

PEDİATRİK ALT ÜRİNER SİSTEM FONKSİYON BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Orhan ZİYLAN*

Çocuklardaki alt üriner sistem disfonksiyonu, altını ıslatma bulgusuyla kliniğe yansıyan, nörojenik ve nörojenik olmayan etiyolojik nedenlere ikincil, mesanenin dolum fazı ve miksiyon fazını ilgilendirebilen normal dışı detrusor-sfinkter işleyişini tanımlar. Altını ıslatma dışındaki alt üriner sistem semptomları da bu kapsam içerisinde. Mesanenin depolama yeteneğini detrüsörün artmış veya azalmış aktivitesi, miksiyon fazını ise detrusor kontraksiyonu ile mesane boynu ve eksternal sfinkterin uyumlu relaksasyonu belirler. Farmakolojik tedavide temel olarak mesanenin kapasitesini ve kompliansını artırmak üzere artmış mesane aktivitesini geri döndürmeye ve mesanenin fizyolojik olarak boşaltılabilmesini sağlamaya yönelik ajanlar kullanılmaktadır. Özellikle nörojenik olmayan işeme disfonksiyonu patofizyolojisiindeki bilginin kısıtlı olması kullanılan farmakolojik ajanların sınırlı olması sonucunu doğurmaktadır.

Farmakolojik tedavi hemen tamamen artmış mesane aktivitesine odaklanmıştır. Bu amaçla ilk başvuru alan ajan antikolinergiklerdir. Mesane çıkış obstrüksiyonunu düzeltmeye yönelik tedavide ve yanı sıra aşırı aktif mesanede alfa adrenerjik reseptör blokörler kullanım alanı bulmaktadır. Oral farmakolojik tedaviye dirençli olgularında ise göreceli olarak invaziv olan botulinum toksini enjeksiyonu seçeneği son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Bu özet ve sunumda yukarıdaki ana başlıklar ele alınacaktır.

Antikolinergik tedavi:

Detrusor kontraksiyonu muskarinik asetil kolin reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Aşırı aktif mesanede görülen inhibe edilemeyen kontraksiyonlarda muskarinik reseptörler aracıdır. Antikolinergikler detrusor düz kas liflerinde ve diğer yapılarında yerleşmiş olan M2 ve M3 muskarinik reseptörleri inhibe ederek detrüsör kontraksiyonunu engellerler. Bu nedenle aşırı aktif mesane varlığında başvuru alan ilk tedavi seçeneği antikolinergik ajanlar olagelmıştır. Antikolinergik tedavide kullanılan 6 farmakolojik ajan vardır. Bunlar oksibütinin, tolterodin, propiverin, trospium, darifenasin, solifenasindir. Hepsinin aşırı aktif mesanede tedavi edici etkileri gösterilmiş olmakla birlikte farmakokinetik özellikleri ve yan etki profilleri; molekül yapılarındaki farklılıklara, muskarinik reseptör alt gruplarına olan afinitelerine, organ se-

lektivitesine göre değişiklik gösterir. Çocuk yaş grubu literatüründe oksibütinin, tolterodin, propiverin ve trospiumun kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. .

Oksibütinin:

Pediyatrik aşırı aktif mesanede en yaygın kullanılan farmakolojik ajan oksibütinindir. Çocuklardaki aşırı aktif mesane tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmış olan tek antimuskarinik ajan oksibütininin kısa ve uzun etkili formlarıdır. Nörojen mesanede kullanımı için 1975, aşırı aktif mesanede kullanımı için 1992 de FDA onayı almıştır.

Oksibütininin antimuskarinik ve lokal anestezi etkisi vardır. Antikolinergik etkisi atropinin beşte biri kadar, antispazmotik etkisi ise atropininkinden dört kez güçlüdür. Günlük dozu 0.3-0.5 mg/kg dır. Maksimum etki oral alımdan 3-6 saat sonra ortaya çıkmakta ve 6-10 saat sürmektedir. Bu nedenle günlük dozun 3 eşit parça halinde 8 saat arayla uygulanması gerekir. Uzun etkili formu tek doz halinde kullanılabilir.

Yan etkilerinin önde gelenleri yüz ve boyun cildinde belirgin olan kızarıklık (flushing) ve terlemede azalmadır. Terleme azlığı sıcağa karşı duyarlılığı arttırdığı için sıcak iklimlerde ve yaz aylarında sıcak çarpması riski artar. Ağız kuruluğu dış çürüklerine neden olabilir. Diğer bir yan etki olan konstipasyon özellikle bu ilacın kullanıldığı hastalık grupları olan nörojenik ve nörojenik olmayan mesane disfonksiyonu ile birlikte görülen konstipasyonun tedavisini güçleştirmesi açısından önem taşır. Merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etki olarak değerlendirilen sersemlik hissi, kişilik değişiklikleri ve psikolojik sorunlar bildirilmektedir. Oksibütinin kullanımının kesilmesinden sonra kişisel uyum ve okul başarısında düzelleme gibi sonuçlar söz konusu yan etkinin klinik önemini desteklemektedir. Diğer yan etkiler arasında görülen başağrısı, görme bulanıklığı, bulantı, uyku bozuklukları daha seyrek görülürler. Yan etkiler çocuklarda erişkin hasta grubuna göre daha sık görülmektedir ve yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma zorunda kalan olguların oranı % 10'u bulmaktadır.

Oksibütininin etkinliğini konu alan yakın tarihli bir çalışmada, gündüz altını ıslatan 81 çocukta 3 aydan uzun süreli kul-

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

lanımla tam kuru kalma %31, belirgin düzelme ise %24 olguda sağlanmıştır(van Arendonk). Tedaviye iyi cevap alınan olgular günlük ıslatma sıklığı düşük olanlardır. Gündüz altını ıslatma sorunu olan çocukların tedavi sonuçları ile ilgili yapılmış randomize plasebo kontrollü çalışmaları inceleyen 2003 tarihli bir çalışmada oksibütininin yer aldığı bir tamamlanmamış çalışma olduğu görülmüş, bu çalışmada oksibütininin biofeedback veya plasebodan daha etkili olmadığı sonucuna varılmış olduğu vurgulanmıştır (Sureshkumar). Uzun etkili formun kısa etkili forma göre daha etkili olduğunu gösteren pediatrik yaş grubuna ait çalışmalar vardır.

Tolterodin:

Tolterodin tersiyer amin yapısında bir antimuskarinik moleküldür. Kolinerjik reseptör alt gruplarına selektif etki göstermemesine ve oksibütinine eşdeğer detrusor inhibisyonu sağlamasına rağmen tükrük bezlerine afinitesi çok daha azdır. Bu nedenle daha az yan etkili mesane selektif antikolinerjik olarak bilinmektedir. Yağda çözünürlüğünün Oksibütinin'e göre 30 kez daha düşük olması kan beyin bariyerini geçme ve merkezi sinir sistemine ait yan etkilerin görülmesi olasılığını azaltmaktadır.

Kısa etkil formu 12 saat arayla günde 2 doz halinde, uzun etkili formu ise günde tek doz olarak kullanılmaktadır. Pediatrik yaş grubunda önerilen doz 0.1 mg/kg'dır.

Reinberg'in uzun etkili Oksibütinin, kısa etkili tolterodin ve uzun etkili tolterodini karşılaştırdığı çalışmasında 132 pediatrik aşırı aktif mesane olgusu ele alınmış, gündüz inkontinans semptomlarının ortadan kaldırılmasında sırasıyla uzun etkili Oksibütinin, uzun etkili Tolterodin ve kısa etkili tolterodin anlamlı şekilde üstün olduğu saptanmıştır. Yan etki açısından ise farklılık bulunmamıştır. Erişkinlerde daha fazla olgu sayısı içeren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hem kısa, hem uzun etkili tolterodin aşırı aktif mesaneli olgularda plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir(Kanofsky).

Tolterodin ile çift kör, plasebo kontrollü yapılmış olan çalışmasında Nijman, günlük miksiyon sıklığı, haftalık inkontinans sayısı ve işenen miktar açısından gruplar arasında fark bulmamıştır. Bununla birlikte yapılan ikinci analizde vücut ağırlığı dikkate alınarak yapılacak doz ayarlamasının Tolterodin lehine sonuçlanacağı izlenimi edinilmiştir. Aynı araştırıcının 2007 yılında uzun etkili Tolterodin'le yaptığı çalışmada ise hastaların %49'unda bir veya daha fazla yan etki görülmüş, bununla birlikte yan etki nedeniyle ilacı bırakma %3 hastada söz konusu olmuştur.

Propiverin:

Propiverin çocuklardaki kullanımı Almanya'da onaylanmış, antikolinerjik ve kalsiyum kanal blokajı etkileri olan bir moleküldür. Pediatrik yaş grubunda Propiverin ile ilgili deneyim daha çok nörojenik etiyolojiye bağlı mesane disfonksiyonlarında edinilmiştir.

Sıkışma inkontinansı olan çocuklarda Propiverin'in 0.4 mg/kg, 2 dozda kullanıldığı bir çalışmada 12 haftalık periyod sonunda olguların %41'inde tam cevap alındığı bildirilmiştir(Marshall). Yan etki olarak çalışmaya alınan 70 çocuktan yalnız birinde akomodasyon bozukluğu geliştiği öne sürülmektedir.

Trospium:

Trospium klorür yaklaşık 20 yıldır Avrupa'da kullanılmaktadır. Kuaterner amin yapısındaki Trospium karaciğerde p-450 sitokrom tarafından metabolize edilmez ve %60'ı değişmeden aktif madde olarak idrarla atılır. Erişkin hastaları içeren birçok çalışmada detrusor kontraksiyonlarını inhibe edici etkisi ve düşük yan etki profili vurgulanmaktadır. Molekül yapısının kan beyin bariyerini çok düşük miktarda geçmesine izin verdiğini bu nedenle merkezi sinir sistemi yan etkilerinin düşük olduğu öne sürülmektedir. Aşırı aktif mesane tanısı olan 62 pediatrik olgunun incelendiği plasebo kontrollü çalışmada terapötik etki %32 olguda mükemmel, %42 olguda iyi bulunmuş, bu sonuçların plaseboya göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada ikiye bölünerek kullanılan 15-25 mg'lık dozların çocuk yaş grubunda uygun olduğu vurgulanmıştır. Baş ağrısı, sersemlik hissi, ağız kuruluğu gibi yan etkilerin görülme oranı %10'dur (Pereira).

Alfa Adrenerjik Blokörler

İşeme disfonksiyonunda kullanılan diğer bir farmakolojik ajan grubu ise alfa adrenerjik blokörlerdir. Alfa blokör deneyiminin edinildiği erişkin hasta grubu göz önünde bulundurulunca mesane çıkış obstrüksiyonunda kullanılmaları ilk akla gelen endikasyon olarak belirlemektedir. Erişkindeki mesane çıkış anatomisi ve alfa blokörlerin kullandığı patolojik durumlar çocuklardakinden çok farklıdır. Alfa blokörlerin çocuklardaki boşaltım fazı disfonksiyonlarındaki kullanımını araştıran sınırlı literatür gözden geçirildiğinde oldukça farklı başarı yüzdeleri dikkati çekmekte ve sonuçlar alfa blokörlerin bu endikasyonla kullanılmalarını kuvvetli olarak desteklememektedir. Yayınlarda dikkati çeken diğer bir özellik de alfa blokörlerin; davranış terapileri, biofeedback, antikolinerjikler gibi diğer yöntemlerle bir arada kullanılması böylece etkinlik alanlarının belirlenmesinin güçlüğüdür. Bu durumda tek başına etkinliğin değerlendirilmesi neredeyse olanaksız hale gelmektedir. Konu ile ilgili yayınlar arasında farklılık gösteren ve belki de alfa blokörlerin çocuklardaki boşaltım fazı disfonksiyonlarında kullanılmasının rasyonel olacağı grubu tarif eden çalışma Donahoe'nin primer mesane boynu dissinerjisindeki alfa blokör etkinliğini araştıran çalışmasıdır. Bu çalışmada primer mesane boynu dissinerjisi olan hastalar tanımlanmış ve bu olguların 26 sı terazosin, doksazosin veya Tamsulosin ile tedavi edilmiştir. Hastaların tümünde klinik düzelme saptanmıştır. Kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen aynı konudaki diğer çalışmalara göre çok daha yüksek başarı saptanmış olması alfa blokörlerin kullanılması için uygun olan hasta popülasyonunun belirlenmesi açısından anlamlıdır.

Alfa blokörlerin işeme fazı bozukluğunun yanı sıra son yıllarda aşırı aktif mesane tedavisinde de giderek daha yaygın olarak kullanıldığı dikkati çekmektedir. Mesane çıkış obstrüksiyonunun detrusör aşırı aktivitesi etiolojisindeki rolü bilinmektedir. Alfa blokörlerin yeni kullanım alanı olan detrusör aşırı aktivitesindeki etkinliği bu mekanizma ile ilişkili olabilir. Aşırı aktif mesane tedavisinde antikolinerjiklerin, alfa blokörlerle kombine kullanımının tek başlarına kullanımlarına göre daha iyi sonuç verdiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu durum etkilerinin sadece infravezikal obstrüksiyon üzerinden olmadığını düşündürmektedir. Mesane çıkış obstrüksiyonu olmayan aşırı aktif mesaneli hastalarda alfa blokörlerle sonuç alınması, söz konusu ajanların santral etkilerinin de rol oynayabileceği görüşünü gündeme getirmektedir.

Çocuk yaş grubunda sıklıkla kullanılan alfa adrenerjik reseptör blokörleri terazosin ve doxazosindir. Günlük doz her iki ajan için de 0.5-2 mg olarak verilmektedir.

Botulinum toksini:

Botulinum toksini presinaptik kolinerjik alanda asetil kolini inhibe ederek etki gösterir. Asetilkolinin bu şekilde inhibe edilmesi aynı bölgede düz kas kasılmasını önler ve kas atrofisine yol açar. Toksinin etkisi geri dönebilir özelliğindedir, presinaptik blokaj 3-9 ay süre ile etkili olur. Mesane kasına yapılan enjeksiyonlarla artmış detrusör aktivitesi ortadan kaldırılır. Presinaptik asetilkolin inhibisyonu postsinaptik adrenerjik etkiyi de ortadan kaldırdığı için mesane boynu düz kas dissinerjisi ve eksternal sfinkter dissinerjisinde de etkilidir. Dolayısıyla literatürde de dikkati çekeceği gibi artmış detrusör aktivitesinin ortadan kaldırılması ve detrusör sfinkter dissinerjisinin tedavisi olmak üzere iki kullanım alanı vardır. Çalışmaların büyük çoğunluğu nörojenik mesane disfonksiyonu olan hasta grubunu kapsar.

Pediyatrik yaş grubunu içeren çalışmalarda Botulinum A toksini 100-500 ünite dozunda kullanılmıştır. Genel olarak önerilen doz 10-12 ünite/kg (en fazla 300 Ü) dir. Yayınlar da yan etki olmadığı belirtilmektedir.

Literatür incelendiğinde nörojenik olmayan mesane disfonksiyonunda da botulinum toksininin iki kullanım alanı olduğu görülmektedir. Bunlar diğer tedavi yöntemlerine yanıt alınmayan artmış mesane aktivitesi ve detrusör sfinkter uyumsuzluğudur. Sfinktere yapılan enjeksiyonlarda mesane çıkış obstrüksiyonunun ortadan kaldırılmasıyla detrusör aşırı aktivitesinde de azalma olduğu vurgulanmaktadır. Dirençli aşırı aktif mesanedeki botulinum toksini uygulaması ile tek enjeksiyon sonrası olguların %70'inde anlamlı cevap elde edilmektedir. Franco'nun eksternal sfinkter dissinerjisi olan hastaları içeren 18 olguluk grubunda sfinktere yapılan 200-300 ünite botulinum enjeksiyonu ile %75 hastada klinik tablonun düzeldiği vurgulanmaktadır.

Özet:

Çocuklarda alt üriner sistem fonksiyon bozukluklarının tedavisinde sınırlı sayıda farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Tek başına farmakolojik tedavi ile kabaca olguların ancak yarısında anlamlı yarar sağlanabilmektedir. İşeme alışkanlığının düzenlenmesi, konstipasyonun tedavisi, davranış terapisi gibi genel önlemlerle hemen hemen farmakolojik tedavi kadar sonuç alınabilmektedir. Çocuklardaki aşırı aktif mesane patofizyolojisindeki karanlık noktalar aydınlandıkça daha etkili farmakolojik tedavi yöntemlerinin kullanıma gireceği açıktır.

Farmakolojik tedavinin geleceğinde mesane selektif antikolinerjiklerin geliştirilmesi yer almaktadır. Bu şekilde yan etkilerden uzak sadece dolum fazına etkili olup mesanenin boşalmasını engellemeyen antikolinerjiklerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bunun dışında aşırı aktif mesane tedavisinde alfa-3 adrenerjik reseptör agonistleri, purinerjik reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri, nörokinin-1 reseptör antagonistleri, opioidler, Rho-kinaz inhibitörleri gelecekte üzerinde konuşulacak ajanlar olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU İnt* 100:987-1006, 2007.
2. Franco I. Overactive Bladder in Children. Part 1: Pathophysiology. *J Urol* 178:761-768, 2007.
3. Franco I. Overactive Bladder in Children. Part 2: Management. *J Urol* 178:769-774, 2007.
4. Nijman R. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology* 63: 45-50, 2004.
5. Van Arendonk KJ, Austin JC, Boyt MA, Cooper CS. Frequency of wetting is predictive of response to anticholinergic treatment in children with overactive bladder. *Urology* 67(5): 1049-53, 2006.
6. Sureshkumar P, Bower W, Craig CJ, Knight JF. Treatment of urinary daytime incontinence in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Urol*, 170: 196-200, 2003.
7. Reinberg Y, Crocker J, Wolpert J, Vandersteen D. Therapeutic Efficacy Of Extended Release Oxybutynin Chloride, And Immediate Release And Long Acting Tolterodine Tartrate In Children With Diurnal Urinary Incontinence. *J Urol* 169:317-319, 2003.
8. Kanofsky JA, Nitti VW. Tolterodine for Treatment of Overactive Bladder. *Urol Clin N Am*, 33:447-453, 2006.
9. Marshall K, Arne D, Mürtz G, Kramer G, Jünemann KP, Madersbacher H. An empirical treatment algorithm for incontinent children. *J Urol* 171:2667-2671, 2004.
10. Pereira PL, Miguez C, Caffarati J, Estornell F, Anguerra A. Trosipium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol* 170: 1978-1981, 2003.

11. Donohoe JM, Combs AJ, Glassberg KI. Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents II: results of treatment with alpha-adrenergic antagonists. *J Urol* 173:212-216, 2005.
12. P. Hoebeke, K. De Caestecker, J. Vande Walle, J. Dehorne, A. Raes, P. Verleyen, E. Van Laecke. The Effect of Botulinum-A Toxin in Incontinent Children With Therapy Resistant Overactive Detrusor. *J Urol* 176: 328-331, 2006
13. Franco I, Landau-Dyer L, Isom-Batz G, Collett T, Reda EF. The Use of Botulinum Toxin A Injection for the Management of External Sphincter Dyssynergia in Neurologically Normal Children. *J Urol* 178:1775-1780, 2007.
14. Wiener JS, Scales MT, Hampton J, King LR, Surwit RE, Christopher L. Long-term efficacy of simple behavioral therapy for daytime wetting in children. *J Urol* 164: 786-790 , 2000 .