

ENÜRESİS NOKTURNADA İMİPRAMİN VE DESMOPRESSİN (DDAVP) TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: ÜRODİNAMİK YORUMLAMA

A COMPARISON OF IMIPRAMINE AND DESMOPRESSIN (DDAVP) THERAPIES IN ENURESIS NOCTURNA: URODYNAMIC EVALUATION

CANBAZOĞLU, N., KAZADO, M., MUTLU, N., CAŞKURLU, T.

Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Enuresis nokturna nedeniyle kliniğimize 1989-1991 yılları arasında başvuran 50 olguya değişik tedavi yöntemleri uygulanmıştır. 28 olguya Desmopressin (20ug/gün), 14 olguya İmipramin (25-50mg/gün) verilirken 7 hastanın mevcut üreter sistem enfeksiyonu ve parazitozu tedavi edilmiş; bir olguda ise tetkikler devam ederken spontan şifa oluşmuştur. 3 aylık tedavi ve takip periyodunun ardından elde edilen klinik ve ürodinamik bulgular yorumlanmıştır. Desmopressin ve imipramin tedavilerinin sistometri üzerine olan etkilerini değerlendirmek için tedaviden önce tedaviden 1 ay sonra ürodinamik tetkikler yinelenmiştir. DDAVP ile kullanım sırasındaki başarı % 80 iken bir ay sonraki kontrolde şifa % 28.6 olarak saptanmıştır. İmipraminde ise kullanılırken etki % 63.5 olup tedavi bırakıldıktan sonraki birinci ayda şifa % 21.4 olarak gerçekleşmiştir.

SUMMARY

50 patients with nocturnal enuresis were treated by different treatment modalities between 1989-1991 in our urology department. 28 cases were treated b DDAVP (desmopressin) (20ug/d), 14 by imipramine (25-50mg/d) and 7 by antibacterial or antiparasiter therapy. 1 case had spontaneous cure when he completed the routine tests. Following a treatment period of 3 months we discussed clinic and urodynamic findings. Attempts have been made to evaluate the effectiveness of the imipramine and DDAVP while being administered and one month after administration. It

was realised that the rate of dryness was 80 % with DDAVP, whereas 28.6 % in the follow-up a month later. Upon administering imipramine 63.5% rate dryness was detected which was found to be 21.4% at follow-up a month later.

GİRİŞ

Enuresis nokturna çocukluk çağının en sık görülen problemlerinden birisidir (1). 4 yaşındaki çocuklar arasında % 20-30 oranında görülürken (2) her yıl % 15 spontan iyileşme hızı göstererek 15 yaşında % 1 oranında görülür (2,3). Erkekler kızlardan bir yıl daha sonra kuru hale geçerler ve erkeklerde enuresis nokturna insidensi % 50 daha sıktır (4). Enuresis nokturna bir hastalık değil de bir semptom olduğu için etyolojisi için birçok hipotez ileri sunulmuştur (3). Genetik faktörlerin önemi birçok yayında vurgulanmıştır (5). Enüretiklerde fonksiyonel mesane kapasitesinin küçük olduğu (6) ve uyku fazlarıyla ilgili bozuklukların enuresise neden olduğu başlangıçta ileri sürülmüştür (7). Fakat daha sonradan yapılan uyku çayışmalarında enüretiklerin uyku paternlerinin normal kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (8). Etiyolojide psikolojik faktörler de suçlanmış ve bu çocuklara stress ve davranış bozukluklarının artmış insidenste bulunduğu ileri sürülmüştür ancak bulgular bariz değildir (9). Organik bozukluklar, spina bifida ve poliüri (1'), allerjiler (11), EEG bozuklukları (12) ve parazitoz (13) da etiyolojide ileri sürülmüştür.

Çocukluk çağında bu kadar yaygın olarak görülen enürezis nokturnanın tedavisi için ise birçok yöntem önerilmiştir.

Kabul gören tedavi yöntemleri ilaç tedavisi, mesane ekzersizleri, motive edici tedavi, akupunktur, hipnoterapi, alarm cihazları ile tedavi ve psikoterapidir(14). Her tedavi yönteminin çeşitli avantaj ve dezavantajları vardır(15). İlaç tedavisinde trisiklik antidepressanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizde kendi çalışma grubumuzda bu iki ilacı kullandık ve sistometri üzerine etkinliklerini karşılaştırdık.

MATERYAL VE METOD

1989-1991 yılları arasında enuresis nokturna nedeniyle kliniğimize başvuran 6 yaşından büyük 50 olgu çalışma grubuna alınmıştır. Bütün olguların dikkatli anemnezleri alınmış; enuresisin primermi sekondermi olduğu, aile hikayesinin varlığı, ıslatmanın frekansı, diurnal enuresisin de birlikte olup olmadığı, urgency, frequency gibi semptomların birlikteliği, enkopresis ve uyku paternleri sorgulanmıştır. Ardından rutin fizik muayene ve nörolojik muayeneleri yapılarak genitouriner organların anormallikleri, perineal duyu, anal sfinkter tonusu, bulbokavernoz refleksi, periferik refleksler, sacral kortların muayeneleri ve yürüyüş paternlerine bakılmıştır. Hastaların tümüne hemogram, tam idrar tahlili, idrar kültürü, gaitada parazit yumurtası araştırılması (3 gün üst üste), İVP (gerek görüldüğünde voiding sistouretrografi), AKS ve üre tاینleri yapılmıştır. Hastaların ürodinamik değerlendirmeleri Dantec menuet 5000 cihazı ile yapılmıştır. Üretral yoldan çift çıkışlı özel 8F ürodinami kateteri yerleştirilip bir ucundan dakikada 50 ml hızında oda ısısında serum fizyolojik perfüzyonu yapılırken diğer uçtan vezikal basınç kaydedilmiştir. Abdominal basınç sfinkter tonusunu ölçmek için yerleştirilen anal plug elektrod içinden geçerek rektuma yerleştirilen 8 F feeding tüp ile ölçülmüştür. Ürodinamik test verileri hastalar supine pozisyonda yatarlarken elde edilmiştir. Tedaviden önce ve tedaviden sonra değerlendirme yapılarak elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

Tedavinin seyri sırasında olgular takvim üzerine ıslak ve kuru geceleri işaretleyerek 20 günde bir takvimlerle birlikte kontrole gelmişlerdir. Sonuçlar bu verilerden elde edilmiştir.

Olguların yaşları 6 ila 23 (ortalama:12.7) arasında değişmekteydi. Toplam 50 olgudan 24'ü kız (% 48) 26'sı erkek (% 52) idi. Primer olgu sayısı 45 (% 90) iken sekonder olgu sayısı 5'idi(% 10). Diurnal enuresis ve frequency, urgency sadece 2 olguda (% 4) mevcuttu. Olguların 37 sinde (% 74) pozitif aile hikayesi söz konusuydu. Enuresis frekansı 43 olguda (% 86) her gece iken 4 olguda (% 8) haftada 3-4 gece, 3 olguda (% 6) haftada 3-5 gece idi. Olguların 45inde (% 90) idrar tahlilleri ve kültürleri normaldi ancak 5 olgunun (% 10) idrar kültürlerinde üreme tesbit edildi. Kültürlerin 3 ünde E. Coli, birinde proteus üredi, bir kültürde ise E. Coli ve Enterobacter mikst infeksiyonu tesbit edildi. Bu olgulara kültürlerine göre antibiyoterapi yapıldı ve bu olguların 3ünde (% 60) enüresis ortadan kalktı. Bu olguların birisi sekonder enüresis iken diğer dört olgu primer enüresisti. Radyolojik tetkiklerde olguların 20sinde (% 40) spina bifida occulta saptanırken, 5 olgunun İVP'lerinde minor radyolojik bulgulara rastlandı (bifid pelvis, artmış mesane kapasitesi, kist renal ve az rezidü gibi). Bir olguda Gr: 3 tek taraflı VUR tesbit edildi, bu olguya daha sonra antireflu operasyonu yapıldı. 8 olguda (% 16) gaitada parazit yumurtası tesbit edildi. En sık rastlanan parazit 5 olguda giardia idi. 3 olguda oxiyur yumurtası görüldü. Bu olgulara gerekli antiparaziter tedavi verildi ancak hiçbirinde şifa görülmezken 2 olguda frekansta azalma görüldü. Olgularımızın 28'i desmopressinle, 14'ü imipraminle tedavi edilirken 7 olguya sadece antiparaziter ve/veya antibakteriyel tedavi verildi. 1 olgumuzda rutin tetkiklerini tamamlarken spontan şifa gerçekleşti. Tedaviden önce ve tedaviden sonra yapılan değerlendirmelerin verileri tablo 1 ve 3'de özetlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre DDAVP tedavi oranı yüksekti. Tedavi bitiminden 1 ay sonraki şifa oranı % 28.6 idi. İmipraminin ise tedavi seyriindeki başarı oranı % 63.5 olarak gerçekleşirken nüks oranı bu drogda da yüksekti. Bir ay sonraki kontrolde şifa % 21.4 olarak gerçekleşti.

Tablo 1: İmipramin ile tedavi edilen olguların sistometrileri

	6-15 Yaş	16 ve üstü	Genel
Normal	3(% 21.4)	4(% 28.6)	7(% 50)
Uninhibe	4(% 28.6)	2(% 14.3)	6(% 42.8)
DSD	—(% 0)	1(% 7.1)	1(% 7.1)

Tablo 2: İmipramin tedavisinin değerlendirilmesi

	6-15		16 ve üstü		DSD	Toplam %
	N	U	N	U		
Sisto						
Sifa	1(7.14)	1(7.14)	—	1(7.14)		21.4
Azalma	—	1(7.14)	1(7.14)	1(7.14)	—	21.4
Etkisiz	2(14.3)	2(14.3)	3(21.4)	—	1(7.14)	57.2
Vaka	3(21.4)	4(28.5)	4(28.5)	2(14.3)	1(7.1)	100

Tablo 3: DDAVP tedavisi verilen vakaların sistometrik bulguları

	6-15	16 ve üstü	Ortalama	
Normal	6 (% 21.4)	7 (% 25)	13	% 46.43
Uninhibe	7 (% 25)	5 (% 17.8)	12	% 42.85
Flask	1 (% 3.57)	2 (% 7.15)	3	% 10.2
Toplam	14 % 50	14 % 50	28	% 100

Tablo 4: DDAVP tedavisinin değerlendirilmesi

Yaş	6—15		16	ve	üstü	Toplam	
	N	U	F	N	U	F	
Sistometr							
Şifa	2	2	—	2	2	—	8
	% 7.1	% 7.1		% 7.1	% 7.1		% 28.60
Azalarak devam	1	3		2	2	1	9
	% 3.5	% 10.7		% 7.1	% 7.1	% 3.5	% 32.13
Başarısız	3	2	1	3	1	1	11
	% 10.7	% 7.1	% 3.5	% 10.7	% 3.5	% 39.27	
Toplam	6	7	1	7	5	2	28
	% 21.3	% 24.9	% 24.9	% 17.7	% 7.1	% 100	

İmipramin ile normal sistometrililerde % 7.1 şifa elde edilirken uninhibe mesanelilerde % 14 şifa elde edilmiştir. Frekans azalması normal sistometri bulgularında % 7.1, uninhibe mesanelilerde % 14.2 olarak görüldü. DDAVP ile düzeltme oranları ise normal ve uninhibe mesanelilerde fark göstermedi. (% 14.2) DDAVP flask mesaneli bir olguda etkisiz kaldı. Tüm bu olgularda tedavi öncesi ve sonrası yapılan sistometrik bulgular arasında değişiklik görülmedi.

TARTIŞMA

Enuresis nokturna tedavisi için değişik yöntemler kullanılmaktadır. Sıvı kısıtlaması, belirli zaman aralıklarıyla mesaneyi boşaltma ve gece uyandırma, motivasyon tedavisi, hipnoterapi, akupunktur, alarm cihazları kullanımı ve farmakoterapi kabul gören tedavi yöntemleridir(14).

Farmakoterapide en sık trisiklik antidepresanlar özellikle imipramin ve daha yakın zamanlarda desmopressin (DDAVP) kullanılmaktadır. İmiraminin gerçek farmakolojik etkisi sentral antidepressif etki yanında antikolinergik etkiye sahip olmasındandır. Enuresis tedavisinde bu etkilerinin hangisinin ön planda olduğu tartışmalıdır. Erken uyku çalışmalarında trisiklik antidepresanların REM'i azaltarak etki gösterdikleri iddia edilmiştir(15) ancak yakın zamanlarda yapılan uyku araştırmalarında anlamlı ilişki tesbit edilememiştir(16). İmiraminin periferik antikolinergik etkisi kadar mesane sempatik sistemi üzerinde kompleks etkisi vardır. Bu kompleks etkiler nedeni ile imipraminle mesane kapasitesinde % 34 e varan artış tesbit edilmiştir(17).

İmiraminin ileri yaşlarda daha aktif etki gösterdiği de bildirilmiştir(18). Bizim çalışma grubumuzda tedavi öncesi ve sonrası sistometrilerde imipraminle kapasitede anlamlı bir artış izlenmedi. İmiramin'in mesane enuretiklerde % 87.5'a varan etkisi olduğu saf nokturnal enuresislerde ise başarı oranının % 50'nin altında olduğu hatta normal sistometrililerde yalnızca % 11 başarı elde edilebildiği bildirilmiştir(19). Bizim olgularımızda da gerek şifa da gereksede frekansta azalma olayında imipramin uninhibe mesanelilerde daha etkili olmuştur. İmiraminle tedavi en az 2 günde bir verilen idame tedavisinden sonra tedaviye son verilmelidir(14).

literatürde desmopressinle başarı % 10-77 oranlarında bildirilmektedir(19). Bizim çalışma grubumuzda elde ettiğimiz başarı oranı % 80 idi. % 2-31 oranlarında bildirilen (20) şifa oranı ise bizde % 28.6 gerçekleşti. Ayrıca desmopressinle ekseri çalışmalarda % 80'den fazla nüks bildirilmektedir(20). Bizim olgularımızda % 39.2 olguda ilaç etkisiz kalmış, % 32.1 olguda ise enuresis frekansı azalmakla birlikte devam etmiştir.

İmiraminle tedavi seyrinde başarı % 10-60 oranlarında bildirilmektedir(21). Bizim olgularımızda ise % 63.5 oranında kuruluk olmuştur. İmiramini bırakıncada ekseri nüks olduğu (21) ve şifa oranının % 25-45 olduğu bildirilmektedir. (21). Olgularımızda % 21.4 şifa elde ederken % 21.4 ünde enuresis frekansı azalmakla birlikte devam etmiş, % 57.2sinde etkisiz kalmıştır.

DDAVP ve imipramin tedavilerinin literatürde bahsedilen yan etkilerine rastlamadık.

Wille ve arkadaşları (22) enuretiklerde nokturnal vasopressin sekresyonunun düşük olduğu bu sebeple gece artmış hiposmolar idrar volumunun mesane kapasitesini aşarak enuresis'e yol açtığını iddia etmişlerdir. DDAVP ise idrar osmolaritesini artırarak ve idrar volumunu azaltarak mesanenin yeni volume adaptasyonu yol açmaktadır. Dolayısı ile DDAVP'ye ilaveten antikolinergik bir droglu kombinasyon mesane kapasitesinin artması ve adaptasyon yönünden faydalı olacaktır kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Klamber, G.T., Clinical efficacy and safety of desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. The J. Pedl., 114:719, 1989.
- 2- Ritting, S., Knudsen, B., Sorensen, S., Djurhuus, S.C., Nergaard, J.P., Longterm double-blind cross over study of desmopressin in intranasal spray in the management of nocturnal enuresis, 1989.
- 3- Barrett, D.M., Wein, A.J., Adult and pediatric urology, vol: 1, ch:28, pp. 943, 1987.
- 4- Stephan, A.K., Campbell Urology, Vol: 2, pp.2179, 1986.
- 5- Bacwin, H., Enuresis in twins. Am. J. Dis. Child., 121:225, 1971.
- 6- Stansfeld, S.M., Enuresis and urinary track infection in bladder control and enuresis, Heinemann, 102-103, 1973.
- 7- Broughton R.J., Sleep disorders: disorder or arousal? Science, 159:1070, 1968.
- 8- Gillin, J.C., Rapoport J.L., Mikkelsen E.J. et al. EEG Sleep patern in enuresis; further analysis and comparison with normal control. Br. Psychiatry, 17:947-953, 1982.
- 9- Werry, J.S., Enuresis A psyychosomatic entity? Can. Med. Assoc. J. 97:319, 1967.
- 10- Couchells S.M., Johanson, S.B., Carter, R. et al. Behavioural and environmental characteristics of treated and untreated enuretic children and matched non enuretics. Am. J. Dis. Child., 118: 473, 1969.
- 11- Kaplan, G., Serum IgE and allergy in enuresis. Presented at section on urology, Ame. Academy of pediatrics. Oct. 22, 1973.
- 12- Fermoglich, L.J.: EEG study of enuretics. Am. J. Dis. Child., 118: 473, 1969.
- 13- Sachdov, Y.V., and Howards, S.S. Enterobium vermicularis infestation and secondary enuresis. J. Urol., 113:143, 1975.
- 14- Foxman, B., Valder, R.B., Brock, R.H., Childhood enuresis prevalence perceived impact and prescribed treatments. Pediatrics, 77:482-487, 1986
- 15- Kales, A., Kales, J.D., Jacobson, H., F.J., Effects of imipramine on enuretics frequency and sleep stages. Pediatrics. 60:431-436, 1977.

- 16- **Gillin, J.C., Rapoport, J.L., Mikkelsen, E J., Langer, D. et al.** EEG sleep patterns in enuretics: a further analysis and comparison with normal controls. *Biological Psychiatry* 17: 947, 1982.
- 17- **Haaglund, T.B., Parkkulainen, K.V.** Enuretic children treated with imipramine: A cystometric study. *Ann Paediatr Fenn*, 11:53, 1965.
- 18- **Perlmutter, D.**, Enuresis. In Kelalis PP, King, LR, Belman, AB, eds, *Clinical Pediatric Urology*. 2nd ed. Philadelphia: WB saunders, 1:311-25, 1985.
- 19- **Kass, E.J., diokno, A.C., monteague, A.** Enuresis : Principles of nocturnal enuresis. Proceeding international symposium, London, 1989.
- 20- **Evans, J.H.C.**, The efficacy of DDAVP in the treatment of nocturnal enuresis Proceeding international symposium, London, 1989.
- 21- **BLackwel, B., Cuurah, J.**, The pschopharmacology of nocturnal enuresis in Kolvin I., et al. *BLadder control and enuresis* pp. 231-257.
- 22- **Wille, S., Ailli, M., Harris, A.S.**, Plasma and urinary levels of vassopressin in enuretic and nonuretic children. *Proceedings 44th Annual Meeting of Swedish Academy of Phys.*, 5:251, 1986.