

# KOAH Olgularında İpratropium Bromid'in Alt Üriner Sistem Üzerine Etkileri: Üroflowmetrik Değerlendirme

Fisun Karadağ\*, Mehmet Dünder\*\*, Orhan Çildağ\*, İzzet Koçak\*\*, Murat Çam\*

\* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** İdrar retansiyonunun ipratropium bromid'in yan etkilerinden biri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı ipratropium bromid inhalasyon solüsyonunun KOAH olgularında idrar akım hızını değiştirip değiştirmediğini üroflowmetri ile araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya KOAH alevlenmesiyle hastaneye yatırılan 21 erkek olgu alındı. Tüm olgulara tedavide salmeterol inhalasyonu ve aminofilin infüzyonu yanısıra nebulizatör ile 500 mg ipratropium bromid qid verildi. Üroflowmetri tedavi öncesi yapıldı ve 7 gün sonra tekrarlandı.

**Bulgular:** Olguların yaş ortalaması 65.05±7.05 idi. Solunum fonksiyon testlerinde orta-ağır havayolu obstrüksiyonu saptandı. Olguların uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) 12.33±8.60 idi. Tedavi sırasında hiçbir olguda idrar retansiyonu gözlenmedi. Üroflowmetride tedavi öncesi maksimum akım hızı (Qmax1):15.25±6.78 ml/s, tedavi sonrası maksimum akım hızı (Qmax2):15.74±7.20 ml/s, tedavi öncesi ortalama akım hızı (Qav):6.85±3.13 ml/s, tedavi sonrası ortalama akım hızı (Qav2):6.74±2.87 ml/s, tedavi öncesi postvoiding rezidü idrar (PVR1):72.62±74.24 ml, tedavi sonrası postvoiding rezidü idrar (PVR2):115.95±137.80 ml bulundu. Her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Qmax, Qav ve PVR ile KOAH'ın ağırlığı, arter kan gazları ve IPSS arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada nebülize ipratropiyum bromid tedavisi verilen KOAH olgularında idrar akım hızlarında ve rezidü volümde değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular ipratropiyum bromid'in prostatik yakınmaları olan yaşlı olgularda bile güvenle kullanılabilirliğini düşündürmekle birlikte, konuyla ilgili daha geniş hasta sayılı kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

*Akciğer Arşivi: 2004; 1: 31-34*

**Anahtar Kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ipratropiyum bromid, üroflowmetri

## SUMMARY

### The Effects of Ipratropium Bromide on Lower Urinary Tract in COPD Patients: Uroflowmetric Evaluation

**Objective:** Urinary retention was reported as an adverse effect of ipratropium bromide. The aim of this study is to evaluate if ipratropium bromide inhalation solution alters urine flow rate in COPD patients, by the means of uroflowmetry.

**Material and Methods:** Twenty-one male patients hospitalized for COPD exacerbation were admitted to the study. All patients were treated with 500 mg ipratropium bromide qid via nebuliser, in addition to salmeterol inhalation and aminophylline infusion. Uroflowmetry was performed before treatment and repeated after 7 days.

**Results:** The mean age of the patients was 65.05±7.05. Moderate-severe obstructive airway disease was detected in spirometric tests. The international prostate symptom score (IPSS) of patients was 12.33±8.60. We did not observe urinary retention in any patients during the treatment period. Uroflowmetry findings: Maximum flow rate before treatment (Qmax1): 15.25±6.78 ml/s, maximum flow rate after treatment (Qmax2): 15.74±7.20 ml/s, average flow rate before treatment (Qav1): 6.85±3.13 ml/s, average flow rate after treatment (Qav2): 6.74±2.87 ml/s, post voiding residual volume before treatment (PVR1): 72.62±74.24 ml, post voiding residual volume after treatment (PVR2): 115.95±137.80 ml. There was no significant difference in uroflowmetry parameters before and after treatment. Qmax, Qav and PVR did not correlate with severity of COPD, arterial blood gases, or IPSS.

**Conclusion:** There was no alteration in urinary flow rates and residual volume in COPD patients treated with nebulized ipratropium bromide in this study. Although these findings suggest that ipratropium bromide may be used safely even in elderly patients with prostatic symptoms, controlled studies with larger patient population are needed.

*Archives of Pulmonary: 2004; 1: 31-34*

**Key Words:** Chronic obstructive pulmonary disease, ipratropium bromide, uroflowmetry

Yazışma adresi: Yard.Doç.Dr. Fisun Karadağ  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hast. Anabilim Dalı 09010 Aydın  
Tel: 0256 212 00 20/150, Fax: 0256 214 64 95  
e-mail: fisunkaradag@yahoo.com

## Giriş

Datura stramonium bitkisi astım tedavisinde 19. yüzyıl başlarından beri, yanan yapraklarının inhalasyonu yoluyla kullanılmıştır (1). Stramonium veya atropinle yapılan antikolinergik tedavinin hücrelerdeki muskarinik reseptörlerin blokajı sonucu tükürük salgısının inhibisyonu, idrar akımının engellenmesi, hemodinamik ve oküler etkileri gibi birçok akciğer-dışı istenmeyen etkileri vardır (1). Fakat atropin türevleri oral veya inhalasyon yoluyla kullanım sonrası sistemik dolaşımda iyi absorbe edilmediğinden, atropinin birçok yan etkisi görülmezsiz terapötik etki sağlanabilmektedir (1,2).

İpratropium bromid, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularında bronkodilatör olarak değeri gösterilmiş, sık kullanılan bir antikolinergiktir (3). İlaç, parasempatik sinir uçlarında siklik guanozin 3',5'-monofosfat sistemini inhibe ederek KOAH olgularında  $\beta_2$ -agonistlerle kıyaslanabilecek düzeyde bronkodilatasyon sağlamaktadır (2,4). Yarılma ömrü 3.2-3.8 saattir ve düzenli kullanım ile etkinliği azalmadan yıllarca devam etmektedir (1,5). Bildirilen yan etkileri arasında öksürük, bulantı, çarpıntı, ağız kuruluğu, sinirlilik, gastrointestinal rahatsızlık, başdönmesi ve idrar tutukluğu sayılabilir (4,5).

Bu çalışmanın amacı ipratropium bromid inhalasyon solüsyonunun KOAH olgularında idrar akım hızını değiştirip değiştirmediğini üroflovetri ile araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya KOAH alevlenmesi ile hospitalize edilen, yaş ortalaması  $65.05 \pm 7.05$  olan 21 erkek hasta alındı.

İdrar akımını etkileyebilecek diüretik, trisiklik anti-depresan, alfa-bloker gibi ilaç kullanan, belirgin kardiyak, renal, hepatik, endokrin, nörolojik veya metabolik hastalığı ve dar-açılı glokomu olan, antikolinergiklere duyarlılığı olan, önceden prostat hastalığı tanısı alan veya prostatektomi geçiren ve rutin idrar tetkiki normal olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olgularda KOAH tanısında öykü, fizik bakı, göğüs radyogramı ve solunum fonksiyon testinden (SFT) yararlanıldı (3). Zorlu vital kapasite (FVC) ve 1. saniye zorlu ekspiratuar volümü (FEV<sub>1</sub>) içeren SFT Amerikan Toraks Derneği kriterlerine göre yapıldı (Minato AutoPal Spirometry, Japonya) (6).

Tüm olgulara jet nebulizer (Pari boy, Almanya) ile günde 4 kez 2 ml serum fizyolojikle sulandırılarak 500 mg ipratropium bromid inhalasyon solüsyonu verildi. Ayrıca salmeterol inhalasyonu (50 mg bid) ve aminofilin infüzyonu da (0.5 mg/kg/saat) uygulandı.

**Alt üriner sistemin değerlendirilmesi:** Olgular bir üroloji uzmanı tarafından prostatik yakınmalar yönünden uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ile değerlendirildikten sonra rektal tuşe ile prostat muayenesi yapıldı.

Ürodinamik ölçümler tedavi öncesi üroflovetri (Laborie medical technologies corp. Uroflowmeter, Kanada) ile yapıldı ve rezidü idrar volümü üretire 10 Fr sonda takılarak ölçüldü. Yedi günlük tedavi sonrası tüm olgularda üroflovetri tekrarlandı.

**İstatiksel değerlendirme:** SPSS bilgisayar programı kullanılarak Pearson correlation coefficients, Wilcoxon, Mann Whitney U testleri ile yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan KOAH olgularının demografik verileri, SFT ve arter kan gazı analizi bulguları Tablo I'de verilmiştir.

Hiçbir olguda daha önceden teşhis edilmiş prostat hastalığı olmamasına rağmen sorgulamada ortalama uluslararası prostat semptom skoru  $12.33 \pm 8.60$  idi. Rektal muayenede 9 olguda prostat normal iken 12 olguda hafif büyümüş bulundu. Tedavi sonrası değişiklik saptanmadı.

Tedavi sırasında hiçbir olguda idrar retansiyonu gözlenmedi. Tedavi öncesi ve sonrası üroflovetri

**Tablo I: KOAH olgularının demografik verileri, solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı analizi sonuçları (ort.  $\pm$ SD)**

Yaş (yıl)	Kadın/Erkek	Sigara Yüğü (paket yıl)	FEV <sub>1</sub> %	FEV <sub>1</sub> /FVC%	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> sat.
65 $\pm$ 7	0/21	44 $\pm$ 17	36 $\pm$ 16	49 $\pm$ 14	70 $\pm$ 13	50 $\pm$ 11	91 $\pm$ 5

FEV<sub>1</sub>: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, pO<sub>2</sub>: Oksijen parsiyel basıncı (mmHg), pCO<sub>2</sub>: Karbondioksit parsiyel basıncı (mmHg), O<sub>2</sub> sat: Oksijen saturasyonu (%)

ile ölçülen maksimum akım hızı (Qmax), ortalama akım hızı (Qav) ve postvoiding rezidü idrar (PVR) ölçümlerinde istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo II). Yapılan korelasyon testlerinde Qmax, Qav ve PVR ile KOAH'ın ağırlığı (FEV1%, FEV1/FVC%), arter kan gazları (PO2, PCO2) veya olguların IPSS skoru arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tedavi öncesi Qmax 70 yaşın üstündeki 9 olguda 70 yaş altındakilere kıyasla daha düşük bulunmakla birlikte (17.42±6.65'ye karşılık 10.91±4.96 ml/s) (p=0.033) bu olguların da tedavi öncesi ve sonrası yapılan üroflovetri ölçümlerinde farklılık saptanmadı (Qmax, Qav ve PVR için p>0.05).

### Tartışma

İpratropium bromid'e bağlı idrar tutukluğu ilk kez 1989'da Lozewicz tarafından bildirilmiştir (8). Yazar, günde 5 kez 500 mg nebülize ipratropium bromid verilen üç KOAH olgusunda ilaca bağlı yan etkiler saptamış. Olguların ikisinde ilaç verilmeden önce de hafif prostatik yakınmalar olmakla birlikte idrar akımları normalmiş. Ancak tedavinin 4-10. günlerinde idrar tutukluğu olan bu hastaların rektal muayenesinde prostat büyük bulunmuş ve ipratropium bromid kesildikten sonra semptomları gerilemiş. Yazar, bu yan etkilerden verilen yüksek ilaç dozunun (5x500 µg/gün) sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür.

İpratropium bromid'in ölçülü doz inhalasyonu için standart doz 36 mg'dır ve bu dozun yaklaşık 100 mg inhalasyon solüsyonuna eşdeğer olduğu bildirilmiştir (4). İpratropium bromid'in inhalasyon solüsyonu kullanılacaksa, maksimum bronkodilatör etkinlik için gereken doz 400-600 µg arasındadır; çünkü havayollarında ağır bronkospazm olduğu zaman inhale edilen ilaç partiküllerinin havayollarına penetrasyonu güçleşmektedir (9). Bizim çalışmamızda olgulara nebülizatör ile optimal doz kabul edilebilecek 500 mg ipratropium bromid inhalasyon solüsyonu (günde 4 kez) verilmiştir.

Lozewicz'in olgu sunumundan sonra Pras ve arkadaşları (10) 1991'de yine ipratropium bromid'le ilişkili bir idrar retansiyonu bildirmişlerdir. 69 yaşındaki KOAH olgusunun özgeçmişinde prostat hastalığı yokmuş. Hastaya günde 4 kez 125 mg ipratropium bromid inhalasyon solüsyonu verilmesinden 6 gün sonra karın ağrısı ve idrar tutukluğu yakınmaları başlamış. Rektal muayenede orta derecede büyümüş prostat saptanmış ve ipratropium bromid kesilmiş. İki gün sonra idrar sondası çıkarılabilmiş ve daha sonra hastanın yakınması olmamış.

İpratropium bromid'in üriner yan etkileri üzerine kontrollü çalışma sayısı son derece kısıtlı olsa da, insidansı düşük görünmektedir. Friedman ve arkadaşları (4) çokmerkezli bir çalışmada KOAH tedavisinde nebülize bronkodilatör solüsyonların etkilerini incelemişler. Olgulara 85 gün boyunca, günde 3 kez 500 mg ipratropium bromid inhalasyon solüsyonu verilmiş. İdrar tutukluğu 106 olgudan sadece 2'sinde (%1.9) gelişmiş. Bizim çalışmamızda olguların bir kısmında tedavi öncesi prostatik yakınmalar olduğu ve bazılarında prostat hafif büyümüş bulunduğu halde hiçbir olguda idrar retansiyonu ya da idrar akım hızlarında değişiklik gözlenmedi, ancak hasta sayımız insidans değerlendirmesi yapmak için yeterli değildi.

Molkenboer ve Lardenoye (11), 50 yaşın üzerindeki 20 hospitalize stabil kronik bronşitli hastada inhale ipratropium bromid'in idrar akımı üzerine etkilerini araştırdıkları çift-kör, kontrollü çalışmalarında olgulara 3 gün boyunca günde 3 kez 40 µg ipratropium inhalasyonu vererek idrar akımını grafik olarak ölçmüşler. İpratropium alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında total akım süresi, maksimum akıma ulaşılan süre ve total idrar akımında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlar. Biz çalışmamızda nebülizörle inhalasyon solüsyonu şeklinde ve daha yüksek dozda (500 mg qid) ipratropium bromid vererek idrar akım hızını üroflovetri ile değerlendirdik. Molkenboer ve Lardenoye'nin sonuçlarına benzer şekilde, ipratro-

**Tablo II: KOAH olgularının tedavi öncesi ve sonrası üroflovetri ölçümleri (ort. ±SD).**

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Qmax	15.25±6.78	15.74±7.20	0.394
Qav	6.85±3.13	6.74±2.87	0.862
PVR	72.62±74.24	115.95±137.80	0.153

Qmax: Maksimum akım hızı (ml/s) Qav: Ortalama akım hızı (ml/s), PVR: Postvoiding rezidü volüm (ml)

pium bromid verilen KOAH olgularında idrar tutukluğu gözlemedik. Olguların tedavisi öncesi ve tedavi sonrası yapılan uroflowmetri ölçümlerinde (maksimum akım hızı, ortalama akım hızı ve postvoiding rezidü volümü) farklılık saptamadık.

Sonuç olarak bu çalışmada nebülize ipratropiyum bromid tedavisi verilen KOAH olgularında idrar akım hızlarında ve rezidü volümde değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular ipratropiyum bromid'in prostatik yakınmaları olan yaşlı olgularda bile güvenle kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte, konuyla ilgili daha geniş hasta sayılı kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

### Kaynaklar

1. Anderson WM. Hemodynamic and non-bronchial effects of ipratropium bromide. *Am J Med* 1986; 81 (suppl 5A): 45-53.
2. Chapman KR. Therapeutic approaches to chronic obstructive pulmonary disease: An emerging consensus. *Am J Med* 1996; 100 (suppl 1A): 1-5.
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
4. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 100 (suppl 1A): 30-9.
5. Mann KV, Leon AL, Tietze KJ. Use of ipratropium bromide in obstructive lung disease. *Clin Pharm* 1988; 7: 670-80.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
7. McConnell JD. Epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis of benign prostate hyperplasia. In: Walsh PL, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*, seventh edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; 1429-52.
8. Lozewicz S. Bladder outflow obstruction induced by ipratropium bromide. *Postgrad Med J* 1989; 65: 260-1.
9. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, et al. Dose response to ipratropium bromide as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1188-91.
10. Pras E, Stienlauf S, Pinkhas J, Sidi Y. Urinary retention associated with ipratropium bromide. *DICP* 1991; 25: 939-40.
11. Molkenboer JFWM, Lardenoye JG. The effect of Atrovent in micturition function, double-blind, crossover study. *Scand J Respir Dis* 1979; 103 (suppl): 154-8.