

Enurezis Nokturnanın İntranasal Desmopressin İle Tedavisi*

Dr. Esmehan Öztürk (1), Dr. Sabire Yıldırım (2), Dr. Nejat Önal (2),
Doç. Dr. Osman Tanık (3), Prof. Dr. Sırrı Bektaş (4)

ÖZET

Kasım 1990 - Temmuz 1992 tarihleri arasında SSK Eyup Hastanesine Enurezis Nocturna nedeniyle başvuran 29 olguda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapıp değerlendirildikten sonra intranasal desmopressin (DDAVP) verildi. 2 olgu hariç doz 20 mg dan başlanıp, giderek azaltılarak onbir haftaya tamamlandı. Özellikle her gece yatağını ıslatanlar alındı. Olguların 17'si kız, 12'si erkekti. Yaşları 6-13 arasında değişmekteydi. Olguların ikisinde başlangıçta 20 mg cevap vermediği için, önce 30 mg'a daha sonra 40 mg'a çıkıldı. Hiç cevap alınmadığı için ikinci hafta sonunda kesildi. Diğer 27 olguda ise tedavi haftalar içinde azaltılarak onbir haftaya tamamlandı. Olguların hiçbirine sıvı kısıtlaması yapılmadı. Ebeveynlere her gece için kayıt tutmaları önerildi, her hafta sonunda sonuçlar değerlendirildi. Bu süre sonunda olguların %24.08'i (7 olgu) kuru kaldı. % 61.92'sinde ise (18 olgu) yatağını ıslatma sayısı haftada bir veya ikiye indi ve yaklaşık bir yıllık izlenimde aynı şekilde devam etti. % 13.76 olguda ise (4 olgu) tedaviye yanıt alınmadı.

Anahtar Kelimeler : Enurezis nokturna, Desmopressin.

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında 5 yaşın üzerinde gece yatak ıslatmasının devam etmesi ENUREZİS NOCTURNA olarak tanımlanır. Yaş ilerlemesine rağmen gece yatak ıslatmanın devam etmesi PRIMER ENUREZİS, idrar kontrolü sağlandıktan sonra, 6 ay veya daha uzun bir süre idrar kaçırmalarının devam etmesi SEKONDER ENUREZİS olarak tanımlanır.

Primer nokturnal enurezide (PE) pisokososyal faktörlerin çok az rol oynadığı, biyolojik nedenlerin ön pla-

* XXXVI Millî Pediatri kongresi'nde (1992-Antalya) tebliğ olarak sunulmuştur.

- (1) SSK Eyup Hastanesi Çocuk Hast. Uzmanı,
- (2) SSK Okmeydanı Hastanesi Nöroloji Kliniği Uzmanı
- (3) SSK Okmeydanı Hastanesi Nöroloji Kliniği Şefi,
- (4) International Hospital Çocuk Hastalıkları Kl. Şefi.

SUMMARY

Treatment of enuresis nocturna with Desmopressin.

29 patients with enuresis nocturna who were admitted to Eyup SSK Hospital between November 1990 and July 1992, were given intranasal desmopressin after evaluating the medical history, physical examination and laboratory findings.

Especially the patients who wet their beds every night were included in the study. Except for 2 cases, the initial dose was 20 µg/day and the dose was tapered and discontinued in 11 weeks. 17 of the patients were girls, 12 of the patients were boys. Their ages were between 6-13 years. In two patients the initial dose of 20 µg/day was not effective and the dose was increased first to 30 µg/day and then to 40 µg/day. In these patients, no response was achieved and the drug was discontinued at the end of two weeks, the other 27 patients received the drug for 11 weeks with gradually decreased doses. No fluid restriction was necessary for the patients. The parents were told to keep the records every night. The results were evaluated at the end of every week. At the end of 11 weeks, 24, 08%, of the patients. (7 patients) were completely dry, in 18 patients. (61,52%), the incidence of bed-wetting was reduced to once or twice a week. In the one year follow-up, of these patients the incidence of bed-wetting was similar. In 4 patients (13,76%), there was no response to the therapy.

Key Words: Enuresis nocturna, Desmopressin

da olduğu, genetik ve herediter komponentlerin önemli olduğu ve aile öyküsü arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (1) Çocukluk çağında gece yatak ıslatma oranı 4 yaşta %30, 6 yaşta %10, 12 yaşta %3, 20 yaşta %1'dir. Tedavi edilmemişlerde spontan iyileşme oranı yılda %15 olarak değerlendirilmektedir. (2)

Enuretik çocuklarda alarm sistemi ve ilaçla tedavi yöntemleri eskiden beri kullanılmaktadır. İmipraminin yan etkisi ve toksitesinden dolayı kullanım alanı sınırlıdır. İnsan vücudunda Arginin Vasopressin'in (AVP) diürenal ritmi genellikle sabittir. Ancak Enuretik çocuklarda, AVP de gece bariz bir azalma gözlenmektedir (3). AVP'nin sentetik bir analogu olan DDAVP (1 deamino 8 D Arginin Vasopressin) 1977 yılından beri kullanılmaya başlanmıştır (4,5).

Bu nedenle SSK Eyup Hastanesi Çocuk Polikliniği'ne başvuran 29 olguya intranasal Desmopressin tedavisi uygulandı. Ülkemiz koşullarında uygulama olasılığı ve tedavi sonuçları tartışıldı.

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışma Kasım 1990 tarihinden itibaren SSK Eyüp Hastanesi Çocuk polikliniğine enurezis nokturna şikayeti ile başvuran 29 olguda başlatıldı. Olguların başvurularında yaşları, cinsiyetleri, aile öyküsü, fizik ve nörolojik muayene, tansiyon ölçümü daha önceden tedavi görüp görmediği, primer veya sekonder enurezis olduğu kaydedildi. Tüm olgulara tam idrar, dansite, idrar kültürü, tam kan sayımı, ure, kreatinin, açlık kan şekeri, İVP ve EEG tetkikleri yaptırıldı. Sonuçlar değerlendirildikten sonra Desmopressin başlandı. Hiç bir hastaya sıvı kısıtlaması uygulanmadı. Ebeveynler ile görüşülerek, günlük kayıt tutmaları ve her hafta sonunda sonuçları getirmeleri tavsiye edildi.

29 olgunun en büyüğü 13, en küçüğü 6, yaş ortalaması 9.16 olarak bulundu. 12 si erkek (%41.28), 17 si kız (%58.48) di. 10 tanesinde (%34.48) enurezis nokturnaya karın ağrısı eşlik ediyordu. Olguların %48.27 sinde ailede bir veya iki bireyde enurezis nokturna öyküsü pozitif. (anne, baba, dayı, hala, teyze). 1 olguda (%3.44) annede diabetes insipidus, 1 olguda (3.44) kardeşinde sağ böbrekte pelvis duplikasyonu, 2 olguda ise (6.88) babada böbrek taşı öyküsü pozitif idi. Olguların %75.68 inde (22 olgu) primer, %24.08 inde (7 olguda) sekonder olarak enurezis vardı. 5 olgu ise önceden imipramin kullanılmış ve düzelmemiş idi.

Olguların %55.04'ü (16 olgu) ağırlık olarak 25. percentilin altında, % 58.48 si (17 olgu) boy 25. percentilin altında idi.

AĞIRLIK

25. Percentile altı	25-75. percentile arası	75. percentile üstü
16 olgu (% 55.04)	11 olgu (% 37.93)	2 olgu (% 6.88)

BOY

25. Percentile altı	25-75. percentile arası	75. percentile üstü
17 olgu (% 58.48)	7 olgu (% 24.8)	5 olgu (% 17.2)

Tansiyon arteriyal tüm olgularda normal sınırlarda idi. (Diastolik basınç 80 mm/Hg altında). Açlık kan şekeri 72-103 mg/dl arasında değişiyordu. BUN 7-16 mg/dl ortalama 11.3 mg/dl, kreatinin 0.1-1.06 mg/dl ortalama 0.38 mg/dl olarak saptandı. İdrar dansitesi 1003-1025 arasında idi. Dansitenin düşük olduğu olgularda, gece sıvı kısıtlamasını takiben sabah idrarında tekra dansite ölçümü yapıldığı ve dansite 1015'in üzerinde bulundu. Gaitada parazit saptanmadı. Biri kız, biri erkek iki olgunun idrar kültürlerinde

Protus üredi. Antibiyotik tedavisinden sonra tekrarlanan idrar kültürlerinde üreme olmadı. Bu iki olguda enurezis devam etti. Olguların hepsine intravenöz piyelografi çekildi. %24.08 olguda (7) spina bifida tespit edildi. %10.32 olguda (3) aşağıda belirtilen böbrek patolojileri saptandı.

1 olguda solda çift böbrek

1 olguda sol böbrek çarpaz ektopi rotasyon anomalisi

1 olguda sol böbrek hipoplazik, sağ böbrek normal

Bütün olgulara EEG çekti. 7 olguda (%24.08) EEG de patoloji saptandı. Bunların 71.42 sinde (5 olgu) yaygın dezorganizasyon, %28.57 sinde (2 olgu) slow-wave hipersenkronizasyona eğilim saptandı.

E E G BULGULARI

5 Olgu (%71.42) Yaygın dezorganizasyon

2 Olgu (%28.57) Slow-wave hipersenkronizasyona eğilim

İVP de patoloji saptanan olgular, üroloji bölümü ile konsülte edildi.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildikten sonra, olgulara 20 µg Desmopressin (Minirin intranasal solution. Ferring Pharmaceuticals, Malmö Sweden) kalibre edilmiş nasal katater ile akşamları yatmadan önce bir kez verildi. Hiç cevap vermeyen 2 olguda ise, 30 mg, daha sonra 40 mg'a çıkıldı. Cevap alınmaması üzerine tedavi kesildi.

DOZ ŞEMASI

20 mg	1 hafta
15 mg	10 gün
10 mg	2 hafta
5 mg	3 hafta
2.5 mg	4 hafta

Diğer olgularda ise doz göreceli olarak azaltılarak iki haftaya tamamlandı. 2 olgu ise ilaç kullanırken azalttı. Ancak ilaç bırakıldıktan sonra aynı şekilde yatak ıslatması devam etti. 18 Olgu (%61.92) tedavi sonrası yatak ıslatma sayısı haftada bir veya ikiye indi. 7 olgu ise (%24.08) tedavi sonrası tamamen kuru kaldı.

YATAK ISLATMA SAYISI

	T	Düzelme	Azalma	Başarısız
Sekonder Nokturnal Enurezis	7	2	5	-
Primer Nokturnal Enurezis	22	5	13	4
TOPLAM	29	7	1	4

Yan etki olarak, bir olguda ilaç alındıktan sonra dudak çevresinde hafif morarma ve baş ağrısı gözlemlendi. Bu olguda ilaç iki gün için kesildi. İki sonra ilaca tekrar başlanan çocukta herhangi bir patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Arginin- Vasopressin diürenal ritmi günlük olarak sabit seviyelerdedir. Gece enuretiklerde AVP nin düşük olduğu, gec idrar volümünün arttığı, gece idrar osmolaritesinin düşük olduğu, mesane kapasitesini asıldığı zaman ise enurezis meydana geldiği gösterilmiştir. (3)

Enuretik çocuklarda, şimdiye kadar çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmış ve uygulanmaktadır. Bunlar mesane egzersizi, alarm sistemi (6,7), imipramin (2) ve amatriptiylin (Tryptizol) ve psikoterapidir (8). 1977 yılından beri DDAVP ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Ayrıca Desmopressin ile bunların karşılaştırılmalı çalışmaları yapılmıştır (9-17). Nargoard ve arkadaşları 8-45 yaşları arasında 34 olguda 12 hafta süreyle Desmopressin uygulamışlar ve %70 olguda (24 olgu) tam iyileşme saptamışlardır. (16 olgu 20 µg/gün, 3 olgu 30 µg/gün, 5 olgu 40 µg/gün). 4 olgu ise biraz düzelmiş, 6 olgu ise 40 µg/gün doza dahi cevap vermemiştir (9).

Diğer bir çalışmada ise Tuvemo 20µg/gün intranasal Desmopressin ile 18 olgunun 8'inde başarı sağlamıştır (5).

Başka bir çalışmada Dimson dirençli enureziste idrar osmolaritesini tayin ederek bir olgularda DDAVP uygulamış, olguların %41 inde (7 olgu) tam olarak düzelme sağlamıştır (11).

Hollanda'da yapılan diğer bir çalışmada, 20 µg Desmopressin ile olguların %61'inde (20 olgu) tam başarı, %12 sinde (4 olgu) orta derecede başarı, %27 sinde (9 olgu) ise başarısız olarak bulmuştur. Ortalama 10 ay süreli takip etmiş, ilaç kullanırken geçici baş ağrısı ve rinit haricinde komplikasyona rastlamamıştır (12).

Yine oral olarak ve intranasal olarak verilen Desmopressin arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (13).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise, oxybutinin ve desmopressin kombinasyonu ile daha iyi sonuçlar alındığı vurgulanmakta, etki mekanizmasını desmopressin ile idrar atılımını azalttığı, oxybutinin ise mesane kapasitesini arttırdığı şeklinde açıklanmaktadır (15).

Bizim çalışmamızda ise %24.08 inde (7 olgu) tam başarı, %61.92 sinde (18 olgu) ise yatağını ıslatma sayısı haftada bir veya ikiye inerek kısmi başarı sağlanmıştır. %13.76 (4 olgu) da ise uygulanan tedavi başarısız kalmıştır.

Sonuç olarak, günde 20 mg desmopressin ile enurezis tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Yan etkisi az olması nedeniyle tercih edilebilir. Ancak pahalı bir ilaç olduğu için, ülkemiz koşullarında ekonomik bir tedavi sayılmayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- **Ferfusson C.** Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control. An 13 year longitudinal study New Zeland Pediatrics 1986; 78;(5) 884-890.
- 2- **Sören W.** Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturia enuresis Archives of Diseases in Childhood 1986; 61: 30-33.
- 3- **Ritting S.** Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. Lancet 1977; 1: 1260.
- 5- **Tuvema S.** DDAVP in childhood nocturnal enuresis. Acta Pediatr Scand 1978;67: 753-755.
- 6- **Close GC.** Nocturnal enuresis and the buzzer alarm: Role of the general practitioner Department of child Health 1980; Aug: 483-4.
- 7- **Nrgoard JR.** Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. The Journal of Urology 1989; 141: 1156-1159.
- 8- **Michael EK.** Nocturnal enuresis psychologic implications of treatment and non treatment. The Journal of Pediatrics 1989; 114: 697-704.
- 9- **Ritting S, Knudsen B, Srensen S. etal.** Long-term double-blind cross-over study of desmopressin intranasally spray in the management of nocturnal enuresis. Proceeding International Symposium 1988; London, 1988: 43-55.
- 10- **Gil Ruhston H.** Nocturnal enuresis epidemiology evaluation and currently available treatment options. The Journal of Pediatrics 1989; 4: 691-696.
- 11- **Dimson SB.** DDAVP and urine osmolarity in refractory enuresis. Archives of Disease in Childhood 1986; 61: 1104-1107.
- 12- **Delaere KTJ.** Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in young adults. Neurology and Urodynamics 1987; 6: 292.
- 13- **Fjellestad P.** Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. Archives of Disease in Childhood 1987; 62: 67-677.
- 14- **Terho P.** Management of nocturnal enuresis with a vasopressin analogue. The Journal of Urology 1984; 131: 925-927.
- 15- **Miller K, Goldberg S, Athin B.** Nocturnal enuresis. Experience with long-term use of intranasally administered Desmopressin. Proceeding International Symposium London, 1988: 56-62.
- 16- **Ernest MR.** Desmopressin response of enuretic children. Am J Dis Child 1983; 137: 962-963.
- 17- **Perkin J.** Poisoning as a complication of enuresis. Child Neurology 1972; 14:727.
- 18- **Lekili M.** Nocturnal enuresis tedavisi yaklaşımları. Turkish Journal of Urology 1992; 18: (1) 10-12.
- 19- **Horasanlı K.** Primer enuresis nokturna tedavisinde Desmopressin ve İmipramin karşılaştırılması. Turkish Journal of Urology 199; 18: (1) 5-9.