

Detrüsör Aşırı Aktivitesinin Tedavisinde Propiverin ve Trospiyum'un Ürodinamik Ve Semptomatik Karşılaştırılması

Özlem Özgür, Deniz Ertürk, Murat Ekin, Levent Yaşar, Kadir Savan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Detrüsör aşırı aktivitesinin tedavisinde propiverin ve trospiyum'un ürodinamik ve semptomatik karşılaştırılması

Amaç: Trospiyum klorür ve propiverin hidroklorürün detrüsör aşırı aktivitesi üzerindeki etkinliğinin semptomlar, ürodinamik parametreler ve yaşam kalitesi skorları dikkate alınarak kıyaslanması.

Gereç ve Yöntem: Prospektif randomize kontrollü çalışmaya ürodinamik olarak kanıtlanmış detrüsör aşırı aktivitesi (DAA) olan 63 kadın dahil edildi. Grup I'e (n=29) propiverin hidroklorür, Grup II'ye (n=34) trospiyum klorür verildi. Katılımcılar 8 haftalık tedaviden sonra klinik ve ürodinamik olarak tekrar değerlendirildi. Değerlendirmeye alınanlar; hastanın hissettiği iyileşme veya semptomlarda düzelleme, inkontinans epizodu, 24 saatlik işeme sayısındaki farklılıklar, mesane fonksiyonlarının ürodinamik değerlendirilmesi (ilk his volümü, maksimum sistometrik kapasite, detrüsör kontraksiyonları varlığı) ve yan etkilerdir.

Bulgular: Tedavi sonrasında semptomatik ve ürodinamik iyileşme yönünde gruplar arasında fark yoktu fakat propiverin grubunda ağız kuruluğu (%34 vs. %11,8, p=0,031) istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) şekilde fazlaydı. Grup I ve Grup II'de tedavi sonrası düzelmeler istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p<0,001); sık idrara çıkmada (%40 vs. %43,18, p>0,05), sıkışma hissinde (%55 vs. %63,2, p>0,05), noktüride (%73,03 vs. %77,02, p>0,05), urge inkontinans (%81,73, vs. %78 p>0,05), kaçırma epizodları ve günlük kullanılan ped sayısında (%70,97 vs. %60,83) düzelleme izlendi. Ürodinamik parametrelerdeki düzelleme; ilk his volümünde artış (%46,80 vs. %29,41, p>0,05), maksimum sistometrik kapasitede artış (%21,10 vs. %10,5, p>0,05) ve detrüsör kontraksiyonlarının kaybolması (%48,3 vs. %58,8, p>0,05) her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p<0,001). Her iki grupta da yaşam kalitesi ölçümlerinde düzelleme mevcuttu (p<0,001) ve grup I ve grup II'nin ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: Bu karşılaştırmalı çalışmada trospiyum klorür ve propiverin hidroklorürün her ikisinde detrüsör aşırı aktivitesinin tedavisinde etkin olduğu görülmüştür. Fakat antikolinergik ilaçlarda yan etkinin en az olması hedeflendiği için trospiyum klorür daha avantajlıdır.

Anahar kelimeler: Propiverin, Trospium, aşırı aktif mesane, ürodinami, detrüsör aşırı aktivitesi

ABSTRACT

Urodynamic and symptomatic comparison of propiverine and trospium treatment for detrusor overactivity

Objective: The aim of this study is to compare the effectiveness of trospium chloride and propiverine hydrochlorid on detrusor overactivity in the view of symptoms, urodynamic parameters and quality of life scores.

Materials and Methods: 63 women with urodynamicly proven detrusor overactivity included to the prospective randomised controlled study. Group I (n=29) were given propiverine hydrochlorid and Group II (n=34) were given trospium chloride. After 8 week-treatment participants were clinically and urodynamicly reevaluated. Outcomes of interest were patient perceived cure or improvement in symptoms, differences in number of incontinent episodes and number of voids in 24 hours, urodynamic measures of bladder function (volume at first sensation, maximum cystometric capacity, and presence of detrusor contractions) and side effects.

Results: At the end of the treatment no difference was noted in the aspects of symptomatic and urodynamic improvement but dryness of mouth (34% vs. 11,8%, p=0,031) was statistically significant in propiverine group (p<0,05). Improvement in frequency (40% vs. 43,18%, p>0,05), urgency (55% vs. 63,2%, p>0,05), nocturia (73,03% vs. 77,02%, p>0,05), urge incontinence (81,73%, vs. 78% p>0,05), episodes and number of ped usage per day (70,97% vs. 60,83%) decreased in group I and group II in a statistically significant manner (p<0,001). According to urodynamic parameters increase in volume at first sensation (46,80% vs. 29,41%, p>0,05), maximum cystometric capacity (21,10% vs. 10,5%, p>0,05) and disappearance of detrusor contractions (48,3% vs. 58,8%, p>0,05) were noted in both groups in a statistically significant manner (p<0,001). Improvement of quality of life scores in both groups (p<0,001) and no difference was found between group I and group II scores (p>0,05).

Conclusion: This comparative study suggests that both propiverine hydrochlorid and trospium chloride are effective in the treatment of detrusor overactivity but as the expectance from anticholinergic drugs is minimum side effects, so trospium chloride is more advantageous in this view.

Key words: Propiverine, trospium, overactive bladder, urodynamics, detrusor overactivity

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:158-164

GİRİŞ

Üriner inkontinans, International Continence Society (ICS) tarafından 'sosyal veya hijyenik bir problem

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Murat Ekin
Bakırköy Dr.Sadi Konuk EAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-532-515-6715

Elektronik posta adresi / E-mail address: muratekinmd@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 17 Ağustos 2010 / August 17, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 30 Kasım 2010 / November 30, 2010

haline gelen, objektif olarak gösterilebilen istem dışı idrar kaçırma şikayeti' olarak tanımlanmıştır (1). Üriner inkontinansı olan hastalarda ıslaklık hissi, enfeksiyona yatkınlık, sosyal izolasyon, depresyon ve buna bağlı olarak üretkenliğin kaybı, ailesel ve toplumsal hizmet kaybı ve seksüel yaşamın bozulması ile karşı karşıya kalınır. Bu durumu önlemek için hastaların birçok sosyal ve fizik aktivitelerini, hatta sıvı alımlarını bile kısıtladıkları bilinmektedir. Prevalansı çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre %9 ile 72 arasında değişse de en yaygın kabul edilen

%10-40'dır. Yaşla beraber görülme sıklığı giderek artar (2).

Üriner inkontinansın (Üİ) en yaygın tipleri stres ve urge inkontinanstır. Stres inkontinans (SÜİ) öksürme veya fiziksel aktivite gibi karın içi basıncını arttıran etkinliklerle uretradan idrar kaçıışı ile karakterizedir. Urge inkontinans veya aşırı aktif mesane sendromunda (AAMS) ise istem dışı mesane kontraksiyonları söz konusudur. AAMS 2002'de ICS tarafından 'semptomları açıklayabilecek patolojik ya da metabolik durumların yokluğunda, sıkışma inkontinansı ile birlikte veya sıkışma inkontinansı olmaksızın, genellikle sık idrara çıkma ve gece idrara çıkma ile birlikte olan sıkışma hissi' olarak tanımlanmıştır (1). Detrüsör insitabilitesi veya 2002'de ICS tarafından yapılan yeni adlandırma ile detrüsör aşırı aktivitesi ise aşırı aktif mesane sendromunun nedenlerinden biri olup dolmuş fazında istemsiz gelişen ve inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonları ve bunun sonucu gelişen üriner yakınmalarla karakterize klinik durumdur (1). AAMS klinik bir tanı iken detrüsör aşırı aktivitesi ürodinamik istemsiz detrüsör kontraksiyonlarının görülmesi ile konulabilen ürodinamik bir tanıdır. ICS'e göre cerrahi tedavi sadece gerçek stres inkontinansı olan hastalara uygulanmalı, ürodinamik detrüsör aşırı aktivitesi izlenen stres ve urge inkontinansın bir arada görüldüğü mikst inkontinans hastaları ameliyat edilmemelidir. Bunlar ve sadece urge inkontinans şikayeti olan hastalar için çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcut olsa da en yaygın kullanılanı medikal tedavidir.

Çalışmamızın amacı ürodinamik detrüsör aşırı aktivitesi saptanan hastalarda; şu an en sık kullanılan antiko-linerjiklerden; trospiyum klorür ile propiverin hidroklorürün etkinliklerinin ürodinami üzerine ve semptomatik olarak karşılaştırılması, yan etkilerinin hasta uyumu üzerine etkilerinin gösterilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde aşırı aktif mesane – üriner inkontinans ön tanısı ile başvuran hastalarda etik kurul onayı alınarak, prospektif randomize olarak planlandı. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Olgu sayısı yapılan power analizi sonucunda power:0,80, β :0,20 ve α :0,05 kullanılarak her iki grup için en az 25 olarak belirlendi. Hastaların ilk klinik muayenesinde semptomları kaydedilip, tam idrar tahlili ve idrar kültürü istendi. İdrar kültüründe üreme olmayan hastalar üroji-

nekoloji polikliniğine yönlendirilerek ayrıntılı anamnezleri alındı ve muayeneleri yapıldı, 2 günlük işeme günlüğü doldurmaları istendi. Endikasyon alan hastalar sulu lavman (Fleet enema) ile rektal temizlik sonrası invaziv ürodinamik incelemeye alındılar. MMS Solar ürodinami sistemi ile yapılan incelemede dolum fazında 15cm H₂O üzerinde olan ve hastada sıkışma şikayeti oluşturmuş detrüsör kontraksiyonları detrüsör aşırı aktivitesinin bulgusu olarak kabul edildi. Olguların sistoüretroskopik incelemelerinde taş, tümör veya organik kökenli lezyon tespit edilmedi. 75 yaş üzerinde olanlar, diyabet hastaları, nörolojik, kardiyak, renal, hepatik, hematolojik hastalıkları olanlar, 3.- 4. derece pelvik organ prolapsusu olanlar, rezidüel idrar volümü 200ml'nin, 24 saatlik toplam idrar volümü 3000ml'nin üzerinde bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya ürodinamik inceleme sonucu detrüsör aşırı aktivitesi tanısı konan 80 hasta dahil edildi. Randomizasyon amacı ile ilk tanı alan 40 hastaya farmakolojik tedavi olarak propiverin hidroklorür (Grup I), ikinci 40 hastaya trospiyum klorür (Grup II) verildi.

Çalışmaya katılan hastalara tedavileri önerilen başlangıç dozları ile reçete edildi: propiverin hidroklorür (HCl) günde 2 kez 15mg, trospiyum klorür (Cl) günde 2 kez 30 mg. 8 haftalık sonra tedavi etkinliklerinin ürodinamik ve semptomatik olarak karşılaştırılması ve yan etkilerinin hasta uyumu üzerine etkilerinin gösterilmesi amacı ile hastalar tekrar kliniğimize çağırıldı. Geri dönmeyen 13 hasta çalışma dışı kaldı. Verilen tedaviyi önerilen dozda ve sürede kullanmayan propiverin HCl grubunda 3, trospiyum Cl grubunda 1 hasta sadece hasta uyumunu değerlendirirken dahil edildi.

Subjektif değerlendirmede iyileşme kriteri olarak en az bir semptomda gerileme (şiddetli idrar yapma hissi, 24 saatlik miksiyon sayısı, noktüri, inkontinans sıklığı, günlük ped kullanımı) veya inkontinans yaşam kalitesi ölçeğinde skorun artması alınırken, objektif değerlendirmede ürodinamik detrüsör kontraksiyonlarının kaybolması, ilk idrar hissini gecikmesi ve maksimum mesane kapasitesindeki artış göz önünde bulunduruldu. Yaşam kalitesi ölçeklerinden I-QOL (incontinence quality of life questionnaire) kullanılıp 22 soru soruldu, 3 parametrede (limitleyici davranış, psikososyal durum ve sosyal utanma) iyileşme karşılaştırıldı. İlaçların yan etkileri olarak en sık görülen ağz kuruluğu, konstipasyon, dispepsi ve bulanık görme şikayetleri sorgulandı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test, grup içi karşılaştırmalarda ise Paired Samples test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test; grup içi değerlendirmelerde ise Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Grup içi niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Propiverin grubunda (Grup I) 29, trospiyum grubunda (Grup II) 34 olmak üzere 63 olgu değerlendirildi.

Olguların yaşları 22 ile 65 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $48,53 \pm 9,28$ olarak tespit edildi. Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$); Gravida, parite, menapoz durumu ve çocukluk çağında görülen enürezis noktüria, sıkışma ile sık idrara gitme semptomlarının görülme oranları da iki gruba göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası sık idrara gitme ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası sık idrara gitme ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Propiverin ile 24 saatlik miksiyon sayısında %40 iyileşme gözlenir iken trospiyum ile %43,18 iyileşme olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası sıkışma ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) ancak Grup I'de sıkışmada iyileşme %55 iken Grup II'de sıkışma'de iyileşme %63,27 olduğu görülmüştür. Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası sıkışma ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası Uİ ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Tablo 1: Grupların demografik özelliklere göre değerlendirmesi

	Grup I (n=29) Ort±SD (medyan)	Grup II (n=34) Ort±SD (medyan)	•p
Yaş	48,03±10,31	48,97±8,43	0,693
Gravida	3,86±1,35 (4,0)	4,02±1,33 (4,0)	#0,488
Parite	2,65±0,85 (2,0)	2,79±0,72 (3,0)	#0,441
	n (%)	n (%)	♦p
Menapoz	12 (%41,4)	18 (%52,9)	0,360
Enürezis, sıkışma, sık idrara gitme	9 (%31,0)	11 (%32,4)	0,911

• : student t test, # : Mann Whitney U test, ♦ : Ki kare test

Tablo 2: Semptomatik iyileşme ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi

	Grup I (n=29) Ort±SD (medyan)	Grup II (n=34) Ort±SD (medyan)	•p
TÖ Miksiyon sayısı	10,58±2,50	10,76±3,00	0,801
TS Miksiyon sayısı	6,31±1,94	6,08±1,40	0,602
Fark	4,27±1,57	4,67±2,42	
••p	0,001**	0,001	
TÖ Sıkışma	10,44±2,55	10,41±2,69	0,956
TS Sıkışma	4,68±1,85	3,82±1,86	0,070
Fark	5,75±2,82	6,58±2,92	
••p	0,001**	0,001**	
TÖ Noktüri	2,41±0,82 (2,0)	1,94±1,17 (2,0)	+ 0,094
TS Noktüri	0,65±0,55 (1,0)	0,44±0,56 (0)	+ 0,113
Fark	1,75±0,83	1,50±0,96	
••p	0,001**	0,001**	
TÖ Uİ	1,86±1,81 (2,0)	2,0±1,74 (2,0)	+ 0,736
TS Uİ	0,34±0,61 (0)	0,44±0,61 (0)	+ 0,428
Fark	1,55±1,40	1,55±1,35	
••p	0,001**	0,001**	
TÖ Ped sayısı	0,93±0,75 (1,0)	0,97±0,67 (1,0)	+ 0,701
TS Ped sayısı	0,27±0,45 (0)	0,38±0,49 (0)	+ 0,375
Fark	0,65±0,55	0,58±0,55	
••p	0,001**	0,001**	

• : student t test, •• : Paired samples t test, + : Mann Whitney U test,

•• : Wilcoxon Signed renk test, ** $p < 0,01$

Tablo 3: Ürodinamik ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi

	Grup I (n=29) Ort±SD	Grup II (n=34) Ort±SD	•p
TÖ İlk His	47,62±12,62	51,52±12,91	0,231
TS İlk His	69,55±16,14	66,94±18,03	0,535
Fark	-22,03±15,02	-15,41±15,14	
••p	0,001**	0,001	
TÖ Max SK	308,44±61,16	325,14±77,26	0,351
TS Max SK	373,79±65,32	358,69±69,76	0,376
Fark	-65,34±40,57	-33,38±27,43	
••p	0,001**	0,001**	
TÖ Detrüsör kont. n(%)	29 (%100)	34 (%100)	-
TS Detrüsör kont. n(%)	15 (%51,7)	14 (%41,2)	+ 0,402
Fark	14 (%48,3)	20 (%58,8)	

• : student t test, •• : Paired samples t test, + : Ki kare test, ** $p < 0,01$

Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası Üİ ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Propiverin grubunda inkontinans sıklığında azalma %81,73, trospiyum grubunda %78'dir . Tedavi öncesi ve sonrası ped sayısı ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası ped sayısı ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Günlük ped kullanımında azalma propiverinde %70,97, trospiyumda %60,83'dür (Tablo2).

Urodinamik olarak iki grup karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve sonrası ilk his ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası ilk his ölçümlerinde görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Propiverin verilen hastaların ürodinamisinde ilk his volümünde %46,80 artış saptanırken, trospiyum kullanan hastalarda %29,41 artış olduğu tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası maksimum sistometrik kapasite ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası maksimum sistometrik kapasite ölçümlerinde görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Propiverin ile %21,10 artış görülür iken trospiyum ile %10,5 artış izlenmiştir. Tedavi öncesinde detrusor kontraksiyon başlangıçta her iki grupta olguların tümünde görülmekteydi. Tedavi sonrasında Grup I olguların %51,7 oranında; Grup II olgularda ise %41,2 oranında olup gruplara göre anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo3).

Her iki grup için yan etkiler karşılaştırıldığında ağız kuruluğu oranları Grup I olgularda Grup II'ye göre anlamlı düzeyde yüksek oranda görülmektedir ($p<0,05$).

Bulanık görme, konstipasyon, dispepsi, ve hasta uyumu oranları ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tedavi öncesi ve sonrası limitleyen davranış, psikososyal durum ve sosyal utanma ölçümleri, gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası limitleyen davranış, psikososyal durum ve sosyal utanma ölçümlerinde görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$). Propiverin alan hastaların yaşam kalitesi ölçeğinde %65,84 artış, trospiyum alanlarda %64,79 artış olduğu bulundu (Tablo 5).

Tablo 4: Yan etkilerin gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup I (n=29) n (%)	Grup II (n=34) n (%)	·p
Ağız kuruluğu	10 (%34,5)	4 (%11,8)	0,031*
Bulanık görme	2 (%6,9)	0	0,208
Konstipasyon	6 (%20,7)	2 (%5,9)	0,129
Dispepsi	2 (%6,9)	1 (%2,9)	0,590
Hasta uyumu	3 (%10,3)	1 (%2,9)	0,326

· : Ki kare test, * $p<0,05$

Tablo 5: Yaşam kalitesi ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup I (n=29) Ort±SD (medyan)	Grup II (n=34) Ort±SD (medyan)	·p
TÖ Limitleyen davranış	14,37±3,83	14,91±3,25	0,553
TS Limitleyen davranış	24,41±5,71	26,38±4,78	0,142
Fark	-10,03±5,26	-11,47±4,72	
··p	0,001**	0,001	
TÖ Psikososyal durum	19,65±3,16	19,58±3,26	0,935
TS Psikososyal durum	31,24±4,51	30,55±4,43	0,548
Fark	-11,58±3,70	-10,97±5,12	
··p	0,001**	0,001**	
TÖ Sosyal utanma	11,62±3,13	12,35±2,88	0,338
TS Sosyal utanma	20,06±2,40	20,26±2,83	0,771
Fark	-8,44±2,22	-7,91±2,96	
··p	0,001**	0,001**	

· : student t test, ·· : Paired samples t test, ** $p<0,01$

TARTIŞMA

Üriner inkontinans toplumun ortalama %10-40'ını etkileyen yaşla birlikte prevalansı artan, sosyal veya hijyenik bir problem haline gelen ve objektif olarak gösterilebilen istem dışı idrar kaçırma şikayetidir (1). Ancak alt üriner sistem semptomları üriner inkontinansla sınırlı değildir. Herhangi bir patolojik veya metabolik nedenin ortaya konulmadığı başta sıkışma hissi olmak üzere sık idrara çıkma, gece idrara çıkma ve sıkışma inkontinansının birlikte görülebildiği semptomlar topluluğu aşırı aktif mesane sendromu olarak tanımlanır (1). AAMS nedenlerinden biri olan detrusor aşırı aktivitesi ise ürodinamik bir bulgu olup sistometride istemsiz detrusor kontraksiyonunu tanımlar ancak AAMS olanlarda %50 normal sistometrik bulgular saptanır.

AAMS ve DAA'nin patofizyolojisinde yaş, primer faktörlerden biridir. Milsom ve Özerdoğan çalışma sonuçları da bunu desteklemektedir (3,4). 24-65 yaş arasındaki hastaların dahil edildiği çalışmamızda, her iki grupta yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktur. Doğumla ilgili olan faktörler; daha çok pelvik relaksasyon ve SÜİ'a neden olmaktadır. Çocukluk döneminde enüresis noktü-

ria, sık idrara gitme ve sıkışma semptomlarının bulunması, ileri yaşta gelişecek AAM için risk faktörü olduğu düşünülmekte ise de literatürde bu konu üzerinde yapılmış çok fazla araştırma bulunmamaktadır. Fitzgerald ve arkadaşları yaptığı 40-69 yaşları arasında 2109 kadını kapsayan toplum bazlı kohort çalışmada çocukluk döneminde sık idrara gitme problemi olanlar ileri yaşlarda sıkışma olma olasılığını, çocuklukta noktüri yaşayanlar ileri yaşlarda noktüri şikayetinin olma olasılığını, inkontinans ve enüresis noktüria olanların, daha sonra urge inkontinans gelişme olasılığını daha yüksek bulmuşlardır (5). Çalışmamızda çocukluk çağıında sık idrara gitme, sıkışma veya enüresis noktüria şikayeti olan hastaların dağılımında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken topluma göre sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

AAMS olan veya DAA'i saptanan hastalarda tedavi yaklaşımı aynıdır: birinci basamak olarak yaşam stili-nin değiştirilmesi ve konservatif tedavilerin denenmesi, başarısız olduğu durumlarda farmakoterapiye geçilmesi önerilmektedir (6). Cochrane kütüphanesi derlemesinde mesane eğitimi; yan etkisinin olmaması ve farmakoterapi kadar etkin olması nedeniyle AAM semptomları için tavsiye edilebileceği söylenmiştir (7). AAM ve DAA'de en sık kullanılan tedavi yöntemi antikolinergiklerdir. Bunlardan günümüzde oksibutinin, tolterodin ve trospiyum en sık tercih edilen ilaçlardır.

Çalışmamızda farmakoterapötik olarak seçtiğimiz ve ülkemizde de sık kullanılan trospiyum klorür (Cl) ve propiverin hidroklorürün (HCl) literatürde çok sayıda plasebo kontrollü çalışmaları mevcuttur ancak birbirleri ile karşılaştırmalı çalışması şu ana kadar yapılmamıştır. Trospiyum Cl Avrupa'da 20 yıldır kullanılan bir ilaç olmasına rağmen ABD'de kullanımı için 2004 ve 2006 yıllarında yayınlanan iki faz III çalışması sonrasında 2006 yılında lisans almıştır (8,9). Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda aşırı aktif mesane semptomları olan hastalara ürodinami yapılarak detrüsör aşırı aktivitesi olanlara tedavi verilmiş ve tedavi sonrası ürodinamik parametreleri karşılaştırmak amacı ile ürodinami tekrarı yapılmıştır. Çalışmamızda da hastaların semptomları ile birlikte ürodinamik parametrelerinin karşılaştırmasını yaparak hem subjektif hem de objektif değerlendirme yapıldı.

Literatürde Trospiyum Cl ile yapılan 20'nin üzerinde klinik çalışma mevcuttur ancak bunlardan 9'u ön plana çıkmaktadır. Çalışmalarda kullanım süreleri farklı olmasına rağmen genellikle kullanım dozu günde 2 kez 20 mg'dir. Ancak ülkemizde 15 mg ve 30 mg'lık iki formu

olduğu için önerilen etkin doz ve hasta uyumunu göz önüne alarak günde 2 kez 30mg kullanımını uygun gördük. Madersbacher ve arkadaşları tarafından nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi olan 80 hastaya terapötik cevaba göre doz ayarlaması yaptıkları çalışmada, 45mg trospiyum Cl'ün standart doz olarak kullanılabilceğini, doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermişlerdir (10).

Halaska ve arkadaşlarının trospiyum ile oksibutinin'i karşılaştırdıkları çok merkezli çift-kör kontrollü çalışmada detrüsör instabilitesi gösterilen 358 hasta tedavi verildikten 1 yıl sonra değerlendirilmiştir (11). Trospiyum Cl günde 2 kez 20 mg, oksibutinin günde 2 kez 5 mg kullanılan hastalar arasında semptomatik ve ürodinamik parametreler açısından fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da sıkışma, sık idrara gitme, noktüri ve urge inkontinans azalma olurken, maksimum sistometrik kapasite de artış gözlenmiştir. Yan etkiler açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Junemann ve arkadaşları tolterodine ile karşılaştırdıkları 234 hastanın dahil edildiği çok merkezli çift-kör plasebo kontrollü çalışmada trospiyum Cl 20 mg günde 2 doz ile tolterodine 2 mg günde 2 doz kullanımı sonrasında her iki grupta da sık idrara gitmede azalma tespit edilmiştir (12).

AAM; plaseboya yanıtı yüksek olması nedeni ile ilaç karşılaştırmalarının plasebo kontrollü olması diğer hastalıklara göre daha önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda plasebo kullanılmaması çalışmamızın zayıf noktalarından biridir.

Alloussi ve arkadaşları, 309 hasta ile yaptığı plasebo kontrollü randomize çift-kör çok merkezli çalışmada 3 hafta trospiyum Cl 20 mg günde 2 kez kullanımı sonrasında semptomatik iyileşme (%59 vs %23, plasebo), maksimum sistometrik kapasitede artış (207ml'den 286ml'ye yükselme) ve ilk istemsiz kontraksiyondaki volüm (100ml) artışını plaseboya göre anlamlı bulmuşlardır (13). Aynı çalışma Cardozo ve arkadaşları tarafından tekrarlanıp, plasebo kontrollü randomize çift-kör çok merkezli 208 hasta ile 3 hafta trospiyum Cl günde 2 kez 20 mg kullanımı sonrasında semptomatik iyileşme plaseboya göre 3 kat daha fazla olup, ilk istemsiz kontraksiyondaki volüm ve maksimum sistometrik kapasitede artış anlamlı bulunmuş, yan etkiler her iki grupta da benzer bulunmuştur (14).

Genel olarak antikolinergik tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde 4 hafta beklenilmesi gerektiği savunulsa da bu trospiyum klorür için geçerli değildir.

Sand ve arkadaşları, trospiyum Cl'ün sık idrara gitme üzerine etkisinin 3. günde plasebodan ayrılmaya başlayıp, ilk 7 günlük tedavide urge inkontinans sıklığında da belirgin azalma olduğunu kaydetmişlerdir (15). Rudy ve arkadaşları, plasebo kontrollü çalışmalarında trospiyum Cl'ün sıkışma şiddetinde 3. günde, sık idrara gitmede 5. günde anlamlı olarak azalma olduğunu göstermişlerdir (8).

ABD'de Rudy ve Zinner tarafından yapılan iki faz III çalışmalarda ICS'nin 2002'de yaptığı tanıma göre AAMS olan hastalara ürodinami yapılmadan 12 hafta süre ile trospiyum Cl 20 mg günde 2 kez verilmiştir (8,9). Toplam 1157 hastanın dahil olduğu çok merkezli plasebo kontrollü çalışmalara urge veya urge ağırlıklı miks inkontinansı olan, haftada en az 7 kez inkontinans yaşayan, minimum işeme sıklığı haftada 70 olanlar alınmıştır. Karşılaştırılan parametreler; sık idrara gitme, urge inkontinans sıklığı, işeme volümü, Indevus Sıkışma Severity Scale (IUSS) olup hepsini Overactive Bladder Symptom Composite Score (OAB-SCS) adı altında değerlendirilmiştir. Indevus Sıkışma Severity Scale (IUSS) AAM'nin temel semptomu olan sıkışma'nin sıklığından çok şiddetinin önemini ortaya koymak amacı ile 4 puanlı ölçeklendirme oluşturulup valide edilmiştir. Her iki çalışmanın sonucunda tüm parametrelerde anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir. Ortalama bazal OAB-SCS 36 kabul edilen çalışmada trospiyum Cl ile plasebo karşılaştırıldığında hafif AAM olan hastalarda 5 ve 1, orta AAM'de 10 ve 5, ağır AAM'de 13 ve 9 olarak sonuçlar elde edilmiştir. Zinner ayrıca IIQ skalsını kullanarak yaşam kalitesini sorguladığında trospiyum Cl ile tedavi sonrası plaseboya göre belirgin iyileşme olduğunu göstermiştir (9). Yan etkiler açısından karşılaştırıldığında ağız kuruluğu (%20,1 vs %5,8) ve konstipasyon (%9,6 vs %4,6) dışında plasebo ile aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni trospiyum Cl'ün kuarterner amin bileşiği olup, düşük lipofilik özellik göstermesi ve teorik olarak kan-beyin bariyerini geçememesidir. Böylece diğer antikolinergik ilaçların neden olduğu uyku bozukluğu, halüsünasyon, konfüzyon ve hafıza değişiklikleri trospiyumda görülmez. Trospiyumun bu özelliğini göz önünde bulundurarak yaptığımız çalışmada en sık görülen yan etkilerden ağız kuruluğu, konstipasyon ve dispepsi sorgulanmıştır.

Propiverin HCl ile yapılan 9 adet randomize kontrollü çalışma mevcut olup çalışmaların büyük bir kısmı 2004 yılından sonra yapılmıştır (16). Yapılan çalışmaların hiçbirinde ürodinami kullanılmamış sadece semptomatik iyileşme parametreleri karşılaştırılmıştır.

AAMS olan 988 hastanın değerlendirildiği Junemann ve arkadaşlarına ait plasebo kontrollü, randomize, çift-kör çalışmada propiverin HCl IR 15 mg günde 2 kez ile propiverin HCl ER 30 mg tek doz formülasyonları verilerek 5 hafta sonra subjektif iyileşme karşılaştırılmıştır (12). Her iki formülasyon ile plasebo karşılaştırıldığında semptomlarda ve King's Health Questionnaire ile değerlendirilen yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme saptanmıştır. Ülkemizde propiverin HCl'ün sadece 15mg kullanım şekli olması nedeni ile çalışmamızda 15mg günde 2 kez şeklinde hastalara reçete edilmiştir.

Literatürde propiverini bugüne kadar; oksibutinin, tolterodine ve solifenasin ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. 2007 yılında yayınlanan Yamaguchi ve arkadaşları tarafından 1593 hasta üzerinde yapılan, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör, çok merkezli, faz III çalışmada, solifenasinin 5 mg ve 10 mg günlük dozları ile propiverin günde 2 kez 20 mg semptomatik ve yaşam kalitesi ölçeklerinde iyileşme açısından karşılaştırılmıştır (17). Solifenasinin her iki dozu ile propiverin arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken plasebo ile her iki ilaç karşılaştırıldığında iyileşme oranları anlamlı bulunmuştur.

Tedavilerin etkinliğinin incelenmesi amacıyla sadece semptomlardaki değişimin ölçülmesi yeterli değildir, tedavilerin hayat kalitesi üzerindeki değişimleri de incelenmelidir. ICS standardizasyon komitesinin önerisi; üriner inkontinans, kadınların hayat kalitelerini etkileyen bir durum olmasından dolayı inkontinans tedavilerinin etkinliğinin incelenmesinde güvenilir ve sensitif hayat kalitesi anketi kullanılmalıdır. Tek bir anket altın standart olarak kabul edilinceye kadar, inkontinans tedavilerinin etkinlik analizinde, hayat kalitesi ölçüsü olarak ilk tercih olarak IIQ veya I-QOL ve/veya UDI kullanımı tavsiye edilmektedir (18). Sonuçların değerlendirilmesinde tedavinin öncesi ve sonrasında aynı ölçüm yöntemleri kullanılmalıdır ve subjektif ve objektif ölçütlerin her ikisini de içermelidir. Çalışmamızın sonuçları subjektif (semptoma özgü ve I-QOL anketi) ve objektif (ürodinamik parametreler) kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir. Detrüsör aşırı aktivitesinin semptomlarında (sık idrara gitme, sıkışma, urge inkontinans ve noktüri) iyileşme, her iki grupta anlamlı olmasına rağmen, birbirleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ancak sıkışma semptomunda iyileşme trospiyum klorürde diğer semptomlara göre daha fazladır. Ürodinamik parametrelerden ilk idrar hissindeki volüm ve maksimum sistometrik kapasitedeki artış her iki grupta da belirgin olarak artmıştır ancak birbirleri ara-

sında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. İlaç yan etkileri açısından propiverinde ağız kuruluğu anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş olup karşılaştırılan diğer yan etkilerde; konstipasyon, dispepsi ve bulanık görme de anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hasta sayısının az olmakla beraber literatürde propiverinin ürodinamik parametrelerle karşılaştırılmaması ve trospiyum Cl ile propiverin HCl'ü karşılaştıran başka bir çalışmanın bulunmaması çalışmamızın gücünü arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178.
2. Hunksaar S, Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 301-319.
3. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760-766.
4. Ozerdoğan N, Beji NK, Yalçın O. Urinary incontinence: its prevalence, risk factors and effects on the quality of life of women living in a region of Turkey. *Gynecol and Obstet Invest* 2004; 58: 145-150.
5. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol* 2006; 175: 989-993.
6. Sampselle CM, Wyman JF, Thomas KK, et al. Continence for women: evaluation of AWHONN's third research utilization project. *Association of Women's Health Obstetric and Neonatal Nurses. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29: 9-17.
7. Hay-Smith EJ, Bo K, Berghmans LC, Hendriks HJ, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD001407.
8. Rudy D, Cline K, Harris R, Goldberg K, Dmochowski R. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006; 67: 275-280.
9. Zinner N, Gittelman M, Harris R, et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004; 171: 2311-2315.
10. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2009; 103: 776-781.
11. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20: 392-399.
12. Junemann KP, Al-Shukri S. Tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge syndrome: a double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 488-490.
13. Alloussi S, Laval KU, Eckert R, et al. Trospium chloride in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res* 1998; 1: 439-451.
14. Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000; 85: 659-664.
15. Sand P, Dmochowski R. Trospium chloride improves the symptoms of overactive bladder within one week. Presented at the International Continence Society Meeting. Florence, Italy, 2003. Abstract P.370.
16. Nygaard IE, Kreder KJ. Pharmacologic therapy of lower urinary tract dysfunction. *Clin Obstet and Gynecol* 2004; 47: 83-92.
17. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Randomized, double-blind, placebo-and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 579-587.
18. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, et al. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Continence Program in Women (CPW) Research Group. Qual Life Res* 1994; 3: 291-306.