

ERİŞKİN ENUREZİS NOKTURNASININ TEDAVİSİNDE İMİPRAMİN VE DESMOPRESSİN'İN ETKİNLİĞİ

THE EFFECTIVENESS OF IMIPRAMINE AND DESMOPRESSIN IN THE TREATMENT OF ADULT NOCTURNAL ENURESIS

DİNÇEL, Ç., KERMAN, S.

ÖZET

Bu çalışmada erişkin enürezis nokturnasının tedavisinde imipramin ile desmopressinin etkinlikleri karşılaştırıldı.

Anamnez, fizik muayene, tam idrar tahlili, direkt üriner sistem grafisi ile organik patolojilerin dışlandığı toplam 43 erkek hastanın 21'ine desmopressin (20 µg/gün), 22'sine imipramin (50 mg/gün) uygulandı. Olgular, tedavinin 1., 2. ve 6. haftası ile tedavinin kesilmesinden 2 hafta sonra kontrol edildi. Desmopressin verilen grup ile imipramin verilen grupların tedavi başarı oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler Yates düzeltilmeli chi-square testi ile yapıldı.

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi kaçırma sıklığı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavinin 1. haftasındaki kontrolde desmopressin alan grupta başarı oranı %71 iken imipramin alan grupta başarı oranı %36 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Diğer kontrollerde ve tedavi kesildikten sonraki kontrolde başarı oranları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak tedavi etkinliğinin erken başlamasının istendiği durumlarda desmopressinin imipramine tercih edilmesi gerektiği kanaatine vardık.

ABSTRACT

In this study, the effectiveness of desmopressin and imipramine in the treatment of enuresis nocturna in adults were compared.

Desmopressin was given to 21 patients (20 µg/day) and imipramine was given to 23 patients (50 mg/day) of total 43 male patients having no any organic pathologies proven by history, physical examination, urine analysis and plain abdominal radiography.

The cases were controlled in the first, second and 6th week of the treatment and two weeks after treatment was stopped. The success rates of the treatments in the desmopressin given group and imipramine given group were compared statistically. Statistical analysis was performed with Yates corrected chi-square test.

Before treatment, wet night frequency of the treatment groups were not statistically different ($p>0.05$). In the first week control of treatment, there were 71% success rate in desmopressin given group and 36 % success rate in imipramine given group. This difference was statistically significant ($p<0.05$). There were no statistical differences among the success rates of other controls and control after treatment was stopped ($p>0.05$).

We concluded that, in the case of early effective treatment is needed, desmopressin should be preferred to imipramine.

ANAHTAR KELİMELER: Enürezis nokturna, imipramin, desmopressin.

KEY WORDS: Enuresis nocturna, imipramine, desmopressin.

Dergiye geliş tarihi: 22.03.1999

Yayına kabul tarihi: 29.06.1999

Gümüşsuyu Askeri Hastanesi Üroloji Kliniği/İSTANBUL

GİRİŞ

"Geceleri veya uyurken istemsiz olarak idrar kaçırma" anlamına gelen enürezis nokturna çocukluk çağıının en sık rastlanan hastalıklarındandır¹. 5 yaşındaki çocuklarda nokturnal enürezis %15-20 oranında iken bu yaştan itibaren her yıl enüretiklerin %15'i tedavi edilmedikleri halde normale dönmektedirler. Bu çocukların %1-2'si 18 yaşında enüretik olarak kalmaktadırlar^{2,3,4}. Erişkinlerde görülen enürezis, ya primer enürezisin sebat etmesi veya yeni bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır.

Enürezis nokturnanın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, nörolojik matürasyonda gecikme, anormal uyku paterni, genetik faktörler, psikopatolojiler, organik üriner sistem hastalıkları ve antidiüretik hormonun sirkadyen ritminde bozulma enürezis nokturnanın etyolojisinde suçlanan faktörlerdir.

Organik bir sebebe dayalı olan komplike enürezis nokturna tedavisinde esas olan organik patolojinin giderilmesidir. Ancak organik bir patoloji saptanamayan, olguların büyük bir çoğunluğunu kapsayan komplike olmayan enürezis nokturnada farklı tedavi metodları bildirilmiştir. Bu tedavilerden klasikleşmiş olanları; davranış tedavisi ile oksibutin ve trisiklik antidepressanlarla yapılan ilaç tedavileridir. Nokturnal enürezisli çocukların bir kısmında antidiüretik hormonunun (ADH) sirkadyen ritminde değişiklik meydana geldiğinin bildirilmesinden sonra ADH analoglarının kullanımı da yaygınlaşmıştır¹. Tedavi seçiminde tedavi modalitelerinin etkinliği yanında hastanın sosyal şartları göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin yaşlılarıyla aynı odada kalan çocuklara alarm tedavisinin uygun bir seçim olmadığı söylenebilir.

Bu çalışmada vatani görevini yapmakta olan ve dolayısıyla kalabalık bir ortamda uyumak durumunda olan erişkinlerde saptadığımız enürezis nokturna tedavisinde imipramin ve desmopressin tedavisini karşılaştırmaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 1998 ile Ocak 1999 tarihleri ara-

sında polikliniğimize gece altına idrar kaçırma şikayeti ile başvuran hastalara anamnez ve fizik muayeneyi takiben tam idrar tahlili, direkt üriner sistem grafisi, üriner sistem ultrasonografisi ve gerekli durumlarda idrar kültür antibiyogramı, açlık kan şekeri ile gaitada parazit tetkikleri yapıldı. Üretra darlığından şüphelenilen bir hastaya retrograd üretrografi ve üroflowmetri, bōbrek taşı tespit edilen bir hastaya da intravenöz pyelografi yapıldı. Sekonder enürezis tarif eden iki hastaya da ilave olarak sistometri ve üroflowmetriyi kapsayan ürodinamik çalışma yapıldı. Organik patoloji saptanmayan yaşları 19-21 arasında değişen toplam 43 hasta randomize olarak iki çalışma grubuna ayrıldı. 21 kişiden oluşan ilk gruba akşamları yatmadan 1 saat önce 20 mikrogram desmopressin nasal sprej 6 hafta boyunca uygulandı. Hastalar nasal spreji alırken nezle-grip gibi etkinliği engelleyen patolojilerin olmasına dikkat edildi. 22 kişiden oluşan diğer gruba da günde 50 mg imipramin, akşamları yatmadan 1 saat önce 6 hafta boyunca uygulandı. Hastalar 1., 2., 6. ve 8. haftalarda kontrol edildi.

Hastalar tedaviden önce " idrarlarını kaçır-dıkları gece/ hafta" oranına göre üç gruba ayrıldılar. Bu gruplar; 1(1-2 ıslak gece/hafta), 2(3-4 ıslak gece /hafta) ve 3(5-7 ıslak gece/hafta) şeklinde idi. Hastaların yapılan kontrollerinde tedaviye rağmen aynı grupta kalmaları veya bir alt gruba geçmeleri başarısızlık, bir gruptan diğer bir üst gruba geçmeleri kısmi başarı, idrar kaçırmalarının tamamen düzelmesi ise tam başarı olarak değerlendirildi. Kontroller sırasında kısmi ve tam başarılı olgular başarı başlığı altında başarısızlık oranları ile karşılaştırıldı. Grupların tedavi öncesi dağılımlarının mukayeseleri ve tedavi sırasında ve sonrasında başarı oranlarının karşılaştırmaları. Yates düzeltmeli chi-square testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Hastaların tümü erkek olup yaşları 19-21 yıl arasında değişmekte idi. Enürezis nokturna şikayeti ile polikliniğimize başvuran cinsiyet ve yaş itibarıyla homojen bir yapı arzeden bu hastaların 2 'sinde organik patoloji saptandı (%4.4). İki hastada enürezis nokturnanın sonradan başladığı

saptandı (%4.6). Bu iki hastaya yapılan ürodinamik çalışmada kayda değer bir patoloji saptanmadı. Hastaların tedavi öncesinde "idrar kaçır-dıkları gece / hafta" oranına göre yapılan gruplandırma dağılımlarında İmipramin grubu ile desmopressin grubu arasında istatistiksel bir farklılık yok idi ($p>0.05$). Her iki tedavi grubunun kontrollerdeki başarı oranları hesaplanıp birbirleriyle karşılaştırıldığında: Desmopressin grubunun 1. haftadaki kontrolde istatistiksel olarak imipramin grubundan daha başarılı olduğu saptandı ($p<0.05$).

İmipramin grubunda 2. ve 6. haftalarda başarı oranlarında artma kaydedildiği ve desmopressin grubu ile istatistiksel olarak farklılığın kalmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 1).

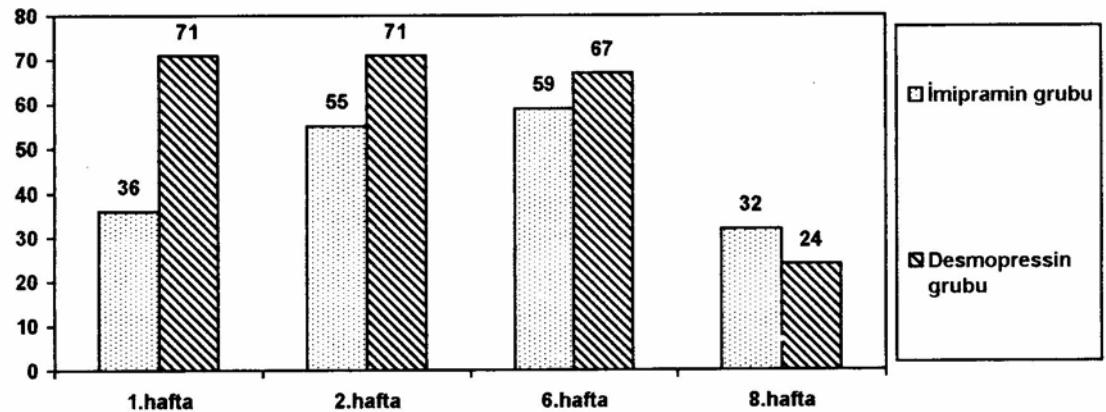
Tablo1a,b,c: Tedavi sırasındaki kontrollerde elde edilen başarı oranlarının karşılaştırılması.

1.hafta	Başarı	Başarısızlık
İmipramin	8	14
Desmopressin	15	6

1a. İlk hafta kontrolünde saptanan başarı oranları $\chi^2=3.99$, $p<0.05$

2.hafta	Başarı	Başarısızlık
İmipramin	12	10
Desmopressin	15	6

1b. İkinci hafta kontrolündeki başarı oranları. $\chi^2=0.69$, $p=0.40$



6.hafta	Başarı	Başarısızlık
İmipramin	13	9
Desmopressin	14	7

1c. Altıncı hafta kontrolündeki başarı oranları. $\chi^2=0.04$, $p=0.842$

8.hafta	Başarı	Başarısızlık
İmipramin	7	15
Desmopressin	5	16

Tablo2. Tedavi bitiminden 2 hafta sonraki kontrolde elde edilen başarı oranlarının karşılaştırılması

Tedavi kesildikten 2 hafta sonra yapılan kontrolde imipramin grubunda nüks oranı %46 iken, yani fayda gören 13 hastanın 6'sında relaps saptanırken, desmopressin grubunda ise bu oran %67 (10/15 hasta) olarak tespit edilmiştir. Ancak tedavi kesildikten sonra sebat eden başarı oranları itibarıyla imipramin ile desmopressin grubu arasında istatistiki anlamda farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 2) (Şekil 1). İmipramin alan 2 kişide ağzı kuruluşu, 1 kişide de hafif bulantı saptandı. Desmopressin alan olguların hiçbirinde yan etkiye rastlanmadı.

Şekil 1. Olguların yapılan kontrollerde saptanan başarı yüzdeleri:

TARTIŞMA

Enürezis nokturnanın etyopatolojisinde organik faktörlerin rolünün %1-10 arasında değiştiği bildirilmiştir^{5,6}. Bu çalışmada oran %4.4 olarak saptandı. Ancak bizim çalışmamızın kapsamındaki hastalar yetişkin olup hepsi erkek hastalar idi. Organik patolojilerin bu yaşa kadar daha büyük sorunlara yol açma ve/veya daha erken tespit edilme ihtimali, tespit ettiğimiz oranın düşüklüğünü açıklayabilir. Keza bizim çalışmamızdaki olgulardan 2'si (%4.6) sekonder nokturnal enürezis tarif ediyor idi. Bu oran da başka çalışmalarda %20 civarında olduğu bildirilmiştir⁵. Bu oranın düşük oluşu da organik patolojilerin az oluşunu açıklamaktadır.

Erişkinlerde görülen persistan primer enüreziste yapılan ürodinamik çalışmalarda %70 'lere varan inhibisyonuz kontraksiyonların tespit edilebildiği bildirilmiştir⁷. Ancak bu durumun genellikle nörolojik bir bozukluktan kaynaklanmadığından ve çoğu kez kliniğe yansımadığından çalışmamızda sadece sekonder enürezisi olan iki hastada ürodinamik çalışma yaptık.

Etyolojide organik patoloji saptanmayan komplike olmayan enürezis nokturnanın tedavisinde klasik bir ilaç tedavi algoritmi yoktur. Ancak kullanılan ilaçların başında trisiklik antidepressanlar gelmektedir. Başta imipramin olmak üzere trisiklik antidepressanların etki mekanizmaları tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, uyku paterninde değişiklik, antikolinergik-antispasmodik etki ve antidepressan etkiler yoluyla etkilendiği kabul edilmektedir¹. Son zamanlarda trisiklik antidepressanların idrar ADH seviyesini artırdığı bildirilmiştir⁸. Nokturnal enürezisteki etki mekanizması çok net olarak bilinmeyen imipramin ile yapılan çalışmalarda 0.9-1.5 mg/kg/gün'lük dozlarla başlangıçta %50'ler civarında başarılı sonuçlar alındığı, ancak bu başarı oranının tedavi kesildikten sonra %25'ler civarına düştüğü bildirilmiştir⁹. Çalışmamızda da 50 mg/gün imipramin ile aldığımız maksimum tam başarı oranı %23 kısmi başarı oranı ise %36 (toplam %59) olarak saptandı. Tedavi kesildikten sonra bu oranlar sırasıyla %5 ve %27 (toplam %32) idi. Yani tedaviye yanıt veren olguların %46'sı tedavi kesildikten sonra nüks etmiştir.

Diğer bir tespitimiz tam başarı sağladığımız 8 hastanın 2'si (%25) nüks ederken kısmi başarı sağladığımız 5 hastanın 4'ü (%80) nüks etmiştir.

Desmopressin asetat(DDAVP), 1990 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylandıktan sonra enürezis nokturna tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu ilaç özellikle gece ADH salınımı az olan enüretik çocuklarda diürezi azaltarak idrar kaçırmayı engellediği kabul edilmektedir¹⁰. Moffat ve ark. desmopressin ile %10-91 arasında değişen, başarı oranları bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada tam kuru kalma oranı %10 ila %40 arasında değişmektedir. Keza kısa süreli tedavi sonrası ilacın kesilmesinden sonra relaps oranı yüksek olduğunu bildirilmişlerdir¹¹. Wille ve ark. desmopressin tedavisine yanıt veren 17 hastanın 10'unda tedavi kesildikten sonra relaps saptadıklarını bildirmişlerdir¹². Uygur ve ark. 6 ay boyunca desmopressin ile tedavi ettikleri çocuklarda tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğunu ve tedavi kesildikten sonra hastaların %38'inin kontinan halde kaldıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da tedaviye cevap verenlerin %50'sinde relaps tespit edilmiştir¹³. Çalışmamızda desmopressin ile aldığımız maksimum tam ve kısmi başarı oranları sırasıyla %43 ile %29 (toplam %72) idi. Maksimum başarı ilk tedavi haftasından itibaren sağlanmış ve dolayısıyla ilk hafta imipramin grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha başarılı sonuçlar alınmıştır. İlaç kesiminden iki hafta sonra yapılan kontolde tam ve kısmi başarı oranları sırasıyla %14 ve %9 şeklinde idi. Görüldüğü gibi tedavi süresince alınan başarı tedavi sonrasında hızla azalmış tedaviye cevap veren hastaların %67'si nüks etmiştir.

İmipramin ve desmopressinin birlikte kullanılıp karşılaştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Monda ve arkadaşları gözlem, desmopressin, imipramin ve alarm tedavisi uygulayarak izledikleri hastalarda 6.aydaki kontolde, kontinan hale gelme oranı imipramin alanlarda %36, desmopressin alanlarda %68 olarak saptamışlardır. Bu oranları 1. yılın sonunda imipramin için %16, desmopressin için %10 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir¹⁴.

İmipramin ve desmopressin grubundan elde

ettiğimiz veriler ilk bakışta farklı gibi görünse de aslında literatür verileri ile uyumludur. Zira maalesef tedavi modalitelerinin değerlendirilmesinde bir standardizasyon yoktur. Örneğin bir çalışmada haftada 3 gecedan fazla ıslaklık tedaviye yanıtı olarak değerlendirilirken¹³ bir diğer çalışmada cevapsızlık %100 kuru kalmamak olarak değerlendirilmektedir¹⁵. Keza çoğu çalışmada tedaviye alınan hastaların tedavi öncesi idrar kaçırma sıklıkları ve bu sıklıkların gruplara göre dağılımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Dolayısıyla çalışmaların karşılaştırılmasında ciddi güçlükler vardır. Biz çalışmamızda tedavi öncesi hastaların dağılımlarının eş düzenli olmasını sağladık. Tedaviye olan yanıtları tam ve kısmi başarı olarak sınıflandırarak alınan yanıtların daha detaylı olarak sunulmasını sağladık. İstatistiksel karşılaştırmada ise kısmi ve tam başarıyı bir arada değerlendirdik.

Çalışmamızda iki tedavi modalitesi karşılaştırıldığında desmopressinin ilk hafta yani, tedavinin başladığı günden itibaren alınan başarı oranı imipramin ile karşılaştırıldığında daha yüksek idi. Bu oran tedavi süresinin artmasıyla istatistiksel olarak anlamsız hale gelmiştir. Buna karşın imipramin grubunda tedavi kesildikten sonraki başarı oranı daha fazla olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki tedavi şeklinde de hastalarda ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki saptanmadı.

SONUÇ

Askerlik, yatılı okul gibi birden çok kişinin yatarken aynı odayı paylaşması gereken durumlarda enürezis nokturnal hastaların tedavisinde tedavi yönteminin hızla etki etmesi ve odadaki diğer şahısları rahatsız etmemesi (alarm tedavisi gibi) istenir. Desmopressinin bu gibi durumlarda imipramine tercih edilebileceği kanaatindeyiz. Ancak uzun vadeli klasik tedavide tedavi etkinliği ve nüks oranları açısından desmopressinin imipraminden farklı olmadığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- Rushton H.G: Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation, and currently available treatment options. *J pediatr*.114: 691-696, 1989
- 2- DeJonge D.A.:Epidemiology of enuresis: A survey of the literature. In Kolvin I., MacKeith R.C., Meadow S.R(eds): *Bladder Control and Enuresis*.39-47, 1973
- 3- Forsythe W.I., Redmond A.: Enuresis and the electric alarm: A study of 200 cases *Br Med J*. 1:211-214,1970
- 4- Miller F.J.W., Knox E.G., Brandon S.: Children who wet the bed.In Kolvin I., MacKeith R.C., Meadow S.R (eds): *Bladder Control and Enuresis*.47-52,1973
- 5- Koff, SA:Enuresis: In, Wals P.C., Gittes R. F., Perlmutter A.D., StameyT.A. (eds) *Campbell's Urology* Vol.2.,1621-1633,1992
- 6- McKendry J.B.J. and Steward D.A: Enuresis *Pediatric*. Clin North Am. 21:1019-25, 1974
- 7- Torrens M.J.,Collins C.D.:The urodynamic assessment of adult enuresis. *Br J Urol*. 47:433-437, 1975
- 8- Puri V.N.: Increased urinary antidiuretic hormone excretion by imipramine. *Exp Clin Endocrinol*. 88: 112-117,1986
- 9- Blackwell B., Currah J.: The psychopharmacology of nocturnal enuresis. In Kolvin I, MacKeith R.C., Meadow S.R(eds): *Bladder control and enuresis*, 231-257, 1973
- 10- Norgaard J.P.: Urodynamics in enuretics I. Reservoir function. *Neurourology and urodynamics* 8: 119-124, 1989
- 11- Moffat M.E.K., Harlos S., Kirshen A.J. et al: Desmopressin acetate and nocturnal enuresis: How much do we know? *Pediatrics* 92:420-25,1993
- 12- Wille S.: Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 62:30-36, 1986
- 13- Uygur M.C., Özgü I.H., Özen H. Et al: Long-term treatment of nocturnal enuresis with desmopressin intranasal spray. *Clin Pediatrics* 36:455-460,1997
- 14- Monda J.M., Husmann D.A.: Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bedwetting alarm systems *J Urol*. 154:745-8,1995
- 15- Djurhuus J.C.:Results from a double-blind crossover study on the long-term treatment of enuresis with des-mopressin. *Urodynamic*. 3:39-42,1993