



PRİMER ENUREZİS NOCTURNA TANILI HASTALARDA EN ZOR SORULAR: DOĞRU TEDAVİ? DOĞRU SÜRE?

Most Difficult Questions in Patients with Primary Enuresis Nocturna: Correct treatment? Right time?

Mehtap ÇELAKIL

Hatay Devlet Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümü, Hatay, TÜRKİYE.

Etik Kuru Karar Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Tarih 3.9.2020 Karar Sayısı 17

Öz

Amaç: Çalışmamızda monosemptomatik enurezis nocturna tanısı ile daha önceden kısa dönem medikal tedavi almış ancak tekrar nöks olmuş hastalarda 6 aylık kombine desmopressin ve davranış tedavisinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal ve Metot: Çocuk nefroloji polikliniğine monosemptomatik enurezis nocturna tanısıyla başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. 1 aylık ve 3 aylık desmopressin melt tedavisi başlanıp tam veya kısmi yanıt almış ancak tedavi bitiminde nöks olması nedeniyle çocuk hekimleri tarafından yönlendirilip 6 aylık desmopressin tedavisi ve davranış tedavisi verilip tedavi sürecini tamamlamış olan hastalar alındı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $11 \pm 2,10$ (minimum 6, maksimum 17 yaş) olarak bulundu. Desmopressin ve davranış tedavisi 6 aya tamamlanan 148 hastanın 121 (%81,70)'sinde tam kuruluk sağlanırken, 12(%8,10) hastada kısmi yanıt izlendi. 15(%10,20) hasta ise yanıtız olarak değerlendirildi. 26(%17,50) hastada tedavi bitiminden sonraki 3 ay içinde nöks görüldü. Nüks olan ve tedaviye cevapsız olan 16 hastanın <12 yaş olduğu görüldü.

Sonuç: Enurezis nocturnada tedavinin başarı ile tamamlanması ve nöks riskini azaltmak için medikal tedaviye mutlaka davranış tedavisinin de eklenmesi oldukça önemlidir. Alttan yatan nörolojik immatürite tedavinin başarı şansını anlamlı derecede etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Enurezis nocturna, desmopressin, davranış tedavisi.

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the efficacy of combined desmopressin and behavior therapy in patients with monosymptomatic enuresis nocturna who had previously received short-term medical treatment retrospectively.

Materials and Methods: The patients who were diagnosed as monosymptomatic enuresis nocturna by pediatricians were treated with desmopressin melt treatment for 1 month and 3 months and received complete or partial response. Desmopressin treatment and behavioral treatment were administered together for 6 months.

Results: The mean age of the patients was 11 ± 2.1 (minimum 6, maximum 17 years). Of the 148 patients whose desmopressin + behavior therapy was completed for 6 months, 121 (%81,70) had complete dryness and 12 (%8,10) had partial response. Fifteen (%10,20) patients were evaluated as unresponsive. Recurrence was observed in 26 (%17,50) patients within 3 months after the end of treatment. 16 patients with relapse and unresponsive to treatment were <12 years of age.

Conclusion: Successful completion of treatment in enuresis nocturna and the addition of behavioral treatment to medical treatment is very important to reduce the risk of recurrence. The underlying neurological immaturity significantly affects the chances of success of the treatment.

Keywords: Enuresis nocturna, desmopressin, behavior therapy.

GİRİŞ

Nocturnal enuresis eşlik eden alt üriner sistem disfonksiyonu semptomlarının da eşlik edebildiği gece alt ıslatma sorunudur¹. Gündüz semptomları olmayıp sadece gece idrar kaçırmaya olan hastalar monosemptomatik enurezis nocturna olarak adlandırılırken, eşlik eden gündüz semptomları da olan hastalar non-monosemptomatik enurezis nocturna olarak tanımlanır². Beş yaş üstü çocuklarda prevalansı genel olarak %7 civarında iken bu oran özellikle okul çağındaki çocuklarda ülkemizde %

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Mehtap ÇELAKIL
Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hatay Devlet Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümü, Hatay
/TÜRKİYE
E-posta: berdal@nku.edu.tr

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 20.01.2020
Date Accepted / Kabul Tarihi: 14.05.2020

20-30'lara kadar çıkmaktadır^{3,4}. Çocukluk çağında ciddi şekilde psikososyal etkilenme yaratan bu durumun davranış tedavisi, alarm tedavisi, mesane egzersizleri, işeme eğitimleri gibi nonfarmakolojik ve çeşitli grup(desmopressin, trisiklik antidepresanlar, antikolinerjikler gibi) ilaçların kullanıldığı farmakolojik tedavi olmak üzere başlıca iki tür tedavi yöntemi mevcuttur⁵. Birçok çalışmada davranış tedavisi ve alarm tedavisi gibi nonfarmakolojik yöntemlerle başarı şansı daha yüksek, nüks riski daha az bulunsa da bizim hasta popülasyonumuzda ülkemizin sosyokültürel yapısı gereği bu tedaviye uyum oranı daha düşüktür. Ülkemizde ebeveynler bu sorundan daha kısa sürede ve medikal tedavi ile kurtulmayı nonfarmakolojik yöntemlere göre daha çok tercih etmektedirler⁶.

Çalışmamızda monosemptomatik enurezis nocturna tanısı alıp çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları tarafından değişik doz ve sürelerde desmopressin melt tedavisi başlanan ancak tedavi bitiminde nüks olması nedeniyle çocuk nefroloji polikliniğine yönlendirilen hastaların retrospektif değerlendirmesini yaparak 6 aylık desmopressin melt +davranış tedavisi sonrası sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL METOD

Çocuk nefroloji polikliniğinde monosemptomatik enurezis nocturna tanısı ile izlenen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak tarandı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları tarafından monosemptomatik enurezis nocturna tanısı alarak 1 aylık ve 3 aylık desmopressin melt tedavisi başlanıp tam veya kısmi yanıt almış ancak tedavi bitiminde nüks olması nedeniyle yönlendirilen hastalar alındı. Toplam 198 hastaya ayrıntılı üriner ultrasonografi çekilerek postmiksiyonel rezidü oranları ve yaşlarına uygun mesane hacimleri kayıt edildi. Monosemptomatik enurezis nocturna tanısı alıp polikliniğimizde yapılan tetkikler sonucunda altta organik sebep bulunan hastalar ile yaşına uygun mesane hacmi olmayan 18 hasta ile son 3 ayda desmopressin kullanım öyküsü olan 5 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 175 hasta çalışmaya dahil edilerek tedaviye uyumun önemi ayrıntılı anlatıldı ve davranış tedavisi ile kombine 120 mcgr dozunda desmopressin tedavisi başlandı. Davranış tedavisi için hastalara ve ailelerine yönelik doğru işemenin önemini ve dikkat etmeleri gereken kuralların ayrıntılı anlatıldığı bilgilendirme formları verildi. Tüm hastalar aylık poliklinik kontrolüne çağrılarak davranış tedavisinin ve tedaviye uyumun önemi anlatıldı ve klinik cevapları kayıt edildi. Hastalarda gece idrar kaçırma şikayetinin %90-100 azalması tam yanıt, %50-90 azalması kısmi yanıt , %50'nin altında olması ise yanıtız olarak kabul edildi. Tüm hastalara ilk 3 ay 120 mcgr/gün desmopressin+davranış tedavisi uygulanırken tedaviden tam veya kısmi yanıt alan 148 hastanın tedavisi 4.aydan sonra 120 mcgr/günaşırı desmopressin +davranış tedavisi olacak şekilde 6 aya tamamlandı. Tüm hastaların sonuçları ve demografik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza monosemptomatik enurezis nocturna tanısı doğrulanan ve tedavisi 6 aya tamamlanan 148 hasta dahil edildi. Bunlardan 61(%41,20) hasta sadece 1 ay, 87 (%58,80) hasta 3ay boyunca desmopressin tedavisi almıştı.148 hastanın sadece 28 (%18,90)' ine davranış tedavisinin önemi anlatılmış ancak onlarda da aile isteği nedeni ile desmopressin tedavisi verilmişti. Hastaların yaş ortalamaları 11±2,10(minimum 6, maksimum 17 yaş) olarak bulundu. Erkeklerde en sık başvuru yaşı 9 iken kızlarda 12 yaş en sık başvuru yaşıydı. Erkek/kız oranı 0,82 (67/81) idi. Hastaların 36(%24,30) tanesinin tartısı >97 persentildehydi. Anne yada babada enurezis öyküsü 91(%61,40) hastada pozitif

iken, 21(%14) hastada anne baba dışı akrabalarda enurezis öyküsü vardı. Ebeveynlerin eğitim durumları gözönüne alındığında 148 hastanın 42(%28,30)' sinde anne ya da babadan biri üniversite mezunuydu. Ebeveynlerinin en az biri okuryazar olmayan hasta sayısı ise 28 (%18,90) idi. Desmopressin +davranış tedavisi 6 aya tamamlanan 148 hastanın 121 (%81,70)'sinde tam kuruluk sağlanırken, 12(%8,10) hastada kısmi yanıt izlendi. 15(%10,20) hasta ise yanıtız olarak değerlendirildi(tablo 1). Altı aylık tedaviye yanıtız olan 15 hastanın 12 tanesi <12 yaş iken, 3 hasta 12yaş üzerindeydi. Hastaların 26(%17,50)'sında tedavi bitiminden sonraki 3 ay içinde nüks görüldü. Nüks olan 22 hastanın yaşı <12 iken sadece 4 hasta 12 yaş ve üzerindeydi. 3 aylık tedavi sonrası yanıtız olan ve tedavisi 3.ay sonunda kesilen 27 (%15,40) hastanın ise yaş ortalaması 9±1,20 idi. Hiçbir hastada tedaviye bağlı yan etki görülmedi.

Tablo 1. Hastaların klinik-demografik özellikleri

Klinik-demografik özellikler	(n)(%)
Hasta sayısı	148
Tanı yaşı (yıl)	11±2,1
Cinsiyet (kız/erkek)	81/67(54,7/45,3)
Tedavi yanıtı	
Tam yanıt (%90-100)	121 (81,7)
Kısmi yanıt (%50-90)	12(8,1)
Yanıtız (<%50)	15(10,2)
İlk 3 ayda nüks	26(17,5)

TARTIŞMA

Enurezis nocturna gerek etkilenen çocuğun gerekse ailelerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen klinik bir durumdur⁷. Yapılan çalışmalarda özellikle enurezisli çocukların bakımveren annelerinin kaygı ve depresyon derecelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir⁸. Bu nedenle tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Bununla birlikte enurezisli çocuklarda mesane kontrol mekanizmalarının gelişimsel süreç içinde yeterli olgunlaşma göstermediği, yaş ile bu durumun ortaya çıkma riskinde azalma olduğu da son dönemlerde yapılan çalışmalarla kanıtlanmış bir gerçektir⁹. Özellikle sosyokültürel olarak gelişmekte olan bir ülke olmamız nedeni ile ailelerin tedavi beklentisi hızlı ve kolay çözüme ulaşmak şeklindedir. Enurezis nocturna tedavisinde etkinliği kanıtlanmış davranışsal metodlar ve alarm tedavisi ülkemizde hekimler ve aileler tarafından çok etkin bir şekilde uygulanmamaktadır. Bu nedenle medikal tedavide etkinliği gösterilmiş standart ilaç desmopressin kullanılmaktadır^{10,11}. Desmopressin tedavisinde standart bir protokol olmaması tedaviye cevabı ve nüks riskini önemli derecede etkilemektedir. Çeşitli çalışmalarda desmopressinin tek veya kombine tedavide kullanımı sıklıkla karşılaştırılmıştır. Birçok çalışmada kombine tedavinin(alarm+desmopressin, desmopressin+tolterodine vs.) tekli tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir¹²⁻¹⁴. Desmopressinin kullanım süresi ve dozu da oldukça tartışmalıdır. İlacın 120,180 ve 240 mcgr lık dozlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda yüksek doz kullanımın yan etki riskini arttırdığı ve etkinlikte bir üstünlük sağlamadığı, en etkin dozun 120mcgr olduğu gösterilmiştir^{15,16}. Tedavi cevabı hızlı olan bir molekül olmasına rağmen desmopressin tedavisi kesildiği zaman yüksek nüks oranları görülmesi istenmeyen bir durumdur. Tedavi süresi ile de görüş birliği yoktur. Yapılan bir çok çalışmada desmopressin tedavisinin en az 3-6 olması gerektiği ve tedavinin doz azaltarak sonlandırılması gerektiği gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar 1 veya 3 aylık tekli desmopressin tedavisi alıp nüks olan hastalardı. Mevcut hastalara desmopressin ilk 3 ay 120mcgr standart doz, sonraki 3 ay gün aşırı 120mcgr olarak davranış tedavisi ile kombine uygulanmıştır. Çalışma sonunda tam veya kısmi kuruluk sağlanan hasta sayısı 133(%89,80) idi. Bu oran literatür ile karşılaştırıldığında tekli davranış tedavisi veya tekli desmopressin

tedavisi başarı oranlarına göre anlamlı derecede yüksekti($p<0.005$). Bu da bize ailelerin her ne kadar medikal tedavi beklentisi yüksek olsa da davranış tedavisinin önemini vurgulamanın ne kadar doğru olduğunu göstermiş oldu.

Yapılan birçok çalışmada obezite ve enurezis ilişkisi gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunamadı(19)($p>0.05$). Cinsiyet olarak karşılaştırıldığında çalışmamızda kız /erkek oranı literatürdeki birçok çalışmanın aksine 1,20 idi^{20,21}.

Çalışmamızda düşük nüks oranı ve tedavi başarısının beklenenin üzerinde olmasını etkin doğru bir davranış tedavisine desmopressin tedavisini uzun dönem eklemenin sağladığını düşünüyoruz. Davranış tedavisi poliklinik ortamında ailelere ve çocuklara ayrıntılı anlatılarak sonrasında da anlatılanları içeren bilgilendirme formları verilerek sağlanmış olup aylık kontrollerde yenilenmiştir. Tedavinin başarı oranının yüksek olmasının bir diğer nedeni ise tüm hastaların önerilen tedaviyi daha önce uygulayıp kısmi de olsa yanıt almış olmaları ve bu nedenle tedavi uyumlarının daha iyi olmasıydı. Daha önceki çalışmalarda vurgulanmamış olan bir diğer konu ise tedaviye yanıtız veya nüks olan hastaların yaş grubudur. Çalışmamızda <12yaş olan hastalarda tedavi yanıtızlığı ve nüks riski anlamlı derecede yüksektir($p<0.005$). Birçok çalışmada nöroüriner yolakta olgunlaşma defekti ve otonomik disfonksiyon enurezisli hastalarda sıklıkla gösterilmiştir^{22,23}. Çalışmamızda tedavide başarıız olan ve nüks olan hastaların çoğunun <12 yaş olması bunu desteklemektedir. Henüz bu olgunlaşmayı sağlamamış çocuklarda medikal veya davranışsal metodların başarı şansı oldukça azdır. Çalışmamızın retrospektif olması ve kısıtlı sayıda hasta içermesi nedeni ile bu verilerle kesin bir sonuca varmak çok zordur ve geniş kapsamlı prospektif çalışmalara hala ihtiyaç vardır. Tedaviye cevapsız ya da nüks olan hastalar halen polikliniğimizde izlenmektedir.

Sonuç olarak enurezis nocturna sabır ve düzenli izlem gerektiren aile ve çocuğun sosyal hayatını ciddi derecede etkileyen klinik bir durumdur. Tedavinin başarı ile tamamlanması ve nüks riskini azaltmak için medikal tedaviye mutlaka davranış tedavisinin de eklenmesi oldukça önemlidir. Altta yatan nöroürolojik immatürite tedavinin başarı şansını anlamlı derecede etkilemektedir.

Kaynaklar

1. Kamperis K, Van Herzeele C, Rittig S, Vande Walle. Optimizing response to desmopressin in patients with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J. Pediatr Nephrol.* 2017 Feb;32(2):217-226. doi: 10.1007/s00467-016-3376-7.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2014 Jun;191(6):1863-1865.e13. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.110.
3. Ravanshad Y, Azarfar A, Esmaeeli M, Mostafavian Z, Zahabi E, Ravanshad S. Effect of Low Dose Imipramine in Patients with Nocturnal Enuresis, A Randomized Clinical Trial. *Iran J Kidney Dis.* 2019 Jul;13(4):257-261.
4. Oğra, E Ağlamış, MÖ Yücel. Monosemptomatik enürezis nokturalı hastalarda tedavi ve takip sonuçlarımız. *Dicle Medical Journal.* 2013; 40 (3): 410-413 doi: 10.5798/diclemedj.0921.2013.03.0299
5. Eray Ş, Tekcan D, Baran Y. More anxious or more shy? Examining the social anxiety levels of adolescents with primary enuresis nocturna: a controlled study. *J ped uro* 2019 ; 15 (4): 343.e1-343.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.04.002
6. B Katı, EC Polat, HA Kurt, K Gümüş. Şanlıurfa llindeki Primer Enürezis Nokturna Şikâyeti ile Gelen Hastaların Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları.* ,dergipark.org.tr 2017;11 (4): 239 - 242
7. Theunis M, Van Hoecke E, Paesbrugge S, Hoebeke P, Vande Walle J. Self-image and performance in children with nocturnal enuresis. *Eur Urol* 2002;41(6):660-7
8. Kılıçoğlu AG, Mutlu C, Bahalı MK, Adaletli H, Güneş H, Duman HM. Impact of enuresis nocturna on health-related quality of life in children and their mothers. *Journal of Pediatric Urology.* 2014;10(6):1261-6
9. Van Herzeele C, Dhondt K, Roels SP, Raes A, Hoebeke P, Groen LA, Vande Walle J. Desmopressin (melt) therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria results in improved neuropsychological functioning and sleep. *Pediatr Nephrol.* 2016 Sep;31(9):1477-84. doi: 10.1007/s00467-016-3351-3
10. Del Gado R, Del Gaizo D, Cennamo M, Auriemma R, Del Gado G, Verni M. Desmopressin is a safe drug for the treatment of enuresis. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(4):308-12.
11. Ferrara P, Romano V, Cortina I, Ianniello F, Fabrizio GC, Chiaretti A. Oral desmopressin lyophilisate (MELT) for monosymptomatic enuresis: structured versus abrupt withdrawal. *J Pediatr Urol.* 2014 Feb;10(1):52-5. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.05.021
12. Sharifiaghdas F, Sharifiaghdas S, Taheri M. Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: Monotherapy vs Combination Therapy. *Urology.* 2016 Jul;93:170-4. doi: 10.1016/j.urology.2016.02.013.

13. Ozden C, Ozdal OL, Aktas BK, Ozelci A, Altinova S, Memis A. The efficacy of the addition of short-term desmopressin to alarm therapy in the treatment of primary nocturnal enuresis. . *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):583-6. doi: 10.1007/s11255-008-9355-6.
14. Berkenwald A, Pires J, Ellsworth P. Evaluating use of higher dose oxybutynin in combination with desmopressin for refractory nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2016 Aug;12(4):220.e1-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.05.029.
15. Ferrara P, Del Vecovo E, Ianniello F, Franceschini G, Romaniello L, Verrotti A. Desmopressin 120 mcg, 180 mcg, 240 mcg: The right treatment for the right patient. *Arch Ital Urol Androl*. 2018 Jun 30;90(2):127-129. doi: 10.4081/aiua.2018.2.127.
16. Jabbour M, Abou Zahr R, Boustany M. Primary Nocturnal Enuresis: A Novel Therapeutic Strategy With Higher Efficacy. *Urology*. 2019 Feb;124:241-247. doi: 10.1016/j.urology.2018.09.013.
17. Ohtomo Y, Umino D, Takada M, Fujinaga S, Nijima S, Shimizu T. Gradual tapering of desmopressin leads to better outcome in nocturnal enuresis. *Pediatr Int*. 2015 Aug;57(4):656-8. doi: 10.1111/ped.12614.
18. Lottmann H, Baydala L, Eggert P, Klein BM, Evans J, Nørgaard JP. Long-term desmopressin response in primary nocturnal enuresis: open-label, multinational study. *Int J Clin Pract*. 2009 Jan;63(1):35-45. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01956.x.
19. Ma Y, Shen Y, Liu X. Association between enuresis and obesity in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Int Braz J Urol*. 2019 Jul-Aug;45(4):790-797. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0603.
20. Savaser S, Kizilkaya Beji N, Aslan E, Gozen D. The Prevalence of Diurnal Urinary Incontinence and Enuresis and Quality of Life: Sample of School. *Urol J*. 2018 Jul 10;15(4):173-179. doi: 10.22037/uj.v0i0.3982
21. Schroeder MK, Juul KV, Mahler B, Nørgaard JP, Rittig S. Desmopressin use in pediatric nocturnal enuresis patients: is there a sex difference in prescription patterns? *Eur J Pediatr*. 2018 Mar;177(3):389-394. doi: 10.1007/s00431-017-3074-x..
22. McKeigue PM, Reynard JM Relation of nocturnal polyuria of the elderly to essential hypertension. *Lancet*. 2000 Feb 5;355(9202):486-8.
23. Kruse A, Mahler B, Rittig S, Djurhuus JC. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *J Urol*. 2009 Oct;182(4 Suppl):1954-60. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.079.

Etik Kuru Karar Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Tarih 3.9.2020 Karar Sayısı 17
