

Aşırı aktif mesane yönetiminde sakral nöromodülasyon uygulamaları

Sacral neuromodulation in overactive bladder management

Derya Güner¹  Can Eyigör² 

¹ İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Sakral nöromodülasyon uygulamaları; aşırı aktif mesane, kronik üriner retansiyon, interstisyel sistit, fekal inkontinans ve kronik kabızlık gibi pek çok konservatif tedaviye dirençli kronik pelvik ağrı tedavisinde kullanılabilen etkin tedavi seçenekleridir. Kronik ağrıda nörostimülasyon uygulamaları giderek popüler hale gelmiştir. Aşırı aktif mesane tedavisinde sakral nöromodülasyon uygulamaları % 61 ile 90 arasında değişen oranda fayda göstermektedir. Sakral nöromodülasyon uygulaması iki aşamadan oluşur; ilk aşama deneme (trial) periyodu, ikinci aşama ise kalıcı pil yerleştirilmesidir. Gelişen teknoloji ile birlikte daha küçük boyutlu, manyetik rezonans görüntüleme uyumlu ve sarj edilebilir stimülatör seçenekleri ortaya çıkmıştır. Bu hastalar multidisipliner yaklaşımla ele alınmalı ve tedavi buna göre planlanmalıdır. Bu derlemede aşırı aktif mesane tedavi yönetiminde sakral nöromodülasyon uygulamaları literatür rehberliğinde anlatılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Aşırı aktif mesane, sakral nörostimülasyon, sakral sinir stimülasyonu, sakral nöromodülasyon.

ABSTRACT

Sacral neuromodulation is an effective treatment modality for chronic pelvic pain refractory to conventional treatments such as overactive bladder, chronic urinary retention, interstitial cystitis, fecal incontinence and chronic constipation. There is growing interest in the use of neuromodulation for chronic pain. Sacral neuromodulation has been shown to provide benefits ranging from 61% to 90% in the treatment of overactive bladder. Sacral neuromodulation is a two-step process that includes a trial period in the first step and the placement of a permanent battery in the second step. Due to the complexity of this treatment, a multidisciplinary approach is required for optimal patient management. As technology evolves, smaller, magnetic resonance imaging compatible, and rechargeable stimulator options have been developed. The treatment approach should be planned accordingly. In this review, we discuss the application of sacral neuromodulation in the management of overactive bladder with reference to the literature.

Keywords: Overactive bladder, sacral neurostimulation, sacral nerve stimulation, sacral neuromodulation.

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği tarafından sıkışma tarzında idrar kaçırmaya (urge inkontinans) olsun veya olmasın,

gece ve gündüz işeme sıklığı (frequency) ve nokturinin eşlik edebileceği acil işeme isteği (urge) olarak tanımlanmıştır (1).

Sorumlu yazar: Derya Güner
İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: guner.derya@yahoo.com
Başvuru tarihi: 08.08.2023 Kabul tarihi: 14.12.2023

Kadınlarda ve erkeklerde yaygın olarak görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı her iki cinsten benzerdir. AAM prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) toplumun altıda birinde, Asya'da ise toplumun beşte birinde gözlenmektedir (2, 3). Etiyolojisi net değildir, tanı diğer patolojilerin (idrar yolu enfeksiyonu, mesane çıkış tıkanıklığı ve ürolitiazis gibi) ekarte edilmesiyle konur. 2019 Amerikan Üroloji ve Ürodinami Derneği, Kadın Pelvik Tıp ve Ürogenital Rekonstrüksiyon (AUA/SUFU) kılavuzuna göre AAM tedavisi davranışsal ve farmakolojik konservatif tedaviler ile cerrahi tedaviyi içerir (4). Bununla birlikte, tüm AAM hastaları konservatif tedaviye yanıt vermez. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda AAM tanımı için tedaviye dirençli, refrakter veya etkin tedavi yanıtı olmayan AAM gibi terimler kullanılmaktadır. 2019 AUA / SUFU kılavuzlarına göre refrakter AAM, 4-8 hafta süreyle en az bir antimuskarinik ajan ile tedavi ve 8-12 hafta süreyle davranış terapisine yanıt vermeyen hasta grubu olarak tanımlanmaktadır (4). Refrakter AAM prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Refrakter AAM'de altta yatan patofizyolojiler arasında idiyopatik nörojenik mesane, tespit edilmemiş mesane çıkış obstrüksiyonu, üretral ilişkili AAM, yaşlanma süreci ve ürotelyal disfonksiyon, kronik mesane iskemisi, kronik mesane iltihabı, santral sensitizasyon ve otonomik işlev bozukluğu sayılabilir (5). Refrakter AAM farklı fenotipte alt gruplara ayrılabilir ancak her bir alt grup spesifik yeterince tedavi modalite seçeneği bulunmamaktadır. Altta yatan tedavi edilebilir etiyolojik faktörler üroloji hekimlerince detaylıca değerlendirilmelidir. Benign prostat hiperplazisi (BPH) medikal tedaviye rağmen refrakter AAM gözlenen erkek hastalarda yapılan video-ürodinamik çalışmalara göre vakaların üçte ikisi benign prostat obstrüksiyonu ve mesane boyun disfonksiyonuna bağlı gözlenmektedir (6). AAM şikayeti olan kadınlarda yapılan video-ürodinamik çalışmada AAM nedenleri arasında nörojenik mesane (%11.1), stres inkontinansı ile ilişkili sebepler (%42.6), idiyopatik AAM (%50), mesane çıkış obstrüksiyonu (%6.5) saptanmıştır (7). Birden fazla komorbiditesi olan hastalarda (diabetes mellitus, hipertansiyon, ateroskleroz, nikotin kullanımı ve hiperlipidemi gibi) altta yatan hastalıkları kontrol altına almak AAM kontrolü için faydalıdır (8). Refrakter AAM'de tedavinin amacı semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini

yükseltmektir. Sakral nöromodülasyon (SNM) medikal tedaviye dirençli aşırı aktif mesane, non-obstrüktif üriner retansiyon ve interstisyel sistit tedavisinde kullanılan 3.basamak tedavi seçeneklerinden biridir. Bu yazıda refrakter AAM'de SNM tedavisinden ve güncel yaklaşımlardan bahsedilecektir. SNM etki mekanizmaları ile ilgili çok sayıda teori vardır; spinal inhibitör yolların S3 kökteki somatik afferent inputlar aracılığıyla aktivasyonu, dorsal boynuz nükleusunda kapı kontrol aktivasyonu, gama aminobütirik asit (GABA) ve adenosin gibi nörotransmitter yolların inhibisyonu bu teoriler arasında sayılabilir. Ayrıca SNM'nin posterior tibial sinir ya da pudendal sinirdeki uyarılmış potansiyellerin somatosensoryel kortikal cevaplarını arttırdığı gösterilmiştir (9).

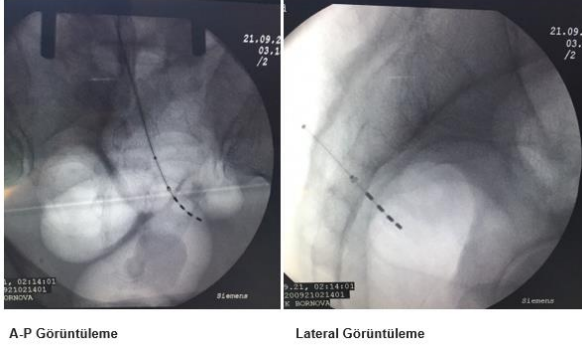
Kime? Ne zaman? Nasıl?

Aşırı aktif mesane tedavisinde ilk seçenek konservatif tedavilerdir. Konservatif tedavi seçenekleri; yaşam tarzı değişiklikleri, pelvik taban egzersizleri ve farmakolojik tedaviden oluşur. Bu tedavilere yanıt yoksa 3.basamak tedaviler arasında intravezikal onabotulinum toksin tip A (BoNTA) enjeksiyonu, posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS) veya SNM uygulamaları düşünülebilir. Bazı hastalarda bu tedavilere rağmen kalıcı AAM semptomları devam edebilir, bu gibi durumlarda invaziv cerrahi müdahaleler (augmentasyon sistoplasti, detrusor myomektomi, üriner diversiyon) düşünülebilir. Daha az invaziv ve geri dönüşümlü olan SNM uygulaması invaziv cerrahi tedavi kararı vermeden önce botulinum toksin tedavisi denenmiş ancak yanıt alınamamış aşırı aktif mesaneli hastalarda kullanılabilir ve başarı oranı yüksek bir tedavi yöntemidir. Ülkemizde sosyal güvenlik kurumu SNM tedavisini 55 yaş altında aşırı aktif mesane (antimuskarinik ve intradetrüsör botulinum toksin enjeksiyonu tedavisine cevap vermeyen ve en az 2 yıldır izlemde olan), interstisyel sistit ve non-obstrüktif üriner retansiyon tedavisi için ödeme kapsamına almaktadır. SNM uygulaması kolay ve kısadır, minimal invaziv bir girişimdir, lokal anestezi ile uygulanır, iyileşme süreci hızlıdır, güvenli ve geri dönüşümü mümkün bir tekniktir. SNM uygulaması iki aşamada gerçekleştirilir, ilki deneme (trial) aşaması ikincisi kalıcı implantasyon aşamasıdır. Bu deneme periyodu genellikle 10 -15 gün arasında değişir. Eğer deneme periyodunda hastanın belirtilen

şikayetlerinden en az birinde %50'den fazla azalma olduysa kalıcı stimülatör veya jeneratör (implante darbe jeneratörü (IPG)) konulur. Uygun hasta seçiminden sonra teknik olarak SNM iki şekilde yapılabilir. Birincisi ilk önce perkütan sinir değerlendirmesi (PNE) ile deneme aşamasını bir hafta süreyle yapmak ve ardından eğer testten başarı sağlanırsa tek aşamada hem quadripolar elektrodu hem IPG'yi ameliyathane koşullarında implante etmektir. İkinci yöntem ise quadripolar elektrodu ameliyathane şartlarında takip deneme periyodunu yapmaktır. Deneme süreci başarılı olursa hastayı tekrar ameliyathaneye alıp IPG'nin implantasyonunu yaparak işlem tamamlanır. Deneme periyodunda en iyi yanıt alınan programda stimülasyona devam edilir ve hasta takibe alınır. PNE'de geçici monopolar elektrodun %10-15 oranında migrasyon riski vardır, ağrı gibi diğer komplikasyonlar ise %2-3 oranında quadripolar elektroda göre daha az sıklıkta görülür. Quadripolar elektrotta daha uzun süre boyunca test imkanı olması ve dışlarından dolayı migrasyon riskinin daha az olması avantaj sağlar ancak özellikle zayıf hastalarda migrasyon yine de gözlenebilir (10). Geçici elektrot yerleştirilmesi için hasta prone pozisyonda operasyon masasına alınır. Geçici elektrod yerleştirme döneminde hastanın uyanık ve sorulara yanıt verebilecek biçimde olması gerekmektedir, bu nedenle aşırı sedasyon uygulanmaz. Sakrum horizontal kalacak şekilde, kalça ve dizler hafif bükülü pozisyonda kalçaya ve ayaklara yastık yerleştirilir. Steril temizlik ve örtünme sonrası gluteal pili, superior posterior iliak çıkıntı (SPİÇ) işaretlenir. Orta hatta gluteal pilinin 1,5 cm yanında geçen iki paralel çizgi üzerinde, önce SPİÇ'in 1,5 cm inferiorunda bu çizgilere denk gelen noktada S2 işaretlendikten sonra bu noktanın 1,5 cm altında diğer sakral foramenler işaretlenir. Ayrıca skopi kullanılarak bu noktanın doğruluğu AP ve lateral görüntüleme ile teyit edilir. Foramen saptandıktan sonra lokal anestezik enjeksiyonu takiben 20 G stimülasyon iğnesi ile S3 foramene doğru çizgilerin kesişim noktasının 1,5-2 cm laterali ve süperiorundan cilde 60 derecelik açı ile (sakruma yaklaşık 90 derece) ilerletilerek skopi kontrolü ile sakrum ön ucundan çıkışı izlenir. İğnenin yönünün hafif medialden laterale doğru olmasına dikkat edilmelidir. Foramene girilmediyse ve kemik teması hissediliyorsa iğne ciltten çıkarılmadan hafif geri çekilip yeniden pozisyon verilerek foramen bulunmaya çalışılmalıdır. Daha sonra

uyarı verilerek motor ve duyuşal cevap değerlendirilir. İntraoperatif motor ve duyuşal cevabın değerlendirilmesi elektrotların doğru yerde olup olmadığı konusunda bize bilgi vermektedir. S3 seviyesinden verilen uyarılarda duyuşal yanıt kadınlarda vajina ve rektumda, erkeklerde ise fallus, rektum ve skrotumda karıncalanma ve vibrasyon olarak hissedilir. Motor yanıt ise levator ani kasında refleks kontraksiyon ve ayak baş parmağında plantar fleksiyon şeklinde olmalıdır. Stimülasyon sonucu lokalizasyon kesinleşince iğnenin mandreni çıkarılarak kılavuz tel iğne içinden ilerletilir. Daha sonra floroskopide lateral pozisyondan kılavuzun ne kadar derine ilerlediğine bakılır. Kılavuz çok derine gitmemelidir sakral kemikten sonra 1-1,5 cm civarında ilerlemiş olması yeterlidir. Floroskopi ile radyopak işaretin sakrumun orta noktasında olduğu kontrol edilmelidir. Kılavuz tel üzerinden dilatör geçirilir, dilatör içinden quadripolar dişli geçici elektrod ilerletilerek aynı stimülasyon yanıtı tekrarlanır. Quadripolar elektrodun kutupları en distaldeki uyarı veren kısımdan proksimale doğru 0, 1, 2 ve 3 numara olarak adlandırılır. Floroskopik olarak elektrodun genellikle 0, 1 ve 2'nin sakrumun altında 3 numaranın ise genellikle sakrumun içinde kalması hedeflenir. Şekil-1'de S3 transforaminal uygulamada elektrodun antero-posterior (A-P) ve lateral skopi görüntüleri görülmektedir. Stimülasyon yapıldıktan sonra bağlantıların yapılması için giriş yapılan tarafa bazen de karşı tarafa iliak kanadın altında kalacak şekilde gluteal bölgeye horizontal olarak 5 cm'lik bir kesi yapılır. Bu kesi ve oluşturulan cep daha sonra IPG'nin implantasyon yeri olacaktır. Bu aşamada cilt altı tünelizasyon ile foramen iğnesinin giriş yerinden kabloya zarar vermeden girilip gluteal bölgede oluşturulan cepten çıkmak gerekmektedir. Bağlantının yapılmasından sonra uzatma kablosu da test edilir, eksternal stimülatöre bağlanmak üzere muhafaza edilir. Cilt altı ve cilt kapatılarak işleme son verilir. Eğer deneme sürecinde hastanın şikayetlerinde %50'den fazla düzelme olursa kalıcı stimülasyon uygulamasına geçilir. Bu periyot genelde monopolar elektrodta 1 hafta, quadripolar elektrodta 2 haftadır. Eğer birinci aşamada sadece PNE yapılmış ve cevap alınmışsa stimülasyon aşamasında quadripolar elektrod ve IPG takılır. Daha sıklıkla uygulanan yöntem olan quadripolar elektrod ile deneme periyodu başarılı tamamlanmış ise ikinci aşamada sadece IPG'nin takılması yeterlidir, yeniden elektrod takmaya gerek yoktur.

Floroskopik görüntülemeye gerek olmadan lokal anestezi ve hafif bir sedasyonla pron pozisyonda gluteal alanda oluşturulan cep tekrar açılır ve bağlantılar sökülerek direkt IPG ye bağlanır, teknik personel IPG' nin çalışıp çalışmadığını ve elektrodun ölçümlerini kontrol eder, sorun yoksa IPG' nin yazı olan kısmı üstte kalacak şekilde ciltaltı ve cilt kapatılır.



Şekil-1. Sakral Sinir Stimulatörü S3 transforaminal uygulama A-P ve Lateral skopi görüntüleri
A-P: antero-posterior

Literatür Ne Diyor?

Yapılan çalışmalarda Amerikan Üroloji Derneği rehberlerinde önerilen 3.basamak AAM tedavisinde BoNTA uygulamasının, idrar yolu enfeksiyonu ve idrar retansiyonu dahil olmak üzere daha fazla sayıda komplikasyona neden olduğu gösterilmiştir. Yine BoNTA ve PTNS tedavileri ile kıyaslandığında SNM ile üriner inkontinans epizotlarında ve işeme sıklığında daha fazla oranda düzelleme saptandığı belirtilmiştir (11). Ancak bu tedavi yöntemlerinin uzun dönem etkinliğini kıyaslayan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. AAM tedavisinde BoNTA ve SNM uygulamasının güvenlik ve maliyet karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada SNM uygulamasının çok daha maliyetli ancak yan etki görülme sıklığının daha az olduğu saptanmıştır (12). Dirençli AAM tedavisinde BonT-A ve SNM tedavilerinin maliyet-etkinlik kıyaslamasının değerlendirildiği başka bir derlemede; SNM' nin daha uzun vadede, BonT-A'nın ise 5 yıldan kısa vadede daha maliyet-etkin olduğu belirtilmektedir, ancak çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle genel bir yorum yapmak için uzun dönem takipli klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (13). Dirençli AAM tedavisinde BonT-A ve SNM uygulaması etkinlik mekanizmalarını ve tercih önceliğini değerlendiren bir derlemede ise; SNM'nin uzun vadede BoNT-A'dan daha iyi bir seçim

olabileceği; BoNT-A ve SNM'nin AAM tedavisinde ilk ve sonraki adımlar olarak tercih edilebileceği ve seçim sırasının birbirinin etkinliğini değiştirmeyeceği belirtilmiştir (14). SNM uygulaması sonrası AAM medikal tedavisine devam edilme oranına bakıldığında SNM uygulanan hastaların %80'inden fazlasının medikal tedaviye ihtiyaç duymadığı ve sadece SNM tedavisi ile devam ettiği saptanmıştır. Bu nedenle SNM dirençli AAM vakalarında medikal tedaviyi tolere edemeyen ya da ilaç yan etkisi görülen hastalar için de etkin bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Kadın hastalarda AAM' de SNM tedavisinde yaş ve komorbiditenin etkisinin değerlendirildiği retrospektif kohort bir çalışmada ileri yaşın implantasyon oranı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu ancak komorbidite varlığının herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (16). SNM döngü ayarlarının klinik etkinliğine bakıldığında; üriner inkontinans nedeniyle şarj edilemeyen SNM uygulanmış OAM tanılı kadın hastaların değerlendirildiği çok merkezli prospektif çalışmanın verilerine göre sürekli stimülasyon ile farklı döngü ayarı uygulamaları arasında günlük üriner inkontinans sıklığı ve ped değiştirme oranı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (17). Ayrıca son yıllarda SNM tedavisinin seksüel disfonksiyon üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (18, 19).

SNM tedavisi dirençli AAM, obstrüktif olmayan üriner retansiyon ve fekal inkontinans için dünya çapında 300.000'den fazla implante edilen minimal invaziv bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (20). Son zamanlarda, hem Avrupa'da hem de ABD'de şarj edilebilir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uyumlu cihazlar piyasaya sürülmüştür. Bu sistemin klinik etkinliği, mevcut şarjsız cihazıninkine benzer görünmektedir. Yeni şarj edilebilir pillerin daha küçük hacimli implante edilebilir IPG'leri mevcuttur, bu nedenle düşük vücut kitle indeksi (BMI) olan hastalar için daha fazla konfor sağlayabilir. Şu anda mevcut SNM sistemleri arasında şarjsız sistem (14 cm³ hacim) ve şarj edilebilir sistem (5.5 cm³ hacim) bulunmaktadır (21). Şarj edilebilir cihazın daha küçük boyutu bazı hastalar için önemli olsa da, hastaların büyük çoğunluğu, yaklaşık bir kalp pili boyutunda olan şarjsız sistem cihazıyla eşit derecede fayda görmektedir. Özellikle obez hastalarda yüzeysel olarak implante edilmiş IPG ile şarj cihazı arasındaki açığı ve mesafe önemli ölçüde

değişebileceğinden bu hastalarda cihazın doğru implantasyonu küçük cihazlarda zor olabilir ve sık şarj etme gerekliliğine neden olabilir. IPG'nin yağ dokusu içindeki stabilitesi tehlike yaratabilir ve hastayı Twiddler sendromuna sokabilir (22). Nörostimülatör bölgesinde oluşan ağrı daha küçük, şarj edilebilir SNM cihazları ile hastaların %2'sinden azında gözlenmiştir. IPG değişimi gereksinimine bakıldığında şarj edilebilir cihazların pil ömrü, mevcut şarjsız IPG'lerin yaklaşık 5-7 yıl olan ömrüne kıyasla 15 yıl olarak tahmin edilmektedir, bu nedenle re-operasyon gereksinimi azalmaktadır. Ancak, revizyon operasyonlarının çoğunun elektrod kırılması, migrasyonu ve etkinlik kaybı nedeniyle yapıldığı unutulmamalıdır. Doğru stimülatör seçiminde hastanın yaşam beklentisi ile haftalık veya iki haftada bir IPG'lerini yeniden şarj etmek için bilişsel yeteneklere ve el becerisine sahip olup olmadığı dikkate alınmalıdır. Modern teknolojilerle şarj etme işlemi, bir prize bağlanmadan evde rahatlıkla yapılabilir de, hastaların tedaviye uyumsuzlukları sorun oluşturabilmektedir (23). Hastayı her sistemin tüm avantaj ve dezavantajlarından haberdar ederek, hasta ve hekim arasında paylaşılan bir karar verme süreci tavsiye edilir. Bununla birlikte, geri ödeme, sosyoekonomik ve kültürel faktörler ülkeden ülkeye farklılık gösterebilir ve uygulanacak tedavi kararını etkileyebilir. Hasta ve hekim tercihlerinin de zamanla değişebileceği unutulmamalıdır. Yazarların görüşü, hastaların çoğu düzenli olarak hastalıklarını hatırlatmayan ve bakım gerektirmeyen bir sistemi tercih

edebildiğinden, şarjsız cihazların yakın gelecekte altın standart olarak kalmasının beklendiği yönündedir (20). AAM tedavisinde SNM uygulama güvenliğine bakıldığında en çok bildirilen advers olay ve cerrahi revizyon nedenleri implant bölgesinde ağrı (%3-33) ve stimülasyonda istenmeyen değişiklikler (%15-42) olarak saptanmıştır. İmplant bölgesinde enfeksiyon görülme oranı %3,4 - %6,1 arasında değişmektedir. AAM'de SNM uygulamaları % 61 ile % 90 arasında değişen fayda oranı ile oldukça etkili bir tedavi yöntemidir (24).

SONUÇ

SNM; aşırı aktif mesane, kronik üriner retansiyon, interstisyel sistit, fekal inkontinans ve kronik kabızlık gibi pek çok konservatif tedaviye dirençli kronik pelvik ağrı tedavisinde kullanılabilen etkin bir tedavi yöntemidir. Gelişen teknoloji ile birlikte kronik ağrıda nöromodülasyon uygulamaları giderek popüler hale gelmiştir. Doğru hasta endikasyonu ile kolay uygulanabilen, minimal invaziv ve etkin bir tedavi yöntemi olan SNM uygulaması bu hastalarda akla gelmeli ve üroloji, algoloji, jinekoloji, gastroenteroloji, psikiyatri, fizik tedavi ve rehabilitasyon hekimlerinden oluşan bir konsey ile multidisipliner bir yaklaşımla ele alınarak tedavi planı yapılmalıdır.

Yazarların tümü, derlemenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katkıda bulduklarını ve son halini onayladıklarını beyan etmektedir.

Çıkar çatışması: Bu makaleyle bağlantılı olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20 (6):327-36.
3. Chuang YC, Liu SP, Lee KS, et al. Prevalence of overactive bladder in China, Taiwan and South Korea: Results from a cross-sectional, population-based study. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(1):48-55.
4. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):558-563.
5. Chen LC, Kuo HC. Pathophysiology of refractory overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(4):177-81.
6. Jiang YH, Wang CC, Kuo HC. Videourodynamic findings of lower urinary tract dysfunctions in men with persistent storage lower urinary tract symptoms after medical treatment. *PLoS One.* 2018 Feb 20;13(2):e0190704. doi: 10.1371/journal.pone.0190704. PMID: 29462145; PMCID: PMC5819762..
7. Fan YH, Lin AT, Chen KK. Defining causes for overactive bladder symptoms in women. *Low Urin Tract Symptoms.* 2012;4(2):73-6.

8. Ponholzer A, Temml C, Wehrberger C, et al. The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol.* 2006;50(3):581-86.
9. Malaguti S, Spinelli M, Giardiello G, et al. Neurophysiological evidence may predict the outcome of sacral neuromodulation. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2323-26.
10. Önem K, Aşırı Aktif Mesane'de Sakral Nöromodülasyona Dair A'dan Z'ye Bilinmesi Gerekenler *Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni* 2016; 3: 84-96
11. Lo CW, Wu MY, Yang SS, et al. Comparing the Efficacy of OnabotulinumtoxinA, Sacral Neuromodulation, and Peripheral Tibial Nerve Stimulation as Third Line Treatment for the Management of Overactive Bladder Symptoms in Adults: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Toxins (Basel).* 2020 Feb 18;12(2):128.
12. Chughtai, B., Clemens, J. Q., Thomas, D. et al. Real World Performance of Sacral Neuromodulation and OnabotulinumtoxinA for Overactive Bladder: Focus on Safety and Cost. *The Journal of urology* 2020, 203(1), 179–84.
13. Tay LJ, Harry D, Malde S, et al. Cost Effectiveness of Sacral Neuromodulation and OnabotulinumtoxinA in Managing Refractory Idiopathic Overactive Bladder. *Urology.* 2021 Mar;149:1-10. doi: 10.1016/j.urology.2020.11.018. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227305.
14. Zhang Y, Ji F, Liu E, et al. Mechanism and Priority of Botulinum Neurotoxin A versus Sacral Neuromodulation for Refractory Overactive Bladder: A Review. *Urol Int.* 2021;105(11-12):929-934. doi: 10.1159/000515991. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34130295.
15. Amin K, Moskowitz D, Kobashi KC, et al. Do Patients Discontinue Overactive Bladder Medications after Sacral Neuromodulation? *J Urol.* 2019 May;201(5):973-78.
16. High RA, Winkelman W, Panza J, et al. Sacral neuromodulation for overactive bladder in women: do age and comorbidities make a difference? *Int Urogynecol J.* 2021 Jan;32(1):149-157. doi: 10.1007/s00192-020-04392-4. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32588075.
17. Siegel S, Kreder K, Takacs E, et al. Prospective randomized feasibility study assessing the effect of cyclic sacral neuromodulation on urinary urge incontinence in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018;24(4):267–71.
18. de Oliveira PS, Reis JP, de Oliveira TR, et al. The Impact of Sacral Neuromodulation on Sexual Dysfunction. *Curr Urol.* 2019 Jul;12(4):188-94.
19. Khunda A, McCormick C, Ballard P. Sacral neuromodulation and sexual function: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Int Urogynecol J.* 2019 Mar;30(3):339-52.
20. De Wachter S, Knowles CH, Elterman DS, et al. New Technologies and Applications in Sacral Neuromodulation: An Update. *Adv Ther.* 2020 Feb;37(2):637-43.
21. Cohn JA, Kowalik CG, Kaufman MR, et al. Evaluation of the axonics modulation technologies sacral neuromodulation system for the treatment of urinary and fecal dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2017;14(1):3–14.
22. Jabri A, Laiq Z, Nabeel Y. Twiddler's syndrome: an unusual cause of repeated shocks by implantable cardioverter-defibrillator in an asymptomatic patient. *Heart Views.* 2019;20(3):118–21.
23. Jin J, Sklar GE, Min Sen OhV, et al. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269–86.
24. Tutolo M, Ammirati E, Van der Aa F. What Is New in Neuromodulation for Overactive Bladder? *Eur Urol Focus.* 2018 Jan;4(1):49-53.