

PRİMER ENÜREZİS NOKTÜRNADA DESMOPRESSİN KULLANILMASI

Ziya METE*, Doğan ERDEN**, İsmail GÖÇMEN***, Serhan TUNÇAY****, Emin SARAOĞLU*****, Yavuz ÖNAL*****

Anahtar Terimler:Enürezis Noktürna, Desmopressin, DDAVP (1-deamino-8-D arginine vazopressin)
Key Words:Enuresis Nocturna, Desmopressin, DDAVP (1-deamino-8-D arginine vazopressin)

ÖZET

29 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü tek kör bir çalışmayla desmopressin'in primer enürezis noktürnada etkisi araştırıldı. Randomize olarak seçilen, yaşları 6-12 arasında (ortalama 8.17) olan 9'u kız ve 20'si erkek 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsinde doğumdan itibaren noktürnal erürezis mevcuttu. Hastaların hiçbirinde diurnal idrar kaçırma, enkopresis yakınmaları; nörolojik, renal ve ürolojik patolojiler mevcut değildi. 2'si hariç tüm hastalarda ailevi enürezis hikayesi mevcuttu. Bazı hastalarda çalışmaya alınmadan önce su kısıtlaması, gece tuvalete kaldırma, trisiklik antidepressan ve antikolinergik ilaç tedavisi gibi yöntemler kullanılmış ve başarısız olunmuştu. Çalışma, başlangıçta 2 haftalık bir plasebo dönemi, 2 haftalık etkin ilaç kullanılan (40 µgr./gece tek doz) dönem ve sonra sadece takip yapılan 2 haftalık bir izleme döneminden oluşuyordu.

Plasebo döneminde haftalık yatak ıslatma sayısı ortalama 4.9 iken tedavi döneminde bu sayı 1.7'ye düştü. Tedavi sonrası bu sayı 3.3 olarak saptandı. Nüks oranı yüksek olmakla birlikte plasebo dönemi ve tedavi dönemi arası farkın anlamlı (p<0.005) olmasının yanısıra plasebo dönemi ve tedavi sonrası arasındaki farkın anlamlı (p<0.05) olması tek doz desmopressin'in primer enürezis noktürnada etkin, etkisi hızlı başlayan ve uzun süre devam eden etkin bir ilaç olduğu izlenimi uyandırdı.

SUMMARY

In this study, the effect of desmopressin on primary enuresis nocturna was evaluated by a placebo controlled blinded trial on 29 patients. 20 boys and 9 girls, ranging in age from 6 to 15 years were selected in a randomized manner. All patients had enuresis from birth. Neither none of the attendants had history of diurnal enuresis and encopresis nor had any neurologic, renal or urologic

* GATA H.Paşa Eğt.Hst.Çocuk Sağ.ve Hast.Srv.Doç.Dr.

** GATA H.Paşa Eğt.Hst.Üroloji Srv.Doç.Dr.

*** GATA H.Paşa Eğt.Hst.Çocuk Sağ.ve Hast.Srv.Yrd.Doç.Dr.

**** GATA H.Paşa Eğt.Hst.Üroloji Srv.Uzm.Öğr.

***** GATA H.Paşa Eğt.Hst.Çocuk Sağ.ve Hast.Srv.Uzm.Öğr.

***** GATA H.Paşa Eğt.Hst.Üroloji Srv.Prof.Dr.

pathologies. With two exceptions, all of the patients revealed a history of familial enuresis. Some patients had been treated with water deprivation, night waking, tricyclic antidepressants and anticholinergic drugs before therapy which were found to be ineffective. The trial was designed in three periods. At first, two weeks of placebo, then 2 weeks of treatment (40 μ gr/night), and then two weeks of post-treatment follow-up.

The number of bed wettings were 4.9 per week, which was reduced to 1.7 in treatment period. In post-treatment period this number was 3.3. The difference between the placebo period and treatment period was significant ($p<0.05$). Although the relaps rate is high, the difference between the placebo and post-treatment period was also significant ($p<0.05$). This shows us that, once a day dosage desmopressin is an effective drug which has a fast acting and long lasting effect on primary enuresis nocturna.

GİRİŞ

Enüresis, çocuğun sosyal hayatını bir çok yönden etkileyen, kararsızlık duygusuna sebep olabilecek sıkça görülen bir semptomdur. Enüretiklerin % 80'inden fazlası yalnız geceleri altını ıslatmaktadır. Geri kalanların değişik nedenlerden ötürü noktürnal ve diürnal inkontinensleri mevcuttur. Noktürnal enüretiklerin çoğu hiç kuru kalmadıklarından primer enüretik olarak tanımlanır.

Altını ıslatma çocukta yaş'la birlikte spontan olarak azalmaktadır. 5 yaş civarındaki normal çocuklarda % 15 iken, 10 yaş grubunda % 5 ve 15 yaş grubunda % 1 olarak görülmektedir.

Enüresiste uygulanacak tedavileri farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak ayırabiliriz. Bu güne kadar kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleri arasında antikolinerjikler, trisiklik antidepressanlar ve yakın zamanda uygulama alanına giren desmopressin (DDAVP) bulunmaktadır. Sentetik bir antidiüretik hormon analogu olan desmopressin (DDAVP) 1967'de Zaoral ve ark.ları tarafından (1) sentez edilmiş ve enüretiklerde kullanımına dair ilk rapor 1977'de Dimson tarafından yayınlanmıştır (2).

Bizde belirli yaşlardaki primer enüresis noktürnalı bir grup çocukta DDAVP'nin kısa vadedeki etkinliğini ve güvenilirliğini plasebo kontrollü tek bir çalışma ile araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji ve Pediatri kliniklerine Mart 1991-Mart 1992 yılları arasında enüresis yakınması ile başvuran 29 poliklinik hastasında yapıldı. Hasta seçiminde 6 yaşından büyük olması, nörolojik ve ürolojik bilinen bir hastalık anomalinin bulunmaması, 3 yaşından sonra en az 6 ay devam eden haftada en az 2 veya daha fazla sayıda yatak

ıslatma şikayeti olması, üriner infeksiyonun olmaması, gündüz idrar kaçırma şikayetinin olmaması ve primer enüretik olması şartları arandı. Ailevi enürezis öyküsü ve daha önceki tedaviler soruşturuldu.

Kullanılan protokol gereği önce hastaların ağırlık, kan basıncı, tam idrar, idrar kültürü, kanda üre, kreatinin, kan elektrolitleri, serum proteinleri, tam kan sayımları yapıldı. Ağırlık, TA ölçümü, tam idrar ve idrar dansitesi ölçümleri her haftalık vizitte; tam kan ve rutin biokimya tetkikleri her 2 haftalık dönemlerin sonunda tetrar edildi. Her vizitte genel muayene yapılarak, tedavi sırasında ortaya çıkan veya araya giren problemler ve hastanın tedaviye uyumu not edildi. Hastaya plasebo ve etkin ilaç içeren preparatlar çalışmacı tarafından verildi.

Yukarıdaki kriterlere uygun olarak yaşları 6-12 arasında olan (ortalama 8.17) 20'si erkek, 9'u kız 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsinde doğumdan itibaren noktürnal enürezis mevcuttu. Hastaların hiçbirinde diurnal idrar kaçırma, enkopresis yakınması, nörolojik, renal ve ürolojik patoloji mevcut değildi. Tam idrar ve idrar dansite ölçümleri normaldi. Hastalarda alt ve üst üriner sistem enfeksiyonu yoktu. Hastaların 2'si hariç diğerlerinde ailevi enürezis hikayesi mevcuttu. Bazı hastalarda çalışmaya alınmadan önce su kısıtlaması, gece tuvalete kaldırma, trisiklik antidepressan ve antikolinergik ilaç tedavisi gibi yöntemler kullanılmış ve başarısız olunmuştu.

Çalışmaya alınan hastalarda protokole belirtilen ön tetkikler alındıktan sonra çalışma 3 gruba bölündü.

1.Dönem(plasebo dönemi):İlk 2 haftalık dönemde hastalara yalnız plasebo verildi.Hastalara ilaç etkisinin geç başlayabileceği yolunda uyarı yapıldıktan sonra etki görülmesi dahi düzenli kontrollere gelmesi öğütlendi. Hasta ailelerine matbu kontrol formları verilerek bunların nasıl doldurulacağı ve ilacın nasıl kullanılacağı aynı çalışmacı tarafından anlatıldı. Birer haftalık aralarla kontrole çağrılan hastalarda her vizitte genel muayenenin yanısıra tam idrar ve idrar dansitesi ölçümleri, ağırlık ve TA ölçümleri yapıldı.

2.Dönem(tedavi dönemi):Hastalara etkin ilaç içeren preparatlar verilerek birer haftalık dönemlerde aynı kontroller yapıldı. Hastalarda DDAVP, 40 mikrogram/gün gece yatarken tek doz olarak uygulandı.

3.Dönem(tedavi kesilen dönem):2 haftalık tedavi sonrası hastalar hiç bir ilaç verilmeden izlendiler.

Her üç dönemde de yatma vaktine kadar olan sürede sıvı kısıtlaması uygulanmadı ve hastaların gece kaldırılmaması öğütlendi.

Tedavinin değerlendirilmesi:Bu üç dönemde tespit edilen yatak ıslatma sayıları arasındaki farklar T testi kullanılarak değerlendirildi. Plasebo dönemine oranla haftalık gece altını ıslatma sayısında % 50'den fazla azalma kısmi yanıt, hiç

yatak ıslatmama tam yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası izleme döneminde tedavi dönemi yatak ıslatma sayılarına göre % 50'den fazla artış nüks olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 29 hasta protokole uyum sağladı. Bu süre içinde ilaca ait hiç bir yan etki gözlenmedi. Tedaviye yanıt ve nüks oranlarında cinsiyete bağlı anlamlı bir fark saptanmadı. hastaları hiçbirinde plaseboya bağlı iyileşme görülmedi.

29 hastanın 5'inde (% 17.2) tedaviye yanıt alınmadı. 14 hastada (% 48.2) tam yanıt alınırken, 10 hastada (% 34.2) parsiyel iyileşme saptandı. Parsiyel veya tam yanıt alınan 24 hastanın 17'sinde (% 70.8) tedavi sonrası dönemde nüks saptandı. Tam Yanıt alınan grupta nüks oranı % 57.1 iken, parsiyel yanıt alınan grupta nüks oranı % 90 olarak bulundu.

Haftalık ortalama yatak ıslatma sayıları gözönünde tutularak yapılan T testi sonuçlarına göre;

PLASEBO DÖNEMİ	TEDAVİ DÖNEMİ	TEDAVİ SONRASI
ORT ± S.D. 4.98 ± S.D.	ORT ± S.D. 1.71 ± S.D.	ORT ± S.D. 3.20 ± S.D.
T=10.82 P(0.05)	T= -5.54 P(0.05)	
	T=4.87 P(0.05)	

Plasebo ve etkin ilaç kullanılan dönemler arasındaki fark belirgin şekilde anlamlıdır. Plasebo dönemi ve tedavi sonrası izleme dönemleri arasındaki farkların anlamlı bulunması, desmopressin'in kullanılmayan dönemde de etkin olduğunu göstermekte daha uzun sürelerle kullanılmasının klinik iyileşmeyi göstermesi bakımından daha yararlı olacağını işaret etmektedir.

TARTIŞMA

Antidiüretik hormon analogu olan DDAVP antidiüretik aktivitesi çok daha güçlü ve yanlanma ömrü çok daha uzun bir ajandır. Esas olarak intranasal yoldan uygulanır (3). Ajanın enüresis noktürnada etkinliğine dair bir çok çalışma yayınlanmıştır. Fakat çalışılan popülasyonların heterojenitesi

nedeniyle bu araştırmaların sonuçlarını karşılaştırmak güçtür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar; enüretiklerde geceleri normal sirkadyen ADH seviyelerinin düşük olduğunu ve enüresis nedeninin mesane kapasitesini aşan idrar hacimleri olduğu ortaya konmuş ve bu tedaviye daha fizyolojik bir yaklaşım getirmiştir (4,5,6). Antidiüretik hormon uygulamasının temelini bu gözlemler oluşturmaktadır.

İlk çift kör çalışmalarda ajan ile tam kuru kalış oranı % 12-40 olarak bildirilmiştir (7,8). Optimal dozların bulunmasıyla daha sonra bu oran % 70 gibi yüksek düzeylere erişmiştir (9).

Desmopressin, etkinin hemen başlaması ve yan etki oranının yok denecek kadar az olması gibi avantajlara sahip olmakla birlikte relaps oranının çok yüksek olması önemli bir dezavantajdır. İlaç kesildikten sonra nüks oluşma oranları değişkendir. Fakat desmopressinin uzun süre kullanılması ve tedricen doz azaltılarak kesilmesi relaps oranını düşürmektedir (10). İlaç kesildikten sonra kuru kalış oranı Evans'ın raporlarında % 2-31 olarak bildirilmektedir (7,10).

Çalışmamızda % 48.2 oranında tam iyileşme, % 34.2 oranında kısmi iyileşme saptanırken, % 17.2 oranında tedaviye yanıtızlık saptandı. Tedavi kesilmesinden sonra yüksek oranda nüks (% 70.8) görüldü. Çalışmada en etkin doz olarak kabul edilen 40 μ g/gün'lük dozlar kullanıldı (11,12,13). Uzun süreli etki, çalışmanın sınırları dışında kalmakla birlikte, ilaca kısmi ve tam yanıt alınan ve tedavi kesilmesiyle nüks gelişen hastalarda ailelerin kendi istekleriyle ilaca devam etmeleri hızla daha önceki kuru gece sayılarına ulaşmayla sonuçlandı. Fakat ilacın etkisinin uzun sürede takibi bu çalışma protokolünün sınırları dışında kaldığından sonuçlar istatistiki olarak değerlendirilmedi.

Desmopresin etkinliğini diğer farmakolojik yöntemlerle karşılaştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Desmopressin ve imipramin karşılaştırmalı çalışmalarda iki ajan benzer etkinlik düzeyinde bulunmuştur (14). Desmopressin ve enürezis alarmı karşılaştırmayı amaçlayan açık kontrollü çalışmalarda da benzer başarı oranları ortaya konmuştur. Ancak desmopressin'de görülen nüks oranları daha fazladır (15).Diğer tedavilere dirençli olgularda desmopressin ve enürezis alarmlarının kombine kullanılması önerilmiştir (16).

Hastanın yaşının büyük olması, sabah idrar osmolaritesinin yüksek olması ve stabil detrussor fonksiyonu, tedaviye olumlu yanıt alınmasında etkili olarak görülen faktörlerdir. Ancak bu konular hala tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda hastalarda alınan cevap ile yaş, cinsiyet ve enürezisin ciddiyeti gibi faktörler arasında anlamlı ilişki mevcut değildi. Hastalarda genellikle sabah kontrol idrar dansitelerinde bir artış görülmekle birlikte tedaviye yanıtla ilişkili olarak değerlendirilmedi. Yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda hiponatremi ve sıvı retansiyonu araştırılmış ve ajanın bu tür bir yan etkisine rastlanmamıştır. En sık görülen yan etki, nazal rahatsızlık hissidir (% 0-13). Çalışmamızda kan elektrolitleri monitörize edildi ve anlamlı bir değişme gözlenmedi. Olguların

hiçbirinde nazal rahatsızlık hissi yakınması ortaya çıkmadı.

Enüresisde genetik predispozisyonun önemli olduğu bilinmektedir (17-18). Çalışmamızda % 70 oranında ailevi enüresis hikayesi mevcuttu.

Desmopressin çalışmamızda yan etkiye hiç rastlanmamış olmamız, trisiklik antidepressan ve antikolinergiklerde, özellikle aşırı dozlarda görülen ciddi yan etkilere oranla önemli bir avantaj olarak görülmektedir. Desmopressin tedavisinin önde gelen dezavantajları ise rinil formun kullanım zorluğu, tedavi maliyetinin nispeten yüksekliği ve nüks oranının fazlalığıdır.

Sonuç olarak desmopressin enüresis noktürnada optimum dozlarda emniyetle kullanılabilen, etkisi çabuk başlayan fizyolojik bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak bu alanda küratif etkisinin ortaya konabilmesi için daha uzun takip sürelerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Zaoral M, Kolc J, Sorm F: Amino acids and peptides LXX. Synthesis of 1-deamino-8-D amino-butyrine vasopressin, 1-deamino-8-D lysine vasopressin and 1-deamino-8-d-arginine vasopressin. Collection of Czechoslovak Chemical Communications 32:1250-1257, 1967.
- 2- Dimson SB: Desmopressin as a treatment for enuresis. Lancet 1:1260, 1977.
- 3- Harris AS, Hedner P, Vilhardt H: Nasal administration of desmopressin by sprays and drops. Journal of Pharmaceutical Pharmacology 39:932-934, 1987.
- 4- Nørgaard JP, Urodynamics in enuretics. I. Neurology and Urodynamics 8:199-211, 1989a.
- 5- Nørgaard JP, Urodynamics in enuretics. II. Neurology and Urodynamics 8:213-217, 1989b.
- 6- Nørgaard JP, Ritting S: Recent studies of pathophysiology of nocturnal enuresis. In Meadow S.R. (Ed) Desmopressin in nocturnal enuresis: proceedings of an international symposium, pp.11-14, Major Communications Limited, England, 1989.
- 7- Evans JHC: The efficacy of DDAVP in treatment of nocturnal enuresis. In Meadow S.R. (ed) Desmopressin in nocturnal enuresis: proceedings of an international symposium, pp.29-34, Major Communications Limited, England, 1989.
- 8- Klauber GT: Clinical efficacy and safety of desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. Journal of Pediatrics 4:719-722, 1989.
- 9- Ritting S, Knudsen UB, Sørensen S, Djurhuus JC, Nørgaard JP: Long term double blind cross-over study of desmopressin intranasal spray in management of nocturnal enuresis. Proceedings of an international symposium, 00.43-54, London, 1989.
- 10- Miller K, Goldberg S, Atkin B: Nocturnal enuresis: Experience with long-term use of intranasally administered desmopressin. Journal of Pediatrics 4:723-726, 1989.
- 11- Schmitt DB: Efficacy and safety of drugs available for the treatment of nocturnal enuresis: Drug Investigation 2(Suppl.5):9-16, 1990.
- 12- Vilhardt H: Basic pharmacology of desmopressin; Drug Investigation 2(Suppl.5):2-8, 1990.
- 13- Hjalmas K, Sillen U: Pharmacological treatment of bedwetting. Drug Investigation 2 (Suppl.5)17-21, 1990.
- 14- Holt J, Borresen B: Enuresis nocturnal in school children in Bado. A therapeutic trial with a

- vasopressin analog:Desmopressin and imiprane. *Tidsskrift for Norske Laegeforening* 106:651-654, 1986.
- 15- Wille S:Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Archives of Disease in childhood* 61:30-33, 1986.
 - 16- Sukhai RN, Mol J, Harris AS:Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *European Journal of Pediatrics* 148:465-467, 1989.
 - 17- Bakvin H.The genetics of enuresis.In:Kolvin I, MacKeith RC, Meadow SR, eds.Bladder control and enuresis. Spastics International Medical Publications. Lavenham, Suffolk:Lavenham Press LTD, 73-8, 19873.
 - 18- Hallgren B.Enuresis.A clinical and genetic study. *Acta Psychiatr.Neurol.Scand.*;32:Supplb114:1-159, 1957.