

AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE, TROSPİYUM KLORİD VE TOLTERODİN' İN TEDAVİ ETKİNLİKLERİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Melih Atahan GÜVEN¹, Ayhan COŞKUN¹, Arif GÜNGÖREN², Özgür ÖZDEMİR¹,
Önder ERCAN¹, Savaş KARAKUŞ¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

² Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Hatay

ÖZET

Amaç: Aşırı aktif mesane şikayetleri olan hastalarda iki anti-muskarinik ajanın (Trospiyum Klorid ve Tolterodine-L- Tartarat) etkinliğinin ve yan etki profillerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: 2005 yılı boyunca, Tıp Fakültesi Jinekoloji Polikliniğimiz'e sıkışma inkontinansı şikayeti ile başvuran ve aşırı aktif mesane değerlendirme anket formunu dolduran, Tolterodin-L- Tartarat (Detrusitol ®) 2 mg tb 2x1 (n:38) ve Trospiyum Klorid (Spazmex ®) 30 mg tb 2x1 (n:41) kullanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Her iki ajana alan hastalar, tedavinin başlangıcından 1 ve 3 ay sonra, anket formundaki sorulara göre ajanların etkinliği ve yan etkileri açısından puan verilerek değerlendirildi.

Bulgular: Her iki tedavi grubunun yaş, gravida, parite gibi demografik verileri istatistiksel olarak benzerdi (p >0.05). Her iki grupta da tedavi sonrası puanların, tedavi öncesi puanlardan anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (p <0.001). Her iki ajana ait tedavi etkinlikleri ve yan etki görülme oranları istatistiksel olarak benzer bulundu (p >0.05).

Sonuç: Retrospektif veriler ışığında, aşırı aktif mesane şikâyeti olan olguların tedavisinde Trospiyum Klorid ve Tolterodin birbirine alternatif tedavi olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: aşırı aktif mesane, tolterodin, trospiyum klorid

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 Sayı: 2 Sayfa: 118- 22

SUMMARY

Comparison of the efficacy and adverse effects of trospium chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder symptoms

Objective: To compare the efficacy and adverse effects of two antimuscarinic agents (trospium chloride (TCl), tolterodine L-tartrate) in patients having overactive bladder symptoms.

Material and Method: During 2005, patients admitted with urge incontinence to Faculty of Medicine, Gynaecology Clinic and answered overactive bladder evaluation questionnaire form, and given Tolterodine-L- Tartrate (Detrusitol ®) 2 mg , 2x1 (n:38) , Trospium chloride (Spazmex ®) 30 mg tb 2x1 (n:41), were retrospectively evaluated. Patients taken both drugs were determined by giving points regarding efficacy and adverse effects as questioned in the questionnaire form at the 1st and 3rd months following the initiation of treatment.

Results: Demographic data were similar in both groups (p>0.05). Points given after treatment were found significantly lower than

Yazışma adresi: Melih Atahan Güven. Anatolia İleri Düzey Ultrasonografi Merkezi, Cinnah cad. no: 50/4, 06690 Çankaya, Ankara

Tel: (0312) 442 56 24

e-posta: melihatahanguyen@yahoo.com

Alındığı tarih: 25.11.2007, revizyon sonrası alınma: 14.02.2008, kabul tarihi: 18.02.2008

the points given before treatment in both groups ($p<0.001$). The efficacy and adverse effects of both drugs were found statistically similar ($p>0.05$).

Conclusion: In the highlights of retrospective data, we concluded that Trospium chloride and Tolterodine may be used alternatively to each other in treatment of overactive bladder.

Key words: overactive bladder, tolterodine, trospium chloride

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, (J Turk Obstet Gynecol Soc), 2008; Vol: 5 Issue: 2 Pages: 118- 22

GİRİŞ

Mesane düz kasını uyaran ve duyuları taşıyan santral veya periferik sinir sisteminin değişik seviyelerindeki anormal uyarılma veya inhibisyon kaybından kaynaklandığı düşünülen aşırı aktif mesane (AAM), dünyada çok sayıda insanın yaşam kalitesini etkileyen yaygın bir hastalıktır^(1,2). Aşırı aktif mesane (AAM), diğer adıyla ani idrara sıkışma ve sık idrara çıkma sendromu (urgency frequency syndrome); Uluslararası Kontinans Cemiyeti (ICS) tarafından, inkontinansın eşlik ettiği veya etmediği, genellikle sık idrara çıkma ve nokturi ile beraberlik gösteren idrara sıkışma halini kapsayan semptomlar kompleksi olarak tarif edilmiştir⁽³⁾. Bu tanım, herhangi bir enfeksiyon, metabolik bozukluk ve benzeri patolojik durumu kapsamamaktadır. Tüm AAM vakalarının yalnızca üçte birinde sıkışma tipi üriner inkontinans olmasına rağmen, AAM alanında yapılmış çalışmaların çoğu inkontinansı olan hastalarla yapılmıştır. İnkontinansı olan ve olmayan vakalar kıyaslandığında aynı şiddette AAM olabilir ve bu vakalar da aynı derecede tedaviye ihtiyaç duyabilirler⁽⁴⁾. AAM semptomları toplumda %17 oranında görülmekte ve yaşlanma ile görülme sıklığı artmaktadır. AAM semptomları hem kişinin sosyal, cinsel ve ruhsal yaşamını etkileyerek yaşam kalitesini düşürmekte, hem de sağlık ekonomisine önemli yük getirmektedir⁽⁵⁾.

Günümüzde tıbbi araştırmaların gelişmesiyle beraber yaşam süresinin uzaması, AAM ile mücadeleyi önemli bir sağlık problemi haline getirmiştir. Hangi yaşta olursa olsun, mutlaka bir sağlık problemi olarak ele alınmalı ve etkin yöntemlerle tedavi edilmelidir. Kimi zaman birbirlerinin yerine kullanılabilen Aşırı Aktif Detrüsör (AAD) ve Aşırı Aktif Mesane (AAM) terimleri karışıklığa yol açmaktadır. AAD; ICS tarafından mesane dolumu esnasında gelişen istemsiz detrüsör kontraksiyonunun ürodinami bulgularıyla saptanması şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak semptomatoloji ve rahatsızlık indeksine göre AAD özelliklerine sahip

olmayan hastaların önemli bir bölümünde ürodinamik incelemelerde istemsiz mesane kontraksiyonları saptanabilir (asemptomatik hastaların % 38-69)⁽⁶⁾. Bu sebeple birçok yazar, AAM tanısının semptomlar ile konulması gerektiğine inanmaktadır^(7,8). AAM tanısında ürodinamik incelemelere mutlak gerek duyulmamakla birlikte gerekli olgularda ürodinamik incelemelerin doğru tanı ve tedavi için şart oldukları unutulmamalıdır⁽⁹⁾. Cerrahi dışı tedaviler AAM tedavisinin temelini oluşturur. Mesane egzersizleri, biofeedback, medikasyon veya tüm bunların kombinasyonu sık kullanılan alternatiflerdir⁽¹⁰⁾.

Aşırı aktif mesane, davranış terapisi ve ilaçlarla tedavi edilebilir⁽¹⁾. Bununla birlikte, davranış terapi uygulamaları zor ve başarı oranları düşüktür⁽¹¹⁾. Ağız kuruluğu, konstipasyon, görme bulanıklığı gibi yan etkilerine rağmen, çok etkili olmaları nedeniyle antimuskarinik ajanlar tedavide tercih edilen ilaçlardır⁽¹⁾.

Bu çalışmada; stres inkontinansı olmayan ve aşırı aktif mesane şikayetleri ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Polikliniği'ne başvuran hastalara uygulanan iki ayrı antimuskarinik ajanın (Trospiyum Klorid ve Tolterodin-L-Tartarat) etkinliğinin ve yan etki profillerinin retrospektif karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'mize 1 Ocak - 31 Aralık 2005 tarihleri arasında acil sıkışma ve sık idrara gitme şikayetleri ile kliniğimize başvuran hastaların bilgileri, retrospektif olarak, daha önceden doldurulmuş aşırı aktif mesane değerlendirme anket formlarının incelenmesiyle yapıldı⁽¹²⁾.

Stres inkontinansı bulunan; öksürme, aksırma ve egzersiz gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda meydana gelen idrar kaçırma şikâyetleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İdrar kültüründe üremenin

olduğu veya idrar yolu enfeksiyonu semptomları olan hastalar ve Parkinson hastalığı, multivasküler serebral hastalık, demans, suprasakral kord hasarı, multipl skleroz, meduller lezyonların neden olduğu nörolojik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ek olarak stres inkontinansı ve aşırı aktif mesane semptomlarının beraber olduğu düşünülen mikst üriner inkontinans olguları da çalışmaya dahil edilmedi. Stres inkontinansının olup olmadığı, uygulanan stres testi ve de olguların anamnez sorgulaması ile belirlendi. Stres testinde; litotomi pozisyonunda üretral kateterizasyonu takiben hastanın mesanesi, dolduğunu hissedecek ancak aşırı rahatsız olmayacağı volüme kadar (200-300 ml) vücut ısısında serum fizyolojik ile dolduruldu. Kateter çekildikten sonra hastadan ayağa kalkıp öksürmesi ve ıkmaması istendi. Eksternal üretral meadan idrar kaçağı gözlenen hastalarda stres testi (+) olarak değerlendirildi. Değerlendirme sırasında yaşanacak hata payını azaltmak için stres testi ve anamneze ait değerlendirmeler tek bir yazar (M.A.G) tarafından yapıldı. Bu testler sonucunda stres inkontinansı olduğu düşünülen vakalar çalışmadan çıkarıldı.

Geriye dönük değerlendirme ile olguların sunulan anket formunda (Tablo I), şikayetlere verdiği cevaplar; Hiç (0), çok az (1), biraz (2), epeyce (3), çok (4), çok fazla (5) olarak değerlendirildi. Toplanan puanlar

sonucunda sekiz puan ve üzeri olan hastalar aşırı aktif mesaneye sahip oldukları kabul edilerek; Tolterodine-L- Tartarat (Detrusitol®) 2 mg tb 2x1 (n:38) ve Trospiyum Klorid (Spazmex®) 30 mg tb 2x1 (n:41) kullanmış olan hastalar iki grup oluşturacak şekilde ayrıldı. Her iki grup, tedavinin başlangıcından 1 - 3 ay sonra, ajanların etkinliği ve yan etkileri yönünden veriler retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS®, (versiyon 8.0, Chicago, IL) programıyla yapıldı.

BULGULAR

Her iki tedavi grubunun yaş, gravida, parite gibi demografik verileri istatistiksel olarak benzer bulundu (Tüm değişkenler için $p>0.05$) (Tablo II).

2005 yılı boyunca başvuran olguların değerlendirmeye alındığı çalışmada, her iki gruptan 7'şer hastanın tedavinin ilk ayında, Trospiyum grubunda yer alan bir hastanın tedavinin ikinci ayında, Tolterodin alan iki olgunun ise tedavinin son ayında ağız kuruluğu ve karın ağrısına bağlı olarak tedaviyi bıraktıkları gözlemlendi.

Tablo I: Aşırı aktif mesane soru formu

Son 4 hafta boyunca şunlar sizi ne ölçüde rahatsız etti?	Hiç	Çok az	Biraz	Epeyce	Çok	Çok fazla
1- Gündüz saatlerinde sık idrara çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Rahatsızlık verici bir idrar sıkıştırması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Ani ve beklenmedik bir idrar sıkıştırması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Kazara az miktarda idrar kaçırma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Gece idrara gitme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- gece idrar yapma ihtiyacı ile uyanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Kontrol edilemez bir idrar sıkıştırması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Aşırı idrar yapma isteği ile beraber idrar kaçırma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* *Qual Life Res. 2002; 11: 563-574.*

Tablo II: Tolterodin ve Trospiyum Klorid kullanan hasta gruplarında tedavi etkinliklerinin ve bazı karakteristik özelliklerin değerlendirilmesi.

Kullanılan İlaç	Gravida	Parite	Yaş	İlaç Başlamadan önceki puan	1 ay Sonraki kontrol puanı	3 ay Sonraki kontrol puanı	P* değerleri
Tolterodin n=41	Ortalama	6.3	5.1	50.4	20.1	10.7	p <0.001
	Medyan	6.0	5.0	46.0	21.0	7.0	
	Std. Sapma	2.3	2.2	10.6	5.8	8.3	
	Min.	3.0	2.0	37.0	8.0	3.0	
	Maks.	11.0	10.0	75.0	29.0	39.0	
Trospiyum Klorid n=38	Ortalama	4.7	3.7	48.4	23.5	11.1	p <0.001
	Medyan	4.0	3.0	46.0	22.0	9.0	
	Std. Sapma	2.5	1.5	9.5	7.8	6.5	
	Min.	3.0	1.0	32.0	13.0	4.0	
	Maks.	13.0	8.0	70.0	37.0	29.0	
P değerleri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

* Her iki tedavi grubunun tedavi öncesi, 1. ay ve 3. ay puanları karşılaştırılmıştır.

Tedaviyi 3 ay boyunca kullanmış olan Tolterodin grubundan 38 hasta, Trospiyum grubundan 41 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tedavilerin etkinliğini değerlendirmek amacıyla her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası puanları kendi içinde ayrı ayrı karşılaştırıldı ve her iki grupta da tedavi sonrası puanların tedavi öncesi puanlardan istatistiksel olarak çok anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Puanlardaki anlamlı düşüşün 3. ay değerlerinde de sürdüğü saptandı (Tablo II). Her iki ilaç grubundaki hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sonrası, ankette yer alan sorulara verilen cevaba göre değerlendirilen puanları karşılaştırıldı ve her iki ilacın semptom skorlarını anlamlı derecede azalttıkları ve bu tedavi etkinliklerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü. ($p > 0.05$).

En sık rastlanılan yan etkiler sırası ile ağız kuruluğu, konstipasyon ve karın ağrısı idi. Yan etkiler tedavinin ilk ayından itibaren ortaya çıkmaktaydılar.

Tolterodin isimli ajanı kullanan 38 hastanın 5'inde (% 13) yan etki gözlemlendi (ağızda kuruluk, karın ağrısı, konstipasyon) ve bu şikâyetler tedavi boyunca devam etti. Trospiyum Klorid isimli ajanı kullanan 41 hastanın 4'ünde (% 10) (ağız kuruluğu, karın ağrısı) benzer yan etkilere rastlandı. Bu tedavide de yan etkiler tedavi boyunca sürmekte idi. Bununla birlikte, her iki ajana ait yan etki görülme oranları istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

AAM tedavisinde oxibutin, tolterodin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın zamanlarda onay almış olan trospiyum, darifenasin ve solifenasin en sık kullanılan ilaçlardır. Genel olarak bu ilaçlar iyi tolere edilirler ve güvenlidirler ancak optimal ajanın seçimi dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirmektedir⁽¹³⁾. Höfner ve arkadaşları trospiyum klorid'in quaterner amin yapısından dolayı kan-beyin bariyerini darifenasin, solifenasin ve diğer bir çok antimuskarinik ilaçlara göre daha az geçtiğini belirtmiş ve buna bağlı yan etki insidansının fazla olduğunu belirtmişlerdir⁽¹⁴⁾. Bu bilgiye rağmen, bizim çalışmamızda yan etki profili her iki ajan için benzer bulunmuştur. Verilerde yaşanan bu diskordans çalışmamızın geriye dönük dizayn edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Ellialtı çalışmanın incelendiği bir meta-analizde; tüm anti-muskarinik ilaçlar güvenli ve etkili bulunmuş,

Oxibutin haricinde tüm anti-muskariniklerin iyi tolere edildiği, en sık görülen yan etkinin ise ağız kuruluğu olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁰⁾. Kendi çalışmamızda da ağız kuruluğu her iki grupta en sık görülen yan etki olarak beraber, her iki ilacın tolerabilitesi iyiydi. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir incelemede Trospiyum klorid ve tolterodin plasebo ile kıyaslanmış ve sadece Trospiyum klorid miksiyon sıklığını anlamlı oranda azaltmıştır. Trospiyum klorid'in sıklıkla karşılaşılan yan etkileri ağız kuruluğu, konstipasyon ve baş ağrısı olarak tespit edilmiştir⁽¹⁵⁾. Miksiyon sıklığındaki anlamlı azalma bizim çalışmamızda da her iki ilaç grubunda tespit edilirken, yan etkiler içinde ağız kuruluğu ve konstipasyondan farklı olarak karın ağrısı da izlenmiştir.

Oelke ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Trospiyum klorid, tolterodin, solifenasin, oxibutin ve propiverin kullanımını araştırmışlar ve bu ajanların etkinliklerini benzer bulmakla beraber yan etkileri ve tolere edilebilme oranlarını farklı bulmuşlardır. Bu ilaçlardan hiçbirinin tüm hastalar için ideal etkinlik ve tolerasyona sahip olmadığını, yeni ilaç formülasyonları üzerinde çalışılması gerektiğini belirtmişlerdir⁽¹⁶⁾. Kendi çalışmamızda Tolterodin ve Trospiyum Klorid'e ait yan etki spektrumu benzer bulunmuştur.

Scheife ve arkadaşları, oxibutin, tolterodin, trospiyum klorid ve propiverin kullanan hastaları araştırmışlardır. Bu ilaçlar arasında kan beyin bariyerine geçiş oxibutin'de en fazla, tolterodin'de daha az, trospiyum klorid'de ise en az bulunmuş. Propiverin ile ilgili kısıtlı bilgi olduğundan bahsetmişlerdir. Oxibutin'in hızlı ve yavaş salınan formlarının ikisi de kognitif fonksiyonlarda bozulma yapmıştır. Tolterodin'in hızlı ve yavaş salınan formlarının santral sinir sistemi yan etki profilleri arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Trospiyum ise santral sinir sistemi yan etki profilinin daha az olması nedeniyle bu ilaçlar arasında en iyi tolere edilen ilaç olarak gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Ancak biz kendi çalışmamızda Trospiyum ve Tolterodin'e ait yan etki görülme oranlarını istatistiksel olarak benzer bulduk. Bu sonucun vaka sayısının az olmasından kaynaklandığını, daha geniş serilerle ve de randomize kontrollü bir çalışma ile bu verilerin değişebileceğini düşünmekteyiz.

Bununla birlikte, bizim sonuçlarımızla uyumuna da Michel ve arkadaşları yayınladıkları meta-analizde aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan anti-kolinergik ilaçlar içinde Trospiyum Klorid'i yan etkilerinin ve

diğer ilaçlarla etkileşiminin az olması nedeniyle öne çıkarmışlardır⁽¹⁸⁾.

Rudy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; Trospiyum klorid' in oldukça etkili olduğu ve genellikle iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada en sık görülen yan etki olarak ağız kuruluğu ve konstipasyon tespit edilmiştir⁽¹⁹⁾. Horstmann ve arkadaşları, Trospiyum kloridin ve Tolteradinin aşırı aktif mesane tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁰⁾.

Nabi ve arkadaşları 61 çalışmayı inceledikleri bir araştırmada anti-kolinergik ilaçların AAM tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu ve en sık rastlanan yan etkinin ağız kuruluğu olduğunu belirtmişlerdir⁽²¹⁾. Bu yan etkilerin görülmesi sürpriz değildi ve retrospektif dizayn edilmiş bu çalışmada da en sık izlenen bulgular idi. Bu çalışmada da Tolterodin, Trospiyumun eşit etkinlikte oldukları ve en sık yan etkilerinin ise ağız kuruluğu olduğu saptanmıştır.

Sonuç

Retrospektif veriler doğrultusunda her iki ajanın tedavi etkinlikleri ve yan etkileri benzer olmasından dolayı aşırı aktif mesane şikâyeti olan olguların tedavisinde, Trospiyum Klorid ve Tolterodin birbirine alternatif olarak kullanılabilir ajanlar olarak gösterilmiştir. Bu sonucun prospektif-randomize ve geniş seriler ile desteklenmeye ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1. Canda AE, Cross RL, Chapple CR. Pharmacology of the Lower Urinary Tract and Management of Overactive Bladder. J Turkish-German Gynecol Assoc. 2006; 7: 146- 57.
2. Rovner ES, Wein AJ. Incidence and prevalence of overactive bladder. Curr Urol Rep 2002; 3: 434- 8.
3. Abrams P, Cardoza L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. 2002; 21: 167- 78.
4. Michel MC, de la Rosette JJ, Piro M, Schneider T. Comparison of symptom severity and treatment response in patients with incontinent and continent overactive bladder. Eur Urol. 2005; 48: 110- 5.
5. Tarcan T. Aşırı Aktif Mesane Sendromu. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2005; 1: 49- 55.
6. VanWaalwijk van Doom ESC, Remmers A, Janknegt RA: Conventional and extramural ambulatory urodynamic testing of the lower urinary tract in female volunteers. J Urol 1992; 47: 1319- 26.
7. Abraham P, Wein AJ: The overactive bladder and incontinence: Definitions and a plea for discussion. Neurourol Urodyn 1999; 18: 413- 6.
8. Abraham P, Wein AJ: Overactive bladder and its treatments consensus conference. Urology 2000; 55: 1- 84.
9. Seçkiner İ, Mungan NA, Akduman B, Yeşilli Ç. Stres inkontinansı olan kadınlarda Ürodinamik incelemeler. Artemis, 2004; 5: 25- 30.
10. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005; 48: 5- 26.
11. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Behavioral and drug treatment for urge urinary incontinence in older women. JAMA 1998; 280: 1995- 2000.
12. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, Kurth H, Abrams P. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. Qual Life Res. 2002; 11: 563- 74.
13. Management of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence in the Elderly Patient. Am J Med. 2006; 119: 29- 36.
14. Hofner K, Oelke M, Machtens S, Grunewald V. Trospium chloride-an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. 2001; 19: 336- 43.
15. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. 2005; 27: 511- 30.
16. Oelke M, de la Rosette JJ, Michel MC, Jonas U. Medical therapy of urinary incontinence. 2005; 46: 75- 82.
17. Scheif R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. 2005; 27: 144- 53.
18. Michel MC, Oelke M, Zinner N. Novel muscarinic antagonists to treat incontinence and/or overactive bladder. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2005; 2: 1- 6.
19. Rudy D, Cline K, Haris R, Goldberg K, Dmochowski R. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. 2006; 67: 275- 80.
20. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. 2006; 25: 441- 5.
21. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. 2006; 18: CD003781.