

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OKSİBUTİNİN, TOLTERODİN VE TROSPİUM KLORİD GİBİ
ANTİKOLİNERJİK AJANLARIN İNTRAVEZİKAL
KULLANIMININ MESANE MUKOZASI ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN VE MEYDANA GETİRDİKLERİ ÜRODİNAMİK
DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Seyfettin ÖRGEN

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Hayrettin ŞAHİN**

DİYARBAKIR

2007

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1-2.
GENEL BİLGİLER	2-34.
Mesane anatomisi.....	2-7.
Mesane histolojisi.....	7-8.
Mesane fizyolojisi ve farmakolojisi	8-26.
Aşırı aktif mesane sendromu ve antikolinerjik ilaçlar.....	27-34.
Aşırı aktif mesane sendromu.....	27-28.
Oksibutinin.....	28-30.
Tolterodin.....	30-32.
Trospium klorid.....	33-34.
MATERYAL VE METOT	34-35.
BULGULAR	35-45.
TARTIŞMA	46-49.
SONUÇ	50
.	
ÖZET	50-52.
KAYNAKLAR	53-63.

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Antikolinerjik ilaçlar; aşırı aktif mesane, interstisyel sistit, üriner inkontinans ve spinal kord hasarına bağlı nörojen mesane gibi hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadırlar. Tedavide iyi sonuçlar elde edilmekle birlikte oral yoldan kullanıldıklarında santral sinir sistemi ve diğer organlarda antikolinerjik etkilerine bağlı olarak; ağız kuruluğu, terleme, akomodasyon bozukluğu, somnolans ve kalp hızı değişiklikleri gibi çeşitli yan etkiler görülebilmektedir.

Antikolinerjik ilaçların en sık kullanıldığı durumlardan biri olan aşırı aktif mesane, bir klinik semptom kompleksidir ve urgency (acil ve önüne geçilmesi zor olan idrar yapma isteği), sık idrara çıkma (günde 8 defadan fazla idrar yapma) ve noktüri (gece idrar yapmak için birden fazla uyanma) ile karakterizedir. Bunlara enfeksiyon veya diğer irritatif lezyon yokluğunda olan istemsiz idrar kaçırma eşlik edebilir veya etmeyebilir (72). Ürodinamik olarak daha önce detrüör (mesane düz kası) instabilitesi olarak adlandırılırken şimdilerde detrüör aşırı aktivitesi olarak tanımlanır çünkü, detrüör kontraksiyonları dolum sistometrisi sırasında meydana gelir ve bunlar urgency hissiyle ilişkilidirler (72).

Aşırı aktif mesane prevalansı yaş ilerledikçe artar ve 40 yaş üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %16'sını etkiler (73).

Aşırı aktif mesane tedavisinde uzun yıllardır mesane eğitimi yanında oral antikolinerjik ilaçlar ilk seçilecek farmakoterapi olmuştur (75). Bunlar detrüör kasındaki muskarinik reseptörleri inhibe ederek mesane kontraktilitesini azaltırlar. Oral formların yan etkilerini azaltıcı çalışmalara rağmen yine de hastaların önemli sayılabilecek bir kısmı yan etkiler nedeniyle ya tedaviye iyi uyum sağlayamamakta veya tedaviyi bırakmak zorunda kalmaktadırlar. Bu yan etkilerden kurtulmak amacıyla oksibutinin intravezikal olarak verilmiş ve hem çocuk hem de erişkinlerdeki klinik çalışmalara dayanılarak önemli bir sistemik yan etkinin görülmediği rapor edilmiştir (80). İntravezikal verilmesi sonrası oksibutinin direk mesane mukozasından penetre olarak intermusküler boşlukta yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşır, dolayısıyla daha iyi etkinlik beklenir (80). Aynı zamanda temiz aralıklı kateter tedavisi alanlarda kullanımı da kolaydır. Özellikle ağır yan etkilerin görüldüğü veya istenen etkinin elde edilemediği hastalarda intravezikal

oksibutinin potansiyel mükemmel bir alternatif gibi görünmektedir. Daha önce yapılan bazı hayvan çalışmalarında intravezikal oksibutinin'in lokal doku güvenliği olduğu belirtilmişse de (80) aşırı aktif mesane tedavisinde en çok kullanılan diğer antimuskarinik ilaçlar olan tolterodin ve trospium klorid'i de içeren veya bu üç ilacı karşılaştıran yeterli literatüre rastlamadık. Biz bu çalışmada, antikolinerjik ilaçlardan oksibutinin, tolterodin ve trospium klorid'in intravezikal kullanımıyla sistemik yan etkilerinden önemli derecede korunmuş olmakla beraber mesanede ne tür lokal ve ürodinamik değişikliklere neden olduklarını araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Mesane anatomisi

Mesane içi boş müsküler bir kesedir. Yetişkinlerde pelvis minör içinde yer alır. Yetişkinde boş mesane simfizis pubisin arkasında, büyük ölçüde pelvik bir organ görünümündedir. Süt çocukları ve çocuklarda daha yukarda lokalizedir (1,2).

Retropubik aralık ile pubik kemikten ayrılır. Mesane 6 yaşına doğru pelvis majöre girer fakat, puberte sonrası tümüyle pelvis minör içinde değildir. Yetişkinde boş mesane hemen hemen tümüyle pelvis minör içinde uzanır, pelvik tabanın süperiorunda ve simfizis pubisin posteriorunda yer alır. Mesane doldukça pelvis majöre doğru yukarı çıkar ki, çok dolu mesane umblikus seviyesine kadar uzanabilir ve kolaylıkla ele gelebilir veya perküsyon yapılabilir (2,3).

Mesanenin şekli, boyutu, pozisyonu ve bağlantıları içerdiği idrar miktarına ve yaşa göre değişir (distansibilite). Mesane müköz membranı trigon bölümü hariç müsküler duvarına zayıf olarak bağlıdır. Boş mesanede müköz membranda katlantılar ve rugalar yer alır. Trigon kısmı ise daima düzdür çünkü, müköz membran burada müsküler duvara sıkıca bağlıdır. İnternal üretral orifisin posterioru erkeklerde hafifçe yüksektir ki, buraya uvula vesika denir ve prostatın orta lobu tarafından oluşturulur. Bayanlarda mesanenin süperior ve uterusun anterior yüzeyi peritonla kaplıdır. Peritonun vezikouterin poşu mesane ile uterus arasında uzanır. Uterus retrovert olmadığı sürece bu poş boştur ve bu durumda barsak lupları buraya

girebilir. Erkeklerde mesane, mesane boynu hariç gevşek ekstrapéritoneal yağ dokusu içerisinde nisbeten daha serbesttir. Mesane boynu ise puboprostatik ligament ile sıkıca askıya alınmıştır. Mesane doldukça ön abdominal duvarın ekstrapéritoneal yağ dokusuna doğru rahatça uzanabilir. Kadavra spesimenlerinde boş mesane üçgen piramit şeklinde iken yaşayan insanlarda her zaman biraz idrar içerir ve daha yuvarlaktır. Mesane dolduğunda yaklaşık 500cc idrar içerir (2).

Kadavra spesimenlerinde boş piramit şekilli mesanenin dört yüzeyi vardır:

Süperior yüzey

İki inferolateral yüzey

Posterior yüzey

İnferolateral yüzeyi levator ani kasını örten fasiya ile ilişkilidir. Posteroinferior yüzeyine fundus (base) denir. Fundus bayanlarda vajina anterior duvarı ile yakın komşulukta iken erkeklerde rektum ile bağlantılıdır. Anterior kenarına apeks denir ki, önde simfizis pubisin üst kenarını işaret eder. İnferior kısmına ise mesane boynu denir. Peritonun median umblikal kıvrımı mesane apeksinden umblikus süperioruna doğru uzanır ki, bu kıvrım embriyonik urakus artığıdır ve medial umblikal ligament tarafından oluşturulur (2).

2.1.1 Mesane yatağı

Mesanenin şekli yakın ilişkide bulunduğu yapılar tarafından belirlenir. Mesane vezikal fasiya denen tamamen gevşek bağ dokusu ile kaplanmıştır. Bu bağ dokusu içinde vezikal venöz plexus yer alır. Mesane yatağını yanlarda pubik kemikler, levatör ani ve obturator internus kasları ve posteriorda rektum oluşturur. Bayanlarda mesane fundusu serviks ve vajina üst kısmı ile rektumdan ayrılır. Mesane boynu üretrayı saran pelvik fasiya üzerinde yer alır. Erkeklerde mesane fundusu, duktus deferens ampullası ve seminal veziküllerle rektumdan ayrılır ve mesane boynu prostat ile birleşir (2).

2.1.2 Mesane yapıları

Mesane duvarı esas olarak detrüör kası denen düz kastan oluşmuştur. Kaslar eksternal longitudinal, orta sirküler ve iç longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşur ve birçok yöne dağılırlar. Mesane boynuna doğru bu üç kas tabakasının lifleri istemsiz internal sfinkteri oluştururlar (2). İnternal sfinkter veya mesane boynu gerçek bir dairesel sfinkter değildir, üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere distal yöne doğru giden detrüör'ün birbirlerine yaklaşan iç içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır (3). Mesane boynundaki bu kas lifleri erkeklerde prostat stroması bağ dokusuyla devamlılık gösterirken, bayanlarda üretra duvarındaki kas lifleriyle devamlılık gösterirler. Mesane müköz membranı transizyonel epitel ile kaplı ve önemli derecede gerilebilme özelliğine sahiptir. Üreter orifisleri ve internal üretral orifis trigonun köşelerinde yer alırlar. Üreterler mesane duvarını inferomedial yönden geçerek mesaneye girerler ve böylece idrarın üretere doğru geri kaçışını engellerler. Mesane içi basınç artışı üreterlerin duvarlarını baskılayarak basıncın üreterlere yansımısını ve böylece böbrek hasarına neden olabilecek idrar geri kaçışını engeller (2).

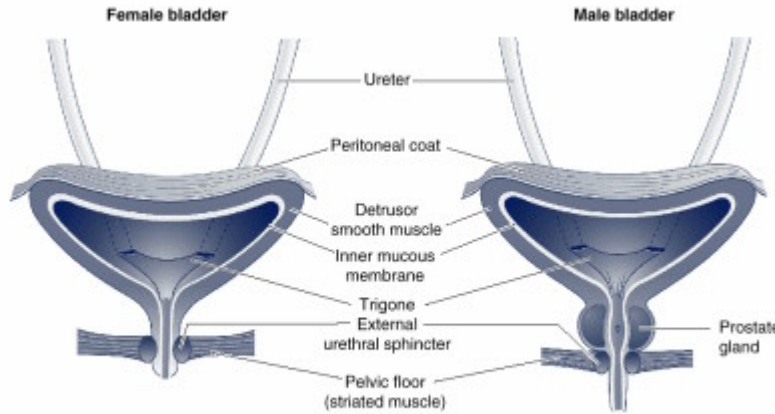
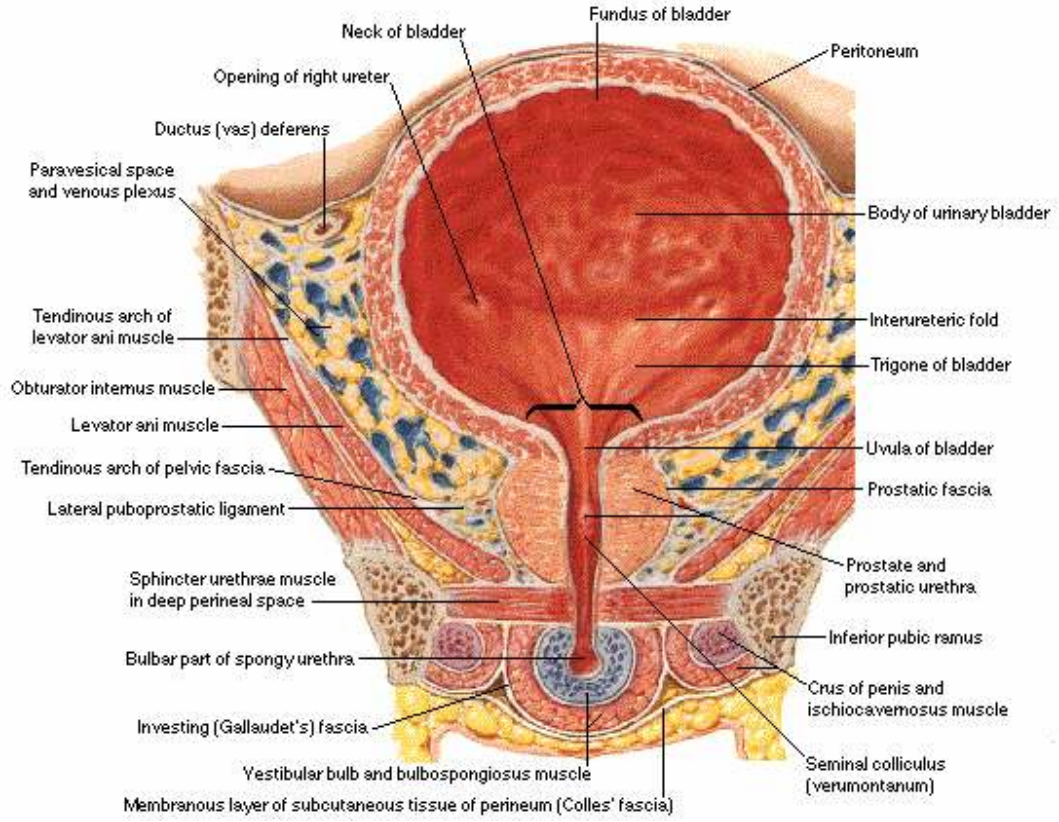


Fig. 1. Structure of the female and male urinary bladder.

Sekil-1: Kadın ve erkek mesane yapıları şematik görünümü
(www.urulogyteam.com).

Urinary Bladder of Male Frontal Section



Şekil-2: Erkek mesane yapıları ve komşulukları (Atlas of human anatomy, Frank G. Netter, MD).

2.1.3 Mesane komşulukları

Erkeklerde mesane posteriorda seminal veziküller, vas deferensler ve rektumla komşudur. Mesane ile rektum arasına kadınlarda uterus ve vajina yerleşmiştir. Kubbe ve arka yüzeyleri peritonla kaplı olduğundan bu bölgede mesane ince barsak ve sigmoid kolon ile yakın komşuluk içindedir. Hem erkek hem de kadınlarda mesane simfizis pubisin arka yüzüne komşu olup, dolup gerildiğinde alt karın duvarıyla temas halindedir (3).

2.1.4 Mesane arteriyal dolaşımı

Mesaneyi besleyen esas arterler internal iliyak arterin dallarıdır. Umbilikal arterlerin dalları olan süperior vezikal arterler mesanenin anterosüperior bölümünü beslerler. Erkeklerde internal iliyak arterlerin dalları olan inferior vezikal arterler mesanenin fundus bölümünü beslerler. Bayanlarda vajinal arterler inferior vezikal arterlerin yerini alır ve mesane posteroinferior bölümüne dallar gönderirler. Obturator ve inferior gluteal arterler de mesaneye küçük dallar gönderirler (2,3).

2.1.5 Mesane venöz drenajı

Mesanenin venleri arterlere eşlik ederek internal iliyak venlere dökülürler. Erkeklerde prostatik pleksüs ile birleşen vezikal venöz pleksüs mesane ve prostat fundusu (base), seminal veziküller, duktus deferensler, ve üreterlerin inferior son kısmının drenajını alır. Vezikal venöz pleksüs esas olarak inferior vezikal venler üzerinden internal iliyak venlere drene olur, fakat sakral venler vasıtasıyla vertebral venöz pleksusa da dökülebilir. Bayanlarda vezikal venöz pleksüs mesane boynu ve üretranın pelvik bölümünü drene eder (2).

2.1.6 Mesane lenfatik drenajı

Mesanenin süperior kısmının lenfatik damarları eksternal iliyak lenf nodlarına drene olurken, inferior kısmının lenfatikleri internal iliyak lenf nodlarına drene olurlar. Mesane boynunun bazı lenfatikleri sakral veya ana iliyak lenf nodlarına drene olurlar (2).

2.1.7 Mesane inervasyonu

Mesane parasempatikleri pelvik splanknik sinirlerden (S2-S4) gelir. Detrüör kasına motor dallar verir ve internal sfinkteri inhibe ederler. Bu yüzden gerilim ile bu sinir lifleri stimüle olunca mesane kontrakte olur, internal sfinkter gevşer, ve üretraya doğru idrar akımı olur. Mesane sempatikleri T11, T12, L1, ve L2 sinirlerinden gelir.

Mesaneyi inerve eden sinirler, sempatik ve parasempatik sinir liflerinden oluşan vezikal sinir pleksüsünü oluştururlar. Mesanenin duyusal sinir lifleri viseraldir ve aşırı distansiyon sonucu oluşan ağrıyı iletir (2).

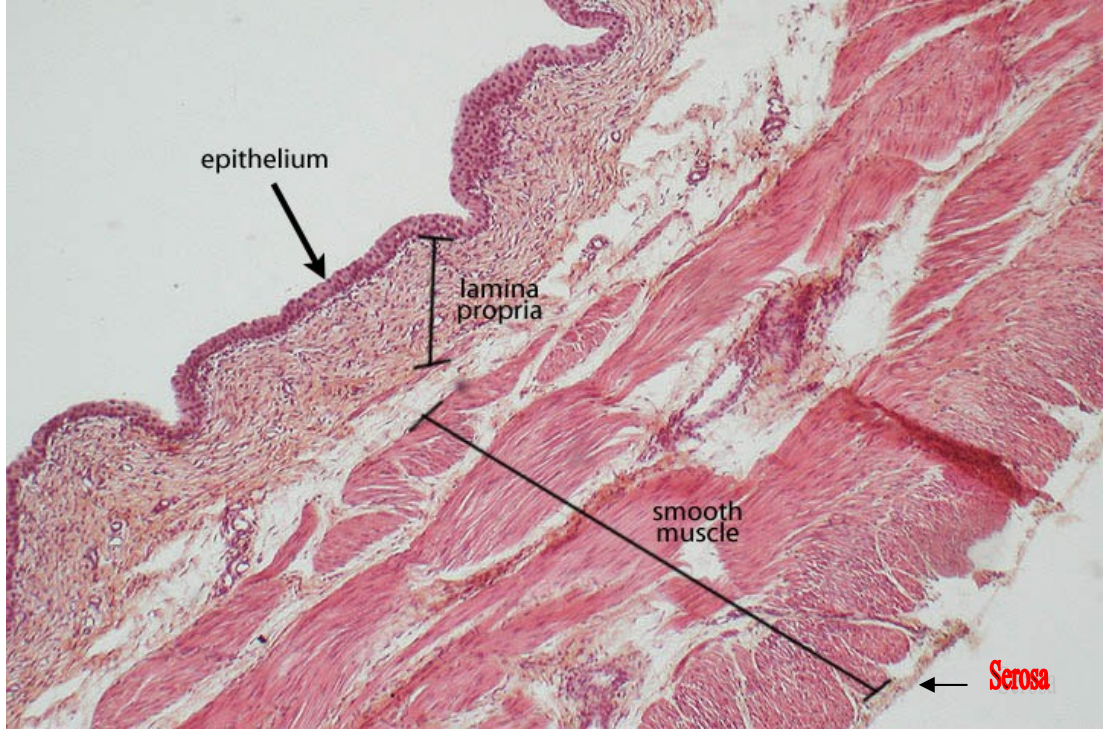
Mesane genişledikçe ekstraperitoneal yağ dokusu içine doğru uzanır. Aşırı distansiyona uğradığında umblikus seviyesine doğru uzanır (2).

2.2 Mesane histolojisi

Mesane mukozası değişken epitel ve bağ dokusunun yaptığı lamina propria'dan oluşur. Lamina propria'yı örgü biçiminde yoğun düz kas tabakası sarar. Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur, yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümene uzanır. Bu hücreler genellikle polipoid ve çift çekirdekli dirler. Epitel gerildiğinde (mesane dolduğunda) epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler yassılaşı r (1).

2.2.1 Çok katlı değişici epitel

Mesane epiteli çok katlı değişici epitel niteliğindedir. Gerilmeye son derece dayanıklı olan bu epitel, renal pelvisten üretraya kadar üriner sistemin bütün bölümlerini döşer. Epitelin bazı özellikleri çok katlı prizmatik epitele, bazı özellikleri ise çok katlı yassı epitele benzer. Organın gerilme derecesine bağlı olarak hücrelerin şekilleri ve hücre katı sayısı değişiklik gösterir. Organ boşken, yani duvarda bir gerilme yokken, epitel 4-7 hücre sırasından oluşur. Bazal hücreler küboid, orta sıralardaki hücreler poligonal ve yüzeydeki hücreler geniş ve yuvarlak yüzeylidir. Bu hücrelerin çoğu iki nükleus içerir. Organ dolu iken epitel 2-3 hücre sırasından oluşur. Orta ve üst sıradaki hücreler hafifçe yassılaşı mıştır. Lamina propria'nın bağ dokusu içinde birkaç mukus salgılayan beze rastlanabilir. Lamina propria'nın derin bölümü submukoza olarak kabul edilebilir. Tunika mükülaris içte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal seyirli kas liflerinden oluşur. Adventisya, çok miktarda damar ve sinir içeren fibroelastik bağ dokusu özelliğindedir. Adventisya dışında mesaneyi periton gevşekçe sarar (4).



Sekil 3-: Mesane duvarı katlarının histolojik görünümü (dms.dartmouth.com).

2.3 Mesane fizyolojisi ve farmakolojisi

Mesane boynunun üremde önemli rolü vardır. Erkeklerde mesane boynunun kapanması antegrad ejakülasyonu kolaylaştırır. Bu ejakülasyon sırasında mesane boynunun kapanmasını sağlayan zengin sempatik noradrenerjik innervasyon sayesinde olmaktadır. Kadınlarda mesane boynunda adrenerjik innervasyon yoğunluğu erkeklerdekinden daha düşüktür (6).

Mesane düz kas hücrelerinin kasılma özellikleri hem idrar depolaması hem de idrar atılımı için uygun yapıdadır. Mesane düşük fizyolojik bir hız ile doldurulduğunda intravezikal basınç 10cm H₂O'nun altında kalmaktadır (7). Mesanenin akut denervasyonu düşük basınçlı dolumu önemli ölçüde etkilememektedir (8). Bu görüş, hücresel ve hücre dışı yapıların intrinsek miyojenik ya da viskoelastik özelliklerinin, düşük basınçlı mesane dolumu ve mesane uyumunun ana elemanları olduğu hipotezini desteklemekte kullanılmıştır. Yine de, işemeye eşlik eden hızlı ve sürdürülebilir düz kas kasılması için sinirsel uyarıya ihtiyaç vardır (5).

İntravezikal basınç ile mesane boyutu arasında ilişki vardır ve bu da mesane duvarı gerilimini etkilemektedir. Duvar geriliminin artması mesane afferent sinirlerini uyararak mesane doluluğunun algılanmasını sağlayabileceği gibi, istemsiz mesane kasılmalarına da yol açabilir. İntravezikal basınçta büyük artışlar, özellikle hipertrofik, düşük kapasiteli mesanelerde, iskemi, VUR, hatta venöz ve/veya lenfatik sisteme bakteri saçılmasına neden olacak kadar mesane duvar gerilimini dramatik biçimde arttırabilir (5).

Mesane ve üretrada, kollajen ve elastin bileşenler strese maruz kaldıkları zaman viskoelastik özellikler üzerine derin etkileri vardır. Düz kastan ayrı olarak insan mesanesi kabaca %50 kollajen ve %2 elastinden oluşur. Yaralanma, obstrüksiyon ya da denervasyon durumunda, kollajen içerik artar (9). Kasılabilir protein içeriği kollajen içeriğini aştığı zaman, aşırı gerilebilme özelliği kazanılır (komplians, uyum). Kollajen konsantrasyonu arttığında ise aksine uyum azalır (5).

2.3.1 Mesane uyumu

Mesane yüzeyi, mesanenin dolu ya da boş olmasına göre büyük değişiklik gösterebilir. Değişimin yüzdesi vücuttaki herhangi bir organ ile kıyaslanmayacak boyuttadır. Bu değişiklik, ürotelyum ve mesane duvarı düz kası ve bağ dokusunun uyumu ile gerçekleşir (5).

Lamina propria ve detrüör'ün kalınlığındaki değişiklikler, mesanenin artan idrar hacmine uyumu için mekanik gereksinimlerdir. Dolum sırasında, lamina propria kastan daha hızlı incelir. Mesane duvarının dolum sırasında incelmesinin, kas liflerinin yeniden tanzimi ve kollajenin sarmal yapısındaki değişikliğe bağlı olduğu iddia edilmiştir (9). Kas ve bağ dokusunda bazı değişikliklerin birlikte oluşması idrarın düşük intravezikal basınçlarda depolanması için gereklidir (10).

2.3.2 İşeme mekanizmaları

İntravezikal basınç abdominal (Pabd) ve detrüör (Pdet) basınçlarının arasındaki ilişkiye bağlıdır. Bu yüzden,

$$P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$$

İşeme, nöral kontrol altında detrüör kasılması ile oluştuğu için, Pdet, Pabd'de anlamlı bir değişiklik olmadan yükselir. Detrüör kasılmasının şiddetini ölçmek için, Pdet tek başına yeterli bir parametre değildir. Kas enerjiyi bir güç üretmek ya da uzunluğunu kısaltmak için kullanabilir. Mesane içi boş organ olduğu için, üretilen güç Pdet'e katkıda bulunurken, kasların kısılma hızı idrar akımıyla (Q) ilişkilidir. Üretilen Pdet ile idrar akım hızı arasında bir ilişki vardır (11). Eğer üretral direnç sfinkter yetersizliği olan ya da normal kontinan kadınlardaki gibi düşük ise, Pdet neredeyse ölçülemeyebilir. Böylelikle bu kadınlar düşük Pdet ile normal idrar akımına sahip olabilirler. Pdet ile Q arasında, sabit mekanik güç (W) varlığında ters orantı vardır. Bu durumda;

$$W = P_{det} \times Q$$

Bu denklem niye normal detrüör kasılması ve normal detrüör gücü olmasına karşın düşük işeme basıncı olduğunu açıklar. İşeme sırasında, Pdet çıkım direncini gösterir. Üretra, yüksek akımı (Q) sağlayacak kadar geniş açılırsa, mesaneyi boşaltmak için oldukça düşük bir Pdet'e ihtiyaç duyulur. Buradaki mesaj, kadınlarda düşük işeme basıncı detrüör kasılmasında bir bozukluk olduğu anlamına gelmeyip, sadece kadının üretrasını yeterli genişliğe kadar açabildiğini gösterir. Ayrıca, erkeklerde tıkanıklığı teşhis etmek için kullanılan basınç-akım nomogramları, kadınlar için geçerliliği kanıtlanmadan kullanılmamalıdır (5).

2.3.3 Mesane fonksiyonu

Mesanenin önemli görevleri vardır. Birincisi, sosyal uyum için yeterli miktarda idrar depolayabilmelidir. Mesane duvarı, basınçta anlamlı bir artış olmadan mesane hacmini arttırabilecek şekilde gerilebilmeli ve yeniden düzenlenebilmelidir. Başka bir deyişle mesane duvarı oldukça uyumlu olmalıdır. İkincisi, düz kaslar ve intrinsek sinirler, dolum fazı sırasında genişlemesi gereken ürotelyum tarafından idrardan korunmalıdır. Üçüncü olarak, mesane boşalması sırasında bütün düz kasların senkronize kasılması gereklidir, çünkü eğer mesanenin bir kısmı kasılırsa, kasılmayan alan gerilecek ve idrarın üretradan dışarı atılması için gereken basınç artışını engelleyecektir. Bu genellikle BPH (Benign Prostat Hiperplazisi) nedeniyle

idrar retansiyonuna girip, mesane divertikülü gelişen yaşlı hastalarda görülen bir problemdir (5).

2.3.4 Mesane düz kası

2.3.4.1 Mesane düz kası özellikleri

Düz kasın birkaç genel özelliği vardır:

1- Düz kas, özel noktalarda birleşen bir çok küçük, iğsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Düz kas hücreleri aktin ve miyozin içerirler, fakat bu proteinler düzenli sarkomer şeklinde bir araya gelmezler. Bunun yerine, her düz kas hücresi kontraktil proteinlerin oluşturduğu değişik dağılımlardaki matrikslerden meydana gelir ve bunlar komşu hücreler arasındaki birleşme komplekslerinde plazma membranlarına bağlanırlar.

2- Düz kas hücreleri dolaşımdaki hormonlar, nitrik oksit gibi lokal faktörler ya da otonomik sinir aktivitesi tarafından düzenlenebilen sabit bir gerilime sahiptir.

3- Düz kas, çizgili kastan daha kolay uyum sağlayabilir ve çizgili kasa göre daha geniş bir aralıkta uzunluğunu ayarlayabilir.

Mesanenin yuvarlak olduğu kabul edilirse, 400ml kapasiteli mesanenin çevresi yaklaşık 30 cm'dir. Eğer mesane 10 ml'lik rezidü idrar kalana kadar boşalırsa, çevresi sadece 8 cm olur. Bir başka deyişle, mesane kas uzunluğunda %75'lik bir değişiklik olur. Eğer mesane çizgili kastan yapılmış olsaydı, maksimum uzunluk değişimi %30 olabilecekti. Çizgili kas mesanenin maksimum içeriğinin %70 ini boşaltabilecek ve 120 ml rezidü idrar kalacaktı. Bu yüzden, mesanenin işini yapabilmesi için düz kasın özelliklerine ihtiyacı vardır. Daha güçlü olduğu düşünülen çizgili kas mesaneyi boşaltma işini yapamamaktadır (12-14).

2.3.4.2 Düz kas morfolojisi

Mesane duvarındaki düz kas hücreleri merkezi çekirdekleri olan küçük, iğsi, mesane gevşediği zaman, uzunluğu birkaç yüz mikrometre, çapı en fazla 5-6 mikrometre olan hücrelerdir. Çizgili kas hücreleri ise yaklaşık 20 kat daha geniş ve binlerce kat daha uzundurlar (15).

Düz kasın kendine özgü fizyolojik özellikleri vardır, ve özel noktalarda birleşen birçok küçük, iğsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Her hücrenin kendi çekirdeği vardır. Mikroskop altında sitoplazmik çizgilenme görülmez, fakat düz kas da çizgili ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miyozin içerir. Ek olarak, bağ dokusu ve komşu düz kas hücrelerinin kasılması sırasında oluşacak gücün iletimine yardım edecek sitoskeletal intermediate filamentler bulunur. Düz kasta Z çizgisi olmasa da, benzer görevi yapan tüm sitoplazmaya dağılmış, ince ve orta boy filamentlerin yapışmasını sağlayan yoğun cisimler vardır. Düz kas liflerinin ince ve kalın filamentleri miyofibriller olarak düzenlenir ve lifleri kafes benzeri düzende oblik olarak geçerler. Filamentlerin kasılabilen proteinleri, komşu hücreler arasında birleşme komplekslerinde plazma membranlarına yapışırlar (5).

2.3.4.3 Düz kas hücresi mekanikleri

Detrüsör düz kası ince ve kalın filamentlerin iletişimi ile kasılır ve kısalır. İnce aktin filamentleri membranlardaki yoğun bantlara ya da sitoplazmadaki yoğun cisimlere tutunurlar ve miyozin moleküllerinin baş kısımlarından oluşan 'crossbridge'lerde kalın filamentler ile etkileşirler. Her iki durumda da kasılma mekanizması aktin ve miyozin sistemidir. 'Crossbridge' döngüsü miyozin baş kısmındaki ATP'az aktivitesi oluştuğunda başlar. Bu işlem, 'crossbridge'lerdeki iki hafif zincirin, intraselüler kalsiyum yükselmesiyle aktive edilen spesifik bir enzim olan miyozin hafif zincir kinaz tarafından fosforilasyonu ile elde edilir (16,17). Kasılabilen proteinlerdeki değişiklikler hem gelişen mesanelerde hem de mesane hipertrofilerinde görülür (18-20).

Mesane kasının, geniş bir kas dinlenme uzunluğu aralığında gerilim oluşmasına izin veren geniş bir uzunluk-gerilim ilişkisi vardır (21). Doku, kas gerilimini de etkileyen viskoelastisite özelliği gösterir ve bu da total mesane duvar gerilimi olarak bilinir (22). İzole detrüsör şeritleri belli miktarda spontan mekanik aktivite gösterebilir. Küçük memelilerde bu çok daha sık görülür (23) fakat insan detrüsör kas şeritlerinde de görülebilir. Gastrointestinal kanalda ve uterusda gözlemlendiği gibi birleşik tetanik kasılmalar normal mesanede hiç görülmez.

2.3.4.4 Detrüsör düz kası kasılma zinciri

2.3.4.4.1 Mesanede asetilkolin (Ach) ve adenozin trifosfat (ATP) yolu

Ach M3-muskarinik reseptörlere bağlanır ve G protein üzerinden fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eder. Fosfolipazın uyarılması, inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) üretilmesini sağlar. IP3, IP3 reseptörleri üzerinden sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasına sebep olur, ve DAG plazma membranında bulunan voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını düzenler. P2X pürinerjik reseptörler üzerine etki yapan ATP, membrandaki nonselektif katyonik kanalları açar, bu da voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını açan depolarizasyona neden olur. Her ikisi de hücre içine kalsiyum girmesine neden olur. Hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun artması kasılmayı tetikler ve cevabı düzenleyen, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları gibi membranda kalsiyum ile aktive olan kanalları açar (5).

2.3.4.5 Mesane dolumu sırasında düz kas

Mesane dolduğunda, miyositler gerilerek, sodyum ve bir miktar kalsiyumun hücre içine girmesine izin veren seçici olmayan katyonik kanalların açılmasına yol açarlar (24). Katyonların içeri girmesiyle, düz kas membran potansiyeli depolarize olur. Eğer gerilim düşükse, aktivasyon düşük olur ve membran potansiyeli, daha düşük seviyelerdeki muskarinik agonistlerin hücreyi aktive etmesine zemin hazırlayacak şekilde, daha da depolarize olarak kalır. Eğer gerilim daha belirgin ise, katyonik kanalların aktivasyonu, aksiyon potansiyelini başlatacak kadar hücreyi depolarize edebilir. Hücreler tek başlarına kasılabilirler bile, tüm mesanenin senkronize olarak kasılması için parasempatik sinirlerin uyarılması gereklidir (25). Membran yeterince depolarize olduğunda, hücreyi kalsiyuma doyuracak şekilde sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanalları açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur (26). Kasılmalar arasında kalsiyum ATP'az sayesinde, sarkoplazmik retikulum, sitoplazmadan çok daha yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum depolar (27). Aksiyon potansiyeli olmasa da, kalsiyum kanallarını sitoplazmik kalsiyum seviyelerine

duyarlı hale getiren kafeine maruz kalındığında, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınır.

2.3.4.6 Mesane düz kas tonusu

Mesane düz kası, sabit bir seviyede kasılmasını ve tonusunu muhafaza edebilir. Tonus mesanenin kapasitesini koruyabilmesi için önemlidir. Düz kas tonusu, intrinsek ve ekstrinsek bir çok faktörden etkilenebilir. Ekstrinsek faktörler, otonomik sinirler ve dolaşımdaki hormonları içerirken, intrinsek faktörler; gerilime cevap, lokal metabolitler, nitrik oksit gibi lokal salınan ajanlardan ve sıcaklıktan oluşur. Bu sebepten dolayı düz kas tonusu sadece otonomik sinir sistemine ve dolaşımdaki hormonlara bağımlı değildir.

Düz kas kasılmaları, yavaş, sürekli ve yorgunluğa dirençlidir. Düz kasın kasılma ve gevşemesi, iskelet kasından 30 kat daha uzun sürede olur ve uzun süreler boyunca aynı seviyede kasılma gerilimini, iskelet kasının harcadığı enerjinin %1' inden daha az enerji harcayarak koruyabilir (5).

2.3.4.7 Mesane düz kası uzunluk-gerilim ilişkisi

Eğer düz kas kasılırsa, buna karşılık gerilimde bir artış olur. Bunu, başlangıç seviyelerine kadar giden progressif bir gevşeme takib eder. Bu özellik düz kasa özeldir ve buna stres rahatlaması denir (28). İskelet ve kalp kasıyla karşılaştırıldığında, düz kas çok daha fazla kısalabilir. Çizgili bir kas en fazla dinlenme uzunluğunun üçte birine kadar kısalabilirken bu normal kasta beşte bir kadar inebilir. Bu özellik normal fizyolojik görevlerini yapabilmesi için kesinlikle gereklidir. Buna karşılık, bir düz kas normal uzunluğunun üçte ikisine kadar kısalabilir. Bu olağan olmayan özellik, düz kas hücrelerindeki ince ve kalın miyofilamentlerin gevşek birleşmeleri sayesinde kazanılmıştır. Bu önemli bir adaptasyondur, çünkü mesanenin ulaştığı hacim kas liflerinin uzunluğunun küpü ile orantılıdır. Detrüsör düz kasının uzunluğunun böylesine değişebilmesi, iskelet kası ile elde edilemeyecek kadar farklı hacimlerde mesanenin idrar depolamasına olanak verir (5).

2.3.5 Mesane duvarı

2.3.5.1 Mesane duvarı stroması

Mesane duvarı stromasının ana bileşenleri, proteoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde yerleşmiş kollajen ve elastindir. Ana hücreler fibroblastlardır (29). Stroma genellikle, damarlar ve sinirlerin arasını dolduran pasif, mekanizması az bir doku olarak görülür.

2.3.5.2 Mesane duvarı kollajeni

Çoğu kas lifleri dışında bağ dokusunda bulunur. Bir çok farklı kollajen tipi belirlenmiştir. Mesanede en sık tip I, III ve IV kollajen görülmektedir (30). Uyumu azalmış mesaneler normal mesaneler ile karşılaştırıldığında, bağ dokusu düz kas oranında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Tip III kollajenin tip I'e oranında anlamlı artış olduğu görülmüş. Buna göre, mesanenin azalmış uyumu ve düşük depolama kapasitesi, mesane duvarında bağ dokusu içeriğindeki değişikliklere, özellikle de artmış tip III kollajene bağlı olduğu iddia edilebilir (5).

2.3.5.3 Mesane duvarı elastini

Elastin lifleri, elastin ve amorf yapıların etrafına yerleşen mikrofibriller yapılardan oluşan amorf yapılardır. Kollajen ile karşılaştırıldığında elastin lifleri mesanede oldukça az görülmelerine karşın mesane duvarının tüm katlarında bulunurlar (31).

2.3.5.4 Mesane duvarı matriksi

Stromada nonfibriller matriks büyük oranda proteoglikan ve sudan oluşan bir jelden meydana gelir. Proteoglikanlar, glikozaminoglikanların bağlı olduğu glikoproteinlerdir. Proteoglikanların matrikste birleşmesi ile, deformasyona maruz kaldığında, viskoz davranabilen sulu bir doku yapısı elde edilir (5).

2.3.5.5 Mesane duvarı kan damarları

Mesane çok katlı damar ağı içerir ve bunun hem fonksiyonel hem de morfolojik faydaları vardır. Dikkatle incelendiğinde, epitelyumun dış yüzünün kan damarcıkları tarafından doldurulan bir çok çukur ile kaplandığı görülür. Bu damarsal çukurlar, epitelyumda mikronun onda biri kadar mesafede oldukça yüksek sayıda damarların bulunmasını sağlar (32). Subepitelyal damarsal ağlar, idrardan süzülen maddelerin detrüör düz kasına temasını engelleyen ürotelyumun bariyer fonksiyonuna katkıda bulunuyor olabilir (33). Ayrıca bunlar epitelyal taşıma fonksiyonunda rol alabileceği gibi, ürotelyal metabolizma için gerekli de olabilir.

Dolum sırasında mesane duvarının yüzey alanı çok genişlediği için, kan damarları da yeterince uzayabilmelidir. İyi bir akım sağlayabilmek için uzamaları sırasında damarlar üzerinde olacak basıncın, doku perfüzyonunu bozmasına engel olacak bir mekanizma olmalıdır. Bir çok çalışmada gerilmeyle kan akımının azaldığı gösterilmiştir (34,35). Uyumu azalmış mesanelerde, mesane içi basınçta artış olup, normal kontrol grubuyla kıyaslandığında kan akımının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir . Mesane duvarında kan akımının ana belirleyicisinin duvar içi gerilimi olduğu görülmektedir. Normal dolum sırasında, mesanede basınç artana kadar kan akımı, yüzey alanındaki artışa uyum sağlar (36).

İskemide olduğu gibi, detrüör oksijenden ve /veya başka bir metabolitten yoksun kalırsa, kasılma yeteneği hızla azalır (37-39). İskemi ve reperfüzyonun duvar içi sinirlerde hasara neden olduğu ve yamalı denervasyon alanları yaparak detrüör instabilitesi olan hastalarda olduğu gibi düz kas fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı iddia edilmiştir (40).

2.3.6 Ürotelyum

Mesanenin fonksiyonları idrar depolama, idrar içeriğini muhafaza etme ve uygun zaman aralıklarında işemeye yardımcı olmaktır. Ürotelyumun bütün bu işlevlere katılan fizyolojik fonksiyonları vardır.

Ürotelyum türlere göre değişik sayıda hücre tabakalarından oluşur. 3 ana katman vardır.

a- Bazal hücre tabakası : 5-10 mikrometre uzunluğundadır.

b- Ara hücre tabakası : 20 mikrometre kalınlığındadır.

c- Şemsiye hücre tabakası: Ürotelyumun iç yüzey tabakasını oluşturur. Bu hücreler vücuttaki en büyük epitel hücreleri olup, boyutları 100-200 mikrometre arasında değişmektedir. Bu hücreler hegzagonal yapıda olup ve genişleyip gerilim altında yüzey alanlarını arttırabilme özelliğine sahiptirler. Şemsiye hücrelerinin yüzeyi GAG (Glikozaminoglikan) ile kaplıdır (5).

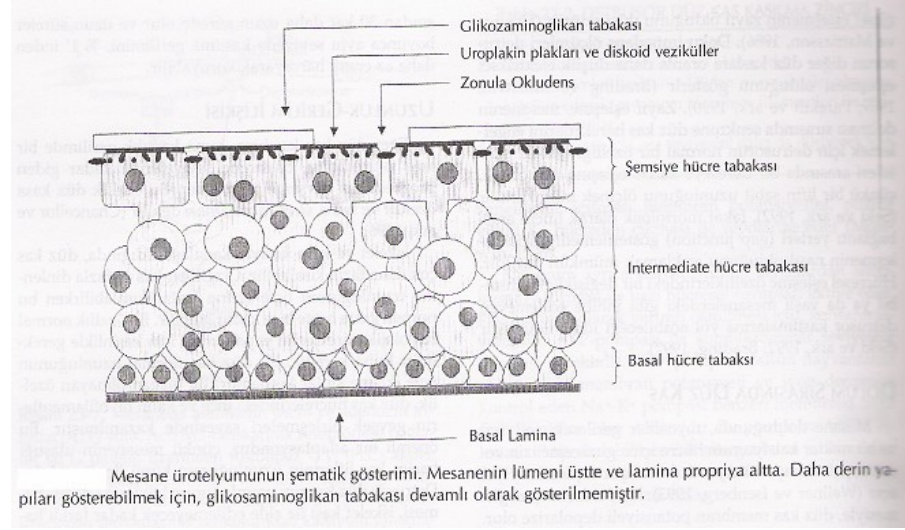
2.3.6.1 GAG (Glikozaminoglikan) tabakası

Mesane mukozasını kaplayan yüzey müsini olan GAG, bakteriyel adherense karşı önemli bir rol oynar ve ürotelyal bariyer fonksiyonunun önemli bir elemanıdır. GAG'lar insan mesanesinin koruyucu tabakasıdır. Ürotelyumun yüzeyinde yer alarak nonspesifik antiadherent etki gösterirler. Mesane yüzeyindeki özelleşmiş şemsiye hücreleriyle beraber impermeabilite bariyerini oluştururlar (41). GAG tabakasının, partiküllerin oluşmasında ve ürotelyuma yapışmasında ve de taş oluşumunda önemli rolü vardır. Protamin sülfat, apikal membranın (şemsiye hücrelerinin hücre iç yüzeyi) hem monokovalent katyonlara hem de anyonlara geçirgenliğini arttırır. Bu etki protamin yoğunluğuna, yüzen solüsyonların içeriğine ve ürotelyumun protamine maruz kalış süresine göre geri döndürülebilir. Protamine uzun süre maruz kalınırsa (>15 dak) geri dönüş zor olur ve bunun hücre erimesine bağlı paraselüler dirençte azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Protaminin bu etkisi pentosanpolisülfat (PPS) tarafından geri döndürülebilir. Özet olarak GAG tabakasının bakteriyel yapışmayı ve büyük moleküllerin yaptığı ürotelyal hasarı önlemede önemi olabilir. Fakat, GAG tabakasının idrar ve plazma arasındaki ana epitelyal bariyer olduğuna dair bulgular yoktur (5).

2.3.6.2 Şemsiye hücreleri

Plazma idrar bariyerini oluşturan ana eleman olan büyük şemsiye hücreleri birçok açıdan özeldir.

- 1- Özellikle apikal bölümde olmak üzere yüzeyel alanlarını büyütme ve küçültme özellikleri vardır.
- 2- Birden çok çekirdeğe sahip olabilirler.
- 3- Dış yaprakçığı protein plakları, lipid ve lipid iç yapraktan oluşan ve asimetrik ünit membran olarak tarif edilen sıradışı apikal hücre membranı vardır.
- 4- Su, üre, potasyum konsantrasyonları, osmolalite ve pH'a bakıldığında plazma ve idrar arasında yüksek bir gradiyent farkı bulunur.
- 5- Birçok ara hücreyi örterken lamina propria'ya uzanan kökleri bulunur.
- 6- Şekil değiştirme özellikleri vardır ve mesane dolduğunda yüzey alanlarını artırırken, mesane boşalırken azaltırlar (5).



Şekil 4- Mesane transizyonel epitelinin şematik görünümü (5).

2.3.6.3 Ürotelyal geçirgenlik

Ürotelyumu da içeren epitelyal geçirgenlik, birçok faktöre bağlıdır. Bunlar; pasif difüzyon, osmotik geçiş difüzyonu, aktif taşıma ve beklenileceği gibi membranların maddelere karşı hareketsizliğidir. Memeli mesanesinde su ve üreye karşı görülen pasif geçirgenlik birçok türde gösterilmiştir (43). Hayvan modellerinde şemsiye hücrelerinin sistit sonucu yıkımı sonrasında artmış üre ve su geçirgenliği gösterilmiştir. Tahminen, sistit semptomlarından detrüör'e kaçan idrar da sorumlu olabilir (42,43). Sistit ile ürotelyal geçirgenlikte artış mesanenin gerilmesiyle daha da artar. Hipotez şudur; mesanenin gerilmesiyle, zayıflamış ürotelyum apikal şemsiye hücrelerini aralık bırakır ve böylece ara ve bazal hücrelerin gerçek bariyeri kalktığı için, idrar içeriği detrüör ile daha rahat temas edebilir. Apikal hücrelerde benzer kırılmalar, infeksiyöz ve radyasyona bağlı sistitlerde de görülür. İnflamasyon durumunda mesanenin geçirgenliğinin artması, 400 ml şişirilmiş mesaneye potasyum klorür verilmesiyle yapılan potasyum duyarlılık testine esin kaynağı olmuştur. İnflame mesanede potasyum ürotelyumu geçer ve mesane afferent sinirlerini uyarak ağrıya sebep olur (44).

2.3.7 Alt idrar yollarının nöral kontrolü

Alt idrar yollarının nöral kontrolü, parasempatik, sempatik ve somatik sistemlerden oluşan periferik sinirlerin üç takımı tarafından inerve edilir.

1- Pelvik parasempatik sinirler spinal kordun sakral seviyesinden çıkar, mesaneyi uyarır ve üretrayı gevşetir.

2- Lumbar sempatik sinirler mesane gövdesini inhibe ederken, mesane tabanı ve üretrayı uyarır.

3- Pudendal sinirler eksternal üretral sfinkteri uyarır.

Bu sinirler afferent (somatik) ve efferent aksonlar içerir (6,45,46,47).

2.3.7.1 Parasempatik yollar

Alt idrar yollarını inerve eden parasempatik preganglionik nöronlar (PGN) sakral parasempatik çekirdek (SPN) olarak bilinen sakral ara gri maddenin lateralinde yerleşmiş bir bölgede bulunurlar (6,48,49,50,51). Parasempatik PGN, ventral kök üzerinden uyarıcı taşıyıcı asetilkolin salgılayan periferik ganglionlara ulaşırlar (6). İnsanda parasempatik postganglionik nöronlar pelvik pleksus ile detrüör duvarında yerleşmiştir. Kauda ekuina ya da pelvik pleksus hasarı olan hastalar nörolojik olarak desentralize olabilir, fakat tamamıyla denerve olmazlar. Kauda ekuina hasarında, intramural ganglion seviyesinde afferent ve efferent nöronların iletişimde hasar olabilir (51).

2.3.7.2 Sempatik yollar

Rostral lomber spinal korttan çıkan sempatik akım, mesane ve üretraya noradrenerjik uyarıcı ve inhibe edici uyaranlar yollar (25). Sempatik sinirlerin aktivasyonu, mesane gövdesinde gevşeme ve mesanede idrar depolanmasını sağlayacak şekilde mesane çıkımı ve üretrada kasılmaya yol açar. Periferik sempatik yollar, sempatik ganglionik zincirden inferior mezenterik ganglion ve hipogastrik sinirler ile pelvik ganglionlara uzanan komplike bir yol izler (52).

2.3.7.3 Somatik yollar

Mesanenin somatik inervasyonu sakral 1-3 ön boynuz ventrolateral bölge lamina IX'da yerleşik Onufrowicz çekirdeği ve sakral 2-4 lamina VII'de yerleşik pudental çekirdekten başlar. Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar (53).

Eksternal üretral sfinkter motor nöronları, Onuf'un çekirdeği olarak bilinen ventral boynuzun lateralinde yerleşmiştir (54). Sfinkter motor nöronları ayrıca lateral funikulusların lateralinde, ara gri maddenin dorsalinde ve merkezi kanalın dorsomedialinde transvers olarak yerleşmiş dentritik paketlerde de bulunur.

2.3.7.4 Afferent yollar

Pelvik, hipogastrik ve pudental sinirlerdeki afferent aksonlar, bilgileri alt idrar yollarından lumbosakral spinal korda taşır (47,55,56). Pelvik ve pudental sinirlerin ana afferent nöronları sakral dorsal kök ganglionlarında bulunurken, hipogastrik sinirlerin afferent inervasyonu rostral lumbar dorsal kök ganglionlarından çıkar. Dorsal kök ganglionları nöronlarının santral aksonları, alt idrar yollarından duysal bilgileri spinal kortta ikinci mesajcıya iletir (49,51,54,55).

Mesane hacmi ve mesane kasılmalarının büyüklüğünü ölçen pelvik sinir afferentleri myelinize (A-delta) ve unmyelinize (C) aksonları içerir. Nöropatik ve olası inflamatuvar durumlarda, mesane ağrısı ve sıkışma inkontinansına neden olan yeni fonksiyonel afferent yollar oluşturan C liflerinin yeniden yapılanması oluşur.

2.3.7.5 Mesane afferent özellikleri

Lif tipi	Yer	Normal fonksiyon	İnflamasyon etkisi
A-delta (myelinize akson)	Düz kas	Mesane doluluğunu hisseder (duvar gerilimi)	Düşük basınç, eşik değerinde salınımı arttırır
C-lifleri (Unmyelinize aksonlar)	Mukoza	Gerilime cevap (mesane hacim duyumu)	Düşük basınç, eşik değerinde salınımı arttırır
C-lifleri (Unmyelinize aksonlar)	Mukoza, kas	Aşırı gerilime duyarlı Sessiz afferent	İrritanlara duyarlı, inflamasyon sırasında mekanosensitif olup yeni afferent yolları ortaya çıkarır

Tablo-1: Mesane afferent özellikleri.

Özellikle sıçanlarda pelvik sinirde mesane afferentlerinin özellikleri üzerine yapılan çalışmalarda, tansiyon reseptörlerinin, hacim reseptörlerinin ve sessiz afferentlerin (nosiseptörler de dahil) bulunduğu gösterilmiştir. İntravezikal irritan kimyasallar yüksek eşikli reseptörler de dahil olmak üzere bir çok sinir ucunun eşik değerini düşürmektedir. C-lifi afferentlerinin belli bir oranı sessizdir (örneğin; normal gerilime duyarsızdır). Fakat bu lifler belli kimyasallarla etkileşime girerek mekanoreseptör olabilirler. İnflamasyon ve olası diğer patolojik durumlarda mekanosensitif C lifleri yeni fonksiyonel afferent yollar oluştururlar. İntravezikal C lifi nörotoksini kapsaisin ve resiniferatoksin tedavisinin gerekçesi bu durumdur (57).

A-delta liflerinin aktive olması için gerekli mesane içi eşik basınç yaklaşık 5-15 mmHg'dır (58). Bu eşik sistometri sırasında hissedilen ilk doluluk hissini oluşturur. C lifleri normalde sessiz olup ancak kimyasal ya da soğuk iritasyonu ile uyarılırlar.

Bu liflerin suprasakral lezyonlardan sonra “uyanarak” gerilmeye duyarlı hale geldiği ve mesane kasılmasını uyardığı saptanmıştır (59). Kapsaisin afferent C liflerinin işlevini bozan bir nörotoksindir. Omurilik yaralanması olmayan hayvanlarda, mesane gerilmesi ile ortaya çıkan kasılmalar kapsaisin ile inhibe olmazken, omurilik yaralanmalı hayvanlarda kapsaisin verildikten sonra bu ritmik kasılmaların tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir. Chancellor ve arkadaşları bu bulgulardan yola çıkarak yaptıkları bir çalışmada kapsaisin ve ondan 1000 kez daha güçlü diğer bir C lifi nörotoksini olan resiniferatoksin’in intravezikal olarak verilmesinden sonra inhibe edilmeyen mesane kasılmalarını engellemede başarılı sonuçlar elde etmişlerdir(60).

Otonom sinir sisteminin işlevleri merkezi sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sakral işeme merkezi inen yollar tarafından modüle edilir. Pontin işeme merkezi, (‘Barrington merkezi’ olarak da adlandırılır) detrüsör ve sfinkter aktivitesinin koordinasyonunda görev alır. Barrington merkezinin uyarılması sonucunda sfinkter EMG (Elektromiyogram) aktivitesinde belirgin azalma ve mesanede kasılma görülür. Suprapontin lezyonlarda detrüsör hiperrefleksisi meydana gelirken infrapontin lezyonlarda bu merkezin koordinasyonu ortadan kalktığından detrüsör sfinkter dissinerjisi (detrüsör kasılırken sfinkterin de aralıklı olarak kasılması) görülür.

Serebral korteksin işeme üzerinde net etkisi inhibisyon biçimindedir. Singulat ve frontal korteksten inen yollar işeme eşiğini yükseltir (58,60). Sfinkter tonusu giderek arttırılarak istemli kontrol sağlanır. Bazal ganglion işlev bozukluklarında (örn, Parkinson hastalığı) üst merkezlerin inhibisyon görevi etkilendiğinden, detrüsör hiperrefleksisi görülür. Serebellumun pelvik taban kas tonusunun korunması, periüretal çizgili kas gevşemesi ile mesanenin boşaltılmasının koordinasyonuna etkili olduğu bilinmektedir (59).

2.3.8 İşeme Fizyolojisi

Normal işeme, duyuşal bilgi mesanenin dolduğunu iletteğinde, fiziksel ve sosyal olarak uygun bir zamanda istemli olarak gerçekteşir. İşeme depolama ve boşaltma evresi olmak üzere iki evrede incelenebilir. Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük

tutulur. Üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cmH₂O olup, 15 cmH₂O'yu aşmamalıdır (58,59). Mesane duvarının kompliyansı 10 cmH₂O'ya dek yeterli olur. Sıkışma hissi ile birlikte (300 ml) detrüsör'ü gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen "urgency" ise 400-500 ml'de hissedilir (59). Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudendal (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudendal sinirler aracılığı ile detrüsör'ün refleks inhibisyonu sağlanır (61). Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite ara nöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatik duyuşal lifler ile ince mesane afferentleri (A-delta ve C) arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur. Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür(58). Üretral sfinkter EMG aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik inhibisyon ve parasempatik aktivasyon olur, sonuçta detrüsör kasılır.

Normal detrüsör basınçları kadında 30 cm H₂O'nun altında, erkekte 30-50 cm H₂O arasındadır (59). İşeme sırasında karın içi basınçta artış olmamalıdır. Normal maksimum akım hızı 15-20 ml/sn olup hiçbir yaş grubunda 10ml/sn altında olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidüel idrar (PVR) kalmamalıdır. PVR kateter ya da ultrason yardımı ile ölçülebilir. Normal genç erişkinde işeme sonrası rezidüel idrar kalmaz. Ancak hiçbir yakınması olmayan yaşlılarda 100-150 ml kadar rezidü olabilir (59). İşeme sırasında karın içi basınç arttırılırsa rezidüel idrar miktarı yanlış olarak normal bulunabilir. İşeme sonrası hemen ölçüm yapılmaz, veya uygunsuz koşullarda ölçüm yapılır ise de rezidüel idrar miktarı yanlış olarak fazla bulunabilir.

2.3.8.1 İşemenin refleks kontrolü

Beyin ve spinal kanalda idrar torbası ve üretra arasında koordinasyonu ayarlayan birçok refleks yolları mevcuttur. Alt idrar yolları fonksiyonunu kontrol eden ana

yollar, idrar torbası ve üretral çıkım arasında karşılıklı iletişimi sağlayan basit açma kapama devreleri prensibiyle çalışırlar (6,62). Bazı refleksler idrar depolanmasını sağlarken, bazıları işemeye yardımcı olur. Herbir refleks kompleks kontrol mekanizmaları oluşturmak için birbirleriyle iletişim içinde olabilir. Örneğin, mesane dolması sırasında sfinkter kasılmasını tetikleyen mesane eksternal üretral sfinkter refleksi, aynı zamanda sfinkter kas afferentlerini uyararak mesanenin uyarıcı parasempatik yollarının inhibisyonunu başlatır. Böylelikle mesane-sfinkter-mesane refleks yolları teorik olarak idrar depolanması sırasında mesane aktivasyonunun baskılanmasına yardım eder. Bu temel reflekslerde değişiklikler, nörojenik mesane disfonksiyonu oluşmasına katkıda bulunabilir (5).

2.3.9 Farmakoloji

2.3.9.1 Kolinergik mekanizma

Moleküler klonlamaya göre reseptörlerin en az 5 alt türü; farmakolojiye göreyse 4 farklı alt ünitesi vardır (M1-M5). Farmakolojik olarak M1, M2 ve M3 reseptör alt grupları, insan mesanesinde reseptör bağlanmasını ayarlayıcıları ile bulunur (63). İnsan mesane düz kası M2 ve M3 reseptör alt ünitelerini içerir ve bunların %80'ini M2 reseptörler oluşturur (64). Muskarinik reseptör alt tiplerinin en sık rastlanan lokalizasyonları aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo-2).

Reseptör tipi	Yerleşim
M1	Beyin, bezler, sempatik gangliyonlar
M2	Kalp, mesane, düz kas
M3	Mesane düz kası, bezler, beyin
M4	Ön beyin, striatum
M5	Gri madde (beyin)

Tablo-2: Dokulardaki muskarinik repetör dağılımı.

Her ne kadar reseptör bağlanması ile ilgili çalışmalar insan mesane düz adelesinde M2 reseptörlerinin ağırlıklı olarak (%80) bulunduğunu gösterse de mesane kasılmasının oluşmasında M3 reseptörlerin primer sorumlu olduğuna inanılmaktadır (64,65). M3 reseptörlerinin asetilkolin ile uyarımı IP3 (İnositoltrifosfat) hidrolizini, intraselüler kalsiyumun serbest kalmasını, ve düz kas kasılmasını idare eder (66). M2 reseptörlerinin birlikte aktivasyonunun, M3 stimülasyonuna verilen cevabın artmasını 3 yolla sağladığı iddia edilir:

- 1- Adenilat siklazı inhibe eder ve bu sebeple detrüsör kasının sempatik olarak uyarılmasını baskılar.
- 2- Potasyum kanallarını inaktive eder.
- 3- Özelleşmiş katyon kanallarını aktive eder.

Muskarinik reseptörler aynı zamanda mesanedeki kolinerjik sinir uçlarında presinaptik olarak da yerleşmiştir (67,68,69). Presinaptik M1 reseptörlerinin aktivasyonu asetilkolin salınımını kolaylaştırırken (67,68), M2 ve M4 reseptörlerinin aktivasyonu, asetilkolin salınımını inhibe eder (69,70). İnhibitör M2 ve M4 reseptörleri idrar depolaması süresinde kolinerjik iletiyi baskılar (67). Buna karşın M1 reseptörleri, boşaltım esnasında ortaya çıkan uzun süreli, yüksek frekanslı sinir uyarıları süresince aktive olurlar ve bu nedenle mesanenin tamamen boşalmasını sağlayan genişletme mekanizmasına katılırlar.

2.3.9.2 Muskarinik seçicilik

Farmakolojik olarak tanımlanmış, alt gruba göre seçici ilaçlar geliştirilmiştir. Tedavide, dokuya göre seçicilik, alt birime göre seçicilikten daha önemlidir (71). Genelde alt üriner sistem disfonksiyonlarında ilaç tedavisinin önünde bulunan tek engel üroselektivitedir (71). Mevcut antikolinerjik ajanların klinik kullanımını sınırlayan nedenler; selektivitenin olmaması ve ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, taşikardi, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi klasik periferik antikolinerjik yan etkilerin, sık olarak görülmesidir (5).

2.4 Aşırı aktif mesane sendromu ve antikolinergik ilaçlar

2.4.1 Aşırı aktif mesane sendromu

Daha önceleri stabil olmayan mesane olarak adlandırılan aşırı aktif mesane, bir klinik semptom kompleksidir ve urgency (acil ve önüne geçilmesi zor olan idrar yapma isteği), sık idrara çıkma (günde 8 defadan fazla idrar yapma) ve noktüri (gece idrar yapmak için birden fazla uyanma) ile karakterizedir. Bunlara infeksiyon veya diğer irritatif lezyon yokluğunda olan istemsiz idrar kaçırma eşlik edebilir veya etmeyebilir (72). Üradinamik olarak daha önce detrüör instabilitesi olarak adlandırılırken şimdilerde detrüör aşırı aktivitesi olarak tanımlanır çünkü, detrüör kontraksiyonları dolum sistometrisi sırasında meydana gelir ve bunlar urgency hissiyle ilişkilidirler (72).

Detrüör aşırı aktivitesinin üç kategorisi vardır:

- 1- Nöropatik (Daha önceleri detrüör hiperrefleksisi denirdi)
- 2- Obstrüktif (Sıklıkla prostatik obstrüksiyon ile ilişkili)
- 3- İdiopatik

Aşırı aktif mesane terimi genellikle idiyopatik tip detrüör aşırı aktivitesini tanımlar. Aşırı aktif mesane prevalansı yaş ilerledikçe artar ve 40 yaş üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %16'sını etkiler (73). Bunların da %30'unda urge inkontinans vardır ve bunlara 'ıslak aşırı aktif mesane' denir ki, yaşam kaliteleri önemli oranda düşmüştür (73,74). Geri kalanlara 'kuru aşırı aktif mesane' denir fakat yine de eğer tedavi edilmezlerse inkontinans gelişebilir.

Aşırı aktif mesane tedavisinde başvuru yöntemleri:

- 1- Mesane eğitimi
- 2- Sıvı kısıtlama şeması
- 3- Alkol ve kafein kullanımının kısıtlanması
- 4- Farmakoterapi
- 5- Farmakoterapi + TAK (Temiz aralıklı kateterizasyon) (Nörojenik tipte)
- 6- Botulinum Toksin A enjeksiyonu (Antikolinergik tedaviye yanıtı olmayan hastalarda cerrahi öncesi)
- 7- Cerrahi

Aşırı aktif mesane tedavisinde mesane eğitimi yanında antikolinergik ilaçlar ilk seçilecek farmakoterapidir (75). Bunlar detrüör kasındaki muskarinik reseptörleri inhibe ederek mesane kontraktilesini azaltırlar. Bu amaçla en çok kullanılan antimuskarinik ilaçlar olan oksibutinin, tolterodin ve trospium klorid'in özelliklerinden bahsedilecektir.

2.4.2 Oksibutinin

3 dekattır hızlı-salınımlı oksibutinin [alfa-phenylcyclohexaneglycolic acid 4-(diethylamino)-2-butynyl ester] aşırı aktif mesane tedavisinde altın standart olmuştur. 1960'lı yıllarda orjinal olarak ilk önce gastrointestinal hipermobilité tedavisi için kullanılan hızlı-salınımlı oksibutinin'in daha sonra istemsiz mesane kontraksiyonlarını inhibe ettiği keşfedilmiş (76). Her nekadard intravezikal instilasyon (79,81), intravezikal implant (82), rektal supozituar (83) gibi formları olsa da oral ajanlar son zamanlara kadar aşırı aktif mesane tedavisinin esasını oluşturmıştır.

Antimuskarinik (M3) aktivitesi mesane için nonselektiftir dolayısıyla klinik kullanımını sınırlayan özellikle ağız kuruluğu gibi sistemik yan etkilere neden olur (77,78). Oksibutinin bir reseptör alt tip spesifik antagonisttir ve diğerlerine oranla M3 muskarinik reseptöre daha yüksek bir afinite gösterir. Oksibutinin'in aynı zamanda detrüör kası üzerinde direk spazmolitik (müskülotropik) ve lokal anestejik etkisi de vardır (76). Uzun süredir kullanılıyor olması ve etkinliğinin iyi bir şekilde ortaya konmuş olması nedeniyle yeni ilaçlar plasebo yanında hızlı-salınımlı oksibutinin ile de karşılaştırılmaktadırlar (81). Ancak her nekadard klinik etkinliği iyi ortaya konmuş ise de doz-bağımlı antimuskarinik yan etkileri sık görülür. Ağız kuruluğu en sık ve en sıkıntı verici yan etki iken bunu konstipasyon, bulanık görme, göz kuruluğu, üriner retansiyon ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler izler. Oksibutinin alt üriner trakta spesifik olmadığından bu sistemik yan etkiler ortaya çıkar. Oksibutinin aynı zamanda tükürük salgısını düzenleyen tükürük bezlerindeki M3 ve barsak peristaltizmini düzenleyen barsaklardaki M3 reseptörlerini de inhibe eder. Klinik olarak oksibutinin'in tükürük salgısı inhibisyon etkisi detrüör instabilitesi inhibisyonundan daha güçlüdür. Yan etkiler, özellikle de ağız kuruluğu sıklıkla zayıf hasta uyumuna ve hatta tedavinin bırakılmasına neden olacak kadar ağır olur. 6 ayın sonunda hızlı-salınımlı oksibutinin tedavisi alan hastaların ancak %18-22'si yan

etkiler nedeniyle tedaviye devam edebilmektedir (84,85). Aşırı aktif mesane kronik ve zayıf düşürücü bir hastalık olduğundan ve uzun süreli tedavi gerektirdiğinden etkinlik yanında tolerabilite de önem kazanır (76).

Uzun-salınımlı oksibutinin

1999'da geliştirilen (86), günde tek dozluk formülü ile uzun-salınımlı oksibutinin 24 saat içinde gastrointestinal trakt içine yavaş ve kontrollü miktarda salıverilmesini sağlayan oral osmotik ilaç salıverme sistemini (OROS) kullanır. Fiziksel olarak uzun-salınımlı oksibutinin konvansiyonel oksibutinin tabletini andırır, fakat bu formu biri aktif oksibutinin diğeri de semipermeable bir membranla çevrili osmotik aktif ürünleri içeren iki kompartmandan oluşur ve hızlı-salınımlı oksibutinin'deki gibi ilaç serum konsantrasyonunda flüktüasyonlar görülmez. Plazma konsantrasyonu 4-6 saat içinde yavaşça yükselir ve 24 saatlik doz aralığında oldukça sabit kalır (87,88). Sabit durum konsantrasyonuna 3. günde ulaşılır. Tepe serum konsantrasyonu hızlı-salınımlı oksibutinin'e göre uzun-salınımlı oksibutinin'de 2.5 kat daha düşüktür (87). Oksibutinin karaciğer ve ince barsak duvarında yer alan sitokrom p450 enzim sistemiyle metabolize olur (ilk geçiş metabolizması). Primer metaboliti olan N-desetiloksibutinin özellikle ağız kuruluşunu içeren sistemik yan etkilerin çoğundan sorumludur (87-89). Detrüsör üzerindeki etkileri benzer olsa da N-desetiloksibutinin'in tükürük bezleri üzerindeki etkisi oksibutinin'kinden daha güçlüdür ve daha çok ağız kuruluşuna sebep olur. Oral alınan birçok ilaç gibi hızlı-salınımlı oksibutinin de primer olarak ince barsaktan absorbe olur ve portal sisteme drene olur. Üst gastrointestinal traktta yüksek ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak yüksek N-desetiloksibutinin serum konsantrasyonunun oluşmasına neden olur.

Uzun-salınımlı oksibutinin ise osmotik sistemi sayesinde ilk geçiş metabolizmasından korunur ve üst gastrointestinal traktta sadece 3-5 saat kalır ve çoğu ince barsağa göre ilk geçiş metabolizmasının çok daha az olduğu kalın barsakta salınır (90,91). Serum konsantrasyonu daha stabil ve daha az ilk geçiş metabolizmasına uğradığından uzun-salınımlı oksibutinin'in tolerabilitesi de daha iyidir. Ağız kuruluşu dışında (uzun-salınımlı oksibutinin'de daha az) ikisinin de yan etki oranı benzerdir (89). Maksimum klinik yarar 4. haftada elde edilir ve 12. haftada sabit olur. Optimal dozu 5-15mg/gün'dür (92). Yaşlılarda da uzun-salınımlı

oksibutinin güvenli kullanılabılır .Uzun dönem tolerabilitesi de iyidir. 15mg ve daha altı dozlarda 12. ayın sonunda hastaların %60'ı hala tedaviyi sürdürebilmektedir (93).

Ancak oral formlardaki tüm bu gelişmelere rağmen yine de hastaların önemli sayılabilecek bir kısmı yan etkiler nedeniyle ya tedaviye iyi uyum sağlayamamakta veya tedaviyi bırakmak zarunda kalmaktadır. Bu yan etkilerden kurtulmak amacıyla oksibutinin intravezikal olarak verilmiş ve hem çocuk ve hem de erişkinlerdeki klinik çalışmalara dayanılarak önemli bir sistemik yan etkinin görülmediği rapor edilmiştir (80). İntravezikal verilmesi sonrası oksibutinin direk mesane mukozasından penetre olarak intermusküler boşlukta yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşır, dolayısıyla daha iyi etkinlik beklenir (80). Aynı zamanda temiz aralıklı kateter tedavisi alanlarda kullanımı da kolaydır. Özellikle ağır yan etkilerin görüldüğü veya istenen etkinin elde edilemediği hastalarda intravezikal oksibutinin potansiyel mükemmel bir alternatif gibi görünmektedir.

2.4.3 Tolterodin

Tolterodin[(R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl) phenylpropanamine], aşırı aktif mesane tedavisine spesifik olarak geliştirilen ilk ilaçtır. Oral alımını takiben tolterodin gastrointestinal traktan hızlıca absorbe olur ve geniş bir ilk geçiş metabolizması sergiler. Metabolitleri iki yoldan oluşurlar: 5-metil grubunun hidroksilasyonu veya nitrojen dealkilasyonu. İnsanlarda alınan oral dozun %80'i ana metabolitleri olan tolterodin 5-karboksilik asitleri ve N-dealkile tolterodin ve bunların glukoronid konjugatları yoluyla, idrarla atılır. Yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir (94). Tolterodin insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 ve 3A ile metabolize edilir (95). Tolterodin bir kompetitif muskarinik reseptör antagonistidir ve M1-M5 muskarinik reseptör alt tiplerine karşı benzer afinite sergiler. Reseptör alt tip spesifik (M3 için) bir ajan olan hızlı-salınımlı oksibutinin aksine tolterodin daha çok doku spesifik olabilir ve tükürük bezlerine oranla mesaneye daha güçlü spesifite gösterebilir. Anestezile edilmiş 6 kediyi içeren bir çalışma modelinde tolterodin'in detrüsr instabilitesini salivasyona göre daha güçlü inhibe ettiği görülmüş. Oksibutinin'de ise tam tersi bir selektivite profili vardır (97,98). Yine sağlıklı

gönüllü erişkinlerde yapılan bir pilot çalışmada tolterodin iyi tolere edilmiş ve detrüsör üzerindeki subjektif ve objektif antimuskarinik etkileri salivasyon üzerindeki etkilerine göre daha fazla bulunmuş (97).

Faz-2 doz düzenleme çalışmalarına dayanılarak tolterodin'in 2x2mg/gün dozunda verilmesi önerilmiş. Doz arttıkça klinik cevap artar ancak tolerabilite azalır. 2x2mg/gün dozunda verildiğinde ağız kuruluğunu da içeren yan etki insidansı plaseboyla benzer bulunmuş fakat klinik etkinlik hızlı-salınımlı oksibutinin'in etkisiyle kıyaslanabilir olmuştur. Daha düşük dozlarda (2x1mg/gün) ürokinamik testlerde maksimum sistometrik kapasite ve ilk kontraksiyon sırasındaki volümde daha az gelişme görülmüşken daha yüksek dozlarda (2x4mg/gün) rezidü idrar miktarı ve idrar retansiyonu gelişme riski artmıştır (100,101). Daha yüksek dozlarda aynı zamanda ağız kuruluğu görülme oranı %56'a kadar varmıştır (98). Sonuçta hızlı-salınımlı oksibutinin'in benzer etkinlik ve daha az yan etki elde etmek amacıyla tolterodin'in önerilen günlük dozu 2x2mg olmuştur (81).

Tolterodin'in yarı ömrü ortalama 4 saattir. Tepe terapötik etkiye çabuk ulaşır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan faz-1 çalışmalarında tolterodin'in tek oral dozunu takiben iki saat içerisinde mesane fonksiyonu üzerinde belirgin inhibitör etki gösterdiği görülmüştür (99,102). Fakat işeme sıklığında ve inkontinans epizotlarında belirgin azalma hemen görülmez. Hastalar tedavi başladıktan sonra iki hafta içerisinde maksimum etkinin %70'ine ulaşırlar (103,104). Aşırı aktif mesane semptomlarında optimal düzeyde rahatlama ancak tedavinin 8. haftasından sonra görülür (81,103,105). Uyum gösterip tedaviye devam eden hastalarda klinik cevap en az bir yıl devam eder (82).

Tolterodin'in tolerabilitesinin hızlı-salınımlı oksibutinin'in üstünlüğü birçok faz-3 klinik çalışma ile gösterilmiştir ki, bu çalışmaların çoğu prospektif, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü ve çift-kör çalışmalardır ve ürokinamik ve/veya klinik olarak önemli mesane aşırı aktivitesi olan hastalarda tolterodin direk olarak plasebo ile karşılaştırılmıştır (103,106,107). Faz-3 klinik çalışmalar tolterodin ile hızlı-salınımlı oksibutinin'in karşılaştırılabilir subjektif ve objektif etkinliğe sahip olduklarını ortaya koymuştur (103,106). Önerilen dozlarında karşılaştırılabilir etkinliklerine rağmen tolterodin hızlı-salınımlı oksibutinin'e göre daha iyi tolere edilir. Ağız kuruluğu tolterodin'de de yine en çok görülen yan etkidir (103,106,108).

Ancak tolterodin ile görülen ağız kuruluğunun hem insidansı hem de şiddeti daha azdır (103). Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı hızlı-salınımlı oksibutinin'e göre tolterodin'de daha azdır (%23-32'e karşılık %7-8) (103,106,108). Klinik pratikte hızlı-salınımlı oksibutinin'in düşük başlangıç dozu (3x2.5mg/gün) ile başlanır ve etkinlik-tolerabilite arasındaki dengeyi sağlamak için 3x5mg/gün dozuna kadar titre edilir (109,110). Ancak yapılan bir çalışmada 50 yaş üzeri hastalarda oksibutinin'in bu yukarı doğru titrasyon stratejisine rağmen tolterodin hızlı-salınımlı oksibutinin'e göre benzer etkinlik ve daha yüksek tolerabilite göstermiştir (105). Tolterodin'in uzun dönem tolerabilitesi açık uçlu çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda 9 ve 12. ay sonunda tolterodin alan hastaların sırasıyla %9 ve %15'i yan etki nedeniyle tedaviyi bırakırken (111,112), aşırı aktif mesane nedeniyle hızlı-salınımlı oksibutinin alan hastaların ancak %18'i 6. aydan sonra tedaviyi devam ettirebilmiştir (77,96). Oksibutinin tedavisinin daha önce başarısız olduğu hastaların %89'unda tolterodin iyi tolere edilmiştir ve uzun dönem kullanımıyla yan etkilerin arttığına dair kanıt bulunamamıştır (111).

Terodilin adlı ilaca yakın benzerliği nedeniyle ilk zamanlar hastalar yakın monitörize edilerek araştırılmış ancak, direk tolterodin ile ilişkilendirilebilecek herhangi ciddi bir kardiyak yan etki bildirilmemiştir (100,113,114). Santral sinir sistemi yan etkileri de nadirdir (104,115). Kan-beyin bariyerini geçerek teorik olarak uyku hali ve bilişsel bozukluk gibi santral sinir sistemi yan etkilerine neden olabilen oksibutinin ve onun metaboliti olan N-desetiloksibutinin'in tersine tolterodin daha az lipofiliktir ve bu yüzden santral sinir sistemine penetrasyonu daha az olabilir (116,117), fakat yine de tolterodin ve oksibutinin'in ikisinin de tersiyer amin olduğu ve tüm tersiyer aminlerin kan-beyin bariyerini geçtikleri unutulmamalıdır. Uzun dönem kullanımı sonrası tolterodin'in kan basıncı, hematolojik veya biyokimyasal laboratuvar değerleri üzerinde anormal bir etkisi yoktur (111). 65 yaş üstü hastalarda da güvenlidir ve iyi tolere edilir (105,118). Her ne kadar sınırlı sayıda çalışma olsa da detrusör hiperrefleksisi olan pediatrik meningomyoselli hastalarda da 2x0.1mg/gün dozunda kullanımı güvenli bulunmuştur (119).

2.4.4 Trosipium Klorid

Tolterodine tartrate ve oksibutinin klorid aşırı aktif mesane tedavisinde en çok kullanılan antikolinerjik ajanlardır. Bu iki ilaç da güçlü ve kompetitif antimuskarinik ilaçlardır. Ancak aynı etkinliğe fakat daha az yan etkiye sahip yeni ürünlere ihtiyaç olması trosipium klorid'in geliştirilmesine neden olmuştur. FDA (Food and Drug Administration) aşırı aktif mesane tedavisi için trosipium kloridi 2004 yılında antispazmodik ve antikolinerjik ajan olarak kabul etmiştir (120). Tolterodine tartrate ve oksibutinin klorid'in önemli özellikleri, CYP-450 enzim sistemiyle aşırı metabolize olmaları ve farmakolojik aktif metabolitleri oluşturmalarıdır. Böylece metabolik ilaç etkileşimini artırır (121).

Oksibutinin kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi ile ilgili yan etkileri oluşturur ve böylece hastanın günlük işlerinin aksamasına neden olur. Tolterodin ve trosipium ise daha az bu tür yan etkilere neden olur, bu da onların primer olarak periferik etkili olduklarını ima eder (122). Trosipium'un 2x20mg/gün dozunun uzun dönemli risk-yarar profilinin oksibutinin'in 2x5mg/ dozundan daha iyi olduğu gösterilmiş (123). Oral alımı takiben trosipium klorid'in %10'undan daha azı absorbe olur. Tek dozu takiben tepe plazma konsantrasyonuna 5-6 saat sonra ulaşır. Yüksek yağlı yiyecekler trosipium'un absorpsiyonunu %70-80 civarında azalttıklarından bu ajan ya aç karna veya yemeklerden bir saat önce alınmalıdır. Majör metabolik yolu ester hidrolizidir ve bunu konjugasyon takip eder. Esas olarak tübüler sekresyon ile elimine olur ve renal klirensi ortalama glomerüler filtrasyon hızından dört kat fazladır. Sağlıklı insanlarda plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 20 saattir (120). Yaş, trosipium klorid'in farmakokinetik profilini etkilemez fakat 75 yaş üstü hastalarda yan etkiler daha çok görülür. Dolayısıyla 75 yaş ve daha üstünde olan hastalarda azaltılmış doz (1x20mg/gün) kullanılmalıdır. Çocuk hastalarla ilgili farmakokinetik çalışmalar henüz yok (120).

Trosipium klorid bir quaterner amindir ve kolinerjik inervasyonu olan organlarda asetilkolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisini antagonize eder. Parasempatolitik etkisini mesane detrüör düz kas tonusunu azaltarak gösterir (120). Todorova ve arkadaşlarının yaşları 18-35 arasında olan 65 sağlıklı genç gönüllülerde yaptığı faz 1, tek-kör, randomize, dört kollu bir çalışmada potansiyel santral sinir

sistemi yan etkileri açısından 3x1 plasebo, 2x2mg/gün tolterodin + plasebo, 3x5mg/gün oksibutinin ve 3x15mg/gün trospium klorid karşılaştırılmış. Plasebo ile karşılaştırıldığında tolterodin ve trospium ile elektroensefalogramda anlamlı bir değişiklik görülmezken oksibutinin ile görülmüş. Oksibutinin yüksek lipofilik ve tersiyer amin özelliği nedeniyle bu yan etkilere neden olur. Tolterodin her ne kadar bir tersiyer amin ise de lipofilitesi oksibutinine göre 30 kat daha azdır, dolayısıyla kan-beyin bariyerini daha az geçer ve daha az santral yan etkiye neden olur. Trospium'un santral sinir sistemi üzerindeki etkisi tolterodin'inkinden çok da farklı değildir ve o da kan-beyin bariyerini az geçer. Bu da bu iki ilacın daha çok periferik etkili olduğunu gösterir. Oksibutinin'in bu yan etkilerinden dolayı geriatric hastalarda kullanımı uygun olmayabilir (122).

Antikolinerjik ilaçlar işemeye ilgili olan M2 ve M3 reseptörleri inhibe ettiği gibi düz kas, salgı bezleri, barsaklar, göz ve beyindeki muskarinik reseptörleri de inhibe ederek istenmeyen yan etkilere neden olurlar. Dolayısıyla tüm antikolinerjiklerde olduğu gibi trospium da üriner retansiyon, kontrolsüz dar açılı glukom, gastrik retansiyonu olan veya bu bu durumların gelişme riskinin bulunduğu hastalarda kullanılmamalıdır (120). Trospium ile üriner retansiyon, azalmış gastrointestinal motilite ve anormal görme (midriazis) sık görülür (123), dolayısıyla klinik önemli mesane çıkış obstrüksiyonu, gastrointestinal obstrüktif bozuklukları, ülseratif koliti, intestinal atonisi ve myastenia gravis olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle ağır renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda trospium doz ayarlaması yapılmalıdır (120).

3- MATERYAL VE METOT

Bu çalışma; her biri 5 adet beyaz erkek Yeni-Zelanda tavşanından oluşan 4 grup (Kontrol, Oksibutinin, Tolterodin ve Trospium klorid grupları) tavşan ile yapıldı. Ortalama yaşları 21 ay ve ortalama ağırlıkları 2.708 kg (2.100-3.380 kg) idi. 0. günde tüm tavşanların mesane kapasiteleri ürodinamik olarak ölçülüp kaydedildi. Ölçme işlemi tavşanlar uyanık iken ve ayaklarından tesbit edilerek yapıldı. Tavşanın sürekli olarak kateter kenarından kaçırmaya başladığı andaki kapasite esas alındı. Şüpheli kalınan durumlarda test tekrarlandı. 1-30. günlerde steril koşullar altında günlük 6F

feeding ile kateterize edilip mesaneleri boşaltıldıktan sonra; kontrol grubuna 5ml serum fizyolojik ve ilaç gruplarına da her ilacın hazırlanmış tozlarından 1mg/kg dozda ve 5 ml serum fizyolojik ile karıştırıldıktan sonra mesanelerine instile edildi. İnstilasyon sırasında işeyen tavşanlara yeniden ilaç verildi. İnstilasyon sonrası kateterler hemen çekilerek, ilaç tavşanın kendi işemesine bırakıldı. 31. günde tavşanların mesane kapasiteleri tekrar ürodinamik olarak ölçülerek kaydedildi. Daha sonra letal dozda Ketamin-HCL ve Xylasine-HCL karışımının intravenöz enjeksiyonuyla tavşanlar sakrifiye edildi. Alt orta hat laparotomi insizyonu ile mesane çıkarılarak ışık mikroskopunda incelenmek üzere mesaneden 6 mm uzunluğunda dilimler halinde alınan doku örnekleri %10'luk nötral formalinde tesbit edildiler. Daha sonra akan suda yıkanan doku örnekleri %70, %80, %90, %96 ve %100'lük dereceli alkollerde dehidrate edildi. Ksilol'de şeffaflandırılıp, parafine gömüldü. Parafin bloklardan elde edilen 5 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyaları ile boyandı. Daha sonra elde edilen preparatlara Olympus BHS-52 ışık mikroskopunda histolojik değerlendirme yapılarak fotomikroagrafları çekildi. Histolojik değerlendirme tek histolog tarafından yapıldı. Ezekiel ve arkadaşlarının (132) tavşanlarla ilgili çalışmalarında kullandıkları derecelendirme sistemi kullanılarak, mesane mukozası lenfosit, nötrofil ve eozinofil hücreleriyle olan inflamasyon derecesine göre derecelendirildi. Buna göre;

Grade 0: İnflamasyona ait kanıt yoktur.

Grade 1: Yer yer inflamatuvar hücre kolleksiyonu mevcuttur.

Grade 2: Spesmenin pekçok bölgesinde inflamasyon mevcuttur.

Grade 3: Spesmenin tamamında diffüz inflamasyon mevcuttur, şeklinde değerlendirildi.

5-BULGULAR

Tavşanların yaş, ağırlık, çalışma öncesi (0. gün) ve sonrası (31. gün) mesane kapasiteleri Tablo-3'de özetlenmiştir. Tablo-4'te ise her grubun ortalama ve toplam ortalama değerleri verilmiştir.

Grup	Tavşan no	Yaş	Ağırlık (kg)	Çalışma öncesi mesane kapasitesi (ml)	Çalışma sonrası mesane kapasitesi (ml)
KONTROL	1	21ay	3.220kg	18	16
	2	21ay	3.060kg	47	51
	3	21ay	2.530kg	19	17
	4	21ay	2.700kg	27	22
	5	21ay	2.90kg	8	17
OSIN/ŞİŞE	6	21ay	2.300kg	49	42
	7	21ay	2.780kg	31	28
	8	21ay	3.380kg	11	26
	9	21ay	2.100kg	34	31
	10	21ay	2.175kg	15	14
IN/İDOM/OT	11	21ay	2.660kg	34	38
	12	21ay	3.130kg	8	9
	13	21ay	2.620kg	28	26
	14	21ay	2.365kg	8	8
	15	21ay	2.000kg	27	26
TROSPİUM	16	21ay	2.515kg	12	11
	17	21ay	3.125kg	37	34
	18	21ay	3.165kg	15	23
	19	21ay	2.600kg	17	16
	20	21ay	2.875kg	45	42

Tablo-3: Tavşanların yaş, ağırlık, çalışma öncesi (0.gün) ve çalışma sonrası (31.gün) mesane kapasiteleri.

Grup	Sayı	Ort. yaş	Ort. Ağırlık	Çalışma öncesi ort. mesane kapasitesi (ml)	Çalışma sonrası ort. mesane kapasitesi (ml)
KONTROL	5	21ay	2.882	23.80	24.6
OKSİBUTİNİN	5	21ay	2.540	28.00	28.2
TOLTERODİN	5	21ay	2.555	17.00	21.4
TROSPİUM	5	21ay	2.856	25.20	25.2
TOPLAM	20	21ay	2.708	23.50	24.85

Tablo-4: Gruplardaki ve toplam tavşanların yaş, ağırlık, çalışma öncesi (0. gün) ve çalışma sonrası (31. gün) mesane kapasitelerinin ortalama değerleri.

5.1 Mesane kapasitesi ile ilgili bulgular

Non-parametrik testlerden olan Wilcoxon İşaretli Rank Testi kullanılarak elde edilen istatistiksel analiz sonucu kontrol grubu da dahil olmak üzere ne gruplar içerisinde, ne de gruplar arasında ilaç verilmeden önce (0. gün) ve ilaç verildikten sonraki (31. gün) mesane kapasiteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

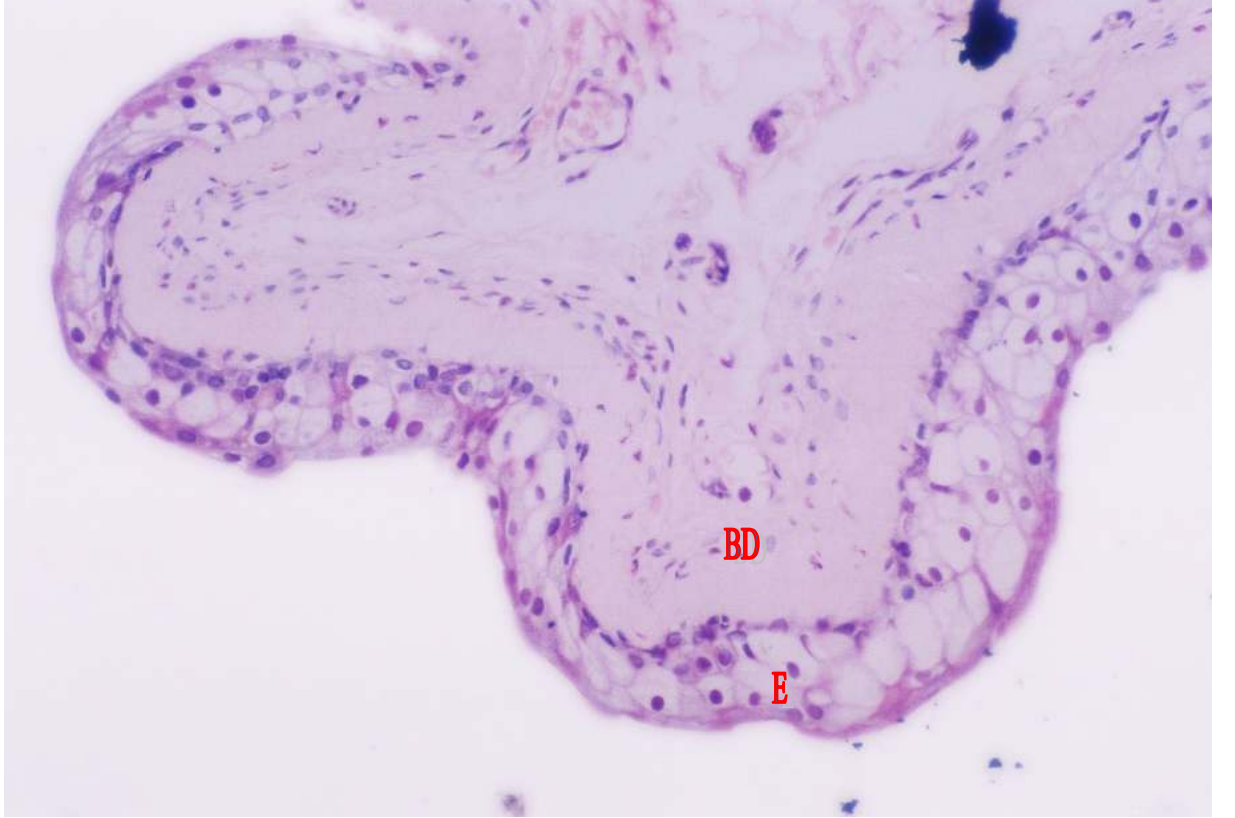
5.2 Histolojik bulgular

Kontrol Grubu: Mesanenin normal histolojik yapısı izlendi (**Resim 1-2**).

Oksibutinin Grubu: Kontrol grubuna yakın histolojik mesane görünimleri tespit edildi (**Resim 3-4**).

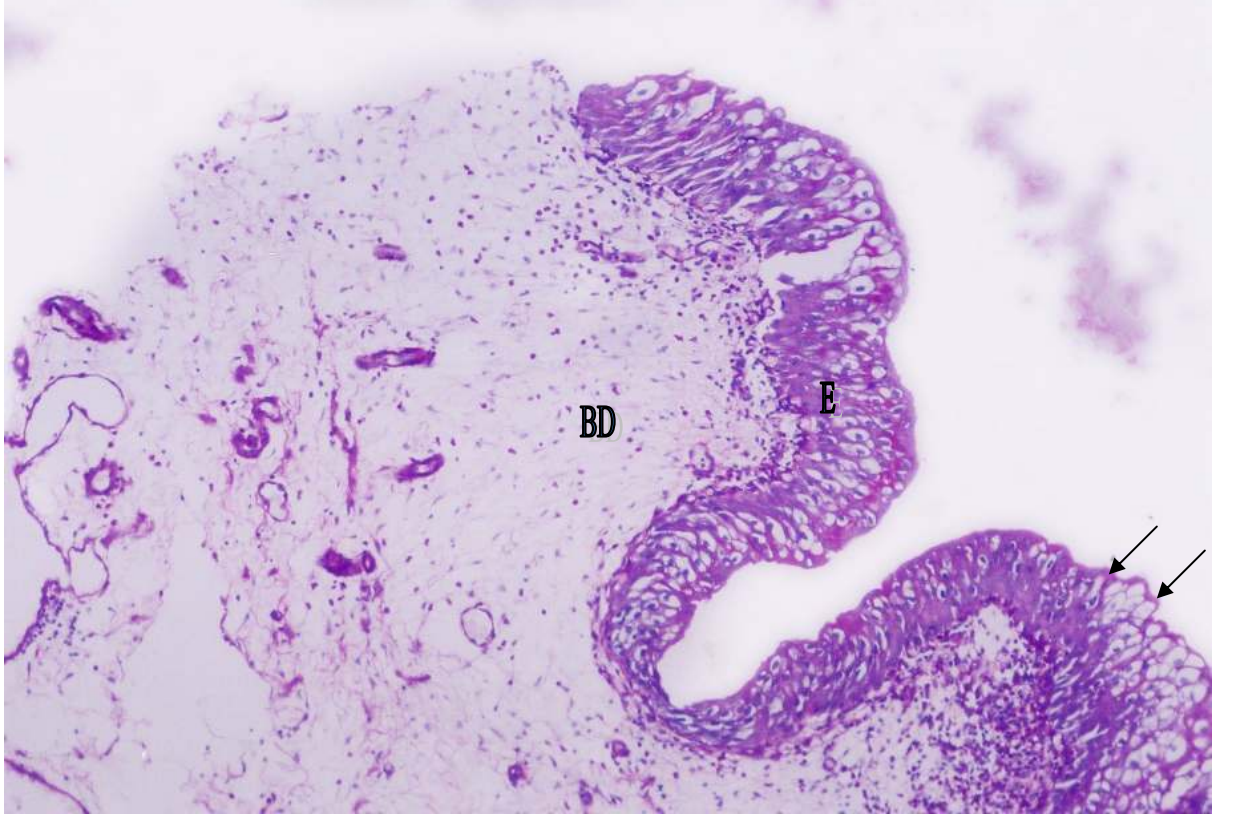
Tolterodin Grubu: Yer yer mesane mukozasında epitel kaybı yanı sıra lamina propria'da grade 3 ile uyumlu diffüz inflamasyon tablosu izlendi (**Resim 5**). Bazı mesane kesitlerinde epitel kaybıyla birlikte yer yer mukoza yüzeyel epitel hücrelerinin lümene doğru çıkıntı oluşturdıkları bariz bir şekilde saptandı (**Resim 6**).

Trospium Klorid Grubu: Bütünlüğünü yitirmiş mukoza epiteli ve yaygın inflamasyon odakları görüldü (**Resim 7**). Aynı grubun büyük büyütmelelerinde inflamatuvar hücrelerden lenfosit, eozinofil ve nötrofillerle karakterize grade 3 ile uyumlu görüntüler izlendi (**Resim 8**).



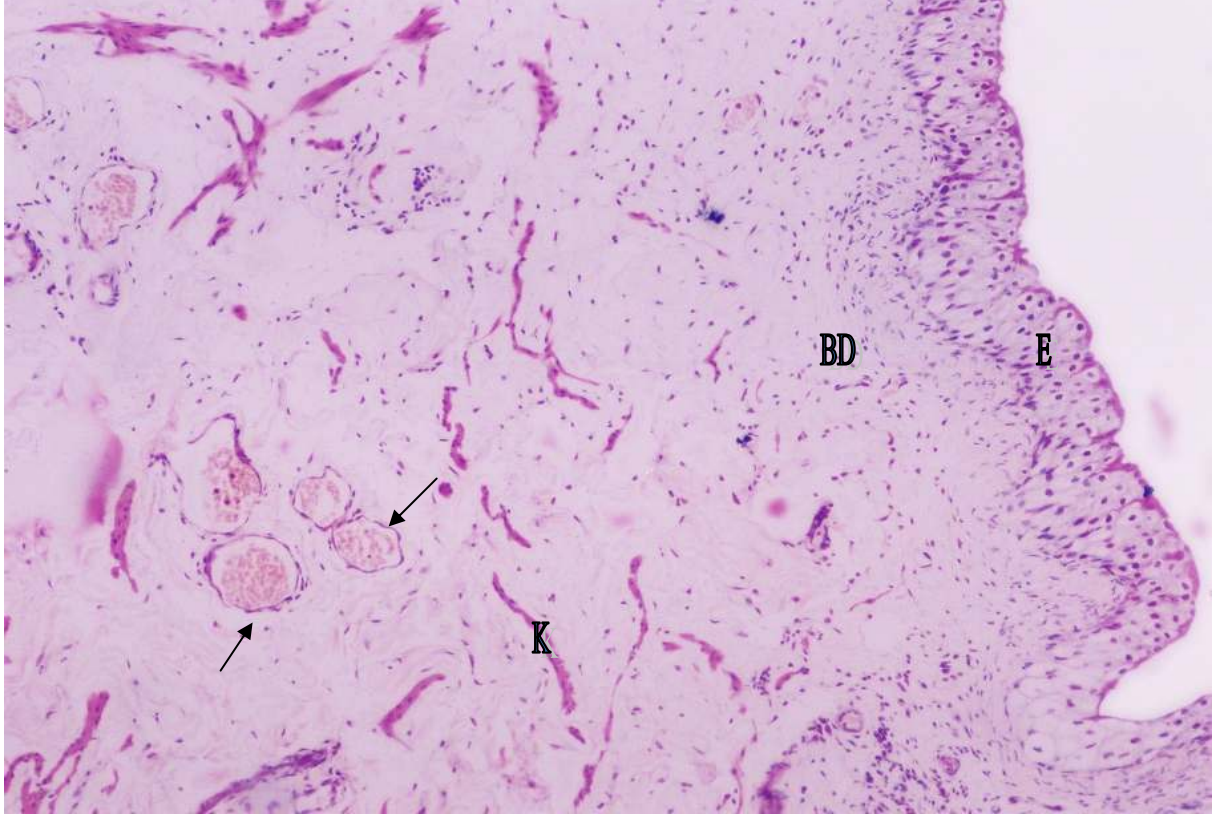
Resim-1: Kontrol grubu mesane kesiti: Mesane mukozasının normal histolojik görünümü.

E: Epitel, BD: Bağ dokusu
(H-E, Orjinal Büyütme X 41)



Resim-2: Kontrol grubu mesane kesitinde mukoza bariyeri (GAG) izlenmektedir.

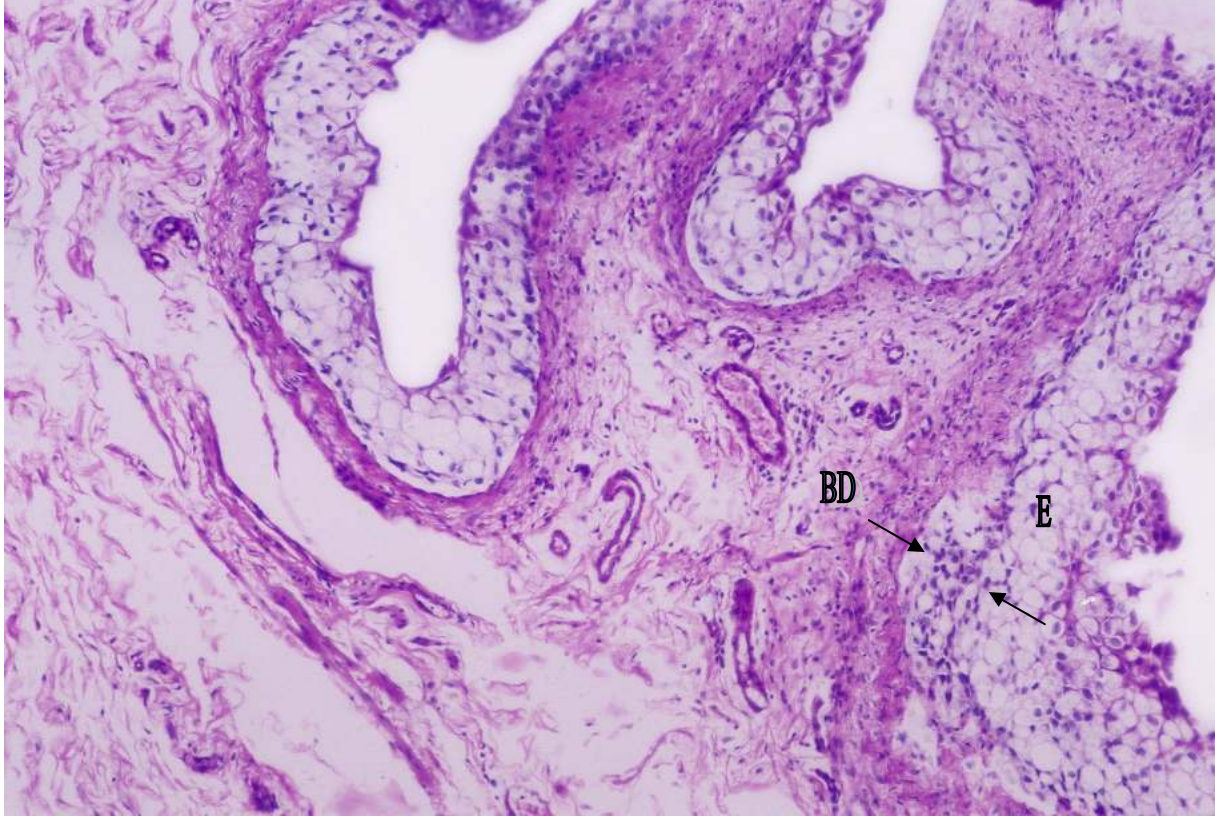
**E: Epitel, BD: Bağ dokusu, Ok: GAG
(PAS, Orjinal Büyütme X 41)**



Resim-3: Oksibutinin grubu mesane kesitinde kontrole yakın bir görünüm.

E: Epitel, BD: Bağ dokusu, K: Kas, Ok: Kan damarı

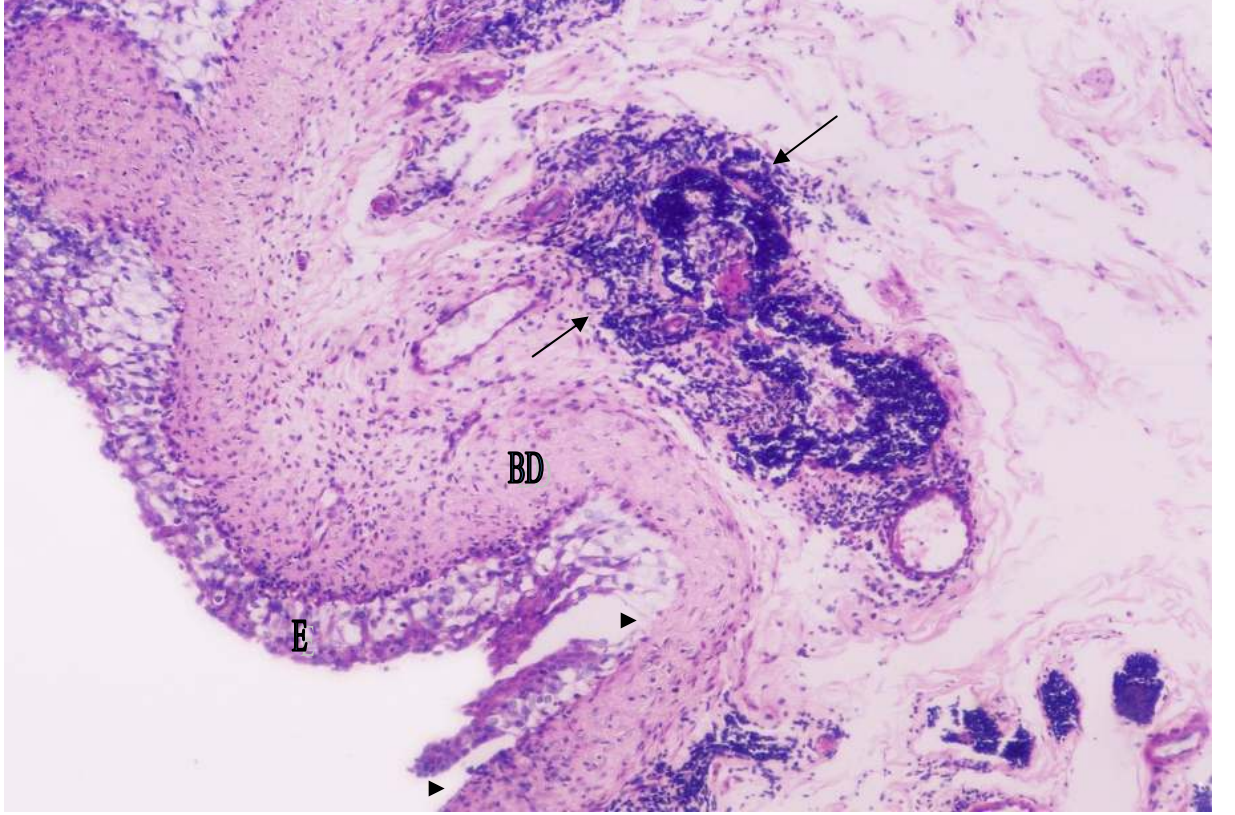
(H-E, Orjinal Büyütme X 41)



Resim-4: Oksibutinin grubunda subepitelyal iltihabi hücre dışında normal mesane mukozası izlenmektedir.

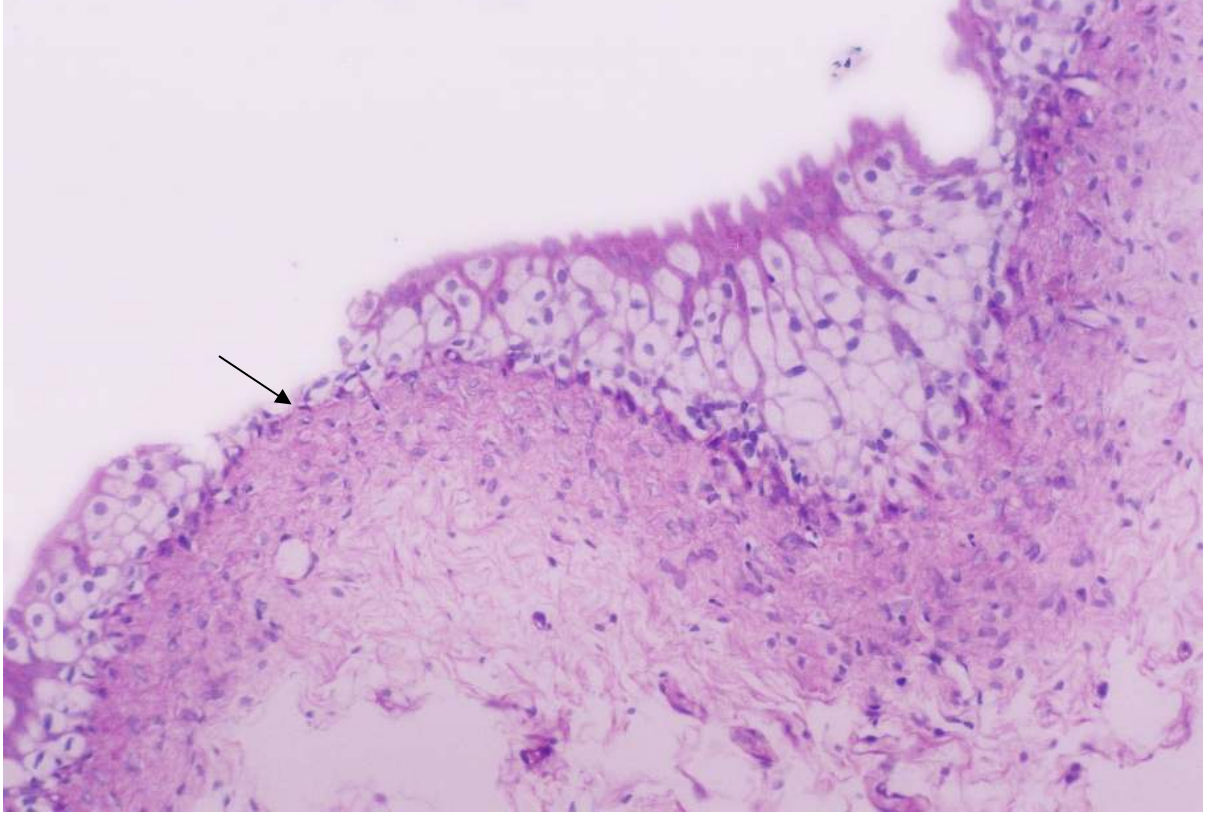
Ok : İltihabi hücre, E: Epitel, BD: Bağ dokusu

(PAS, Orjinal Büyütme X 41)



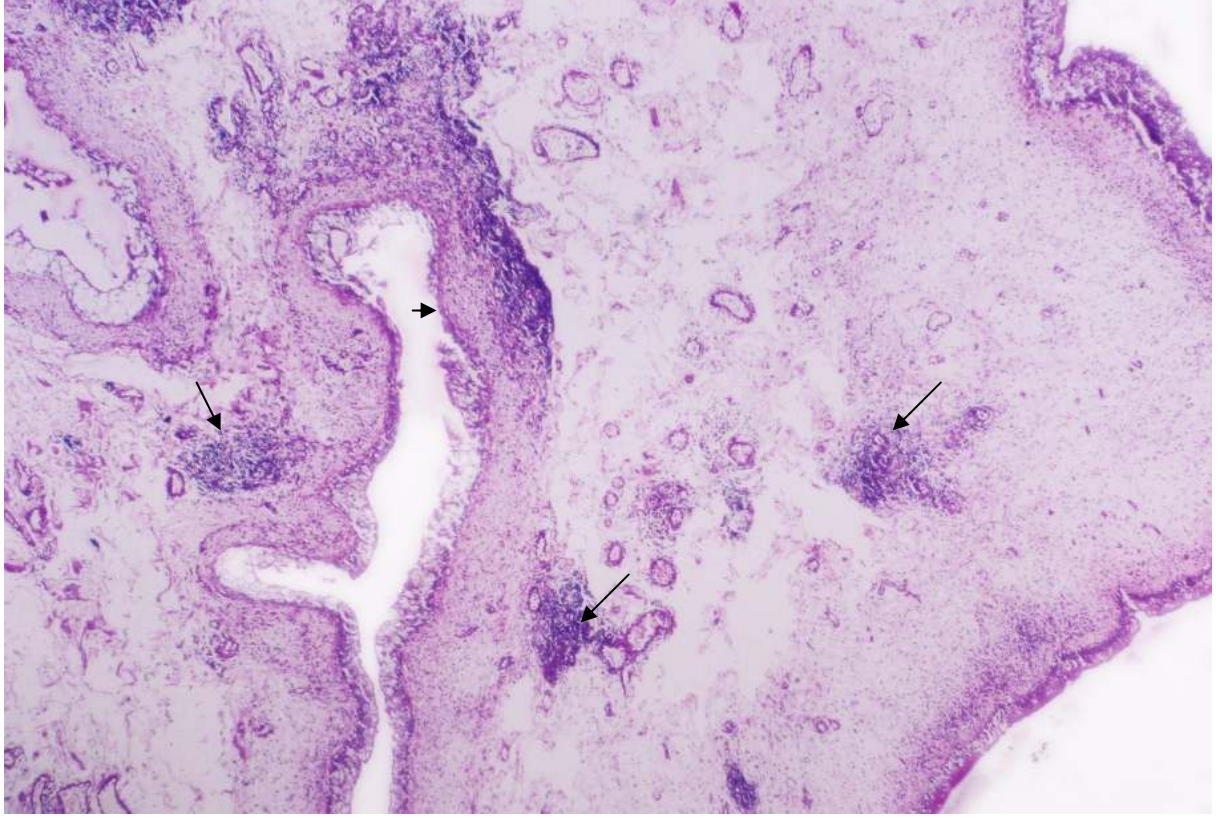
Resim-5: Tolterodin grubu mesane kesiti: Yer yer bütünlüğünü kaybetmiş mukoza epiteli yanısıra lamina propria'da grade-3 ile uyumlu inflamasyon tablosu.

E: Epitel, BD: Bağ dokusu, Ok: İnflamasyon odağı, Ok başı: Epitel kaybı
(PAS, Orjinal Büyütme X 41)



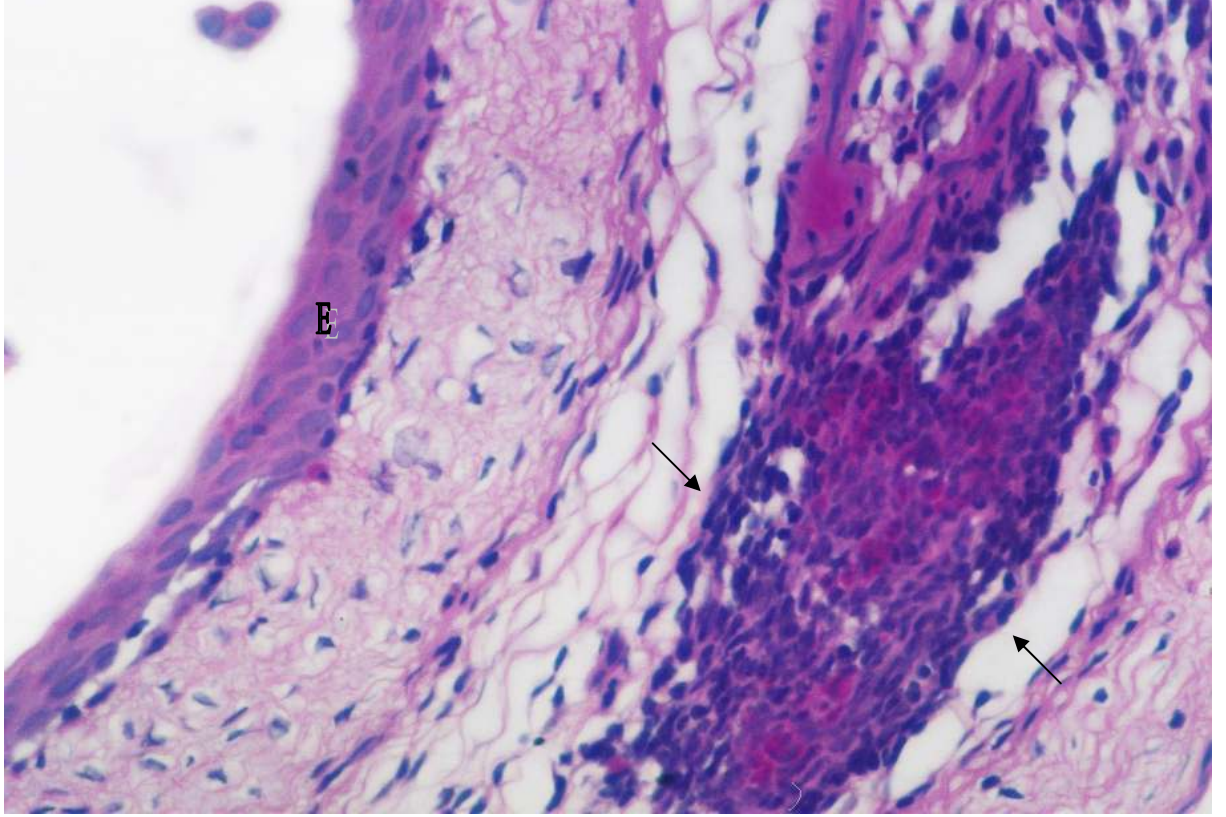
Resim-6: Tolterodin grubunda mesane lümenine doğru çıkıntı oluşturan mukoza epitel hücreleri ve epitel kaybı izlenmektedir.

Ok: Epitel kaybı
(PAS, Orjinal Büyütme X 82)



Resim-7: Trospium klorid grubu mesane kesiti: Bütünlüğünü kaybetmiş mukoza epiteli ve fokal inflamasyon odakları.

Ok başı: Epitel kaybı, Ok: Fokal inflamasyon odakları
(PAS, Orjinal Büyütme X 16)



Resim-8: Trospium klorid grubu mesane mukozasında grade-3 ile uyumlu inflamasyon odağı.

**E: Epitel, Ok: İnflamasyon odağı
(PAS, Orjinal Büyütme X 164)**

6-TARTIŞMA

Genel olarak üst üriner sistemde bozulmaya yol açan temel nedenin mesanenin dolum fazı sırasındaki artmış intravezikal basınç olduğu kabul edilmiştir (124,125). Mesane bozukluğu olan hastalar antikolinerjik tedavi ile düşük basınçlı sisteme çevrilmelidirler. Her ne kadar mesaneyi düşük-basınç depo organı olarak korumak için profilaktik antikolinerjik ajanların kullanımı faydalı ise de her zaman yeterli değildir. Dahası bazı hastalar oral tedaviye cevap vermeyebilir veya tolere edilemeyen yan etkilerle karşılaşabilirler. Oral ajanların yan etkilerinden korunmak ve temiz aralıklı kateterizasyon ile tedavi edilen hastalarda daha efektif mesane kapasitesine ulaşmak için oksibutinin klorid'in intravezikal instilasyonunun tedavi değerinin olduğu gösterilmiş (127,129). Her ne kadar oksibutinin'in intravezikal instilasyonunun çoğu hastada etkili ve güvenli olduğu rapor edilmişse de, Kasabian ve arkadaşları (129) yaptıkları bir çalışmada intravezikal oksibutinin'in intravezikal basıncı düşürme ve mesane hacmini artırmada etkili olduğunu ancak yan etkileri nedeniyle problemsiz olmadığını belirtmişlerdir. Weese ve arkadaşlarının (128) yaptıkları bir çalışmada 42 hastanın 9'u ya kateterizasyonu tolere edemediklerinden veya mesane içinde solüsyonu tutma zorluğundan dolayı tedaviyi bırakmak zorunda kalmışlardır.

Ürotelyuma karşı ilaç absorpsiyonu pasif difüzyona bağlıdır. Mukozal bariyer sağlam olduğunda, moleküler özellikler, pH, elektrik yük, konsantrasyon ve basınç gradiyenti gibi faktörler maddelerin mesane duvarına karşı transportunu etkilerler (130). Yokoyama ve arkadaşları (130) uyanık ratlarla yaptıkları bir çalışmada değişik pH (pH 4.44, 6.44 ve 8.44) ve konsantrasyonlarda (0.06mg/ml ve 0.6mg/ml) intravezikal olarak oksibutinin klorid vererek sistometrogram üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Oksibutinin konsantrasyonu arttırılınca (0.06mg/ml'e karşılık 0.6mg/ml) 30. ve 60. dakikalarda mesane kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu ve bu azalmanın oksibutinin'in irritatif özelliğine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. pH'nın ise mesane kapasitesi üzerinde etkisinin olmadığını ancak pH artınca rezidü idrar miktarının da arttığını belirtmişlerdir. Detrüsör basıncını düşürme etkileri açısından değerlendirildiğinde ise pH'nın etkisinin olmadığı, konsantrasyon arttırılınca ise düşüşün daha fazla olduğu ancak bunun

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiş. Bizim çalışmamızda ise 30 gün boyunca kontrol grubuna 5 ml serum fizyolojik ve diğer üç gruba (Oksibutinin,Tolterodin ve Trosipium) ise 1mg/kg dozunda ilgili ilaç tozu 5 ml serum fizyolojik içinde eritilerek intravezikal olarak verildi ve 0. ve 31. gündeki ürokinamik olarak hesaplanan mesane kapasiteleri açısından gruplar karşılaştırıldılar. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde hiçbirinde çalışma öncesi ve sonrası mesane kapasitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Gruplar arasında da anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hiçbir hayvanda üriner retansiyon gözlenmedi.

Ezekiel H. Ve arkadaşlarının (132) tavşanlarla yaptığı bir çalışmada tavşanlara 30 gün boyunca kateter yoluyla oksibutinin'in saf tozu ve ezilmiş tablet formu intravezikal olarak verilmiş ve lokal olarak mesane dokusu üzerindeki etkileri histolojik olarak araştırılmış. Ezilmiş tablet formu verilen grup ile serum fizyolojik verilen grup karşılaştırıldığında 10. gün sonunda iki grupta da histoloji tamamen normal olarak bulunurken, 30. gün sonunda her iki grupta da hafif inflamatuvar değişiklikler gösterilmiş ve gruplar arası istatistiksel fark saptanmamış. Bu bulgular ışığında intravezikal uygulanan oksibutinin'in mesane dokusuna zarar vermediğini ve 30. gün sonunda görülen nisbeten hafif inflamatuvar değişikliklerin muhtemelen kateterizasyonun mekanik etkisi sonucu olduğu kanısına varmışlardır. Bonney ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışma ile bu bulgular tutarlıdır. Bonney çalışmasında hem süre hem de intravezikal instilasyon sıklığı daha az olmuş (13 gün içinde 5 intravezikal instilasyon). Bonney inflamatuvar infiltrasyonla beraber görülen mukozal ülserasyonun bakteriyel infeksiyon ile ilişkili olduğunu ve infeksiyon yokluğunda inflamatuvar değişikliğin olmadığını vurgulamıştır. Bunun da ötesinde Bonney yüksek oksibutinin konsantrasyonlarında oksibutinin'in histolojik olarak kateterizasyon ve enfeksiyonun istenmeyen etkilerinden koruyucu bir özellik taşıdığını ve yüksek konsantrasyonlarda intravezikal oksibutinin uygulanan grupta mukozal ülserasyonların daha az görüldüğünü saptamıştır. Ezekiel H. Ve arkadaşlarının çalışmasında oksibutinin'in ezilmiş tablet formu ile saf toz formu karşılaştırıldığında benzer şekilde hafif nötrofilik ve lenfositik inflamasyon oluşturdıkları görülmüş. Ancak hafif de olsa ezilmiş tablet formunda görülen eozinofilik infiltrasyon saf toz formunda hiç görülmemiş. Allerjik reaksiyon hafif olmakla beraber insanların buna

cevabı tavşaninkinden farklı olabileceği gözönünde tutularak intravezikal uygulamada toz formunun tercih edilmesi gerektiği vurgulanmış. Mikrobiyolojik bulgular açısından da gruplar arası fark bulunmamış. 37 tavşanın sadece bir tanesinde mikrobiyolojik ve histolojik olarak akut sistit kanıtı bulunmuş. Sonuç olarak oksibutinin'in saf toz formunun lokal doku güvenliğinin olduğu ve lokal enfeksiyonu tetiklemediği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik değerlendirme yapılmadı ancak yaptığımız histolojik değerlendirme sonucunda kontrol grubunda mukoza bariyeri sağlam ve hiçbir iltihabi hücre görülmezken, oksibutinin grubunda subepitelyal iltihabi hücre dışında normal mesane mukoza yapısı izlendi. Tolterodin ve trospium klorid grubunda ise mesane epitelinde yıkım ile beraber diffüz inflamasyon bulguları (grade 3) saptandı. İlaçların insan dozuna göre yüksek konsantrasyonlarda verildiğini ve yüksek dozlardaki oksibutinin'in enfeksiyondan koruyucu etkisi göz önüne alındığında oksibutinin grubunda neden daha az inflamatuvar değişiklik olduğu anlaşılabılır.

Shenot ve arkadaşlarının (133) spinal kord hasarlı ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 4 hafta sonunda sistometrogram üzerindeki etkileri açısından oksibutinin klorid (0.01-0.1 mg/kg), propantelin bromid (0.05-0.5 mg/kg) ve flovaksat hidroklorid (0.1-1.0 mg/kg) araştırılmış ve karşılaştırılmışlardır. Maksimal dolma basıncında önemli bir değişiklik gözlenmezken, hem şam grubunda hem de spinal kord hasarlı ratlarda ürodinamik olarak mesane kapasitesinde her üç ilaç ile de benzer şekilde anlamlı artış gözlenmiş, bu artışın oksibutinin ile daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise oksibutinin de dahil olmak üzere hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Antikolinerjik ilaçlarla farmakoterapi detrüsör instabilitesi ve hiperrefleksisi tedavisinde geniş kabul görmüştür. Oral alım sonrası ağız kuruluğu, görsel akomodasyon zorluğu, gastrointestinal (134) ve tersiyer amin durumunda santral sinir sistemi (121) ile ilgili yan etkiler görülebilir. Genel olarak antikolinerjik ilaçların intravezikal instilasyonu iyi tolere edilirken ürodinamik parametrelerde düzelme görülür (135). Bir tersiyer amin olan oksibutinin hidroklorid intravezikal olarak verildiğinde önemli oranda sistemik dolaşıma geçer ve neredeyse oral alım sonrası plazma seviyesine ulaşır (136), ancak çok az çalışmada oral alım sonrası görülenlere benzer yan etki oranı bildirilirken (137) birçok çalışmada yan etki

sıklığının ve şiddetinin belirgin oranda düşük olduğu bildirilmiştir (135,137). Walter ve arkadaşlarının (138) nörojenik alt üriner trakt disfonksiyonu olan hastalarda intravezikal instilasyon sonrası trospium klorid'in biyouyumluluğunu araştırdıkları bir çalışmada travmatik spinal kord lezyonu olan (C2-T11 arası) 6 hastanın üçüne 15 mg ve diğer üçüne de 30 mg trospium klorid 40 ml serum fizyolojik içinde intravezikal olarak boş mesaneye instile edilmiş. 4 saat boyunca sıvı kısıtlanarak kateterizasyon 3 saat devam ettirilmiş. İnstilasyon öncesi ve en son 12 saat sonra olmak üzere instilasyon sonrası 11 kez kan örneği alınarak kandaki ilaç konsantrasyonu ölçülmüş. 3 hastada ilaç plazma düzeyi hiç ölçülememişken diğer 3 hastada ise 11 örneğin sadece bir veya ikisinde ilaç plazma düzeyi ölçülebilmüş ve oral alım sonrası plazma düzeyi ile karşılaştırıldığında bu düzey çok düşük bulunmuş. Trospium kloridin intravezikal instilasyon sonrası önemli oranda kana geçmediği, ve özellikle temiz aralıklı kateterizasyon gerektiren hastalarda etkili ve daha az yan etki oranıyla güvenli olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada araştırılmamakla beraber Fröhlich ve arkadaşlarının (139) 1998'de yaptıkları çalışmada tek doz trospium klorid instilasyonu mesane kapasitesinde önemli artışa neden olmuştur. Bizim çalışmamızda ise trospium klorid grubu da dahil hiçbir grupta mesane kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı.

Saito ve arkadaşlarının (140) nörojenik detrusör aşırı aktivitesi olan ve ortalama yaşları 53.3 yıl olan 6 hasta (3 kadın ve 3 erkek) ile yaptıkları bir çalışmada intravezikal oksibutinin hidrokspipilselüloz ile beraber (modifiye intravesikal oksibutinin) verilerek ilaç öncesi, 1 hafta sonra ve 3 yıl sonra sistometrogram yapılmış. Hasta sayısı az olsa da mesane kapasitesi anlamlı derecede artış göstermiş ve bu artış 3 yıla kadar da korunmuş. Ancak biz çalışmamızda oksibutinin ile mesane kapasitesinde anlamlı bir artış saptamadık.

7-SONUÇ

Çalışma öncesi ve çalışma sonrası mesane kapasiteleri açısından gruplar (Kontrol, Oksibutinin, Tolterodin ve Trosipium klorid) incelendiğinde oksibutinin de dahil ne grupların kendi içerisinde, ne de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İntravezikal olarak tavşan mesanesine uygulanan antikolinerjik ilaçlardan tolterodin ve trosipium klorid mesane epitelinde yıkıma ve grade 3 (Spesimenin tamamında inflamasyon mevcut) ile uyumlu inflamasyona neden olurken, oksibutinin'in hafif subepitelyal inflamasyon dışında kontrol grubuna benzer şekilde mesane mukozasında kayda değer bir hasar oluşturmadığı saptandı.

8- ÖZET

Antikolinerjik ilaçlar aşırı aktif mesane, interstisyel sistit, üriner inkontinans ve spinal kord hasarına bağlı nörojen mesane gibi hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadırlar. Tedavide iyi sonuçlar elde edilmekle beraber oral yoldan kullanıldıklarında santral sinir sistemi ve diğer organlarda antikolinerjik etkilerine bağlı olarak ağız kuruluğu, terleme, akomodasyon bozukluğu, somnolans ve kalp hızı değişiklikleri gibi çeşitli yan etkiler görülebilmektedir.

Antikolinerjik ilaçların en sık kullanıldığı durumlardan biri olan aşırı aktif mesane, bir klinik semptom kompleksidir ve urgency (acil ve önüne geçilmesi zor olan idrar yapma isteği), sık idrara çıkma (günde 8 defadan fazla idrar yapma) ve noktüri (gece idrar yapmak için birden fazla uyanma) ile karakterizedir. Bunlara infeksiyon veya diğer irritatif lezyon yokluğunda olan istemsiz idrar kaçırma eşlik edebilir veya etmeyebilir (72). Aşırı aktif mesane prevalansı yaş ilerledikçe artar ve 40 yaş üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %16'sını etkiler (73).

Aşırı aktif mesane tedavisinde uzun yıllardır mesane eğitimi yanında oral antikolinerjik ilaçlar ilk seçilecek farmakoterapi olmuştur (75). Bunlar detrüsrör kasındaki muskarinik reseptörleri inhibe ederek mesane kontraktilesini azaltırlar. Gün geçtikçe bu oral formları geliştirilmiştir. Ancak oral formlardaki tüm bu gelişmelere rağmen yine de hastaların önemli sayılabilecek bir kısmı yan etkiler

nedeniyle ya tedaviye iyi uyum sağlayamamakta veya tedaviyi bırakmak zorunda kalmaktadırlar. Bu yan etkilerden kurtulmak amacıyla oksibutinin intravezikal olarak verilmiş ve hem çocuk hem de erişkinlerdeki klinik çalışmalara dayanılarak önemli bir sistemik yan etkinin görülmediği rapor edilmiştir (80). İntravezikal verilmesi sonrası oksibutinin direk mesane mukozasından penetre olarak intermusküler boşlukta yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşır, dolayısıyla daha iyi etkinlik beklenir (80). Aynı zamanda temiz aralıklı kateter tedavisi alanlarda kullanımı da kolaydır. Özellikle ağır yan etkilerin görüldüğü veya istenen etkinin elde edilemediği hastalarda intravezikal oksibutinin potansiyel mükemmel bir alternatif gibi görünmektedir. Daha önce yapılan bazı hayvan çalışmalarında intravezikal oksibutinin'in lokal doku güvenliği olduğu belirtilmişse de (80) aşırı aktif mesane tedavisinde en çok kullanılan diğer antimuskarinik ilaçlar olan tolterodin ve trospium klorid'i de içeren veya bu üç ilacı karşılaştıran yeterli literatüre rastlamadık. Biz bu çalışmada, antikolinergik ilaçlardan oksibutinin, tolterodin ve trospium klorid'in intravezikal kullanımıyla sistemik yan etkilerinden önemli derecede korunmuş olmakla beraber mesanede ne tür lokal ve ürodinamik değişikliklere neden olduklarını araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya kontrol, oksibutinin, tolterodin ve trospium klorid gruplarının her birinde 5'er adet olmak üzere dört grupta toplam 20 adet Yeni-Zelanda beyaz erkek tavşanı alındı. Ortalama yaşları 21 ay ve ortalama ağırlıkları 2.708 kg (2.100-3.380 kg) idi. 30 gün boyunca kontrol grubuna 5 ml serum fizyolojik ve diğer gruplara da ilgili ilaç 1mg/kg dozunda 5 ml serum fizyolojik içinde karıştırılıp mesanelerine instile edildi. Çalışma öncesi (0. gün) ve sonrası (31. gün) mesane kapasiteleri ürodinamik olarak ölçülüp kaydedildi. Daha sonra letal dozda Ketamin-HCL ve Xylazine-HCL karışımının intravenöz enjeksiyonuyla tavşanlar sakrifiye edildi. Alt orta hat laparotomi insizyonu ile mesane çıkarılarak kesitler alındı ve ışık mikroskopunda incelendi.

Sonuç olarak, çalışma öncesi ve çalışma sonrası mesane kapasiteleri açısından gruplar (Kontrol, Oksibutinin, Tolterodin ve Trospium klorid) incelendiğinde oksibutinin de dahil ne grupların kendi içerisinde, ne de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

İntravezikal olarak tavşan mesanesine uygulanan antikolinerjik ilaçlardan tolterodin ve trospium klorid mesane epitelinde yıkıma ve grade 3 (Spesimenin tamamında inflamasyon mevcut) ile uyumlu inflamasyona neden olurken, oksibutinin'in hafif subepitelyal inflamasyon dışında kontrol grubuna benzer şekilde mesane mukozasında kayda değer bir hasar oluşturmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Junqueira L.C, Corneiro. J, Kelley. R. O: Urinary system: Bladder; Basic histology, seventh edition. p: 458-459.
2. Moore. K.L, Clinically oriented anatomy: The pelvis and perineum, International third edition 1992, p:259-277.
3. Tanagho.E.A, McAninch.J.W, Anatomy of the genitourinary tract: bladder, Smith's general urology, international fourteenth edition, 1995, p:7-8.
4. Eşrefoğlu.M, Genel ve Özel Histoloji: Epitel dokusu, Pelikan yayıncılık Malatya 2004; sayfa 52, 261.
5. Walsh PC, Retik AB, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ, Partin AW, Peters CA: Mesane ve üretranın fizyoloji ve farmakolojisi. Campbell Üroloji, 8. baskı s: 831-887.
6. de Groat WC, Booth AM: Synaptic transmission in pelvic ganglia. In Maggi CA (ed): The Autonomic Nervous System, vol 3, Nervous Control of the Urogenital System. London, Harwood Academic, 1993, pp 291-347.
7. Klevmark B: Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiologic rates: I. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. Acta Physiol Scand 1974;90:565.
8. Langley LL, Whiteside JA: Mechanism of accommodation and tone of urinary bladder. J Neurophysiol 1951;14:147.
9. Macarak EJ, Howard PS: The role of collagen in bladder filling Adv Exp Med BioH 1999;462:215.
10. Chang SL, Chung JS, Yeung MK, et al: Roles of the lamina propria and the detrusor in tension transfer during bladder filling. Scand J Urol Nephrol Suppl1999;201:38.
11. Griffiths DF: Mechanics of micturition. In Yalla SV, McGuire EJ, Elbada wi A, Blaivas JG (eds): Neurourology and Urodynamics: Principles and Practice. New York, Macmillan, 1988, pp 96-105.
12. Gabella G: The structural relations between nerve fibers and muscle cells in the urinary bladder of the rat. J Neurocytol1995;24:159.
13. Brading AF, Teramoto T, Nakayama S, et al: The relationship between the electrophysiological properties of lower urinary tract smooth muscles and their function in vivo. In Bolton T (ed): Smooth Muscle Excitation. London, Academic, 1996, p 403.

14. Brading AF: Cellular biology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): In continence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 57-107.
15. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 1996;71:337.
16. Hai CM, Murphy RA: Ca²⁺, crossbridge phosphorylation and contraction. *Annu Rev Physiol* 1989;72:1334.
17. Gunst SJ, Wu MF, Smith DD: Contraction history modulates isotonic shortening velocity in smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;265:C467.
18. Wang ZE, Gopalakurup SK, Levin RM, Chacko S: Expression of smooth muscle myosin isoforms in urinary bladder smooth muscle during hypertrophy and regression. *Lab Invest* 1995b;73:244.
19. Wu C, Kentish JG, Fry CH: Effect of pH on myofilament Ca²⁺-sensitivity in alpha-toxin permeabilized guinea pig detrusor muscle. *J Urol* 1995;154:1921.
20. Sjuve R, Haase H, Morano I, et al: Contraction kinetics and myosin isoform composition in smooth muscle from hypertrophied rat urinary bladder. *J Cell Biochem* 1996;63:86.
21. Uvelius B, Gabella G: Relation between cell length and force production in urinary bladder smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 1980; 110:357.
22. Venegas JG: Viscoelastic properties of the contracting detrusor: I. Theoretical basis. *Am J Physiol* 1991;261:C255.
23. Sibley GNA: A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol (Lond)* 1984;354:431.
24. Wellner MC, Isenberg G: Properties of stretch-activated channels in myocytes from the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol (Lond)* 1993;466: 213.
25. Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45:253.
26. Mostwin JL: The action potential of guinea pig bladder smooth muscle. *J Urol* 1986;135:1299.
27. Wall SM, Sands IM, Flessner MF, et al: Net acid transport by isolated perfused inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol* 1990;258:F75.

28. Chancellor MB, Rivas DA, Bourgois IM: Laplace's law and the risks and prevention of bladder rupture after enterocystoplasty and bladder autoaugmentation. *Neurourol Urodyn* 1996; 15:223.
29. Cortivo R, Pagano F, Passerini G, et al: Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. *Br J Urol* 1981;53:134.
30. Macarak EJ, Ewalt D, Baskin L, et al: The collagens and their urologic implications. *Adv Exp Med Biol* 1995;385:173.
31. Murakumo M, Ushiki T, Abe K, et al: Three-dimensional arrangement of collagen and elastin fibers in human urinary bladder: Scanning electron microscopic study. *J Urol* 1995;154:251.
32. Inoue T, Gabella G: A vascular network closely linked to the epithelium of the urinary bladder of the rat. *Cell Tissue Res* 1991;263:137.
33. Hossler FE, Monson FC: Microvasculature of the rabbit urinary bladder. *Anat Rec* 1995;243:438.
34. Batista JE, Wagner JR, Azadzoi KM, et al: Direct measurement of blood flow in the human bladder. *J Urol* 1996;155:630.
35. Greenland JE, Brading AF: Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model. *J Urol* 1996;156:1858.
36. Ohnishi N, Kishima Y, Hashimoto K, et al: A new method of measurement of the urinary bladder blood flow in patients with low compliant bladder. *Hinyokika Kyo* 1994;40:663.
37. Levin RM, Brendler K, Van Arsdalen KN, Wein AJ: Functional response of the rabbit urinary bladder to anoxia and ischaemia. *Neurourol Urodyn* 1983;2:233.
38. Zhao Y, Wein AJ, Bilgen A, Levin RM: The effect of anoxia on in-vitro bladder function. *Pharmacology* 1991;43:337.
39. Pessina F, McMurray G, Wiggin A, Brading AF: The effect of anoxia and glucose-free solutions on the contractile response of guinea-pig detrusor strips to intrinsic nerve stimulation and the application of excitatory agonists. *J Urol* 1997; 157:2375.
40. Brading AF: A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50:57.
41. Parsons, C.L., Boychuck, D., Jones, S., Hurst, R., Callahan, H., Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J Urol* 143 139, 1989.
42. Lavelle IP, Apodaca G, Meyers S, et al: Disruption of guinea pig urinary bladder permeability barrier in noninfectious cystitis. *Am J Physiol* 1998;274:F205.

43. Lavelle IP, Meyers SA, Ruiz WG, et al: Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: A human model. *Am J Physiol* 2000;278:F540.
44. Parsons CL: Potassium sensitivity test. *Tech Urol* 1996;2:171. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, et al: Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J Urol* 1990;143:139.
45. Wein AJ: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): *Campbell's Urology*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 573-642.
46. Sugaya K, Ogawa Y, Nishizawa O, de Groat WC: Decrease in intravesical saline volume during isovolumetric cystometry in the rat. *Neurourol Urodyn* 1997a;16:125.
47. Yoshimura N, de Groat WC: Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 1997a;4:111.
48. Nadelhaft I, de Groat WC, Morgan C: Location and morphology of parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the cat revealed by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1980;193:265.
49. Morgan C, Nadelhaft I, de Groat WC: The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve within Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *J Comp Neurol* 1981;201:415.
50. Morgan CW, de Groat WC, Felkins LA, Zhang SJ: Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1993;331:161.
51. de Groat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo JR: Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. In Holstege G, Bandler R, Saper C (eds): *The Emotional Motor System*. *Prog Brain Res* 1996; 107:97.
52. Kihara K, de Groat WC: Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62:134.
53. Konçuy sivrioğlu, Mesane anatomisi ve işeme fizyolojisi, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51(Özel EkA): A16-A18.
54. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, et al: Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol* 1989;288:263.
55. de Groat WC: Spinal cord projections and neuropeptides in visceral afferent neurons. *Prog Brain Res* 1986;67:165.

56. Janig W, Morrison JFB: Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. *Prog Brain Res* 1986;67:87.
57. Chancellor MB, de Groat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: Spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162:3.
58. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. 3th. ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001: 191-208.
59. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). *Spinal cord medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:181-206.
60. Dursun E. Nörojenik mesane ve barsak fonksiyon bozuklukları. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Ed.). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1216-39.
61. Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. In: Fowler CJ, ed. *Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction*. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 1999: 19-32.
62. de Groat WC: Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res* 1975;87:201.
63. Kondo S, Morita T, Tasuma Y: Muscarinic cholinergic receptor subtypes in human detrusor muscle studied by labeled and nonlabeled pirenzepine, AFDX-116, and 4-DAMP. *Urol Int* 1995;54:150.
64. Chappie CR, Helm CW, Bleasdale S, et al: Asymptomatic bladder neck incompetence in nulliparous females. *Br J Urol* 1989;64:357.
65. Andersson KE, Appell R, Cardozo L, et al: Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): *Incontinence*. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999, pp 447- 486.
66. Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, et al: Expression of muscarinic M₂ receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor smooth muscle cells. *J Urol* 1995;154:1241.
67. Somogyi GT, de Groat WC: Evidence for inhibitory nicotinic and facilitatory muscarinic receptors in cholinergic nerve terminals of the rat urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 1992;37:89.

68. Somogyi GT, Tanowitz M, Zernova G, de Groat WC: M1 muscarinic receptor facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat urinary bladder is mediated by protein kinase C. *J Physiol* 1996;496:245.
69. Braverman AS, Kohn IJ, Luthin GR, Ruggieri MR: Prejunctional M-I facilitory and M-2 inhibitory muscarinic receptors mediate rat bladder contractility. *Am J Physiol Reg Int Comp Physiol* 1998;43:R517.
70. D'Agostino G, Barbieri A, Chiossa E, Tonini M: M4 muscarinic autoreceptor-mediated inhibition of ³H-acetylcholine release in the rat isolated urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:750.
71. Andersson KE: The overactive bladder: Pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997;50:74. Andersson KE: The concept of uroselectivity. *Eur Urol* 1998;33:7.
72. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, 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;21:167-78.
73. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff 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;87:760-6.
74. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *Br Med J* 2003;326:841-4.
75. William Kuteesa, Fellow in Urogynaecology, and Kate H. Moore, Associate Professor, Pelvic Floor Unit, St George Hospital, Sydney : Anticholinergic drugs for overactive bladder. *Aust Prescr* 2006;29:22-4.
76. H. Henry Lai, MD, Timothy B. Boone, MD, PhD, Rodney A. Appell, MD: Selecting a Medical Therapy for Overactive Bladder. *Rev Urol.* 2002;4(suppl 4):S28-S37.
77. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging.* 1995;6:243-262.
78. Ouslander JG, Blaustein J, Conner A, et al. Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin in geriatric patients. *J Urol.* 1988;140:47-50.
79. Rovner ES, Wein AJ. Modern pharmacotherapy of urge urinary incontinence in the USA: tolterodine and oxybutynin. *BJU Int.* 2000;86(suppl 2):44-54.

80. EH Landau , LC Fung , PS Thorner , MW Mittelman , VR Jayanthi , BM Churchill, McLorie GA, Steckler RE, Khoury AE: Histologic studies of intravesical oxybutynin in the rabbit. *J Urol.* 1995; 153: 2022-2024.
81. Appell RA. Recent clinical studies of new pharmacological agents and their efficacy in the treatment of incontinence. *Rev Urol.* 2001;3(suppl 1):S15–S18.
82. Chancellor MB. Future trends in the treatment of urinary incontinence. *Rev Urol.* 2001;3(suppl 1):S27–S34.
83. Chancellor M, Freedman S, Mitcheson HA. Tolterodine, an effective and well tolerated treatment for urge incontinence and other overactive bladder symptoms. *Clin Drug Invest.* 2000;19:83–91.
84. Lawrence M, Guay DR, Benson SR, et al. Immediate-release oxybutynin versus tolterodine in detrusor overactivity: a population analysis. *Pharmacotherapy.* 2000;20:470–475.
85. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynecol.* 1997;104:1374–1379.
86. Ditropan XL product information. Available at: <http://www.ditropanxl.com>. Accessed April 3, 2002.
87. Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:289–296.
88. Sathyan G, Chancellor MB, Gupta SK. Effect of OROS controlled release delivery on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxybutynin chloride. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:409–417.
89. Anderson RU, Mobley D, Blank B, et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol.* 1999;161:1809–1812.
90. Ilett KF, Tee LBG, Reeves PT, et al. Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen and wall. *Pharmacol Ther.* 1990;46:67–93.
91. Paine MF, Khaighi M, Fisher JM, et al. Characterization of interintestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283:1552–1562.
92. Gleason DM, Susset J, White C, et al. Evaluation of a new one-daily formulation of oxybutynin in the treatment of urinary urge incontinence. *Urology.* 1999;54:420–423.

93. Appell RA, Diokno A, Antoci J, et al. One-year, prospective, open-label trial of controlled-release oxybutynin for overactive bladder in a community-based population [abstract 117]. *Neurourol Urodyn*. 2000;19:526.
94. Brynne N, Stahl MMS, Hallen B, Edlund PO, Palmer L, Högländ P and Gabrielsson J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: A new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997; 35: 287-295.
95. Postlind H, Danielson A, Lindgren A and Anderson STIG H.G : Tolterodine, a new antimuscarinic receptor antagonist, is metabolized by cytochromes p450 2D6 and 3A in human liver microsomes. *Drug metabolism and disposition*. 1998; 26(4): 289-293.
96. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynecol*. 1997;104:1374–1379.
97. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al. Tolterodine—a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol*. 1997;327:195–207.
98. Nilvebrant L, Hellen B, Larsson G. Tolterodine— a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci*. 1997;60:1129–1136.
99. Stahl MMS, Eckstrom B, Spraf B, et al. Urodynamic and other effects of tolterodine: a novel antimuscarinic drug for the treatment of detrusor overactivity. *Neurol Urodynam*. 1995;14:647–655.
100. Larsson G, Hallen B, Nilvebrant L. Tolterodine in the treatment of overactive bladder: analysis of the pooled phase II efficacy and safety data. *Urology*. 1999;53:990–998.
101. Rentzhog L, Stanton SL, Cardozo L, et al. Efficacy and safety of tolterodine in patients with detrusor instability: a dose-ranging study. *B J Urol*. 1998;81:42–48.
102. Brynne N, Stahl MMS, Hallen B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man. A new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997;35:287–295.
103. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, et al. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with overactive bladder. *Br J Urol*. 1998;81:801–810.
104. Millard R, Tuttle J, Moore K, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity. *J Urol*. 1999;161:1551–1555.

105. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, et al. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol*. 2001;165:1452–1456.
106. Drutz H, Appell RA, Gleason D, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1993;10:283–289.
107. Hills CJ, Winter SA, Balfour JA. *Tolterodine*. *Drugs*. 1998;55:813–820.
108. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology*. 1997;50(suppl 6A):90–96.
109. Moore KH, Hay DM, Imrie AE, et al. Oxybutynin chloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. *Br J Urol*. 1990;66:479–485.
110. Szonyi G, Collas DM, Ding YY, et al. Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. *Age Ageing*. 1995;24:287–291.
111. Appell RA, Abrams A, Drutz HP, et al. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol*. 2001;19:141–147.
112. Abrams P, Malone-Lee J, Jacquetin B, et al. Twelve-month treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine. *Drugs Aging*. 2001;18:551–560.
113. Hallen B, Nordgren L, Landelius J, et al. Tolterodine and terodiline—ECG safety profiles [abstract]. Presented at: 27th Annual Meeting of the International Continence Society; September, 1997; Yokohama, Japan.
114. Van Kerrebroeck PE, Amarenco G, Thuroff JW, et al. Dose-ranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia. *Neurourol Urodynam*. 1998;17:499–512.
115. Malavaud B, Bagheri H, Senard JM, et al. Visual hallucination at the onset of tolterodine treatment in a patient with a high-level spinal cord injury. *BJU Int*. 1999;84:1109.
116. Nilvebrant L, Pahlman I, d'Argy R. Tolterodine and its metabolites show very low penetration into the central nervous system [abstract]. Presented at: 29th Annual Meeting of the International Continence Society; August 22–26, 1999; Denver, CO.
117. Pahlman I, d'Argy R, Nilvebrant L. Tissue distribution of tolterodine, a muscarinic receptor antagonist, and transfer into fetus and milk in mice. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:125–133.

118. Malone-Lee JG, Walsh JB, Mongour MF. Tolterodine: a safe and effective treatment for older patients with overactive bladder. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:700–705.
119. Goessl C, Sauter T, Michael T, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology.* 2000;55:414–418.
120. Sanctura™ (trospium chloride) prescribing information. Lexington, MA: Indevus Pharmaceuticals, Inc., July 2004.
121. Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:127. Todorova A, Vonderheid–Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:636–644. (7):295–303.
122. Todorova A, Vonderheid–Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:636–644.
123. Halaska M, Ralph G, Wiedermann A, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate longterm tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003;20:392–399.
124. Butler, E. D., Friedland, G. W. And Govan, D. E.: Radiological study of the effect of elevated intravesical pressure on uretral calibre and peristalsis in patient with neurogenic bladder dysfunction. *Clin. Radiol.*, 22: 198, 1971.
125. Ghoniem, G.M., Roach, M. B., Lewis, V. H. And Harmon, E. P.: The value of leak pressure and bladder compliance in the urodynamic evaluation of meningocele patients. *J. Urol.*, 144: 1440, 1990.
126. Yokoyama, O., Hasegawa, T., Ishiura, Y., Ohkawa, M., Sugiyama, Y. And Izumida, S.: Morphological and functional factors predicting bladder deterioration after spinal cord injury. *J. Urol.*, 155: 271-274, 1996.
127. Brendler, C. B., Radebaugh, L. C., and Mohler, J. L.: Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J. Urol.*, 141: 1350, 1989.
128. DL Weese, DA Roskamp, GE Leach, PE Zimmern.: Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology*, 41: 527, 1993.
129. NG Kasabian, JD Vlachiotis, A Lais, B Klumpp, MD.: The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J. Urol.*, 151: 944, 1994.
130. O Yokoyama, Y Ishiura, Y Nakamura, M Ohkawa,: Urodynamic Effects of Intravesical Oxybutynin Chloride in Conscious Rats. *The Journal of Urology*, 155: 768-771, 1996.

131. W Bonney, RA Robinson, RJ Theobald .: Topical effect of intravesical oxybutynin. J. Urol., 150: 1522, 1993.
132. E. Landau, L. Fung, P. Thorner, M. Mittelman, V. Jayanthi, B. Churchill, G. McLorie, R. Steckler, A. Khoury: Histologic Studies of Intravesical Oxybutynin in the Rabbit. The Journal of Urology, Volume 153, Issue 6, Pages 2022-2024.
133. Shenot P.J., Chancellor M.B., Rivas D.A., Watanabe T., Kumon H., Figueroa T.E. In-vivo whole bladder response to anticholinergic and musclotropic agents in spinal cord injured rats. J Spinal Cord Med. 1997 Jan ;20 (1):31-5 9097253.
134. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*. 1995;6:243–262.
135. G Buyse, C Verpoorten, R Vereecken, P Casaer. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self)catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. Eur. J. Pediatr. Surg. 5: 31-34, 1995.
136. CA Massad, BA Kogan, FE Trigo-Rocha. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. J. Urol. 148: 595-597, 1992.
137. LS Palmer, K Zebold, CF Firlit, WE Kaplan. Complications of Intravesical Oxybutynin Chloride Therapy in the Pediatric Myelomeningocele Population. J. Urol. 157: 638-640, 1997.
138. P. Walter , J. Grosse , A.M. Bihr , G. Kramer , H.U. Schulz , U. Schwantes , M. Stöhrer: Bioavailability of trospium chloride after intravesical instillation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: A pilot study. Neurourol. and Urodyn. 18:447-453 1999.
139. Fröhlich G, Burmeister S, Wiedemann A, et al. Bioavailability of trospium chloride after intravesical instillation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: A pilot study. Neurourol. and Urodyn. 18: 447-453, 1998.
140. Saito Motoaki ; Watanabe Takeshi ; Tabuchi Fumie ; Otsubo Kenji ; Satoh Keisuke ; Miyagawa Ikuo: Urodynamic effects and safety of modified intravesical oxybutynin chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: 3 years experience. International journal of urology . 2004, vol. 11: 592-596.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.