



## YAŞLILARDA ÜRİNER İNKONTİNANS VE FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

### Öz

Üriner inkontinans yaşlı popülasyonu etkileyen, depresyon, anksiyete, utanma ve sosyal izolasyon gibi ciddi psikolojik ve sosyal komplikasyonlara neden olabilecek önemli ve yaygın bir sağlık problemidir. Bu popülasyonda üriner inkontinansın başarılı bir şekilde tedavi etmek için yaşla bağlı gelişen anatomik ve fizyolojik değişiklikleri bilmek şarttır. Değişik tedavi modaliteleri ile kabul edilebilir iyileşme hatta tamamen kuruluk elde edilebilmektedir. Farmakolojik tedavi bir tedavi seçeneği olmakla beraber yaşlı hastalarda ilaç tedavisini seçerken klinik etkinlik ve tolere edilebilirliğin yanı sıra bu yaş grubuna özel güvenilirlik de göz önünde bulundurulmalıdır. Antikolinergikler üriner inkontinansın tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır. Antikolinergikler tedavide etkin ajanlardır ancak her birinin yapısal değişiklikler, muskarinik reseptör alt tip selektiviteleri ve organ selektivitelerinden kaynaklanan farklı farmakokinetik ve yan etki profili vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Üriner inkontinans; Yaşlı; Farmakoterapi; Antikolinergikler.



## URINARY INCONTINENCE IN THE ELDERLY AND ITS PHARMACOLOGICAL TREATMENT

### ABSTRACT

Urinary incontinence, which may lead serious psychological and social complications such as depression, anxiety, embarrassment, and social isolation is an important and common health care problem affecting the elderly population. Successful management of urinary incontinence in this population requires an understanding of the anatomical and physiological changes due to the aging process. Different therapeutic modalities often lead to an appreciable improvement of the symptoms, and sometimes a cure even in old patients. Pharmacologic therapy may be an option, however when selecting a drug therapy for the management of an elderly patient, in addition to considering evidence of clinical efficacy and tolerability, issues of safety specific to this age group should be borne in mind. Anticholinergic agents are important in the treatment of urinary incontinence. Each has demonstrated efficacy for the treatment however, their pharmacokinetic and adverse event profiles differ somewhat due to structural differences, muscarinic receptor subtype selectivities, and organ selectivities.

**Key Words:** Urinary incontinence; Elderly; Pharmacotherapy; Anticholinergics.

### İletişim (Correspondance)

Kubilay İNCİ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı  
ANKARA  
Tlf: 0312 305 19 70  
e-posta: kuinci@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi: 04/02/2009  
(Received)

Kabul Tarihi: 04/04/2009  
(Accepted)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı  
ANKARA



## GİRİŞ

İnsanların yaşam süresi artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında popülasyonun %10'unu oluşturan 65 yaş ve üzerindeki kesim, 2030 yılında popülasyonun %20'sini oluşturacaktır. Yaşam süresi arttıkça alt üriner sistem disfonksiyonu ve idrar kaçırma şikayetleri olan hastaların sayısı da artmaktadır.

Üriner inkontinans; mesane basıncının mesane çıkım direncini aştığında ortaya çıkan istemsiz idrar kaçırma (1). Üriner inkontinans sık karşılaşılan bir sorundur. Kadınlardaki prevalansı yaklaşık %50 olmakla beraber sıkıntı yaratan üriner inkontinans sorgulandığında bu oran %8-36'ya düşmektedir (2-4). Bu oran erkeklerde kadınlara göre daha düşüktür (%2-9) (5,6). Görülme sıklığının bu kadar geniş bir aralıkta verilmesinin nedeni idrar kaçırmanın değişik şekilde tanımlanmasından, seçilen popülasyondan, uygulanan metodolojiden kaynaklanmaktadır.

Üriner inkontinans yaşlandıkça daha da sık görülen yaygın bir durumdur. ABD'de evlerinde yaşayan yaşlıların %15-30'unda ve huzurevlerinde kalanların ise %50'sinde üriner inkontinans problemi vardır (7,8). Ülkemizde huzurevinde yaşayanlar üzerine yapılan bir çalışmada kadınların %30'unda üriner inkontinans olduğu gösterilmiştir (9). Yine ülkemizde huzurevlerinde kalan yaşlılarda yapılan çalışmalarda kadınların %43, erkeklerin %20.9'unda üriner inkontinans olduğu ve bunun hayat kalitesini ciddi olarak etkilediği gösterilmiştir (10).

Yaşla beraber kadın ve erkekler arasındaki fark da kapanmaktadır. Ayrıca üriner inkontinansın neden olduğu subjektif ve objektif sorunlar ilerleyen yaşla birlikte daha şiddetli hale gelmektedir (11,12). Altmış yaş üstü erkeklerin %13-29'unda üriner inkontinans görülürken, 65 yaş üstü kadınların %11-55'inde üriner inkontinans olduğu rapor edilmiştir (13-19). İdrar inkontinansı büyük bir problem haline gelebilmektedir. Perineal cilt döküntüleri, bası yaraları, üriner enfeksiyon ve düşmeye bağlı kırıkların oluşmasına yol açabilir. Utanma, sosyal olarak çekingenlik, izolasyon, depresyona neden olabilir (20,21).

## Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Yaşlanma ile ortaya çıkan idrar kaçırma hemen her zaman multifaktoriyeldir. İdrar kaçırma sıklıkla üretral sfinkter ve taban kaslarında oluşan hasar sorumlu olmakla beraber mesane, üretra, pelvik taban kasları arasındaki sinir iletiminin ve sinir sistemindeki işleme ile ilgili merkezlerin sağlıklı çalışmaması da sorumlu olabilir. Ayrıca kontinans durumu sadece alt üriner sistem işlevlerinin entegrasyonuna değil aynı za-

manda yeterli mental aktiviteye, mobiliteye, motivasyona, el becerisine, yaşadığı ortama, hastanın medikal durumuna ve aldığı ilaçlara da bağlıdır. Fiziksel kapasitede azalma, tuvalete yetişme zamanını uzatacaktır. Bozulmuş kognitif fonksiyonlar, deliryum ya da psikiyatrik hastalıklar ise uygunsuz yerlerde ve zamanlarda işeme gibi normal dışı tuvalet davranışına neden olacaktır. El becerisinde bozulma zamanında üzerindeki çıkarıp işemesini engelleyecektir. Tuvaletin yeri zamanında ulaşmaya engel ise idrar kaçırmaya neden olabilecektir. Birçok genitoüriner sistem dışı nedenler yaşlılarda idrar kaçırmaya neden olabilir ya da var olan idrar kaçırma artırılabilir. Diyabetle beraber olan poliüri ve nöropatik değişiklikler, konjestif kalp yetmezliği, artrit, uyku apnesi ve şiddetli konstipasyon idrar kaçırmaya neden olabilir. Yaşlı hastalarda genç hastalara göre üriner inkontinans daha sık olarak üriner sistem dışı nedenlere bağlıdır.

Yaşla beraber mesanenin fonksiyonları ve morfolojisi değişime uğrar. İlerleyen yaşlarda mesane kontraktilesi, kapasitesi ve işemeyi ertelemeyebilme yeteneği azalır (22). Her iki cinsiyette istemsiz detrüsrö kontraksiyonlarının sıklığı ve işeme sonrası rezidüel idrar hacmi artar (23). Gross morfolojide belirgin bir değişiklik olmaksızın mesanenin parsiyel denerasyonu ortaya çıkar (24). Beraberinde olan diyabet bu denerasyonu artırır.

Biyokimyasal düzeyde reseptör ekspresyonunda ve fonksiyonlarında değişiklikleri inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Reseptör ekspresyonu yaşanan tavşanda değişmezken, Wistar ratlarda ve insanlarda azalmaktadır (25-27). İnsanlarda M3'ün mRNA düzeyinde selektif downregülasyonu gösterilmiştir (27). Ancak mesanedeki muskarinik reseptörlerin %20'sini oluşturan M3 reseptörlerde olan bu değişimin yaşlanma ile ortaya çıkan total muskarinik reseptör proteinlerindeki azalmayı açıklaması mümkün değildir. Yaşlanan hastalarda referans gen değiştirilerek yapılan kantitatif mRNA ölçümleri ile yapılan bir diğer çalışmada M2 ve M3'ün her ikisinde azalma gösterilmiştir (28). Ancak genel olarak kabul edilen, yaşlanan mesane kontraksiyona neden olan muskarinik reseptörlerde, alfa1 adrenerjik reseptör üzerinden elde edilen kontraksiyonlarda ya da beta adrenerjik relaksasyonda belirgin değişikliğe neden olmadığıdır (29).

Ayrıca, hücresel düzeyde detrüsrö düz kasında da bir takım değişiklikler meydana gelir. Yaşlanma ile düz kas hücreleri arasındaki mesafede artma, sıkı bant yapılarında uzama, caveolae'da (hücre membranındaki transport ve iletimde rol alan invajinasyonlar) azalma görülür (30). Normal ürodinamiye sahip olanlardan alınan mesane biyopsilerinde düz kas membranlarında yoğun bantların olduğu ve kas hücreleri arasındaki aralığın arttığı gösterilmiştir (31,32). Ürodinamde



istenmeyen kontraksiyonları olanlarda da hücre düzeyinde değişiklikler izlenmektedir (33). Detrüsör aşırı aktivitesi olanlarda düz kas hücrelerinin birbirlerine çok yakın olduğu düz kas hücreleri arasında çıkıntı yapmış bileşke yerleri olduğu tespit edilmiştir. Yaşla beraber üretranın istirahat halindeki basıncı düşer (34). Kadınlarda azalmış üretral basıncın muhtemel nedenleri azalmış östrojen seviyeleri ile de alakalı olarak üretral epitelin incilmesi, mukoza ve submukozada proteoglikanların azalması, vasküler yoğunluğun ve kan akımının bozulmasını da içeren bir takım değişikliklerin olmasıdır (35,36). Kadınlarda proksimal üretrada çizgili ve düz kasların sayısı ve yoğunluğunun azalırken, erkeklerde çizgili kas yoğunluğu azalır (37,38). Özellikle menopoz sonrası mesane boynu düzeyinde ve dorsal üretral duvarda görülen raddosfinkter atrofi stres inkontinans gelişmesi ile ilişkilidir (39). Kadınlarda ortaya çıkan değişiklikler yaşla bağımlı olduğu gibi doğumlara, vasküler değişikliklere ve diğer komorbiditelere bağlı olarak da gelişebilir. Erkeklerde gelişen alt üriner sistemdeki değişikliklerin birçoğu prostat hastalıkları ile ilgilidir. Seksen yaş ve üzerindeki erkelerin %80'inde benign prostat hiperplazisi görülür. Yaşlılarda detrüsör kontraktilesinde bozulma da görülebilir. Bunun nedeni nörojenik, myojenik ya da iskemiye bağlı olabilir. Bozulmuş detrüsör kontraktilesi olanlarda ise yaygın fibrozis, aksonların ve düz kas hücrelerinin dejenerasyonu izlenmektedir (31,32). Detrüsör kontraktilesinde bozulma işeme hızında azalmaya, işeme sonrası rezidüel idrar miktarında artmaya neden olur (40). Yaşlılarda detrüsör aşırı aktivitesi, bozulmuş detrüsör kontraktilesi ile beraber bulunabilir ve bu hastalarda işeme sonrası artmış rezidüel idrar bulunur. Yaşla ilişkili tüm bu değişiklikler üriner inkontinansa yol açmaz ama üriner inkontinansa yatkınlık oluşturur.

Risk faktörleri kadınlarda hamilelik, doğum, histerektomi, menopoz, atrofik vajinit, erkeklerde benign prostat hiperplazisi, geçirilmiş prostat ameliyatı ve her iki cinsiyette yaş, obezite, mobilite bozuklukları, kognitif fonksiyonların bozulması, sistemik hastalıklar (konjestif kalp yetmezliği, diyabet), nörolojik hastalıklar, ilaçlar, sigara, alkol ve kafein tüketimi olarak özetlenebilir.

Yaşlanan erkeklerde benign prostat hiperplazisi doğrudan inkontinansa neden olabileceği gibi, prostat ameliyatı sonrası ortaya çıkan inkontinans da ciddi bir psikolojik, ekonomik ve sosyal ciddi etkileri olan bir sorundur. Yapılan prostat ameliyatına göre değişen oranlarda rapor edilmektedir. Özellikle radikal prostatektomi ameliyatından sonra daha ciddi oranlarda rapor edilen inkontinans sıklığı %2,5 ile %87 arasında değişmektedir (41). Bu aralığın bu kadar geniş olmasının en önemli iki nedeni, sorgulamada inkontinansın tanımının

farklı kullanılması ve inkontinansın sorgulamasının farklı kişiler (doktor ya da hasta) tarafından yapılmasıdır (42,43). Radikal prostat ameliyatı sonrası inkontinansa neden olan mekanizma net değildir. İntrinsek sfinkter mekanizmasına verilen hasar, sfinkterin otonomik inervasyonuna verilen zarar ve üretrayı uyaran prostatik apekse yakın sinirlerin hasar sorumlu tutulmaktadır (44-46).

İlaçlardan diüretikler, psikotropik ajanlar, antikolinerjikler, alfa agonistler, kalsiyum kanal blokerleri, narkotikler (son dört ilaç grubu mesanenin tam boşalmasını engelleyerek ya da retansiyona neden olarak, alfa agonistler ayrıca stres üriner inkontinansı tetikleyerek), anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (öksürüğe neden olarak) üriner inkontinansa neden olabilirler.

İnkontinans ayrıca geçici, düzeltilebilir nedenlere bağlı olabilir. Bu durumlarda tanıda bu nedenleri ortaya koymak önemlidir. En sık görülen geçici, düzeltilebilir üriner inkontinans nedenlerini hatırlamada İngilizce kelimelerin baş harflerinin oluşturduğu DİAPPERS akronimi kullanılabilir. Bunlar; deliryum (Delirium), infeksiyonlar ve/veya mesane iritanları (Infection and/or bladder irritants), atrofik vajinit-üretrit (Atropic vaginitis/urethritis), ilaçlar (Pharmaceutical causes), psikojenik nedenler (Psychological causes), aşırı idrar üretimi (Excessive urine production), mobilitede kısıtlılık (Restricted mobility) ve fekal impakttır (Stool impaction). Bu nedenler bazen üriner inkontinansın şiddetlenmesi ve bazen de üriner inkontinansa doğrudan neden olduklarından ve sadece bu faktörlerin ortadan kaldırılmasının bile tedaviyi sağlayacağından ortaya konulmaları tedavinin optimum olarak uygulanması için

### Üriner İnkontinans Tipleri

*Urge (sıkışma) tarzında inkontinans*, ani ve şiddetli idrar yapma isteğiyle birlikte idrar kaçırmadır. Kaçırılan idrar miktarı az olabileceği gibi tüm mesane de boşalabilir. Mesane kasının instabilitesi veya spontan kasılmaları ile oluşur.

*Stres inkontinans*, sfinkterdeki hafif bir zayıflık durumunda karın içi basıncın arttığı durumlarda (efor, egzersiz, öksürme, hapşırma, gülme) idrar kaçırmadır. Detrüsörün kasılması olmaksızın karın içi basınç artışıyla istemsiz idrar kaçırmaya da tanımlanabilir. Devamlılık göstermez, karın içi basıncın normale dönmesi ile sonlanır. Sıklıkla orta yaş geçkin kadınlarda izlenir.

*Karışık tipte idrar kaçırmaya* sıkışma ve stres inkontinans yatkınlığının bir arada bulunmasıdır.

*Taşma tarzında inkontinans*, boşalamayan mesanenin maksimum doluluğa ulaşmış damlama şeklinde idrar kaçırmasıdır. Kronik idrar retansiyonu veya nörojenik mesanelerde görüle-



bilir. Mesane içi basıncı üretral dirençle eşitlendiğinde idrar kaçırma başlar.

*Devamlı inkontinans*, devamlı olarak ve idrarının geldiğinin farkına varmadan idrar kaçırmadır. Ekstrofi vezika, epis-padias, vezikovajinal fistül, ektopik ureter orifisi varlığında, prostat ameliyatı ve doğum esnasında oluşabilen sfinkter yaralanmalarında, bazı konjenital ve kazanılmış nörojenik hastalıklarda görülen mesane disfonksiyonlarında devamlı inkontinans görülebilir.

*Fonksiyonel inkontinans*, kişilerin kontrolleri dışında zamanında tuvalete ulaşamamasına bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Depresyon, demans, mobilite kısıtlılığı, fekal impakt ve ilaç gibi nedenlerle normal kontinansa sahip olgularda fonksiyonel inkontinans gelişebilmektedir.

Inkontinans yaşlanan erkekte genellikle aşırı aktif mesane ve üriner retansiyonla beraber taşma inkontinansı şeklinde olmaktadır. Her ne kadar benzer şekilde kendini gösterse de tedavileri birbirinden çok farklıdır. Erkeklerin çoğunda benign prostat hiperplazisi gelişir ve yaklaşık yarısında ürodinamik obstrüksiyona neden olur. Yaşlanan kadınlarda ise en sık görülen üriner inkontinans nedeni aşırı aktif mesane ve stres inkontinanstır. Stres, sıkışma ve karışık tipte (stres ve sıkışma inkontinansı beraber) üriner inkontinans tüm üriner inkontinans olgularının %90'ını oluşturur. Kadınlarda uretra uzunluğu ve sfinkterdeki çizgili kas hücrelerinin yanı sıra maksimum kapanma basıncı da yaşla birlikte azalır.

## TANI

Detaylı hikaye doğru tanı konulmasında en önemli kriterdir. Yakınmalarının ne zamandır devam ettiği, idrar kaçırmanın tipi, üriner inkontinansın zamanı, hangi sıklıkta olduğu, kaçırmayı tetikleyen faktörler, kaçırma miktarı, gündüz ve gece idrara çıkma sıklığı, üriner enfeksiyon geçirip geçirmediği, nörolojik bir patoloji düşündüren yakınmalar olup olmadığı, sistemik hastalık olup olmadığı, geçirilmiş üriner, genital, pelvik ya da spinal travmalar ve cerrahi girişimler, üriner sistem malignensisi, radyoterapi hikayesi, kullanılan ilaçlar tanıda yol göstericidir. Hematüri, dizüri, konstipasyon ve beraberinde fekal inkontinans yakınmalarının olup olmadığı, erkeklerde özellikle ileri yaşlarda aralıklı işeme, akım gücünde azalma, tam boşaltamama hissi gibi obstrüktif semptomların varlığı araştırılmalıdır. Kadınlarda gebelik ve doğum sayısı, doğumların şekli, semptomların başlangıcı ile doğum ya da menopoza öneminin ilişkisi, hormon replasmanı yapıp yapılmadığını sorgulanması gereklidir.

En objektif değerlendirme 2-3 gün boyunca tutulan mesane günlüğüdür. Mesane günlüğü ile 24 saatlik süre içinde aldığı sıvı miktarlarını ve hangi sıvıları aldığını, işeme ve ka-

çırma sayılarını, idrar kaçırmanın zamanlarını ve miktarlarını öğrenmek mümkündür. Ayrıca beraberinde barsak hareketlerinin kaydı da önemlidir. Bunun için sıklık, dışkıının kıvamı, hacmi ve beraberinde ıkınmanın olup olmadığı öğrenilmelidir.

İdrar kaçırmanın varlığını veya miktarını tespit etmek için kullanılan objektif testlerden biri ped testidir. Hastanın ped kullanması ve 24 saat içinde değiştirdiği pedleri getirmesi istenir. Pedlerin kuru ve ıslak ağırlıkları arasındaki fark hesaplanarak kaçırmanın varlığı ve miktarı tespit edilmeye çalışılır.

Geçerliliği gösterilmiş semptom sorgulama formları idrar kaçırmanın yakınma düzeyinde değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu sorgulama formları idrar kaçırmanın şiddetini, sıklığını ve tipini ortaya koyabilmekte ve idrar kaçırmanın kişinin yaşam kalitesini ne derece etkilediğini göstermektedir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmede standardizasyonun sağlanması için gereklidir.

Fizik muayene hastanın genel sağlık durumu, pulmoner ya da kalp hastalığı, nörolojik hastalıklar, mobilitesi, el becerisi ve kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile başlar. Genital bölge dermatit ve mantara bağlı döküntü ve idrar kaçırma bağlı maserasyon açısından değerlendirilmelidir. Kadınlarda jinekolojik muayene mutlaka yapılmalıdır. Fizik muayene sırasında mesane dolu olmalıdır ve ürojinekolojik muayenede atrofik vajinit, pelvik organ prolapsı, pelvik taban kas işlevi ve istirahat ve stres sırasında idrar kaçırma, Q tip testi (rotasyon 30 dereceden fazla ise üretral hipermobilité) değerlendirmesi yapılır. Erkeklerde parmakla rektal inceleme ile prostat muayenesi yapılır. Ayrıca idrar kaçırmanın nörolojik nedenlerini dışlamak için alt ekstremité kas gücü, duyu ve refleks muayenesi, sakral dermatomların değerlendirilmesini de (anal sfinkter tonusu, perineal duyarlılık, bulbo-kavernöz refleks) içeren nörolojik muayene yapılır.

Bu işlemlerden sonra enfeksiyon açısından idrar tahlili ve kültürü işeme sonrası rezidüel idrar miktarı tayini yapılır. İşeme sonrası rezidüel idrar miktarı invaziv olmadan ultrasonografi ile yapılabilir. Ayrıca üroflovetri ile işeme paterni ve hızları takiben yapılan rezidüel idrar ölçümü ile beraber mesane hacmi hakkında bilgi edinilebilir. Ancak ultrasonografi yoksa mesane kateterizasyonu ile de ölçülebilir. Gerekli görülür ise (konservatif tedavi başarısızlığında ve cerrahi tedavi düşünülüyorsa, nörolojik hastalığı ve radikal pelvik cerrahi öyküsü olan hastalara) mesane içine yerleştirilen bir kateter ile mesane doldurularak mesane dolma, kaçırma ve işeme basınçlarının bilgisayar yardımıyla kaydedilmesine imkan veren bir tetkik olan ürodinami yapılır. Üretrosistoskopi karmaşık idrar kaçırma olgularında değerlendirmede kullanılabilir.



## TEDAVİ

İdrar inkontinansının tedavisi, nedene ve tipine göre yapılır. Hastadaki üriner inkontinans benign prostat hiperplazisine bağlı ise buna yönelik medikal ve/veya cerrahi bu sorunu çözecektir. Hastada geçici ya da düzeltilebilir bir neden varsa yine tedavide ilk olarak bu neden yönelmeli ve çözüm sağlanmalıdır. Bu bölümde nedeni ortaya konulamayan ya da nedeni bilinen ancak nedene yönelik tedavi yapılamayan hastalarda ortaya çıkan özellikle sıkışma, stres ve karışık tipte üriner inkontinansın cerrahi dışı tedavileri üzerinde durulacaktır.

### Farmakolojik Tedavi

Stres üriner inkontinansın farmakolojik tedavisinde amaç mesanenin gevşemesini ve üretral sfinkterin kasılmasını sağlayarak üretral kapanma mekanizmasını iyileştirmektir. Günümüzde stres üriner inkontinansın tedavisinde kullanılacak etkinliği kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Östrojenler, adrenoressptör agonistleri, trisiklik antidepressanlar kullanılmaktadır. Adrenerjik agonistler mesane boynu kaslarını kasılması sağlayarak idrar kaçmasını engelleyebilirler. Bu ilaçların plaseboya karşı etkin olduklarını gösteren güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Menopoz sonrası östrojenin oral ya da vajinal olarak 3 ay kullanımından sonra oral kullanan grupta %73, vajinal kullanan grupta ise %60 oranında sübjektif iyileşme rapor edilmiştir (47). Ancak bir diğer çalışma da ise konjuge equine östrojenin tek başına ya da medroksiprogesteron ile beraber kullanımının kontinan kadınlarda üriner inkontinans riskini artırdığı da gösterilmiştir (48). Yapılan bir metaanalizde östrojen tedavisinin klinik iyileşmeye neden olmadığı, bir diğer metaanalizde ise sıkışma inkontinansında daha faydalı olacağı bildirilmiştir (49,50).

Randomize plasebo kontrollü çalışmalar stres üriner inkontinans tedavisi için geliştirilmiş olan selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan ve spinal kord düzeyinde etki eden duloksetinin üriner inkontinans ataklarını azalttığını göstermiştir (51). Ancak stres üriner inkontinans için cerrahi bekleme listesinde olan hastalara duloksetin tedavisi sonrası ancak %20'sinin operasyondan vazgeçmesi, medikal tedavi halen cerrahiye bir alternatif olamayacağını göstermektedir (52). Ayrıca bu ilaç ABD'de bu endikasyon için FDA (Food and Drug Administration) onayı almamıştır.

Sıkışma inkontinansının tedavisinde; antikolinerjikler, antidiüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepressanlar gibi birçok ilaç kullanılmaktadır. Stres üriner inkontinansın aksine sıkışma ve karışık tipteki üriner inkontinansın tedavisi genellikle medikal tedavi ile sağlanır. Antikolinerjik ajanlar sıkışma inkontinansın tedavisinde ilk seçenektir. Muskarinik reseptörler (M2 ve M3) üzerinden çalışırlar, parasem-

patik sinir uçlarından asetilkolin salınımını engellerler ve detrüsrün istenmeyen kasılmalarını baskılar ya da ortadan kaldırırlar. Antikolinerjik ajanlar detrüsrü kasını stabilize eder, fonksiyonel mesane kapasitesini artırır, istenmeyen mesane kasılmalarının sıklığını azaltır, ilk idrar hissini geciktirir ve detrüsrü kasılmalarının amplitüdünü azaltır (53). İdeal bir antikolinerjik; mesanenin istenmeyen kasılmaları önlemeli, normal işemeyi engellememeli ve mesaneye selektif olmalıdır. Aşırı aktif mesanenin tedavisinde kullanılan ve birinci seviyeden kanıt düzeyi olan antikolinerjikler Tolterodin, Trosipium, Darifenasin, Solifenasin, Oksibutin ve Propiverin'dir. Kontrollü çalışmalarda işeme sıklığı ve üriner inkontinans atakları gibi birçok alt üriner sistem fonksiyonunu iyileştirdiği ortaya konulmuştur. Genel olarak etkinlik %44-74 arasındadır. Ancak mesaneye spesifik olmadıkları için ağız kuruluğu ve konstipasyon gibi antikolinerjik yan etkileri vardır.

Oksibutin hidroklorid nonspesifik, mesane için nonselektif bir antimuskariniktir. M3 üzerine etkisi M2 üzerine olandan daha fazladır. Antikolinerjik etkisinin yanı sıra düz adale gevşetici ve anestetik özelliği de vardır. Aktif metaboliti olan N-desethyl oksibutin ana madde kadar etkindir ve serebral kortekste bulunan M1 reseptörlere affinitesi nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda bilişsel (dikkat, bellek, algı, zeka, orientasyon) fonksiyonlar üzerinde negatif etkileri görülebilmektedir. Yaşlılarda normal dozun altındaki dozlarda dahi azalmış yan etki ile beraber benzer etkinlik görülmektedir (54). Başlangıç dozu yaşlılarda 2-3 kez 2.5 mg/gün, genç erişkinlerde 2-3 kez 5 mg/gün olarak önerilmektedir. Uzun salınımlı formları yaşlılar için daha uygun gözükmektedir. Hastaların %31'inde sıkışma inkontinansı kaybolmakta ancak %58.6'sında ağız kuruluğu görülse de sadece %1.6'sı ilacı bırakmaktadır (55). Oksibutin bir diğer formu ise ülkemizde bulunmayan transdermal formudur. Bu form oral alınan formlardan daha az yan etkiye sahiptir (56).

Tolterodin, oksibutinine göre mesaneye daha selektif bir antimuskariniktir. M2 reseptörler üzerindeki etkisi M3 üzerindeki etkilerinden daha belirgindir. Klinik etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla belirlenmiştir. Etkinlik açısından oksibutinine eşdeğer kabul edilmektedir. Ekzokrin bezler üzerindeki etkisi oksibutininden daha düşüktür (%12.9) (57). İnsanlarda kullanılan en yüksek dozda dahi santral sinir sistemi üzerinde yan etki bildirilmemiştir. Doz titrasyonu gerektirmez ve kısa etkili preparatında erişkinde önerilen doz 2 kez 2 mg/gün'dür. Yan etkilerin önemli oranda azaldığı uzun etkili formunda önerilen doz 4 mg/gün tek dozdur. Yan etkilere bağlı olarak tedavi bırakılması (kısa etkili formlarında) %11 civarındadır. Her iki antikolinerjik ajanın daha sonradan geliştirilen uzun etkili formları kısa etkiliyle aynı etkinlikte ancak daha düşük yan etki profiline sahiptirler.



Solifenasin günde bir kez alınan (5 ve 10 mg) uzun etkili bir antikolinerg ajandır. Yaşlılarda üriner sıklığı, sıkışma ve üriner inkontinans ataklarını azalttığı gösterilmiştir (58). 5 mg ile hastaların %49'unda kuruluk elde edilirken, %13.5 oranında ağır kuruluğu ortaya çıkmakta ve 10 mg ile kuruluk oranları değişmezken ağır kuruluğu üçte bir oranına yükselmektedir. Uzun salınımlı tolterodinle yapılan karşılaştırmalı çalışmada solifenasinin sıkışma atağı, üriner inkontinans ve kullanılan ped sayısını azaltmada daha etkin olduğunu göstermiştir (59).

Darifenasin M3 reseptörüne M2 reseptörüne göre 50 kez daha selektiftir. Darifenasin ile yapılan çift kör kontrollü çalışmalarda 7.5, 15 ve 30 mg'lık formlarla üriner inkontinans ataklarında sırasıyla %68.7, %76.5 ve %77.3 belirgin azalma elde edilmiştir. Altmış beş yaş üstü hastalarda benzer etkinliği vardır ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi plasebo ile aynıdır (60,61). Yan etkileri konstipasyon (15 mg ile %23.6) ve hafif-orta derecede ağır kuruluğudur (62).

Bir kuarterner amonyum tuzu olan trospium klorid, kısa etkili oksibutinin ile aynı etkinliğe sahiptir ve yan etkisi daha azdır (63). Normal dozu günde 2 kez 20 mg'dır. Ancak 75 yaş üzerinde ve renal yetmezliği olan hastalarda doz günde 1 kez 20 mg'a düşürülür. İlaç etkileşimi yoktur ve kan beyin bariyerini geçmez.

Propiverin hidroklorid antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokeri etkisini beraber gösterir. Kısa etkili oksibutinin ile etkinliği benzer olmasına karşın yan etkisi daha azdır (64).

Literatürde çok fazla karşılaştırmalı çalışma olmasa da genelde aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan antimuskariniklerin etkisi benzerdir. Bununla birlikte yaşlılarda ilaç seçiminde genellikle ilacın güvenilirliği ön plana çıkmaktadır. Oksibutinin ve tolterodinin erken ve kontrollü salınımlı formlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda kontrollü salınımlı formların daha az yan etki profiline sahip oldukları gösterilmiştir (65,66). Solifenasin ile tolterodinin kontrollü formlarının yan etkileri benzerdir (59). Oksibutinin ve tolterodinin kontrollü salınımlı formları santral sinir sisteminde benzer etkilere neden olmaktadır (67). Trospium ve darifenasinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur (68). Trospiumun dışındaki tüm antimuskarinik ajanlar sitokrom-450 tarafından metabolize edilmektedir, bu nedenle trospiumun diğer ilaçlarla etkileşimi yoktur. Yaşlılarda bir diğer önemli konu demans tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri ile antimuskariniklerin beraber kullanımınıdır. Bir çalışmada kolinesteraz inhibitörleri ile antimuskarinik kullananlarda, sadece kolinesteraz inhibitörleri kullananlara göre fiziksel fonksiyonlarda daha belirgin azalma gözlenmiştir (64). Yaşlılar için daha önemli olabilecek bir diğer yan etki ise vizüel akomodasyonda azalmadır.

Primer olarak nedeni ortaya konulamayan noktüri ya da poliüri olan hastalarda desmopressin kullanılabilir. Yaşlılarda yapılan kontrollü çalışmalarda noktüri sayısında %50 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (69,70). Ancak 79 yaşın üzerinde ve başlangıç sodyum düzeyi düşük olanlarda ve 24 saatlik idrardaki sodyum düzeyi 28 mL/kg'dan az olanlarda hiponatremi riski nedeniyle kullanılmamalıdır. İlaça başladıktan 3-7 gün sonra sodyum düzeyi bakılmalı ve hiponatremi gelişenlerde ilaç kesilmelidir (71).

## KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Urology* 2003;61:37-49.
2. Diokno AC, Estanol MV, Mallett V. Epidemiology of lower urinary tract dysfunction. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:36-43.
3. Gray ML. Gender, race, and culture in research on ui: Sensitivity and screening are integral to adequate patient care. *Am J Nurs* 2003 (Suppl);20-25.
4. Vandoninck V, Bemelmans BL, Mazzetta C, et al. The prevalence of urinary incontinence in community-dwelling married women: A matter of definition. *BJU Int* 2004;94:1291-1295.
5. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *Br Med J* 1980;281:1243-1245.
6. Malmsten UG, Milsom I, Molander U, Norlen LJ. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997;158:1733-1737.
7. Adedokun AO, Wilson MM. Urinary incontinence: Historical, global, and epidemiologic perspectives. *Clin Geriatr Med* 2004;20:399-407.
8. Adelman PK. Prevalence and detection of urinary incontinence among older medicaid recipients. *J Health Care Poor Underserved* 2004;15:99-112.
9. Arıkan E, Özcan E, Bardak A, Ketenci A. Huzurevinde yaşayan bir grup kadında üriner inkontinans. *Turkish Journal of Geriatrics* 2002;5:7-10.
10. Aslan E, Beji NK, Erkan HA, Yalcin O, Gungor F. Urinary incontinence (ui) and quality of life (qol) of the elderly residing in residential homes in turkey. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:304-10.
11. Sykes D, Castro R, Pons ME, et al. Characteristics of female outpatients with urinary incontinence participating in a 6-month observational study in 14 european countries. *Maturitas* 2005;52 (Suppl 2):S13-23.
12. Perry S, Shaw C, Assassa P, et al. An epidemiological study to establish the prevalence of urinary symptoms and felt need in the community: The leicestershire mrc incontinence study. *Leicestershire mrc incontinence study team. J Public Health Med* 2000;22:427-434.



13. Stoddart H, Donovan J, Whitley E, Sharp D, Harvey I. Urinary incontinence in older people in the community: A neglected problem? *Br J Gen Pract* 2001;51:548-552.
14. Stothers L, Thom D, Calhoun E. Urologic diseases in america project: Urinary incontinence in males—demographics and economic burden. *J Urol* 2005;173:1302-1308.
15. Gavira Iglesias FJ, Caridad Y, Ocerin JM, et al. Prevalence and psychosocial impact of urinary incontinence in older people of a spanish rural population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M207-214.
16. Maggi S, Minicuci N, Langlois J, Pavan M, Enzi G, Crepaldi G. Prevalence rate of urinary incontinence in community-dwelling elderly individuals: The veneto study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M14-18.
17. Koyama W, Koyanagi A, Mihara S, et al. Prevalence and conditions of urinary incontinence among the elderly. *Methods Inf Med* 1998;37:151-155.
18. Nygaard IE, Lemke JH. Urinary incontinence in rural older women: Prevalence, incidence and remission. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:1049-1054.
19. Wetle T, Scherr P, Branch LG, et al. Difficulty with holding urine among older persons in a geographically defined community: Prevalence and correlates. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:349-355.
20. Gluck T, Wientjes HJ, Rai GS. An evaluation of risk factors for in-patient falls in acute and rehabilitation elderly care wards. *Gerontology* 1996;42:104-107.
21. Wagner TH, Hu TW, Bentkover J, et al. Health-related consequences of overactive bladder. *Am J Manag Care* 2002;8:S598-607.
22. Rosenberg LJ, Griffiths DJ, Resnick NM: Factors that distinguish continent from incontinent older adults with detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:1868-1872.
23. Pfisterer MH, Griffiths DJ, Schaefer W, Resnick NM. The effect of age on lower urinary tract function: A study in women. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:405-412.
24. Elbadawi A, Diokno AC, Millard RJ. The aging bladder: Morphology and urodynamics. *World J Urol* 1998;16 (Suppl 1): S10-34.
25. Latifpour J, Kondo S, O'Hollaren B, Morita T, Weiss RM. Autonomic receptors in urinary tract: Sex and age differences. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:661-667.
26. Schneider T, Hein P, Michel-Reher MB, Michel MC. Effects of ageing on muscarinic receptor subtypes and function in rat urinary bladder. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005;372:71-78.
27. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, Moore KH, Millard RJ, Burcher E. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive rt-pcr: Changes in ageing. *Br J Pharmacol* 2005;144:1089-1099.
28. Hendriks-Balk MC, Michel MC, Alewijnse AE. Pitfalls in the normalization of real-time polymerase chain reaction data. *Basic Res Cardiol* 2007;102:195-197.
29. Michel MC, Barendrecht MM. Physiological and pathological regulation of the autonomic control of urinary bladder contractility. *Pharmacol Ther* 2008;117:297-312.
30. Haferkamp A, Elbadawi A. (ultrastructural changes in the aging bladder). *Urologe A* 2004;43:527-534.
31. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. Iv. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993;150:1681-1695.
32. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. I. Methods of a prospective ultrastructural/urodynamic study and an overview of the findings. *J Urol* 1993;150:1650-1656.
33. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. Iii. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150:1668-1680.
34. Trowbridge ER, Wei JT, Fenner DE, Ashton-Miller JA, Delancey JO. Effects of aging on lower urinary tract and pelvic floor function in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2007;109:715-720.
35. Verelst M, Maltau JM, Orbo A. Computerised morphometric study of the paraurethral tissue in young and elderly women. *Neurourol Urodyn* 2002;21:529-533.
36. Siracusano S, Bertolotto M, Cucchi A, et al. Application of ultrasound contrast agents for the characterization of female urethral vascularization in healthy pre- and postmenopausal volunteers: Preliminary report. *Eur Urol* 2006;50:1316-1322.
37. Clobes A, DeLancey JO, Morgan DM. Urethral circular smooth muscle in young and old women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:587 e581-585.
38. Rother P, Löffler S, Dorschner W, Reibiger I, Bengs T. Anatomic basis of micturition and urinary continence. Muscle systems in urinary bladder neck during ageing. *Surg Radiol Anat* 1996;18:173-177.
39. Perucchini D, DeLancey JO, Ashton-Miller JA, Galecki A, Schaefer GN. Age effects on urethral striated muscle. Ii. Anatomic location of muscle loss. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:356-360.
40. Nordling J. The aging bladder—a significant but underestimated role in the development of lower urinary tract symptoms. *Exp Gerontol* 2002;37:991-999.
41. Foote J, Yun S, Leach GE. Postprostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. *Urol Clin North Am* 1991;18:229-241.
42. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:744-748.
43. Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, Carroll PR. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: Results of the capsure database. *J Urol* 1998;159:1988-1992.
44. Desautel MG, Kapoor R, Badlani GH. Sphincteric incontinence: The primary cause of post-prostatectomy incontinence in patients with prostate cancer. *Neurourol Urodyn* 1997;16:153-160.



45. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. *J Urol* 1994;152:1831-1836.
46. Narayan P, Konety B, Aslam K, Aboseif S, Blumenfeld W, Tanagho E. Neuroanatomy of the external urethral sphincter: Implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery. *J Urol* 1995;153:337-341.
47. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Chen YH, Wu CH, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal women. *Fertil Steril* 2006;85:155-160.
48. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-948.
49. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A meta-analysis. First report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1994;83:12-18.
50. Latthe PM, Foon R, Khan K. Nonsurgical treatment of stress urinary incontinence (sui): Grading of evidence in systematic reviews. *Bjog* 2008;115:435-444.
51. van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndaele JJ, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of european and canadian women with stress urinary incontinence. *Bjog* 2004;111:249-257.
52. Cardozo L, Drutz HP, Baygani SK, Bump RC. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;104:511-519.
53. Wein AJ. Pharmacologic options for the overactive bladder. *Urology* 1998;51:43-47.
54. Bemelmans BL, Kiemeny LA, Debruyne FM. Low-dose oxybutynin for the treatment of urge incontinence: Good efficacy and few side effects. *Eur Urol* 2000;37:709-713.
55. Gleason DM, Susset J, White C, Munoz DR, Sand PK. Evaluation of a new once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. Ditropan xl study group. *Urology* 1999;54:420-423.
56. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62:237-242.
57. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: As effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81:801-810.
58. Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: A pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:14-24.
59. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the star trial. *Eur Urol* 2005;48:464-470.
60. Foote J, Glavind K, Kralidis G, Wyndaele JJ. Treatment of overactive bladder in the older patient: Pooled analysis of three phase iii studies of darifenacin, an m3 selective receptor antagonist. *Eur Urol* 2005;48:471-477.
61. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: Effects of darifenacin. *J Urol* 2005;173:493-498.
62. Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ, Lheritier K. Dose response with darifenacin, a novel once-daily m(3) selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: Results of a fixed dose study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006 May; 17(3):239-47.
63. 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.
64. Sink KM, Thomas J, Xu H, Craig B, Kritchevsky S, Sands LP. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: Long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:847-853.
65. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once-daily: Superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-421.
66. Barkin J, Corcos J, Radomski S, et al. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of controlled- and immediate-release oxybutynin chloride in urge urinary incontinence. *Clin Ther* 2004;26:1026-1036.
67. Chu FM, Dmochowski RR, Lama DJ, Anderson RU, Sand PK. Extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine exhibit similar central nervous system tolerability profiles: A subanalysis of data from the opera trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1849-1854; discussion 1854-1845.
68. Kay G, Crook T, Rekedal L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin er on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006;50:317-326.
69. Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004;172:1021-1025.
70. Lose G, Lalos O, Freeman RM, van Kerrebroeck P. Efficacy of desmopressin (minirin) in the treatment of nocturia: A double-blind placebo-controlled study in women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1106-1113.
71. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25:105-109.