoL skoru (Q2)	18,4	$\pm 17,4$	13	5	22,5
Tedavi öncesi OAB-V8 skoru (O1)	24,3	$\pm 9,2$	24,5	16	32
Tedavi sonrası OAB-V8 skoru (O2)	11,8	$\pm 8,5$	10	5	16,5

D vitamini düşük olan grupta tedavi öncesi verilerinin dağılımını inceledik. D vitamini düşük olan grupta D vitamini ortalaması tedavi öncesi  $14,7\pm 6,0$  olarak tespit edildi. I-QoL skorumuz  $40,6\pm 20,1$  olarak tespit edildi. OAB-V8 anketimiz tedavisi öncesi ortalama



değerimiz 24,6±9,3 olarak tespit edildi. D vitamini düşük olan grupların tedavi sonrası verilerinin dağılımını inceledik. D vitamini düşük olan grupta D vitamini ortalaması tedavi sonrası ortalama değerimiz 30,4±5,3 tespit edildi. I-QoL skorumuz tedavi sonrası 18,9±17,8 olarak tespit edildi. OAB-V8 anketimiz tedavi sonrası ortalama değerimiz 11,9±8,8 olarak tespit edildi (Tablo 11).

**Tablo 11** D vitamini düşük olan grupta tedavi öncesi ve sonrası verilerin dağılımı

	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>
<b>Tedavi öncesi D vitamini (D1)</b>	14,7	±6	13	10	18
<b>Tedavi sonrası D vitamini (D2)</b>	30,4	±5,3	31	28	35
<b>Tedavi öncesi I-QoL skoru (Q1)</b>	40,6	±20	36	23,5	57
<b>Tedavi sonrası I-QoL skoru (Q2)</b>	18,9	±18	13	5,5	23,5
<b>Tedavi öncesi OAB-V8 skoru (O1)</b>	24,6	±9,3	25	17	32
<b>Tedavi sonrası OAB-V8 skoru (O2)</b>	11,9	±8,8	10	5	17

D vitamini düşük olan grubun tedavi öncesi ve sonrası değişim farklarının analizini inceledik. D vitamini düşük olan grupta D vitamini arasındaki fark 15,7±7,7 olarak tespit edildi. I-QoL skorundaki fark 21,8±14,2 olarak tespit edildi. OAB-V8 anketi arasındaki fark 12,7±8,1 olarak tespit edildi (Tablo 12).

**Tablo 12** D vitamini düşük olan grupta değişim farklarının analizi

	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>
<b>D vitamini arasındaki fark</b>	15,7	±7,7	16,5
<b>I-QoL skoru arasındaki fark</b>	21,8	±14,2	21
<b>OAB-V8 skoru arasındaki fark</b>	12,7	±8,1	12,5

D vitamini düşük olan grupta tedavi öncesi ve sonrası veriler ile değerlendirildiğinde D vitamini değişimi istatistiksel olarak ( $p<0,001$ ) anlamlı bulundu (Tablo 13).

**Tablo 13** D vitamini düşük olan grupta D vitamini değişiminin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	52
<b>Test İstatistiği</b>	1326
<b>Standart Hata</b>	106,648
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	6,217
<b>p değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>

D vitamini düşük olan grupta tedavi öncesi ve sonrası veriler ile değerlendirildiğinde I-QoL skoru değişimi istatistiksel olarak ( $p<0,001$ ) anlamlı bulundu (Tablo 14).

**Tablo 14** D vitamini düşük olan grupta IQoL skoru değişiminin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	52
<b>Test İstatistiği</b>	0
<b>Standart Hata</b>	97,486
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	-6,032
<b>p değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>

D vitamini düşük olan grupta tedavi öncesi ve sonrası veriler ile değerlendirildiğinde OAB-V8 anketi değişimi istatistiksel olarak ( $p<0,001$ ) anlamlı bulundu (Tablo 15).

**Tablo 15** D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 anketi değişiminin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	52
<b>Test İstatistiği</b>	11,5
<b>Standart Hata</b>	106,629
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	-6,11
<b>p değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>

D vitamini düşük olan 52 kişilik grupta takviye öncesi D vitamini, I-QoL ve OAB-V8 parametreleri korelasyon analizi ile incelendiğinde sadece I-QoL ile OAB-V8 değişkenleri arasında anlamlı düzeyde, olumlu ve çok yüksek düzeyli bir ilişki gözlemlendi ( $r=0,787-p<0,001$ ;). Diğer veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 16).

**Tablo 16** D vitamini düşük grupta takviye öncesi bağımlı değişkenler ile korelasyon analizi

		<b>D1</b>	<b>Q1</b>	<b>O1</b>
<b>Yaş</b>	<b>r</b>	-0,13	0,092	0,128
	<b>p</b>	0,369	0,518	0,367
	<b>n</b>	52	52	52
<b>Boy</b>	<b>r</b>	-0,05	-0,06	-0,06
	<b>p</b>	0,74	0,655	0,656
	<b>n</b>	52	52	52
<b>Kilo</b>	<b>r</b>	-0,13	-0,04	-0,08
	<b>p</b>	0,359	0,762	0,561
	<b>n</b>	52	52	52
<b>Doğum Sayısı</b>	<b>r</b>	-0,24	0,12	0,094
	<b>p</b>	0,083	0,396	0,508
	<b>n</b>	52	52	52
<b>D1</b>	<b>r</b>		-0,05	-0,04
	<b>p</b>		0,73	0,791
	<b>n</b>		52	52
<b>Q1</b>	<b>r</b>			0,787
	<b>p</b>			0
	<b>n</b>			52

r: Spearman korelasyon katsayısı,  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı, n:kişi sayısı

Çalışmanın başlangıcında ölçülen I-QoL ve OAB-V8 anket parametreleri arasındaki anlamlı ilişki parsiyel korelasyon analizi ile hasta bağımlı değişkenler kontrol edilerek incelendiğinde; yaş, boy, kilo, doğum sayısı, sigara ve medeni durum değişkenlerinin bu iki anket arasındaki korelasyonu etkileyip etkilemediği araştırılmıştır.

Hasta bağımlı yaş değişkeni kontrol edildiğinde parametreler arasında sadece I-QoL ve OAB-V8 parametreleri arasında korelasyon gözlemlenmiştir( $r=0,799$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17** Yaş değişkeni sabit alınarak yapılan korelasyon analizi

Kontrol Değişkenleri			Q1	O 1	Yaş
Sabit	D1	r	0,016	-0,028	-0,22
		p	0,91	0,841	0,118
		Df	50	50	50
Q1	r			0,799	0,099
		p		0	0,487
		Df		50	50
O1	r				0,098
		p			0,491
		Df			50
Yaş	D1	r	0,039	-0,007	
		p	0,786	0,96	
		Df	49	49	
Q1	r			0,797	
		p		0	
		Df		49	

r: Spearman korelasyon katsayısı,  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı, Df: serbestlik derecesi

Hasta bağımlı boy değişkeni kontrol edildiğinde parametreler arasında sadece I-QoL ve OAB-V8 parametreleri arasında korelasyon gözlemlenmiştir( $r=0,799$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18** Boy değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi

Kontrol Değişkenleri			Q 1	O 1	Boy
Sabit	D1	r	0,016	-0,028	-0,01
		p	0,91	0,841	0,941
		Df	50	50	50
	Q1	r		0,799	-0,072
		p		0	0,61
		Df		50	50
	O 1	r			-0,058
		p			0,681
		Df			50
Boy	D1	r	0,015	-0,029	
		p	0,915	0,839	
		Df	49	49	
	Q1	r		0,798	
		p		0	
		Df		49	

r: Spearman korelasyon katsayısı, p<0,05 düzeyinde anlamlı, Df: serbestlik derecesi

Hasta bağımlı kilo değişkeni kontrol edildiğinde parametreler arasında sadece I-QoL ve OAB-V8 parametreleri arasında korelasyon gözlemlenmiştir(r=0,799) (Tablo 19).

**Tablo 19** Kilo değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi

Kontrol Değişkenleri			Q1	O 1	Kilo
Sabit	D1	r	0,02	-0,03	-0,16
		p	0,91	0,841	0,271
		Df	50	50	50
	Q1	r		0,799	-0,06
		p		0	0,697
		Df		50	50
	O 1	r			-0,1
		p			0,49
		Df			50
Kilo	D1	r	0,01	-0,04	
		p	0,96	0,757	
		Df	49	49	
	Q1	r		0,799	
		p		0	
		Df		49	

r: Spearman korelasyon katsayısı, p<0,05 düzeyinde anlamlı, Df: serbestlik derecesi

Hasta bağımlı doğum sayısı değişkeni kontrol edildiğinde parametreler arasında sadece I-QoL ve OAB-V8 parametreleri arasında korelasyon gözlemlenmiştir(r=0,799) (Tablo 20).

**Tablo 20** Doğum sayısı değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi

Kontrol Değişkenleri			Q1	O1	Doğum Sayısı
Sabit	D1	r	0,016	-0,028	-0,301
		p	0,91	0,841	0,03
		Df	50	50	50
	Q1	r		0,799	0,111
		p		0	0,434
		Df		50	50
	O1	r			0,07
		p			0,62
		Df			50
Doğum Sayısı	D1	r	0,052	-0,008	
		p	0,716	0,958	
		Df	49	49	
	Q1	r		0,798	
		p		0	
		Df		49	

r: Spearman korelasyon katsayısı, p<0,05 düzeyinde anlamlı, Df: serbestlik derecesi

Hasta bağımlı sigara değişkeni kontrol edildiğinde parametreler arasında sadece I-QoL ve OAB-V8 parametreleri arasında korelasyon gözlemlenmiştir(r=0,799) (Tablo 21).

**Tablo 21** Sigara değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi

Kontrol Değişkenleri			Q 1	O 1	Sigara
Sabit	D1	r	0,016	-0,028	0,102
		p	0,91	0,841	0,471
		Df	50	50	50
	Q1	r		0,799	0,18
		p		0	0,203
		Df		50	50
	O1	r			0,183
		p			0,193
		Df			50
Sigara	D1	r	-0,002	-0,048	
		p	0,987	0,737	
		Df	49	49	
	Q1	r		0,792	
		p		0	
		Df		49	

r: Spearman korelasyon katsayısı, p<0,05 düzeyinde anlamlı, Df: serbestlik derecesi

Hasta bağımlı medeni durum değişkeni kontrol edildiğinde parametreler arasında sadece IQoL ve OAB-V8 parametreleri arasında korelasyon gözlemlenmiştir(r=0,799) (Tablo 22).

**Tablo 22** Medeni durum değişkeni sabit tutulduğunda korelasyon analizi

<b>Kontrol Değişkenleri</b>			<b>Q1</b>	<b>O 1</b>	<b>Medeni Durum</b>
<b>Sabit</b>	<b>D1</b>	<b>r</b>	0,016	-0,028	-0,5
		<b>p</b>	0,91	0,841	0
		<b>Df</b>	50	50	50
	<b>Q1</b>	<b>r</b>		0,799	0,056
		<b>p</b>		0	0,692
		<b>Df</b>		50	50
	<b>O1</b>	<b>r</b>			0,068
		<b>p</b>			0,631
		<b>Df</b>			50
<b>Medeni Durum</b>	<b>D1</b>	<b>r</b>	0,051	0,007	
		<b>p</b>	0,721	0,963	
		<b>Df</b>	49	49	
	<b>Q1</b>	<b>r</b>		0,798	
		<b>p</b>		0	
		<b>Df</b>		49	

r: Spearman korelasyon katsayısı, p<0,05 düzeyinde anlamlı, Df: serbestlik derecesi

Takviye sonrası hasta bağımlı değişkenler ile parametreler arasında ki ilişkiler incelendi. Yapılan korelasyon analizinde I-QoL ve OAB-V8 parametreleri arasında olumlu yönde, yüksek düzeyde ilişki bulundu( $r=0,833$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23** Takviye sonrası değişkenler ile parametreler arasında korelasyon analizi

		<b>Q2</b>	<b>O 1</b>	<b>O 2</b>
<b>Yaş</b>	<b>r</b>	0,092	0,128	0,206
	<b>p</b>	0,518	0,367	0,143
	<b>n</b>	52	52	52
<b>Boy</b>	<b>r</b>	-0,126	-0,063	-0,043
	<b>p</b>	0,375	0,656	0,762
	<b>n</b>	52	52	52
<b>Kilo</b>	<b>r</b>	-0,101	-0,083	-0,073
	<b>p</b>	0,477	0,561	0,606
	<b>n</b>	52	52	52
<b>Doğum Sayısı</b>	<b>r</b>	0,118	0,094	0,138
	<b>p</b>	0,405	0,508	0,33
	<b>n</b>	52	52	52
<b>Q2</b>	<b>r</b>		0,586	0,833
	<b>p</b>		0	0
	<b>n</b>		52	52
<b>O 1</b>	<b>r</b>			0,63
	<b>p</b>			0
	<b>n</b>			52

r: Spearman korelasyon katsayısı, p<0,05 düzeyinde anlamlı, n:kişi sayısı

D vitamini normal olan grupta D vitamini verilerini incelediğimizde çalışmanın başlangıcında D vitamini ortalama  $34,3\pm 4,4$  iken, çalışma sonrasında  $34,4\pm 4,3$  olarak tespit edildi. IQoL verilerini incelediğimizde çalışma öncesi ortalama değerimiz  $31,2\pm 9,8$  iken,

çalışma sonunda ortalama değerimizi  $15,1 \pm 14,7$  olarak tespit ettik. OAB-V8 anket sonuçlarını incelediğimizde çalışma öncesi  $22,3 \pm 8,4$  iken, çalışma sonrası  $10,9 \pm 6,6$  olarak tespit edildi (Tablo 24).

**Tablo 24** D vitamini normal grupta çalışma öncesi ve sonrası veri dağılımı

	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	%25	%75
Tedavi öncesi D vitamini (D1)	34,3	$\pm 4,4$	33	30,5	37,5
Tedavi sonrası D vitamini (D2)	34,4	$\pm 4,3$	33	31,5	37,5
Tedavi öncesi I-QoL skoru (Q1)	31,1	$\pm 9,8$	30	26	36,5
Tedavi sonrası I-QoL skoru (Q2)	15,1	$\pm 14,7$	8	5	21,5
Tedavi öncesi OAB-V8 skoru (O1)	22,3	$\pm 8,4$	20	15	29,5
Tedavi sonrası OAB-V8 skoru (O2)	10,9	$\pm 6,6$	9,5	7	13

Farkların verilerini incelediğimizde D vitamini normal olan grupta D vitamini değişim farkı ortalaması  $0,4 \pm 0,7$  olarak tespit edildi. I-QoL anketini incelediğimizde D vitamini normal grupta değişim farkı ortalaması  $16,0 \pm 12,0$  olarak tespit edildi. OAB-V8 anketi D vitamini normal olan grupta değişim farkı ortalaması  $11,4 \pm 10,8$  olarak tespit edildi (Tablo 25).

**Tablo 25** D vitamini normal olan grupta değişim farklarının istatistiksel analizi

	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	%25	%75
D vitamini arasındaki fark	0,4	$\pm 0,7$	0	0	0,5
I-QoL skoru arasındaki fark	16	$\pm 12$	17,5	4,5	26
OAB-V8 skoru arasındaki fark	11,4	$\pm 10,8$	11	1	21

D vitamini normal hasta grubunda çalışma öncesi ve sonrası veriler karşılaştırıldığında D vitamini değişiminde istatistiksel anlamlılık gözlemlenmemiştir ( $p=0.655$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26** D vitamini normal grupta D vitamini seviyesi değişiminin istatistiksel analizi

Toplam Sayı	8
Test İstatistiği	2
Standart Hata	1,118
Standardize Test İstatistiği	0,447
p değeri	0,655

D vitamini normal olan grupta tedavi öncesi ve sonrası veriler ile değerlendirildiğinde I-QoL skoru değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,012$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27** D vitamini normal grupta I-QoL veri değişiminin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	8
<b>Test İstatistiği</b>	0
<b>Standart Hata</b>	7,141
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	-2,521
<b>p değeri</b>	<b>0,012</b>

D vitamini normal olan grupta tedavi öncesi ve sonrası veriler ile değerlendirildiğinde OAB-V8 anketi değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,028) (Tablo 28).

**Tablo 28** D vitamini normal grupta OAB-V8 anket sonuçları değişiminin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	8
<b>Test İstatistiği</b>	1
<b>Standart Hata</b>	5,916
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	-2,197
<b>p değeri</b>	<b>0,028</b>

Her iki gruba birlikte baktığımızda tedavi öncesinde D vitamini düşük olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 40,6 iken D vitamini normal olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 31,1 olarak tespit edildi. D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 skoru ortalaması 24,6 iken D vitamini normal olan grupta OAB-V8 skoru ortalaması 22,3 olarak tespit edildi (Tablo 29).

**Tablo 29** Tedavi Öncesi Gruplardaki Parametrelerin İstatistiksel Dağılımı

	<b>Dgrup</b>									
	<b>D vit düşük</b>					<b>D vit normal</b>				
	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>
<b>Vit D</b>	14,7	±6	13	10	18	34,3	±4,4	33	30,5	37,5
<b>I-QOL</b>	40,6	±20,1	36	23,5	57	31,1	±9,8	30	26	36,5
<b>OAB-V8</b>	24,6	±9,3	25	17	32	22,3	±8,4	20	15	29,5

Her iki gruba birlikte baktığımızda tedavi sonrasında D vitamini düşük olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 18,9 iken D vitamini normal olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 15,1 olarak tespit edildi. D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 skoru ortalaması 11,9 iken D vitamini normal olan grupta OAB-V8 skoru ortalaması 10,9 olarak tespit edildi (Tablo 30).



**Tablo 30** Tedavi Sonrası Gruplardaki Parametrelerin İstatistiksel Dağılımı

	<b>D grup</b>									
	<b>D vit düşük</b>					<b>D vit normal</b>				
	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>
<b>Vit D</b>	30,4	±5,3	31	28	35	34,4	±4,3	33	31,5	37,5
<b>I-QOL</b>	18,9	±17,8	13	5,5	23,5	15,1	±14,7	8	5	21,5
<b>OAB-V8</b>	11,9	±8,8	10	5	17	10,9	±6,6	9,5	7	13

Her iki grubun D vitamini değişimleri incelendiğinde D vitamini düşük olan grubun lehine anlamlı olduğu gözlemlendi( $p<0.001$ ) (Tablo 31)

**Tablo 31** Her iki grup arasında D vitamini değişimlerinin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	60
<b>Mann-Whitney U</b>	410,5
<b>Wilcoxon W</b>	1788,5
<b>Test İstatistiği</b>	410,5
<b>Standart Hata</b>	45,91
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	4,411
<b>p değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>

Her iki grubun I-QOL için değişimleri incelendiğinde D vitamini düşük olan grup lehine fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ( $p=0.421$ ) (Tablo 32).

**Tablo 32** Her iki grup arasında I-QoL değişimlerinin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	60
<b>Mann-Whitney U</b>	245
<b>Wilcoxon W</b>	1623
<b>Test İstatistiği</b>	245
<b>Standart Hata</b>	45,956
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	0,805
<b>p değeri</b>	0,421

Her iki grubun OAB-V8 için değişimleri incelendiğinde D vitamini düşük olan grup lehine fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ( $p=0.640$ ) (Tablo 33)

**Tablo 33** Her iki grup arasında OAB-V8 değişimlerinin istatistiksel analizi

<b>Toplam Sayı</b>	60
<b>Mann-Whitney U</b>	229,5
<b>Wilcoxon W</b>	1607,5
<b>Test İstatistiği</b>	229,5
<b>Standart Hata</b>	45,915
<b>Standardize Test İstatistiği</b>	0,468
<b>p değeri</b>	0,64

Her iki gruba birlikte baktığımızda tedavi sonrasında D vitamini düşük olan grupta I-QOL anket skoru farkı ortalaması 21,8 iken D vitamini normal olan grupta I-QOL anket skoru farkı ortalaması 16,0 olarak tespit edildi. D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 skoru

farkı ortalaması 12,7 iken D vitamini normal olan grupta OAB-V8 skoru farkı ortalaması 11,4 olarak tespit edildi (Tablo 34).

**Tablo 34** Her iki grup içinde değişimlerin karşılaştırmalı istatistiksel analizi

	<b>D grup</b>									
	<b>D vit düşük</b>					<b>D vit normal</b>				
	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>
<b>Vit D farkı</b>	15,7	±7,7	16,5	10	21,5	0,4	±0,7	0	0	0,5
<b>I-QOL farkı</b>	21,8	±14,2	21	12,5	29,5	16	±12	17,5	4,5	26
<b>OAB-V8 farkı</b>	12,7	±8,1	12,5	7,5	17,5	11,4	±10,8	11	1	21

D vitamini seviyesine göre iki gruba ayırdığımız örnekleminizde grupların istatistiksel analizlerin tekrar gözden geçirdiğimizde D vitamini düşük olan grubumuzda çalışma sonunda üç parametremiz içinde değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. D vitamini normal hasta popülasyonunda I-QoL ve OAB-V8 parametrelerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken D vitamini seviyesinde ki değişimde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Burada sorulması gereken soru her iki grupta da IQoL ve OAB-V8 değişimleri D vitamini takviyesinden etkilendi mi? Çünkü her iki grup da aşırı aktif mesane semptomları için antikolinergik tedavisi aldı. Bu anketlerdeki istatistiksel anlamlılıklar sadece medikal tedaviye bir yanıt mı, yoksa D vitamini takviyesinin de bu değişime ayrıca katkısı var mı?

Bu sorunun cevabı için her iki grupta parametre değişim farklarının karşılaştırmalı yapılan istatistiksel analizinde sadece D vitamini seviyesinde ki değişimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ( $p<0.001$ ). Her iki gruptaki I-QoL ve OAB-V8 parametrelerindeki değişimler D vitamini düşük olan grup lehine az da olsa fark bulursa da her iki grup arasında I-QoL ve OAB-V8 anketleri için istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Aşırı aktif mesane (AAM) etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış semptomlar birleşimidir. Epidemiology of İncontinence (EPIC) çalışmasında AAM semptomları genel prevalansının %11,8 (erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %12,8) olduğu gösterilmiştir (2). Sadece üreme çağındaki kadınları içeren başka bir çalışmada AAM prevalansı %20,7 olarak tespit edilmiştir (3).

AAM tedavisi semptomatik bir tedavidir. Tedavide birçok yöntem uygulanmakla birlikte ana tedavi yöntemi medikal olarak antikolinergik tedavidir. AAM medikal tedavisinde kullanılan antimuskarinik ajanlar plaseboya oranla anlamlı iyileşme sağlamalarına rağmen bu ilaçlara zaman zaman istenilen yanıt alınamamakta ve uzun süreli tedaviye uyum oranları çoğunlukla düşük olmaktadır. Literatürde bu yan etkiler nedeni ile %20'lerde ilaç bırakma oranı bildirilirken, %40 oranında da tedavi etkinliğinin az olması nedeniyle ilaç bırakma bildirilmiştir (12).

Son yıllarda özellikle bu ilaçların etkinliğini ve kullanılabilirliği arttırmak üzerine çalışmalar yapılmıştır. Başka durumlar ile bağlantısı araştırılmış, varsa bu durumları tedavi etmenin AAM semptomlarında iyileştirme sağlayıp sağlamayacağı irdelenmiştir. Bazı çalışmalarda AAM insidansına katkıda bulunabilecek faktörlerden birinin de D vitamini eksikliği olduğu ve D vitamini tedavisinin AAM semptomlarını iyileştirebileceği öne sürülmüştür (116).

D vitamini eksikliğinin araştırıldığı bir çalışmada; bu oran Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %24, Kanada'da %37 ve Avrupa kıtasında ise %40 olarak saptanmıştır. Hatta bazı ülkelerde gebe kadınlarda D vitamini eksikliği oranı %100 olarak rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada Avustralya'da 18-50 yaş arası kadınlarda D vitamini eksikliği %39 olarak tespit edilmiştir (117).

Bizim çalışmamıza dahil edilen AAM semptomu olan 60 kadın hastanın D vitamini seviyeleri kontrol edildiğinde 52 hastanın (%86,7) D vitamini seviyesinin 30 ng/ml dan düşük olduğu bulunmuştur. AAM ile D vitamini yetersizliği arasında yüksek oranda birliktelik görülmüştür. Bu durum D vitamini yetersizliğinin AAM etyolojisinde rol oynadığını akla getirmektedir.

Literatüre baktığımızda Badalian ve ark.'nın 20 ile 50 yaş arasındaki kadınlar üzerinde yaptığı bir çalışmada AAM semptomu gösteren kadınların %63,7 sinde D vitamini seviyesinin 30 ng/ml dan düşük olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada stres tipi üriner inkontinans, AAM, pelvik organ prolapsusu gibi pelvik taban hastalıkların en az birine sahip kadınlarda D vitamini yetersizliği %80,1 olarak raporlanmıştır (118).

Lee ve ark. yaptığı AAM semptomları olan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada D vitamini yetersizliği olan grup ile D vitamini normal olan grup arasında bir fark bulunamamıştır (25). Baer ve ark. yaptıkları bir derlemede D vitamini seviyesinin düşüklüğü ile AAM semptomları görülmesi arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir (119).

Mohamed ve ark. 50 yaş üstü 150 erkekte yaptığı çalışmada alt üriner sistem semptomları olan hastalar ile olmayan hastaları karşılaştırmışlar ve semptom gösteren erkeklerde D vitamini düzeyinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Badalian ve ark. düşük D vitamini seviyesini artmış AAM riski ile ilişkilendirmiş, ayrıca D vitamini seviyesi normal aralıkta ise inkontinans riskinde azalma bulmuşlardır (118). Kore'de 20 yaş üstü 6451 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar idrar kaçırma şikayetlerinin olup olmamasına göre gruplandırılmış ve düşük D vitamini seviyesinin inkontinans ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (25).

Parker-Autry ve ark. 18 yaş üstü 394 kadın hastada başka bir sorgulama formu ile yaptıkları bir çalışmada D vitamini seviyesinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırmışlar ve D vitamini eksikliğinin AAM nin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini anlamlı derecede arttırdığını bulmuşlardır (121).

D vitamini eksikliğinin aynı zamanda bazı ürolojik ve kronik hastalıklar ile bağlantılı olabileceği çalışmalarda yer almıştır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada stres tipi inkontinansı olan 40 kadın hastanın %92,5'inin D vitamini düzeyleri yetersiz (D vitamini seviyeleri <30 ng/ml: yetersizlik) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada daha şiddetli semptomları olan hastaların daha düşük D vitamini değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (19). Çin'de yapılan başka bir çalışmada, 50 yaş üstü BPH ile başvuran 322 olgunun 231'i (%71,7) D vitamini eksikliği olarak tanımlanmış, D vitamini eksikliği olanlarda daha şiddetli semptomların olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise BPH hastalarında 6000 IU/güne kadar D vitamini kullanılmasının prostat hacmini azalttığı gösterilmiştir (122).

Tip 2 diyabetes mellitus tanılı erkek hastalarda benign prostat hiperplazisi ve alt üriner sistem semptomlarının D vitaminiyle ilişkisi araştırılmış. D vitamini eksik olan hastalarda anlamlı ( $p=0,004$  ve  $p=0,001$ ) olarak IPSS skorunun ve prostat volümünün arttığı gösterilmiştir. Ayrıca D vitamini düzeyleriyle IPSS skoru ve prostat volümü arasında negatif korelasyon da tespit edilmiştir. Daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte bu çalışmadan D vitamini ile IPSS skoru ve prostat volümü arasında önemli bir ilişki olduğu çıkarılabilir (13). ABD’de yapılan bir çalışmada 20 yaş ve üzeri 6872 erişkinde D vitamini eksikliği ile kronik bronşit ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada D vitamini eksikliği ( $<20$  ng/ml) olan bireylerin, D vitamini  $\geq 20$  ng/ml olanlara göre %52,  $\geq 30$  ng/ml olan bireylere göre ise %77-85 daha fazla kronik bronşite sahip olduğu tespit edilmiştir (14). Ayrıca fekal inkontinansı olan kadın popülasyonunun %35’inin fekal inkontinansı olmayan kontrollere kıyasla D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu ve D vitamini eksikliği olma ihtimalinin daha yüksek olduğu kaydedildi. Ek olarak, total serum D vitamini düzeylerinin düşmesiyle fekal inkontinans riski %19 artmış olarak bulunmuştur (123).

Dalosso ve ark. çeşitli besinler arasında daha yüksek protein, potasyum ve D vitamini alımının AAM semptomlarını geciktirdiğini bildirmiş ve AAM semptomlarının besinlerle D vitamini alımı eksik olan kişilerde daha yaygın olduğunu bildirmiştir (21). Bu çalışma diyetin besin bileşeni ile AAM arasında bir ilişkiyi düşünen ilk çalışmadır.

Stafne ve ark. tarafından 851 hamile kadın üzerinde yapılan bir çalışmada bu kadınların 95’inin yalnızca AAM semptomu gösterdiği raporlanmıştır. AAM semptomu gösteren hastaların 66 sında (%69’u) D vitamini seviyesi yetersiz ve ortalama değeri  $26,7 \pm 9,9$  olarak ölçülmüştür (22).

Çalışmalara baktığımızda D vitamini yetersizliği birçok hastalıkla ilişkili olduğu gibi AAM semptomları ile de ilişkilidir. Bu durumun D vitamini reseptörlerinin vücutta çok sayıda kas dokusunda bulunduğu gibi mesane kas dokusu olan detrusor kasında da bulunmasından, reseptörler aracılığıyla kasılmaları düzenlemesinden kaynaklandığı düşünülebilir (18,19).

Biz de çalışmamızda AAM semptomları olan hastalarda yüksek oranda D vitamini yetersizliği tespit ettik. D vitamini eksik olan grupta AAM semptomlarının daha şiddetli olduğunu bulduk. D vitamini yetersizliği AAM semptomlarının etyolojisinde rol oynayabileceği gibi semptomların artmasında da rol oynayabilir. Biz 18-50 yaş arası

premenapozal 60 kadın hasta üzerinden yaptığımız çalışmada ortalama vücut kitle indeksini (VKİ) 24,3 olarak tespit ettik. Literatür tarandığında; farklı yaş gruplarında AAM semptomu gösteren kadın hastalarda yapılan çalışmalarda; Heidler ve ark. 20 yaş ve üzeri 386 hastada VKİ: 24,7(125), Uzun ve ark. 30-76 yaş arası 122 hastada VKİ: 32,4, Chen ve ark. perimenapozal 351 hastada VKİ:23,06 olduğunu bulmuştur (125–127).

Yapılan birçok çalışmada VKİ artışının AAM semptomlarını ortaya çıkarmada bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizim ise çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tümü AAM semptomu gösterdiği için VKİ artışının bir risk faktörü olup olmadığı anlaşılamamıştır. Ancak yalnız AAM semptomu gösteren hastalar üzerinde yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzer veriler elde edilmiştir.

Bizim hastalarımızın 19'u sigara içiyordu (%31,7). 35-60 yaş arası, AAM semptomu gösteren 96 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içme oranının %32,75 olduğu belirtilmiştir (128). Başka bir derlemede AAM semptomu gösteren kadınlarda sigara içme oranı % 15,2 olarak raporlanmıştır (129). AAM semptomu gösteren 1100 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içme oranı % 24,1 olarak raporlanmıştır (130). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan çok farklı olmadığı görülmüştür.

Kremer ve ark. hiçbir sistemik hastalığı bulunmayan, iskelet gelişimini tamamlamış 90 genç erişkin kadın bireyde yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliğinin vücut yağ oranı, VKİ, kemik mineral yoğunluğu ve boy uzunluğu gibi birçok faktöre olan etkisini araştırmışlar ve kanda ölçülen yüksek 25-OHD değeri ile boy uzunluğu arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan hastalarda boy uzunluğu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Burada bizim çalışmamızdaki hastaların çeşitli coğrafik özelliklerin farklılığından ya da cinsiyet faktörü rol oynamış olabilir (131).

D vitamini düşük olan 52 kişilik grupta takviye öncesi D vitamini, I-QoL ve OAB-V8 parametreleri Spearman analizi ile de incelendiğinde sadece I-QoL ile OAB-V8 değişkenleri arasında anlamlı düzeyde, olumlu ve çok yüksek düzeyli bir korelasyon gözlenmiştir ( $p<0.001$ ;  $r=0,787$ ).

İdeal bir sorgulama formu, güvenilirlik, geçerlilik, yanıt verme özelliklerini içermelidir. Güvenilirlik, testin tekrar edilmesi durumunda benzer sonuçlar ortaya çıkarmasıdır (69). Sonuçların yeniden üretilebilirliği, aynı hastalarda, semptomları

değiştirecek bir durum olmaması halinde testler arası tutarlılık durumudur ve Spearman's korelasyonu ile ölçülür. Güvenilirlik açısından Spearman's korelasyon katsayısının en az  $r=0.70$  olması beklenir (132). Testlerin 'validasyonu' yani geçerliliği ispatlanmış ve klinikte doğru kullanımı sağlanmış olur. Sorgulama formlarının geçerlilikleri, hazırlandıkları dilde ve uygulama şekilleriyle (testi hastanın kendisinin doldurması ya da yardım ile doldurma) ispatlandığından başka bir dile çevrildiğinde ya da başka bir yöntem ile uygulandığında yeniden gözden geçirilmesi ve kullanılabilirlik-geçerlilik ispatı gerekir (69).

I-QOL, kadın ve erkeklerde kullanılan, Türkçeye ve birçok dile çevrilmiş bir hayat kalitesi ölçeğidir. Davranışların sınırlandırılması, psikososyal etkilenme ve sosyal izolasyonu inceleyen sorular içerir. Türkçe geçerlilik çalışması yapılmıştır. OAB-V8 AAM semptomları olan hastalar için farkındalığı artırmak için hazırlanmış bir sorgulama formudur. Kadın ve erkekte kullanılabilir. Türkçe geçerlilik çalışması yapılmıştır. Biz çalışmamızda I-QOL ve OAB-V8 sorgulama formlarını birbirleri ile klinik olarak anlamlı bulduk ( $p<0.001$ ). Aynı zamanda birbirleri ile yüksek düzeyde korele olduğunu bulduk ( $r=0.787$ ).

Klinik anlamlılık ve yüksek düzey korelasyon diğer değişkenler sabit tutulduğunda da devam etmektedir. 18 yaş üstü 246 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada hastaların OAB-V8 testinin antimuskarinik tedavisinin etkinliğini kendi kendine değerlendirebileceği gösteren bir form olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda OAB-V8 testinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği kısa formu ile korele olduğunu bulmuştur. Sırasıyla korelasyon katsayısı 0,79 ve 0,659 olarak ölçülmüştür. OAB-V8 ölçeği, hastanın yaşam kalitesinin değerlendirilmesine etkin olduğunu buldu (133). Literatüre bakıldığında OAB-V8 ile I-QOL arasında korelasyon çalışması bulunamadı. Bizim çalışmamız da bu iki testin yüksek düzeyde korele olduğunu bularak ( $r=787$ ) özellikle OAB-V8 testinin AAM semptomlarının yaşam kalitesini ölçmede kullanılabilirliğini diğer çalışmada da görüldüğü gibi kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızda tüm örnekleme bakıldığında D vitamini takviyesinin ve antikolinergik tedavinin D vitamini seviyesini yükselttiği ve AAM semptom skorunda belirgin iyileşme gerçekleştirdiği gözlenmiştir. Her iki gruba birlikte baktığımızda tedavi öncesinde D vitamini düşük olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 40,6 iken D vitamini normal olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 31,1 olarak tespit edildi. D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 Skoru ortalaması 24,6 iken D vitamini normal olan grupta OAB-V8 skoru

ortalaması 22,3 olarak tespit edildi. AAM semptom skorlarına baktığımızda D vitamini düşük olan grupta her iki semptom skorunun anlamlı olmasa da daha yüksek olduğunu bulduk. Bu da bize D vitamini düşük olan hastalarda semptomların daha çok görüldüğünü göstermektedir.

Tedavi öncesi semptom skorlarını inceleyen çalışmalara baktığımızda; Mehmet Gökhan ve ark. 18 yaş üstü AAM semptomları gösteren 117 hastada yaptıkları çalışmada OAB-V8 skoru  $27,93 \pm 5,36$  olarak bulunmuşlardır (134). Oktay ve ark. 18 yaş üstü 36 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada OAB-V8 skoru  $23,58 \pm 7,98$  bulmuşlardır (135). 18 ve 49 yaş arası toplam 155 kadın üzerinde yürütülen başka bir çalışmada OAB-V8 toplam puan ortalaması  $19,7 \pm 7,6$  olarak hesaplanmıştır. Bizde çalışmamızda  $24,3 \pm 9,2$  olarak bulduk. Benzer yaş grubundaki hastalarda semptom skorlarında benzerlik göstermektedir. Yapılan başka bir çalışmada da yaşlı popülasyonda D vitamini eksikliği olanlarda daha çok AAM semptomları görüleceği 295 AAM hastası ile 410 şikayet belirtmeyen grubu karşılaştıran çalışmada AAM grubunda D vitamini yetersiz olan grupta OAB-V8 skoru  $19,16 \pm 9,08$  normal grupta  $21,25 \pm 13,6$  olarak saptanmıştır (136).

Özellikle tolterodin tedavisinin 8 haftalık bir süre boyunca plaseboya kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu ve aciliyet, acil idrar kaçırma, idrar sıklığı ve ortalama işeme hacmi semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (137). Tedavi sonrasında tüm örnekleme I-QOL anket skoru  $18,4 \pm 17,4$  ve OAB-V8 skoru  $11,8 \pm 8,5$  olarak tespit edilmiştir. Semptom skorlarında anlamlı düşüş görülmesi antikolinergik tedavinin etkinliğini göstermektedir. Tedavi sonrasında D vitamini düşük olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 18,9 iken D vitamini normal olan grupta I-QOL anket skoru ortalaması 15,1 olarak tespit edildi. D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 skoru ortalaması 11,9 iken D vitamini normal olan grupta OAB-V8 skoru ortalaması 10,9 olarak tespit edildi.

8 hafta sonunda tedavi etkinliği değerlendirildiğinde D vitamini düşük olan grupta I-QOL anket skorundaki iyileşme ortalaması 21,8 iken D vitamini normal olan grupta I-QOL anket skoru iyileşme ortalaması 16,0 olarak tespit edildi. D vitamini düşük olan grupta OAB-V8 skoru iyileşme ortalaması 12,7 iken D vitamini normal olan grupta OAB-V8 skoru iyileşme ortalaması 11,4 olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olsa da D vitamini yetersizliği olanlarda; D vitamini takviyesinin AAM tedavisine eklenmesi olumlu yönde sonuçlar ortaya çıkarmıştır. D vitamini eksikliğinin AAM tedavisi alan hastalarda tedavi sonucunu olumsuz yönde etkilemesi bu şekilde



engellenmiş olabilir. Özellikle düşük D vitamini seviyeleri olan AAM hastalarının asıl tedavi yanında D vitamini takviyesi de alması gerekebileceği ve bu yönde daha çok çalışmanın literatüre kazandırılması gerektiğine inanıyoruz.

Literatür incelendiğinde; tolterodin ile vaginal konilerin etkinliğini karşılaştıran OAB-V8 skoru  $\geq 8$  olan 39 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tolterodin grubundaki hastaların OAB-V8 skoru  $21,84 \pm 8,4$  olarak hesaplanmış 8 hafta boyunca tolterodin 4 mg verilmiştir. Tedavi sonrası ise OAB-V8 skoru  $15,79 \pm 5,1$  olarak raporlanmıştır (138). Antimuskarinik tedaviden önce ve sonra işeme semptomlarını ve anket skoru değişimini değerlendiren bir çalışmada nisan - haziran 2011 tarihleri arasında Chulalongkorn Hastanesindeki ürojinekoloji kliniğine başvuran, yeni AAM tanısı konulan 40 kadın çalışmaya alınmış, tolterodin 4 mg 4 hafta süreyle verilmiş, tedavi öncesi  $21,4 \pm 8,1$  hesaplanan OAB-V8 skoru 4 hafta sonunda  $9,3 \pm 2$  olarak bulunmuştur (137).

18 yaş üstü AAM semptomları gösteren 117 hastada yapılan çalışmada 8 haftalık mirabegron tedavisi öncesi OAB-V8 skoru  $27,93 \pm 5,36$  tedavisi sonrası OAB-V8 skoru  $12,69 \pm 8,1$  olarak bulunmuştur (134). Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada; OAB-V8  $\geq 8$  olan 60 kadın hasta iki gruba ayrılmıştır. 1.grup hastaların tedavi öncesi ortalama OAB-V8 skoru 15,7 ve 2.grup hastaların ortalama OAB-V8 skoru ise 16,6 olarak değerlendirilmiştir. 1 grup hastalara 3 ay boyunca CPAP+tolterodin 4 mg; 2.grup hastalara 3 ay boyunca CPAP tedavisi uygulanmış. 3 ay sonundaki OAB-V8 skorları sırasıyla 5,6 ile 7,6 olarak değerlendirilmiş. Bu çalışmada tolterodin verilen grupta semptom skorlarındaki iyileşme daha fazla bulunmuştur (139).

D vitamini yetersizliği olan Postmenopozal AAM semptomları olan 60 hastada yapılan çalışmada 8 hafta boyunca verilen D vitamini takviyesi sonucu yapılan analizde semptomların şiddetini ve noktüri sıklığını anlamlı olmasa da azaltabileceği ve bunların günlük yaşamdaki olumsuz etkisini azaltabileceğini göstermiştir (139).

5-16 yaş arasında AAM semptomu gösteren 52 ve 41 sağlıklı çocuk üzerinden yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği ilk grubun %75'inde (n=39), ikinci grubun %36,6'sında (n=15) gözlenmiştir. Bu çalışma D vitamini eksikliğini sağlıklı çocuklara oranla AAM semptomu gösteren çocuklarda daha yaygın olduğunu ve tedaviye dirençli olgularda D vitamini desteğinin AAM ile ilişkili üriner semptomları azaltabileceğini ve yaşam kalitesini iyileştirebileceğini göstermiştir (134). Stres tipi inkontinansı ve D vitamini

yetersizliği olan premenapozal 60 hastada yapılan bir çalışmada 8 haftalık D vitamini takviyesinin semptomları anlamlı düzeyde iyileştirdiği görülmüştür. Aynı alışmada D vitamini takviyesinin AAM ve idrar kaçırma semptomlarında önemli derecede düzelme sağladığı saptanmıştır (140). Amerikada kadın hemşireler üzerinde yapılan iki çalışmada D vitamini takviyesinin AAM semptomu olan kadınlarda faydası değerlendirilmiş, her iki çalışmada da D vitamini takviyesinin AAM semptomlarını azaltma konusunda bir etkisi bulunamamıştır (124). AAM semptomları olan 308 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini takviyesinin idrar kaçırma ataklarının sıklığını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (20). İngiltere’de diyet bileşenleri ile AAM semptomları üzerine yapılan bir çalışmada D vitamini alan hastalarda semptomların anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (21).

Kuşkusuz her çalışma gibi çalışmamızın sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızda rneklem sayısının az (60) olması kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Bunun sebebi hastaların çalışmaya kabul edilme şartlarının seçici olması ve hastaların tedavi sonrası kontrole gelme gerekliliğinden kaynaklanabilir. Çalışmamız tek merkezli yapıldığı için bölgenin genel özelliklerinden etkilenebilir. Ayrıca alışmamızda D vitamini yetersizliği tespit edilen hastaların tamamına D vitamini takviyesi verildiğinden bir kontrol grubu oluşturulamamıştır. Bu nedenle D vitamini takviyesi almayan hastaların verileri elde edilememiştir. Kontrol grubu da içeren, geniş örneklem sayısına sahip, çok merkezli çalışmalar ile D vitamini takviyesinin AAM tedavisindeki etkinliği daha iyi anlaşılacaktır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda AAM semptomu görülen hastalar iki gruba ayrıldı. Semptom skorlarındaki iyileşme değerlendirildi. Bu iki grup arasındaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da D vitamini yetersizliği olanlarda; D vitamini takviyesinin AAM tedavisine eklenmesi olumlu yönde sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Son yapılan çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin vücudun birçok kas yapısında bulunabildiği gibi mesanede de bulunduğunu ve bu reseptörlerin mesanede kasılmasında rolü olduğu gösterilmiştir. D vitamini reseptörlerinin mesane kasılması üzerindeki düzenlenmesini L tipi ca kanalları ve daha açıklanamayan çeşitli yollar üzerinden yaptığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinde ise muhtemelen kalsiyum metabolizmasında bozulma ve bunun sonucunda anormal detrusor kasılmasına neden olur. D vitamini yetersizliğinin düzeltilmesi, detrusör kas fonksiyonunu iyileştirme ve aciliyet hissini azaltarak AAM'yı iyileştirebilir.

D vitamini kullanılması, özellikle D vitamini eksikliği olan kadınlarda, antimuskarinik ajanlarla birlikte kullanıldığında semptomu azaltabilir. Ayrıca kullanılan antimuskarinik ilaçların etkinliğindeki artış ilaç bırakmanın sebebinin % 40 gibi büyük payı olan ilaç etkinlik memnuniyetsizliğini düzeltebilir. Hastaların bu yüzden tedavisiz kalması engellenebilir. Özellikle düşük D vitamini seviyeleri olan AAM hastalarının asıl tedavi yanında D vitamini takviyesi de alması gerekebileceği ve bu yönde daha çok çalışmanın literatüre kazandırılması gerektiğine inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Haylen B, de Ridder D, Freeman R. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4–20.
2. Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *Eur Urol* 2006;50(6):1306–15.
3. Sarıcı H, Ozgur B, Telli O, et al. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia* 2016;83(2):93–8.
4. Gormley E, Lightner D, Burgio K, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012;188(6 Suppl):2455–63.
5. Qu H, Yan S, Zhang X, et al. Urinary nerve growth factor levels could be a biomarker for overactive bladder symptom: a metaanalysis. *Genet Mol Res* 2014;13(4):8609–19.
6. Leron E, Weintraub A, Mastrolia S, et al. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol* 2018;11(3):117–25.
7. Coyne K, Matza L, Thompson C, et al. The responsiveness of the OAB-q among OAB patient subgroups. *Neurourol Urodyn* 2007;26:196–203.
8. Hall S, Link C, Hu J. Drug treatment of urological symptoms: estimating the magnitude of unmet need in a community-based sample. *BJU Int* 2009;104:1680–8.
9. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: Report from the International Consultation on Incontinence. *Cur Opin Urol* 2009;19(4):380–94.
10. Abrams P, Andersson K, Buccafusco J, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006;148(5):565–78.
11. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, et al. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol* 2008;54(3):543–62.
12. Lucas MG, Bedretidnova D, Bosch JLHR, et al. Urinary incontinence. *EAU guidelines* 2014;
13. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition* 2020;74(11):1498–513.
14. Yoshida T, Stern PH. How Vitamin D Works on Bone. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012;41:557–69.

15. SANCAK S. Kalsiyum ve D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2017;10(2):68–73.
16. Andersson K, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004;84:935–86.
17. Zanello L, Norman A. 1-alpha,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> actions on ion channels in osteoblasts. *Steroids* 2006;71:291–7.
18. Crescioli C, Morelli A, Adorini L, et al. Human Bladder as a Novel Target for Vitamin D Receptor Ligands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(2):962–97.
19. Morelli A, Squecco R, Failli P, et al. The vitamin D receptor agonist elocalcitol upregulates L-type calcium channel activity in human and rat bladder. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;294(5):C1206-14.
20. Digesu GA, Verdi E, Cardozo L, et al. Phase IIb, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to determine effects of elocalcitol in women with overactive bladder and idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2012;80(1):48–54.
21. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, et al. Nutrient composition of the diet and the development of overactive bladder: a longitudinal study in women. *Neurourology and Urodynamics* 2004;23(3):204–10.
22. S N S, Morkved S, Gustafsson MK, et al. Vitamin D and stress urinary incontinence in pregnancy: a cross-sectional study. *BJOG* 2020;127(13):1704–11.
23. Vaughan C, Tangpricha V, Motahar-Ford N. Vitamin D and incident urinary incontinence in older adults. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(9):987–9.
24. Markland AD, Vaughan C, Huang A, et al. Effect of vitamin D supplementation on urinary incontinence in older women: ancillary findings from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(4):535.e1-535.e12.
25. Lee H, Lee J. Vitamin D and urinary incontinence among Korean women: a propensity score-matched analysis from the 2008–2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci* 2017;32(4):661–5.
26. Sancak B, Cumhuri M, editors. *Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve iç organlar*. Ankara: METU Press; 1999. 298-303,311-4 p.
27. Walsh P, Retik A, Kavoussi L, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 10th edition. 2014.
28. Kazancı G, editor. *Smith ve Tanagho Genel Üroloji*. 18th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019.
29. Klingler C. Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder? *Urologia* 2016;83(1):11–4.

30. Wein A, editor. Campbell Walsh Wein Handbook of Urology. 10th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. 60–64 p.
31. Alberti C. Bladder and cavernous contractility and relaxation among intracellular messengers, changes in sarcoplasmic free calcium and phosphodiesterase activity. *Arch Ital Urol Androl* 2000;72(2):75–82.
32. Ulke-Lemée A, Turner S, MacDonald J. In situ Analysis of Smoothelin-Like 1 and Calmodulin Interactions in Smooth Muscle Cells by Proximity Ligation. *J Cell Biochem* 2015;116(11):2667–75.
33. deGroat W. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1993;20(3):383–423.
34. Shah A, Mevcha A, Wilby D, et al. Continence and micturition: an anatomical basis. *Clin Anat* 2014;27(8):1275–83.
35. Fowler C, Griffiths D, de Groat W. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(6):453–66.
36. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. *Temel Üroloji*. 4th ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011.
37. Wahle G, Young G, Raz S. Anatomy and pathophysiology of pelvic support. In: Shlmo R, editor. *Femae Urology* Philadelphia: WB Saunders; 1996.
38. Anderson K. Pharmacology of lower urinary tracts smooth muscles. *Pharmacol Rev* 1993;45:253–308.
39. Eglen R, Hedge S, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996;15:114–9.
40. Restorick J, Mundy A. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. *Br J Urol* 1989;63:32–5.
41. Wein A, Rovner E. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002;60(5 Suppl 1):7–12.
42. Cabelin M, Te A, Kaplan S. Urogenital physiology. In: Gonzalez E, Myers S, Edelstein J, et al., editors. *Downey and Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine* 3rd ed. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2001. p. 191.
43. Vaughan C, Satchell P. Urine storage mechanism. *Prog Neurobiol* 1995;46:215–37.
44. Zderic S, Disanto M, Wein AJ. Voiding function: relevant anatomy, physiology, pharmacology, and molecular aspects. In: Gillenwater J, Grayhack J, Howards S, et al., editors. *Adult and Pediatric Urology* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1061–113.
45. Testa R, Guarneri L, Ibba M, et al. Characterization of  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtypes in prostate and prostatic urethra of rat, rabbit, dog and man. *Eur J Pharmacol* 1993;249(3):307–15.

46. Wagg A, Fry C. Visco-elastic properties of isolated detrusor smooth muscle. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999;201:12–8.
47. de Groat W, Fraser M, Yoshiyama M, et al. Neural control of the urethra. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2001;207:35–43.
48. Michel M, Oelke M, Peters S. The neuro-urological connection. *Eur Urol Suppl* 2005;4(1):18–28.
49. Kekul E. Alt üriner sistem ve pelvik taban fonksiyonel anatomisi ve nörojenik innervasyonu. *Cerrahi tıp bilimleri dergisi* 2005;1(5).
50. Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
51. Zumrutbas A, Bozkurt A, Tas E, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: Results of a population-based survey. *International Journal of Urology* 2014;21:1027–33.
52. Zhang X, Song Y, He X, et al. Prevalence and risk factors of overactive bladder syndrome in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn* 2006;25(7):717–21.
53. Wang Y, Xu K, Hu H, et al. Prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life of overactive bladder in China. *Neurourol Urodyn* 2011;30(8):1448–55.
54. Fırdolaş F, Penbegül M, Dağgüllü M. Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Konservatif Yaklaşımlar. *Türk Urol Sem* 2010;1:27–34.
55. Patterson Ajn. Behaviour change to treat overactive bladder syndrome. *Nurs Times* 2011;107(46:16):8–9.
56. Wyman J, Burgio K, Newman D. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract* 2009;63(8):1177–91.
57. McBride A, Surgery R. Pathophysiology of stress urinary incontinence. *Journal of Pelvic Medicine and Surgery* 2004;10(1):1–7.
58. Zhu J, Hu X, Dong X, et al. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019;25(3):238–46.
59. Brading A, Turner W. The unstable bladder: towards a common mechanism. *British journal of urology* 1994;73(1):3–8.
60. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006;175(1):191–4.
61. Palmer C, Choi J. Pathophysiology of Overactive Bladder: Current Understanding. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2017;12(1):74–9.

62. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol* 2019;75(6).
63. Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, et al. Clinical guidelines for overactive bladder: Guidelines. *Int J Urol* 2009;16(2):126–42.
64. Borrie M, Campbell K, Arcese Z, et al. Urinary retention in patients in a geriatric rehabilitation unit: prevalence, risk factors, and validity of bladder scan evaluation. *Rehabil Nurs* 2001;26(5):187–91.
65. Burkhard F, Bosch J, Cruz F, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. *Eur Assoc Urol* 2018;
66. Thüroff J, Abrams P, Andersson K, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2019;59(3):387–400.
67. Rovner E, Goudelocke C. Urodynamics in the evaluation of overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2010;11:343–7.
68. Leidy N, Vernon M. Perspectives on patient-reported outcomes: content validity and qualitative research in a changing clinical trial environment. *Pharmacoeconomics* 2008;26:363–70.
69. Frost M, Reeve B, Liepa A, et al. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures? *Value Health* 2007;10(Suppl 2):S94–105.
70. Wagner T, Patrick D, Bavendam T, et al. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. *Urology* 1996;47:67–71.
71. Eyigor S, Karapolat H, Akkoc Y, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis and urinary disorders: Reliability and validity of Turkish language version of Incontinence Quality of Life Scale. *J Rehabil Res Dev* 2010;47:67–71.
72. Peterson A, Sehgal A, Crump R, et al. Evaluating the 8-item overactive bladder questionnaire (OAB-v8) using item response theory. *Neurourol Urodyn* 2018;37(3):1095–100.
73. Tarcan T, Mangir N, Özgür M, et al. OAB-V8 Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu Validasyon Çalışması. *Üroloji Bülteni* 2012;21:113–6.
74. Davis N, Vaughan C, Johnson T, et al. Caffeine intake and its association with urinary incontinence in United States men: results from National Health and Nutrition Examination Surveys 2005-2006 and 2007-2008. *The Journal of Urology* 2013;189:2170–4.
75. Godec C. “TIMED voiding”-A useful tool in the treatment of urinary incontinence. *Urology* 1984;23(1):97–100.
76. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int* 2008;102(1):62–6.



77. Beetz R. Mild dehydration: A risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr* 2003;57(52–8).
78. Arya L, Myers D, Jackson N. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: A case-control study. *Obstet Gynecol* 2000;96(1):85–9.
79. Chen C, Gatmaitan P, Koepp S, et al. Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5(4):411–5.
80. Bump R, McClish D. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(5):1213–8.
81. Kaplan S, Dmochowski R, Cash B, et al. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management. *International journal of clinical practice* 2013;67(3):205–16.
82. Fantl J, Wyman J, McClish D, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *Jama* 1991;265(5):609–13.
83. Bump R, Hurt W, Fantl J, et al. Assessment of Kegel pelvic muscle exercise performance after brief verbal instruction. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:322–7.
84. Wang M, Jian Z, Ma Y, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2020;31(12):2457–71.
85. Govier F, Litwiller S, Nitti V, et al. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol* 2001;165(4):1193–8.
86. Allahdin S, Oo N. An overview of treatment of overactive bladder syndrome in women. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(3):217–21.
87. Lai H, Boone T, Appell R. Selecting a medical therapy for overactive bladder. *Rev Urol* 2002;4:28–37.
88. Homma Y, Kawabe K. Health-related quality of life of Japanese patients with overactive bladder treated with extended-release tolterodine or immediate-release oxybutynin: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Urol* 2004;22:251–6.
89. Andersson K, Chapple C. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001;19:319–23.
90. Junemann K, Hessdoerfer E, Oparah U. Propiverine hydrochloride immediate and extended release: Comparison of efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2004;23:599–600.
91. Nilvebrant L, Halle'n B, Larsson G. Tolterodine - a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: Preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci* 1997;60:1129–36.

92. Madhuvrata P, Cody J, Ellis G. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;18(1):CD005429.
93. Diokno A, Appell R, Sand P, et al. Prospective, randomised, double blind study of the efficacy and tolerability of the extended release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: result of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687–95.
94. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, et al. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clin Ther* 2005;27(5):511–30.
95. Zellner M, Stohrer M, Palmtag H. In: Trospium chloride vs oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: Equal efficacy and improvement in disease-related quality of life but statistically significant difference in tolerance Rotterdam: NL; 2018.
96. Shamliyan T, Wyman J, Ramakrishnan R. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:861–74.
97. Chapple C, Martinez-Garcia R, Selvaggi L. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464–70.
98. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. *Curr Med Chem* 2009;16:4481–9.
99. Bhide A, Digesu G, Fernando R. Mirabegron-a selective beta3-adrenoreceptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Res Rep Urol* 2012;4:41–5.
100. Chapple C, Kaplan S, Mitcheson D. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63:296–305.
101. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, et al. BotulinumA toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164:692–7.
102. Tincello D, Kenyon S, Abrams K, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women. *Eur Urol* 2012;62:507–14.
103. Bernstein A, Peters K. Expanding indications for neuromodulation. *Urol Clin North Am* 2005;32(1):59–63.
104. Schmidt R, Jonas U, Oleson K, et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol* 1999;162:352–7.
105. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol* 2006;175:835–41a.

106. Biers S, Venn S, Greenwell T. The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int* 2012;109(9):1280–93.
107. Mast P, Hoebeke P, Wyndaele JJ, et al. Experience with augmentation cystoplasty. *Paraplegia* 1995;33(10):560–4.
108. Pannek J. Overactive bladder-which treatment when? *Urologe A* 2017;56(12):1532–8.
109. Bouillon R, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications. In: Robertson RP, editor. *DeGroot's Endocrinology 8th Edition*. 2018. p. 850–68.
110. Shlomo M, Kenneth S. P, P. Reed L, et al. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology* Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 1196–255.
111. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine* 2007;357(3):266–81.
112. Bikle DD. Extraskeletal Effects of Vitamin D. In: Liao EP, editor. *Vitamin D Biochemistry and Physiology AG*: Springer International Publishing; 2018. p. 1–40.
113. Hataysal E, Saraçlıgil B, Abuşoğlu S, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Healthy Adults. *TJFMPC* 2019;13(3):335–41.
114. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, et al. Extraskeletal Effects of Vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012;41(3):571–94.
115. Morelli A, Vignozzi L, Filippi S, et al. BXL-628, A Vitamin D Receptor Agonist Effective in Benign Prostatic Hyperplasia Treatment, Prevents RhoA Activation and Inhibits RhoA/Rho Kinase Signaling in Rat and Human Bladder. *The Prostate* 2007;67(3):234–47.
116. Caretta N, Vigili de Kreutzenberg S, Valente U, et al. Hypovitaminosis D is associated with lower urinary tract symptoms and benign prostate hyperplasia in type 2 diabetes. *Andrology* 2015;(3):1062–7.
117. Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:153–65.
118. Badalian S, Rosenbaum P. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstet Gynecol* 2010;115(4):795–803.
119. Baer R, Tene L, Weintraub AY, et al. The effect of vitamin D deficiency and supplementation on urinary incontinence: scoping review. *International Urogynecology Journal* 2021;(s00192).
120. Özçift B, Micoogullari U. The effect of vitamin D deficiency in children with overactive bladder related urinary incontinence. *Int Braz J Urol* 2022;48(2):316–25.

121. Parker-Autry C, Markland A, Ballard A, et al. Vitamin D status in women with pelvic floor disorder symptoms. *Int Urogynecol J* 2012;23(12):1699–705.
122. Sharma JB, Kakkad V, Kumar S, et al. Cross-sectional Study on Vitamin D Levels in Stress Urinary Incontinence in Women in a Tertiary Referral Center in India. *Indian J Endocrinol Metab* 2019;23(6):623–7.
123. Parker-Autry CY, Gleason JL, Griffin RL, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Fecal Incontinence Symptoms. *Int Urogynecol J* 2014;25(11):1483–9.
124. Vaughan CP, Markland AD, Huang AJ, et al. Vitamin D Intake and Progression of Urinary Incontinence in Women. *Urology* 2021;150:213–8.
125. Heidler S, Mert C, Temml C. The natural history of the overactive bladder syndrome in females: a long-term analysis of a health screening project. *Neurourol Urodyn* 2011;30:1437–41.
126. Uzun H, Yilmaz A, Kemik A. Association of insulin resistance with overactive bladder in female patients. *Int Neurourol J* 2012;16:181–6.
127. Chen Y, Yu W, Yang Y. Association between overactive bladder and perimenopause syndrome: a cross-sectional study of female physicians in China. *Int Urol Nephrol* 2015;47:743–9.
128. Rashid S, Babur MN, Khan RR, et al. Prevalence and associated risk factors among patients with overactive bladder syndrome in Pakistan. *J Med Sci* 2021;37(4):1185–9.
129. Dallosso HM, Mcgrother CW, Matthews RJ, et al. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int* 2003;92(1):69–77.
130. Madhu C, Enki D, Drake MJ, et al. The Functional Effects of Cigarette Smoking in Women on the Lower Urinary Tract. *Urologia Internationalis* 2015;95(4):478–82.
131. Kremer R, Campbell P, Reinhardt T, et al. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):67–73.
132. Guyatt G, Juniper E, Walter S, et al. Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ* 1998;316:690–3.
133. Villacampa F, Ruiz MA, Errando C, et al. Predicting self-perceived antimuscarinic therapy effectiveness on overactive bladder symptoms using the Overactive Bladder 8-Question Awareness Tool. *Int Urogynecol J* 2013;24(4):573–81.
134. Culha MG, Değirmentepe RB, Özbir S, et al. Turkish validation of the overactive bladder symptom score (OABSS) and evaluation of mirabegron treatment response. *Int Urogynecol J* 2019;30(12):2121–6.
135. Üçer O, Gümüş B, Albaz AC, et al. Assessment of bladder wall thickness in women with overactive bladder. *Turk J Urol* 2016;42(2):97–100.

136. Kilic MK, Kızıllarslanoğlu MC, Kara O, et al. Hypovitaminosis D is an independent associated factor of overactive bladder in older adults. *Respiratory Care* 2016;65:128–32.
137. Bunyavejchevin S. Symptom score change and patient versus doctor satisfaction in overactive bladder before and after antimuscarinic treatment. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(6):957–61.
138. Yüce T, Dökmeci F, Çetinkaya ŞE. A prospective randomized trial comparing the use of tolterodine or weighted vaginal cones in women with overactive bladder syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:91–7.
139. Ertaş K, Yıldız H, Demir M, et al. Effect of combined use of tolterodine and continuous positive airway pressure vs continuous positive airway pressure only treatment on overactive bladder symptoms in women with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome: a randomized clinical trial. *International Urogynecology Journal* 2022;33:2031–6.
140. Shahraki SK, Emadi SF, Salarfard M, et al. Effect of vitamin D supplementation on the severity of stress urinary incontinence in premenopausal women with vitamin D insufficiency: a randomized controlled clinical trial. *MC Women's Health* 2022;2022(1):431.
141. Oberg J, Verelst M, Jorde R, et al. High dose vitamin D may improve lower urinary tract symptoms in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:28–32.

## EKLER

### EK-1: Olgu Rapor Formu

#### OLGU RAPOR FORMU

**Araştırmanın Adı:** Aşırı Aktif Mesane Semptomları Olan Hastalarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı,  
Bu Hastalarda D Vitamini Desteğinin Tedavideki Etkinliğinin Değerlendirilmesi

**Gönüllüyü Çalışma Dahilinde Kabul Eden Araştırmacılar:**

Dr.Öğr.Üyesi Erol ERŞEKERCİ

Dr.Mahmut TUNÇEZ

**Araştırmacıya Katılacak Gönüllünün**

**Çalışma Kayıt No:**

**Yaşı:**

**Eğitim Düzeyi:**

**Mesleği:**

**Medeni hali:**

**Boy:**

**Kilo:**

**Ek hastalıkları:**

**Sürekli kullandığı ilaç var mı: varsa neler:**

**Ameliyat öyküsü:**

**Başvurma tarihi:**

**Telefon:**

**Mail adresi:**

**Gönüllü Araştırma için Kaç Kez Çağrılacağı :**2 kez (başvurma tarihi ve 2.ay kontrolü)

**Tedavi Öncesi Yapılacak İşlem:** 2 adet anket formu doldurulacak ve rutin olarak alınan kan testlerinde D vitamini seviyesine bakılacak

**2.ay kontrolü:** 2 adet anket formu doldurulacak ve alınan kan testlerinde D vitamini seviyesine bakılacak

**Verilerin Saklanma Koşulları:** Veriler Dr. Mahmut TUNÇEZ tarafından arşivlenecektir.

**Araştırma Sonlandırılma notu:**Hasta araştırma kapsamındaki parametreler için onay verdi.  
Tanımlanan tıbbi işlemler yapıldı.

**Çalışma sonlandırılma tarihi:**

## EK-2: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Aşın Aktif Mesane Semptomları Olan Hastalarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı, Bu Hastalarda D Vitamini Desteginin Tedavideki Etkinliğinin Değerlendirilmesi"			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Bağbaşı Yerleřkesi Merkez/KIRŞEHİR			
	TELEFON	0386 280 3924			
	FAKS	0386 280 5007			
	E-POSTA	tipetikkurul@ahievran.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Erol ERŐEKERCI			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırşehir			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Kemal ÖZYURT  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Aşırı Aktif Mesane Semptomları Olan Hastalarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı, Bu Hastalarda D Vitamini Desteğinin Tedavideki Etkinliğinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.05.2022	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.05.2022	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	18.05.2022	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No: 2022-10/109</b>	<b>Tarih: 24/05/2022</b>					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmancın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel şakınca bulunmadığına, toplantı yeter sayısı sağlandığı için katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Kemal ÖZYURT								
24/05/2022 tarihinde aşağıdaki kişiler online olarak toplantıya katılmışlardır.									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Kemal ÖZYURT	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Recai DAĞLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY	Fizyoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Kemal ÖZYURT  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Sayfa 2/3



## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Aşırı Aktif Mesane Semptomları Olan Hastalarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı, Bu Hastalarda D Vitamini Desteğinin Tedavideki Etkinliğinin Değerlendirilmesi"							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Prof. Dr. Ayla ÜNSAL	Hemşirelik	Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Gülhan ÖNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Fatma Nur ARSLAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kırşehir Eğitim ve Araş. Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatmanur Aybala KOÇAK	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naime Meriç KONAR	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Arif Hüdaî KÖKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mustafa AVCU	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Özel Musa Gül Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Eczacı Ayşegül GÜVENÇ	Eczacı	Kırşehir Eğitim ve Araş. Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Murat DOĞAN	Aile Hekimliği	Kırşehir Eğitim ve Araş. Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Murat TURPÇU	Hukuk	Ahi Evran Ün. Sosyal Bilimler MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mümtaz DADALI	Öroloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
V.H.K.İ Yasın KILIÇ	Memur	Ahi Evran Ün. TÖMER Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Kemal ÖZYURT  
İmza:

3/3