

PRİMER ENÜREZİS NOKTURNADA DESMOPRESSİNİN ETKİSİ

THE EFFICACY OF DESMOPRESSIN IN PRIMARY ENURESIS NOCTURNA

ERDEN, D., TUNAY, S., METE, Z., SARIOĞLU, E., ÖNOL, Y.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Pediatri ve Üroloji Klinikleri

ÖZET

29 primer enüresis noktürnali hasta üzerinde plasebo kontrollü tek kör bir çalışmayla desmopressin etkisi araştırıldı. Randomize olarak seçilen yaşları 6 - 12 arasında (ortalama 8.17) olan 9 kız ve 20 erke 29 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma, başlangıçta 2 haftalık bir plasebo dönemi, 2 haftalık etkin ilaç kullanma dönemi (40 µgr/gece tek doz) ve sonra sadece takip yapılan 2 haftalık bir izleme döneminden oluşuyordu.

Plasebo döneminde yatak ıslatma sayısı ortalama haftada 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 ve tedavi dönemi arası farkın anlamlı ($p < 0.05$) olmasının tek doz desmopressinin primer enüresis noktürnada etkin, etkisi hızlı başlayan ve uzun süre devam eden seçkin bir ilaç olduğu izlenimi uyandırdı.

SUMARY

The effect of desmopressin was investigated by means of a placebo controlled blinded trial on 29 patients of primary enuresis nocturna. 20 boys and 9 girls, ranging in age from 6 to 15 years were selected in a randomized manner.

The trial was designed in three periods. At first, two weeks of placebo, then 2 weeks of treatment (40 µgr/night), and then two weeks of post-treatment (follow-up) period.

The number of wetting was 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. Although the relapse 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

Enüresiste bugüne kadar antikolinergik ve trisiklik antidepresan ajanlar ile farmakolojik tedavi uygulanmıştır. Yakın zamanda bu alanda yeni uygulama alanına giren desmopressin (DDAVP) bulunmaktadır. Sentetik bir antidiüretik hormon analogu olan desmopressin (1-deamino-8-D arginine vazopressin-DDAVP) 1967 'de Zaoral ve ark. 'ları tarafından (15) sentez edilmiş ve enüretiklerde kullanımına dair ilk rapor 1977 'de Dimson tarafından yayınlanmıştır (1).

Biz de belirli yaşlardaki primer enüresis noktürnali bir grup çocukta DDAVP 'nin kısa süredeki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji ve Pediatri kliniklerine Mart 1991 ile Mart 1992 yılları arasında enüresis yakınması ile başvuran 29 poliklinik hastasında yapıldı. Hasta seçiminde 6 yaşından büyük olma, nörolojik ve ürolojik bilinen bir hastalık ve anomali bulunmaması, 3 yaşından sonra en az 6 ay

devam eden ve haftada en az 2 veya daha fazla sayıda yatak ıslatma şikayeti olması, üriner infeksiyonun olmaması, gündüz idrar kaçırma şikayetinin olmaması ve primer enüretik olma şartları arandı. Ailevi enürezis öyküsü ve daha önceki tedaviler soruşturuldu.

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 tekrar edildi. Her vizitte genel muayene yapılarak tedavi sırasında ortaya çıkan veya araya giren problemler ve hastanın tedavi uyumu not edildi. Hastaya plasebo ve etkin ilaç içeren preparatlar çalışmacı tarafından sırayla 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.

Çalışmaya alınan hastalarda protokolde belirtilen ön tetkikler yapıldıktan sonra çalışma 3 gruba bölündü.

1. Dönem (plasebo dönemi): İlk 2 haftalık dönemde hastalara yalnız plasebo numuneleri verildi. Hastalara ilaç etkisinin geç başlayabileceği yolunda uyarı yapıldıktan sonra etki görülmesi dahi düzenli kontrollere gelmesi öğütüldü. Hasta ailelerine matbu kontrol formları verilerek bunların nasıl doldurulacağı ve ilacın kullanılışı 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 yapılan iki haftalık dönemde de aynı kontroller yapıldı. Hastalarda ilaç gece yatmadan bir saat önce her bir burun deliğine plastik pipetlerle 20 şer mikrogram (Toplam 40 mikrogram doz/gün) tek doz olarak uygulandı.

3. Dönem (ilaçsız izleme dönemi): 2 haftalık tedavi sonrası dönemde hastalar hiçbir ilaç verilmeden izlendiler.

Her üç periyottada yatma vaktine kadar olan dönemde sıvı kısıtlaması uygulanmadı ve hastaların gece kaldırılmaması öğütüldü.

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 plasebo dönemi yatak ıslatma sayılarına göre % 50 'den fazla artış nüks-başarısız olarak değerlendirildi.

BULGULAR

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

Hastaların hiçbirinde diürenal idrar kaçırma, enkopresis yakınması, nörolojik, renal ve ürolojik patoloji saptanmadı. Tam idrar ve idrar dansite ölçümleri normaldi. Hastalarda alt ve üst üriner sistem infeksiyonu yoktu. Hastaların 2 'si hariç tümünde ailevi enürezis hikayesi mevcuttu.

29 hastanın 5 'inde (%17.2) tedaviye yanıt alınamadı. 14 hasta (%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.

Plasebo ve etkin ilaç kullanılan dönemler arasında fark ile plasebo ve tedavi sonrası izleme dönemleri arası fark belirgin şekilde anlamlıdır. Haftalık ortalama yatak ıslatma sayıları esas alınarak elde edilen sonuçlar tabloda gösterilmektedir.

Tablo 1: Ortalama yatak ıslatma sayıları esas alınarak yapılan karşılaştırma (T testi)

Plasebo dönemi	Tedavi dönemi	Tedavi sonrası
Ort. ± S.D. 4.98 ± 1.51	Ort. ± S.D. 1.71 ± 1.67	Ort. ± S.D. 3.29 ± 2.28
T = 10.82 p < 0.05		T = -5.54 p < 0.05
T = 4.87 p < 0.05		

Tam yanıt alınan olguların tümünde, parsiyel yanıt alınan 10 olgunun 6'sında ilaca başlandıktan sonraki ilk 24 saatte yatak ıslatma gözlenmedi.

İlaça yanıt alınan olgularda plasebo ve tedavi dönemleri arasında sabah ilk idrar volüm ve dansite ölçümleri açısından istatistiksel anlamlılık taşıyan bir fark saptanmadı.

Haftalık ortalama yatak ıslatma sayısı esas alınarak yapılan değerlendirme sonuçları tabloda görülmektedir.

TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan çalışmalar enüretiklerde geceleri normal sirkadyen ADH seviyelerinin düşük düzeyde olduğunu ve enürezis nedeninin mesane kapasitesini aşan idrar hacimleri olduğunu ortaya koymuş ve bu tedaviye daha fizyolojik bir yaklaşım getirmiştir (7,8,9). Antidiüretik hormon uygulamasının temelini bu gözlemler oluşturmaktadır.

İlk çift kör çalışmalarda ajan ile tam kuru kalış oranı % 12-40 olarak bildirilmiştir (2,5). Optimal düzlerin bulunmasıyla daha sonra bu oran % 70 gibi yüksek düzeylere erişmiştir (10).

Desmopressinin kısa sürede etki etmesi ve yan etkisinin çok az olması avantajı yanında, relaps oranını yüksek olması önemli dezavantajıdır. İlaç kesildikten sonra nüks oluşma oranları değişkendir. Desmopressinin uzun süre kullanılması ve tedricen doz azaltılarak kesilmesinin relaps oranını düşürdüğü ileri sürülmüştür (6).

Buna karşın ilaç kesildikten sonra kuru kalış oranı Evans'ın raporlarında % 2-31 olarak bildirilmektedir (2,6).

Çalışmamızda %48.2 oranında tam iyileşme, %34.2 oranında kısmi iyileşme saptanırken, %17.2 oranında tedaviye yanıtızsızlık saptandı. Tedavi kesilmesinden sonra yüksek oranda nüks (%70.8) görüldü. Çalışmada en etkin doz olarak kabul edilen 40 µgr/gün'lük dozlar kullanıldı(3,12,13).

Desmopressinin etkinliğini diğer farmakolojik yöntemlerle karşılaştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Desmopressin ve imipramin karşılaştırmalı çalışmalarda iki ajan benzer etkinlik düzeyinde bulunmuştur (4). Desmopressin ve enürezis alarmini karşılaştırmayı amaçlayan açık kontrollü çalışmalarda da benzer başarı oranları ortaya konmuştur. Ancak desmopressinde görülen nüks oranları daha fazladır (14). Diğer tedavilere dirençli olgularda desmopressin ve enürezis alarmlarının kombine kullanılması önerilmiştir (11).

Çalışmalarda en sık görülen yan etki, % 0-13 oranında bildirilen nazal rahatsızlık hissidir (3). Biz olgularımızın hiçbirinde nazal rahatsızlık yakınması saptamadık. Ayrıca kan elektrolitleri, arteriyel kan basıncı ölçümleri takiplerde normal seyretti.

Desmopressin çalışmamızda yan etkiye hiç rastlamamış olmaması, trisiklik antidepressan ve antikolinerjiklerde, 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 oranlarının fazlalığıdır.

Sonuç olarak desmopressin enüresis noktürnada optimum dozlarda emniyetle kullanılabilen etkisi çabuk başlayan, fizyolojik bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak çalışmamızda saptadığımız gibi plasebo dönemi ve tedavi sonrası izleme dönemleri arasındaki farkların anlamlı bulunması desmopressinin kullanılmayan dönemde etkin olduğunu göstermekte ve gerçekte daha uzun sürelerle kullanılmasının yararlı olacağı izlenimini vermektedir. Bunun anlaşılabilmesi için daha uzun takip sürelerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Dimson, S.B.: Desmopressin as a treatment for enuresis. *Lancet* 1:1260, 1977.
- 2- Evans, J.H.C.: 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.
- 3- Hjalmas, K., Sillen, U.: Pharmacological treatment of bed-wetting. *Drug Investigation* 2 (Suppl.5): 17-21, 1990.
- 4- Holt, J., Borresen, B. Enuresis nocturnal in school children in Bado. A therapeutic trial with a vasopressin analog: Desmopressin and imipramine. *Tidsskrift for Norske Laegeforening* 106:651-654, 1986.
- 5- Klauber, G.T.: Clinical efficacy and safety of desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *Journal of Pediatrics* 4:719-722, 1989.
- 6- Miller, K., Goldberg, S., Atkin, B.: Nocturnal enuresis: Experience with long-term use of intranasally administered desmopressin. *Journal of Pediatrics* 4:723-726, 1989.
- 7- Nørsgaard, J.P.: Urodynamics in enuretics. I. *Neurology and Urodynamics* 8: 199-211, 1989a.
- 8- Nørsgaard, J.P.: Urodynamics in enuretics. II. *Neurology and Urodynamics* 8: 213-217, 1989b.
- 9- Nørsgaard, J.P., Rittig, 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.
- 10- Rittig, S., Knudsen, U.B., Sørensen, S., Djurhuus, J.C., Nørsgaard, J.P.: Long term double blind cross-over study of desmopressin intranasal spray in management of nocturnal enuresis. *Proceedings of an international symposium*, pp.43-54, London, 1989.
- 11- Sukhai, R.M., Mol, J., Harris, A.S.: Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *European Journal of Pediatrics* 148: 465-467, 1989.
- 12- Schmitt, D.B.: Efficacy and safety of drugs available for the treatment of nocturnal enuresis: *Drug Investigation* 2 (Suppl.5): 9-16, 1990.
- 13- Vilhard, H.: Basic pharmacology of desmopressin; *Drug Investigation* 2 (Suppl.5): 2-8, 1990.
- 14- Wille, S.: Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Archives of Disease in childhood* 61: 30-33, 1986.
- 15- Zaoral, M., Kolc, J., Sorm, F.: Amino acids and peptides LXXI. 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.