

## ERİŞKİN ENÜREZİS NOKTURNADA İMİPRAMİN VE DEZMOPRESSİN (DDAVP) İLE UZUN SÜRELİ TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ramazan AŞCI, Dr. Şaban SARIKAYA,

Dr. Recep BÜYÜKALPELLİ, Dr. Ali Faik YILMAZ, Dr. Sacit YILDIZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Monosemptomatik enürezis nokturnalı erişkin 35 olgunun imipramin ve dezmpressin ile uzun süreli tedavi sonuçları karşılaştırıldı. Rastgele seçilen 17 olguya imipramin 1 mg/kg dozda oral ve 18 olguya dezmpressin 20 µg dozda intranasal yoldan üç ay süre ile gece verildi. Dezmpressin için aylık doz ayarlamaları yapıldı. Dezmpressin grubunda 1. ay sonunda %55, 2. ay sonunda %61 ve 3. ay sonunda % 72 oranında tam iyileşme görülürken, imipramin grubunda bu oranlar sırasıyla %23, %40 ve %47 olarak tespit edildi. İki grubun iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavi kesildikten 3 ay sonra tam iyileşme oranları dezmpressin için %30 ve imipramin için %28 bulundu. Rölaps oranları ise dezmpressin için %61 ve imipramin için %30 idi ( $p<0.05$ ). İlaçlara bağlı ciddi yan etki saptanmadı. Rölaps oranı dezmpressin grubunda yüksek olmasına rağmen erişkin enürezis nokturnanın uzun süreli tedavisinde iki ilaç arasında fark bulunamadı.

**Anahtar kelimeler:** Erişkin enürezis nokturna, İmipramin, DDAVP

- ✓ **The Comparison of Imipramine and Desmopressin (DDAVP) Long-Term Therapy Results in Adult Enuresis Nocturna**

The long-term therapy results of Imipramine and Desmopressin were compared in 35 adult patients with monosymptomatic enuresis nocturna. Randomly selected 17 patients were treated with 1mg/kg oral Imipramine and 18 with 20 µg intranasal Desmopressin nightly for three months. Dose titration was done for Desmopressin monthly. Complete improvement rates in the Desmopressin group were 55%, 61% and 72% after the first, the second and the third months respectively, whereas in the Imipramine group these were found 23%, 40% and 47 %, respectively. The difference between the improvement rates of two groups were not statistically significant ( $p>0.05$ ). Three months after the end of therapy, complete improvement rates were 30% and 28% for Desmopressin and Imipramine respectively. Relaps rates were 61% in the Desmopressin group and 30% in the Imipramine group ( $p<0.05$ ). No serious side effects were observed in both groups. No difference have found between the efficacies of Imipramine and Desmopressin in long-term therapy of adult enuresis nocturna.

**Key words:** Adult enuresis nocturna, Imipramine, DDAVP

### GİRİŞ

Dört veya beş yaş sonrası ayda iki veya daha fazla uykuda idrar kaçırma olarak tanımlanan enürezis nokturna beş yaşında %20, altı yaşında %10, 12 yaşında %3 oranında görülmektedir<sup>(1,2)</sup>. Yıllık ortalama %15 oranında spontan sonlanma ile 15 yaşında görülme sıklığı %1'e inmektedir<sup>(1-6)</sup>.

Erişkinlerdeki enürezis, primer persisten ve erişkin yaşlarda başlayan sekonder enü-

rezis olarak iki kısımda incelenir. Primer persisten monosemptomatik enüretik erişkinlerde gerçek bir nöropatik mesane olmamasına rağmen ürodinamik değerlendirmelerde inhibe olmamış mesane kontraksiyonları tespit edilebilmektedir<sup>(7,8)</sup>. Kazanılmış ya da erişkin başlangıçlı enürezis genellikle mesane hiperaktivitesi, işeme ve kontinans bozuklukları ile birliktedir<sup>(7-9)</sup>. Primer enüretik erişkinler çocuklara uygulanan

yöntemler ile tedavi edilirken kazanılmış erişkin enüretiklere tam bir nörolojik inceleme sonrası etiyojiye göre tedavi uygulanmaktadır<sup>(1,3,10,11)</sup>.

Tedavide amaç mesane kapasitesini artırmak, uykuyu düzenlemek ve nokturnal refleksin gelişmesine yardımcı olmaktır. Tri-siklik antidepressanlar, sempatomimetikler, antikolinergikler, DDAVP (1-desamino-8-arginine vasopressin) gibi ilaçlar ile psikoterapi, mesane egzersizleri ve alarmlar bu amaç için kullanılmaktadır<sup>(1,4,5,12)</sup>. Çocuklarda enürezis nokturnanın tedavisinde imipramin ve dezmpressinin etkileri yoğun şekilde incelenmesine rağmen erişkin enürezisin tedavisinde bu ilaçların etkileri konusundaki araştırmalar sınırlıdır. Bu amaçla primer persisten monosemptomatik erişkin enürezis nokturnanın bu iki ilaç ile tedavi sonuçları araştırılmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Çarşamba Devlet Hastanesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniklerine Şubat 1993 ile Eylül 1996 tarihleri arasında istemsiz gece ıslatmaları olan 15 yaş üzeri olgular alındı. Bütün olgulardan dikkatli ve ayrıntılı öykü ile işeme sorunları, önceki üriner sistem enfeksiyonları, psikososyal durumları, aile geçmişleri ve nörolojik gelişimleri öğrenildi. Ürogenital ve nörolojik muayene sonrası tam idrar tetkikleri, idrar kültürleri yapıldı. Bütün olgular radyolojik olarak intravenöz pyelografi (İVP) ve dolu-boş mesane grafileri ile değerlendirildi. Böbrek işlevleri kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri ile ölçülürken her olgunun açlık kan şekere bakıldı.

Üriner sistem enfeksiyonu, miks enürezisi ve irritatif alt üriner sistem semptomları olanlar ile İVP de mesane kapasitesi küçük ve postvoiding grafilerde belirgin rezidüel idrar

kalan olgular, nörolojik hastalığı ve nörojen mesanesi olanlar çalışmaya alınmadılar. Bir ay süreyle sıvı ve kafein kısıtlaması önerilen olgulara aylık gece ıslatma çizelgeleri hazırlatıldı.

Bütün olguların tedavi öncesi vücut ağırlıkları ölçüldü. Olgular rastgele iki gruba ayrılarak birine imipramin 1 mg/kg dozda gece yatmadan yarım saat önce oral, diğerine dezmpressin 20 µg dozda burun spreyi şeklinde gece yatmadan yarım saat önce verildi. Tedaviye 3 ay devam edildi. Dezmpressin grubundakilere her ay ıslatma sayılarına bakılarak doz ayarlaması yapıldı. Her olgunun tedavi süresince gece ıslatmalarını kaydetmesi ve aylık kontrollere gelmesi sağlandı. Kontrollerde vücut ağırlıkları ölçüldü ve tam idrar tetkikleri yapıldı. İlaç yan etkileri sorgulandı.

Gece ıslatmanın tamamen kaybolması tam iyileşme, gece ıslatmanın yarıdan fazla kaybolması kısmi iyileşme ve gece ıslatmanın hafif azalması veya kaybolmaması tedaviye yanıt yok şeklinde yorumlandı. Olgular tedavinin başlamasından 1, 2, 3 ve 6 ay sonra değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede veriler ortalama±standart hata olarak gösterildi ve karşılaştırmalar eşleştirilmiş t testi ve ki-kare testleri ile yapıldı.

#### BULGULAR

Çalışmaya 15 yaş üzeri 42 olgudan 35'i alındı. Polisemptomatik enürezisli 4, nörolojik hastalığı olan 2 ve kontrole gelmeyen 1 olgu çalışmaya alınmadı.

İmipramin uygulanan 6'sı kadın, 11'i erkek 17 olgunun yaş dağılımı 15 ile 26 arasında (ortalama 19.41±0.61) değişmekteydi. İki kadın 5 olgu evli idi. On olguda aile öyküsü vardı (Tablo I). İVP incelemesinde olguların 2 sinde tek taraflı Y tipi bifid ureter, 1 inde sol renal pitoz ve 3 ünde lomber 5.

**Tablo I.** Olguların Cins, Yaş ve Aile Öyküleri.

Gruplar	Cinsiyet				Yaş Dağılımı Ortalama±SH	Aile Öyküsü	
	Erkek		Kadın			Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%			
İmipramin	11	64	6	36	19.41±0.61 (15 - 26)	10	59
Dezmopressin	11	61	7	3	20.77±0.95 (15 - 33)	12	66
<b>Toplam</b>	<b>22</b>	<b>62</b>	<b>13</b>	<b>38</b>	<b>20.09±0.5</b>	<b>22</b>	<b>62</b>

SH: Standart Hata

vertebrada spina bifida saptandı. Beş olguya daha önce kısa aralıklarla imipramin ve dez-mopressin dahil enürezis tedavisi uygulandığı öğrenildi. Aylık ıslatma sayıları 12 ile 24 arasında (ortalama 16.05±0.97) değişmekteydi. Tedavinin 1. ayında gece ıslatma sayısı ortalama 8.41±1.03'e düşerken bu sayı 2. ayda 7.29±1.01 ve 3. ayda 6.58±1.05 olarak bulundu. Tedavi öncesi ıslatma sayıları ile 1., 2. ve 3. aylardaki ıslatma sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Birinci ayda 4 tam ve 8 kısmi iyileşme (%70) saptanırken 2. ayda 7 tam ve 5 kısmi iyileşme (%70) ve 3. ayda ise 8 tam 5 kısmi iyileşme (%77) görüldü. Altıncı ayda 5 tam ve 3 kısmi iyileşme (%47) saptanırken rölaps oranı %30 olarak bulundu. Bu grupta 6. aydaki aylık gece ıslatma sayısı ortalama 8.82±1.42 saptanırken tedavi öncesi aylık gece ıslatma sayısından istatistiksel olarak önemli bulundu (p<0.05) (Tablo II). Tedavinin 1. ayında 5, 2. ayında 5 ve 3. ayında 4 olguda ilaca yanıt alınmadı (Tablo III).

Dezmopressin uygulanan 7'si kadın 11'i erkek 18 olgunun yaş dağılımı 15 ile 33 arasında (ortalama 20.77±0.95) değişmekteydi. Biri kadın 4 olgu evli idi. Oniki olguda aile öyküsü vardı (Tablo I). İVP'lerinde ol-

guların 1'inde iki taraflı inkomplet bifid üreter, 2'sinde lomber 5 ve sakral 1 vertebralarda spina bifida saptandı. Aylık ıslatma sayıları 7 ile 24 arasında (ortalama 17.38±0.95 gece) değişmekteydi. İntranazal dez-mopressin ile tedavinin 1. ayında aylık gece ıslatma sayısı ortalama 5.66±0.97 'e düşerken, 10 olguda tam ve 5 olguda kısmi (%83) iyileşme görüldü. Üç olguda dez-mopressin dozu 30 µg'a çıkartıldı. İkinci ayda ortalama ıslatma sayısı 3.38±0.98 bulunurken 11 olguda tam ve 5 olguda kısmi (%89) iyileşme saptandı. Üçüncü ayda ise bu oranlar sırasıyla 2.38±0.75 ve %94 olarak saptandı. İkinci ayda 2 olguya 30 ve 1 olguya 40 µg, 3. ayda 3 olguya 30 ve 1 olguya 40 µg dez-mopressin önerildi. Tedavinin 1., 2. ve 3. aylarındaki ıslatma sayıları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak da daha az bulundu (p<0.05). İlaç kesildikten 3 ay sonra ortalama ıslatma sayısı 10.22±1.54 bulunurken 5 olguda tam ve 1 olguda kısmi (% 34) iyileşme saptandı. Tedavi öncesine göre fark istatistiksel olarak önemliydi (p<0.05) (Tablo II). Rölaps oranı % 60 bulundu. Bu grupta 1. ayda 3, 2. ayda 2 ve 3. ayda 1 olgu tedaviye yanıt vermedi (Tablo III).

İmipramin ve dez-mopressin alan olguların yaş dağılımları, aylık ıslatma sayıları

**Tablo II.** İmipramin ve Dezmpressin ile 1,2,3 ve 6 Aylık Tedavi ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (Ortalama İslatma Sayısı Gece/30 Gün±Standart Hata).

Tedavi Süresi		İmipramin grubu	Dezmopressin grubu
Tedavi Öncesi	(A)	16.05±0.84	17.38±0.95
1. ay	(B)	8.41±1.03	5.66±0.97
2. ay	(C)	7.29±1.01	3.38±0.98
3. ay	(D)	6.58±1.05	2.38±0.75
6. ay	(E)	8.82±1.42	10.22±1.54
A	vs	B	t=10.32 p<0.05
A	vs	C	t=14.12 p<0.05
A	vs	D	t=14.13 p<0.05
A	vs	E	t= 7.61 p<0.05
			t=15.62 p<0.05
			t=15.90 p<0.05
			t=17.60 p<0.05
			t= 7.61 p<0.05

**Tablo III.** Başarı Kriterlerine Göre Tedavi Sonuçları.

Tedavi		Tam İyileşme		Kısmi İyileşme		Yanıt yok	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1. ay	İMP	4	23	8	47	5	30
	DEZ	10	55	5	28	3	17
2. ay	İMP	7	40	5	30	5	30
	DEZ	11	61	5	28	2	11
3. ay	İMP	8	47	5	30	4	23
	DEZ	13	72	4	22	1	06
6. ay	İMP	5	30	3	17	4	23
	DEZ	5	28	1	06	1	06

arasında istatistiksel olarak fark bulunamazken tedavinin 1., 2. ve 3. aylarındaki ıslatma sayıları arasında da fark bulunamadı. Rölaps oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Her iki grupta ilaçlara bağlı ciddi yan etki saptanamadı.

### TARTIŞMA

Erişkinlerin %1'inde görülen enürezis nokturna bireylerin sosyal yaşamlarını ve toplumsal kariyerlerini kabul edilemeyecek ölçüde sınırlayabilmektedir<sup>(1,8,14)</sup>. Çocuklarda enürezis nokturnanın tedavisinde sıklıkla kullanılan iki ilacın erişkinlerdeki sonuçları bu araştırmaya konu olmuştur. İmipramin

bir trisiklik antidepresandır ve periferik antikolinjik ve direkt alfa bloker etkilerinden dolayı antienüretik etkisi antidepresan etkisinden daha önce başlamaktadır. Mesane tabanı ve proksimal üretra düz kaslarında norepinefrinin (NE) yeniden tutulumunu bloke ederek mesane çıkım direncini artırmaktadır. NE yeniden tutulumunun periferik blokajı mesane kasının beta adrenerjik uyarılması şeklinde sonuçlandığından mesane kontraktilesi azalarak depolama işlevi artmaktadır<sup>(4,5)</sup>. Çocuklarda enürezis nokturna tedavisindeki başarı oranı %40-60, rölaps oranı ise %10-50 arasında bildirilmektedir<sup>(4,5,13)</sup>. Erişkin enürezisinin tedavi sonuçları ile ilgili yayınlar sınırlıdır.

Bizim çalışmamızda ilaç üç ay süreyle kullanıldığında %77 kısmi ve tam iyileşme sağlarken ilacın kesilmesinden 3 ay sonra kısmi ve tam iyileşme oranı %47'e düşmektedir. Bu oranlar çocuklardaki sonuçlarla uyumludur. İmipraminin doza bağlı ağız kuruluğu, konstipasyon, postural hipotansiyon, taşikardi, bulantı, kusma, letarji ve yüksek dozlarda ciddi hepatotoksik ve kardiyotoksik etkileri olmasına rağmen enürezis tedavisinde klasikleşmiştir (2,4,5,13). İmipraminin tedavi edici dozu ile toksik doz aralığının birbirine yakın olması kullanımındaki en büyük kısıtlılık olmasına karşın olguların hiçbirisinde yan etki görülmedi.

Vazopressinin sentetik bir analogu olan dezmpressinin yarılanma ömrü 3 saatten daha azdır ve vazopressine göre antidiüretik aktivitesi daha fazla ve düz kaslara olan etkisi daha az olduğundan istenmeyen pressör yan etkileri yoktur. Optimal dozda kullanıldığında antidiüretik etkisi 7-10 saat sürmektedir ve bu süre uyku süresiyle örtüşmektedir<sup>(12-15)</sup>. Endojen antidiüretik hormon sekresyonunu etkilemediğinden çocukların ADH sistemlerinin gelişim ve olgunlaşmasını bozmamaktadır. Alarmlar, trisiklik antidepressanlar gibi tedavilere dirençli enüretik çocuklarda dezmpressinin başarı oranı %60 ile %90 arasında bulunmuştur (14,16). Enüretik erişkinlerde 20-40 µg dozlarında 2 ile 252 hafta süreyle intranasal yoldan kullanıldığında % 68-76 oranında başarı elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda dezmpressin 3 ay süreyle intranasal yoldan uygulanmış ve %72 oranında başarı sağlanmıştır. Tam ve kısmi başarı oranı ise % 94 olarak bulunmuştur. Bu oranlar imipramine göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (p>0.05). Olgularımızın ADH miktarlarını ölçememiş olmamıza rağmen dezmpressinin tedavi sonuçları, çocuklarda olduğu gibi

erişkin enürezis nokturnanın da ADH'un gece salınımindaki eksiklikten kaynaklanabileceğini göstermektedir. Belki de imipramin kullananlarda yapamadığımız doz titrasyonu dezmpressinin sonuçlarını düzeltmiş olabilir. Epistaksiz, rinitis, baş ağrısı, karın ağrısı ve su retansiyonu gibi yan etkileri görülürken hipertansiyonu ve kalp hastalığı olanlara uygulanmaması önerilmektedir (12,14). Hiç bir olguda bu yan etkiler görülmemiştir.

Dezmpressinin imipramine göre antienüretik etkisi çocuklarda olduğu gibi erişkinlerde de daha erken başlamaktadır. Ancak dezmpressin kesildiğinde rölaps oranları daha yüksek bulunmaktadır<sup>(12,14)</sup>. Çalışmamızda dezmpressin kesildiğinde olguların % 60'ında rölaps saptanmış ve bu oranın imipraminden istatistiksel olarak da anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

Dezmpressin ciddi yan etkilerinin olmayışı ve kullanıldığında etkisinin hemen başlaması nedenleriyle primer monoseptomatik erişkin enürezis nokturna tedavisinde özellikle tedaviye dirençli olgularda tercih edilebilir. Rinitis ve epistaksiz gibi komplikasyonları tablet formunun çıkarılmasıyla yok edilmiştir. Doz titrasyonu gerekliliği, ilacın kesilmesiyle gece ıslatmalarının tekrar başlaması ve pahalı oluşu dezavantajlarıdır. Sonuç olarak, primer erişkin enürezis nokturnanın tedavisinde imipramin ve dezmpressin çocuklara benzer sonuçlar vermektedir.

**Geliş tarihi:** 23.01.1997

**Yayına kabul tarihi:** 15.03.1997

**Yazışma adresi:**

Dr. Ramazan AŞCI  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı  
55139 Kurupelit/SAMSUN

**KAYNAKLAR**

1. Rushton HG. Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation and currently available treatment options. *J Pediatr* 1989; 114: 641-44
2. Koff SA. Enuresis. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan Jr ED (eds.) *Campbell's Urology* (Sixth ed). Vol. 2. Philadelphia, Saunders, 1992: 1621-1633.
3. Norgaard JP. Pathophysiology of nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol, Suppl.* 1991; 140
4. Mikkelsen EJ, Rapoport JL. Enuresis: psychopathology, sleep stage and drug response. *Urol Clin North Am* 1980; 7(2):361-73
5. Özgü HÖ, Tekgül S, Özyavuz R, Ergen A, Erkan İ. Enürezis nokturna. *Üroloji Bülteni* 1992; 3:131-35
6. Torrens MJ, Collins CD. The urodynamic assessment of adult enuresis. *Br J Urol* 1975; 47:433-37
7. Hindmarsh JR, Byrne PO. Adult enuresis- a symptomatic and urodynamic assessment. *Br J Urol* 1980; 52:88-91
8. Özgök Y, Seçkin B, Tahmaz L, Göktaş S. Erişkinlerde enürezis ve ürodinamik çalışma sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi* 1994; 20(1):56-61
9. Moffatt MEK. Nocturnal enuresis- is there a rationale for treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 163:55-61
10. McGuire EJ, Savastano JR. Urodynamic studies in enuresis and the non-neurogenic bladder. *J Urol* 1984; 132:299-303.
11. Terho P. Desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol* 1991; 145: 818-822
12. Deniz N, Atahan Ö, Kayıgil Ö, Aydos M, Özgenç A, Tokuçoğlu H. Enürezis nokturna tedavisinde İmipramin ile Desmopressinin kısa süreli aktif etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 1994; 20(2):201-205
13. Ramsden PD, Hindmarsh JF, Bowditch JDP, et al. DDAVP for adult enuresis: a preliminary report. *Br J Urol* 1982; 54:256-59
14. Asplund R, Aberg H. Desmopressin in elderly women with nocturnal diuresis. *Br J Urol* 1993; 72:42-45
15. DeGraff MJM. 40 years of being treated for nocturnal enuresis. *Lancet* 1992; 340:957-58
16. Djurhuus JC, Norgaard JP, Hjalmas K, Wille S. Nocturnal Enuresis. A new strategy for treatment against a physiological background. *Scand J Urol Nephrol, Suppl.* 1992; 143

