

DENEYSSEL ÇALIŞMA

# FARE MESANESİ İÇİNE OKSİBUTİNİN LOKAL ETKİSİ

## THE TOPICAL EFFECT OF INTRAVESICAL OXYBUTYNINE ON RAT BLADDER

Bülent SEMERCİ

Erdal APAYDIN

Taner AKALIN

Özlem İLBEY

Ayhan VERİT

Atalay GÜRAN

Özcan ERHAN

Nurullah MÜLAZIMOĞLU

### SUMMARY

Oxybutynine applied intravesically has been reported to have excellent efficacy in the treatment of neurogenic bladder dysfunction without significant systemic anticholinergic side effects. But, the topical effects of intravesical oxybutynine on the bladder are unclear and safety of the local tissue is not established. The aim of this study was to evaluate the topical effects of intravesical oxybutynine on an animal model.

Intravesical oxybutynine was instilled into rat bladder in graded doses by repeated catheterizations after 5 doses were given, on the thirteenth day, bladder were resected for histological study. In the high dose group, systemic absorption from the bladder caused weight loss and cachexia. In the same group, mucosal ulcerations were also detected on the bladders. In the other groups, there was no clear evidence of drug-related mucosal change on bladder-wall.

Our findings support that the usage of intravesical oxybutynine at appropriate dose is safe the local tissue.

(Keywords: Anticholinergic Drug, Detrusor Instability, Dysfunctional Bladder, Intravesical Instillation, Neurogenic Bladder)

Üroloji Anabilim Dalı (Prof.Dr.Ö Erhan, ABD Başk.,  
Prof.Dr.N Mülazımoğlu, Prof., Dr.A Gürsan, Doç.Dr.B Semerci,  
Doç.Dr. E Apaydın, Op.Dr.Ö İlbeY, Op.Dr.A Verit  
Patoloji Anabilim Dalı (Uz.Dr.T Akalın)  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 35100 Bornova - İZMİR

Yazışma : Op.Dr.Ö İlbeY

## ÖZET

Mesane içinde oksibutinin, belirgin bir antikolinerjik yan etkiye neden olmaksızın, nörojenik mesane disfonksiyonlarının tedavisinde etkili bir biçimde kullanıldığı bildirilmektedir. Fakat, mesane içinde oksibutinin mesane üzerine olan lokal etkileri ve bu ilacın mesane mukozası için güvenilirliği belli değildir. Bu çalışmanın amacı, bir hayvan modeli üzerinde mesane içine verilen oksibutinin mesane üzerindeki lokal etkilerini incelemektir.

Değişik dozlardaki oksibutinin, aralıklı kateterizasyon ile fare mesanesine verildi. 5 insülinasyon sonrası, 13. gün, histolojik inceleme için mesane çıkartıldı. Yüksek dozda ilaç verilen farelerde, ilacın mesaneden emilimi sonucu kilo kaybı ve kaşeksi gözlemlendi. Yine bu grupta mesane muzokasında ve mesane duvarında meydana gelen değişiklikler gözlemlenmedi.

Çalışma sonuçlarımız, uygun dozda kullanılan mesane içi oksibutinin mesane dokusu için güvenli olduğunu göstermiştir.

(Anahtar Sözcükler: Detruzor Dengesizliği, Nörolojenik Mesane)

Antikolinerjik bir ajan olan oksibutinin klorid detrüsör hiperrefleksi ve inhibe olmamış mesane kontraksiyonu gibi nörojenik mesane disfonksiyonlarının ve idrar kaçırmanın tedavisinde yaygın ve etkili olarak kullanılmaktadır (12). Oksibutinin detrüsör kasındaki kolinerjik reseptörleri bloke eder, detrüsör düz kasında gevşeme meydana getirir, ayrıca mesane mukozası üzerinde analjezik etkiside mevcuttur (3). Oksibutinin mesane kas tonusunda azalmaya ve istemsiz detrüsör kasılmalarının baskılanmasına neden olur (3,4) ve idrar yapma sıklığını azaltır (5). Oksibutinin ağız yoluyla alınımı sistemik antikolinerjik yan etkilerinden dolayı sınırlı olabilir ve ilacın subterapötik dozlarda verilmesi, hatta ağızdan alınımının kesilmesi gerekebilir (6,7).

Çocuklar ve erişkinlerde yapılan çalışmalar sonucu, oksibutinin mesane içi kullanımının anlamlı derecede bir sistemik antikolinerjik yan etkiye yol açmadığı gösterilmiştir (8,9,10,11). Mesane içine verilen oksibutinin, mesane mukozasını geçerek intermusküler aralıkta toplanır. Sistemik yan etkilerinden dolayı ilacı tolere edemeyen veya yutma problemi nedeniyle oral yoldan ilaç kullanmayan hastalar, mesane içi oksibutinin tedavisi için adaydırlar (12).

Mesane içi oksibutinin mukoza üzerine olan direk etkisi, mukoza ve detrüsör ka-

sında meydana getirdiği histolojik değişiklikler belli değildir. Mesane içi oksibutinin mesane dokusu üzerine olan lokal etkilerini hayvan modeli üzerinde değerlendirmek ve bu ilacın mesane yoluyla insanlarda güvenilir bir biçimde kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla bir çalışma yapıldı. Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan oksibutinin solusyonları aralıklı kateterizasyon aracılığıyla fare mesanesine verildi. Mesaneden emilen ilacın sistemik yan etkileri ve mesane dokusu üzerindeki lokal etkileri gözlemlendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Deney hayvanı:

Bu çalışma haberi 5'er adet olmak üzere 4 gruba ayrılan toplam 20 adet erişkin dişi Swiss Albino Sprague Dawley fare üzerinde yapıldı. Fareler mesaneye verilen sıvıdaki oksibutinin konsantrasyonuna göre 4 çalışma grubuna ayrıldı. Grup 1: Kontrol grubu (yalnızca serum fizyolojik verilen grup), Grup 2: Hafif doz ilaç verilen grup, Grup 3: Orta doz ilaç verilen grup, Grup 4: Yüksek doz ilaç verilen grup.

### İlaç solusyonu ve dozaj:

Oksibutinin klorid tabletleri steril serum fizyolojik içinde eritilerek 3 farklı konsantrasyonda solusyon hazırlandı. Hafif doz: 0.25 mg/mL, orta doz: 0.50 mg/mL, yüksek doz: 5 mg/mL oksibutinin içermektedir.

### Veriliş tekniği:

Tüm kateterizasyonlar ketamin HCL anestezisi altında yapıldı. Anesteziyi takiben fareler platforma tesbit edilip povidon iyot ile genital bölge temizliği yapıldı ve 24 G Branül ile mesaneye girildi. 1 ml solusyon mesaneye verilip kateter hemen geri çekildi. İşlem sırasında bir miktar üretral kaçak gözlemlendi. Aynı işlem 2., 5., 7., ve 10. günler tekrarlandı. Her gruba toplam 5 kez instilasyon uygulandı.

### Enfeksiyon kontrolü:

Kateterizasyon sırasında enfeksiyonu önlemek için kullanılan Branül ve enjeksiyon alkol solusyonu ile temizlendi. Ayrıca herbir fare grubunun içme suyuna tetrasiklin ilave edildi. 5. ve 10 günlerde instilasyon öncesi steril şartlarda mesaneden alınan idrar örneğinde enfeksiyon tespit edilmedi.

### Histopatolojik değerlendirme:

Tüm ratlara 13. gün laparotomi yapılarak mesane alındı. Mesane tamponlu formalin solusyonu içinde histopatolojik inceleme için gönderildi. Parafin bloklardan seri kesitler alınarak hemotoksilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskobunda +100 büyütme ile incelendi.

### SONUÇ VE BULGULAR

Mesane yüksek dozda oksibutin ve verilen farelerde, bir süre sonra tüylerde dökülme, kilo kaybı ve kaşeksi saptandı. diğer grubundaki ratlardan bir tanesi 4. veriliş sonrası, iki tanesi ise 5. veriliş sonrası öldü (Tablo 1). Bu gruptaki farelerde görülen kaşeksi ve ölümün, diğer gruptaki farelerden hiç birinde gözlenmemesi bu durumun, ilacın sistemik toksisitesine bağlı geliştiğini düşündürdü.

Farelerin tamamına koruyucu antibiyotik verildi ve 5. ve 10. günlerdeki veriliş öncesi steril şartlarda elde edilen idrar örneklerinde enfeksiyon tespit edilmedi. Bu durum mesane dokusunda gelişen ülserlerin enfeksiyona bağlı olmadığını düşündürdü.

**TABLO 1:** Mesane içi oksibutin dozu ve etkileri

Grup	Doz (s:5) (mg/mL)	Fare	Veriliş sayısı	Mukozal ülserasyon	Kaşeksi	Ölüm	
1	0	1	5	-	-	-	
			2	5	-	-	-
			3	5	-	-	-
			4	5	-	-	-
			5	5	-	-	-
2	0.25	6	5	-	-	-	
			7	5	-	-	-
			8	5	-	-	-
			10	5	-	-	-
			3	0.50	11	5	-
12	5	-				-	-
13	5	-				-	-
14	5	-				-	-
15	5	-				-	-
4	1	16	5	+	+	-	
			17	5	+	+	+
			18	5	+	+	++
			19	5	+	+	++
			20	5	+	+	-

\* 4. veriliş sonrası ölüm,

\*\* 5. veriliş sonrası ölüm.

Toplam 20 mesane örneğinde histolojik düzeyde, kontrol grubu ile hafif ve orta dozda oksibutin verilen grup arasında bir fark gözlenmedi. Bu üç grupta değişici epitelin korunduğu ve histopatolojik düzeyde bir farklılık göstermediği izlendi. Tunika propriada ise birkaç polimorf nüveli lökosit dışında patolojik bir bulgu saptanmadı (Şekil 1). Yüksek düzeyde (4.Grup) oksibutin verilen grupta ise değişici epitelin belirgin dökülme eğilimi ve ülserasyonlar yanısıra, kas tabakasında dilatasyona bağlı belirgin incelmeye dikkati çekti (Şekil 2).

### TARTIŞMA

Oksibutin klorid antikolinergik lomkal anestezik ve spazmolitik etkili bir tersyer amindir. Ağız yoluyla alınan oksibutin

gastroinal sistemden hızlıca emilir ve uzun bir etki süresine sahiptir (3). Daha önce yapılan çalışmalar, oksibutinun lokal kullanımının ağız yoluyla kullanımından daha etkili olduğunu göstermiştir(13). Yine oksibutinun intravesikal kullanımının hem klinik olarak daha etkili olduğu hemde sistemik yan etkilerinin daha az görüldüğü yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (8-11). Oksibutinun mesaneden çok çabuk emilmektedir (9). Her ne kadar lokal kullanımın ağız yoluyla kullanım üzerine bir takım avantajları olsada, oksibutinun mesane dokusu üzerine bir takım avantajları olsa da, oksibutinun mesane dokusu üzerine olan lokal etkileri tam olarak belli değildir.

Kateterizasyon kolaylığından dolayı çalışmada dişi fareler tercih edilmiştir. Bonney ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ratların mesanesine aralıklı kateterizasyon yoluyla oksibutinun vermişler ve bazı farelerin mesane mukozasında ülseröz lezyonların tespit edildiğini ve bu ülserlerin görülmeyeceğini bildirmişlerdir(12).

Kontrol grubu ile hafif ve orta doz grubundaki farelerin mesanesinde enflamasyon alanları ve ülserasyonların olmadığı görüldü ve bu üç grup arasında histolojik düzeyde bir fark tespit edilmedi. Yalnızca yüksek doz grubundaki farelerin mesanesinde ülseröz lezyonlar görüldü. Çalışmada koruyucu antibiyotik kullanılması ve kontrol idrar örneklerinde enfeksiyonun tespit edilmemesi, ülserlerin enfeksiyondan ziyade yüksek dozdaki oksibutinunün direkt etkisine bağlı olduğunu düşündürdü.

Oksibutinun şurup formu şeker içerdiğinden dolayı bakteriyel büyümeye katkıda bulunup, enfeksiyona zemin hazırlayabilir (8). Bu yüzden intravezikal uygulama için şurup formu uygun bulunmadı ve bu çalışmada tercih edilmedi. Sadece yüksek dozda oksibutinun verilen arelerde kilo kaybı ve kaşeksi görülüp diğer gruplarda görülmemesi, bu durumun yüksek doz ilaç verilmesi sonucu gelen sistemik etkiye bağlı olduğunu akla getirmiştir.

Çalışma bulgularımız mesane yoluyla

uygun dozda oksibutinun, ağız yoluyla kullanıma alternatif olarak güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak bu sonuçlar oksibutinun kısa süreli kullanımına aittir.

İlacın uzun süreli kullanımının, mesane dokusu üzerinde etkileri deneysel olarak ayrıca araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1) Diokno AC, Lapidus C. *Oxybutynin: anew durg with analgesic and anticholinergic properties. J Urology. 1972; 108 : 307.*
- 2) Mulcahy JJ, Jarnes HE, McRoberts JW. *Oxybutynin chloride combined with intermittent clean catheterization in the treatment of myelomeningocele patients. J Urology. 1977 ; 118 : 95.*
- 3) Fredricks CM, Anderson GF, Kreulen DL. *Astudy of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (Ditropan) on rabbit detrusor. Invest Urol. 1975 ; 12 : 317.*
- 4) Levin RM, Wein AJ *Direct measurement of the anticholinergic activity of a series of pharmacological compounds on the canine and rabbit urinary bladder. J Urology. 1982 ; 128 : 396.*
- 5) McKenna PH, Portsmouth VA, Khoury AE, Gilmour RF, McLorie GA, Churchill BM. *Intravesical application of oxybutynin chloride in the conscious rabbit under the immobility reflex. J Urology. 1992 ; 147 : 358 A.*
- 6) Moisey CU, Stephenson TP, Brendler CB *The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. Br J Urology. 1980 ; 52 : 472.*
- 7) Cardozo LD, Cooper D, Versi E. *Oxybutynin chloride in the manegement of idiopathic detrusor instabilty. Neurorol Urodynam.1987 ; 6 : 256.*
- 8) Greenfield SP, Fera M *The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. J Urology. 1992 ; 146 : 595.*
- 9) Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. *The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. J Urology. 1991 ; 148 : 595.*
- 10) Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. *Topical oxybutynin chloridfor relaxation of dysfunctional bladders. J Urology. 1989 ; 141 : 1350.*
- 11) Madersbacher H, Jilg G. *Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynin chloride. Paraplegia. 1991 ; 29 : 84.*
- 12) Bonney W, Robinson RA, Theobald RJ. *Topical effects of intravesically oxybutynin. J Urology. 1993 ; 150 : 1522.*
- 13) Mohler JL. *Relaxation of intestinal bladders by intravesical oxybutynin chloridc. Neurorol Urodynam. 1990 ; 9 : 179.*