

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI OLAN MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA ÜRİNER SİSTEM SEMPTOM SKORLARININ VE
İDRAR-KAN NGF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet ATICI

UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI OLAN MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA ÜRİNER SİSTEM SEMPTOM SKORLARININ VE
İDRAR-KAN NGF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet ATICI

UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mehmet Giray SÖNMEZ

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bana kattıkları bilgi, deneyim ve hayat görüşü için hep onur duyacağım değerli bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Giray Karalezli, Sayın Prof. Dr. Ahmet Öztürk, Sayın Prof. Dr. Selçuk Güven, Sayın Prof. Dr. Mehmet Mesut Pişkin, Sayın Doç. Dr. Mehmet Balasar, Sayın Doç. Dr. Mehmet Giray Sönmez, Sayın Doç. Dr. Arif Aydın, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hakan Hakkı Taşkapu ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre Göger'e,

Tezi hazırlamamda bana desteğini esirgemeyen ve bu süreci keyifli hale getiren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Giray Sönmez'e,

Bizlere cerrahi ve klinik deneyimlerden de öte asistanlık hayatımızda hep abilik yapmış olan saygıdeğer Uzm. Dr. Emil Civezade, Uzm. Dr. Mehmet Serkan Özkent ve Uzm. Dr. Gökhan Ecer'e,

Çalışmaktan büyük zevk aldığım ve hep güzel günlerimizi hatırlayacağım çalışma arkadaşlarım Dr. Muzaffer Tansel Kılınç, Dr. Harun Uçmak, Dr. Eren Erol, Dr. Nurullah Altinkaya, Dr. Haider Alalam, Dr. İbrahim Göksoy, Dr. Mert Metehan Arslaner, Dr. Veli Memmedov ve Dr. Ömer Faruk Cavdar'a,

Serviste ve ameliyathanede yoğun tempoya rağmen işlerini hakkıyla yapan, güler yüzlü hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde baş mimar olan sevgili annem Zübeyde Atıcı ve sevgili babam Süleyman Atıcı'ya,

Hayatıma anlam katan, mutluluk kaynağım olan sevgili eşim Ummuhan Çoban Atıcı ve biricik oğlum Yağız Alp Atıcı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Mayıs 2021

Dr. Ahmet ATICI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
EKLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. MULTİPL SKLEROZ	2
2.1.1. TANIM ve TARİHÇE.....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.3 ETİYOLOJİ	3
2.1.4 PATOFİZYOLOJİ	3
2.1.5 KLİNİK SEYİR ve ALT TIPLERİ.....	4
2.1.6 MULTİPL SKLEROZ TANISI.....	6
2.1.7. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS)	7
2.2. ALT ÜRİNER SİSTEM	7
2.2.1. ALT ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ.....	7
2.2.1.1 MESANE.....	7
2.2.1.2. ÜRETRA	8
2.2.2. ALT ÜRİNER SİSTEM FİZYOLOJİSİ	9
2.2.2.1. DEPOLAMA FAZİ	9
2.2.2.2. BOŞALTIM FAZİ	9
2.3. İŞEME BOZUKLUKLARI	10
2.3.1. MULTİPL SKLEROZDA ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU	12
2.3.1.1. AŞIRI AKTİF MESANE.....	12
2.3.1.2. AŞIRI AKTİF MESANE TANISI	15
2.3.1.3. AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİ	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi.....	18
3.2. Hastaların Sorgulama Formları ile Değerlendirilmesi	19

3.3. Hasta ve Katılımcıların Biyokimyasal Değerlendirmesi	21
3.4. Hastaların Ürodinamik Çalışma ile Değerlendirmesi	21
3.5. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR	22
4.1. Multipl Skleroz Hastaları İle İlişkili Bulgular	22
4.2. Hasta Ve Kontrol Grubu İle İlişkili Bulgular	25
4.3. NGF İle İlişkili Korelasyon Analizine Ait Bulgular.....	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	38
KAYNAKÇA	39
EKLER.....	47



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAM	Aşırı Aktif Mesane
AÜSD	Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu
AÜSS	Alt Üriner Sistem Semptomu
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BoNT-A	Botulinum Nörotoksin A
cm	Santimetre
Cre/kre	Kreatinin
det	Detrüsör
dk	Dakika
DOA	Detrüsör Aşırı Aktivitesi (Detrussor Over Activity)
DSD	Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMG	Elektro Miyogram
H ₂ O	Dihidrojen Monooksit (Su)
ICIQ-OAB	Uluslararası İnkontinans Konsültasyon Anketi
ICS	Uluslararası Kontinans Derneği
IDC	İlk İstemsiz Detrüsör Kontraksiyonu
I-QoL	İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği Formu
kg	Kilogram
KHQ	King Sağlık Anketi
KİS	Klinik İzole Sendrom
m ²	Metrekare
ml	Mililitre
MS	Multipl Skleroz
NDO	Nörojenik Detrüsör Aşırı Aktivitesi
NGF	Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
OAB-v8	Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu 8
pg	Pikogram
pH	Hidrojen Gücü
PPBC	Mesane Durumunu Gösteren Hasta Algısı Skoru
PPIUS	Urgency Şiddetini Gösteren Hasta Algısı Skoru
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
PSS	Periferik Sinir Sistemi
pvr	İşeme Sonrası Rezidüel İdrar Hacmi
RRMS	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
sn	Saniye
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	Santral Sinir Sistemi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Multipl Skleroz hastalarına ait veriler.....	23
Tablo 2 Hastaların semptom skorları.....	24
Tablo 3 Hastaların ürodinamik değerlendirmesi.....	25
Tablo 4 Multipl Skleroz ve kontrol grubunun demografik verileri ve biyokimyasal parametreler.....	26
Tablo 5 Multipl Skleroz alt tiplerinin idrar ve serum NGF seviyeleri.....	27
Tablo 6 İnkontinans varlığında MS hastalarında NGF seviyeleri ve semptom skorları.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Multipl Skleroz ve kontrol grubunun idrar ve serum NGF seviyelerinin karşılaştırılması.....	26
Şekil 2 İdrar NGF / kre seviyeleri ile frequency, urgency, urge inkontinans ve OAB v8 semptom skorları arasındaki korelasyona ait saçılım grafiği.....	29



EKLER DİZİNİ

Ek-1 The Patient Perception of Bladder Condition (PPBC / Mesane durumunu gösteren hasta algısı).....	47
Ek-2 Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (OAB- V8)	48
Ek-3 Patient Perception of Intensity of Urgency Scale, (PPIUS / Urgency Şiddetini Gösteren Hasta Algısı Skalası).....	49
Ek-4 İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği (I-QoL).....	50
Ek-5 ICIQ OAB (International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder Module)	51
Ek-6 King Sağlık Anketi (KHQ / King's Health Quality)	52



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Multipl Skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Ataklarla veya ilerleyici şekilde gidebilen kronik bir hastalıktır. Multipl Skleroz hastalarında alt üriner sistem disfonksiyonu sık görülen bir bozukluktur. Tedavide birçok hedef olsa da ana amaç nörojenik detrüör aşırı aktivitesini (NDO) yönetmek, hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve üst üriner sistemi mesaneden kaynaklanan yüksek basınçtan korumaktır. Çalışmamızda; ilerleyici bir seyir ve heterojen semptomlar gösteren Multipl Skleroz hastalarında Nerve Growth Faktör (NGF) düzeylerini, güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış semptom skorlamaları ve rasyonel bir ölçüm yöntemi olan ürodinami ile kıyaslamayı planladık. Alt üriner sistem semptomları eşlik eden MS hastalarında, MS süresi ve Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) ile mesanenin etkilenme düzeylerini gözlemlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Aralık 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemiz Nöroloji polikliniğe başvuran MS hastalarından alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan 33 hasta ve AÜSS olmayan herhangi bir sebeple Üroloji polikliniğine başvuran 20 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. MS tanılı AÜSS olan hastalar incelenirken rutin kan ve idrar tetkikleri yapılmıştır. AÜSS olan MS hastalarına kan ve idrar tetkiklerine ek olarak rutin olarak mesane günlükleri, üroflowmetri, işeme sonrası rezidüel idrar miktarı ölçümü ve ürodinamik çalışmalar üroloji kliniğinde yapılmıştır. Dahil edilen hastalardan geçerlilik ve güvenilirliği çalışmalarda gösterilmiş olan Mesane Durumunu Gösteren Hasta Algısı skoru, Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu, Urgency Şiddetini Gösteren Hasta Algısı Skoru, İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği Formu, Uluslararası İnkontinans Konsültasyon Anketi ve King Sağlık Anketi (PPBC, OAB-V8, PPIUS, I-QOL, ICIQ-OAB ve KHQ) doldurulmuştur. Hasta ve kontrol gruplarından, rutin tetkikler sırasında elde edilmiş kan ve idrar tetkikleri kullanılarak NGF düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. İdrar NGF düzeyi spot idrar kreatinini kullanılarak normalize edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamıza AÜSS bulunan 33 MS hastası, kontrol grubuna ise 20 kişi dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $45 \pm 8,1$ yıl (25-60), MS süresi $8,9 \pm 5,6$ yıl (1-20), ortalama EDSS düzeyi $3,15 \pm 1,8$ olarak ölçüldü. En sık Relapsing Remitting (RRMS) alt tipinde hasta (n=22, % 66,7) bulunuyordu. Hastaların en sık semptomu % 91,9 oranıyla urgency (ani idrara sıkışma) olarak tespit edildi. Ürodinamik çalışmada 22 (% 66,7)

hastada Detrüsör Aşırı Aktivitesi (DOA) tespit edildi. Hastaların 9'unda inkontinans görülmedi. Kontrol grubu ile yaş, boy, kilo, BMI, cinsiyet ve idrar pH düzeyleri arasında istatistiksel fark yok iken, MS ve kontrol grubunda serum NGF (serum NGF; MS= 115,9 ± 52,7 pg/ml, kontrol= 52,0 ± 35,8 pg/ml, p<0,001) ve idrar NGF/kre (idrар NGF/kre; MS= 174,1 ± 128,5 pg/ml kre, kontrol= 47,8 ± 25,7 pg/ml kre, p<0,001) oranlarında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İnkontinans görülen MS hastalarında idrar NGF/kre oranı 197,5 ± 138,4 pg/ml kre iken, inkontinans görülmeyen MS hasta grubunda bu oran 111,6 ± 70,4 pg/ml kre olarak bulundu (p=0,02).

SONUÇ: MS hastalarında, kontrol grubuna göre NGF düzeyleri idrar ve serumda artmaktadır. Hastalık süresi ve EDSS skorlarındaki artışla, hem serum hem de idrardaki NGF düzeyleri arasında korelasyon gösterilememiştir. Buna karşılık hastaların alt üriner sistemdeki semptomları arttıkça ve hastalarda inkontinansın görülmesiyle bu değer daha da artmaktadır. Sonuç olarak AÜSS görülen MS hastaların değerlendirmesinde, NGF seviyelerindeki yükselme alt üriner sistemdeki disfonksiyonun tanısında ve prognozunda değerlendirilebilecek önemli bir gösterge olabilir.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune and chronic central nervous system (CNS) disease characterized by inflammation, demyelination and axon damage. Exacerbations and progressions may occur during the course of the illness. Lower urinary tract dysfunction is a common disorder in Multiple Sclerosis patients. Although there are many targets in the treatment, the main goal is to manage neurogenic detrusor overactivity (NDO), to improve patients' quality of life and to protect the upper urinary system from high pressure from the bladder. In our study; we planned to compare Nerve Growth Factor (NGF) levels, symptom scores and urodynamic results in Multiple Sclerosis patients with LUTS. We aimed to observe the efficacy levels of the bladder with MS duration and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in MS patients with LUTS.

METHODS: 33 Multiple Sclerosis patients with lower urinary system symptoms (LUTS) who applied to the Neurology clinic between December 2019 and December 2020, along with 20 control patients who applied to the Urology clinic for any reason without LUTS were included in this study. Blood and urine tests were routinely performed while examining patients with lower urinary tract symptoms diagnosed with Multiple Sclerosis. In addition to blood and urine tests, bladder diaries, uroflowmetry, post-void residual urine volume measurement and urodynamic studies were performed in the urology clinic in MS patients with LUTS. The Patient Perception of Bladder Condition, Patient Perception of Intensity of Urgency Scale, Overactive Bladder Validated 8, Incontinence Quality of Life, International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder Module and King's Health Questionnaire (PPBC, OAB-V8, PPIUS, I-QOL, ICIQ-OAB and KHQ) have been recorded. NGF and spot urine creatinine levels were measured from blood and urine during routine examinations. Urine and blood NGF levels were studied by the ELISA method in NGF kits. Patient and control urine NGF values were normalized by proportioning to spot urine creatinine.

RESULTS: In our study, 33 MS patients with LUTS and 20 people were included in the control group. The mean age of the patients was $45 \pm 8,1$ years (25-60), the duration of MS was $8,9 \pm 5,6$ years (1-20), and the mean EDSS level was $3,15 \pm 1,8$. Relapsing Remitting MS (RRMS) was the most common subtype ($n = 22$, 66,7%). The most common symptom of the patients was determined as urgency with a rate of 91,9%. Detrusor Overactivity (DOA) was detected in 22 (66,7%) patients in the urodynamic study. Incontinence was not

observed in 9 of the patients. While there was no statistical difference between the control group and age, height, weight, BMI, gender and urine pH levels, serum NGF (serum NGF; MS= $115,9 \pm 52,7$ pg/ml, control= $52,0 \pm 35,8$ pg/ml, $p < 0.001$) and urine NGF/cre (urine NGF/cre; MS= $174,1 \pm 128,5$ pg/ml cre, control= $47,8 \pm 25,7$ pg/ml cre, $p < 0.001$) values were found to be statistically significant. Urinary NGF / cre ratio was $197,5 \pm 138,4$ pg/ml in MS patients with incontinence, while it was $111,6 \pm 70,4$ pg / ml in MS patients without incontinence ($p = 0.02$).

CONCLUSION: NGF levels increase in urine and serum in MS patients compared to the control group. There was no correlation between the duration of illness and the increase in EDSS scores and NGF levels in both serum and urine. Furthermore, this value increases even more as the symptoms of the patients in the lower urinary tract increases and the patients experience incontinence. In conclusion, in the evaluation of MS patients with LUTS, the increase in NGF levels may be an important indicator that can be evaluated in the diagnosis and prognosis of dysfunction in the lower urinary system.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS); genç erişkinlerde görülen, santral sinir sistemini (SSS) etkileyen, genellikle progresif seyir gösteren, otoimmün inflamasyona bağlı, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile giden, ak maddenin ön planda tutulduğu, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen nörodejeneratif bir hastalıktır. İmmün hücrelerin santral sinir sistemindeki miyelinli oligodentriositleri hedef alması sonucunda beyin, beyincik ve spinal kordda demiyelinizan plaklar oluşmaktadır.

Hastalarda ortaya çıkan semptom ve bulgular SSS'deki lezyonların lokalizasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Hastalarda parestezi, görme kayıpları, nistagmus, kaslarda zayıflık, tremor, ataksi, derin duyu bozuklukları barsak ve mesane ile ilgili semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Minör semptomlar ile karakteristik semptomlar arasında geçen süre uzun olabilmektedir. Hastalık başlangıcından itibaren geçen 10 yıl içinde % 92'ye varan oranlarda alt üriner sistem disfonksiyon bulguları görülmekte, yaklaşık % 80'e varan oranlarda idrar kaçırma şikayetleri gözlenmektedir(Khalaf, 2015). Mesane ve intestinal sistem ilgili semptomların genellikle hastalığın en rahatsız edici yönleri olduğu kabul edilmektedir ve bu şikayetler hastalık ilişkili hayat kalitesini ileri derecede düşürmektedir(Hemmett 2004, Nortvedt 2007).

Çalışmamızda; alt üriner sistem semptomları olan Multipl Skleroz hastalarında üriner sistem semptomlarını incelemeyi amaçladık. Bu amaçla hastaların semptom skorları, ürodinami sonuçları ve bir biyobelirteç olan NGF düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını araştırdık. Alt üriner sistem semptomları olan Multipl Skleroz hastaları için hastalığın şiddeti, mesanenin etkilenme düzeyleri, semptomların karakter değiştirip değiştirmediği ve üriner semptomların hastaların hayat kalitesine olan etkisini de gözlemlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

2.1.1. TANIM ve TARİHÇE

Multipl Skleroz (MS) hastalığı, santral sinir sistemini (SSS) etkileyen, sinir hücrelerinin etrafını saran myelin kılıfta kayıp zemininde kronik, enflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır(Wagner 1996, Brownlee 2017). Hastalarda en sık motor semptomlar olup, bunu duyuşsal semptomlar, beyin sapı ve serebellar semptomlar, işitme kaybı, sfinkter fonksiyon kayıpları ve üriner sistem semptomları takip etmektedir.

Semptom genişliğinin çok olması, semptomların artması, azalması veya birlikte görülmesi MS hastalığını tanıması ve tedavi etmesi zor bir hastalık haline getirmiştir. 1300'lerin sonlarından bu yana, MS'i düşündüren ilerleyici bir hastalığı olan bireyler gözlenmiştir. Modern Nöroloji'nin kurucularından olan Fransız ünlü nörolog Jean-Martin Charcot, 1868 yılında Multipl Skleroz hastalığını tanımlamıştır.

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

2008 yılında küresel düzeyde prevalansı 30/100,000 olarak tahmin edilen Multipl Skleroz (MS) hastalığının 2013 yılındaki Ulusal Multipl Skleroz Federasyonu verilerine göre 33/100,000 olarak yükseldiği görülmüştür(E. Leray, 2016). Dünya genelinde yaklaşık 2,5 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. MS, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yüksek seviyelerde (> 100 / 100.000 kişi) görülürken, Doğu Asya ve Sahra altı Afrika'da düşük oranlarda (2 / 100.000 kişi) görülmüştür. Hastalığın coğrafi dağılımının bilinmesi ve hastalığın doğal geçmişinin daha iyi anlaşılması, MS'de endojen ve eksojen nedenlerin rol oynadığına ilişkin anlayışımızı geliştirmiştir(E. Leray, 2016).

Yapılan bir çalışmada; engelli yaşamın önde gelen nedenlerinden biri olan MS, Birleşik Devletlerde 400.000 kişiyi etkilemektedir(Pelletier, 2012). MS, Amerika Birleşik Devletleri'nde kafa travmasından sonra en sık ikinci engelliliğe neden olan durumdur(Doshi, 2016).

Çocuklarda ve 50 yaşın üzerinde nadiren başlangıç gösteren MS, adölesan çağda artış göstermektedir ve 25-35 yaş arasında (kadınlarda yaklaşık 2 sene daha erken olmak üzere) tepe noktasına ulaşmaktadır(Ascherio, 2008). Yaklaşık 16 bin MS hastasının incelendiği bir çalışmada erkek popülasyonun tüm hastaların % 33'ünü oluşturduğu ve kadın-erkek oranının 2/1 olduğu gözlemlenmiştir(Trojano, 2012).

2.1.3 ETİYOLOJİ

Multipl Skleroz'un etiyolojisi, karmaşık faktörler nedeniyle henüz ayrıntılı olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda çevresel etmenlere ek olarak genetik nedenlerin de MS hastalığıyla ilişki olduğu gösterilmiştir. En yaygın çevresel faktörler viral enfeksiyonlardır. Epstein-Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü tip 6 (Human herpes virüs 6, HHV-6) ve spesifik olmayan enfeksiyonlar (örn. Chlamydia) MS etiyolojisinde rol oynayabilir. Stresin immün sistem modülasyonunda bozulmaya, ateşli hastalıkların ise sinir liflerinde demiyelinizasyona sebep olabileceği ön görülmektedir(Kamińska, 2017).

MS için bilinen en kuvvetli risk faktörü aile hikayesidir ve riski yaklaşık olarak 30 kat arttırmaktadır(Compston A, 2002). Normal popülasyonda yaşam boyu MS insidansı yaklaşık olarak % 0,1 iken, MS hastalarının kardeşlerinde yaşam boyu % 3 ikizlerinde ise % 25'e kadar hastalık gelişebilmektedir(Sadovnick, 2000).

Sawcer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise MS ile HLA (Human Leukocyte Antigens) gen kodu ilişkili bulunmuştur. Bu durum bağışıklık fonksiyonunda görevli olan HLA geninin, MS hastalığının oto-immün bir hastalık olmasını desteklemiştir(Sawcer, 2005).

Epidemiyolojik çalışmalar, çevresel faktörlerin MS duyarlılığında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. MS'in coğrafi dağılımı, hastalığın ekvatorunda minimal olduğu, kuzey ve güney yarım kürede ekvatorundan uzaklaştıkça ve bölgesel hastalık prevalansının arttığı bilinmektedir(Kurtzke 1995, Simpson 2011). Ultraviyole ışığa maruz kalma ve D vitamini üretiminin MS hastalığı için koruyucu olduğu hipotezi enlemle ilişkilendirilmiştir. Düşük enlemlere göç eden insanlarda MS riskinin azaldığı gözlenmiştir(Simpson, 2011).

Gençlerde D vitamini takviyesinin, adölesan çağda D vitamini açısından zengin balık tüketiminin MS riski için daha sonraki yaşamda önemli koruyucu etkiler sağladığı görülmüştür(Munger 2004, Bäärnhielm 2014).

2.1.4 PATOFİZYOLOJİ

MS'in otoimmün bir hastalık olduğu hipotezi, çeşitli kanıtlarla desteklenmektedir. İlk olarak, miyelin antijenine özgü T hücreleri, hastaların periferal kanında bulunan

lenfositlerden izole edilebilmektedir(Pette, 1990). Başka bir çalışmada ise MS tanılı bazı hastalardan alınan doku kültürü çalışmasında antimyelin antikorlar izole edilerek demiyelinizasyona sebep olan otoimmün faktörler gösterilmiştir(Seil, 2018).

T hücreleri hem MS immünolojik patofizyolojisinde hem de santral sinir sistemine (SSS) yönelik otoimmünitenin düzenlenmesinde merkezi oyuncularındır. Merkezi (timik) veya periferik tolerans mekanizmalarının başarısızlığına bağlı olarak otoreaktif T hücrelerinin yüksek düzeyde üretimi tetiklenebilir. Th1 hücreleri, hücre içi patojenlere karşı konak savunmasında esas görevlidir ve yüksek miktarlarda IFN-y salgılar. Bunun yanında Th2 hücreleri, humoral (hücre dışındaki vücut sıvıları) bağışıklıkta görevlidir ve IFN-y üretmeyip IL-4 salgılar. MS lezyonlarında IFN-y tespit edilmesiyle, düzenlenmemiş Th1 yanıtları, MS dahil organa özgü otoimmüniteden büyük ölçüde sorumlu olarak kabul edilmiştir(Mosmann, 1989).

Periferik otoreaktif T hücre aktivasyonu ile başlayan süreçte Kan Beyin Bariyerini geçen inflamatuvar hücrelerden sitokinlerin salgılanması, B hücrelerinde, plazmositlerde ve makrofajlarda reaktivasyona sebep olur. Bu inflamatuvar süreç sonunda hem gri cevher hem de beyaz cevher etkilenir ve boyutları değişebilen plaklar meydana gelir. Akut safhada gelişen enflamasyona bağlı myelin kılıflar etkilenirken, aksonlar korunmuştur. Sürecin kronik hal almasıyla fibrogial doku oluşur ve aksonlarda dejenerasyon görülür.

Omurilik, optik sinir, beyin sapı ve periventriküler bölgelerde aksonal hasarlanma ve demiyelinizasyon ile hastalarda farklı semptomlar ortaya çıkar.

2.1.5 KLİNİK SEYİR ve ALT TİPLERİ

MS hastalığında semptomlar santral sinir sistemindeki hasara, lezyonların tutulum yerlerine göre değişir. Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, denge problemleri (ataksi), mesane problemleri, yorgunluk hissi, çift görme, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, konuşma bozuklukları (dizartri), konsantrasyon, bellek ve dikkat bozukluğu gibi bilişsel yakınmalar başlıca sık görülen belirtilerdir. Epileptik nöbet, kortikal belirtiler, demans, işitme kaybı ise seyrek olarak görülür(Ünal A, 2018).

MS klinik tipleri Lublin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır.

Klinik İzole Sendrom:

Multipl Skleroz tanısı olmayan bir hastada akut veya subakut olarak gelişen, en az 24 saat süren, iyileşme ile veya iyileşme olmaksızın giden, ateş veya enfeksiyon bulgusu olmaksızın SSS’de fokal veya multifokal demiyelinizan bir olayı yansıtan nörolojik tablodur(Miller, 2005). Diğer nedenler dışlanıp hastaya Multipl Skleroz tanısı konulduğunda, KİS hastanın ilk atağıdır. Tipik belirti ve bulgular arasında tek taraflı optik nörit, fokal supratentoryal sendrom, fokal beyin sapı veya serebellar sendrom veya kısmi miyelopati; atipik bulgu örnekleri arasında bilateral optik nörit, tam oftalmopleji, tam miyelopati, ensefalopati, baş ağrısı, bilinç değişikliği, meningismus (enflamasyon yada enfeksiyon olmaksızın menenjit bulgularının gözlenmesi) veya izole yorgunluk sayılabilir(Brownlee, 2017).

Ataklarla seyreden MS (Relapsing Remitting-RRMS):

Multipl Skleroz hastalarının % 85-90’ını oluşturur. En az 24 saat süren, ateş veya enfeksiyon olmaksızın nörolojik disfonksiyonla giden, nüks ve remisyon dönemleri ile karakterize formudur(Polman, 2011). Tipik olarak genç erişkinleri etkiler. Kadınları erkeklerden yaklaşık üç kat daha fazla etkiler ve ortalama başlangıç yaşı 30’dur(Hirst, 2009). Akut başlayan atakları tam ya da tama yakın düzelme dönemleri izler. Aktif ve non-aktif RRMS alt türleri vardır.

Progresif seyreden MS (PMS):

Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS), başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşebileceği, iyileşme kaydedilmeden özürlülük durumunun artabileceği formdur. Hastaların yaklaşık % 10-15’ini oluşturur. Cinsiyetler arası fark gözlenmez. Başlangıç yaşı ortalama 40 yaş olup, RRMS’ten daha geç yaşta ortaya çıkar. Bazı hastalarda progresyona aşikar ataklar eklenebilir; bu durumda Progresif Relapsing MS (PRMS) adını alır. PPMS ve PRMS prognozu benzer şekildedir ve atakların görülmesi progresyonu etkilemez. RRMS tanılı kişiler zamanla sekonder progresif Multipl Skleroza relapslarla veya relaps olmadan ilerleyebilir(Hirst 2009, Lublin 2014). Hastalık seyri sırasında özürlülüğün eklendiği seyirdir.

Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürllülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem Sekonder Progresif MS (SPMS) gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürllülük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

Lublin ve arkadaşları Progresif seyderen MS'in görülebileceği tabloya dört tip tanımlamışlardır(Lublin, 2014);

- Aktif, progresif
- Aktif, non-progresif
- Non-aktif, progresif
- Non-aktif, non-progresif (stabil hastalık) şeklindedir.

2.1.6 MULTIPL SKLEROZ TANISI

MS tanısı konulurken temel prensip, merkezi sinir sistemi içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesidir. MS benzeri alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanması son derece önemlidir. Çoğu olgu klinik ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulabilirken bir grup hastada klinik değerlendirme, biyokimyasal inceleme ve radyolojik takip gerekmektedir. İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiş, 1983 yılında Poser tanı kriteri ile revizyon yapılmıştır. Günümüzde kullanılan MS tanı kriterleri ise 2001 yılında düzenlenen uluslararası panelde yayınlanan McDonald tanı kriterini temel almaktadır(Ünal A, 2018). Uluslararası Multipl Skleroz Teşhis Paneli 2017 yılında McDonald kriterlerinde revizyon yaparak teşhis için şartların son halini paylaşmıştır. Tanı esas olarak klinik kanıta dayanmakta olup, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'ndaki Oliklonal Band varlığı MS tanısını desteklemektedir(Thompson, 2018).

Santral sinir sistemini etkileyen bütün metabolik, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar, hipoksik ve iskemik durumlar, genetik hastalıklar, maligniteler ve toksik sebepler MS hastalığının heterojen yapısı nedeniyle ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca servikal omurga disk patolojileri, vasküler patolojiler de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir(Ünal A, 2018).

2.1.7. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS)

MS hastaları değerlendirilirken en sık Geniştirilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) kullanılmaktadır. John Kurtzke 1955 yılında Özürlülük Durum Ölçeği'ni tanımlamış, 1983 yılında hastalık şiddetini açıklamadaki eksikleri göz önünde bulundurarak bunu 20 basamaklı hale getirerek güncellemiştir. Sıfır normal nörolojik muayene olarak hesaplanırken, artan değerler hastalığa bağlı daha fazla özürlülük durumunu ifade etmektedir. Ölçek 0-10 arasında değerler almaktadır ve 10 MS'e bağlı ölümü tarif etmektedir. EDSS hesaplanırken Fonksiyonel Sistemler (FS)'den Serebral, Piramidal, Serebellar, Beyinsapı, Duyusal, Barsak ve Mesane, Görsel fonksiyonlar da değerlendirilir. İlk 4,5 puanda hastalar hareket kısıtlaması olmaksızın çeşitli derecelerde engellilik durumundayken, 5 ile 9.5 arasındaki hastalarda hareket kısıtlılığı görülmektedir(Kurtzke, 1983). İlerleyen EDSS puanı hastaları fonksiyonel ve psikolojik açıdan etkilemektedir.

2.2. ALT ÜRİNER SİSTEM

2.2.1. ALT ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

2.2.1.1 MESANE

Mesane, temel olarak renal parankimden üretilen idrarın depolanmasından ve boşaltılmasından sorumlu dinamik bir organdır. Erişkin bir bireyde mesane, 500 ml üzerinde idrar depolayabilir. İçten dışa doğru mukoza(ürotelyum), lamina propria, muskuler tabaka ve serozadan oluşur. Mesanenin en iç tabakası olan mukoza düşük geçirgenliğiyle altındaki kas tabakasıyla idrar arasında bir bariyer oluşturur. Bariyer görevine ek olarak mukoza duyuşal innervasyon da sağlamaktadır. Mesane duvarındaki fiziksel veya kimyasal stresörler nedeniyle mesane duvarının kas bileşenlerinin aktivitesini düzenleyen ATP, asetilkolin, prostaglandinler ve nitrik oksit gibi kimyasalların salınmasını sağlar. Mukoza, altında bazal membran ve lamina propria ile beraber sıkı bir değişici epitel tabakasıdır(Fry, 2016). Lamina propria, ürotelyum ile detrüşör düz kasları arasındaki koordinasyon merkezi olarak tanımlanmıştır(Andersson, 2014). Pleksus yapmış şekilde yaygın olarak bulunan miyelinsiz sinir ağları sayesinde ürotelyumla, damarlarla ve detrüşör kas tabakasıyla iletişim halindedir.

Mukozanın altında mesanenin kas tabakası olan detrüşör tabakası bulunur. Detrüşörün birbirlerini çaprazlayan düz kas demetleri, mesane boynunda sirküler özellik

olarak fonksiyonel bir sfinkter (internal sfinker) özelliği kazanır. Her iki üreter orifisi ile mesane boynunda bulunan internal üretral meatus arasındaki kalan alan trigon olarak adlandırılır. Trigonun derin kısmı; detrüör düz kas demetlerinden oluşurken, yüzeyel kısmı üreterden uzanan kasların uzantısıdır. Detrüör kası, çizgili kaslardan daha yavaş bir kasılma hızı gösterir. Geniş bir uzama özelliği bulundurarak dolum fazında meydana gelen gerilimi sürdürme yeteneği vardır(Uvelius, 1980).

Mesanenin en dışında ise mesaneyi saran seroza (adventisya) tabakası bulunur. Mesane pelvik yerleşimli olup arka ve üst yüzeyi peritonla kaplıdır. Erkeklerde alt tarafında seminal veziküller ve duktus deferensin ampullası bulunur. Kadında uterus ile mesane arasında vezikoureterin boşluk bulunur. Mesane boynu ise simfizis pubisin yaklaşık olarak 4-5 cm posteriorunda yerleşmiştir.

Mesanenin arterleri; İliaka interna'dan dallanan arteria vezikalis süperior, inferior ve mediadır.

Mesanenin venleri ise vene iliaca internaya dökülür.

Mesanenin sinir iletimi; Santral ve Periferik Sinir Sistemleri'nin kontrolü altındadır. Mesanenin istemli kontrolü için Santral Sinir Sistemi'nin (SSS) tam olarak olgunlaşması gerekir. Pontin işeme merkezi ve Barrington nükleusu, detrüör ve sfinkter üzerinde koordinasyonu kontrol eder. Periferik Sinir Sistemi (PSS) somatik ve otonom sinir sistemlerinden oluşur. Otonom sinir sistemi, mesanenin kasılma ve gevşemesi gibi visseral ve endokrin görevlerden sorumludur. Otonom sinir sistemi parasempatik ve sempatik sinir sistemi olarak iki gruba ayrılır. Parasempatik sinir sistemi kranial ve sakral dallardan, sempatik sinir sistemi torakal ve lomber omurilikten köken alır. Üriner sistemden alınan veriler, afferent sinirler ile spinal kordun dorsalinden Santral Sinir Sistemi'ne taşınır. Parasempatik efferent sinirler, omuriliğin S2-S4 sakral segmentlerinden çıkarak mesanenin kontraksiyonlarını kontrol eder. Somatik efferent sinirler S2-S4 sakral segmentlerinden çıkarlar ve pudental sinir boyunca ilerleyerek üretral sfinkterde kasılmadan sorumludur.

2.1.1.2. ÜRETRA

Diürez sırasında, depolanmış olan idrarın vücut dışına atıldığı mesane ile eksternal meatus arasındaki segmenttir. Lümenli yapısıyla kadında yaklaşık 4 cm uzunlukta olan üretra erkekte ortalama 18-20 cm uzunluktadır. Erkeklerde prostat bezi ve penisi ortalayarak ilerler. Kadında ise simfizis pubisin hemen arkasına uzanmıştır. Mesanede olduğu gibi

duyusal innervasyonu torakolomber kord seviyesinden çıkan pelvik sinirlerledir. Erkeklerde prostatik, membranöz, bulböz ve penil üretra olarak 4 bölümden oluşur. Üretral sfinkter, detrüör ile devamlılık gösteren ve istemli kontrol altında olmayan internal sfinkter ve çizgili kastan oluşan ve istemli kontrol edilebilen eksternal sfinkterin her ikisinden oluşur(Stoker, 2002). İnternal sfinkter düz kası otonom sinir sistemi kontrolü altındadır. Parasempatik sinir sistemi kontrolünde işeme esnasında gevşerken, sempatik sinir sistemiyle tonik kasılmalar gerçekleşir(Chancellor, 2004).

Parasempatik sinir aktivasyonu ile işeme fazında postganglionik parasempatik sinirlerden salınan nitrik oksik (NO) aracılığı ile üretral gevşemenin sağlandığı çalışmalarla gösterilmiştir(Andersson, 1992).

2.2.2. ALT ÜRİNER SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Mesanenin görevi, idrarı düşük basınçlarla depolamak ve periyodik olarak idrarı boşaltmaktır. Depolama ve boşaltmanın bu döngüsü kompleks bir sinir iletimi ile mümkündür.

2.2.2.1. DEPOLAMA FAZİ

Depolama fazında mesanenin miyelinli Aδ afferent lifleri aktive olur. Afferent lifler veriyi hipogastrik sinir aracılığı ile omuriliğe taşır. Yanıt olarak, sempatik aktivite ve efferent lifler aracılığıyla mesane tabanında ve proksimal üretrada α adrenerjik reseptörler uyarılarak kasılma, detrüörde β adrenerjik reseptörler uyarılarak mesanede gevşeme meydana gelir. Eksternal üretral sfinkter tonusunda artış ise pudental sinir aracılığıyla lumbosakral bölgeden gelen somatik eferent aktivite ile olur. Somatik aktivite aynı zamanda levatör ani kasının da bilinçli kontrolünden sorumludur(Clemens, 2010).

2.2.2.2. BOŞALTIM FAZİ

İşemenin boşaltım fazı ise serebral korteksten çıkan istemli sinyaller ile başlatılır. Sempatik efferent aktivite inhibisyonu sonrasında, parasempatik kontrol aktivasyonu gerçekleşir. Sonuç olarak eksternal üretral sfinkterde gevşeme ve detrüör kasında kasılma gerçekleşir. Mesane kontraksiyonu asetilkolin (Ach) aracılığı ile M3 reseptörleri üzerinden olurken, üretral düz kaslar nitrik oksik (NO) salınımı ile gevşer(Clemens, 2010).

2.3. İŞEME BOZUKLUKLARI

Temel olarak rezervuar görevi gören mesanenin diğer amacı ise üriner sistemi düşük basınçta tutmaktır. 24 saatlik bir günde birkaç dakika süren işemenin yanında depolama işlemi % 99'luk bir süreyi kapsar. Bimodal olan bu süreç sempatik, parasempatik ve somatik sinir sistemlerinin karmaşık koordinasyonu sayesinde olmaktadır. Hem depolamayı hem de boşaltımı sağlamak için, pons ve sakral omurilik arasındaki iletim de sağlam olmalıdır. Mesane dolumu sırasında, sempatik sinirler ve somatik sinirler sırasıyla üretral sfinkterin düz (internal) ve çizgili (eksternal) kaslarının kasılmasına aracılık eder. Sfinkterlerin kasılması kontinansı sağlarken, detrüsörün sempatik aracılı inhibisyonu kasılmaları önler ve mesane içinde düşük bir basınç sağlar(Panicker, 2015).

Santralden periferdeki uç noktaya kadar sistemdeki patolojik durumlar mesanede farklı semptomlara neden olmaktadır. Hastalarda dolum fazıyla ilgili görülen semptomlar şu şekildedir;

- Pollaküri, gün içinde sık işeme ihtiyacıyla birlikte idrar yapma şeklinde tanımlanmıştır. Hastalarda gün içerisinde 8 veya daha fazla idrar yapma ihtiyacı görülür.
- Noktüri, gece 1 veya daha fazla idrar yapma ihtiyacıdır.
- Urgency, geciktirilmesi zor ani idrar yapma arzudur.
- Üriner inkontinans, istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanmıştır.
- Noktürnal enürezis, işeme sırasında fark etmeksizin idrar kaçırmadır.

Boşaltım semptomları ise;

- Yavaş idrar akımı,
- Kesik kesik işeme ve idrarın çatallanması
- Hesitancy, idrarı başlatırken duraksama
- İkınma
- Terminal dribbling, işemenin uzamış son kısmında zayıf akımlı damla damla idrar gelmesi
- Yetersiz boşaltma hissi
- İşeme bittikten sonra damlatmadır.

İşeme bozuklukları, ICS-2002(van Kerrebroeck, 2002) (Uluslararası Kontinans Derneği) sınıflamasına göre şu şekildedir;

Depolama Fazıyla ilgili Bozukluklar

A) Mesanenin Detrüsör Aktivitesi

- a) Detrüsör Aktivitesi Normal ya da Stabil
- b) Aşırı Aktif (Nörojenik ya da İdiopatik)

B) Mesanenin Duyusu

- a) Normal Mesane Duyusu
- b) Artmış ya da Hipersensitif Duyu
- c) Azalmış ya da Hiposensitif Duyu
- d) Duyu Yok

C) Mesane Kapasitesi

- a) Normal Kapasite
- b) Yüksek Kapasite
- c) Düşük Kapasite

D) Kompliyans (Genişleyebilme Kabiliyeti)

- a) Normal
- b) Yüksek
- c) Düşük

E) Üretral Fonksiyon

- a) Normal
- b) Yetersiz

Boşaltım Fazıyla İlgili Bozukluklar

A) Mesanenin Detrüsör Aktivitesi

- a) Normal
- b) Azalmış
- c) Kontraktilite göstermeyen (Akontraktil) mesane

B) Üretral Fonksiyon

- a) Normal
 - b) Anormal
 - Mesane çıkım obstruksiyonu
 - Disfonksiyonel işeme
- 1) Detrüsör sfinkter dissinerjisi (DSD)
 - 2) Gevşemeyen üretral sfinkter obstrüksiyonu

2.3.1. MULTİPL SKLEROZDA ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU

MS plakları, omurilik dahil, SSS'nin herhangi bir yerinde bulunabilir. Plakların konumları, sinir yollarındaki dejenerasyon alt üriner sistem disfonksiyonunun (AÜSD) profilini oluşturur. MS hastalarının % 90'ından fazlasında intrakraniyal lezyonlar (beyaz cevher boyunca) görülebilir. Mesanenin fizyolojik regülasyonu ile ilgili kortikal bölgelerdeki lezyonların (medial prefrontal korteks, insula ve pons) detrüsör aşırı aktivitesinin (DO) nedeni olduğu düşünülmektedir. Oppenheimer'ın tanımlandığı şekilde omurilik ve özellikle suprasakral lezyonlar MS hastalarında yaygındır (Oppenheimer, 1978). Bu vakalarda, çoğunlukla lateral kortikospinal (piramidal) ve retikülospinal yollarda olmak üzere servikal kord plaklarının prevalansı neredeyse % 80'dir. Lomber ve dorsal kord tutulumu daha az sıklıktadır (sırasıyla % 40 ve % 18). Suprasakral spinal lezyonlar, mesane kasılmasının azalan inhibisyonunu etkileyerek DO'ya neden olabilir. Öte yandan, retikülospinal yolların hasar görmesi detrüsör-sfinkter-dissinerjisine (DSD) yol açabilir (Blaivas, 1984). Sakral kord lezyonları daha az yaygındır (% 18-60) ve bunların AÜSD'deki rolü hala tartışmalıdır. Efferent veya afferent yollardaki plaklar idrarın boşaltım fazını bozarak idrar retansiyonuna sebep olabilir (Stoffel, 2010). Sakral lezyonu olan hastaların % 63'ünde detrüsörde hipokontraktilite görülmesine rağmen sadece % 5'inde mesanede arefleksi mevcuttur (Mayo, 1992).

Alt üriner sistem disfonksiyonu Multipl Skleroz hastalığında, hastaları fiziksel ve psikososyal açıdan etkileyerek, bakım ve hastaneye yatışı gerektirebilecek kadar önemli problemlere yol açabilir. Detrüör ve sfinkter bozuklukları, MS hastalığının sürecinde neredeyse kaçınılmazdır. Prevalanslarındaki dalgalanmalar (% 32-% 96,8 arasında değişir), gerçek bir insidans heterojenliğinden ziyade MS'in başlangıcından itibaren süre ve ürodinami ile değerlendirmenin farklılığını yansıtır. Hastalığın başlangıcından ortalama 6 yıl sonra ortaya çıkan (5-9,5 yıl) detrüsör ve sfinkter bozuklukları, 10 hastadan birini etkileyebilir (De Sèze, 2007). MS'de görülen nörojenik AÜSS'de, değişen oranlarda urgency, üriner inkontinans, sık idrara çıkma, idrar yaparken duraksama, zayıf idrar akımı gibi semptomlar görülebilmektedir.

2.3.1.1. AŞIRI AKTİF MESANE

Aşırı aktif mesane (AAM), ICS tarafından 2002 yılında başka bir nedenle açıklanamayan ani sıkışma hissi ve/veya ani sıkışma ile birlikte idrar kaçırma, bunlarla birlikte sık idrara çıkma ve geceleri idrara çıkma (noktüri) belirtilerinin birleşiminden oluşan bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Abrams, 2003). Yine benzer şekilde 2014 yılında

Uluslararası İnkontinans Araştırma Grubu (ICI-RS) terminoloji de ufak bir değişiklik yaparak “ aşırı aktif mesane sendromu” tabiriyle, ICS’in tarif ettiği şekilde ve üriner enfeksiyon gibi belirgin patoloji yokluğunda AAM’yi tanımlamıştır(Drake, 2014). Kanada, Almanya, İtalya, İsveç ve Birleşik Krallık dahil olmak üzere beş ülkede gerçekleştirilen EPIC çalışmasında, AAM'yi düşündüren AÜSS prevalansının erkeklerde % 10,8 ve kadınlarda % 12,8 olduğu gösterilmiştir(Irwin, 2006). AAM'den etkilenen bireyler sosyal aktivitelere katılımlarını azaltma ve kendilerini izole etme ve depresyona yatkın olma eğilimindedir. Dahası, çoğu hasta tıbbi tedaviye başvurmadan utanır ve bu durum hastalığı anlamada zorluklara neden olur. Birinci basamak hekimleri, ürologlar veya jinekologlara başvuran hastaların yaklaşık % 60'ının bir miktar mesane disfonksiyonu yaşadığı tahmin edilmektedir(Goepel, 2002).

Mesane, iç ve dış uyaranlara yanıt olarak işemeyi başlatmak için uygun zamana kadar idrarı depolayan sofistike bir organdır. İşeme refleksi, beyin korteksini, pons, omurilik, alt üriner sistemin periferik, otonomik, somatik ve duyuşal afferent innervasyonunu, alt üriner sistemin anatomik bileşenlerini içerir. Bu bileşenlerden herhangi birinde arıza olması, AAM semptomlarına katkıda bulunabilir. Mesane, hastalığa yanıt olarak sınırlı bir davranış repertuarına sahiptir. Bu nedenle, değişik patolojik mekanizmalar aynı semptom olarak ortaya çıkabilir. Ancak, bu semptomların benzerliği, altta ortak faktörlerin yatabileceğini düşündürmektedir(Steers, 2002). Anstabil mesanelerde görülen yaygın belirtiler arasında, düşük hacimlerde intravezikal basınçta ani bir artış, artmış spontan miyojenik aktivite, füzüye tetanik kasılmalar gibi bulgular görülebilir.

Aşırı aktif mesane, çeşitli patofizyolojik nedenlerle açıklanmıştır.

a) Nörojenik faktörler

Mesane kontrolü, diensefalik ve serebral korteks fonksiyonları tarafından inhibe edici bir şekilde modüle edilir, serebral korteks işeme kontrolünün zamanlamasından sorumludur. Yetişkinlerde merkezi sinir sisteminde (SSS) herhangi bir hastalık süreci veya yaralanma, işemenin istemli kontrolünü bozabilir ve refleks işemenin yeniden ortaya çıkmasına neden olarak AAM, detrüör aşırı aktivitesi ve idrar kaçırmaya neden olabilir(Andersson, 2003). Bu bölgelerde karşılaşılan herhangi bir nörolojik patolojinin mesane aşırı aktivitesinin olası bir nedeni olduğu bilinmektedir(Blaivas, 1982).

Serebrovasküler hasarlar sıklıkla mesane aşırı aktivitesi semptomları ile ilişkilidir. Kortikal

lezyonların, inhibe edilmemiş detrüsör kasılmalarına yol açan serebral inhibitör merkezlere verilen hasar nedeniyle bu semptomlara yol açtığı düşünülmektedir.

AAM sendromuna neden olduğu bilinen diğer nörolojik varlıklar arasında Parkinson hastalığı, Multipl Skleroz ve omurilik yaralanmaları bulunur. Parkinson hastalığı sıklıkla detrüsör aşırı aktivitesi ve üretral sfinkter gevşemesinde bozulma ile sonuçlanır. Tipik olarak, bazal gangliyonların işeme refleksi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu ve Parkinson hastalığı sırasında substantia nigra karşılaşılan hücre kaybının detrüsör aşırı aktivitesine yol açacağı öne sürülmüştür(Andersson, 2003).

Multipl Sklerozda, AAM esas olarak spinal lezyonlara bağlıdır, ancak serebral lezyonların da katkısı olabileceği öne sürülmüştür(Andersson, 2003). Beyin ve omuriliğin beyaz cevherindeki demiyelinizan plaklar, özellikle servikal kordun arka ve yan kolonları, Multipl Sklerozda nörolojik fonksiyon bozukluğunun nedenidir. Bu nedenle lezyonların yerine bağlı olarak farklı patofizyolojik mekanizmalar olabilir.

Omurilik yaralanmasında üriner disfonksiyonun derecesi, hastalıktan etkilenen omurilik seviyesi, parasempatik, sempatik ve somatik sinir liflerindeki nörolojik bozukluğun şiddeti ile ilişkilidir(Shefchyk, 2002). Omurilik yaralanması sırasında, normalde düşük intravezikal basınçlara yanıt vermeyen mesane afferentleri (miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri) daha mekanik duyarlı hale gelir ve detrüsör aşırı aktivitesinin gelişmesine yol açar.

Muskarinik reseptörlerin göreceli katkısı; yaşlanma, hastalık veya nörojenik lezyonlar sırasında değişebilir. Bu nedenle muskarinik reseptör fonksiyonları normalde çok az klinik öneme sahip olan ve AAM'nin patofizyolojisine katkıda bulunan mekanizmaları düzenleyebilir.

b) Miyojenik faktörler

AAM'nin potansiyel bir nedeni, detrüsör düz kasının bozulmuş yapısı veya fonksiyonuna sekonder oluşan miyojenik disfonksiyona bağlıdır(Brading, 1997). Normalde detrüsör, elektriksel olarak iyi bağlanmamış düz kas demetlerinden oluşur. Bu sebeple mesane, detrüsörün sempatik sinir sistemi tarafından sinyal verildiğinde gevşemesine veya parasempatik sinir sistemi tarafından sinyal verildiğinde kasılmasına izin vermek için uygun şekilde innerve edilir(Elbadawi, 1997).

Işık ve elektron mikroskobu kullanılarak yapılan insan modelleri araştırmalarında, detrüsr aşırı aktivitesi gözlenen mesane duvarında elastin ve kollajen tarafından infiltrasyona bağı yapısal değışiklikler görölmüştür. Kas hücreleri arasındaki elektriksel eşleşmeye aracılık eden hücre-hücre bağlantılarındaki değışikliklere ek olarak düz kasın denervasyonu gözlenmiştir. Mesanedeki bu tür değışiklikler, elektriksel aktivitenin daha kolay şekilde yayılmasına ve detrüsr boyunca senkronize kasılmaları başlatmasına izin verir. Düz kasın bu artan uyarılabilirliğı ve daha fazla bağlanabilirliğı, yayılabilen ve engellenmemiş bir kasılma oluşturabilen elektriksel aktivite odakları oluşturur(Steers, 2002) .

c) İdiyopatik nedenler

İdiyopatik AAM'de, instabilitenin santral veya periferik sinir bozukluğundan veya detrüsr düz kasının birincil bozukluğundan kaynaklandığı düşünölmektedir. İdiyopatik aşırı aktif mesane terimi kullanılırken bilinen diğ er AAM nedenleri ICS kriterlerine göre dışlanır. Hastalar teşhis sırasında provokatif sistometri, ambulator ürodinami, buzlu su testi ve işeme fazının değıerlendirildiğı ürodinamik test sonuçları tarafından sorgulanır(Artibani, 1997).

2.3.1.2. AŞIRI AKTİF MESANE TANISI

Aşırı aktif mesane değıerlendirilirken hastalardan fizik muayene ve ayrıntılı anamnez almak son derece önemlidir. Sorgulamada hastaların 24 saat içerisindeki idrar sıklığı, sıkışma hissi ve idrar kaçırıp kaçırmadığı, geceleri idrara çıkma ihtiyacıyla uyandığı sayı, semptomların hayat kalitesini ne kadar etkilediğı ve endişeleri sorgulanmaktadır. Tüm bu sorgulamaların objektif hale gelmesi için valide edilmiş formlar hastalarla doldurulmaktadır. Mesane Durumunu Gösteren Hasta Algısı Skoru (PPBC), Aşırı Aktif Mesane Değıerlendirme Formu (OAB-V8), Sıkışma Şiddetini Gösteren Hasta Algısı Skorlaması (PPIUS), İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeğı Formu (I-QOL), Uluslararası İnkontinans Konsultasyon Anketi (ICIQ-OAB) ve King Sağlık Anketi (KHQ) bu skorlamaların bazılarıdır.

Anamnez ile kıyas yapmak için hastalara en az 3 günü içeren işeme günlüğü doldurulur. İşeme günlüğünde tüketilen sıvı miktarı, idrar çıkışının olduğı saati ve miktarı, inkontinansın gerçekleştiğı saat hasta tarafından doldurulur. Hastaların yaptığı doğum sayısı, geçirilmiş cerrahi ve travma not edilir. Ek hastalıklardan diyabetes mellitus, lumbal

disk herni cerrahisi, stroke, kronik pulmoner hastalıklar veya kronik konstipasyon mesane dinamiğini etkileyebilir.

İdrar analizi yapılarak hastaların üriner sistem enfeksiyonu dışlanır aynı zamanda hematüri ve idrar asiditesi gibi parametreler değerlendirilir.

Non invaziv testlerden üroflowmetri yöntemi ile hastaların mesane kapasitesi, idrar akım hızı, akış paterni ve rezidüel idrar hacmi gibi değerler tespit edilmektedir.

Ürodinami, idrar kesesinin dinamik özelliklerinin incelenmesini amaçlayan invaziv bir tetkiktir. İnce bir üretral kateter ile idrar kesesine serum fizyolojik uygun bir hızla verilir ve dolum esnasında mesane kapasitesi, detrüsör basınçları ve mesanenin kompliyansı gibi fonksiyonlar incelenir. İşlem sırasında bir adet rektal katater ile karın içi basınç ölçülür. 3 adet EMG probu ile pelvik taban kasları ve eksternal sfinkter değerlendirilir. Dolum safhasından sonra hastanın idrar yapması istenir ve işeme esnasındaki mesane fonksiyonları da incelenir. İşlem interaktif olarak yapılır ve hastanın semptomları provoke edilerek sonuca ulaşılmaya çalışır. Aşırı aktif mesane tanısında ilk basamak tanı yöntemi olmayan ürodinamik çalışmalar, MS gibi nörolojik hastalığı olup alt üriner sistem semptomu olanlarda tanı ve tedavi yönetiminde rutin olarak uygulanması önerilmektedir(Averbeck, 2020).

Biyobelirteçler, belirli bir hastalığın göstergesidir. Genellikle bir durumun varlığını (tanısal biyobelirteç), ciddiyetini, ilerlemesini (prognostik biyobelirteç) ve/veya belirli bir tedaviye verdiği yanıtı (öngörücü biyobelirteç) tanımlamak için kullanılır. Biyobelirteçler, kan, idrar veya doku gibi vücudun bölümlerinde tespit edilebilen ve ölçülebilen spesifik hücreler, enzimler, hormonlar, genler veya gen ürünleri olabilir. Bu nedenle, biyobelirteçlerin hastaların klinik değerlendirmesinde, hastalığın yönetiminde ve ayrıca araştırma ortamında önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Son zamanlarda, potansiyel olarak tanıda, hastalığın ilerlemesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde rol oynayan aşırı aktif mesaneyi (AAM) değerlendirmek için bir araç olarak üriner biyobelirteçlere ilgi artmıştır. Şimdiye kadar tanımlanan idrar biyobelirteçleri arasında sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), prostaglandinler, sitokinler ve C-reaktif protein bulunur (Bhide, 2013).

Nerve Growth Factor (NGF)

Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü, NGF) hedef nöronların hayatta kalması ve farklılaşmasını sağlayan bir proteindir. NGF, alt üriner sistem fizyoloji ve patofizyolojisinde rol oynayan proteinkinaz C ve proteinkinaz A bağımlı hücre içi yollardan üretilir(Tanner, 2000). NGF, afferent sinirleri duyarlı hale getirebilir ve mesane hiperaktivitesini indükleyebilir(Vizzard, 2000). İdrarda bakılan NGF seviyeleri mesane çıkım obstruksiyonu, aşırı aktif mesane, mesane ağrı sendromu, mikst tip inkontinans ve ürodinamik olarak tanımlanmış detrüsr aşırı aktivitesi ile ilişkilidir.

2.3.1.3. AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİ

AAM'nin, yaşam kalitesini etkileyen, ancak genellikle sağ kalımı etkilemeyen bir semptom kompleksi olduğunu kabul etmek önemlidir. Bu bağlamda, bir tedavi planını uygularken klinisyen, belirli bir tedavinin hastaya potansiyel faydasını, söz konusu tedavinin yan etkilerini de göz önüne alarak dikkatlice tartmalıdır.

Tedavinin riskleri, invaziv olup olmaması, olası yan etki süresi ve geri döndürülebilirliği açısından tedaviler birinci, ikinci ve üçüncü basamak gruplarına ayrılır.

Davranışsal terapi ile birinci basamak tedavi, esasen hastalar için hiçbir risk oluşturmaz. Mesane eğitimi, pelvik taban egzersizi, kilo verilmesi, alkol, kafein ve sıvı kısıtlaması tüm hastalara sunulmalıdır. Hastaların günlük 1500 ml'den daha fazla idrar çıkarması gerekir, aksi halde kabızlık, idrar yolu enfeksiyonu ve üriner sistem taş oluşumu açısından sıvı kısıtlaması risk teşkil eder.

Farmasötik ajanlarla ikinci basamak tedavi, invaziv değildir ancak hayat kalitesini etkileyebilecek yan etkiler açısından risk taşır. Herhangi bir yan etki, ilacın kesilmesiyle kolayca tersine çevrilebilir. Antimuskarinik tedaviler ve beta mimetik özelliği ile mirabegron aşırı aktif mesanede farmakoterapide sıklıkla kullanılmaktadır.

Mesane içi onabotulinum toxin-A uygulaması, posterior tibial nörostimülasyon veya sakral nöromodülasyon ise üçüncü basamak tedavi olup invazivdir. Hastaların birden çok kez uygulama için klinik ziyaret gerektirir. Mesane augmentasyonu gibi büyük cerrahi

prosedürler yan etki gelişmesi durumunda geri dönüşü olmayacak daha büyük risklere sahiptir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmamız prospektif kontrollü olarak dizayn edilmiş olup, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21.02.2020 tarihli ve 2020-2331 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar tüm işlemlerin ve çalışmanın detayları hakkında bilgilendirilerek yazılı hasta onamları alındı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğince takip edilen ve McDonald kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısı olan 33 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak Multipl Skleroz tanısı olmayan, üriner sistem cerrahisi geçirmemiş ve alt üriner sistem semptomu ve üriner enfeksiyonu olmayan 20 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

18 yaşından büyük olan,
Nörojenik alt üriner sistem semptomları olan Multipl Skleroz tanılı,
Antimuskarinik veya B3-mimetik tedavisi almayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

Üriner sistem enfeksiyonu olan,
Üriner sistem cerrahisi geçirmiş olan,
Üriner sistem malignitesi veya taş öyküsü olan,
Diyabetes Mellitus, Ciddi Kalp Yetmezliği öyküsü,
Pelvik veya Lumbosakral travması olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastalardan rutin biyokimyasal değerlendirmede idrar tahlilleri alınarak, üriner sistem enfeksiyonu dışlandı. Nöroloji kliniğince değerlendirilen hastalara genişletilmiş engellilik durum ölçeği (EDSS) dolduruldu. Tüm hastalar Multipl Skleroz tanısı aldığı yaş, hastalık yılı, aldığı veya almış olduğu MS tedavisi, MS klinik alt tipi ve atak sayısı yönleriyle incelendi.

3.2. Hastaların Sorgulama Formları ile Değerlendirilmesi

Hastalara geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış Mesane Durumunu Gösteren Hasta Algısı skoru (PPBC), Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (OAB-V8), Sıkışma Şiddetini Gösteren Hasta Algısı Skorlaması (PPIUS), İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği Formu (I-QOL), Uluslararası İnkontinans Konsultasyon Anketi (ICIQ-OAB) ve King Sağlık Anketi (KHQ) skorlamaları açıklama yapılarak dolduruldu.

PPBC, hastaların mevcut üriner problemlerine ilişkin öznel izlenimlerini değerlendiren tek soruluk sorgulamadır. Hastalardan algıladıkları mesane durumlarını 0 “hiç sorun yok” ile 5 “çok ciddi sorun” arasında değişen 6 puanlık bir ölçekte derecelendirmeleri istenir. Avrupa Tıp Değerlendirme Derneği (EMEA) tarafından üriner inkontinansın değerlendirilmesi için önerilmektedir(Coyne, 2006). (Bkz. Ek-1)

OAB-q (overactive bladder questionnaire) ilk kez AAM semptom ve yaşam kalitesi sorgulama formu olarak Coyne ve arkadaşları tarafından 2002 yılında İngilizce olarak geliştirilmiştir(Coyne, 2002). 2012 yılında Tarcan ve arkadaşları tarafından Türkçe diline de çevrilerek valide edilmiştir(Tarcan, 2012). OAB-v8 katılımcılarından, sıfırdan (“hiç rahatsız olmadım” seçeneği) 5'e (“çok rahatsız oldum” seçeneği) arasında değişen altı noktalı bir ölçek kullanarak sekiz madde için belirti şiddetini sıralamaları istenir. Madde puanları, 0 ile 40 arasında değişen bir puan sağlamak için toplanır. 0-8 arası puanlar düşük, 8-16 arası orta ve 16'dan büyük olanlar yüksek olarak kabul edilir. (Bkz. Ek-2)

PPIUS, hastaların her işeme sırasında hissettikleri aciliyet derecesini değerlendiren, urgency şiddetini gösteren hasta algısı skalasıdır(Notte, 2012). PPIUS, hem idrar aciliyetini hem de ani idrar kaçırmayı ölçmek için tasarlanmış 5 puanlık bir ölçektir. Yanıtlar “Aciliyet yok” dan “Hafif aciliyet”, “Orta derecede aciliyet”, “Şiddetli aciliyet” ve “Urge inkontinans” arasında değişir. (Bkz. Ek-3)

I-QoL (İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği), 1996'da Wagner ve ark. tarafından inkontinans şikayeti olan hastalarda hayat kalitesini belirlemek amacıyla geliştirilmiş sorgulama anketidir. Patrick ve arkadaşlarının çalışması sonucunda anket tekrar düzenlenmiş olup 22 sorudan oluşmaktadır. Puanlama yapılırken, tüm sorularda maddeler beşli likert tipinde değerlendirilmekte (1= çok fazla, 2= oldukça, 3= orta düzeyde, 4= biraz,

5=hiç) ve toplam puan 0'dan 100'e kadar olan ölçek değerine dönüştürülmektedir. I-QoL anketinde 8 soruda hastaların davranış kısıtlamaları üzerindeki etkiler, 9 soruda psikososyal etkiler ve 5 soruda sosyal izolasyon ve utanç açılarından etkiler değerlendirilir. Formun Türkçe dilindeki geçerlilik ve güvenilirliği 2003 yılında Özerdoğan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu sorgulama formunda bütün maddeler beş kategorilik likert tipi ölçekle değerlendirilmekte (1=çok fazla, 2=oldukça, 3=orta düzeyde, 4=biraz, 5=hiç) ve hesaplanan toplam puan daha iyi anlaşılabilmesi için, 0'dan 100'e kadar olan ölçek değerine dönüştürülmektedir. Yüksek puanlar düşük puanlara göre yaşam kalitesi düzeyinin daha iyi olduğunu göstermektedir(Özerdoğan, 2003). (Bkz. Ek-4)

ICIQ-OAB (International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder Module) 1996 yılında Jackson ve arkadaşlarının tanımladığı, AÜSS'de noktüri, frequency, urgency ve urge inkontinansı değerlendiren ve hastaları bu durumların ne kadar rahatsız ettiğini sorgulayan formdur. Bu sorgulama formunda A bölümünde 0 ile 16 arasında puanlama sistemiyle dört durum sorgulanır ve artan semptom şiddetini gösteren büyük değerler ile genel puan hesaplanır. B bölümünde ise semptom şiddetleri hesaplanarak 0-40 arasında puanlama yapılır. Rahatsızlık ölçekleri genel puana dahil edilmez, ancak hasta için bireysel semptomların etkisini gösterir(Jackson, 1996). Sorgulama formu ICI (International Consultation on Incontinence) öneri düzeyi Grade-A olarak kullanılmaktadır (Abrams, 2006). (Bkz. Ek-5)

King Sağlık Anketi (KHQ), Linda Cardozo ve Con Kelleher tarafından 1997 yılında oluşturulan inkontinans ve inkontinansın kişilerin yaşam kalitesi üzerindeki etki düzeyini araştıran sorgulama formudur ve Londra'daki King's College Hastanesinde geliştirilmiştir(Kelleher, 1995). Anket asıl olarak hastaların genel sağlık durumlarını, inkontinans etkisini, limitasyon düzeylerini (rol, fizik ve sosyal), kişisel ilişkilerini, duyu durumlarını, uyku enerji düzeylerini ve semptom şiddetini sorgulayan 9 ana bölümden oluşmaktadır ve 21 soru içermektedir. Puanlama her bir alan için 0 ile 100 arasındadır ve daha yüksek bir alan puanı, o alan için yaşam kalitesinde daha fazla bozulmaya karşılık gelir. (Bkz. Ek-6)

3.3. Hasta ve Katılımcıların Biyokimyasal Değerlendirmesi

Tüm hastalardan ve kontrol grubu katılımcılarından rutin ürolojik muayene ve inceleme sırasında alınan kan ve idrar numunelerinden 3 cc örnek aktivatör içermeyen tüplere alındı. Numuneler 3000 G de 10 dk santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant kısımları 1,5 ml hacimli ependorf tüpüne konularak çalışma anına kadar -80 °C de muhafaza edildi. Aynı zamanda hastalardan idrar kreatinini ölçüldü. Tüm numuneler ELISA yöntemiyle (USCNK-SEA105Hu Human Beta NGF, Wuhan, Çin) değerlendirildi ve daha sonra idrar NGF seviyeleri idrar kreatinin konsantrasyonu ile normalize edildi.

3.4. Hastaların Ürodinamik Çalışma ile Değerlendirmesi

Hastaların tümüne basınç akım çalışması yapılarak ürodinamik açıdan tüm hastalar incelendi. İşlem öncesinde idrar tahlili alınarak idrarların steril olduğu teyit edildi. İşlem sırasında Aymed marka 6fr çaplı ürodinami kataterleri kullanıldı. İşleme başlamadan önce hastaların rezidüel idrarları boşaltılarak ölçüldü. EMG problemleri ile pelvik taban ve eksternal sfinkter amplitüdüleri ölçüldü. Dolum fazında maksimum akım hızı 30 ml /dk olarak mesaneye oda sıcaklığında olan izotonik steril sıvı verildi. İşlem sırasında detrüör basınçları 40 cm H₂O seviyesini geçmesi halinde işlem sonlandırıldı. 40 cm H₂O'nun altındaki basınçlarda hastalara her 50 ml dolulukta valsalva manevrası yaptırıldı. İşlem sırasında gerçekleşen detrüör aşırı aktivitesi, mesane kapasitesi, mesane kompliyansı, işlem sonunda akım hızları, rezidüel idrar varlığı, mesane açılma basıncı, mesane çıkış obstrüksiyon indeksleri hesaplandı ve not edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (statistical package for social sciences) 20. versiyon (IBM SPSS Statistics for Windows, SPSS version 20.0. Armonk, NY: USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak için One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki Kare analizi, sürekli değişkenler için 2 grup karşılaştırılmasında Independent T testi ve Mann Whitney U testi, 2'den fazla grup karşılaştırılması için Kruskal Wallis analizi kullanıldı. Sürekli değişkenlere Pearson korelasyon analizi uygulandı. Bütün değerlendirmelerde % 95 güven aralığı ve p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Multipl Skleroz Hastaları İle İlişkili Bulgular

Çalışmaya alt üriner sistem disfonksiyonu görülen 33 Multipl Skleroz hastası dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması $45 \pm 8,1$ (25-60 yıl), MS süresi $8,9 \pm 5,6$ (1-20 yıl), ortalama EDSS düzeyi $3,15 \pm 1,8$ olarak ölçüldü. MS tanı yaşı $36,8 \pm 7,9$ yıl olarak hesaplandı. Çalışmadaki hastaların % 60,6'sı (n=20) kadın hasta, % 39,4'ü (n=13) erkek hastaydı.

MS alt tipi dağılımında % 66,7 (n=22) hasta Relapsing Remitting, % 18,2 (n=6) hasta Primer Progresif, % 15,2 (n=5) hasta Sekonder Progresif MS alt tipindeydi. Progresif seyreden toplam 11 (% 33,3) hasta tespit edildi. Alt grup analizinde gruplar arasında EDSS skorları SPMS ($6,6 \pm 0,8$) alt grubundaki değer RRMS ($2,2 \pm 1,1$) ve PPMS ($3,6 \pm 0,5$) alt grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak görüldü ($p<0,05$).

Semptomlar incelendiğinde ani sıkışma hissi (urgency) tüm MS hastalarının % 91,9'ünde görüldü ve en sık görülen semptomdu. Bunu % 72,7 ile ani idrar kaçırma (urge üriner inkontinans) ve % 69,6 oranında sık idrara çıkma (frequency) ve % 60,6 oranıyla gece idrar yapma (noktüri) takip etti.

Multiple Skleroz hastalarına ait demografik özellikler ve semptomlar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 Multipl Skleroz hastalarına ait veriler

Parametreler	Sonuç
Yaş (yıl)	45 ± 8,1
Boy (cm)	167,2 ± 7,5
Kilo (kg)	72,0 ± 11,1
BMI (kg/m ²)	25,7 ± 3,7
Cinsiyet	
Kadın	20 (% 60,6)
Erkek	13 (% 39,4)
MS Tanı Yaşı (yıl)	36,8 ± 7,9
MS Süresi (yıl)	8,9 ± 5,6
MS Alt Tipi (n, %)	
RRMS	22 (% 66,7)
PPMS	6 (% 18,2)
SPMS	5 (% 15,2)
EDSS	3,15 ± 1,8
RRMS	2,2 ± 1,1
PPMS	3,6 ± 0,5
SPMS	6,6 ± 0,8
Semptomlar (n, %)	
Urgency	30 (% 91,9)
Urge İnkontinans	24 (% 72,7)
Frequency	23 (% 69,6)
Noktüri	20 (% 60,6)

Hastalara alt üriner sistem semptomlarını ve semptomların hayat kalitesine olan etkilerini değerlendirmek için PPBC, PPIUS, I-QoL, OAB-v8, ICIQ-OAB ve KHQ sorgulama formları dolduruldu.

PPBC için ortalama değer 2,5 ± 1,3 , PPIUS için 2,55 ± 1,2 olarak bulundu ve AÜSD yansıtan tüm semptomlarla (frequency, nokturi, urgency ve urge üriner inkontinans) anlamlı pozitif korelasyon görüldü (p <0,05). Aşırı aktif mesaneyi değerlendiren ve 8 soruda maksimum 40 puana ulaşan OAB-v8 ölçeğinde ortalama değer 21,6 ± 10,1 olarak bulundu ve yüksek değerlerle AÜSD’de görülen tüm semptomlarla korelasyon görüldü (p <0,05). ICIQ-OAB değerlendirmesinde A-skorlarını karşılayan ve 0-4 arasında değişen puanlar alan 3A (frequency) , 4A (noktüri), 5A (urgency) ve 6A (urge üriner inkontinans) değerleri hesaplandı. Urgency sorgulamasında ‘‘ ani sıkışma hissim yok’’ cevabı veren MS hastası toplam grubun % 9,1’ini (n=3) oluşturuyordu ve benzer şekilde en yüksek şikayet yine urgency olarak bulundu. ICIQ-B skoru ise hastaların bu semptomlardan ne kadar

etkilendiğini göstermektedir. 0-10 arası puanlar 4 şikayet için de hesaplanarak toplam 40 puan üzerinden sonuçlara ulaşıldı. Hastaların şikayetlerden hissettikleri etki (ICIQ-B skoru) ise $21,2 \pm 10,3$ olarak raporlandı. King's Health Quality (KHQ) sonuçları 9 farklı kategoride (Genel sağlık durumu, inkontinans etkisi, rol limitasyon, fizik limitasyon, sosyal limitasyon, kişisel ilişki, duygu durum, uyku ve enerji, semptom şiddeti) hesaplandı.

Multipl Skleroz hastalarının semptom skorlamalarının sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Hastaların semptom skorlarına ait veriler

Semptom Ölçekleri (ort $\pm$ SD)	Sonuç
OAB-v8	$21,6 \pm 10,1$
PPBC	$2,5 \pm 1,3$
PPIUS	$2,55 \pm 1,2$
I-QOL	$65,2 \pm 24,7$
ICIQ Ölçeği	
ICIQ-3A	$1,7 \pm 1,3$
ICIQ-4A	$2,1 \pm 1,5$
ICIQ-5A	$2,1 \pm 1,2$
ICIQ-6A	$1,5 \pm 1,1$
ICIQ-B	$21,2 \pm 10,3$
KHQ Ölçeği	
Genel Sağlık Durumu	$45,5 \pm 20,2$
İnkontinans Etkisi	$61,6 \pm 29,2$
Rol Limitasyon	$46,0 \pm 28,9$
Fizik Limitasyon	$52,5 \pm 36,1$
Sosyal Limitasyon	$44,1 \pm 34,0$
Kişisel İlişki	$18,7 \pm 27,6$
Duygu Durum	$48,1 \pm 34,1$
Uyku Enerji	$38,4 \pm 32,7$
Semptom Şiddeti	$33,9 \pm 26,1$

33 MS hastasının ürodinamik değerlendirmesinde 22 hastada Detrüsör Aşırı aktivitesi (DOA) % 66,7 görüldü ve en sık ürodinamik tanı olarak tespit edildi. Hastaların 4'ünde (% 12,1) Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi, 1'inde (% 3) Hipokontraktıl mesane ve 6'sında (% 18,2) Normal ürodinamik bulgu raporlandı.

Ortalama mesane kapasitesi $310,4 \pm 150,4$ ml olarak hesaplandı. Hastaların % 57,6'sında (n=19) mesane kapasite düşük iken % 6,1'inde (n=2) kapasite yüksek, % 36,4'ünde (n=12) normal mesane kapasitesi görüldü. Maksimum mesane basıncı (Pdet max) $30,1 \pm 22,5$ H₂O iken, % 63,6 hastada (n=21) yüksek basınç saptandı. Obstrüksiyon indeksine göre ürodinamik değerlendirmede % 27,3 (n=9) hastada işeme fazına obstrüksiyon eşlik ediyordu. Yine işeme fazında % 33,3 (n=11) hastada düşük kontraktilite görüldü. İşeme sonunda rezidüel idrar değeri, ortalama $56,0 \pm 61,4$ ml olarak hesaplandı.

Multipl Skleroz hastalarının ürodinamik değerlendirme sonuçları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 Hastaların ürodinamik değerlendirmesine ait veriler

Ürodinamik Parametre	Sonuç
Mesane Kapasitesi (ml)	$310,4 \pm 150,4$
İlk His (ml)	$132,3 \pm 48,8$
İlk İstemsiz Kontraksiyon (ml)	$202,8 \pm 112,3$
Pdet _{max} (H ₂ O)	$30,1 \pm 22,5$
Kompliyans (ml/H ₂ O)	$44,3 \pm 95,8$
Qmaks. (ml/sn)	$14,5 \pm 8,2$
Qort. (ml/sn)	$7,4 \pm 5,7$
İşeme Süresi (sn)	$48,1 \pm 28,4$
BOOI	$27,4 \pm 21,3$
BCI	$110,6 \pm 43,1$
Rezidü İdrar (ml)	$56,0 \pm 61,4$

4.2. Hasta Ve Kontrol Grubu İle İlişkili Bulgular

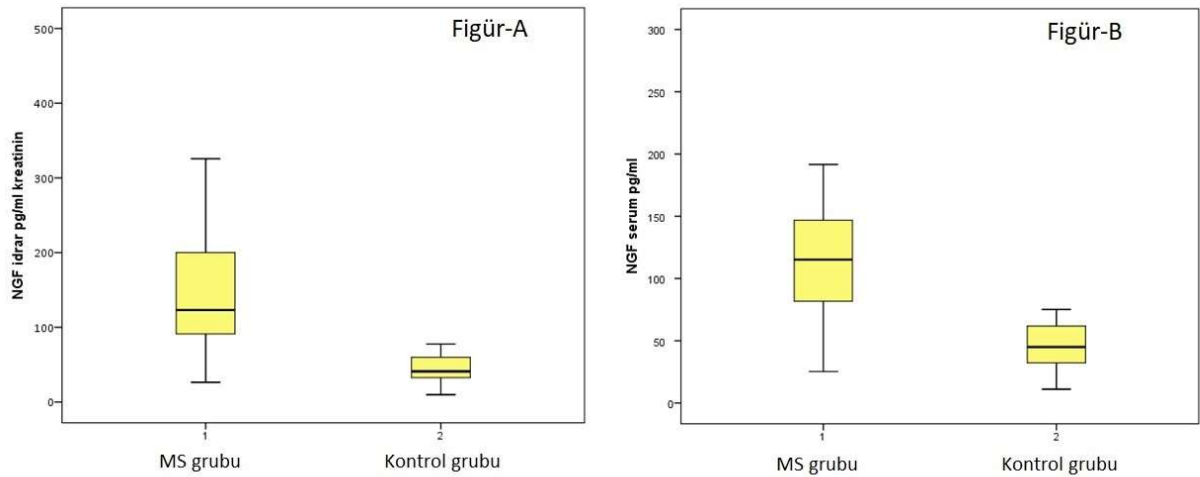
Kontrol grubunu oluşturan 20 hasta ek hastalığı olmayan, alt üriner sistemi etkileyecek herhangi bir tedavi almayan gönüllü grubundan oluşuyordu. Kontrol grubunda yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), idrar ve serum NGF düzeyleri, idrar kreatinin seviyeleri, idrar pH düzeyleri, 24 saatlik idrar sıklıkları ve nokturi sayıları incelendi.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy, kilo, BMI, cinsiyet ve idrar pH düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. İdrar NGF/kreatinin seviyeleri ve serum NGF seviyeleri arasında anlamlı fark bulundu ve MS hasta grubunda bu iki değer kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,001$).

MS grubu “Grup MS”, Kontrol grubu ise “Grup K” olarak belirlendi. Hasta ve Kontrol grubunun özellikleri tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 4 Multipl Skleroz ve kontrol grubunun demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri

Demografik Veriler Ve Biyokimyasal Parametreler			
Parametre	Grup MS(n=33)	Grup K (n=20)	p
Demografik veri			
Yaş (y)	45 ± 8,1	41,6 ± 8,8	0,08
Boy (cm)	167,2 ± 7,6	171,0 ± 7,6	0,08
Kilo (kg)	72,0 ± 11,2	77,1 ± 12,7	0,13
BMI (kg/m2)	25,8 ± 3,7	26,3 ± 3,4	0,61
Cinsiyet			
Kadın (n, %)	20 (60,6)	11 (55,0)	
Erkek (n, %)	13 (39,4)	9 (45,0)	
Biyokimyasal Parametreler			
Serum NGF pg/ml	115,9 ± 52,7	52,0 ± 35,8	0,001
İdrar NGF pg/ml kreatinin	174,1 ± 128,5	47,8 ± 25,7	0,001
İdrar pH	6,0 ± 0,17	6,0 ± 0,40	0,09



Şekil 1: MS ve Kontrol Grubunun idrar ve serum NGF seviyelerinin karşılaştırılması
 (Figür A: Multipl Skleroz ve Kontrol Grubunda idrar NGF (pg/ml) kreatinin seviyeleri
 Figür B: Multipl Skleroz ve Kontrol Grubunda serum NGF (pg/ml) seviyeleri)

Çalışmamıza dahil olan MS hastaları , MS alt tipi ve AAM kuru veya ıslak şeklinde alt gruplara ayrıldı. Çalışma RRMS (grup RRMS) formu görülen 22, PPMS (grup PPMS) 6 ve SPMS (grup SPMS) formunda 5 hasta içeriyordu.

Serum NGF pg/ml oranları; grup RRMS için $130,2 \pm 48,9$ pg/ml, grup PPMS için $87,0 \pm 59,8$ pg/ml, grup SPMS için ise $87,7 \pm 42,4$ pg/ml olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,12$). İdrar NGF/kreatinin pg/ml oranları ise grup RRMS için $189,5 \pm 126,6$ pg/ml, grup PPMS için $94,2 \pm 62,1$ pg/ml, grup SPMS için ise $202,2 \pm 176,6$ pg/ml olarak saptandı. En yüksek sonuç SPMS alt tipinde olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,17$).

MS alt tiplerinin idrar NGF/kreatinin ve serum NGF seviyeleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 Multipl Skleroz alt tiplerinin idrar ve serum NGF seviyeleri

MS Alt Tip	İdrar NGF/kre (pg/ml kre)	Serum NGF (pg/ml)
RRMS	$189,5 \pm 126,6$	$130,2 \pm 48,9$
PPMS	$94,2 \pm 62,1$	$87,0 \pm 59,8$
SPMS	$202,2 \pm 176,6$	$87,7 \pm 42,4$

Hastalar inkontinans durumlarına göre ıslak (idrar kaçırma görülen) ve kuru (idrar kaçırma görülmeyen) olarak 2 gruba ayrıldı. Islak AAM (grup Islak, $n=24$) ve Kuru AAM (grup Kuru, $n=9$) hasta gruplarında idrar ve serumda NGF seviyeleri araştırıldı. Grup Islak'ta serum NGF düzeyi $116,8 \pm 52,2$ pg/ml iken, Grup Kuru'da $113,5 \pm 57,0$ pg/ml olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,88$). Buna karşın idrar NGF/kreatinin seviyeleri Grup Islak'ta $197,5 \pm 138,4$ pg/ml kre iken, Grup Kuru'da $111,6 \pm 70,4$ pg/ml kre olarak tespit edildi ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$).

Islak ve kuru AAM grupları semptom skorları açısından incelendiğinde de Grup Islak hastalarında semptomların hastaları daha fazla etkilediği ve hayat kalitesini daha fazla bozduğu saptandı. I-QoL skoruna göre, inkontinans görülen MS hastalarında (Grup Islak) hayat kalitesi skoru $60,8 \pm 25,3$ iken , inkontinans görülmeyip diğer alt üriner sistem semptomu olan MS hastalarında (Grup Kuru) bu skor ortalama $76,8 \pm 19,9$ olarak bulundu ($p= 0,07$). PPBC, PPIUS, OAB-v8 skorlarında ise ıslak AAM grubunda ortalama değerler

daha yüksekti ve fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). ICIQ skorlarında değerlerin inkontinans görülen grupta daha kötü olduğu ICIQ-B semptomlarına bakıldığında yine inkontinans görülen grupta hastaların alt üriner sistem şikayetlerinin onları daha fazla etkilediği tespit edildi ($p=0,04$). King's Sağlık Ölçeğinde (KHQ) özellikle "Rol Limitasyon" ve "Uyku Enerji" durumlarında etkilenme inkontinans grubunda daha fazla iken grupların ölçek sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların inkontinans durumlarına göre idrar, serum NGF seviyeleri ve semptom skorları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6 İnkontinans varlığına göre MS hastalarında NGF seviyeleri ve semptom skorları

Parametreler	Grup Islak(n=24)	Grup Kuru(n=9)	p
NGF sonuçları			
İdrar NGF/kreatinin (pg/ml)	197,5 ± 138,4	111,6 ± 70,4	0,02
Serum NGF (pg/ml)	116,8 ± 52,2	113,5 ± 57,0	0,88
Skorlama Sonuçları			
OAB-v8	24,2 ± 8,7	14,5 ± 10,4	0,02
PPBC	2,79 ± 1,3	1,67 ± 0,8	0,01
PPIUS	2,88 ± 1,0	1,67 ± 1,1	0,01
I-QoL	60,8 ± 25,3	76,8 ± 19,9	0,07
ICIQ Değerleri			
ICIQ-3A	1,8 ± 1,2	1,2 ± 1,3	0,24
ICIQ-4A	2,3 ± 1,4	1,4 ± 1,7	0,19
ICIQ-5A	2,3 ± 1,0	1,4 ± 1,3	0,09
ICIQ-6A	1,8 ± 1,0	0,5 ± 0,5	0,00
ICIQ-B	23,5 ± 9,4	14,6 ± 10,5	0,04
KHQ Ölçek Parametreleri			
Genel Sağlık Durumu	45,8 ± 20,4	44,4 ± 20,8	0,86
İnkontinans Etkisi	63,8 ± 27,8	55,5 ± 33,4	0,51
Rol Limitasyon	51,4 ± 28,6	31,5 ± 25,6	0,07
Fizik Limitasyon	52,7 ± 38,5	51,8 ± 30,4	0,95
Sosyal Limitasyon	44,8 ± 34,7	42,0 ± 33,8	0,83
Kişisel İlişki	20,1 ± 27,3	14,8 ± 29,5	0,64
Duygu Durum	47,1 ± 35,1	50,5 ± 33,0	0,79
Uyku Enerji	43,7 ± 34,3	24,1 ± 23,7	0,07
Semptom Şiddeti	36,4 ± 26,3	27,3 ± 25,6	0,38

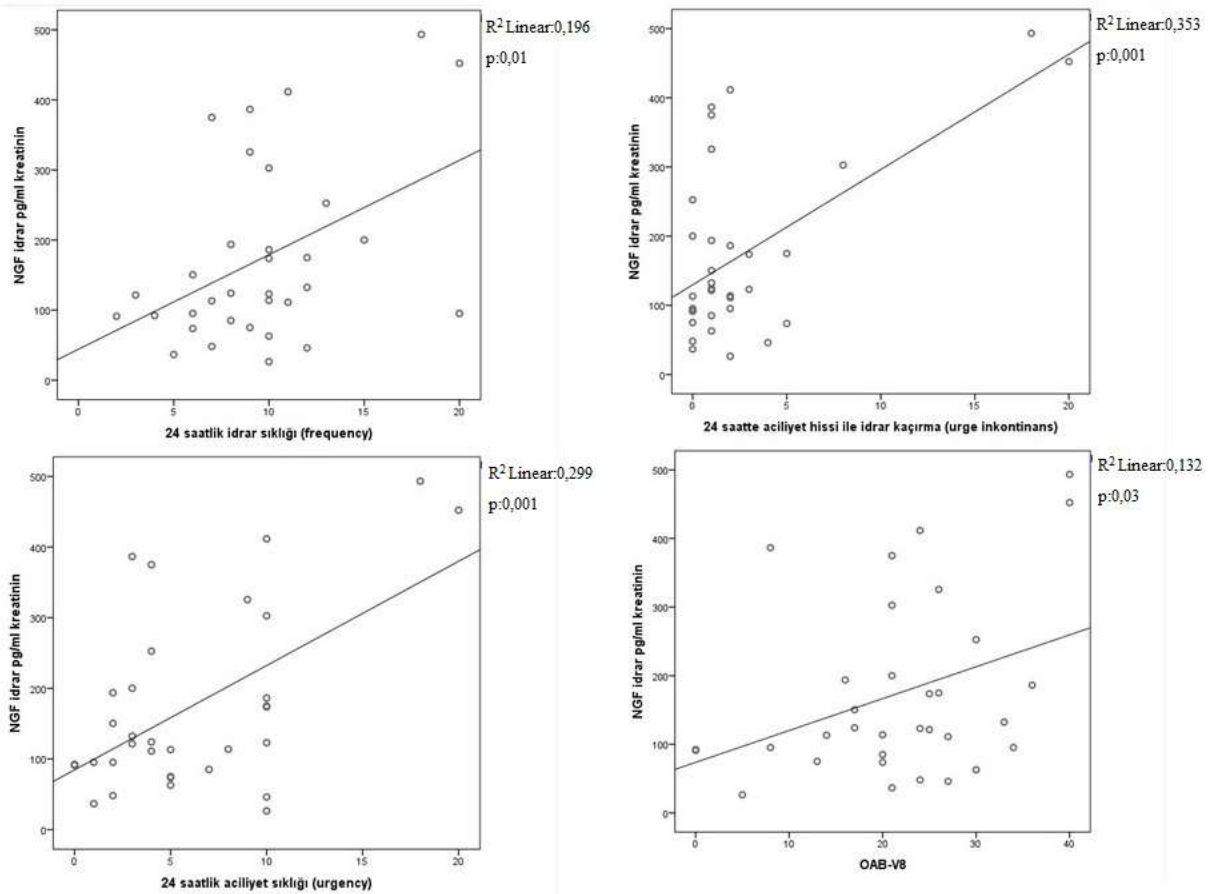
Ürodinamik açıdan Grup Islak'ta mesane kapasitesinin daha düşük ($280,7 \pm 133,8$ 'ye karşın $389,5 \pm 171,2$ ml) maksimum detrüsör basıncının daha yüksek ($32,0 \pm$

20,0'ye karşın $24,8 \pm 28,7 \text{ H}_2\text{O}$) olduğu görüldü. Gruplar arasında ilk istemsiz kontraksiyon hacimlerinde ki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu (Grup Islak= $98,0 \pm 41,5 \text{ ml}$, Grup Kuru= $143,7 \pm 27,5 \text{ ml}$, $p<0,001$).

4.3. NGF İle İlişkili Korelasyon Analizine Ait Bulgular

İdrar NGF/kre oranı semptomlar ve skorlamalar ile incelendiğinde; NGF/kre oranının semptomlardan frequency ($p=0,01$), urgency ($p=0,001$) ve urge inkontinansla ($p=0,001$), skorlamalardan da PPBC ($p=0,009$), PPIUS ($p=0,06$) ve OAB-v8 ($p=0,03$) ile ICIQ 3A (frequency), 5A (urgency), 6A (urge inkontinans) ve ICIQ-B skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). KHQ sorgulama anketinde tüm ölçekler incelendiğinde “Uyku Enerji”, “İnkontinans Etkisi” ve “Rol Limitasyon” ölçeğinde yine pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

İdrar NGF ile frequency, urgency, urge inkontinans ve OAB-v8 parametreleri arasındaki korelasyona ait saçılım grafikleri şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: İdrar NGF/kre (pg/ml kre) ile frequency, urgency, urge inkontinans ve OAB-v8 semptom skorları arasındaki korelasyona ait saçılım grafiği

5. TARTIŞMA

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin yaygın bir immün aracılı hastalığı olup enflamasyon bölgesine göre hastalarda farklı semptomlarla kendini göstermektedir. Nörolojik semptomlar tipik olarak genç yetişkinlerde görülür. Motor, duysal, serebellar, beyin sapı, omurilik ve optik sinir bozuklukları yaygındır. Bunlar arasında, omurilikteki lezyonlar hastaların yürüyüşünü ve mesane otonomik fonksiyonunu etkileyebilir. Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu, tedavi edilmesi gereken klinik bir zorluk olmaya devam etmektedir. Etkilenen bireylerde ciddi bir övre dönüşerek yıllık sağlık bakım maliyetlerini büyük ölçüde etkilemektedir(Zurawski, 2018).

On yılı geçen hastalarda alt üriner sistem işlev bozukluğu insidansı yaklaşık olarak % 96 olarak tespit edilmiş, kısa süreli hastalığı olanlarda bile % 51 oranında işlev bozukluğu bildirilmiştir. Ancak alt üriner sistemde meydana gelen belirtiler ile hastalığın süresi veya yaş arasındaki ilişki tartışmalı olarak bulunmuştur(Koldewijn, 1995).

MS hastalarında AÜSS’de, depolama ve boşaltım semptomları veya her ikisi de görülebilir. Depolama semptomlarından sık idrara çıkma, aciliyet hissiyle idrar kaçırma, noktüri ve bazen de rezidüel idrara bağlı olarak taşma tipinde inkontinans (overflow incontinence) hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır. Aynı zamanda bu belirtiler tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına, hidroüreteronefroza ve piyelonefrite sebep olarak kronik böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Rezidüel idrar miktarına bağlı olarak hastaların kateterizasyon ihtiyacı olabilmektedir(Phé, 2016).

Giannantoni ve arkadaşlarının AÜSS’lerinin eşlik ettiği MS hastalarında yaptığı bir çalışmada 116 MS hastasında, ürolojik değerlendirme sırasında 110 hastada kendiliğinden işeme görülmesine rağmen bu hastalardan bazıları mesanelerini boşaltmak için abdominal ıkınma, suprapubik bası veya Crede manevrasına ihtiyaç duyduğu gözlemlenmiştir. Kalan 6 hastada (2 erkek ve 4 kadın) üriner inkontinans veya retansiyon nedeniyle üriner kateter kullandığı saptanmıştır. Hastaların % 79,5’inde üriner inkontinans, % 99’unda irritatif semptomlar, % 51,7’sinde ise obstrüktif semptomlar tespit edilmiştir. % 44,6’sında yalnızca irritatif semptomlar, % 54,6’sında irritatif ve obstrüktif semptomlar birlikte görülmüştür(Giannantoni, 1998).

Araki ve ark. yapmış olduğu çalışmaya göre; MS hastalık süresi ile irritatif semptomlar korelasyon gösterirken, obstrüktif semptomlar ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir(Araki, 2002). Porru ve ark. AÜSS bulunan 120 MS hastasında yaptığı çalışmada ise semptomların engellilik durumu ile ilişkili olmadığı, hastalık süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur(Porru, 1997). Awad ve ark. da MS süresinin işeme bozukluğu belirtisi olan hastalarda daha uzun olduğunu göstermişlerdir(Awad, 1984). Koldewijn ve ark. hastalık süresi ve işeme yakınmaları arasında önemli ilişki bulamamışlar ve kısa süreli yakınması olan hastalarda bile ciddi işeme sorunlarının olabildiğini bildirmişlerdir (Koldewijn, 1995). Bizim çalışmamızda da hastaların şikayetleri MS süresi veya EDSS ile ilişkili olarak bulunmadı ($p>0,05$).

Akkoç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; alt üriner sistem semptomu olan MS hastalarında % 62 görülme oranıyla ani sıkışma hissi en sık semptom olarak bulunmuş, bunu % 50,4 oranıyla sık idrara çıkma, % 44,7 oranıyla sıkışma tarzında idrar kaçırma ve % 33 oranıyla gece idrara çıkma takip etmiştir. Çalışmada değeriendirilen 309 hastanın 109'u erkek hastaymış ve istatistiksel anlamlı olarak erkek hastalarda urgency daha sık görülürken ($p<0.05$) diğer semptomlar cinsiyet ayrımı gözetmediği tespit edilmiştir(Akkoç, 2016). Bizim çalışmamızda hastaların % 60,6'sı kadın hastalardan oluşuyordu ve tüm semptomlarda kadınlarda şikayetler daha fazla iken fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Çalışmaların birçoğu AAM'nin enflamasyonu da içeren komplike bir süreç olduğunu, mesane dokusunda ve idrarda artan NGF seviyeleri ile alt üriner sistemdeki inflamatuvar durumlar arasında doğrudan ilişki olduğunu desteklemektedir(Steers, 1991). Yine alt üriner sistemi etkileyen mesane çıkım obstrüksiyonu, interstisyel sistit, mesane ağrı sendromu ve kronik prostatit gibi inflamatuvar durumlarda da idrarda NGF seviyeleri artış göstermektedir(Lowe 1997, Okragly 1999, Liu 2010). Bu durumların medikal tedavisi ile idrar NGF düzeylerinde düşüşü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Giannantoni ve ark. mesane duvarına enjekte edilen botulinum toksin A (BoNTA) uygulamasının, mesane dokusunda en az 3 aya kadar NGF konsantrasyonunda azalma ve NGF reseptörlerinin ekspresyonunda artışa neden olduğunu bulmuştur. BoNTA'nın neden olduğu gibi, presinaptik seviyede asetilkolin salımındaki azalma, detrüör kasılmasında ve detrüör kası tarafından NGF üretiminde bir azalmaya neden olabileceğini ön görmüşlerdir(Giannantoni, 2006). Benzer şekilde enflamasyonla giden interstisyel sistit / mesane ağrı sendromu tanılı

hastaları inceleyen Tonyalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların idrar NGF/kre seviyeleri ($0,34 \pm 0,22$ pg / mL), kontrol grubuna ($0,09 \pm 0,08$ pg / mL) göre anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edilmiştir(Tonyali, 2018).

Liu ve ark.'nın 113 AAM kuru, 104 AAM ıslak ve 84 kontrol grubunun dahil olduğu çalışmasında üriner NGF seviyeleri, AAM kuru hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek ve AAM ıslak hastalarda daha da yüksek olarak bulunmuşlardır. Çalışmada idrar NGF/kre seviyeleri, kontrol grubunda ($0,07 \pm 0,21$ pg/ml), AAM kuru grubunda ($0,26 \pm 0,59$ pg/ml) ve AAM-ıslak grubunda ($2,13 \pm 3,87$ pg/ml) olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda idrar NGF seviyelerinin menopoz, yaşlanma veya daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir(Liu, 2011). Bizim çalışmamızda ise; inkontinanslı olan (AAM-ıslak) hasta grubunda NGF/kre seviyesi $197,5 \pm 138,4$ pg/ml iken, inkontinanslı olmayan (AAM-kuru) hasta grubunda bu değer $111,6 \pm 70,4$ pg/ml olarak bulundu ve fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,02$). Kontrol grubunda ise bu değer $47,8 \pm 25,7$ pg/ml olarak ölçüldü ve MS grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p<0,001$).

De Seze ve arkadaşları, MS süresi, kalıcı katater mevcudiyeti, yüksek amplitüdlü nörojenik detrüsör kontraksiyonları ve süreklilik gösteren yüksek detrüsör basınçlarının üst üriner sistemde hasara neden olabilecek dört ana neden olarak tespit etmişlerdir(De Sèze, 2007). 2006 yılında, Lemack ve arkadaşları MS hastalarındaki nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (NDO) ile nörojenik bir nedeni olmayan idiyopatik detrüsör aşırı aktivitesi (IDO) bulunan hastalardaki farkları araştırdılar. Araştırmacılar, detrüsör aşırı aktivitesinin (DO) ciddiyetini ölçmek için ilk istemsiz detrüsör kontraksiyonunun (IDC) hacmini, maksimal detrüsör kontraksiyonunu incelediler. MS tanılı olup NDO görülen hastalarda maksimal detrüsör basınçları daha yüksek olarak ($46,4$ cmH₂O'ya karşı $30,8$ cmH₂O $P=0,002$) hesaplanmıştı. MS hastalarında DO için eşik hacim daha yüksekti ($186,8$ mL'ye karşı $150,5$ mL, $P = 0,037$) ve araştırmacılar bu durumu işeme sonrası rezidüel idrarın (PVR) MS hastalarında daha fazla olduğuyla ilişkilendirdiler(Lemack, 2006). Gray ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılan bir araştırmada da benzer şekilde MS hastalarının nörojenik olmayan kontrol hastalarına kıyasla daha yüksek IDC amplitüdlerine ve daha yüksek PVR'lere sahip olduğu bulundu(Gray, 1997). Bizim çalışmamızda MS hastalarının ürodinamik sonuçlarında; P_{detmax} $30,1 \pm 22,5$ H₂O olarak bulunurken, Rezidü idrar $56,0 \pm 61,4$ ml olarak ölçüldü.

Wang ve arkadaşları ise 126 MS hastasında alt üriner sistem disfonksiyonunu incelediler. Çalışmada gruplar ayrılırken KİS (klinik izole sendrom), RRMS ve Progresif MS alt gruplarında değerlendirmeler yapıldı. KİS form, herhangi bir başka neden bulunmaksızın SSS’de tek bir lezyondan kaynaklanan, MS hastalığının ilk atağı olduğu için bu gruptaki hastaların EDSS ve aşırı aktif mesane değerlendirme sorgulamaları düşük olarak bulundu ($p<0,05$). Maksimum mesane kapasitesi RRMS grubunda $368,0 \pm 65,5$ ml, Progresif MS grubunda ise $358,9 \pm 55,7$ ml olarak bulundu. İlk his sırasındaki mesane kapasitesi RRMS grubunda $123,7 \pm 36,0$ ml iken, Progresif MS grubunda $109,2 \pm 24,3$ ml olarak ölçüldü. Kompliyans sonuçları RRMS grubunda $27,6 \pm 3,6$ ml/cm H₂O, Progresif MS grubunda $27,5 \pm 4,4$ ml/cm H₂O, rezidü idrar RRMS grubunda $18,5 \pm 27,0$ ml iken, Progresif MS grubunda $24,3 \pm 24,2$ ml olarak raporlandı(Wang, 2016). Bizim çalışmamızda RRMS grubu toplam vakaların % 66,6’sını ($n=22$) oluştururken, Progresif MS grubunda 11 hasta vardı ve toplam hastaların % 33,3’ü bu gruptaydı. RRMS grubunda mesane kapasitesi $324,9 \pm 148,7$ ml iken , Progresif MS grubunda $281,3 \pm 156,6$ ml olarak bulundu ve benzer şekilde RRMS grubunda mesane kapasitesi daha yüksekti. İlk his sırasındaki mesane kapasitesi değerlendirmesinde de RRMS grubunda $139,3 \pm 51$ ml iken, Progresif MS grubunda bu değer $118 \pm 42,4$ ml olarak bulundu ve literatürle benzerdi. Kompliyans değerlendirildiğinde RRMS grubunda $54,6 \pm 113,6$ ml/H₂O iken, Progresif MS grubunda kompliyans $19,6 \pm 25,0$ ml/H₂O olarak saptandı ($p= 0,06$). Rezidü idrar da RRMS grubunda Progresif MS’e göre daha düşük olarak tespit edildi ($52,2 \pm 63,7$ ye karşın $59,4 \pm 59,2$ ml).

2007 yılında Quarto ve arkadaşlarının 107 MS tanılı kadın hastada yaptığı çalışmada; ürodinamik inceleme sırasında 85 hastada (% 79,4) anormal bulgular tespit edildi. Hastaların ortalama EDSS skoru $6,2 \pm 2,1$, yaş ortalaması $45,2 \pm 9$ yıl olarak hesaplandı. 107 hastanın 69’unda nörojenik detrüsör hiperaktivitesi (DOA) en sık gözlenen bulgu olarak saptandı (% 64,4). DOA olan hastaların % 60,8’inde (69 hastanın 42’si) detrüsör sfinkter dissinerjisi (DSD) gözlenirken % 39,1’inde (69 hastanın 27’sinde) sinerjik işeme görüldü. MS grubunda nörojenik detrüsör hiperaktivitesi olan hastaların % 84’ünde (69 hastanın 58’inde), hipoaktivitesi olan hastaların % 75’inde (16 hastanın 12’sinde) ve normal aktivitesi olan hastaların % 86,4’ünde (22 hastanın 19’unda) gündüz işeme sıklığında artış tespit edildi(Quarto, 2007). Bizim çalışmamızda ise gündüz işeme sıklığında artış; DOA grubunda % 45,4 (22 hastanın 10’unda) görülürken, DSD görülen 4

hastanın 2'sinde , Hipokontraktil olan 1 hastada ve normal aktivitedeki 6 hastanın yalnızca 1'inde görüldü.

2008 yılında Nakipoğlu ve arkadaşlarının 52 MS hastasında yaptığı çalışmaya 22 kadın, 30 erkek hasta dahil oldu. Üriner semptomları olan hastalarda ortalama yaş ve ortalama hastalık süresi sırasıyla $37,88 \pm 11,11$ yıl ve $7,88 \pm 6,36$ yılıdır. Üriner semptomları olan hastalarda bu değerler daha yüksek olma eğilimindeydi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastaların % 80,8'inde üriner semptom vardı ve üriner semptom sayısı $1,9 \pm 1,4$ olarak tespit edildi. Üriner semptomları olan hastalarda ortalama EDSS 5,21 olarak bulunurken, üriner semptomu olmayan hastalarda ortalama EDSS 4,55 olarak tespit edildi. Ürodinamik inceleme yapıldığında hastaların 30'unda (% 58) bulgu varken, 22 hastada ürodinamik değerlendirme normal olarak saptandı. 30 hastanın 14 (% 47)'ünde detrüör hiperrefleksi, 13 (% 43)'ünde DSD ve 3 (% 10)'ünde detrüör hiporefleksi tespit edildi. Çalışmaya dahil olan hastalarda en sık görülen semptomlar ani idrara sıkışma (% 65) olarak saptandı ve bunu sırasıyla sık idrara çıkma (% 44) ve ani sıkışma ile idrar kaçırmanın (% 42) takip ettiği raporlandı(Nakipoglu, 2009). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DOA hastaların % 66,7'sinde (33 hastanın 22'sinde) görüldü. Çalışmaya dahil olan hastaların % 12,1'inde DSD tespit edildi. Gündüz işeme sıklığında artış hastaların % 69,6'unda görüldü.

Zecca ve arkadaşlarının 403 MS hastasında, MS alt tipleri, EDSS skorları ve PPBC (Mesane Durumunu Gösteren Hasta Algı Skalası) arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmadaki hastaların % 72'sini kadın hastalar oluşturmuyordu ve hastaların % 82'si RRMS (relapsing remitting) alt tipindeydi. Hastaların % 35'inde üriner inkontinans tespit edildi. Ortalama EDSS skoru 3,1 ve ortalama hastalık süresi 11,8 yıl olarak bulundu. PPBC skoru, hastaların EDSS skoruyla ve AÜSS tedavisi alma ihtiyacıyla pozitif korele olarak saptandı ($P<0.001$)(Zecca, 2016). Bizim çalışmamızda PPBC skoru $2,5 \pm 1,3$ olarak tespit edildi. Hastaların alt üriner sistem semptomları, idrar NGF düzeyleri ile PPBC arasında korelasyon saptanırken ($p < 0,05$), EDSS skorları arasında ilişki görülmedi.

Hastaların, her işeme sırasında hissettikleri aciliyet derecesini değerlendiren PPIUS skora sistemiyle ilgili MS hastalarında yeterli çalışma olmayıp, çalışmalar özellikle aşırı aktif mesane üzerine yoğunlaşmıştır. Anket sonunda 0 ile 4 arasında bir değer elde edilmektedir. Liao ve arkadaşlarının 245 aşırı aktif mesane tanılı hastada yaptığı

incelemede PPIUS bazal skoru $2,2 \pm 1,5$ olarak bulunmuştur(Liao, 2019). Bizim çalışmamızda MS hastalarında PPIUS skoru $2,55 \pm 1,2$ olarak bulunmuştur ve idrar NGF düzeyiyle korelasyon göstermektedir ($p < 0,05$).

Dünya ve arkadaşları 105 MS hastasında; alt üriner sistem semptomları sorgulamış ve hastaların % 42.9'unda ($n=45$) üriner semptomları tespit etmiştir. Hastaların ortalama yaşı $39,5 \pm 11,6$, EDSS skoru ise $3,2 \pm 1,8$ olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada hastaların OAB-v8 skoru $14,2 \pm 11,2$ olarak bulunmuştur(Polat Dünya, 2020). Bir başka çalışmada ise Kabay ve arkadaşları, yine alt üriner sistem semptomları olan 34 MS hastasında ortalama yaşı $42,7 \pm 6,9$, EDSS skorunu ise $4,2 \pm 1,5$ olarak hesaplamış ve OAB-v8 sorgulama formunda değeri $27,7 \pm 8,3$ olarak tespit etmiştir(Canbaz Kabay, 2017). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması $45 \pm 8,1$, EDSS düzeyi $3,15 \pm 1,8$ ve OAB-v8 skoru $21,6 \pm 10,1$ olarak tespit edildi. İnkontinans görülen ve görülmeyen gruplarda bu değerler sırasıyla $24,2 \pm 10,0$ ve $14,5 \pm 10,4$ olarak bulundu. İnkontinans görülen hastalarda daha yüksek OAB-v8 skoru tespit edildi ve inkontinans varlığıyla OAB-v8 skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0,02$).

Tudor ve arkadaşlarının 75 kadın 26 erkek hastayı incelediği 101 MS hastasında, alt üriner sistem skorları ICIQ-OAB kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 42,09 (19-77), EDSS skoru 3,1 (0.0–7.0) olarak hesaplanmıştır. ICIQ-OAB skorlaması ile % 35,6 ($n=36$) hastada sık idrara çıkma görülürken, % 23,8 ($n=24$) hastada sık çıkma şikayeti günlük 7-8 olarak hesaplanmıştır. Hastaların % 82'sinde ($n=82$) noktüri, % 90,9'unda ($n=90$) urgency, % 72,4'ünde ($n=71$) ise urgency ile birlikte urge inkontinans gözlenmiştir(Tudor, 2017). Bizim çalışmamızda, Tudor ve ark. çalışmasından farklı olarak en sık urgency şikayeti görüldü ($n=30$, % 91,9). 24 saatte idrara çıkmayı gösteren 3A skorunda "0" puana karşılık gelen hasta sayısı 7 (% 21,2) olarak görüldü ve 7-8 kez idrara çıkan hasta grubunda 9 hasta (% 27,3) bulunuyordu. Benzer şekilde urge inkontinans oranı % 72,7 olarak raporlandı ve literatürle uyumlu olarak bulundu. Noktüri ise daha düşük bulundu ve % 60,6 ($n=20$) hastada gözlendi. ICIQ-B skoru ise $21,2 \pm 10,3$ olarak raporlandı.

Quarto ve arkadaşları, 107 MS tanılı AÜSS olan kadın hasta ile 100 AÜSS semptomu olmasına rağmen nörolojik hastalık eşlik etmeyen kadın hastanın sağlık durumlarını King Sağlık Sorgulaması (KHQ) ile değerlendirmiştir. Çalışma sonunda alt

üriner sistem semptomlarının MS'li hastalarda yaşam kalitesini çok fazla etkilediği gösterilmiştir. 107 MS hastasında KHQ alt tip sorgulamalarında sonuçlar şu şekilde bulunmuş; genel sağlık algısında 56,3, rol sınırlamasında 50, fiziksel sınırlamada 56,3, sosyal sınırlamada 45,8 ve idrar semptomlarında 17 sonucuna ulaşılmış ve nörolojik tanısı olmayan hasta grubuyla semptom skorlamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bununla birlikte, KHQ'nun 9. bölüm II. kısmında ciddiyet ölçüleri olarak tanımlanan inkontinans semptomunun şiddeti ve başa çıkma stratejileri algısı, kontrol grubuna göre MS grubunda daha düşük tespit edilmiştir (43'e karşı 56.7, $p = 0.03$) (Quarto, 2007). Bizim çalışmamızda ise genel sağlık durumu 45,4, rol limitasyon 46, fizik limitasyon 52,4, sosyal limitasyon 44 puan olarak bulundu ve Quarto ve arkadaşlarının 107 MS hastasını içeren çalışmasındaki sonuçlara benzer şekildeydi. Buna karşın semptom şiddeti Quarto'nun çalışmasında 17 bulunurken bizim çalışmamızda 33,9 bulundu ve yine farklı olarak inkontinans semptom şiddeti Quarto'nun çalışmasında bizim çalışmamıza göre daha düşük bulundu (43'e karşılık 61,6).

Khalaf ve arkadaşları 1052 MS hastasını; semptom olmayanlar, urgency şikayeti olanlar, urge inkontinans görülenler ve diğer alt üriner sistem semptomları olanlar şeklinde dört ayrı gruba ayırmışlar. Ortalama hasta yaşı $47,8 \pm 10,6$ yıl; tanıdan itibaren geçen süre $8,5 \pm 7,8$ yıl olarak bulunmuş ve I-QoL (Incontinence Quality of Life) sorgulaması tüm hastalara yapılmış. Toplam skor, inkontinans ve urgency şikayetleri olmayıp diğer alt üriner sistem şikayetleri olan gruba göre urge inkontinans görülen grupta 18 puan, urgency görülen grupta yaklaşık 11 puan daha düşük olarak tespit edilmiş ($P < 0.001$). Üriner inkontinansı olan grupta I-QoL değeri $63,6 \pm 24,0$ olarak tespit edilmiş (Khalaf, 2016). Giannantoni ve arkadaşları aşırı aktif mesane semptomları gösteren 31 kadın hastada yapmış oldukları çalışmada bazal I-QoL (inkontinans hayat kalitesi) ölçeğini $48,7 \pm 14,0$ olarak bulmuşlar. Çalışmada hastalara intradetrüsör botulinum toksin uygulaması ile sonrasında I-QoL değerinin 3.ayda $71,6 \pm 18,6$ değerine yükseldiğini tespit etmişler (Giannantoni, 2015). Bizim çalışmamızda 33 MS hastasının inkontinans hayat kalitesi ölçeği (I-QoL) $65,2 \pm 24,7$ olarak bulunurken, bu oran inkontinans görülmeyen (OAB-kuru) grupta $76,8 \pm 19,9$, inkontinans görülen grupta $60,8 \pm 25,3$ olarak tespit edildi. İki grup arasında Khalaf'ın çalışmasına benzer şekilde 16 puanlık fark tespit edildi. Alt gruplarda ise en düşük I-QoL skorunun SPMS grubunda olduğu görüldü ($51,8 \pm 29,9$).

Covid-19 pandemi sürecinde MS hastalarının muayeneye gelme konusundaki endişeleri nedeniyle çalışmamıza limitli sayıda hasta dahil olmuştur. Çalışmamızda hastalara verilen tedaviler sonrasında, benzer şekilde hastaların hastane başvurusunda bulunmamaları nedeniyle NGF değerlerindeki yanıtın değerlendirilememesi yine bu çalışmanın sonuçlarını sınırlamıştır.

MS hastalarında sıklıkla ortaya çıkan ve hatta bazen ilk etkilenen sistem olan, alt üriner sistemdeki disfonksiyonun değerlendirilmesi ve başa çıkma stratejileri son derece önem arz etmektedir. Hastaların hayat kalitesindeki etkilenmeden, organ kaybına kadar sonuçları olan bu disfonksiyonu tanımlamak için ilk basamağıdır. Bu çalışmada özellikle idrardan elde edilen NGF değerinin, hastaların semptom skorları ve ürodinamik sonuçlarıyla olan pozitif korelasyonu nedeniyle MS hastalarındaki alt üriner sistem disfonksiyonunun tanısı ve yönetimi için faydalı olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada MS hastalarında gelişen alt üriner sistem disfonksiyonu ile ürodinamik çalışmalar ve sorgulama ölçekleri adına bir çok parametre değerlendirilmiştir. Bir biyobelirteç olan ve mesane dinamiklerinde bozulmayla yükselen NGF değerleri arasındaki çalışmalar MS hastalığı grubunda sınırlıdır.

Bu çalışmada MS hastalarında serum ve idrarda NGF değerlerinin nörolojik tanısı ve alt üriner sistem şikayeti olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Şikayetlere idrar kaçırmanın eşlik ettiği MS hastalarında, idrar kaçırma görülmeyen ancak diğer alt üriner sistem şikayetleri olan MS hastalarına göre idrar NGF değerinin yüksekliği daha anlamlı bulunmuştur. Ek olarak hastaların semptom şiddeti ile NGF değerleri arasında pozitif korelasyon ilişkisi vardır.

Hastaların hayat kalitesi ölçekleri incelendiğinde inkontinans görülen grupta etkilenmenin daha fazla olduğu görülmüştür.

Hastaların alt üriner sistem semptomları ve semptom skorlarıyla NGF/kre oranlarındaki pozitif korelasyon çalışmamızda gösterilmiştir.

Tüm bu bulgular idrarda bakılan NGF seviyesinin MS hastalarında alt üriner sistem disfonksiyonun önemli bir belirteci olabileceğini desteklemektedir.

MS alt gruplarındaki NGF değerlendirmesi için prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abrams, P., et al. (2006). "The international consultation on incontinence modular questionnaire: www. icq. net." The Journal of urology **175**(3): 1063-1066.
- Akkoç, Y., et al. (2016). "Overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: Frequency, severity, diagnosis and treatment." The Journal of spinal cord medicine **39**(2): 229-233.
- Andersson, K.-E., et al. (1992). "Electrically-induced, nerve-mediated relaxation of rabbit urethra involves nitric oxide." The Journal of urology **147**(1): 253-259.
- Andersson, K.-E. and R. Pehrson (2003). "CNS involvement in overactive bladder." Drugs **63**(23): 2595-2611.
- Andersson, K. E. and K. D. McCloskey (2014). "Lamina propria: the functional center of the bladder?" Neurourology and urodynamics **33**(1): 9-16.
- Araki, I., et al. (2002). "Relationship between urinary symptoms and disease-related parameters in multiple sclerosis." Journal of neurology **249**(8): 1010-1015.
- Artibani, W. (1997). "Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder." Urology **50**(6): 25-32.
- Ascherio, A. and K. Munger (2008). Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. Seminars in neurology, © Thieme Medical Publishers.
- Averbeck, M., et al. (2020). "Urodynamics in patients with multiple sclerosis: A consensus statement from a urodynamic experts working group." Neurourology and urodynamics **39**(1): 73-82.
- Awad, S. A., et al. (1984). "Relationship between neurological and urological status in patients with multiple sclerosis." The Journal of urology **132**(3): 499-502.
- Bäärnhjelm, M., et al. (2014). "Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis." Multiple Sclerosis Journal **20**(6): 726-732.
- Bhide, A. A., et al. (2013). "Biomarkers in overactive bladder." International urogynecology journal **24**(7): 1065-1072.

- Blaivas, J. G. (1982). "The neurophysiology of micturition: a clinical study of 550 patients." The Journal of urology **127**(5): 958-963.
- Blaivas, J. G. and G. A. Barbalias (1984). "Detrusor-External Sphincter Dyssynergia in Men with Multiple Sclerosis: An Ominous Urologic Condition." The Journal of urology **131**(1): 91-94.
- Brading, A. F. (1997). "A myogenic basis for the overactive bladder." Urology **50**(6): 57-67.
- Brownlee, W. J., et al. (2017). "Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges." The Lancet **389**(10076): 1336-1346.
- Canbaz Kabay, S., et al. (2017). "Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results." Neurourology and urodynamics **36**(1): 104-110.
- Chancellor, M. B. and N. Yoshimura (2004). "Neurophysiology of stress urinary incontinence." Reviews in urology **6**(Suppl 3): S19.
- Clemens, J. Q. (2010). "Basic bladder neurophysiology." Urologic Clinics **37**(4): 487-494.
- Compston A, C. A. (2002). Multiple sclerosis. Lancet.
- Coyne, K., et al. (2002). "Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q." Quality of life research **11**(6): 563-574.
- Coyne, K. S., et al. (2006). "The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder." European urology **49**(6): 1079-1086.
- De Sèze, M., et al. (2007). "The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines." Multiple Sclerosis Journal **13**(7): 915-928.
- Doshi, A. and J. Chataway (2016). "Multiple sclerosis, a treatable disease." Clin Med (Lond) **16**(Suppl 6): s53-s59.
- Drake, M. J. (2014). "Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013." Neurourology and urodynamics **33**(5): 622-624.

- E. Leray, T. M., A. Fromont, G. Edan, (2016). "Epidemiology of multiple sclerosis,." Revue Neurologique **172**(1): 3-13.
- Elbadawi, A., et al. (1997). "Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution." The Journal of urology **157**(5): 1814-1822.
- Fry, C. H. and B. Vahabi (2016). "The role of the mucosa in normal and abnormal bladder function." Basic & clinical pharmacology & toxicology **119**: 57-62.
- Giannantoni, A., et al. (2006). "Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity." The Journal of urology **175**(6): 2341-2344.
- Giannantoni, A., et al. (2015). "OnabotulinumtoxinA intradetrusorial injections improve sexual function in female patients affected by multiple sclerosis: preliminary results." World journal of urology **33**(12): 2095-2101.
- Giannantoni, A., et al. (1998). "Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients." Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society **17**(2): 89-98.
- Goepel, M., et al. (2002). "Prevalence and physician awareness of symptoms of urinary bladder dysfunction." European urology **41**(3): 234-239.
- Gray, R., et al. (1997). "Differences in detrusor contractile function in women with neuropathic and idiopathic detrusor instability." British journal of urology **80**(2): 222-226.
- Hemmett, L., et al. (2004). "What drives quality of life in multiple sclerosis?" Qjm **97**(10): 671-676.
- Hirst, C., et al. (2009). "Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **80**(4): 386-391.
- Irwin, D. E., et al. (2006). "Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study." European urology **50**(6): 1306-1315.
- Jackson, S., et al. (1996). "The Bristol female lower urinary tract symptoms questionnaire: development and psychometric testing." British journal of urology **77**(6): 805-812.

- Kamińska, J., et al. (2017). "Multiple sclerosis-etiology and diagnostic potential." Postepy higieny i medycyny doswiadczałnej (Online) **71**: 551-563.
- Kelleher, C. J., et al. (1995). "Quality of life and urinary incontinence." Current opinion in obstetrics & gynecology **7**(5): 404-408.
- Khalaf, K. M., et al. (2015). "Lower urinary tract symptom prevalence and management among patients with multiple sclerosis." International journal of MS care **17**(1): 14-25.
- Khalaf, K. M., et al. (2016). "The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis." Neurourology and urodynamics **35**(1): 48-54.
- Koldewijn, E. L., et al. (1995). "Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis." The Journal of urology **154**(1): 169-173.
- Kurtzke, J. (1995). "MS epidemiology world wide. One view of current status." Acta Neurologica Scandinavica **91**(S161): 23-33.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**(11): 1444-1444.
- Lemack, G. E., et al. (2006). "Urodynamic distinctions between idiopathic detrusor overactivity and detrusor overactivity secondary to multiple sclerosis." Urology **67**(5): 960-964.
- Liao, C.-H. and H.-C. Kuo (2019). "PD36-07 A HIGHER VOIDING SYMPTOM SUBSCORE AT BASELINE PREDICT POOR SATISFACTION OF ESCALATING MIRABGERON FROM 25 MG TO 50 MG FOR OVERACTIVE BLADDER PATIENTS." The Journal of urology **201**(Supplement 4): e658-e658.
- Liu, H.-T., et al. (2010). "Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders." Journal of the Formosan Medical Association **109**(12): 862-878.
- Liu, H. T., et al. (2011). "Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome." BJU international **107**(5): 799-803.
- Lowe, E., et al. (1997). "Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis." British journal of urology **79**(4): 572-577.

- Lublin, F. D. (2014). "New multiple sclerosis phenotypic classification." European neurology **72**(Suppl. 1): 1-5.
- Lublin, F. D., et al. (2014). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions." Neurology **83**(3): 278-286.
- Mayo, M. E. and M. P. Chetner (1992). "Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis." Urology **39**(1): 67-70.
- Miller, D., et al. (2005). "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis." The Lancet Neurology **4**(5): 281-288.
- Mosmann, T. and R. Coffman (1989). "TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties." Annual review of immunology **7**(1): 145-173.
- Munger, K. L., et al. (2004). "Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis." Neurology **62**(1): 60-65.
- Nakipoglu, G., et al. (2009). "Urinary dysfunction in multiple sclerosis." Journal of Clinical Neuroscience **16**(10): 1321-1324.
- Nortvedt, M., et al. (2007). "Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis." Multiple Sclerosis Journal **13**(1): 106-112.
- Notte, S. M., et al. (2012). "Content validity and test-retest reliability of Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS) for overactive bladder." BMC urology **12**(1): 26.
- Okragly, A. J., et al. (1999). "Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients." The Journal of urology **161**(2): 438-442.
- Oppenheimer, D. (1978). "The cervical cord in multiple sclerosis." Neuropathology and applied neurobiology **4**(2): 151-162.
- Özerdoğan, N. and N. Kızılkaya (2003). "The prevalence, risk factors of urinary incontinence and its influence on the quality of life in 20 years or older of women in Eskişehir, Afyon, Kütahya, Bilecik cities of Turkey." Nurs J **13**: 37-50.

Panicker, J. N., et al. (2015). "Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management." The Lancet Neurology **14**(7): 720-732.

Pelletier, D. and D. A. Hafler (2012). "Fingolimod for multiple sclerosis." New England Journal of Medicine **366**(4): 339-347.

Pette, M., et al. (1990). "Myelin basic protein-specific T lymphocyte lines from MS patients and healthy individuals." Neurology **40**(11): 1770-1770.

Phé, V., et al. (2016). "Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis." Nature Reviews Urology **13**(5): 275-288.

Polat Dunya, C., et al. (2020). "Validation of the Turkish version of the eight-item actionable bladder symptom screening tool in multiple sclerosis." Neurourology and urodynamics **39**(1): 243-252.

Polman, C. H., et al. (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." Annals of neurology **69**(2): 292-302.

Porru, D., et al. (1997). "Urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: is there a relation with disease-related parameters?" Spinal Cord **35**(1): 33-36.

Quarto, G., et al. (2007). "Quality of life in women with multiple sclerosis and overactive bladder syndrome." International urogynecology journal **18**(2): 189-194.

Sadovnick, A., et al. (2000). "Factors influencing sib risks for multiple sclerosis." Clinical genetics **58**(6): 431-435.

Sawcer, S., et al. (2005). "A high-density screen for linkage in multiple sclerosis." Am J Hum Genet **77**(3): 454-467.

Seil, F. J. (2018). "Myelin Antigens and Antimyelin Antibodies." Antibodies **7**(1): 2.

Shefchyk, S. J. (2002). Spinal cord neural organization controlling the urinary bladder and striated sphincter. Progress in brain research, Elsevier. **137**: 71-82.

Simpson, S., et al. (2011). "Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **82**(10): 1132-1141.

- Steers, W., et al. (1991). "Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function." The Journal of clinical investigation **88**(5): 1709-1715.
- Steers, W. D. (2002). "Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence." Reviews in urology **4**(Suppl 4): S7.
- Stoffel, J. T. (2010). "Contemporary management of the neurogenic bladder for multiple sclerosis patients." The Urologic clinics of North America **37**(4): 547-557.
- Stoker, J., et al. (2002). "Imaging of the posterior pelvic floor." European radiology **12**(4): 779-788.
- Tanner, R., et al. (2000). "The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells in vivo and in vitro." BJU international **85**(9): 1115-1119.
- Tarcan, T., et al. (2012). "OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması." Üroloji Bülteni **21**(21): 113-116.
- Thompson, A. J., et al. (2018). "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria." The Lancet Neurology **17**(2): 162-173.
- Tonyali, S., et al. (2018). "Urine nerve growth factor (NGF) level, bladder nerve staining and symptom/problem scores in patients with interstitial cystitis."
- Trojano, M., et al. (2012). "Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis." PLOS one **7**(10): e48078.
- Tudor, K. I., et al. (2017). Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis (P5. 154), AAN Enterprises.
- Uvelius, B. and G. GABELLA (1980). "Relation between cell length and force production in urinary bladder smooth muscle." Acta Physiologica Scandinavica **110**(4): 357-365.
- Ünal A , M. H., Altunrende B, İçen NK, Ergün U (2018). MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.
- van Kerrebroeck, P., et al. (2002). "The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society." Neurourology and urodynamics **21**: 167-178.

Vizzard, M. A. (2000). "Changes in urinary bladder neurotrophic factor mRNA and NGF protein following urinary bladder dysfunction." Experimental neurology **161**(1): 273-284.

Wagner, T., et al. (1996). "Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure." Urology **47**(1): 67-71.

Wang, T., et al. (2016). "Clinical characteristics and urodynamic analysis of urinary dysfunction in multiple sclerosis." Chinese medical journal **129**(6): 645.

Zecca, C., et al. (2016). "Urinary incontinence in multiple sclerosis: prevalence, severity and impact on patients' quality of life." European journal of neurology **23**(7): 1228-1234.

Zurawski, J. and J. Stankiewicz (2018). "Multiple sclerosis re-examined: essential and emerging clinical concepts." The American Journal of Medicine **131**(5): 464-472.

EKLER

Ek-1 The Patient Perception of Bladder Condition (PPBC / Mesane durumunu gösteren hasta algısı)

0-Problem yok: Mesanemde problem yok.

1- Çok hafif problem: Bazen çok küçük problemlere neden oluyor.

2- Hafif problem: Bazen küçük problemlere neden oluyor.

3- Orta dereceli problem: Orta dereceli problemlere neden oluyor.

4- Şiddetli problem: Ciddi problemlere neden oluyor.

5- Çok şiddetli problem: Çok ciddi problemlere neden oluyor.

Ek-2 Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (OAB- V8)

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

Eğer cinsiyetiniz ERKEK ise toplam puana 2 puan daha ekleyiniz.

AAM Skoru:.....

Ek-3 Patient Perception of Intensity of Urgency Scale, (PPIUS / Urgency Şiddetini Gösteren Hasta Algısı Skalası)

0- No urgency: Urgency yok

1- (Hafif) Mild urgency: Kendimi ıslatma korkmadan sürece uzun süre işemeyi erteleyebilirim.

2- (Orta) Moderate urgency: Kendimi ıslatma korkmadan sürece kısa bir süre için süre işemeyi erteleyebilirim.

3- (Ağır) Severe urgency: Islanmamak için işemeyi erteleyemem, acil tuvalete gitmem gerekir.

4- (İnkontinans) Urge incontinence: Tuvalete ulaştığımda sızıntı olmuş olur.

Ek-4 İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği (I-QoL)

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

**Ek-5 ICIQ OAB (International Consultation on Incontinence Questionnaire
Overactive Bladder Module)**

AAM Skoru:.....

Overactive bladder

Many people experience urinary symptoms some of the time. We are trying to find out how many people experience urinary symptoms, and how much they bother them. We would be grateful if you could answer the following questions, thinking about how you have been, on average, over the PAST FOUR WEEKS.

3a. How often do you pass urine during the day?

1 to 6 times: 0
7 to 8 times: 1
9 to 10 times : 2
11 to 12 times 3
13 or more times 4

3b. How much does this bother you?

Please ring a number between 0 (not at all) and 10 (a great deal)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
not at all a great deal

4a. During the night, how many times do you have to get up to urinate, on average?

none 0
one 1
two 2
three 3
four or more 4

4b. How much does this bother you?

Please ring a number between 0 (not at all) and 10 (a great deal)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
not at all a great deal

5a. Do you have to rush to the toilet to urinate?

never 0
occasionally 1
sometimes 2
most of the time 3
all of the time 4

5b. How much does this bother you?

Please ring a number between 0 (not at all) and 10 (a great deal)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
not at all a great deal

6a. Does urine leak before you can get to the toilet?

never 0
occasionally 1
sometimes 2
most of the time 3
all of the time 4

6b. How much does this bother you?

Please ring a number between 0 (not at all) and 10 (a great deal)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
not at all a great deal

Ek-6 King Sağlık Anketi (KHQ / King's Health Quality)

Aşağıda, mesane problemlerinden etkilenebilecek bazı günlük aktiviteler bulunmaktadır. Mesane probleminizin sizi ne kadar etkilediğini değerlendiren aşağıdaki sorulardan sizin için en uygun seçeneği işaretleyiniz. Her soruyu cevaplayınız.

P1 (0-100) Genel Sağlık Algılaması S1. Şu anda genel sağlık durumunuzu nasıl tanımlarsınız?

01 Çok iyi 02 İyi 03 Orta 04 Zayıf 05 Çok zayıf

P2 (0-100) İnkontinans Etkisi S2. Sizce idrar probleminiz hayatınızı ne ölçüde etkiliyor?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

P3 (0-100) Rol Limitasyonları

S3a. İdrar probleminiz ev işlerinizi (örneğin temizlik, alış-veriş ve benzeri) ne ölçüde etkiliyor?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S3b. İdrar probleminiz işinizi veya ev dışındaki normal günlük aktivitelerinizi etkiliyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok P4 (0-100) Fiziksel Limitasyonlar

S4a. İdrar probleminiz fiziksel aktivitelerinizi (örneğin yürümek, koşmak, spor yapmak, jimnastik ve benzeri) etkiliyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S4b. İdrar probleminiz yolculuk yapabilmenizi etkiliyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

P5 (0-100) Sosyal Limitasyonlar

S4c. İdrar probleminiz sosyal hayatınızı sınırlıyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S4d. İdrar probleminiz arkadaşlarınızla görüşmenizi/onları ziyaret etmenizi kısıtlıyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

P6 (0-100) Kişisel İlişkiler

S5a. İdrar probleminiz eşinizle/partnerinizle sosyal ilişkinizi etkiliyor mu?

00 (Eşim / partnerim yok) 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S5b. İdrar probleminiz cinsel hayatınızı etkiliyor mu?

00 (Cinsel hayatım yok) 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S5c. İdrar probleminiz aile hayatınızı etkiliyor mu?

00 (Aile hayatım yok) 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

P7 (0-100) Emosyonlar

S6a. İdrar probleminiz kendinizi depresyonda hissetmenize neden oluyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S6b. İdrar probleminiz sizi tedirgin veya sinirli yapıyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S6c. İdrar probleminiz kendinizi kötü hissetmenize neden oluyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok 3

P8 (0-100) Uyku/Enerji

S7a. İdrar probleminiz uykunuzu etkiliyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S7b. İdrar probleminiz sizi çok bitkin/yorgun hissettiriyor mu?

01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

P9 (0-100) Ciddiyet Ölçümleri

Aşağıdakilerin herhangi birini yapıyor musunuz? Eğer öyleyse ne kadar?

S8a. Kuru kalmak için ped/bez kullanıyor musunuz? 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S8b. Ne kadar sıvı içtiğinize dikkat ediyor musunuz? 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S8c. Islanmaya bağlı iç çamaşırınızı değiştirmek zorunda kalıyor musunuz? 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S8d. Sizden koku gelecek diye endişe ediyor musunuz? 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok

S8e. İdrar probleminiz yüzünden utanıyor musunuz? 01 Hiç 02 Biraz 03 Orta 04 Çok