

## Üriner İnkontinans Medikal Tedavisi

**Mehmet Sühha Bostancı, Selçuk Özden, Orhan Ünal  
Arif Serhan Cevrioğlu, Nermin Akdemir**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



Corr. Author:  
**Mehmet Sühha Bostancı,  
Selçuk Özden,  
Orhan Ünal,  
Arif Serhan Cevrioğlu,  
Nermin Akdemir,**  
Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

### Özet

Üriner inkontinans istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır. Her yaş grubundan kadını etkileyebilen bu durum hastanın günlük yaşamında ciddi sıkıntılar meydana getirmektedir. Üriner inkontinans, stres üriner inkontinans, urge üriner inkontinans, miks üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane olmak üzere alt gruplara ayrılır. Üriner inkontinans insidansı yaşla birlikte artar ve stres üriner inkontinans genç kadınlarda daha sık görülür. Bu çalışma bu konuda son uluslararası literatür verileri karşılaştırılarak yapılmıştır. Bu yazının amacı üriner inkontinans medikal tedavisi hakkında genel bir bakış vermektir.

### Abstract

Urinary incontinence is defined as involuntary leakage of urine. This situation may effect all age groups women and constitute serious problems that may affect the patient's daily life. Urinary incontinence is divided into sub-groups, including stress urinary incontinence, urge urinary incontinence, mixed urinary incontinence and overactive bladder. The incidence of urinary incontinence increases with age and while stress urinary incontinence is more common in younger women. The study was conducted by comparing the data of the recent international literature on this topic. The purpose of this paper is to give an overview on the pharmacotherapy of urinary incontinence

## Giriş

Üriner inkontinans (Üİ), Uluslararası Kontinans Derneği (UKD) tarafından herhangi bir şekilde meydana gelen idrar kaçırma şikayeti olarak tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Bu durum alt üriner sistemde meydana gelen fonksiyon bozuklukları sonucunda oluşabileceği gibi, başka hastalıklar sonucunda da meydana gelebilir. Üİ, stres üriner inkontinans (SÜİ), urge üriner inkontinans (UÜİ), miks üriner inkontinans (MÜİ) ve aşırı aktif mesane (AAM) olmak üzere alt gruplara ayrılır. Kadınlarda sosyal hayatı ciddi şekilde etkileyen Üİ insidansı yaş ile beraber artış göstermektedir<sup>2</sup>. Üİ için risk faktörleri; yaş, gebelik, parite, obstetrik nedenler, menapoz, histerektomi, obesite, sigara, aile öyküsü, diyet, ve genetik nedenler olarak belirtilebilir<sup>3</sup>. Üİ değerlendirmesinde yapılan en kapsamlı çalışmalardan olan Norveç merkezli EPINCONT çalışmasına göre SÜİ en sık görülen Üİ şekli olup, olguların % 50 'sinde fazlasında tek başına gözlenmektedir<sup>2</sup>. Bu çalışmada sadece UÜİ gözlenen olgular % 11 ve sadece MÜİ gözlenen olgular ise % 36 oranında bulunmuştur. AAM tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada yıllık insidans % 4-6 olarak bulunmuştur<sup>4</sup>. Leicestershire MRC kontinans çalışması 40 yaş ve üstü kadınlarda AAM prevalansını % 21,4 olarak bulmuştur<sup>5</sup>. Yapılan çalışmalar sonucunda SÜİ insidansının 50 yaşından sonra azalmaya başladığını gösterirken, UÜİ ve MÜİ insidansının 60 yaşından sonra artmaya başladığını ortaya koymaktadır<sup>6</sup>. Bu makalenin amacı kadınlarda görülen Üİ için kullanılan medikal tedavi ajanlarının güncel durumunu değerlendirmektir.

## Aşırı Aktif Mesane ve Urge Üriner İnkontinans Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Aşırı aktif mesane, genellikle sık idrara çıkma ve noktüri ile birlikte görülen velveya UÜİ ile beraber gözlenen kompleks idrara çıkma hissi olarak tanımlanır. AAM semptomları mesanenin dolmuş fazında detrusor kasın istemsiz kontraksiyonu sonucunda meydana gelir. UÜİ ise idrara çıkma hissi ile beraber meydana gelen istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır. AAM/UÜİ tedavisinde kullanılan ilaçlar; antimuskarinik ilaçlar, membran kanallarına (kalsiyum ve potasyum) etki edenler, miks etkililer, alfa adrenoreseptör antagonistleri, beta adrenoreseptör agonistleri, COX inhibitörleri, toksinler olarak sıralanabilir.

## Antimuskarinik İlaçlar

Yapılan geniş ölçekli meta-analizler sonucunda antimuskarinik etkili ilaçların AAM ve UÜİ üzerinde anlamlı klinik etkileri olduğu görülmüştür<sup>7,8</sup>. Bununla beraber antimuskarinik ilaçların hiçbirisi ideal ilk basamak seçeneğini oluşturmadığı gibi birbirleri üzerlerinde kesin üstünlükleri bulunmamaktadır<sup>3</sup>. Bu ilaçlar için kontraendikasyonları kontrolsüz dar açılı glokom, ciddi kardiyak aritmileri üriner retansiyon, gastrik retansiyon, myasthenia gravis, ciddi renal ve hepatik hastalık, kazanılmış kognitif bozukluk ve demans (Alzheimer) oluşturur<sup>9</sup>.

## Solifenasin

Solifenasin mesane selektif antimuskarinik bir tersiyer amin ajandır. Mesane üzerinde M3 reseptörlerine M2 reseptörlerine göre daha spesifik etki eder. Aynı zamanda düz kas M3 reseptörleri üzerinde etkinliği tükrük bezi M3 reseptörlerine göre daha üstündür. Solifenasin için uygun başlangıç dozu 5 mg / gün iken daha iyi etkinlik için doz 10 mg/ gün seviyesine çıkarılabilir<sup>10</sup>. Fakat doz artışı ile beraber ağız kuruluğu oluşma riskinin artacağı da unutulmamalıdır. Solifenasin 5 mg ve 10 mg dozu kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı ve 863 hastanın dahil edildiği SUNRISE çalışması sonucunda her iki doz rejiminin de plaseboya göre hastalarda urge semptomlarını azalttığı gösterilmiştir<sup>11</sup>. On iki ay izlemi kapsayan ve 1637 hastanın dahil edildiği bir çalışmada Solifenasin 24 saatlik sürece miksiyon sayısını % 22.1 oranında azaltmıştır<sup>12</sup>. Miksiyon öncesi uyarılma süresinin değerlendirildiği bir çalışmada, miksiyon öncesi uyarılma süresi plasebo grubunda 12 saniye olarak gözlenirken Solifenasin grubunda 31,5 saniye olarak bulunmuştur<sup>13</sup>.

## Tolterodin

Tolterodin tersiyer amin kompatatif muskarinik reseptör antagonistidir<sup>14</sup>. Muskarinik reseptör subtipleri arasında spesifik etkinliği olmadığından dolayı tükrük bezleri üzerine de etkinliği bulunmaktadır<sup>15</sup>. Tolterodin karaciğerde metabolizmaya uğrayarak aynı farmakokinetik profile sahip 5-hidroksimetil türevine dönüşür<sup>16</sup>. Tolterodin için başlangıç dozu günde iki kez 2 mg iken 1, 2 ve 4 mg dozların etkinlikleri benzer olarak gösterilmiştir<sup>17</sup>. Bununla beraber 2 ve 4 mg doz kullanımında 2 ila 12 haftalar arasında ağız kuruluğu riski daha fazla gözlenmiştir<sup>17</sup>. Tolterodin ile oksibutinine karşılaştırıldığı 1120 hastayı kapsayan bir çalışmada her iki preparat da inkontinans

epizodlarını azaltırken, tolterodin grubunda daha az yan etki, doz azaltma isteği ve ilacı bırakma oranı gözlenmiştir<sup>18</sup>. Tolterodin preparatlarının anında salınım (AS) ve uzun salınım (US) olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Tolterodin AS, US ve plasebo preparatlarının karşılaştırıldığı ve 1235 hastanın dahil edildiği bir çalışmada her iki formülasyonun da benzer etkinlikte olduğu gösterilmiş olup hastaların tolterodin US formuna olan tolerasyonunun daha iyi olduğu gösterilmiştir<sup>19</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 71 merkezin dahil edildiği OPERA çalışmasında Tolterodin US ve Oksibutin US inkontinasin engellenmesinde benzer etkinlikte bulunmuştur<sup>20</sup>. Bununla beraber Oksibutin US işeme sıklığını azaltmada Tolterodin US ' dan daha etkin bulunmuştur<sup>20</sup>.

### Trospiyum

Trospiyum beyin kan bariyerini geçebilen kuaterner amin bileşiğidir. Bu molekül non selektif muskarinik reseptör antagonistidir. Trospiyum detrusor düz kas reseptörleri yanı sıra gangliyonlardaki reseptörleri de bloke eder<sup>14</sup>. Kan beyin bariyerini geçmesi nedeniyle az da olsa kognitif yan etkileri de bulunmaktadır. En sık gözlenen yan etkisi diğer preparatlara benzer şekilde ağız kuruluğu olmakla beraber daha az oranda konstipasyon da gözlenir. Trospiyum preparatlarının da AS ve US olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Bununla beraber hepatik geçiş etkisi az olduğundan hepatik komorbiditesi olan hastalarda kullanımı uygun olabilir<sup>21</sup>. Oksibutin ile trospiyumu karşılaştıran çalışmalar bu molekülün etkinliğinin daha fazla olduğunu göstermiştir<sup>21,22</sup>

### Dariferasin

Darifenasin yüksek M3 reseptör selektivitesi olan tersiyer amin antagonist bir preparattır. M3 reseptör afinitesi M1 reseptörlere göre 5 kat daha fazladır<sup>23</sup>. Dariferasin etkinliğini değerlendirmek üzere 561 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 12 hafta sonunda 7.5 mg ve 15 mg ilaç kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında hızlı etkinlik gösterdiği, işeme sıklığının azalttığı, mesane kapasitesinde artışa yol açtığı, urgensi şiddetini azalttığı gösterilmiştir<sup>24</sup>. Darifenasin iyi tolere edilen bir ilaç olup, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi yan etkileri plasebo ile kıyaslanabilecek düzeylerde bulunmuştur<sup>25</sup>. Dariferasin 7.5 mg ve 15 mg dozlarının 12 hafta boyunca kullanımının karşılaştırıldığı 1059 hastayı içeren bir çalışmada doza bağlı olarak haftalık inkontinans epizodlarında belirgin azalma

izlenmiştir<sup>26</sup>.

### Fesoterodin

Fesoterodin 3,3-difenilpropil-amin türevi olup oral alımı sonrasında aktif metaboliti olan 5-hidroksimetil tolterodin (5-HMT) 'a dönüşür. 5-HMT aynı zamanda tolterodinin de aktif metabolitidir. Ginsber ve ark. yaptığı derlemede fesoterodinin urgensi, sık idrara çıkma ve idrar kaçırma epizodlarını azaltmada tolterodine göre daha başarılı olduğunu bulunmuştur<sup>27</sup>. Bununla beraber fesoterodin kullanımında daha fazla yan etki izlenmiş ve buna bağlı olarak daha fazla ilaç bırakan olgu gözlenmiştir<sup>27</sup>. Fesoterodin için başlangıç dozu 4 mg/gün olup doz maksimum doz 8 mg/gün olacak şekilde arttırılabilir<sup>27</sup>. Yüz elli merkezi kapsayan ve 1135 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, fesoterodin 4 mg/gün ve 8 mg/gün uygulaması tolterodin US 4 mg/gün karşılaştırılmıştır<sup>28</sup>. Fesoterodin için her iki doz kullanımının da tolterodin US kullanımına göre günlük idrara çıkma sıklığını, urge inkontinans epizodlarını anlamlı düzeyde azaltmada daha etkin olduğu gösterilmiştir<sup>28</sup>. Ağız kuruluğu en sık görülen yan etki olarak belirtilmiş olup, fesoterodin 4 mg/gün, 8 mg/gün tolterodin US 4 mg/gün gruplarında sırasıyla % 22 , % 34 ve % 17 olarak bulunmuştur<sup>28</sup>. Son olarak 2012 yılında yayınlanan Cochrane analizinde fesoterodin kullanımının, urge epizodları, sık idrara çıkma ve idrar kaçırma sıklığı açısından tolterodine göre üstün olduğu belirtilmiştir<sup>29</sup>.

### Atropin sülfat

Sistemik yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (DAA) olan hastalarda atropin sülfatın intravesikal uygulamasının sistemik yan etkiler ile karşılaşılmadan tedavide etkin olduğu gösterilmiştir<sup>30</sup>.

### Propantheline Bromide

Non selektif düşük biyoyararlanımı olan antimuskarinik etkisi bulunan tersiyer amin bileşenidir. Etkinliği kontrollü klinik çalışmalar ile henüz gösterilmemiştir. Bununla beraber hasta için kişiselleştirilecek dozlar ayarlanarak kullanımında klinik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir<sup>31</sup>.

## MİKST ETKİLİ İLAÇLAR

### Oksibutin

Oksibutin kapsamlı bir ilk geçiş ile aktif metaboliti N-desmetil

oksibutinine metabolize olan tersiyer amindir. Bu bileşenin non selektif antimuskarinik, direkt kas gevşetici (antispazmolitik), antihistaminik ve lokal anestetik etkileri mevcuttur<sup>32</sup>. Oksibutin preparatlarının AS, US ve transdermal (jel ve patch) olmak üzere üç türü bulunmaktadır. Uzun salınlı formu daha düşük maksimum plasma konsantrasyonu sağlaması ve günde tek kullanım avantajı açısından AS preparatına göre avantaj sağlamaktadır. Uzun salınlı formülasyonu dozu 2.5 ila 5 mg b.i.d ile maksimum doz 5 mg günde 4 doz olacak şekilde ve AS formülasyonu için 2.5 – 5 mg t.i.d olacak şekilde kullanım dozları değişebilmektedir<sup>33</sup>. Antimuskarinik yan etkilere intoleransı olan hastalarda lokal oksibutin transdermal patch ve jel formülasyonu kullanılabilir<sup>34</sup>. Transdermal oksibutin patch ile tolterodin US kullanımının karşılaştırıldığı 361 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada her iki ajanında üriner inkontinans epizodlarını azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir<sup>35</sup>. Bununla beraber patch uygulanan grupta en sık gözlenen yan etki % 14 ile uygulama bölgesinde meydana gelen kaşıntı şikayeti<sup>35</sup>. Ağız kuruluğu tolterodin grubunda % 7.1 oranında görülürken, oksibutin patch grubunda % 4.1 olarak bulunmuştur<sup>35</sup>. Çok merkezli 789 hastanın dahil edildiği bir çalışmada transdermal oksibutin jel kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında urge inkontinans epizodlarını, işeme sıklığını azalttığı gözlenmiştir<sup>36</sup>. Oksibutin jel kullanılan grupta ağız kuruluğu % 6.9 ve uygulama bölgesinde deri reaksiyonu % 5.4 oranında gözlemlenmiştir<sup>36</sup>.

### Propiverin

Propiverin benzilik asid türevi olup, antimuskarinik ve Ca<sup>2+</sup> kanal antagonisti etkisine sahiptir. Propiverin standart dozu 15 mg b.i.d olup gerekli hallerde 15 mg t.i.d dozuna kadar yükseltilebilir<sup>37</sup>. Propiverin için ayrıca pediatrik hastalarda idiyopatik DAA veya nörojenik DAA tanılarında 0.8 mg/kg/gün dozunda kullanım endikasyonu bulunmaktadır<sup>37</sup>.

### ALFA ADRENERJİK ANTAGONİSTLER

Bu ajanlar üretral sfinkter tonusunu artırarak etkinlik gösterirler. Bununla beraber alfa adrenerjik ajanların etkin olduğunu gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Plasebo ile tamsulosin etkinliğinin karşılaştırıldığı 364 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada bu ajanın etkinliği gösterilememiştir<sup>38</sup>.

### BETA ADRENOSEPTÖR AGONİSTLERİ

Mirabegron beta<sub>3</sub> adrenoseptör agonistidir. Bu ajan detrusor düz kasını gevşetir ve mesane kapasitesini artırır<sup>39</sup>. Mirabegron kognitif bozukluğu olan yaşlı hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabilir<sup>40</sup>. Caremel ve ark. antikolinergik etkili ilaçlara zayıf yanıt veren veya yanıt vermeyen hastalarda mirabegron tedavisinin ikinci basamak tedavi seçeneği olabileceğini bildirmiştir<sup>40</sup>. Nitti ve ark. 1329 hasta üzerinde mirabegron 50 mg/gün, 100 mg/gün ve plasebo tedavisinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada mirabegron tedavisinin her iki doz kullanımında da istatistiksel olarak anlamlı etkinliğe olduğunu göstermişlerdir<sup>41</sup>. Chapple ve ark. mirabegron 50 mg/gün, 100 mg/gün ve tolterodin kullanımının 12 ay boyunca karşılaştırıldığı çalışmaları sonucunda her üç grupta da AAM tedavisinde etkin olduğunu göstermişlerdir<sup>42</sup>.

### NÖROTOSİNLER

Botulinum toksin (Botox®) Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksindir. Mesaneye Botox® enjeksiyonu detrusor relaksasyonuna neden olarak mesane kapasitesini artırır ve Uİ oluşumunu azaltır<sup>43</sup>. 2011 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) spinal kor hasarı, multiple skleroz gibi nörolojik hastalıklar nedeniyle Uİ şikayeti olan hastalarda Botox® uygulanmasına izin vermiştir<sup>44</sup>. Önerilen Botox® dozu tedavi başına 200 U olarak bildirilmiştir<sup>44</sup>.

### VANİLLOİD RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Bu reseptörler detrusor ve üretra aferent duyu nöronlarında bulunmaktadır. Vanilloid reseptör agonist uygulanması sonucunda istemsiz detrusor kontraksiyonuna engel olacak şekilde C-fiber desensitizasyonu meydana gelir<sup>45</sup>. C-fiber miksiyon refleksi normalde gözlenmez<sup>46</sup>. Bu refleks kronik sakral segment üstü spinal kord hasarı olan hastalar ile kronik mesane çıkışı obstrüksiyonu olan hastalarda gözlenir<sup>46</sup>.

### Kapsaisin

Kapsaisin intravesikal uygulaması sakral segment üstü spinal kord lezyonu olan hastalarda istemsiz detrusor kontraksiyonunu baskılar<sup>47</sup>. Kapsaisin solüsyon kullanımının % 30 etanol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kapsaisin grubunda üriner inkontinans yakınmasında anlamlı azalma görülmüştür<sup>47</sup>.

### Resiniferatoksin (RTX)

Bu ajan kaktüs benzeri Euphorbia bitkisinden elde edilir. RTX kaspaisinden 1000 kat daha potent ama daha az keskindir <sup>23</sup>. 50- ila 100-nM RTX tedavisi alan hastalarda etkinliği 6 haftaya kadar uzayabilmektedir <sup>47</sup>. 10-µM uygulanan hastalarda geçici üriner retansiyon oluşur <sup>47</sup>.

### STRES ÜRİNER İNKONTİNANS FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Stres üriner inkontinans efor veya fiziksel zorlanma (öksürme veya hışırtı gibi) sonucunda artan karın içi basınç nedeniyle detrusor kontraksiyonu olmadan istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır<sup>1</sup>. SÜİ tedavisinde alfa<sub>1</sub> adrenerjik reseptör agonistleri, östrojen, ve trisiklik antidepresanlar tedavide daha önceleri tanımlansa da Duloksetin SÜİ tedavisi için geliştirilmiş ve tanımlanmış ilk ilaçtır<sup>48</sup>.

### Duloksetin

Duloksetin üretral sfinkter etkinliğini merkezi yolakla arttıran güçlü ve dengeli serotonin (5-hidroksitriptamin) ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür (SNRI). Çok merkezli 553 hastanın dahil edildiği bir çalışmada duloksetin kullanımı 20 mg, 40 mg, 80 mg dozlarında incelenmiş inkontinans epizodlarında sırasıyla % 54, % 59 ve % 64 azalma olduğu görülmüştür <sup>49</sup>. Bu çalışmada tedaviyi bırakma oranları ise aynı dozlar için sırasıyla % 9, % 12 ve % 15 olarak bulunmuştur <sup>49</sup>. Hastaların tedaviyi bırakmalarına neden en sık yan etki bulantı hissidir<sup>49</sup>. Duloksetin 40 mg ile plasebo karşılaştırmasının yapıldığı ve 458 hastayı kapsayan bir çalışmada duloksetin, üriner inkontinans epizodlarının tedavisinde etkin bulunmuş ve yine bu çalışmada bulantı en sık karşılaşılan yan etki olup hastaların % 25.1 'inde görülmüştür <sup>50</sup>. Bu çalışmada bulantı şikayeti olan hastaların % 60'ın da ilk hafta sonunda ve % 86 'sında da bir ay sonunda bu şikayetin geçtiği görülmüştür <sup>50</sup>.

### İmipramin

İmipramin tersiyer amin trisiklik antidepresan olup etki mekanizması norepinefrin ve serotonin geri alınımını engellemesi ve üretral düz kasların kasılmasını sağlamasıdır <sup>52</sup>. İmipraminin DAA üzerinde etkisini değerlendiren çalışmalar çok etkiden az etkin olduğuna kadar farklı sonuçlar vermektedir <sup>53,54</sup>. Birleşik Krallık Sağlık ve Klinik Uzmanlık Ulusal Enstitüsü (NICE) son kılavuzunda Uİ ve AAM hastalarında imipramin kullanımını önermemektedir <sup>3</sup>.

### Alfa adrenerjik agonistler

Bu grupta en sık kullanılan ilaçlar efedrin ve norefedrin (fenilpropanolamin) <sup>34</sup>. Alfa Adrenerjik agonistler, mesane reseptörleri için seçici değildir. Bu nedenle glokom, diyabet, hipertiroidi, kalp hastalığı veya yüksek tansiyonu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir<sup>9</sup>. Fenilpropanolamin ABD de kardiyak aritmi, hipertansiyon, insomnia, baş ağrısı, anksiyete, inme gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır<sup>9</sup>.

### Beta adreno reseptör antagonistleri

Bu grup için Propranolol kullanımının SÜİ tedavisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen literatürde bunu desteleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır<sup>9</sup>.

### Hormonal tedavi

Üriner inkontinansı olan kadınlarda yapılan bir çok çalışma, tek başına oral östrojen veya progesteron ile birlikte verilen hormon replasmanının yeterli iyileşme göstermediğini hatta sonuçları kötüleştirilebileceğini belirtmiştir<sup>10</sup>. Alt üriner sistem üzerindeki östrojen tedavisinin etkilerini değerlendiren bir meta analiz, genel sistemik östrojen uygulamasının plasebo göre daha kötü inkontinans sonuçları olduğunu gösterdi <sup>55</sup>. Bununla beraber ürogenital atrofisi olan olgularda lokal östrojen uygulaması ile beraber atrofinin gerilemesi sonucu idrar sıklığı, urgensi oranının azaldığı gösterilmiştir <sup>55</sup>. Bu etkinin mesane üzerinde tedavi etkiden dolayı olmadığı sadece lokal atrofi bulgularının gerilemesi sonucu olduğu belirtilmiştir <sup>55</sup>.

### Sonuç

Üriner inkontinans hangi alt türü olursa olsun kadınlarda tüm yaş gruplarında sosyal hayatı kötü yönde etkileyen ciddi bir sorundur. İnkontinans tedavisinde birçok medikal tedavi ve medikal tedavinin yetersiz olduğu olgularda cerrahi tedavi seçeneği bulunmaktadır. Medikal tedavi seçenekleri çoğu hastada yarar sağlasa da hastalarda görülen ağız kuruluğu gibi yan etkiler tedavinin devam ettirilebilirliğini tehdit etmektedir. Sistemik yan etkilerin gözlenmediği sadece üriner etkilere sahip medikal tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır. Bununla beraber Üİ tedavisinde etkin olabilecek farklı ajanlar açısından çalışmalar devam etmektedir.



## Kaynaklar

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the standardisation committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodynam* 2002;21:167–78.
- Rortveit G, Hunskaar S. Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(2):433Y438.
- Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, September 2013.
- Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011;59(3):387-400.
- McGrother CW, Donaldson MM, Hayward T, et al. Urinary storage symptoms and comorbidities: a prospective population cohort study in middle-aged and older women. *Age and Ageing* 2006;35(1):16–24.
- Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2003;82(3):327–38.
- Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156(12):861-874.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;54:543Y562.
- Cipullo LM, Zullo F, Cosimato C, Di Spiezio Sardo A, Troisi J, Guida M. Pharmacological treatment of urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2014 Jul-Aug;20(4):185-202.
- Cipullo LM, Cosimato C, Filippelli A, Conti V, Izzo V, Zullo F, Guida M. Pharmacological approach to overactive bladder and urge urinary incontinence in women: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Mar;174:27-34.
- Cardozo L, Hebdorfer E, Milani R, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder; results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled, rising dose trial. *BJU Int* 2008;102:1120–7.
- Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM, Solifenacin Study Group. Long-term open label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005;47:376–84.
- Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with Darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *J Urol* 2005;173:1214–8.
- Siddighi S, Chuan S. Medicine used in urogynecology. In: Siddighi S, Hardesty JS, eds. *Urogynecology and Female Pelvic Reconstructive Surgery: Just the Facts*. New York, NY: McGraw-Hill-Medical Publishing Division; 2006
- Nilvebrant L, Andersson K-E, Gillberg P-G, Stahl M, Sparf B. Tolterodine—a new bladder selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997;327:195–207.
- Nilvebrant L, Halle'n B, Larsson G, et al. Tolterodine/Va new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci* 1997;60(13-14):1129-1136.
- Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005429.
- Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997;50:90–6.
- Swift S, Garely A, Dimpfl T, Payne C, Tolterodine Study Group. A new once daily formulation of tolterodine provides superior efficacy and is well tolerated in women with overactive bladder. *Int J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(1):50–4.
- Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective, randomised, double blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78(6):687–95.
- Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, Burgdorfer H, Hachen HJ, Murtz G. Trosipium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol* 1995;75:452–6.
- Osca JM, Martinez-Agullo E, Broseta E, et al. Trosipium chloride versus oxybutynin in the treatment of bladder neurological disorders: a double blind randomized clinical trial [Abstract]. *Br J Urol* 1997;80(Suppl 2):12.
- Alabaster VA. Discovery and development of selective M3 antagonists for clinical use. *Life Sci* 1997;60(13-14):1053-1060
- Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):420–9.
- Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008;54:740–64.
- Chapple CR. Darifenacin is well tolerated and provides significant improvement in the symptoms of overactive bladder: a pooled analysis of phase III studies. *J Urol* 2004;171(Suppl):130 [abstract 487].
- Ginsberg D, Schneider T, Kelleher C, et al. Efficacy of fesoterodine compared with extended-release tolterodine in men and women with overactive bladder. *BJU Int* 2013;112:373–85.
- Chapple CR, Van Kerrebroeck PE, Junemann KP, Wang JT, Brodsky M. Comparison of Fesoterodine and tolterodine in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2008;102:1128–32.
- Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005429.5-31
- Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. ICS guidelines 2009. In: 4th international consultation on incontinence. *Curr Opin Urol* 2009;19:380–94.
- Siddighi S, Hardesty JS, editors. *Urogynecology and female pelvic reconstructive surgery: just the facts*. New York: McGraw-Hill – Medical Publishing Division; 2006
- Jumadilova Z, Varadharajan S, Girase P, Ollendorf DA. Retrospective





## Kaynaklar

- evaluation of outcomes in patients with overactive bladder receiving tolterodine versus oxybutynin. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2357-64.
33. Robinson D, Cardozo L. New drug treatments for urinary incontinence. *Maturitas* 2010;65:340-7.
  34. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62(2):237-42.
  35. Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, et al. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *J Urol* 2009;181:1764-72.
  36. Chapple CR, Arano P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo and tolterodine controlled phase II dose-finding study. *BJU Int* 2004;93:71-7.
  37. Robinson D, Cardozo L, Terpstra G, et al. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2007;100(4):840Y845.
  38. Sanford M. Mirabegron: a review of its use in patients with overactive bladder syndrome. *Drugs* 2013;73:1213-25.
  39. Tyagi P, Tyagi V, Chancellor M. Mirabegron: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:287-94.
  40. Caremel R, Loutochin O, Corcos J. What do we know and not know about mirabegron, a novel b3 agonist, in the treatment of overactive bladder? *Int Urogynecol J*. 2014 Feb;25(2):165-70.
  41. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2012;S0022-5347(12): 05216-05210
  42. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a A(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63(2):296-305.
  43. U.S. Food and Drug Administration. FDA News Release [FDA web site]. August 25, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm269509.htm>. Accessed August 29, 2012.
  44. Allergan. Long term follow-up study of safety and efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of patients with idiopathic overactive bladder with urinary incontinence. Last update January 17, 2012.
  45. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(6A Suppl):36Y52; discussion 53.
  46. Chai TC, Gray ML, Steers WD. The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: evidence for bladder neural plasticity. *J Urol* 1998;160(1):34. 3-7.
  47. Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia refractory to capsaicin in patients with chronic spinal cord diseases. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32(5):331.
  48. Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol* 2002;168(2):575.
  49. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of Duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1014-24.
  50. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC, Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynaecol* 2002;187(1):40-8.
  51. Millard R, Moore K, Yalcin I, Bump R. Duloxetine vs. placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a global phase III study. *Neurourol Urodynam* 2003;22:482-3.
  52. Baldessarini KJ. Drugs in the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman, et al., editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. McMillan Publishing Co.; 1985. p. 387-445.
  53. Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Aging* 1986;15:299-303.
  54. Saks EK, Arya LA. Pharmacologic management of urinary incontinence, voiding dysfunction, and overactive bladder. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36(3):493-507.
  55. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405