

Detrüsör Aşırı Aktivite Tedavisinde Bir Periferik Nöromodülasyon: SANS

PERIPHERIC NEUROMODULATION IN OVERACTIVE DETRUSOR TREATMENT: SANS

A.Kenan KARADEMİR*, Temuçin ŞENKUL**, Kadir BAYKAL**, Bülent ŞEN**, Cüneyid İŞERİ**, Doğan ERDEN***

* Yrd.Doç.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi,

** Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi,

*** Prof.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Detrüsör aşırı aktivitesi bulunan hastalarda Stoller Afferent Nörostimulatörü (SANS) tek başına veya düşük doz antikolinergikle (Oksibütinin HCl) beraber uyguladık ve sonuçlarını karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Aşırı aktif mesane semptomları (Frequency, Urgency ve/ veya Urge inkontinans) bulunan 27 hastaya ürodinami yapıldı. Ürodinamide fazik detrüsör aşırı aktivitesi saptanan olgular Bristol sorgulama formu ve işeme kartıyla değerlendirildi. Bu hastalar iki gruba randomize edildi. Grup 1'deki hastalara 8 hafta süreyle sadece haftada bir kez SANS, diğer gruba SANS ile birlikte günde 5 mg Oksibütinin HCl verildi. 8 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1'deki 13 hastanın 3'ünde şikayetler tamamen kayboldu, 5'inde şikayetler azaldı ve 5'inde değişiklik olmadı. Grup 2'deki 14 hastanın 5'inde şikayetler tamamen düzeldi, 6'sı kısmen düzeldi. Üç olgunun şikayetlerinde değişiklik olmadı. Antikolinergik kullanan hastaların tümü tedaviyi iyi tolere etti. Hastaların semptomlarındaki düzelme, Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı değilken Grup 2'de anlamlı bulundu. Bu iki grup birbiriyle karşılaştırdığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. SANS uygulamasından sonra bir olguda minimal bir hematoma ve bir olguda bir hafta süren lokal hassasiyet oldu.

Sonuç: SANS, detrüsör aşırı aktivitesi bulunan hastalara kolaylıkla uygulanabilen, morbiditesi az, düşük maliyeti olan bir tedavi seçeneğidir. Düşük doz antikolinergiklerle beraber kullanıldığında başarı oranı artacak ve antikolinergiklerin yan etkileri azalacaktır.

Anahtar Kelimeler: SANS, Detrüsör Aşırı Aktivitesi, Nöromodülasyon, Oksibütinin HCl

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:131-135

Summary

Objective: We performed stoller neurostimulator(SANS) alone and with anticholinergic drug(Oxybutynin HCl) in the patients who had detrusor overactivity and compared these results.

Material and Method: Urodynamic study was performed to 27 patients with overactive bladder symptoms. The patients in whom detrusor overactivity were determined with urodynamic study were evaluated with Bristol questionnaire forms and diary flow chart. They were randomized into 2 groups. The patients in group 1 were performed only SANS once a week during an 8 weeks period, while the patients in the other group were given SANS plus 5 mg Oxybutynin Chloride once a day. The patients were reevaluated using the questionnaire forms and diary flow chart after the 8 week period.

Results: Three of 13 patients in group 1 completely recovered, complaints of 5 patients reduced, and we observed no change in 5 patients. In the other group, 5 patients recovered completely and 6 partly. We observed no improvement in 3 patients. All the patients under the anticholinergic treatment showed a good tolerance. There was not statistical difference in the symptomatic improvement in group 1 but the difference was significant in group 2. When two groups were compared, the difference was not significant. After SANS application, 1 patient had a local minimal hematoma and another had oversensitivity on the application place.

Conclusion: In the patients with detrusor overactivity, SANS is an easy alternative procedure with low morbidity and low cost. Concomitant treatment with low-dose anticholinergics could increase the success, while decreasing the side effects.

Key Words: SANS, Detrusor overactivity, Neuromodulation, Oxybutynin chloride

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:131-135

Detrüsör aşırı aktivitesinin(Detrusor Overactivity) Ülkemizde ve Dünya'daki prevalansı bilinmemektedir. Ancak bu grup hastaların yaşla beraber arttığı bir gerçektir. Özellikle 70 yaş

sonrası kadınların %30'unda, erkeklerin %50'sinde aşırı aktif mesane semptomlarının(Overactive Bladder Symptoms) olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Günümüzde ilk basamak tedavileri arasında

biofeedback ve davranış tedavisi yer alır. Fakat bunların uygulamaları zor ve başarı oranları düşüktür (3). Oral antikolinergikler ise, başarı oranlarının yüksek olmasından dolayı daha çok tercih edilirler. Ancak bunların ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle bazı hastalar tedaviyi yarıda bırakmaktadırlar (4). İkinci basamak tedavilerinden sakral nöromodülasyon ve cerrahi girişimler ise; invaziv, uygulamaları zor ve başarı oranlarının düşük olmasından yaygın kullanılmamaktadır (5-7).

Periferik nöromodülasyon teknikleri, bu iki basamak arasında yer alan ve son yıllarda bu hastalar için umut oluşturan yöntemlerdir. Uygulama kolaylığı ve morbiditenin az olması sık tercih nedeni olmaktadır. Periferik nöromodülasyon aygıtlarından birisi olan Stoller Afferent Nörostimülatörü (SANS), detrüör aşırı aktivitesi bulunan hastalarımızda tek başına veya düşük doz antikolinergikle (Oksibütinin HCl) beraber uyguladık ve sonuçları karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Aşırı aktif mesane semptomları(Frequency, urgency ve/ veya urge inkontinans) en az 6 aydır bulunan ve ürodinamide detrüör aşırı aktivitesi saptanan 27 olgu çalışmaya alındı. Hastaların 5'i erkek ve 22'si kadın olup, yaş ortalaması 42.8(18-69) yıldır. Hastalardan detaylı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların hiçbirinde bilinen veya tespit edilen üriner retansiyon veya obstrüksiyon, nörolojik ve/veya metabolik hastalık, geçirilmiş inkontinansa ait girişim yoktur. Ürodinamileri yapıldı. İlk idrar hissi, ilk işeme hissi, maksimal mesane kapasitesi, detrüör aşırı aktivitesi saptandığındaki volüm ve basınç şiddeti kaydedildi. Ürodinamide ani detrüör kontrakسیونları, detrüör aşırı aktivitesi olarak kabul ettik. Detrüör aşırı aktivitesi saptananlar Bristol üriner sorgulama formu ve işeme kartı ile değerlendirildi. Hastaların semptomları sayısal olarak kaydedildi. Bu hastalara yapılacak uygulama için bilgi verildi. Bunlar iki gruba randomize edildi. Grup 1'deki 13 hastaya 8 hafta süreyle sadece haftada bir kez SANS, diğer gruptaki 14 hastaya SANS ile birlikte günde 5 mg Oksibütinin HCl verildi.

SANS uygulaması ile posterior tibial sinirin uyarılması ve sakral pleksusta nöromodülasyon amaçlanmıştır. Bu amaçla sol iç malleolun 3-4 cm üst-iç kısmında, posterior tibial sinir trasesine uyan alandan 34 G akupunktur iğnesi ile 30 derecelik açıyla girildi. Diğer uç için topuğun iç kısmına (kalkaneus kemiğinin medialine) kendinden yapışkan pad yerleştirildi. Bu iki uç bir stimülatöre (SANS) bağlandı. Bu cihaz 20 Hz. ve 0.2 mSn sürekli ve 0.5-10 mA arasında ayarlanabilir bir akım oluşturmaktadır. Akım oluşturulduğunda, yerleştirilen elektrotlar uygun yerlerinde ise; baş parmakta dorsal fleksiyon ve/veya 2-5. parmaklarda plantar fleksiyon olması gereklidir. Akım hastanın toleransına göre ayarlanır. Uygulama 8 hafta süreyle ve haftada bir kez toplam 60 dk olarak yapıldı.

8 hafta sonra hastalar Bristol üriner sorgulama formu ve işeme kartı ile tekrar değerlendirildi. Semptomlarda düzelme %35-70 arasında olursa kısmi ve >%70 olanları tam düzelmiş olarak kabul ettik. <%35 olanların tedaviye yanıtız olduğuna karar verildi. Oksibütinin HCl verilen hastaların ilaca toleransı ve yan etkileri sorgulandı ve sonuçlar kaydedildi. İstatistiksel değerlendirilmeler bilgisayar ortamında SPSS 9.0 programı kullanılarak yapıldı. Grupların tedaviye yanıtları için Ki-kare testi ve grupları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı, cinsi ve semptomlarının sayısal ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Semptomların sayısal olarak tedaviye yanıtları değerlendirildi. SANS sonrası Frequency sayısında Grup 1'de %47.5 ve Grup 2'de %45.5, urge sayısında ise sırasıyla %53.8 ve %77.2, urge inkontinans sayısında %68 ve %80 azalma oldu.

Değerlendirme kriterine göre semptomlardaki yanıtlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre tedaviye yanıt; Grup 1'de % 61.5 ve Grup 2'de %78.5 dir. Bu kritere göre, SANS ile en iyi yanıtın elde edildiği semptom urge inkontinans dır. Her iki grupta urge inkontinans semptomları bulunan toplam 6 olgu vardı. Grup 1'deki 3 hastanın

Tablo 1. Gruplar arası semptom ve ürodinami bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2
Yaş Ortalaması (Yıl)	41.23	44.42
Kadın	11	11
Erkek	2	3
Frequency		
T.Öncesi	12	11.92
T.Sonrası	6.39	6.57
SSAO*	%47.5	%45.5
Urge		
T.öncesi	6.15	4.37
T.Sonrası	2.84	1.71
SSAO*	%53.8	%77.2
Urge İnk		
T.öncesi	5	3.3
T.Sonrası	1.6	0.67
SSAO*	%68	% 80
Ort. Mes. Kapasitesi (ml)	384.07	403
Ort. İlk İşeme Hissi (ml)	214.38	248.28
Ort. İnh.M. Kont. Şid. (cm H ₂ O)	47.23	37.92

SSAO* Semptomlardaki sayısal azalma oranı

Tablo 2. Semptomların değerlendirme kriterlerine göre hasta dağılımı

	Tam (>% 70)	Kısmi (%35-70)	Yanıtız (<%35)
Frequency			
Grup1	4	5	4
Grup2	5	6	3
Urge			
Grup1	3	5	5
Grup 2	5	6	3
Urge İnk.			
Grup 1	2	0	1
Grup 2	2	1	0

2'sinde(%66.6) ve Grup 2'deki 3 hastanın hepsinde (%100) urge inkontinans şikayetleri kayboldu.

Tedaviye yanıtın istatistiksel analizinde; Grup 1'de fark anlamlı değilken, Grup 2'de fark anlamlı bulundu (Tablo 3). Bu iki grubun başarı oranları birbirleriyle kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir($p>0.05$).

Ürodinamik incelemede maksimal ortalama mesane kapasitesi 391.4ml(174-590 ml arasında) dir. Detrüör aşırı aktivitesi 60- 308 ml arasındaki volümlerde ve ortalama 43.9 cm H₂O(15-104 ara-

sında) şiddetinde kaydedildi. Altı hastada detrüör aşırı aktivitesine bağlı idrar kaçırmaları(Leak) gözlemlendi.

Toplam 8 hastada(her iki grup için) başarısız sonuç elde ettik. Bu hastaların 6'sında maksimal mesane kapasitesi 200 ml altındadır. Bu sonucu istatistiksel olarak değerlendirmek için yeterli hasta olmasa da biz, mesane maksimal kapasitesinin SANS'ın başarısına etki eden önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Antikolinergik kullandığımız hastaların tümü tedaviyi iyi tolere ettiler. İlaç ve doza bağlı minimal yan etki (7 hastada tolere edilen ağız kuruluğu, 1 hastada hafif bulanık görme) gözlemlendi. SANS uygulamasına bağlı bir olguda minimal hematoma ve bir olguda da bir hafta süren lokal hassasiyet oldu.

Tartışma

50 yıl önce mesanenin nörodisfonksiyonlarında elektriksel uyarıların etkili olacağı düşünülmüş ve ilk nöromodülasyon çalışmaları başlamıştır (8). Aradan geçen bu süre içinde bir çok yeniliklerin olmasına rağmen pelvik taban-mesane nörofizyoloji ve nöroanatomisi henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

SANS, perkutan girişimle posterior tibial sinirin uyarılmasıyla yapılan periferik bir nöromodülasyon tekniğidir. Bu uygulama aralıklı olarak yapılır (9). Posterior tibial sinirin uyarılmasını 1983'de ilk kez McGuire 15 hastalık bir çalışmasında kullanmıştır (10). SANS ilk kez 1983'de hayvan çalışmalarında ve 1987 yılında 98 olguluk bir çalışmada Stoller tarafından uygulanmıştır (9). 1999 yılında FDA(Food and Drug Administration) tarafından uygunluğu kabul edilmiş olsa da bu

Tablo 3. Grupların tedavi yanıtına göre değerlendirilmesi

	Tam (>%70)	Kısmi (%35-70)	Yanıtız (<%35)	p Değeri
Grup 1	3	5	5	0.1324
Grup 2	5	6	3	0.0348*

* İstatistiksel olarak anlamlı

tekniklerin hasta seçimi ve sonuçları hakkında veriler henüz yetersizdir.

Govier ve ark. çok merkezli olarak yaptıkları 53 hastalık bir çalışmada, SANS'ın işeme günlüküne ve yaşam kalitesine olan etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya daha önce biofeedback, davranış terapisi veya medikal tedavilerden fayda görmemiş hastalar alınmıştır. 12 haftalık ve haftada bir uygulama sonrası hastalarında işeme günlükünde %71 iyileşme olduğunu ve hastalarının %11 tedaviyi yarıda bıraktığı rapor edilmiştir (11). Bizim çalışmamızdaki hastalar daha önce herhangi bir tedavi yapılmamış olanlardan seçilmiştir ve başarı oranımız %61.5 dir. Biz bu tedaviyi 8 hafta uyguladık ve hiçbir hastamız bu tedaviyi yarıda bırakmadı. Bu sonuçları karşılaştırdığımızda, başarı oranlarımızın birbirine yakın olduğunu gördük. Başarı oranlarının yakın olması ve uygulama süresi içinde tedaviyi yarıda bırakanın olmaması nedeniyle 8 haftalık tedavinin yeterli olduğunu düşünüyoruz. Fakat Govier'in çalışmasındaki hastalar diğer tedavi alternatiflerine dirençli olanlardan seçilmiştir ve bundan dolayı da tedavi süresi daha uzun tutulmuş olabilir. Ancak biz toplam tedavi süresinin hasta seçimine göre değişebileceği kanaatindeyiz.

Avrupa'da çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, başarı oranı % 60 ve semptomların sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bunun da yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi vurgulanmıştır (12). Govier'in çalışmasında ise frequency'de %25, urge inkotinansta %35'lik bir azalma olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirilmiştir. Çalışmamızda Frequency'de %45.5, urge'de %53.8 ve urge inkontinansta %68' lik ortalama bir azalma olmuştur. Biz de bu hasta grubunda SANS tedavisinin yaşam kalitesinde önemli bir düzelme sağladığını düşünüyoruz. Ayrıca biz hastaları iki ayrı kolda değerlendirdik. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SANS'a ilave düşük doz antikolinergik kullandığımız grup da başarı oranı daha yüksektir. Bu sonuçlara göre, aşırı aktif mesane semptomları olan hastalarda bu kombinasyon başarılı ve minimal yan etkisi olan bir tedavi alternatifidir.

Oksibütinin ve perkutan nöromodülasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, aşırı aktif mesane semptomları üzerinde her iki tedavinin etkili olduğu ve istatistiksel olarak bir farkın olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, oksibütinin ürodinamik parametreleri üstünde daha etkili olduğu gösterilmiştir (13). Klingler'de SANS ile yaptığı bir çalışmada pelvik ağrı, mesane kapasitesinde ve ilk işeme hissi üzerindeki etkilerini incelemiştir (14). Biz bu parametreleri çalışmamızda inceleyemedik. Çünkü hastalarımızın çoğunda, şikayetlerinde anlamlı azalma olmasından ve yaşam kalitesinde önemli bir artış sağladığından dolayı yeni bir ürodinamiyi istemediler. Biz de tedavilerin ürodinamik değerlendirilmesini yapamadık. Ancak çalışmamızda dikkatimizi çeken bir sonuç, mesane maksimal kapasitesinin 200 ml altında olanlarda bu tedavi ile başarı oranının düşük olmasıdır. Maksimal mesane kapasitesi 200 ml altında olanlarda, başka diğer mesane patolojilerinin araştırılmasının gerekliliğini ve bu hastalar için SANS'ın alternatif bir tedavi olmadığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, SANS, uygun hasta seçimi yapıldığında kolay uygulanabilir, komplikasyonu az olan ve ucuz bir yöntemdir. Düşük doz oral antilokinerjiklerle beraber uygulandığında başarı oranı artacak ve antikolinergiklerin yan etki riski azalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hampel C, Wienhold D, Benken N. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997; suppl,50:4-7.
2. Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition population characteristics, and study type. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 473-7.
3. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Behavioral and drug treatment for urge urinary incontinence in older women. *JAMA* 1998; 280; 1995-2000.
4. Baigrie RJ, Keleher JP, Fawcett DP, Pengelly AW. Oxybutinin : Is it safe? *Br J Urol* 1988; 62; 319-22.
5. Mundy AR. The unstable bladder. *Urol Clin North Am* 1985; 12: 317-21.
6. Dijkema HE, Weil EJ, Mijns PT, Janknegt RA. Neuro-modulation of sacral nerves for incontinence and voiding dysfunctions. *Eur Urol* 1993; 24: 72-6.
7. Schmidt RA, Jonas U, Oleason KA, and et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. *J Urol* 1999; 162: 352-7.

8. Boyce WH, lathen JE and Hunt LD. Research related to the development of an artificial electrical stimulator for the paralyzed human bladder. J Urol 1964; 64: 41-4.
9. Stoller ML, Copeland S, Millard RJ, and et al. The efficacy of acupuncture in reversing the unstable bladder in pig-tailed monkeys. J Urol 1987; Supply:137: 104A abstract.
10. Mc Guire EJ, Zhang SC, Horwinski, ER, and et al. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol 1983; 129: 78-9.
11. Govier FE, Litwiller S, Nitti V, Kreder JK, Rosenblatt P. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. J Urol 2001; 165:1193-8.
12. Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW, Vergunst H, and et al. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. J Urol 2001; 166: 914-8.
13. Soomro NA, Khadra MH, RobsonW, Neal DE. A cross-over randomized trial of transcutaneous electrical nerve stimulation and oxybutinin in patients with detrusor instability. J Urol 2001; 166: 146-9.
14. Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J, and et al. Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: A Urodynamic- based stdy. Urology 2001; 166: 914-8.

Geliş Tarihi:22.07.2003

Yazışma Adresi: Dr. A.Kenan KARADEMİR
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi.
Üroloji Servisi,
Üsküdar, İSTANBUL
kkarademir@isbank.net.tr