

Enüretikler ve enürezis nokturnada desmopressin kullanımının sonuçları

Mesut ÇETİNKAYA, Ali MEMİŞ, Hasan SAĞLAM,
Engin ÖZEĞE, Selahattin BEYRJBAY

Ankara Numune Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ANKARA

Mart 1991 - Ağustos 1991 arasında Ankara Numune Hastanesi Üroloji Polikliniğine başvuran 65 enüretik araştırıldı. Enürezis etyolojisi olabilecek faktörler arasında aile öyküsü %75.3'ünde müspet, parazitoz %87.6'sında negatif idi. 20 mikrogram/günlük desmopressin ile tedaviye 8 hafta devam edildikten sonra ortalama 14-16 haftalık takip sonunda %67'sinde tam cevap, %29'unda parsiyelcevap alındı, %4'ünde cevap alınmadı. [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(3): 154-157]

Anahtar Kelimeler: Enürezis nokturna, Desmopressin

Enürezis nokturna mediko-sosyal bir problem olup, bu konu hakkında ilk bilgiler M.Ö. 1550 yılına ait Eber papiruslarından elde edilmiştir (1). Beş yaşındaki çocukların %15-20'sinin enüretik olduğu, bunların her yıl %15'inin nokturnal kontrol kazandığı, adolesan çağda %1-2'sinin enüretik kaldığı bildirilmektedir (2). Düşük sosyo-ekonomik seviyeli ve kalabalık ailelerde ve gelişmekte olan ülkelerde gelişmişlere göre enürezis ve enüretiklerin daha yaygın olduğu iddia edilmiştir (3,4). Bazı araştırmacılar da enürezisin genetik olduğunu, anne ve babası çocukluğunda enüretik olan çocukların %77'sinde enürezise rastlandığını bildirmişlerdir (5). Enürezisin değişik sınıflamaları mevcuttur. Muayene bulgularına göre komplike olanlar ve komplike olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilir. Bir başka sınıflandırma da primer ve sekonder şeklindedir. Primer olanlarda hemen her gece yatak ısladığı halde, sekonder olanlarda 3-6 aya varabilen kuruluk periyodları vardır.

Vazopressin'in sentetik bir analogu olan desmopressin (1-Deamino-8-D-Arginin) 1966'da Zaora

tarafından keşfedilmiştir. Desmopressinin enürezis tedavisindeki etkisi üzerine ilk yayın 1977'de Dimson tarafından yapılmıştır (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne Mart 1991 - Ağustos 1991 arasında enürezis şikayeti ile başvuran 26'sı kız, 39'u erkek 65 çocuk ve erişkin hastaya desmopressin tedavisi uygulandı. Uygulamadan önce enürezise sebep olabilecek faktörler araştırıldı, tüm hastalarda tam idrar tahlili, idrar kültürü-antibiogram, hemogram, gaitada parazit muayenesi, İVP gerçekleştirildi. Etiyolojinin objektif değerlendirilebilmesi için ürodinamik inceleme yapılması gerekmesine rağmen, teknik imkansızlık nedeniyle yapılamamıştır. Hastalara ayrıca nörolojik, kardiovasküler, gastrointestinal sistemik muayeneler yapıldı. Herhangi bir sistemik bozukluğu olan, rinoreli, enürezis sebebi olarak organik bir patoloji düşünülen hiçbir hasta çalışmaya dahil edilmedi. Üriner sistem enfeksiyonu olanlarda enfeksiyonun tedavisinden sonra desmopressin uygulanmasına başlandı.

Boy, kilo ve yaş farkı gözönüne alınmaksızın tüm hastalara 20 mikro gr/gün dozda ve tek doz olarak, gece yatarken uygulanmak üzere desmopressine başlandı. Uygulama hastanın kendisi ya da ebeveyni tarafından tarifimize göre intranasal olarak gerçekleştirildi. Hastalar ve yakınları ile rutin iki haftada bir görüşmeler yapılarak yatak ıslatma sayısındaki değişiklikler, varsa ilaca bağlı anormal reak-

Geliş Tarihi: 2.11.1992

Kabul Tarihi: 7.4.1992

Yazışma Adresi: Mesut ÇETİNKAYA
Meşrutiyet Cad. No: 11/16
Kızılay-ANKARA

slyonlar soruşturuldu. Tedaviye başlandıktan sonraki 2 haftada bir yapılan görüşmede tedaviye müsbet cevap veren hastalarda doz kademeli olarak azaltılarak 2.5 mikro gr/gün'e kadar inildi. Tedaviye aralıksız olarak 8 hafta devam edildi. Daha sonra tedavi kesilerek hasta veya yakını ile görüşmelere 14-16 hafta devam edildi.

Gece ıslatmasının tamamen eşilmesi tam cevap, haftalık ıslatma sayısında belirgin azalma parsiyel cevap olarak kabul edildi.

İlk haftada tedaviye müsbet cevap vermeyen hasatlarda doz artırılarak 50 mikro gr/gün'e kadar çıkıldı.

BULGULAR

Desmopressin tedavisine aldığımız enürezisli 26'sı kız, 39'u erkek toplam 65 çocuk ve erişkinin yaş sınırı 8-24 olup, ortalama yaş 13.2'dir.

8-12 yaş grubunda 25 hasta,

13-15 yaş grubunda 20 hasta,

16 ve yukarı yaş grubunda 20 hasta vardı.

Hastaların aile öyküsü, sosyo-ekonomik seviyesi, uyku ağırlığı, spina bifida, parazitozis, gündüz idrar kaçırma, daha önce tedavi görüp görmedikleri hakkındaki bilgiler Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo'dan da görüldüğü gibi aile öyküsünün %75.3 müsbet oluşu, parazitozun %87.6 menfi oluşu en çok dikkati çeken neticelerdir.

Tablo 2'de yatak ıslatma sayısına göre tedaviye cevap oranı görülmektedir. Tablodan da görüldüğü gibi haftalık ıslatma sayısının tedaviye cevapla bir ilişkisini kurmak güçtür.

Tablo 3'de kız ve erkeklerin tedaviye verdikleri cevap oranları görülmektedir. Bu tabloda kızların tam cevap oranının erkeklerle nazaran daha yüksek oluşu dikkati çekmektedir.

Tablo 1. 65 Enürezisli hakkındaki genel bilgiler

Aile Öyküsü	Müsbet	49 Hasta	% 75.3
	Menli	16 Hasta	% 24.6
Sosyo-ekonomik Seviye	Düşük	38 Hasta	% 58.4
	Orta İyi	27 Hasta	% 41.5
Uyku	Ağır Uykulu	45 Hasta	% 69.2
	Normal Uykulu	20 Hasta	% 30.7
Spina Bifida	Var	31 Hasta	% 47.6
	Yok	34 Hasta	% 52.3
Parazitoz	Var	8 Hasta	% 12.3
	Yok	57 Hasta	% 87.6
Gündüz İdrar Kaçırma	Var	9 Hasta	% 13.8
	Yok	56 Hasta	%86.1
Daha Önce Tedavi	Görmüş	34 Hasta	% 52.3
	Görmemiş	31 Hasta	% 47.6

Tablo 2. 65 enürezisli yatak ıslatma sayısı ile tedaviye verdikleri cevap ilişkisi

Haftalık Islatma Sayısı	Tam Cevap	Parsiyel Cevap	Cevap yok
2-3	5 H (%62)	3 H (%37)	
4-5	9H(%69)	2H(%15)	2H(%15)
6-7	30H(%68)	14H(%31)	

Tablo 3. 65 enürezisli yaş gruplarına göre tedaviye cevapları

Cevap	Kız	Erkek
Tam cevap	20 H (%76)	24H(%61)
Parsiyel cevap	6 H (%23)	13 H (%33)
Cevap yok	—	2 H (%5)

Tablo 4'de yaş gruplarına göre hastaların tedaviye cevapları görülmektedir. Görüldüğü gibi ileri yaştaki enüretikler küçük yaşta çocuklara göre tam cevap oranında üstünlük göstermektedirler.

TARTIŞMA

Enürezis için değişik birçok tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Mesane jimnastiği (7), psikotodapi (8), alarm tedavisi (9), imipramin (10) akapunktur tedavisi (11), hipnoterapi, diet terapi gibi. Başarı oranının düşüklüğü ya da relapsların fazlalığı yeni yöntem ya da ilaçların araştırılmasına gerekçe olmaktadır.

Sentetik bir Anti Diüretik Hormon (ADH) analogu olan desmopressinin etki mekanizması nokturnal idrar miktarını azaltarak olmaktadır. İntranasal, intavenöz, peroral kullanım yolları mevcuttur (12,13). Plazma yarı ömrü 55 dakika olup, vazopressinin ise 5 dakikadan azdır (14). Bu durum desmopressinin biyolojik ve anti-diüretik etkisinin vazopressine göre daha uzun olduğunu göstermektedir.

Desmopressin enürezis dışında diabetes insipidusta, böbrek konsantrasyon testinde, üriner inkontinanstada, faktör VIII eksikliğine bağlı kan hastalıklarında da kullanılmaktadır (13,15).

Ürodinamik çalışmalarda enüretiklerin %3-5'inin unstable mesaneli olduğu, bu sebeple unstable mesanenin enüreziste önemli rolü olmadığı, mesane tam dolduğunda enürezis geliştiği, enüreziste detrusor kontraksiyon süresinin uzun olduğu ve mesane içi basıncın daha yüksek olduğu, enürezisin spesifik bir uyku periyodunda oluşmadığı bildirilmektedir (16). Aynı çalışmada enüretiklerde gündüz ve gece

Tablo 4. 65 enürezislinin yaş gruplarına göre tedaviye cevapları

Cevap	8-12 Yaş	13-15 Yaş	16 Yaş ve Yukarıs
Tam cevap	16H(%64)	13H(%65)	15H(%75)
Parsiyel cevap	8 H (%32)	6 H (%30)	5 H (%25)
Cevap yok	1 H (%4)	1 H (%5)	

Tablo 5. Enürezisli 65 hastada desmopressin ile aldığımız sonucun literatür ile karşılaştırılması

Araştırmacı	Hasla Sayısı	Başlangıç Dozu	Tedavi Süresi	Takip Süresi	Tam Cevap
Miller	55	40 mikrogr	Enaz 18 hafta	8 yıl	%51
Terho	54	20-40 mikrogr	4 hafta	14-16 hafta	% 44
Sukhai	28	20 mikrogr+alarm	4 hafta	6 hafta	%58
Klauber	176	40 mikrogr	4 hafta	14-16 hafta	%42
ANH	65	20 mikrogr	8 hafta	14-16 hafta	%67

ADH seviyesi değişmediği halde, normal çocuklarda gece ADH seviyesinin arttığı bildirilmektedir. Nör-gaard enüretiklerde gece idrar hacminin mesane kapasitesinden fazla oluştuğunu da iddia etmiştir (17,18).

Enürezis tedavisi için desmopressin birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Miller (19), Klauber (20), Terho (21), Sukhia (22)'nin sonuçları ile bizim sonuçlarımızın karşılaştırılması Tablo 5'de görülmektedir.

Bizim çalışma grubumuzdan 20 mikro gr/gün doz ile 2 haftalık tedaviye tam cevap veren hastalarda doz her iki haftada 10, 5, 2.5 mikro gr/gün'e kadar düşürülüp daha sonra kesilmiştir. Relaps başlayan hastalar minimal dozda yeniden tedaviye alınmışlardır, %67'lik tam cevap, tedavinin kesilmesinden sonraki ortalama 14-16 haftalık takip süresinde tam kuruluk gösteren 44 hastayı yansıtmaktadır. 19 hastada (%29) haftalık ıslatma sayısında azalma olmakla beraber henüz tam kuruluk elde edilememiştir. İki hastada (%3) günlük doz 50 mikro gr/gün'e kadar çıktığı halde gece ıslatma sayısında değişiklik olmamıştır. Kısa süreli tedavide desmopressin kesildikten sonra relaps gelişebileceği bazı araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (19).

Sosyo-ekonomik seviye, ailenin tarif ettiği uyku ağırlığı, sinabifida, daha önce tedavi görüp görmeme gibi faktörlere hastalarda hemen hemen eşit oranlarda rastlandığında enürezise etkilerini yorumlamak güçtür. Haftalık ıslatma sayısı 2-3, 4-5, 6-7 olan her 3 grupta da gerek tam cevap gerekse parsiyel-cevap oranları birbirine yakınlık göstermektedir. Bu sebeple haftalık ıslatma sayısı ile tedaviye cevap arasında bir ilişki kurulamamaktadır. Parsiyel cevap oranının erkeklerde tam cevap oranının kızlarda yüksek oluşu her iki gruptaki hasta sayısında farklılık

izah edilebilir. İleri yaştaki enüretiklerin küçük yaşta-kilere göre tam cevap oranının daha yüksek oluşu en çok dikkati çeken sonuçtur. Bu durum Rittig tarafından da bildirilmiştir (23).

Bir hastamızda desmopressine karşı allerjik cilt reaksiyonları gelişmiştir. Bu hastada tedaviye devam edilememiş olup hastanın yatak ıslatmasayısı azalma göstermiştir. Desmopressinin yan etkisi olarak sıvı retansiyonu gelişebileceği, bu sebeple desmopressin almadan 12 saat öncesinden sıvı alımının %50 azaltılması tavsiye edilmektedir (15). Kalp cerrahisi hastalarına hemostatik dozda desmopressin kullanılması sonucu bir grup hastada akud myokard infarktüsü (MI) geliştiği bildirilmiştir (24). Bizim hasta grubumuzda ciddi komplikasyonlara rastlanmamıştır.

Uzun süreli takip sonuçlarını henüz verememize rağmen desmopressinin enürezis tedavisinde erken sonuçları umut vericidir.

The enuretics and the results of desmopressin usage in the enuresis nocturna

65 children with enuresis nocturna were evaluated between the dates March 1991 and August 1991 at Ankara Numune Hospital Department of Urology. Among the etiological factors of enuresis, family history was present in 75.3% of the patients. Parasitologica! examinations were negative in 87.6% of the patients. After 8 weeks, of average daily treatment with 20 microgram desmopressin, the patients were followed - up for 14-16 weeks. While complete and partial responses were obtained in 67% and 29% of the patients respectively, no response was observed in 4% .

[Turk J Med Res 1992, 10(3): 154-157]

Key Words: Enuresis nocturna, Desmopressin

KAYNAKLAR

1. Mikkelsen EJ, Rapoport JL, Enuresis. Pschotherapy sleep stage and drug response, Urol Clin North am 1980;7:361-77.
2. Kelalis PP, King LR, Belman A, eds. Perimutter D. Enuresis. Clinical pediatric Urology, 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1985:1:311-25.

3. Kolvin I, Mckeith RC, Meadow SR, eds Miller FJW, Children who b.wet the bed bladder control and enuresis, London: Heinemann Medical 1973; 73-7.
4. Crawford JD. Introductory comments, Journal of Pediatrics 1989; 114:4:687-90.
5. Bacwin H. The Genetics of Enuresis, in: Kolvin I, Mckeith RC, Meadow SR, eds. Bladder Control and Enuresis, London: Heinmann Medical 1973; 73-7.
6. Dimson SB. Desmopressin as a treatment for Enuresis, Lancet 1977; 1:1260.
7. Stariield B, Mellitis ED. Increase in functional bladder capacity and improvement in enuresis, J Pediatr 1968; 72:843.
8. Schmitt BD. Nocturnal Enuresis: An update on treatment, Pediatr Clin North Am 1982; 29:21-36.
9. Forsythe WI, Reymond A. Enuresis and the electric alarm: A Study of 200 Cases, Br Med J 1970; 1:211.
10. Puri VN. Increased Urinary Antidiuretic H.,şHYormonae Excretion by imipramine, Experimental Clinicalh-Endocrinology 1986; 88:112-4.
11. Yaman LS, Tüzüner F, Göğüs O, Müftüoğlu YZ, Küpeli S, Keçik Y, Şafak M, Aydos K, Bedük Y. Enüreziste Teşhis ve Tedavi Sorunları, Türk Üroloji Dergisi 1990; 16:5-10.
12. Hjalmas K andSillen U. Pharmacological treatment of bed-wetting, Drug Investigation 1990; 2 (5): 17-21.
13. Harris S, Alan. Clinical Experience with Desmopressin: Efficacy and Safety in Central Diabetes Insipudus and Other Conditions, Journal of Pediatrics 1989; 114:4:711-8.
14. Vilhardt H, Lundin S, Falch J. Plasma kinetics of DDAVP in man, Acta Pharmacologica et Toxicologica 1986; 58:379.
15. Vilhardt H. Desmopressin in the treatment of disorders of diuresis and haemostasis, Drug Investigation 1990; 2(5):1-7.
16. Bórgaard JP, Rittig S and Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: An approach to treatment based on pathogenesis, Journal of Pediatrics 1989; 114(4):705-10.
17. Nórsgaard JP. Urodynamics in enuretics, 1. Neurology and Urodynamics 1989; 8:199-211.
18. Nórsgaard JP. Urodynamics in enuretics, 2. Neurology and Urodynamics 1989; 4:213-7.
19. Miller K, Goldberg S, Atkin B. Nocturnal enuresis: Experience with long-term use of intranasally administrated Desmopressin, Journal of Pediatircs 1989; 4:723-6.
20. Klauber GT. Clinical efficacy and safety of desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis, Journal of Pediatrics 1989;4:719-22.
21. Terho P, Kekomaki M. Management of nocturnal enuresis with a vasopressin Analogue J Urol 1984; 131:925.
22. Sukhai RN, Harris AS. Combined Therepy of Enuresis Alarm and Desmopresin in the Tretment of Nocturnal Enuresis, European Journal of Pediatrics 1989; 148:465-6.
23. Rittig S, Knudsen UB, Sórensen S, Djurhuss JC, Nórsgaard JP. Long-term Double-Blind Cross-Over Study of Desmopressin Intranazal Spray in the Management of Nocturnal Enuresis, In Meadow SR (ed.) Desmopressin in Nocturnal Enuresis, Proeeding of an International Symposium 1989 London; 43-54.
24. Manucci PM, Lusher JM. Desmopressin and Trombosis Lancet 1989; 2:675-6.