

# Primer Enürezis Nokturna Tedavisinde Desmopressin ile Tedavi Alternatiflerinin Karşılaştırılması (\*)

Müferet ERGÜVEN (\*\*), A. Nurcan ÖZÜMÜZTOPRAK (\*\*\*), Kadir BABAOĞLU (\*\*\*\*),  
Metin DÖNMEZ (\*\*\*\*)

## ÖZET

*Bu çalışma, desmopressinin primer enürezis nokturna tedavisindeki etkinliğini araştırmak ve desmopressin ile en uygun tedavi yaklaşımını belirlemek amacıyla yapıldı.*

*Primer enürezis nokturna tanısı alan ve yaşları 6 ila 14 arasında değişen 27 kız, 28 erkek toplam 55 çocuk çalışma kapsamına alındı. Hastalar iki gruba ayrıldılar. Grup I'e yüksek doz, kısa süreli (40 µg, tek doz, aylık), Grup II'ye ise düşük doz, uzun süreli (20 µg, tek doz, altı aylık) desmopressin tedavi protokolü uygulandı. Tedavi ile Grup I'de % 60, Grup II'de ise % 63 olumlu yanıt alındı. Tedavi kesildikten sonra nüks oranı ise sırasıyla % 94 ve % 76 olarak belirlendi.*

**Anahtar kelimeler:** Enürezis, desmopressin

İdrar kontrolünün olması gereken yaşta gece uykuda istemsiz yatağa işeme olarak tanımlanan enürezis nokturna, aile ve çocuk için son derece sıkıntı verici bir durumdur. Çoğu çocuk 3-4 yaşlarında mesane kontrolüne sahip olur; 6 yaş civarında % 10, 14 yaşlarında ise % 5'lik bir grup hala enürezis nokturnadan yakınıdır. Enürezis nokturna 11 yaşa kadar erkek çocuklarda 2-3 kat daha sık görülürken, bu yaştan sonra oran kızlarda biraz daha artmaktadır. Gece idrar kontrolünün tam olarak kazanılmadığı durumda primer enürezis, çocuğun daha önce en az 6 ay - 1 yıl kuru kaldıktan sonra idrar kaçırmaya başlaması ise sekonder enürezis olarak adlandırılmaktadır. Çalışmaların çoğunda enürezis nokturnanın % 80'inin primer olduğu bildirilmektedir.

Enürezis tedavisinde çeşitli yöntemler ve ilaçlar denenmiştir. Aileler, çocuk ve hekim tarafından en çok kabul gören, medikal tedavi olmuştur. Trisiklik antidepresan-

## SUMMARY

### A Comparison of Two Approaches to the Treatment of Primary Enuresis Nocturna with Desmopressin

*The aim of this study was to investigate the efficacy of desmopressin in the management of primary enuresis nocturna and to determine the best approach to the treatment with desmopressin. 55 children ranging in age from 6 to 14 years with primary enuresis nocturna (27 girls, 28 boys) were included in the study. The patients were divided into two groups. Desmopressin was applied to the Group I as a high dose, short term (40 µg, single dose, monthly) and to the Group II as a low dose, long term (20 µg, single dose, semi-annually) therapy. The response to the therapy was 60 % in Group I and 63 % in Group II. The relapse rate after treatment was 94 % and 76 %, respectively.*

**Key words:** Enuresis, desmopressin

lar, antikolinergikler ve desmopressin en sık kullanılan ilaçlardır. Bu çalışmada, antidiüretik hormonun sentetik bir analogu olan desmopressinin primer enürezis nokturna tedavisindeki etkinliği ve en uygun tedavi yaklaşımı araştırıldı.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma Nisan 91-Ağustos 92 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Çocuk Kliniği polikliniğine gelen ve primer enürezis nokturna tanısı alan çocuklarda yapıldı. Çalışma kapsamına, yaşları 6-14 yaş arasında değişen ve yaş ortalaması 9.18±2.29 yıl olan 27 kız, 28 erkek toplam 55 çocuk alındı. Bu çocuklar enürezis nokturnaya yönelik daha önce hiçbir tedavi almamışlardı. Hastalar yaş, cins, kilo ve boy özellikleri benzer 30 ve 25 kişilik iki gruba ayrıldı. Grup I'i oluşturan toplam 30 çocuk yüksek doz-kısa süreli (40 µg-1 ay), Grup II'yi oluşturan toplam 30 çocuk düşük doz-uzun süreli (20 µg-6 ay) desmopressin tedavisi aldı. Desmopressin hastalara intranasal olarak uygulandı. Tedavi sonuçları ki-kare testi ile değerlendirildi.

XXI. Ortadoğu ve Akdeniz Pediatri Dernekleri Birliği kongresinde poster olarak sunulmuştur (24-27 Ekim 1993)\*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şef Yard. Dr.\*\*; Asist. Dr.\*\*\*; Uz. Dr.\*\*\*\*

## BULGULAR

Hastalarımızın yaş, cins ve tedavi özellikleri özellikleri arasında fark bulunmadı (Tablo 1). Primer enürezis noktürna tanısı alan hastalar arasında ürolojik, renal ve nörolojik patolojisi olmayan 55 çocuk çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesinde grup I'de 2 haftalık yatak ıslatma sayısı ortalama  $10.87 \pm 1.96$  iken II. grupta  $10.84 \pm 1.75$  olarak bulundu. Tedaviyi takiben 4 hafta süresince desmopressine yanıt haftalık yatak ıslatma sayısı 0-1 olacak şekilde belirlendi. Tedaviye yanıt verme oranı I. grupta % 63, II. grupta % 60 olarak bulundu. İki haftalık yatak ıslatma sayısı I. grupta ortalama  $5.00 \pm 2.1$ , II. grupta ortalama  $5.25 \pm 2.4$  idi. İki grup arasında kuru geceler bakımından ve tedaviye yanıt verme oranında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. II. grupta iyi sonuç alınan hastalarda tedavi 5 ay daha uzatıldı. Doz azaltılarak 6. ayda tedavi sonlandırıldı. Hastalar tedavi kesildikten sonra 8 hafta boyunca izlendi. Bu izlem döneminde I. grupta 2, II. grupta 6 hastada daimi etki gözlemlendi. Diğer hastalarda ise eski alışkanlığa dönüş saptandı (Tablo 2). Daimi etki açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanırken, desmopressin ile uzun süreli tedavinin daimi etki sağlanması bakımından daha uygun olduğu gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Enürezis noktürna; idrar kontrolünün olması gerektiği yaşta gece uykuda istemsiz yatağa işeme olarak tanımlanır. Çoğu araştırmacı noktürnal enürezisin ne-

deni olarak genetik, gelişimsel, organik ve psikososyal faktörlerin birarada olduğunu düşünmektedir (1). Bu konuda yapılan araştırmalarda varılan ortak prensip; sorunun yaşla birlikte azaldığı, erken okul çağında oğlanlarda daha yüksek olup adölesan yaşlarda cinsiyetler arasında farkın azaldığı, % 1-2'sinde geç adölesan yaşlara kadar devam edebileceği yönündedir (2). Ülkemizde yapılan çalışmalar, enürezis noktürna prevalansını yaklaşık % 13.7 olarak göstermiştir (3). Türk çocuklarında idrar kontrol yaşının ortalama 2.9 yaş olduğu ve yaşla artışla birlikte sıklığın azaldığı bildirilmektedir (3-4).

Enürezis noktürna; çocuk ve ailesi için oldukça sıkıntı verici bir durum olup, tedavisi hekim, çocuk ve ailesi tarafından ortaklaşa yürütülmelidir. Tedavisinde uyandırma, sıvı kısıtlaması, kuru gecelerin ödüllendirilmesi, psikoterapi, hipnoz, akupunktur ve ilaç kullanılması yer almaktadır (5). Bunların içinde enürezis alarmı, monosemptomatik enürezis noktürna tedavisinde hiç şüphesiz en etkili yoldur (2) ve en düşük nüks oranına sahiptir. Ancak, uygulama güçlüğü, ailelerin tam bilgilendirilememesi, doktor, hasta ve aile üyelerinin zamanı, sabrı ve yakından takibini gerektirmesi ve tedavide süreklilik sağlamanın zorluğu gibi nedenlerle doktorlar tarafından az tercih edilmektedir. ABD'de 1981 yılında 446 doktor arasında yapılan bir çalışma, enürezis noktürna tedavisinde medikasyonun % 28 oranında tercih edildiğini, ancak alarm yönteminin yalnızca % 3 oranında kullanıldığını göstermiştir (4). Ülkemizde yeni yapılan bir çalışmada akupunktur ile 6 aylık tedavide % 86 oranında başarı gözlenerek, alternatif bir tedavi olarak önerilmektedir (6).

İlaç tedavileri arasında trisiklik antidepresanlar (TSA) ve desmopressin uygulaması yer alır. İmipiramin gibi TSA'lar genel olarak noktürnal enürezis tedavisinde ilk önerilen ilaç değildir. Potansiyel ölümcül yan etkileri ve bildirilen % 17 gibi düşük uzun dönem iyileşme oranı (7), imipiramin kullanımını ciddi olarak sınırlandırmaktadır. Enürezis noktürna tedavisinde antimuskarinik ilaçlar da detrusor aşırı aktivitesinin bir rol oynadığı düşünülmüş, ancak etkileri konusunda klinik kanıtlar bulunamamıştır (2). Oysa, plasebo kontrollü çalışmalarda enürezis noktürna tedavisinde desmopressin, plaseboya göre daha etkili bulunmuş ve çocukların yaklaşık % 60'ı ilaca yanıt vermişlerdir (2). Bizim çalışmamızda da bu görüşü destekler nitelikte her iki grupta ortalama % 60 yanıt gözlemlendi.

**Tablo 1. Hastalarımızın yaş, cins ve tedavi özellikleri.**

	Grup I	Grup II	p
Hasta sayısı (n)	30	25	>0.05
Yaş (yıl)	9.2±3.5	8.9±2.8	>0.05
Cins	14 Kız, 16 Erkek	13 Kız, 12 Erkek	>0.05
Doz (µg)	40 µg	20 µg	<0.05
Süre (ay)	1	6	<0.05

**Tablo 2. Gruplar arasındaki tedavi sonuçlarımızın karşılaştırılması.**

	Grup I	Grup II	p
<b>Tedavi öncesi</b>			
Yatak ıslatma sayısı (n/2 hafta)	10.87±1.96	10.84±1.75	>0.05
<b>Tedavi sonrası</b>			
Yatak ıslatma sayısı (n/2 hafta)	5.00±2.1	5.25±2.4	>0.05
Cevap verme oranı	% 63	% 60	>0.05
<b>Tedavi kesimi sonrası</b>			
Daimi etki	% 6.6	% 24	<0.05

Çoğu enürezisli çocuk, mental ve ürolojik olarak aşikar patoloji göstermez ve üriner sistem infeksiyonları yoktur. Genellikle gündüz ve gece fonksiyonel mesane kapasiteleri normaldir (10), ancak gece boyunca bol miktarda üretilen idrar, fonksiyonel mesane kapasitesini aşmakta ve istemsiz işemeler olmaktadır. Çalışma grubumuzdaki enürezis noktürnalı hastalarda da ürolojik, renal ve nörolojik patoloji bulunmamaktaydı. Bu çocuklarda plazma vasopressin düzeyinde normal gece yükselmesinin eksik olduğu ileri sürülmüştür. Norgaard ve ark., enüretik çocuklarda vasopressinin gece yükselmesinin eksik olduğunu göstererek gece üretilen idrarın miktarının, fonksiyonel mesane kapasitesini aştığını söylemişlerdir (8). Sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, enürezisli çocukların gece plazma düzeyleri sağlıklı çocuklara göre anlamlı düşük bulunmuştur (9). Desmopressin tedavisi bu nedenle gece mesane kontrolünü sağlamak için fizyolojik bir yaklaşım olarak görülmektedir. Yanıt hızlı ortaya çıkar ve etkisi de kalıcıdır.

Ciddi ve diğer tedavilere yanıtız enürezisli çocuklarda desmopressinin etkinliğinin düşük olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni kesin olarak bulunmamış olmakla beraber, desmopressinin azalmış nazal emilimi, desmopressine azalmış renal duyarlılık veya plazma vazopressininin diürenal ritminde farklı bir anormallik öne sürülen mekanizmalar arasındadır (13). Desmopressin intranasal ve oral uygulamaları arasında etkinlik farkı bulunmamıştır (11). Desmopressine yanıt 10 yaştan büyük çocuklarda, göreceli noktürnal poliürisi olanlarda ve haftada 3 kezden daha az yatak ıslatma problemleri olanlarda daha iyidir (12). Bizim hastalarımızın yaş ortalaması 9, yatak ıslatma sayısı haftada üçten fazla (iki haftada yaklaşık 11) idi. Uzun süreli tedavi grubunda, yanıt veren hastaların tedavisi 5 ay daha sürdürülmüştür ve doz azaltılarak 6. ayda tedavi sonlandırılmıştır. Hastalarımızda tedavi süresince yan etki gözlenmemiştir. Desmopressinin enürezis noktürnada kullanımı güvenli olup, en sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır. Ağır su retansiyonu, hiponatremi ve konvülsiyonlar çok nadir görülmektedir (14-15-16). Tedavi kesilmesinden sonra nöksler sıktır. Bizim hasta grubumuzda kısa dönem tedavi alanlarda % 94, uzun dönem tedavi alanlarda % 76 nöks görüldü. Daimi etki bakımından grup I ve grup II arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Bu konuda yapılan çalışmalarda 20 µg'a yanıt vermeyen hastalar-

da, tam kuruluk sağlanana kadar dozun 40 µg'a kadar artırılması ve uygun bireysel dozda uzun dönem kullanılması önerilmektedir (13). Enürezisin spontan yıllık iyileşme oranı % 10-15 olarak bildirilmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda desmopressinin primer enürezis noktürmanın medikal tedavisinde yan etkilerinin azlığı, etkisinin kısa sürede başlaması ve ailelerin tedaviye uyumunun kolay olması bakımından seçilmesi gereken bir ajan olduğu görülmüştür. Kuru geceler arasında 20-40 µg/gün tedavi dozları arasında belirgin fark yoktur. Daimi etki sağlamak amacıyla, istatistiksel olarak anlamlı daha başarılı bulunan uzun süreli tedavi uygulamak yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Miller K, Goldberg S, Atkin B: Nocturnal enuresis: Experience with long term use of intranasally administered desmopressin. *J Pediatr* 114:723-6, 1989.
2. Abrams P, Houry S, Wein A: Conservative management in children. In 1st international consultation on incontinens (Monaco 1998).
3. Gümüş B, Vurgun N, Lekili M, İşcan A, et al: Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta Paediatr* 88(12):1369-72, 1999.
4. Öge O, Koçak I, Gemalmaz H: Enuresis: Point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr* 43(1):38-43, 2001.
5. Butler RJ: Annatation-night wetting in children-psychological aspects. *J Child Psychol Psychiat* 39:453-463, 1998.
6. Serel TA, Perk H, Koyuncuoğlu HR, et al: Acupuncture therapy in the management of persistent primary nocturnal enuresis-preliminary results. *Scand J Urol Nephrol* 35(1):40-43, 2001.
7. Von Gontard A, Lehmkuhl G: Drug therapy of enuresis. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 24:18-33, 1996.
8. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC: Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol* 134:1029-1031, 1985.
9. Aikawa T, Kasahara T, Uchiyama M: The arginin-vasopressin secretion profile of children with primary nocturnal enuresis. *Eur Urol Suppl* 3, 33:41-44, 1998.
10. Norgaard JP, Hansen JH, Wildschiotz G, et al: Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 141:1156-1159, 1989.
11. Fjellestad-Paulsen A, Wille S, Harris AS: Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 62(7):674-7, 1987.
12. Aladjem M, Wohl R, Boichis H, et al: Desmopressin in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 57:137-140, 1982.
13. Rittig S, Knudsen UB, Sorensen S, et al: Long term double-blind cross-over study of desmopressin intranasal spray in the management of nocturnal enuresis. *Urol Res* 19(4):237-240, 1991.
14. Guillaud R, Amram S, Lememme F, et al: Desmopressin and water intoxication. A propose of a case treated for enuresis. *Pédiatrie* 48:697-9, 1993.
15. Hourihane J, Salisbury AS: Use caution in prescribing desmopressin for nocturnal enuresis (letter: comment) *Br Med J* 306:1545, 1993.
16. Schwab M, Wenzel D, Ruder H: Hyponatraemia and cerebral convulsion due to short term DDAVP therapy for control of enuresis nocturna. *Eur J Pediatr* 155(1):46-8, 1996.