

# ENUREZİS NOKTURNANIN KISA DÖNEM TEDAVİSİNDE İMİPRAMİNİN TEK BAŞINA VE DAVRANIŞ TEDAVİSİ İLE BİRLİKTE KULLANIMI(\*)

## THE IMIPRAMINE MONOTHERAPY AND THE COMBINATION OF BEHAVIORAL THERAPY IN THE SHORT TERM TREATMENT OF NOCTURNAL ENURESIS

AYDIN, S., HAYRETTİN, K., AĞARGÜN, M. Y., ODABAŞ, Ö., YILMAZ, Y.

### ÖZET

Bu kısa dönem izleme çalışmasında, fizik muayene ile röntgen ve laboratuvar tetkikleri sonucu organik nedenlerin dışlandığı, yaşları 7-15 arasında değişen, DSM-III-R enurezis nokturna tanı kriterlerini karşılayan 51 olgudan 21'inde imipramin tek başına, 30 olguda ise davranış tedavisiyle birlikte 25-75 mg/gün dozunda uygulandı. Olgular 15. 30. ve 60. gün vizitlerde tedavi sonuçları açısından değerlendirildi. İki aylık bir izleme döneminde, davranış tedavisi eklenerek yapılan kombine tedavinin, tek başına imipramin kullanımına göre daha başarılı sonuçlar verdiği ve kısa dönem tedavi ile oldukça iyi sonuç alınabileceği görülmektedir.

### SUMMARY

Fifty-one functional enuretic patients whose ages ranged between 7 and 15 and who fit the DSM-III-R criteria were diagnosed and treated in this short term study. Twenty-one enuretic patients were treated with imipramine 25-75 mg orally, while 30 others received the same drug with additional behavioral therapy. The subjects were controlled and evaluated on the 15th, 30th, and 60th days of the treatment. The combined therapy was found to be more effective than the imipramine monotherapy which revealed quite a high improvement rate in a short time.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Enurezis nokturna, imipramin, davranış tedavisi.

**KEY WORDS:** Enuresis nocturna, imipramine, behavioral therapy.

### GİRİŞ

Nokturnal enurezis, toplumda azımsanamayacak kadar çok sayıda ailenin sorunudur ve bu sorunu taşıyanlardan ancak üçte biri doktora başvurmaktadır (1). Nadiren distal uretral stenoz, posterior uretral valv, nörojen mesane ve üriner enfeksiyon gibi organik bir hastalığın semptomu olabileceği gibi, sıklıkla fonksiyonel ya da

unetrovezikal bileşkenin nöromusküler maturasyonunda gecikme sonucu olmaktadır. "Uyku esnasında idrar kaçıрма" diye kısaca tanımlayabileceğimiz "enurezis nokturna", genellikle emosyonel - davranışsal bozukluklar ve gelişme geriliği ile birlikte karmaşık bir durum alabilmektedir.

Beş yaşındaki çocukların yaklaşık % 15'i

gece altını ıslatmaktadır. Bunların % 15'inde 1 yıl içinde spontan iyileşme olmaktadır (2). Ayrıca 3-5 yaş grubunda ıslatmayı kesen çocukların % 25'i tekrar nöks göstermektedir (3). Etiyolojik karmaşa yanında spontan iyileşme ve nöksler, enürezis tedavisini ve bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarının objektif değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Organik bir hastalığın semptomu olan enürezis tedavisinde organik nedene yönelik tedavi esastır. Ancak bu nedenlerin dışlanması ile ortaya konan ve olguların çoğunu oluşturan fonksiyonel enürezisin tedavisine ilişkin farklı yaklaşımlar mevcuttur. Farmakoterapi, psikoterapi, akupunktur, hipnoterapi, şartlandırma ve davranış tedavilerinin etkinliği tartışmalıdır. Bu çalışmada enürezis farmakoterapisinde klasikleşmiş imipramin uygulaması ile davranış tedavisi eklenerek yapılan kombine tedavinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## MATERYAL VE METOD

Gece altını ıslatma şikayeti ile polikliniğimize başvuran hastalar arasında, yapılan tetkikler sonucunda organik nedenlerin dışlandığı vakalar çalışmaya alındı. Hastalarımıza, anamnez ve fizik muayeneyi takiben, Amerikan Pediatri Birliği'nin önerdiği (4) rutin idrar tahlili ve gerekli durumlarda idrar kültürünün yanı sıra, açlık kan şekeri (AKŞ), gaitada parazit araştırılması ve üriner sistemin direkt radyolojik tetkiki (DÜSG) yapıldı. Direkt grafi ile ultrasonografik (USG) inceleme ile mesane ve böbrekler gözlemlendi. Üriner sistem taşı tesbit edilen 3 hastamız ve vezikoureteral reflü (VUR) tesbit edilen 2 hastamız, intravenöz pyelografi (İVP) çekilerek değerlendirildi. Ayrıca VUR nedeniyle 1 hastamıza assendan sistoureterografi çekilmek zorunda kaldı. Bu tetkikler sonucunda enfeksiyon ve intestinal parazit gibi organik faktörün tedavisine rağmen sebat eden ve herhangi bir organik neden bulunamayan olgulardan DSM-III-R (5) enürezis nokturna tanı kriterlerini karşılayan ve yaşları 7-15 arasında değişen 51 hasta randomize olarak 2 çalışma grubuna ayrıldı (Tablo 1), Yirmi bir kişilik ilk gruba (ortalama yaş 10.04±2.4) yatmadan 1/2 saat önce imipramin 25 mg/gün verildi. Yaş gözönünde bulundurularak, 5 hastada doz tedricen 50 mg/güne, 1 hastada da 75 mg/güne

çıkartıldı. Otuz kişiden oluşan (ortalama yaş 9.7±2.3) diğer grubun tedavisinde, yine aynı doz (25 mg/gün) imipramine davranış tedavisi kombine edildi. Bu grupta 3 hastamızda doz 50 mg/güne çıkarıldı. Davranış tedavisi olarak; a) çocuğun ödüllendirilmesini ve sorumluluk bilinci geliştirmeyi amaçlayan takvim yöntemi, b) ıslak çarşaf ve çamaşırlarını çocuğun kendisinin değiştirmesini sağlama gibi önlemlerle anne ile çocuk arası çatışmanın azaltılması, c) sıvı kısıtlanması, d) uyku bölme ve e) mesane retansiyon kontrolü eğitimi uygulandı. Olguların hepsi 15. 30. ve 60. günlerde kontrol edildi. 30. ve 60. günlerde yapılan kontrol değerlendirmelerinde tedavi sonuçları kaydedildi. Çocuğun birim zamanda ıslattığı gece sayısında % 50'den fazla azalma olması başarı kriteri olarak kabul edildi. Başarılı ve başarısız tedavi sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde  $\chi^2$  testi kullanıldı (Tablo 1)

**Tablo 1:** DSM-III-R enürezis nokturna tanı kriterleri (5).

- 1) İstemli veya istem dışı, yatağa veya üzerine, gündüz veya gece tekrarlayan ıslatma.
- 2) 5 ila 6 yaş arasındaki çocuklarda ayda en az 2 kez, 6 < çocuklarda ayda en az 1 kez,
- 3) Kronolojik yaş en az 5, mental yaş en az 4,
- 4) Diabet, enfeksiyon, epilepsi nöbeti, fiziksel patoloji yok.

## BULGULAR

Başvuran 57 hasta arasında organik nedenlerin dışlanması ile fonksiyonel enürezis tanısı alan 51 olgu (% 87.7) çalışmaya alındı. Ağız kuruluğu tarif eden 6 hastanın dışında imipramin kullanımına bağlı yan etki bildirilmedi. Ürolojik inceleme sonucuna göre tüm olguların dökümü Tablo 2'de, çalışma gruplarındaki olguların yaş dağılımı tablo 3'de görülmektedir. İmipraminin tek başına uygulandığı ve davranış tedavisi ile kombine edildiği gruplardaki tedavi sonuçları tablo 4'de verilmiştir. Gerek 1 aylık gerek 2 aylık tedavi sonucundaki değerlendirmede monoterapi ile kombine tedavi başarısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ )

**Tablo 2:** Enurezis semptomuyla başvuran hastaların dökümü.

Organik patoloji yok	35
Üriner enfeksiyon	11(9)*
İntestinal parazit	9(7)*
Vezikoureteral reflü	2
Diabet, epilepsi	0
<b>Toplam</b>	<b>57</b>

**Tablo 3:** Enuretik olguların yaşlara göre dağılımı.

Yaş	Kombine		Toplam
	İmipramine	Tedavi	
7-8	6	12	18
9-10	7	8	15
11-12	4	6	10
13-15	4	4	8
<b>Toplam</b>	<b>21</b>	<b>30</b>	<b>51</b>

**Tablo 4:** Bir ve iki aylık tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

1. ay	Başarılı	Başarısız	Başarı oranı
imipramin	11	10	%52.4
imp.+davranış td.	24	6	%80
		$x^2=4.35$	$p<0.05$
2. ay	Başarılı	Başarısız	Başarı oranı
imipramin	12	9	%57.1
imp.+davranış td.	26	4	%86.7
		$x^2=4.55$	$p<0.05$

## TARTIŞMA

Nokturnal enurezide, sosyal çevre, genetik faktörler, gelişim gecikmesi, uyk bozukluğu, sterr ve organik hastalık gibi multifaktöryel etkileşimler sözkonusudur. Vakaların büyük çoğunluğunda enureziyi açıklayan primer neden ortaya konamamaktadır (5). Organik hastalık insidensi % 1-10 arasında bildirilmektedir (6,7). Daha yeni bir çalışmada Lester ve ark. (8) ise 204 olgudan 36'sında organik neden bulabilmişlerdir. Benzer şekilde, polikliniğimize başvuran enuretik hastalarda bizim tesbit ettiğimiz organik nedenler de en az yer tutmaktadır ( % 12.3). Enfeksiyon ve intestinal parazit

gibi organik nedenlerin bir kısmında tedaviye rağmen semptomun devam etmesi, bu nedenlerin enurezis etyolojisinde primer olmadığını göstermektedir.

Enurezisli çocukların çoğunda inhibe edilmeyen mesane kontraksiyonları olmasına rağmen (9,10), inhibe edilmeyen kontraksiyonları olan çocukların 1/3'ünde semptom olmadığı, semptomluların ise % 20'sinin normal sistogram gösterdiği bildirilmektedir (11,12). bu yüzden, direkt mesane adalesine yönelik farmakoterapilerin etkisi sınırlı kalmaktadır. Hatta ürodinamik incelemenin, sadece tüm tedavilere rağmen 15 yaşından sonra isabet eden hastalarda yapılması uygun görülmektedir (13). Bizim çalışmamızda 15 yaş altı çocuklar incelendiğinden ürodinamiye başvurulmamıştır.

Etyolojide organik bir neden bulunmayan fonksiyonel enurezis tedavisinde, detrusor adalesini gevşetme ve mesane kapasitesini artırma amacıyla pronpanthelin ve oxybutynin gibi antikolinergiklerin yanında, uyku derinliğini azalttığı ve mesane adalesine inhibitör etki yaptığı kabul edilen ve trisiklik bir antidepresan olan imipramin en yaygın kullanım alanı bulan ilaçtır. Daha sonraları idrar çıkışını azaltmak amacıyla bir sentetik ADH analoğu olan desmopressin de kullanılmaya başlanmıştır. Yılda spontan olarak % 15 remisyon olduğu ve plaseboya cevabın % 68'e vardığı gözönünde bulundurulursa (6,14), en detaylı çalışmada bile tedaviye cevabı objektif kriterlerle değerlendirmek çok zordur.

Multifaktöryel bir etkileşim içinde olan enurezis tedavisinde, çok yönlü tedavi yaklaşımının tek farmakoterapiye göre daha akılcı olacağı düşünülebilir. Farmakoterapiye psikoterapi ve davranış terapilerinin eklenmesinin başarıyı artıracığı beklenir. Nitekim çalışmamızda imipramin monoterapisi ile kombine tedavi sonuçları arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, davranış tedavisinin tek başına bile farmakoterapiye üstün olduğu gösterilmektedir (15,16)

İki haftalık tedavi cevap elde etmek için genellikle yeterlidir (17). Ancak tedavinin ne kadar sürdürüleceği konusunda görüş birliği yoktur. Bu çalışmada gerek imipramin monoterapisi, gerekse kombine tedavi ile 1 ay sonunda elde

edilen başarı oranı ile 2. ayda elde edilen başarı oranları arasındaki fark çok azdır. Ancak relaps riskine karşı tedavinin uzun süre devam ettirilmesi ve dozun tedricen azaltılması önerilmektedir (17).

### SONUÇ

Sonuç olarak, davranış tedavisi eklenerek yapılan kombine tedavinin, tek başına imipramin kullanımına göre daha başarılı sonuçlar verdiği ve her ne kadar başarılı sonuçlar verdiği ve her ne kadar relaps olsa da kısa dönem tedavi ile oldukça iyi sonuç alınabileceği görülmektedir.

### KAYNAKLAR

- 1) **Foxman, B., Valdez, R.B., Brook, R.H.:** Childhood enuresis: prevalence, perceived impact and prescribed treatment. *Pediatrics*. 77: 482, 1986.
- 2) **Forsyth, W.I., Redmond, A.:** Enuresis and spontaneous cure rate: a study of 1129 enuretics. *Arc. Dis. Child.* 49: 259, 1974.
- 3) **Oppel, W.C., Harper, P.A. and rider, R.V.:** The age of attaining bladder control. *Pediatrics*. 42: 614, 1968.
- 4) **Kaplan, H.I., Sadock, B.J.:** Synopsis of Psychiatry. 7th edit. Baltimore, 1994, pp. 1102-1103.
- 5) **American Psychiatric Association:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd, revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987.
- 6) **Koff, S.A.:** Enuresis: In Campbell's Urology, Edited by Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A. Philadelphia: W.B. Saunders Co. Vol. 2, chapt. 54, 5th edit. pp. 2179-2192, 1986.
- 7) **Mc Kendry, J.B.J. and Steward, D.A.:** Enuresis. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 21: 1019, 1974.
- 8) **Iester, A., Marchesi, A., Cohen, A., Iester, M., Bagnasco, F., Bonelli, R.:** Functional enuresis: Pharmacological versus behavioral treatment. *Child. Nerv. Sys.* 7 (2): 10, 1994.
- 9) **Giles, G.R., Light, K. and Van BLerk, P.J.P.:** Cystometrogram studies in enuretic children, *S. Afr. J. Surg.*, 16:33, 1978.
- 10) **Mahony, D.T.:** Studies on enuresis, I: Incidence of obstructive lesions and pathophysiology of enuresis. *J. Urol* 106: 951, 1971.
- 11) **Koff, S.A. and Murtagh, D.S.:** The uninhibited bladder in children: Effect of treatment on 14 Ng K.H.: Nocturnal enuresis. *Singapore med. J.* 35 (2): 198, 1994.

- 12) **Sachdeu, Y.V., Howard, S.S.:** Enterobius vermicularis infestation and secondary enuresis. *J. Urol.* 113: 143, 1975.
- 13) **Mishra, P.C., Agarwal, V.K. and Rahman, H.:** Therapeutic trial of amytriptiline in the treatment of nocturnal enuresis -a controlled study. *Indian Pediatr.* , 17: 279, 1980.
- 14) **Martin, G.I.:** Imipramine pamoate in the treatment of childhood enuresis. A double blind study. *Am. j. Dis. child.*, 122: 42, 1971.

### EDİTÖRYAL YORUM

Enurezis'te esas sorun tedavinin ne zaman sonuçlandırılacağı ve bundan sonraki izlemde uzun verimli sonuçların ne olduğudur. Bu çalışmada ancak 2 aylık bir izleme ait veriler sunulmuştur ve yazarında belirttiği gibi kısa süreli sonuçlar yönünden sadece davranış tedavisi ile elde edilen sonuçların bile çok iyi olabildiği bilinmektedir. Alarm cihazları vasıtasıyla uygulanan şartlandırma tedavilerinin farmakoterapi ve davranış modifikasyonundan çok daha iyi sonuçlar verdiğine ilişkin bilgiler vardır. Bu nedenle; çalışma yeni ve bilinmeyen bir sonuç önermek durumunda olmayıp sadece en az 25 yıldan beri kullanılmakta olan 2 tedavi yönteminin kombinasyonu ile bazı yeni veriler eklemektedir.

Doç. Dr. Demokan EROL  
SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği