

ÜRİNER İNKONTİNANSDA ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN YERİ

Cemal Tamer EREL, Koray ELTER

GİRİŞ

Üriner inkontinans , Uluslararası Kontinans Topluluğu tarafından , sosyal veya hijyenik sorun olan ve objektif olarak gösterilebilen istemsiz idrar kaçırılması olarak tarif edilmektedir (1). Ürojinekoloji kliniklerine gelen kadınların yaklaşık %14'ünde inkontinans şikayeti vardır (2).

Alt idrar yollarının görevi idrar depolama ve boşaltmadır. Normal mesane fonksiyonundan bahsedilirken, intakt afferent ve efferent inervasyonunun bulunması, dışa akımın tıkalı olmaması ve detrusor kasının kasılması anlaşılmalıdır. Normal depolama fazında, belli bir mesane kapasitesinde, normal detrusor stabilitesi, normal mesane sansasyonu, kompliyansı ve fonksiyonel üretra kapanma mekanizmasının olması gerekir. İşeme fazında ise devamlı ve yeterli bir detrüsör kasılması ve üretral gevşeme ile uyumlu çalışması gerekmektedir. Tipik detrüsör kası kasılması, üretral gevşemediği sonra olur.

Üriner inkontinans, ektopik üreter, üretral divertikül, üriner fistül, üretral sfinkter yetmezliği, detrüsör instabilitesi, nörolojik, metabolik, operatif, farmakolojik ve psikolojik nedenlerle meydana gelebilir. Alt üriner yola ait patolojilerden kaynaklanan üriner inkontinans nedenlerini 2

büyük başlıkta toplamak mümkündür:

A-Fonksiyonel inkontinans

1-Detrusor disfonksiyonu

2-Üretral disfonksiyon

3-Aşırı akım inkontinansı

B-Anatomik inkontinans

1-Ektopik üreter

2-Üriner fistüller

3-Üretral divertiküller

Konumuz gereği fonksiyonel inkontinansların tarifleri önem kazanmaktadır.

Detrusor disfonksiyonu

Detrüsör disfonksiyonu denince detrüsör instabilitesi akla gelmektedir. Detrüsör instabilitesi, spontan veya sistometride dolum esnasında istemsiz gelişen ve baskılanmayan detrüsör kası kontraksiyonlarına bağlı olarak idrar kaçırmaya denir. Ürojinekoloji kliniklerine gelen işeme disfonksiyonu olan kadınların %40'ının, ürodinamik çalışmalar sonucu detrüsör instabilitesi olduğu gösterilmiştir. Detrüsör instabiliteli geriatric kadınlarda ultrastrüktürel olarak hücreler arasında bağlantı bozuklukları olduğu bildirilmiştir (3,7). Normal düz kas kasılmasında hem

elektrik hem de mekanik bağlanma söz konusu iken, detrüör instabilitesinde bu anormal hücre bağıntıları ile elektiriksel bağlanma abartılıdır ve sonuçta etkisiz detrusor kasılmasına sebep verir. Cheng ve arkadaşları, işeme esnasındaki kontraksiyon ile instabil detrüör kontraksiyonlarının tamamen farklı olduğunu ileri sürmüşlerdir (8). Son zamanlarda lokal olarak salınan taşıkininlerin ve diğer peptidlerin mesane kasındaki etkileri üzerinde durulmaktadır. Taşikininler arasında substans P, nörokinin A ve B sayılabilir. Bunlar 1- Detrusor kasını kasar, 2-Sinir uçlarından diğer nörotransmitterlerin salınımını kolaylaştırır, 3- Vazodilatasyon yapar ve 4-Plasma permeabilitesine yol açarlar (9). Kapsaisin adlı bir madde taşıkininlerin salınımına sebep olarak mesane afferentlerinin hiperaktivitesine yol açarlar (10,11). Ancak işemeye başlamada bu maddenin varlığı şart değildir. Bugüne kadar, detrüör instabilitesine, unstable mesane, spastik mesane, urge inkontinans, detrüör hiperrefleksisi, detrusor dissinerjisi, hipertonic mesane, sistolik mesane, otomatik mesane gibi bir çok isim vermişlerdir.

En sık görülen şikayetler arasında, sıkışma yada şiddetli idrar yapma hissi, sık sık idrara gitme hissi, sıkışma inkontinansı, noktüri, tam idrar boşaltmama sayılabilir.

Bir de detrüör kontraktilesinin azaldığı durumlar vardır. Maksimal detrüör basınç yükselmesi, işeme esnasında 15 cm H₂O dan daha azdır. Üriner retansiyonun en önemli sebebidir. Detrüör kontraktilesi yaş ile azalır. Özellikle yaş ile detrusor kasının ultrastrüktüründe değişiklikler olmaktadır.

Bunlar dejeneratif değişikliklerdir. Ancak yaş ile görülen bu dejeneratif değişiklikler sonucu muhakkak işeme disfonksiyonu olması gerekmemektedir. Ayrıca östrojenin işeme disfonksiyonları üzerinde çok önemli bir etkisi vardır (12). Östrojen, nöronal stimülasyona detrüör kasının cevabını artırır (8). Detrüör kasının kasılmasındaki yaş ile paralel görülen belki de östrojen eksikliğine bağlı olabilir (13).

Üretral disfonksiyon

Üretral disfonksiyon denince akla gerçek stres inkontinans gelmektedir. Üretrayı destekleyen dokulardan özellikle levator kasının nöropatisine bağlı zayıflıktan dolayı, intraabdominal ani basınç artışı sonucu intravesikal basıncın, intraüretral basıncı geçmesi sonucu meydana gelen istemsiz idrar kaçırmaya gerçek stres inkontinans denir. Üretra normal anatomik pozisyonunu kaybetmeden ve üretral destek dokusu normal iken öksürmek ve ıkınmakla idrar kaçırılabilir. Bu duruma ise internal üretral sfinkter yetmezliği veya üretral instabilite denir. Gerçek stres inkontinansda tedavi cerrahi iken, üretral instabilitede daha çok periüretral enjeksiyonlar ve sling operasyonları tercih edilmektedir. Yine üretral instabiliteye bağlı stres inkontinansda farmakolojik tedavi iyi sonuçlar verebilmektedir.

Klinikte bu hastalar, tipik olarak intraabdominal basıncın arttığı hallerde idrar kaçırmaya şikayetleri ile gelirler.

Aşırı akım inkontinansı

Mesanede aşırı idrar birikmesine bağlı basınç artışı ve ardından oluşan idrar kaçırmaya aşırı akım inkontinansı denir. Burada işeme fazındaki mesane yada

üretretra disfonksiyon vardır. En sık idrar akımının dışı obstrüksiyon nedeni ile akmadığı pelvik prolapsus olgularında ve anti-inkontinans işlemleri yapılanlarda görülür. Özellikle postoperatif olan bozukluklarda akım hızı düşmüş ve maksimal detrusör basıncı artmıştır. Subüretral sling operasyonları en sık nedendir. Sling veya sütün çözülmesi ile durum düzelir. Ayrıca detrusör kontraktilesini azaltan veya üretral sfinkterin spazmına yol açan nörolojik, farmakolojik veya psikolojik nedenler, detrusor-sfinkter dissinerjisi de bu tür idrar kaçırmaya sebep olabilir (14-16). Klinikte mesanenin çok büyük (1200ml) olduğu ve residüel idrar hacminin arttığı tespit edilir. Detrusör kontraktilesinin zayıf olmasına bağlı işeme disfonksiyonundan farklı olarak aşırı akım inkontinansında detrusör kası hipertroftiktir.

İNSİDANS

Kadınlar yaşlandıkça, üriner inkontinans ile ilgili şikayetleri de artmaktadır. Üriner inkontinansın gerçek prevalansı bilinmemesine karşın 75 yaşın üzerindeki kadınlarda %16 olduğu tahmin edilmektedir (17). Yetmiş yaşın üzerinde %18 (18) ve 60 yaşın üzerinde ise %29 (19) olduğunu öne sürenler de vardır. Yaşlı kadınların %41'inde üriner inkontinans ve %14'ünde ise günlük inkontinans vardır. Bu şikayetlerin yaşlanmaya mı bağlı olduğu, yoksa menopozun geç bir belirtisi olarak mı ortaya çıktığı tartışılmaktadır. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çok geniş bir epidemiyolojik çalışmada yaş ile inkontinans prevalansının arttığı gösterilmiştir, ama spesifik olarak menopoz zamanı belirtilmemiştir (17). Iosif ve Bekassy ise yaşlı inkontinant kadınların %70'inin şikayetlerinin son adet tarihi ile ilişkili olduğunu öne

sürmüşlerdir (19). İlaveten obesite, histerektomi, kalp kirizi, diabetes, kronik obstrüktif akciğer hastalığı bu durumu ağırlaştırmaktadır (20). Postmenopozal dönemdeki yaşlı nüfusun gittikçe artması, önemli bir sağlık problemi olan üriner inkontinans ile daha yakından ilgilenmeyi gerektirmektedir. Çünkü günlük hayatımızdaki gelişmeler, insan yaşam süresini artırmakta ve yaşlı nüfusun çoğalmasına sebep olmaktadır. Bu dönemde sıklıkla ortaya çıkabilen ürogenital şikayetler ise kadınların hayat kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir.

EMBRİYOLOJİ

Günümüzde atrofiye bağlı ürogenital sistemde meydana gelen bu şikayetlerin östrojen ile iyileşmesi bu iki sistemin ortak bir embriyolojik kökenden gelmesine bağlıdır. Mesane, üretra ve vajen kloakadan farklılaşır. Kloaka, embriyonun ventro-kaudal kısmında bulunan bir boşluktur. Buraya alantois, mezonefrik kanallar ve hindgut açılır. Kloakayı örten membran, onu amniotik kaviteden ayırır. Fertilizasyonun 28. günü allantoisin sefalik kısmından başlayan bir mezoderm tabakası kloakayı ön ve arka olarak ikiye böler. Ön kısım ürogenital sinüs, arka kısım ise rektum olacaktır. Daha sonra ise ürogenital sinüsten yukarıda vesikoüretral kanal, aşağıda ise ürogenital sinüs gelişecektir. Vesikoüretral kanaldan, mesane, proksimal ve orta üretra gelişirken, kranyal kısmı oblitere olarak urakusu meydana getirir. Ürogenital sinüsten ise vestibul, distal üretra ve vajen meydana gelecektir (21-23).

ÖSTROJEN RESEPTÖRLERİ

Alt üriner sistem ile genital sistemin

ortak bir embriyolojik kökten gelmeleri, bu organlarda östrojen reseptörlerinin olduğunu ve buna bağlı olarak da östrojen sensitif olduklarını göstermektedir. Ayrıca mesane ve üretrada östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (24-26). Endopelvik fasyayı meydana getiren kollajen bağ dokusu liflerinin östrojene duyarlı olduğu ve gerginlik ve gücünde östrojenin önemli bir rolünün olduğu unutulmamalıdır (24,26,31). Yine normalde levator ani kasının bazal bir nöronal aktivitesi ve buna bağlı bir tonusu vardır. Bunun sayesinde ürogenital hiatus sıkıca kapalıdır (32). Levator ani kasındaki herhangi bir nöromüsküler harabiyet, pelvik organ prolapsına veya stres inkontinansa sebep olabilir. Levator ani kasında da östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı bilinmektedir (24,26). Östrojen özellikle trofik etkisi nedeni ile bu kasın daha gergin olmasını sağlayacak ve menopozda eksikliğinden ötürü levator kasının tonusunu kaybetmesine bağlı olarak ürogenital hiatusun genişlemesi sonucu stres inkontinansına sebep olmada kolaylaştırıcı bir faktör olarak katkıda bulunabilecektir. Ayrıca çok doğum yapanlarda pelvik tabanı oluşturan kaslarda parsiyel denervasyon olduğu, sezeryanların ise denervasyondan korunduğu ve bu yolla da pelvik nöromüsküler tonusun korunabileceği bildirilmiştir (33,35).

A-Stres inkontinansın östrojen ile tedavisi

Nonrandomize, plasebo-kontrolsüz çalışmalar: Üriner disfonksiyonlarda östrojen tedavisini ilk kez Salmon ve arkadaşları 1941'de kullanmışlardır (36). Salmon, 16 postmenopozal kadına 4 hafta boyunca intramüsküler östrojen vermiştir.

Hastaların primer şikayetleri olan dizüri, sıkışma ve pollakiüri gibi şikayetleri belirgin olarak gerilemiştir. Musiani, 110 stres inkontinanslı kadına kuin östradiol vermiş, %33 tedavi, %39 ise iyileşme bildirmiştir (37). Caine ve Raz, 40 stres inkontinanslı kadının %50'sinde konjuge ekin östrojenin başarılı olduğunu bildirmiş ve bunların üretral kapanma basıncında da artış olduğunu göstermiştir (38). Schleyer-Saunders ise 100 stres inkontinanslı kadında östradiol implant kullanmış ve %70 iyileşmenin olduğunu bildirmiştir (39). Faber, stres inkontinansı olan kadınlarda östrojen replasman tedavisinin etkinliğini ürodinamik parametreleri ölçerek objektif olarak gösteren ilk yazardır. Stres inkontinansı olan kadınlara farklı östrojen protokollerinin uygulandığı diğer çalışmalarda da şikayetlerin gerilediği ve basınç iletim oranı, maksimum üretra basıncı ve üretra boyunda artış gözlenmiştir. Bu ürodinamik değişikliklerin hepsi klinik iyileşme ile beraber seyretmiştir (38,41,43). Rud ise oral östradiol veya östriolün stres inkontinanslı kadınlarda, üretral kapanma basıncı ve fonksiyonel üretra uzunluğunu artırdığını iddia ederek, %70 başarı vermiştir (41). Üç hafta boyunca stres inkontinansı olan 24 kadının bir kısmına günde 4mg. östradiol valerat, bir kısmına günde 8 mg. östriol verilmiş, kontrol grubu ise sadece progesteron kullanmıştır. Östrojen alan 24 hastanın 18'inde anlamlı olarak üretra basıncında, fonksiyonel üretra boyunda ve karın içi basıncının üretraya transfer oranında artış gözlenmiştir. Progesteron alan grupta klinik veya ürodinamik iyileşme görülmemiştir.

Mohr ve arkadaşları kliniğe sıkışma, pollakiüri ve stres inkontinans şikayetleri

ile gelen kadında oral ve vajinal konjuge ekin östrojen kullanmıştır (44). Aynı zamanda Kegel egzersizleri de yapan kadınların şikayetlerinde belirgin iyileşme gözlemlenmiştir. Fantl, östrojen alan ve almayan kadınları karşılaştırdığı çalışmada her iki grupta da üriner şikayetler olduğunu belirtmiş ve üretra kapanma basıncı ve fonksiyonel üretra boyunda anlamlı fark bulmamıştır (13). Fakat östrojen alan ve detrusor instabilitesi olan kadınların idrar kaçırmasında ve inkontinans ataklarındaki kaçan idrar hacminde anlamlı azalma olduğunu belirtmiştir.

Vajinal yoldan konjuge ekin östrojen uygulanmasının stres inkontinansda ve üretral kapanma basıncı, fonksiyonel üretra uzunluğu, iletilen basınç oranlarında iyileşme meydana getirdiği rapor edilmiştir (42,43). Bahtia ve arkadaşları ürodinamik olarak gerçek stres inkontinans olduğu bilinen 11 postmenopozal kadına 2 gram konjuge östrojen kremi ile tedaviye başlamışlar ve 6 hafta içinde 6 kadında anlamlı iyileşme saptamışlardır. Bunların üretral kapanma basınçları artmış, semptomlarında düzelme gösteren kadınların üretral sitolojilerinde de paralel değişiklikler gözlemlenmiştir. Bergman ise stres inkontinanslı kadınlarda östrojen vaginal kremin (konjuge östrojen, 2mg/gün, 6 hafta) klinik ve ürodinamik etkilerine prospektif olarak çalışmış ve olguların %50'den fazlasında tedavi veya anlamlı iyileşme görüldüğünü öne sürmüştür (45). Düşük doz östrojen kullanımının (8 µg/gün vajinal yoldan östradiol uygulanımı) semptomları giderdiği ve alt ürogenital dokuların iyi cevap vermesine rağmen, endometriumda herhangi bir stimülasyon gözlenmediği bildirilmiştir. Bundan dolayı da böyle bir tedavi progesteron verilmeden

yapılabilir. Vajinal preparatlarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir ya da herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Ancak düşük dozlar, kardiovasküler riskler ve osteoporozis risk için de herhangi bir koruma sağlamaz (46).

Randomize, plasebo - kontrollü çalışmalar: İlginin bu kadar fazla olmasına rağmen literatürde az sayıda randomize ve plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Judge östrojen tedavisi alan geriatric hastaların inkontinans ataklarında belirgin azalma gözlemlenmiştir (47). Samsioe ve arkadaşları yaptıkları prospektif, çift kör, çapraz çalışmada 34 kadına 3 ay boyunca plasebo veya östriol (3 mg/gün) vererek östriolün etkilerini araştırmışlardır (48). Klinik sonuçların sıkışma ve karışık inkontinans çok iyi ve stres inkontinans ise nispeten daha az iyi olduğu bildirilmiştir. Foidart ve arkadaşları ürogenital şikayetleri olan kadınlarda vajinal östrojenin etkilerini araştırmışlardır (49). Plasebo kontrollü, çift kör olan bu çalışmaya toplam 109 postmenopozal kadın dahil edilmiştir. Bu kadınlara 6 ay süreyle haftada 2 defa östriol vajinal supozituar veya plasebo verilmiştir. Östriol, sıkışma ve stres inkontinans şikayetlerinin belirgin olarak gerilemesini sağlamıştır. Bu iki çalışmada objektif olan ürodinamik parametreler değil, subjektif olan şikayetler değerlendirilmiştir.

Diğer taraftan testler kullanılarak yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 29 postmenopozal kadına 4 ay sıklık östrojen replasman tedavisi uygulanmış ve sıkışma, sıkışma inkontinansı semptomlarında belirgin iyileşme tespit edilirken, stres inkontinans ve üretral

basınç profilinde herhangi bir olumlu değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (50). Wilson ve arkadaşları yaptıkları prospektif, çift kör çalışmada 36 stres inkontinansı olan postmenopozal kadına plasebo veya piperazin östron sulfat (1.5 mg, 1-2 hafta süreyle) vermişler ve aldıkları klinik ve ürodinamik sonuçları değerlendirmişlerdir (51). Tedaviden 6 hafta sonra östrojen kullanan grupta günlük kullanılan pet sayısında anlamlı bir azalma saptamışlardır. Üronidamik parametreler ise anlamlı olarak değişmemiştir. Cardoza, östrojenle tedavi edilen stres inkontinanslı kadınlarda klinik ve ürodinamik verileri değerlendirildiğinde, diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmazken videosis-touretrografideki mesane tabanı düşüklüğünün anlamlı olarak gerilediğini belirtmiştir (52). Gerçek stres inkontinansı olan kadınlarda östrojen replasman tedavisinin etkinliğini ileri süren, randomize ve plasebo kontrollü tek çalışma Walter ve arkadaşlarından gelmiştir (53). Günde 4mg oral östriol ile 12 kadının %75'inde başarı sağlamıştır. Ancak bu çalışmada sayı çok azdır.

Postmenopozal stres inkontinansı olan kadınlarda östrojen tedavisinin yeri incelenmiştir. Subjektif iyileşme, idrar kaçırma miktarı, maksimum üretra kapanma basıncı ile kadınlar takip edilmişlerdir. Sonuç olarak östrojen tedavisi, stres inkontinansda subjektif bir iyileşme meydana getirmiştir. Günlük sıvı kaybında ise önemli bir değişim gözlenmemiştir. Ancak maksimal üretra kapanma basıncının olumlu yönde etkilemiştir. Sonuç olarak ÖRT stres inkontinansda %64'lük bir iyileşme sağlayarak, cerrahi öncesi denemesi gereken bir tedavi modelidir (54).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 30 postmenopozal gerçek stres inkontinansı olan kadında 3 ay 0.625 mg konjuge ekin östrojen ve 2.5 mg medroksiprogesteron asetat kontinü kullanılmış ve subjektif olarak kadınların %43'ü iyileşmiş, objektif olarak ise %70'inin iyileştiği tespit edilmiştir (55).

Sıklık 0.625 mg konjuge ekin östrojen ve 10 mg medroksiprogesteron asetat kullanımının 84 postmenopozal stres ve/veya sıkışma inkontinansı olan kadında etkili bir tedavi metodu olup olmadığı araştırılmıştır (56). Tedavi öncesi ve sonrası yapılan ürodinamik testler, plasma östradiol seviyesi ve vajinal smear ile takip edilmiş ve randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma düzenlenmiştir. Sonuç olarak tedavi edilen grup ile edilmeyen grup arasında inkontinans episodlarının sayısı, kaybedilen sıvının miktarı, diürenal ve noktürenal idrar yapma açısından hiçbir farkın olmadığı ortaya konmuştur. Bu tedavi kadınların klinik şikayetlerini geçirmemiştir ve hayat kalitelerini yükseltmemiştir. Ancak tedavi 3 ay sürdüğü için uzun dönemdeki etkilerinin olmaması çalışmanın eksikliğidir.

Östrojen eksikliği atrofik üretrite sebep olarak bazen üriner inkontinansa yol açabilir ve östrojen tedavisi ile bu durum ortadan kaldırılabılır. Östrojen replasman tedavisi ile üretral basınç profilinin olumlu olarak değiştiğini bildirenlerin (40,57) yanında, bu tedavinin hiç bir etkisi olmadığını öne sürenler de vardır (41,43,50). Iosif de vajinal östriol kullanarak üretral basınçta herhangi olumlu bir değişikliğin olmadığını iddia etmiştir (58). Langer ve arkadaşları ise GnRh analogu kullandıkları 12 premenopozal kadında,

hipoöstrojenemi öncesi ve sonrası ürodinami çalışmaları yapmışlardır (59). Altı aylık tedavi sonrası herhangi bir değişiklik tespit edememişlerdir. Ancak çalışmaya katılan kadın sayısı oldukça azdır. Fantl ve arkadaşları 46 gerçek stres inkontinanslı kadında replasman tedavisinin üretral basınç profili üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (13).

Östrojen tedavisi üretral basıncı %30'a kadar artırabilmektedir. Buna bağlı olarak da stres inkontinansı tedavi edebilmektedir. Östrojene alfa adrenerjik agonist ilaç eklenmesi stres inkontinansa bağlı semptomları daha da iyileştirebilir. Vajinal östrojen uygulamaları oral uygulamadan üretra üzerine daha iyi etkili olduğu öne sürülmektedir. Ancak bu prospektif kontrollü çalışmalar ile gösterilememiştir (25).

B-Stres inkontinansın östrojen ve alfa agonistler ile tedavisi

Mesane boynu ve proksimal üretrada alfa adreno reseptörler çoğunluktadır. Bu reseptörlerin uyarılması düz kaslar kasılır ve mesane çıkış direnci artar.

Stres inkontinanslı hastaların bazılarında alfa adrenerjik ilaçlar ile tedavi faydalıdır. Denenen ilaçlar efedrin, fenileftrin, midodrin, norfenefrin ve fenilpropanolamindir (PPA). Efedrin katekolamin olmayan bir sempatomimetiktir. Periferik etkisinin bir kısmından noradrenalin salınımı sorumludur ve böylece hem alfa, hem de beta adrenerjik reseptörler uyarılır.

Östrojenlerin, üretra ve mesanenin, alfa adrenerjik ilaçlara cevabını değiştirdiği düşünülmektedir. Östrojenlerin üretral düz kaslardaki spontan aktivite ve adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileri çeşitli in vivo ve in vitro hayvan çalışmalarıyla

araştırılmıştır. Östrojene bağlı aşırı duyarlılık sinaps sonrası alfa 2 adreno reseptörlerin artmasına bağlıdır. Bu reseptörler üretral düz kasların kasılmasını sağlar (60,61). Hodgson ve arkadaşları östrojenize tavşanlarda üretranın mesaneyeye göre fenilefrine daha hassas olduklarını göstermişlerdir (62). Bu fark kastrasyon sonrası ortadan kalkmış ve tekrar östrojen verilmesiyle oluşmuştur. Östrojenler tavşan mesanesinde alfa adrenerjik ve muskarinik reseptörleri anlamlı olarak artırırken, beta adrenerjik reseptörleri etkilemez. Östrojenler ile alfa adrenerjik uyarıya cevabın artmasını açıklayan başka mekanizmalar da ortaya atılmıştır (63).

Östrojenler alfa adrenerjik ilaçlarla kombine edilmiş ve stres inkontinansdaki etkisi araştırılmıştır. Fenilpropanolamin kullanılan çalışmalarda kombine tedavinin anlamlı olarak üretra basıncını (64-66) artırdığı ve kaçırma ataklarını (65-66) azalttığı belirtilmiştir. Breisland ve arkadaşları kombine tedavi ile %40 tam iyileşme bildirmişlerdir (66). Ek ve arkadaşları norefedrin ile benzer sonuçlar almışlardır (67).

Kinn ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada, 36 stres inkontinansı olan postmenopozal kadına oral östriol (Triovex 2mg.), fenilpropanolamin (2x25mg/gün) veya ikisini kombine vermişlerdir (64). Başlangıçtaki 4 haftalık fenilpropanolamin kullanılan tek kör dönemden sonra 4 hafta daha hastalara randomize olarak östriol veya östriol ve fenilpropanolamin verilmiş ve çapraz bir düzen oluşturulmuştur. Her iki grupta da ürodinamik testler sonucu üretra basıncı anlamlı olarak artmış ve idrar kaybı %35 azalmıştır. İnkontinans ataklarının sayısı ve kaçan miktar östriol

veya fenilpropanolamin ayrı ayrı (%28) veya kombine (%40) verildiğinde belirgin olarak azalmıştır. Ahlstroim ve arkadaşları yaptıkları prospektif, çift kör, randomize, çapraz çalışmada 79 stres inkontinansı olan postmenopozal kadına 6 hafta süreyle östriol (4mg/ün) yanında fenilpropanolamin (2x25mg/gün) veya plasebo vermişlerdir (65). Ürodinamik ölçümlerde kombine tedavi ile maksimum üretra basıncının %22 arttığı ve ayrıca fenilpropanolaminin östriole elenmesi ile etkinin arttığı gösterilmiştir. Kombine tedavi ile basınç transfer oranı %15 artmış, inkontinans atakları %28 azalmıştır. Hem kombine tedavi hem de sadece östriol tedavisi inkontinans şikayetlerini anlamlı olarak azaltmıştır. Breisland ve arkadaşları yaptıkları randomize, çapraz çalışmada 18 stres inkontinansı olan postmenopozal kadında da benzer sonuçlar bulmuşlardır. Bu çalışmada 4 hafta süreyle hastalara vajinal östriol (1 mg/gün), fenilpropanolamin (2x25mg) ayrı ayrı veya kombine olarak verilmiştir (66). Kombine tedavi ile 18 kadının 8'inde tam iyileşme, 9'unda kısmi iyileşme sağlanırken, 1kadında iyileşme gözlenmemiştir. Hilton ve arkadaşları da yaptıkları diğer bir çalışmada oral veya vajinal östrojen ile fenilpropanolamin kullanımının ürodinamik testler ile kanıtlanmış olarak gerçek stres inkontinansa iyi geldiğini göstermişlerdir (43). Schreiter ve arkadaşları, primer östrojen tedavisinin, sonradan uygulanan alfa adrenajik ilaçların yaptığı maksimum üretra basıncındaki değişikliği, daha da artırdıklarını göstermişlerdir (68). Buradan da östrojenin üretra düz kası üzerinde tonik bir etkisi olduğu anlaşılmaktadır. Fakat Walter ve arkadaşları östrojen ile yapılan primer tedavi ile minimal bir fark

bulmuşlardır /53). Etkinin snerjistik değil aditif olduğu düşünülmektedir.

C-Sıkışma inkontinansının östrojen ile tedavisi

Walter ve arkadaşlarının sıkışma inkontinansı olan kadınlarda yaptığı çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, östrojen replasman tedavisinin sıkışma şikayetine iyi geldiğini öne sürmüştür (50). Samsio ve arkadaşları da oral östriol tedavisinin sıkışma inkontinansını düzelttiğini bildirmişlerdir (48). Son zamanlarda 64 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada, 3 mg oral östriolün 3 ay süre ile kullanılmasının sıkışma inkontinansına objektif ve subjektif olarak iyi geldiği iddia edilmesine rağmen, plasebodan daha anlamlı bir fark bulunamamıştır (59). Artık östriol gibi zayıf bir östrejenden, ok düşük doz 17 beta östradiolün vajinal tablet veya vajinal peserlerinin sıkışma inkontinansına daha iyi geldiğine inanılmaktadır (25,69). Eriksen ve arkadaşları 164 kadına 12 hafta süre ile 25 µg vajinal östradiol vermişlerdir. Sıkışma, sıkışma inkontinansı ve idrara çıkma sıklığı anlamlı olarak iyileşme tespit etmişlerdir (69).

Nitrik oksidin (NO) de, insanda mesane boynunda relaksasyondan sorumlu olduğuna dair yayınlar vardır (70). Direk veya indirek yolla etki ediyor olabilir (71). Nitrik oksid sentetaz tarafından yapıldığı için, özellikle başta östrojen olmak üzere diğer seks steroidleri, uyarılmış kalsiyuma bağımlı nitrik oksid sentetaz üretimini artırır (72). Böylece NO artarak mesaneye bağlı sıkışma ve diğer irritatif semptomların tedavisi sağlanmış olur.

D-Tekrarlayan idrar yolları infeksiyonlarının östrojen ile tedavisi

Tekrarlayan idrar yolları infeksiyonları olan yaşlı kadınlarda oral östriol, vajinal florayı düzenleyip aynı zamanda bu kişilerin daha az antibiyotik kullanmasını sağlamaktadır (73). Bir çalışmada östron kullanımının, tekrarlayan idrar infeksiyon atak sayısını zatlattığı öne sürülmüştür (74).

Bu konuda randomize ve kontrollü çalışmalar birkaç tanedir. Kjaergaard ve arkadaşları 23 postmenopozal kadını 5 ay boyunca vajinal östradiol ile tedavi etmişler ve vajinal tiloji de önemli bir değişiklik saptamalarına rağmen idrar yolları infeksiyon atak ayısında kontrol grubuna göre bir fark bulamamışlardır (74). Kirkengen ve arkadaşları randomize, çift - kör, plasebo kontrollü bir çalışma düzenleyerek, 40 kadına 12 hafta süreyle oral östriol vermişlerdir (75). Östriol alan grupta tekrarlayan idrar yolları infeksiyonlarını anlamlı olarak daha az bulmuşlardır. Raz ve Stamm ise hikayesinde tekrarlayan idrar yolları infeksiyonu olan 93 postmenopozal kadına topikal intravajinal östriol krem vermişler ve 8 ay izlemişlerdir (76). Randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü olan bu çalışma sonucunda, idrar yolları infeksiyon insidensinin östriol kullanan grupta anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir.

E-Progesteronun üriner inkontinans tedavisindeki yeri

Diğer taraftan progesteronun etkisi üzerine yapılmış çok fazla çalışma yoktur. Genellikle progesteron, postmenopozal kadınların hormon replasman tedavisinde östrojenin endometrium üzerine olan etkisini antagonize etmesi bakımından sıklık

veya kontinü olarak verilmektedir. Mesane, üretra ve pelvik tabanın kaslarında reseptörlerinin olduğu bilinmektedir. Yine progesteronun uterus düz kasları üzerine beta adreerjik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Bu yüzden mesane üzerine de progesteronun antikolinerjik bir etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (77). Gebelik esnasında görülen hidroüreterin progesteron etkisi ile olduğu bilinmektedir. Yine gebelikte mesanenin kapasitesi progesteronun etkisi artmıştır. Gebelerin %35'inde görülebilen stres inkontinansından da sorumlu olan hormonun progesteron olduğu iddia edilmektedir (78). Van Geelen ve arkadaşları gebe kadınlarda 17-OH progesteron seviyesinin yükselmesine rağmen, maksimal üretra kapanma basıncında herhangi bir değişiklik gösterememiştir (79). Rud ve arkadaşları da progesteronun maksimal üretra basıncında bir değişikliğe sebep olduklarını gösterememelerine karşın, üretra ileti basıncını düşük olduğunu bildirmişlerdir (41). Bu da progesteronun stres inkontinansı kötüleştirici etkisinin olduğunu gösterir. Postmenopozal HRT alan kadınlarda progesteron alınımı esnasında stres inkontinansın arttığı ileri sürülmüştür (80). Raz ise bu çalışmanın tam aksine HRT alan kadınlarda gestagen kullanımını esnasında üretral basınç profilinde herhangi bir değişiklik olmadığını iddia etmiştir (81). Başka bir çalışmada ise progesteron etkisi altında sıkışma şikayetlerinin arttığı bildirilmiştir (82). HRT de östrojene progesteron eklenmesi, östrojenin üriner sistem üzerine olan olası iyi etkilerini de antagonize edebilir.

SONUÇ

Üriner inkontinans ister stres (üretral

disfonksiyon), isterse sıkışma (detrüsör disfonksiyonu) tipinde olsun, östrojen replasman tedavisi ilk basamak olarak düşünülmeli gereken bir tedavidir. Östrojen replasman tedavisi ile gerilemeyen üriner inkontinanslarda diğer tedavi alternatifleri düşünülmelidir. Özellikle

KAYNAKLAR

- 1) Abrams P, Blavias JG, Stanton SL, Anderson JT. The standardization of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. *Int Urogynecol* 1990; 1: 45-48.
- 2) Stanton SL, Özsoy C, Hilton P. Voiding difficulties in the female: prevalence, clinical and urodynamic review. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 144-147.
- 3) Elbadawi A, Subbarao VY, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction I. Methods of a prospective ultrastructural/urodynamic study, and an overview of the findings. *J Urol* 1993; 150: 1650-1656.
- 4) Elbadawi A, Subbarao VY, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol* 1993; 150: 1657-1667.
- 5) Elbadawi A, Subbarao VY, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150: 1668-1680.
- 6) Elbadawi A, Subbarao VY, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993; 150: 1681-1695.
- 7) Cheng C, Ma C, de Groat WC. Effect of capsaicin on micturition and associated reflexes in chronic spinal rats. *Brain Res* 1995; 678: 40-48.
- 8) Ekstrom J, Iosif CS, Malmberg L. Effects of long-term treatment with estrogen and progesterone on in-vitro muscle responders of the female rabbit urinary bladder and urethra to autonomic drugs and nerve stimuli. *J Urol* 1993; 150: 1284-1288.
- 9) Maggi CA. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Progr Neurobiol* 1995; 45: 1-98.
- 10) de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, Cheng CL, Ma CP, Thor K, Seetrs W, Roppolo JR. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal injury. *J Auton Nerv Syst* 30 (suppl): 1990; 71-78.
- 11) Maggi CA, Barbanti G, Santicoli P, Beneforti P, Misuri D, Meli A, Turini D. Cytometric evidence that capsaicin sensitizes nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 1989; 142: 150-154.
- 12) Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817-820.
- 13) Fantl JA, Wjman JF, Anderson RL, Matt DW, Bump RC. Postmenopausal urinary incontinence: comparison between non-estrogen-supplemented and estrogen-supplemented women. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 823-826.
- 14) Wall LL, Phil D, Hewit JK. Voiding function after Burch colposuspension for stress incontinence. *J Reprod Med* 1995; 41: 161-165.
- 15) Weinberg MW, Ostergard DR. Long-term clinical and urodynamic evaluation of the polytetrafluoroethylene suburethral sling for treatment of

EREL

ÜRİNER İNKONTİNANSDA ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN YERİ

stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 92-96.

16) Brubaker L. Sling release. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 686-688.

17) Thomas TM, Plymat KR, Blain J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980; 281: 1243-1245.

18) Vetter NJ, Jones DA, Victor CR. Urinary incontinence in the elderly at home. *Lancet* 1981; 2: 1275-1277.

19) Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genitourinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 257-260.

20) Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D. Urinary incontinence in older women : who is at risk? *Obstet Gynecol* 1996; 87: 715-721.

21) Walters MD, Karram MM. *Clinical urogynecology*. Mosby, St. Louis, Missouri s. 3-16, 1993.

22) Langman J, *Medical embryology*. 13th.ed. Williams/Wilkins, Baltimore 4s 1994; s.121.

23) Copeland LT. *Textbook of gynecology*. W.B. Saunders, Philadelphia s. 1993;35-47.

24) Smith P. Estrogens and the urogenital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72 (suppl.): 1993; 1-26.

25) Elia G, Bergman A. Estrogen effects on the urethra: beneficial effects in women with genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol Surv.* 1993; 48: 509-517.

26) Smith P, Heimer GM, Norgren A, Ulmsten U: Steroid hormone receptors in pelvic muscles and ligament in women. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30: 27-30.

27) Varla E, Rantala I, Oikarinen A, Risteli J, Reunala T, Oksanen H, Punnonen R. The effect

of tropical oestradiol on skin collagen f postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 985-989.

28) Brincat M, Versi E, Moniz CJ, Magos A, Trafford J, Studd JWW. Skin collagen changes in postmenopausal women different regimens of oestrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 840-845.

29) Brincat M, Moniz CJ, Studd JWW, Darby A, Magos A, Emburey G, Versi E: The long term effects of the menopause and of administration of sex hormones on skin collagen and skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 256-259.

30) Holland EF, Studd JWW, Mansell JP, Leather AT, Bailey AJ: Changes in collagen composition and cross-links bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implant. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 180-183.

31) Versi E, Cardoza LD, Brincat M, Cooper D, Montgomery J, Studd J. Correlation of urethral physiology and skin collagen in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 147-152.

32) DeLancey JOL. Stress urinary incontinence : where are we now, where should we go? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 311-319.

33) Allen RE, Hosker GL, Smith ARB, Warrell DW. Pelvic floor damage in childbirth - A neurophysiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 770-779.

34) Snooks SJ, Swash M, Setchell M, Henry MM. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet* ii: 1984; 546-550.

35) Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, Henry MM. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: 5-year follow-up. *Br J Surg* 1990; 77: 1359-1360.

36) Salmon UJ, Walter RI, Geist SH. *The use of estrogens in the treatment of dysuria and incontinence in postmenopausal women.* Am J Obstet Gynecol 1941; 42: 845-851.

37) Musiani U. *A partially successful attempt at medical treatment of urinary stress incontinence women.* Urol Int 1972; 27: 405-410.

38) Caine M, Raz S. *The role of female hormones in stress incontinence.* Communication XVI. Congress of the International Society of Urology. Amsterdam 1973.

39) Schleyer-Saunders E. *Results of hormone implants in the treatment of the climacteric.* J Am Geriatr Soc 1971; 19: 114-121, 1972.

40) Faber P, Heidenreich J. *Treatment of stress incontinence with estrogen in postmenopausal women.* Urol Int. 1977; 32: 221-223.

41) Rud T. *The effect of oestrogens and gestagens on the urethral pressure profile in urinary continent and stress incontinent women.* Acta Obstet Gynecol Scand 1980; 59: 265-270.

42) Bhatia NN, Bergman A, Karram MM. *Effects of estrogen on urethral function in women with stress incontinence.* Obstet Gynecol 1989; 160: 176-181.

43) Hilton P, Stanton SL. *The use intravaginal oestrogen cream in genuine stress incontinence.* Br J Obstet Gynecol 1983; 90: 940-944.

44) Mohr JA, Rogers J, Brown JN, Starkweather G. *Stress urinary incontinence: A simple and practical approach to diagnosis and treatment.* J Am Geriatr Soc 1983; 31: 476-478.

45) Bergman A, Karram MM, Bhatia NN. *Changes in urethral cytology following estrogen administration.* Gynecol Obstet Invest 1990; 29: 211-213.

46) Samsioe G. *Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders.* Int J Fertil

Menopausal Stud 1996; 41: 136-141.

47) Judge TG. *The use of quinestradiol in elderly incontinent women: a preliminary report.* Gerontol Clin 1969; 11: 159-164.

48) Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D, Svanborg A. *Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70 - year old female population.* Maturitas 1985; 7: 335-342.

49) Foidart JM, Veroliet J, Buytaert PH. *Efficacy of sustained-release vaginal estriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints.* Maturitas 1991; 13: 99-107.

50) Walter S, Wolf H, Barlebo H, Jensen HK. *Urinary incontinence in postmenopausal women treated with estrogens: a double-blind clinical trial.* Urol Int 1978; 33: 135-143.

51) Wilson PD, Faragher B, Bulter B, Bu'Lock D, Robinson EL, Brown AD. *Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women.* Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 568-574.

52) Cardozo L. *Role of estrogens in the treatment of female urinary incontinence.* J Am Geriatr Soc 1990; 38: 326-328.

53) Walter S, Kjalgaard B, Lose G, Anderson JT, Heisterberg L, Jakobse H. *Stress urinary incontinence in postmenopausal women treated with oral estrogen (estriol) and alpha adrenoceptor stimulating agent (phenylpropanolamine) : a randomized double-blind placebo controlled study.* Int Urol J 1990; 12: 74-79.

54) Fantl JA, Cardozo L, Ekberg J, McClish DK. *Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A meta-analysis. First report of the hormones and urogenital therapy committee.* Obstet Gynecol 1994; 83: 12-18.

55) Sartori MGF, Baracat EC, Girao MJBC,

EREL
ÜRİNER İNKONTİNANSDA ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN YERİ

Goncalves WJ, Sartori JP, Rodriguez de lima G. Menopausal genuine stress urinary incontinence treated with conjugated estrogens plus progestogens. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 165-169.

56) Fantl JA, Bump RC, Robinson D, McClish DK, Wyman JF. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 745-749.

57) Beisland HO, Fossberg E, Moer A, Sander S. Urethral sphincteric insufficiency in postmenopausal females: treatment with phenylpropanolamine and oestriol separately and in combination. *Urol Int* 1984; 39: 211-216.

58) Iosif CS. Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251: 11-220.

59) Langer R, Golan A, Neuman M, Pansky M, Bukovsky I, Caspi E. The absence and effect of induced menopause by gonadotrophin-releasing hormone analogs on lower urinary tract symptoms and urodynamic parameters. *Fertil Steril* 1991; 55: 751-753.

60) Hodgson BJ, Dumas S, Bolling DR, Hesch CM. Effect of estrogen on sensitivity of rabbit bladder and urethra to phenylephrine. *Invest Urol* 1978; 16: 67-69.

61) Miodrag A, Castleden CM, Vallance TR. Sex hormones and the female urinary tract. *Durys* 1988; 36: 491-504.

62) Schreiter F, Fuchs P, Stockamp K. Estrogenic sensitivity of α -receptors in the urethra musculature. *Urol Int* 1976; 31: 13-19.

63) Gilja I, Radej M, Kovacic M, Parazajder J. Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. *J Urol* 1984; 132: 909-911.

64) Gleason D, Reilly R, Bottaccini M, Pierce MJ. The urethral continence zone and its relation

to stress incontinence. *J Urol* 1974; 112: 81-88.

65) Callahan SM, Creed KE. The effects of estrogens on spontaneous activity and responses to phenylephrine of the mammalian urethra. *J Physiol Lond* 1985; 358: 35-46.

66) Creed KE. Effect of hormones on urethral sensitivity to phenylephrine in normal and incontinent dogs. *Ret Vet Sci* 1983; 34: 177-181.

67) Kinn AC, Lindskog M. Estrogens and phenylpropanolamine in combination for stress incontinence in postmenopausal women. *Urology* 1988; 32: 273-280.

68) Ahlstrom K, Sandhl B, Sjoberg B, Ulmstan U, Stormby N, Lindskog M. Effect of combined treatment with phenylpropanolamine and estriol compared with estriol treatment alone in postmenopausal women with stress incontinence. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30: 37-43.

69) Cardozo LD, Rekers H, Tapp, Barnick C, Shepherd A, Schussler B, Kerr-Jilson R, van Geelan J, Barlebo H, Walter S. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53.

70) Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 43-53.

71) Bennett BC, Kruse MN, Roppolo JR, Flood HD, Fraser M, deGroat WC. Neurol control of urethral outlet activity in vivo: role of nitric oxide. *J Urol* 1995; 153: 2004-2009.

72) Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Sudhof TC, Neimann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365: 160-163.

73) Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum A toxin as a tre-

atment of detrusor-sphincter dyssnergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155: 1023-1029.

74) Ehren I, Hammarström M, Adolfsson J, Wiklund NP. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthase by sex hormones in the guinea-pig urinary bladder. *Acta Physiol Scand* 1995; 153: 393-394.

75) Brandberg A, Mellstrom D, Samsioe G. Per oral estriol treatment of older women with urogenital infections. *lakartidningen* 1985; 82: 3399-3401.

76) Kjaergaard B, Walter S, Knudsen A, Johansen B, Barlebo H. Treatment with low dose vaginal estradiol in postmenopausal women: a double-blind controlled trial. *Ugeskr Laeger* 1990; 152: 658-659.

77) Kirkengen AL, Anderson P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 139-142.

78) Raz S, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-756.

79) Levin RM, Tong YC, Wein AJ. Effect pregnancy on the autonomic response of the rabbit urinary bladder. *Neurol Urodynam* 1991; 10: 313-316.

80) Stanton SL, Kerr-Wilson R, Harris GV. The incidence of urological symptoms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 897-900.

81) Van Geelen JM., Lemmens WAJG, Eskes TK, Martin CB. The urethral pressure profile in pregnancy and delivery in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 636-649.

82) Bennes C, Gangar K, Cardozo LD. Do progestogens exacerbate incontinence in women on HRT? *Neurol Urodynam* 1991; 10: 316-318.