

157748

T.C.

GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ  
ÜROLOĞİ SERVİS ŐEFLİĐİ

ERİŞKİN ERKEK PRİMER ENÜREZİSLİ HASTALARIN  
ÇOK PARAMETRELİ İNCELENMESİ VE UZUN SÜRELİ  
DESMOPRESSİN TEDAVİSİNE YANIT

Uzmanlık Tezi

Bülent ŞEN  
J. Tbp. Yzb.

İSTANBUL- 2004

## ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği Şefliğince Kasım-2001 tarihinde verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Enürezis noktürna günümüzde halen güncelliğini korumakta olan bir hastalık olup, etyolojisine yönelik birçok faktör sorumlu tutulmuş fakat kesin neden ortaya konulamamıştır. Enürezis noktürna ile ilgili çok fazla çocuk çalışması yapılmış olmakla beraber nadiren erişkinlerde yapılan çalışmalara rastlanmaktadır. Biz de yaptığımız bu çalışmada, primer, monosemptomatik, erişkin ve tamamı erkek enürezisli hastaları çok parametrelili olarak inceleyerek, uzun süreli desmopressin tedavisine yanıtlarını değerlendirdik

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden çok yararlandığım ve bu süre içinde emek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel katkıları ile yetişmemi sağlayan değerli hocalarım, başta üroloji servis şefi Prof.Hv.Tbp. Kd.Alb. İ.Doğan ERDEN ve tezimin hazırlanmasında büyük pay sahibi olan Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Cüneyid İŞERİ'ye, teorik ve pratik olarak her türlü deneyimlerini benimle paylaşan Doç.Dz.Tpb.Alb. Kadir BAYKAL, Yrd.Doç.Tbp.Yb. Kenan KARADEMİR, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Yb. Temuçin ŞENKUL, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Cüneyt ADAYENER, Yrd.Doç.Hv. Tbp. Bnb. İlker AKYOL'a minnet duygularım ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tüm asistan arkadaşlarıma ve GATA Haydarpaşa Üroloji Servisi personeline teşekkür ederim.

J.Tbp.Yzb. Bülent ŞEN

# İÇİNDEKİLER

<b>I. GİRİŞ</b>	1
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	
İDRAR KONTROLÜNÜN BİYOLOJİK GELİŞİMİ	2
ENÜREZİS	
Terminoloji ve epidemiyoloji	4
ETYOLOJİ	
a) Genetik faktörler	5
b) SSS'nin olgunlaşmasında gecikme	6
c) Mesane ve üretra disfonksiyonu	6
d) Psikososyal bozukluklar	7
e) Uyku bozuklukları	8
f) Endokrin bozukluklar	9
TEDAVİ	
Davranış modifikasyonu tedavisi	10
1) Alarm tedavisi	10
2) Motivasyon tedavisi	11
3) Sıvı kısıtlaması	11
4) Gece uyandırma	11
Farmakoterapi	12
Antidepresanlar	13
Desmopressin asetat	13

<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>15</b>
<b>IV. BULGULAR</b>	<b>18</b>
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>22</b>
<b>VI. SONUÇ</b>	<b>25</b>
<b>VII. ÖZET</b>	<b>26</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>27</b>
<b>IX. KAYNAKLAR</b>	<b>29</b>



# GİRİŞ

Enürezis, mesane kontrolünün kazanılmış olması gereken bir yaşta istemsiz idrar kaçırılmasıdır. Kendiliğinden düzelebilmekle birlikte, sosyal yaşamı, aile ilişkilerini, ruh sağlığını ve normal yaşantıyı olumsuz olarak etkilemektedir. Enürezis noktürna 5 yaşın üzerindeki çocuklarda %15-20 arasında görülmekte olup, erişkinlerde görülme sıklığı % 0,5-1 oranındadır(16). Enürezis noktürna etyolojisinde, uyku bozukluğu, mesane işlev bozukluğu, psikolojik bozukluklar, hormonal nedenler gibi çok fazla sayıda faktör sorumlu tutulmuş fakat kesin sebep bulunamamıştır.

İnsanlık tarihi kadar eski bir problem olan enürezis için antik çağlardan beri çok çeşitli tedavi modelleri ortaya konmuş,halen de ideal denebilecek bir tedavi şekli bulunamamış ve tek bir tedavi yöntemi üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır. M.Ö 1550 yıllarında Ebers papiruslarında dahi izine rastlanan enürezis (8), her devirde olduğu gibi bugün de güncelliğini devam ettirmektedir.

Enürezis noktürnalı olgularda yıllık kendiliğinden iyileşme oranı %15 olmakla birlikte iyi bir tedavi ile bu oran artırılabilir. Medikal yardım arayan aileler ve çocuklar için denenen tedavi metodları arasında mesane eğitimi egzersizleri, motivasyon tedavisi, alarm tedavisi, farmakolojik tedavi, diyet tedavisi, psikoterapi ve hipnoterapi sayılabilir.

Enürezis noktürna tedavisinde desmopressin kullanımı 70'li yılların sonlarında başlamıştır(5,9). Başlangıçta Avrupa ülkelerinde, diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen enüretiklerde kullanılmış, etkinliği gösterilmesine rağmen Amerika ve Avrupa'da kullanımı sınırlı kalmıştır. Bu isteksizlik ilacın pahalı, nüks oranının yüksek olmasına bağlıdır (9,43,51).

Biz de yaptığımız çalışmada, primer, monosemptomatik, erişkin ve tamamı erkek enürezisli hastaları çok parametrelili olarak inceleyerek, uzun süreli desmopressin tedavisine yanıtlarını değerlendirdik.

# GENEL BİLGİLER

## İDRAR KONTROLÜNÜN BİYOLOJİK GELİŞİMİ

Yeni doğanda işeme tamamen refleks bir olaydır ve basit bir spinal refleksle düzenlenir. Mesane idrarla gerildiği zaman, detrusor duvarındaki gerilme reseptörlerinden doğan uyarı otonomik afferent sinir lifleri ile medulla spinalise iletilir. Buradan çıkıp mesaneye gelen otonomik efferent uyarı ise detrusor kasında kasılmaya neden olur. Bu spinal refleks mekanizması periüretal çizgili kaslardan oluşan sfinkterin eş zamanlı gevşemesi ile eşgüdümlüdür ve sağlam bir beyin sapı varlığında gerçekleşebilir(4,20).

İdrar kontrolünün erişkinde olduğu gibi istemli olarak kazanılması için, infantil işeme refleks arkının bilinçli olarak inhibe edilebilme yeteneğinin gelişmesi gereklidir. Çocuğun detrusor kontraksiyonlarını baskılayabilme yeteneği gecedan önce, gündüz idrar kontrolü ile başlar (20). Doğumdan itibaren 6. aya kadar miksiyon sık ve inhibisyonsuzdur. Mesanenin dolması ani bir işeme ve idrarın tümünü boşaltma ile sonuçlanır. Sonraki 6 ayda miksiyon daha seyrek olmaya başlar. Bu durum hassasiyeti azalmaya başlayan detrusor refleksi üzerinde bir ölçüde santral inhibisyonun gelişmekte olduğunu göstermektedir. Bir-iki yaş arasında mesane doluşunun bilinçli olarak hissedilmesiyle işeme sayısı giderek azalır. Bu olayı, işemeyi belirli bir zaman sonrasına erteleyebilme yeteneğinin gelişmesi takip eder. 3.5 yaşından sonra normal doluş hissi ortaya çıkar. Artık işeme arzusu hem bilinçsiz hem de istemli olarak baskılanabilmektedir. Bu dönemde idrar yapma sıklığı normaldir ve çocuk mesanesi tam dolu olmasa da istemli olarak miksiyonunu başlatabilir (42).

Çocuklarda barsak ve mesane kontrollerinin kazanılması aşağıdaki gelişim sırasını izler.

- 1-Gece dışkı kontrolü
- 2-Gündüz dışkı kontrolü
- 3-Gündüz idrar kontrolü
- 4-Uykuda idrar kontrolü

Bu sıra çocukların büyük çoğunluğunda sabit iken son basamak (uykuda idrar

kontrolü), bireysel değişiklikler gösteren ve dış etkenlerce değiştirilebilen bir zaman dilimini takiben ortaya çıkabilir (42).

İdrar kontrolünün kazanılması, sosyal, çevresel, aile ve eğitimle ilgili faktörlerden etkilenir. Gündüz idrar kontrolünün kazanılması eğitimle yakından ilişkili olmakla birlikte, gece idrar kontrolü kendiliğinden gelişir. Özellikle gece mesane kontrolünün kazanılması hızlandırılmaz. Çeşitli olumsuz faktörler bu gelişimi geciktirebilir (42).



# ENÜREZİS

## Terminoloji ve Epidemiyoloji

Enürezis, mesane kontrolünün kazanılmış olması gereken bir yaşta istemsiz olarak idrar kaçırılmasıdır. Organik olmayan bir nedenden dolayı idrar kaçırma enürezis olarak adlandırılırken, nörolojik yada organik nedenlerden dolayı idrar kaçırma idrar inkontinansı olarak ifade edilir (29). Gece uyku esnasında yatak ıslatmaya enürezis noktürna, gündüz uyanırken altını ıslatmaya diürnal enürezis denilir. Enürezis kontünua hem gece, hem gündüz görülen enürezistir. Çocukluktan beri görülen, çocuğun hiç idrar kontrolünü kazanamadığı durumda primer enürezis, idrar kontrolü başlamış olan ve en az 6 ay kuru kalmış çocukta enürezisin tekrar başlaması durumunda sekonder enürezisten söz edilir (11).

Enürezis tanımına girme yaşı tartışmalıdır. Cinsiyete, ıslatma şekil ve sıklığına, değişik yazarların kabul ettiği ölçütlere göre enürezis tanımlamasında farklı yaşlar kullanılmakla birlikte, genellikle 5 yaşın üzerinde görülen enürezis patolojik olarak kabul edilir (17,47). Enüretik tanımını kızlarda 5, erkeklerde 6 yaşına kadar geciktiren yazarlar da vardır (8,40).

Enürezis prevalansı farklı popülasyonlara, bazı örf ve adetlerin toplumda yaygınlığına ve farklı yazarlar tarafından yapılan enürezis tanımlamalarına göre değişiklik gösterir. Bununla birlikte 5 yaşın üzerindeki çocuklarda %15-20 oranında noktürnal enürezis olduğu kabul edilir (29,42). Ülkemizde yapılan bir araştırmada bu oran %21 bulunmuştur (11). Enürezisli olguların her yıl %15'i kendiliğinden iyileşir. Bu nedenle 15 yaşın üzerindeki adolesanların ancak %1-2'si enüretik olarak kalır. Tedavi edilmeyen enürezis noktürnalı 1129 çocuk üzerinde yapılan uzun süreli, prospektif bir çalışmada yıllık kendiliğinden iyileşmenin 5-9 yaş arasında %14, 10-19 yaş arasında %16 olduğu, 20 yaşından sonra ise %3 oranında enürezisin devam ettiği gösterilmiştir (17). Erişkinlerde enürezis sıklığı üzerinde fazla çalışma mevcut olmamakla birlikte, % 1-2 oranında olduğu bildirilmektedir. İkinci Dünya Savaşında Amerika Birleşik Devletleri'nde gönüllülerin % 2'si yatak ıslattıkları için askere alınmamışlardır (41).

Diürnal enürezis kızlarda daha fazla görülürken, noktürnal enürezis erkeklerde daha sıktır (18,47). Erkek/Kız oranı 1.5/1 – 2/1 arasında değişmektedir (1). Erkeklerin

kızlardan 1 yıl daha geç kuru kaldığı bildirilmiştir (29). Sekonder enürezis insidansı yaşla birlikte artmaktadır.12 yaşından sonra enüretiklerin yarısını sekonder enüretikler oluşturur. Gece idrar kontrolü kazanmış çocukların yaklaşık %25'i nüks eder. Sekonder enürezis sıklıkla kendiliğinden iyileşir ve emosyonel stres veya hastalıklarla birlikte (8). Enürezis düşük sosyoekonomik gruplarda ve geniş ailelerde daha siktir. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelerden daha sık görüldüğü gösterilmiştir (8).Tüm bu epidemiyolojik verilerden yola çıkarak, Crawford, gece idrar kontrolünün kazanılmasının olgunlaşma ile ilgili olaylardan etkilendiğini ve bunda bir dereceye kadar öğrenmenin rolü olmakla beraber öğretmenin yeri olmadığını ifade etmektedir (8).

## ETYOLOJİ

Enürezisin etyopatogenezini açıklamak için bir çok teori ileri sürülmüştür. Enürezis, hastalıktan ziyade semptom olduğu için tüm olguları açıklamaya yeterli olabilecek tek bir etyoloji söz konusu değildir. Enürezis noktürna etyolojisinde düşünülen faktörler başlıca, SSS (santral sinir sistemi)'nin olgunlaşma süresinin gecikmesi, mesane işlev bozuklukları, psikolojik problemler, genetik faktörler, uyku bozuklukları, gıda alerjisi, hormon bozuklukları, gelişme yılının 2-4. yıllarında etkili olan stresler ve nadiren organik nedenler olarak özetlenebilir (20,40). Genellikle primer enürezis etyolojisinde esas olarak biyolojik, sekonder enürezisde ise psiko-sosyal faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

### a) Genetik Faktörler:

Enürezis noktürnanın ailesel bir bozukluk olduğu ve anne, baba ve kardeşleri enüretik olan kişilerde hastalığın görülme sıklığının normal popülasyona göre arttığı bildirilmiştir (40,42). Anne ya da baba enüretikse, çocuğun enüretik olma olasılığı 7 kez artmaktadır (23). Bir çalışmada anne ve baba enüretik olduğunda çocukların

%77'sinin, anne ya da babadan herhangi birisi enüretik olduğunda ise %44'ünün enüretik olduğu bildirilmiştir (47).

### **b) SSS'nin Olgunlaşmasında Gecikme**

Primer enürezis noktürna etyolojisinde en popüler fakat herkesçe kabul edilmeyen hipotezlerden bir tanesi, SSS'nin fonksiyonel olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı olarak normal inhibitör kontrol mekanizmasının geç gelişmesidir. Bu açıklamayı destekleyen bir çok görüş ileri sürülmüştür. Enüretiklerin mesane kapasiteleri normal kontrollerinkinden daha düşük bulunmuştur (49). Ancak bu kapasite düşüklüğünün anatomik değil işlevsel olduğu, anestezi altında ölçülen hacimlerin aynı yaş grubundaki normal bireylerinkine benzer bulunması ile kanıtlanmıştır (53).

Noktürnal enürezisli bireylerin bir bölümünde sinir sisteminin olgunlaşma gecikmesine işaret olarak yürüme ve konuşmada gecikme, pasifliğe eğilim vardır. Buna karşılık yeni çalışmalarda diğer çocuklarla kıyaslandığında primer enüretiklerde sinir sisteminin gelişmesinde ölçülebilir bir gecikme olmadığı gösterilmiştir (42).

### **c) Mesane-Üretra Disfonksiyonu**

Alt üriner sistem disfonksiyonu santral veya lokal kontrol mekanizmalarından kaynaklanabilir. Alt üriner sistemdeki bazı patolojik durumlar enürezisle birlikte. Bu patolojik durumlar işeme ile olduğu kadar, mesane depolama işlevi ile de ilişkilidir. Bu nedenle enüretik hastalarda pek çok ürodinamik çalışma yapılmıştır. Bunların sonuçlarına bakıldığında enürezisde normal ve patolojik ürodinami varlığını savunan iki karşıt görüşün var olduğu ve her birinin de pek çok klinik çalışmayla desteklendiği görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda oluşturulan hasta gruplarının semptomatik özellikleri, ürodinami cihazları ve kullanılan gereçler birbirinden farklılık gösterir. Enürezisde patolojik ürodinami varlığını savunan çalışmaların çoğunda, ciddi diürenal semptomlar, myelomeningosel, tekrarlayan ÜSE(üriner sistem enfeksiyonu) gibi ürolojik ve nörolojik patolojiler vardır. Bu çalışmalarda aşırı aktif mesane görülme sıklığı %30-90 arasında değişmektedir. Mc Guire ve arkadaşları 55 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada %90 oranında aşırı aktif mesane tespit etmişlerdir (28). Starfield 221 enüretik, 203 non-enüretik çocukta fonksiyonel mesane kapasitesini

değerlendirmişler, enüretik çocukların fonksiyonel mesane kapasitelerini, non-enüretiklere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır (49). Troup ve Hodgson 4-11 yaşlarında 25 enüretik, 15 non-enüretik çocuğu incelemişler, aynı şekilde enüretiklerin fonksiyonel mesane kapasitelerini düşük bulmuşlardır. Ancak enüretiklerin genel anestezi altında ölçülen, mesane kapasitelerini normal olarak rapor etmişlerdir (53).

Enürezis noktürnalı hastalar üzerinde yapılan birçok ürodinamik çalışmada, patolojik bulguların normal popülasyonla hemen hemen eşit düzeyde bulunduğu gösterilmiştir (33,34,35,36). Norgaard ve arkadaşları sadece %15 olguda aşırı aktif mesane tespit etmişlerdir(38).

#### **d) Psikososyal Bozukluklar**

Psiko-patolojiler enüretiklerde oldukça nadir görülürler. Enürezisin psikonörozla ilişkisini gösteren hiç bir ciddi bulgu yoktur. Ancak emosyonel bozukluklar enüretiklerde genel popülasyondan biraz daha fazladır. Kritik bir gelişim dönemindeki geçici bir stres epizodunun enürezise neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bu faktörler özellikle sekonder enürezis için geçerlidir(42). Sekonder enürezis gece mesane fonksiyonlarının kazanılmasında çok hassas ve kritik bir dönem olan hayatın 2-4. yıllarında akut ve kronik anksiyeteye, strese yol açan faktörlerin devreye girmesi ile ortaya çıkabilir. Aileden ayrılma, anne veya babadan birinin ölmesi, kardeşin doğumu, aile geçimsizliği, çocuğa kötü davranılması sıklıkla enürezisi kolaylaştıran faktörlerdir. Strese bağlı enürezis genellikle geçicidir. Çok erken yaşta tuvalet eğitime başlama çocuğun kızgınlığına, çok geç yaşta başlama çocuğun kendine güveninin azalmasına neden olabilir. Bu dönemde araya giren stres mesane kontrolünün kazanılmasını geciktirebilir (39). Yapılan bir çalışmada enüretik ve non-enüretik grup arasında hayatın erken dönemindeki stres, tuvalet eğitimi açısından fark bulunamamıştır(7). Moffat, literatürü gözden geçirdiği makalesinde, enüretiklerde daha fazla davranış bozukluğu görülmekle birlikte tedavi için başvuran olgularda daha fazla stres ve sosyal problemlerin olduğunu belirtmiştir (32). 1265 çocuğu kapsayan 8 yıllık bir çalışmada Fergusson, psiko-sosyal problemlerle enürezis arasında bağlantı olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada, 1-2 yaşlarında çok uyuyan çocukların mesane kontrolünü daha geç kazandığı bildirilmiş, ailenin sosyo-

ekonomik durumu, aile içi problemler, psiko-sosyal faktörler enürezisle ilişkisiz bulunmuştur (14).

Yapılan araştırmalar sonucu, enürezis tedavisi sonrası semptomların gerilediği ve hastaların psikolojik durumlarının daha iyiye gittiği gösterilmiştir (32). Moffat ve arkadaşlarının 112 çocuğu içeren randomize kontrollü çalışmasında tedavi ile hastaların kendine güvenlerinin arttığı gösterilmiştir (32).

Tüm bu veriler sonunda oluşan genel kanı, enürezisin primer olarak psikolojik bir bozukluk olmadığı ve enüretiklerde görülen davranış problemlerinin sebep değil sonuç sayılması gerektiğidir (42).

#### **e) Uyku Bozuklukları**

Enüretiklerin anne ya da babalarının çoğu, çocuklarının uykularının derin olduğunu, zor uyandıklarını ifade ederler. Wille tarafından yapılan bir çalışmada 36 enüretik, 35 normal çocuğun ebeveyninden, çocuklarının uyku derinliklerini değerlendirmeleri istenmiştir. Yapılan değerlendirmede enüretik çocuklarda %71 olan "derin uyku" tanımlamasının non-enüretiklerde %7 olduğu ortaya çıkmıştır (56). EEG kullanıma girmeden önce enüretiklerde yapılan uyku çalışmalarında, enürezisin derin uyku sırasında meydana geldiği ileri sürülmüştür. Ancak EEG' nin enürezis noktürnali hastalarda kullanılması ile bu görüşün yanlış olduğu gösterilmiştir. İlk uyku çalışmaları Ditman ve Blinn tarafından yayınlanmıştır. 25 enüretik çocuğun incelendiği bu çalışmada enürezisin uykunun her döneminde görüldüğü, ancak hafif uyku periyodu sırasında daha sık görüldüğü ifade edilmiştir (38).

Daha sonra Braughton enürezisin bir uyanma bozukluğu olduğunu öne sürmüştür. Braughton' a göre enürezis derin uykuda başlar. Enürezisin başlaması ile hastada hareket, taşikardi, taşipne ile uykunun derinliği azalır. Fakat bu hastalar hiçbir zaman tam olarak uyanamazlar. Bunun dışında uyku normaldir (6). Mikkelsen ve arkadaşları, psikolojik bozuklukları olmayan enüretik çocuklarda uyku çalışmaları yapmışlar ve normal kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada enüretik atağın uykunun her döneminde oluştuğunu göstermiştir (30).

Norgaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar konuyu daha da aydınlatmıştır. EEG, intraabdominal basınç, mesane basıncı ve perianal EMG kayıtlarının yapıldığı bir çalışmada, enürezisli çocukların normal çocuklarla aynı uyku düzenine sahip oldukları gösterilmiştir. Enürezisin uykunun herhangi bir fazında gelişebildiği, en

sıklıkla, total uyku zamanının %50'sini teşkil eden, uykunun 2. evresinde ortaya çıktığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda uyku düzeninin normal olduğu gösterilmekle birlikte enüretiklerin, normal çocuklar gibi mesane dolduğunda niçin uyanıp, miksiyon yapmadıkları cevabı tam olarak aydınlatılmamış bir sorudur (36,38).

#### **f) Endokrin Bozukluklar**

İlk defa 1952 yılında Poulton enürezis noktürnalı çocuklarda gece poliürisinin olduğunu öne sürmüştür (44). Mills, normal gönüllüler üzerinde yaptığı çalışmada gece idrar miktarının azaldığını, gece/gündüz oranının ½ olduğunu göstermiştir. Böylece gece idrar miktarı %50 oranında azalmakta, buna bağlı olarak tuvalete gitme, mesaneyi boşaltma ihtiyacı daha az olmaktadır. George ve arkadaşları, 1975'te yaptıkları bir çalışmada plazma ADH (antidiüretik hormon) 'un sirkadien bir ritimde salındığını, gece ADH konsantrasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini göstermişlerdir (19). Bu iki çalışma birbirini desteklemekte, normal sağlıklı insanlarda gece ADH konsantrasyonu artmasına bağlı olarak idrar miktarının azaldığını göstermektedir. Enüretik hastalarda, ADH sekresyonunda düzensizlik olabileceği ilk kez Puri tarafından ileri sürülmüştür (45). Daha sonra Norgaard ve arkadaşları tarafından yapılan kontrolsüz çalışmada, enüretiklerde gece idrar miktarının mesanenin fonksiyonel kapasitesini aştığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada plazma vazopressin düzeyi ölçülmüş, 24 saat boyunca enüretiklerde vazopressin düzeyinin, normal şahıslarda görülenin aksine, çok fazla değişiklik göstermediği bulunmuştur (37).

## **TEDAVİ**

Enürezisde kendiliğinden iyileşme oranı %15 olmakla birlikte etkin bir tedavi ile bu oran arttırılabilir. Organik bir hastalıkla birlikte bulunmayan noktürnal enürezisin tedavisi için çok çeşitli tedavi metodları denenmektedir. Bu tedavi metodları arasında mesane eğitimi egzersizleri, motivasyon terapisi, davranış tedavileri, farmakolojik tedavi ve hipnoterapi sayılabilir. Her bir tedavi modelinde elde edilen başarı oranının

bir kısmı kendiliğinden iyileşmeye ve hastanın dikkatinin artmasına bağlıdır. Çok çeşitli tedavi alternatiflerinin uygulanması, tüm hastalar için geçerli tek bir tedavi yönteminin olmadığını göstermektedir. Enürezis noktürna olgularında 5 yaşından önce tedavi düşünülmemelidir. Nedeni ne olursa olsun, tüm enürezisli çocuklarda öncelikle yapılması gereken, hasta çocukla yalnız konuşmaktır. İyi bir yaklaşım sağlanırsa çocuk kimse ile paylaşmadığı sıkıntılarını açıklayabilecek; yanlış kavramlarını, duygularını ve sıkıntılarını açığa çıkaracaktır. Hekimin desteği çocukta kendine güvenin gelişmesine yardımcı olacaktır. Bazen çevresel ve sosyal streslere bağlı olarak gelişen anksiyetenin bu yolla giderilmesi veya azaltılması bile, başka bir tedaviye gerek kalmadan hastanın enürezisini azaltabilir.

## **DAVRANIŞ MODİFİKASYONU TEDAVİSİ**

Enürezis tedavisinde birçok davranış modifikasyon tekniği kullanılmıştır. Farmakoterapi gibi tedavilerle kıyaslandığında, bu yöntemde büyük oranda çocuk , aile ve doktorun uyumlu bir şekilde tedaviye katılımı gerekmektedir.

### **1) Alarm Tedavisi**

İlk kez 1904'de Pfaunder tarafından tarif edilmiş, 1938'de Mowrer tarafından popüler hale getirilmiştir (25). Bu tedavide sinyalli bir alarm sistemi kullanılır. Sistem içinde elektrolit solüsyonu olan bir yatak ile buna bağlı bir alarm sisteminden oluşur. İşeme sırasında elektrolit yatak ıslanınca zil çalar ve çocuğu uyandırır. Günümüzde iç çamaşırına yerleştirilen tipleri de mevcuttur. Bir süre sonra çocukta işemenin refleks inhibisyonu gelişir ve çocuk uyanarak zili kapatır. Geri kalan idrarını tuvalete yapmaya başlar. Başarılı bir şartlandırmadan sonra çocuk idrar kaçırmadan uyanmaya başlar. Bu tedavi çoğu zaman ilaç tedavisinden daha üstündür. 6 aylık tedaviyi takiben %65 ile 90 arasında değişen tam yanıt oranları bildirilmiştir (10,16,48,55). Kuruluşu sağlamak için gereken tedavi süreleri arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Rushton ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada, kuruluşun sağlanabilmesi için ortalama 2.5 ay tedavi gerektiği saptanmıştır (46). Tedaviye en az 2-3 ay devam etmek gerekli olduğu için anne-babanın bu konuda iyi eğitilmiş olması ve tedaviyi denetleyici olarak ısrarla sürdürmeleri gerekmektedir.

Başarı büyük oranda çocuğun uyumuna ve motivasyonuna bağlı olduğundan genellikle 7 yaşın üzerindeki çocuklarda uygulanır. Davranış bozuklukları yada ailesel sorunları olan çocuklarda tedavi sonuçları başarılı değildir (49). Değişik maliyetlerde değişik cihazlar mevcuttur. Cihazla ilgili nadir komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında alarmin çalmaması, uykuda cihazın basısına bağlı cilt laserasyonları sayılabilir. Transistörlü sistemlerde sensör daha küçüktür ve çocuğun iç çamaşırına iliştilirilebilir (Wet-stop, Palco Labs USA). Bu cihazlar oldukça güvenilir ve kullanımları daha kolaydır.

## **2) Motivasyon Tedavisi**

Gece idrar kaçırmaması olan bir çocuk, bu problemi çözebilmek için kuru kalmayı istemeli ve bunun mümkün olabileceğini bilmelidir. Çocuğun motive edilmesi, kuru geceler ve iyiye gidiş için verilen küçük ödüller faydalı görülmekte, ancak ödüllendirmede aşırı gidilmesi çocuğun çok fazla armağan beklemesine neden olmakta, bu durum da kurumayı geciktirmektedir (29). Bu tedaviden hastaların %80 i yarar görür. Diğer tedavi yöntemlerine göre tedavi süresi daha uzun olmakla birlikte, nüks yüzdesi en düşük olandır (%5). Ancak bu tedavinin diğer tedavi yöntemleri ile birlikte uygulanması önerilmektedir.

## **3) Sıvı Kısıtlaması**

Sıvı kısıtlamasının çocukların kuru kalmasına yardımcı olduğuna dair bir bulgu yoktur. Hastaların doktora başvurana kadar bu yöntemle başvurduğu fakat sonuç alamadıkları gözlenmiştir. Diğer taraftan akşam fazla sulu gıda alan çocuklarda enürezisin daha sık olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ancak akşam saatlerinde aşırı sıvı gıda alma alışkanlığı olan çocuklara bu yöntem önerilir (29).

## **4) Gece Uyandırma**

Yatak ıslatma uyuduktan sonraki ilk saatlerde daha sık görülür. Bu nedenle hastalar yattıktan birkaç saat sonra kaldırılarak tuvalete gitmeleri sağlanır. Fakat bu yöntem çamaşır yıkama problemini biraz azaltması dışında enürezis iyileşmesinde etkili olduğuna dair bulgu yoktur (29). Sanıldığı gibi aksine her gece uykudan

kaldırmak, enürezisi azaltmayacağı gibi bazen çoğaltabilir. Zira bazı çocuklar bunu bir ceza olarak değerlendirdiği için anne- babaya gizli bir düşmanlık duyabilirler. Ayrıca bu çocuklar daha agresif olurlar.

Bu genel önlemlerin bir ya da birden fazlası her yaşta hastaya uygulanabilir. Erken yaşlarda uygulanan tüm yöntemler güvenli olmalı, ailenin, hastanın anksiyetesi giderilmelidir. Genel önlemlerin kombine kullanımının etkinliğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmaların birinde alarm tedavisi, gece uyandırma, sıvı alımı kısıtlaması, motivasyon tedavisi gibi teknikleri kombine edilerek 24 hastada tam kurulum sağlanmış, ancak hastaların % 34'ünde nüks ortaya çıkmış ve yeniden tedavi gerekmiştir (46). Bu karmaşık ve çok basamaklı tedavi oldukça yoğun bir ilgi gerektirdiğinden kabul görmemiştir

## **FARMAKOTERAPİ**

### **Antidepresanlar**

Trisiklik antidepresanlar, özellikle imipramin enürezis tedavisinde son yıllara kadar en sık kullanılan ve üzerinde araştırma yapılan ilaçtır. İlk kez 1960 yılında Mc Clean tarafından enürezis noktürnada etkisi gösterildikten sonra çok sayıda çift kör kontrollü çalışmalar ile bu etkisi desteklenmiştir (30). Üç şekilde etki gösterirler:

1) antidepresan etkileri, 2)uyku ve uyanıklık mekanizmaları üzerine etkileri, 3) antikolinergik etkileri. Enüretiklerin çoğunda depresyonun önemli bir rol oynadığına dair hiçbir bulgu yoktur (14,32,42). Enürezisin uykunun REM döneminde meydana geldiği, trisiklik antidepresanların da enüretik çocuklarda uykunun REM dönemini azaltarak etkili olduğu görüşü öne sürülmüştür. Fakat son yapılan çalışmalarda uykunun her döneminde enürezis görülebileceği, enüretiklerde uyku paterninin normal çocuklarınkinden farklı olmadığı gösterilmiştir (30,35).

İmipraminin antikolinergik ve antispazmodik etkileri mevcuttur. Ayrıca imipramin adrenerjik sinapslarda norepinefrinin geri emilimini önleyerek alfa stimülan etkiyi artırır. Enürezis tedavisindeki etkileri bu mekanizmalar ile izah edilebilir. İmipraminin genellikle 6-7 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez. Aşırı dozlarda ciddi toksisite belirtileri mevcuttur. Hastanın yaşı, ilacın kullanılma şekli ve hastanın ilacı düzgün kullanıp, kullanmamasına bağlı olmakla birlikte tedaviye cevap hastaların %40'ında görülmektedir. Olguların %10-20'sinde kısmi düzelme olur.

Bununla birlikte ilaç kesilince %60 vakada nüks görülür. Kontrollü çalışmalar uzun süreli başarı oranını %25 olarak vermektedir. Nüksü azaltmak için ilaç birden kesilmemeli, kademeli olarak azaltılmalıdır (29,42).

İmipraminle tedaviye 6-8 yaşından küçük çocuklarda 25 mg, daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda ise 50-75 mg/gün olarak başlanır. Klinik cevabın ilacın plazma düzeyi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (30). Genellikle tavsiye edilen doz 0.9-1.5 mg/kg/gün' dür. Ancak bir çalışmada bu dozun ancak hastaların %30' unda yeterli terapötik plazma düzeyi sağladığı gösterilmiştir (47). Yatmadan 1 saat önce verilmelidir. İlacın maksimal etkisi genellikle ilk bir hafta içinde görülmekle birlikte, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 2 hafta devam etmek gereklidir. Tedaviye cevap varsa 2-3 ay devam edilmeli ve sonra azaltılarak 3-4 ayda kesilmelidir (40,47). Bir çok klinisyen imipraminin tedavi edici etkisinin az olması nedeni ile kuru kalmanın önemli olduğu bazı durumlarda (tatil, okul kampı, misafirlik v.b.) kullanılmasını önermektedirler (29). İmipraminin yan etkileri arasında anksiyete, uykusuzluk, kişilik değişiklikleri, gastro-intestinal sistem bozuklukları, plazma norepinefrin düzeylerinin artmasına bağlı taşikardi, diyastolik basınçta yükselme sayılabilir. Daha az sıklıkla konstipasyon, konvülziyon, senkop ve kollaps bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda akut zehirlenmeler ciddi seyirlidir ve ölümlle sonuçlanabilir.

### **Desmopressin Asetat**

Yapılan çalışmalar sonucu monosemptomatik enürezis noktürnalı çocuklarda Arginin Vazopressin (AVP) sekresyonunun diürenal ritminin bozulduğu gösterilmiştir. Normal çocuklarda gece yarısı AVP düzeyinin artarak pik yapmasına karşın enüretiklerde bu artış olmamaktadır. Gece parsiyel AVP eksikliğine bağlı noktürnal poliüri ve fazla miktardaki dilüe idrar atılımının, uyuyan çocukta fonksiyonel mesane kapasitesini aşması sonucu enürezis olmaktadır (19,35,37). Enürezis etyopatogenezinde öne sürülen bu görüş bir vazopressin analogu olan DDAVP'nin (Desmopressin) kullanımını gündeme getirmiştir.

Bir arginin vazopressin (AVP) analogu olan antidiüretik hormon desmopressin asetat (DDAVP) ile enürezis noktürna tedavisinde ümit verici sonuçlar bildirilmiştir. İlk defa Zaoral ve ark. tarafından 1967' de AVP molekülünden "1" pozisyonunda sistein amino grubunun çıkartılması ve "8" pozisyonunda L- arginin yerine D-arginin yerleştirilmesi ile DDAVP oluşturulmuştur. Bu değişiklikler DDAVP nin AVP' ye oranla

antidiüretik etkisinin artmasını sağlamış ve vazopressör etkisini azaltmıştır. Bu yüksek oranda antidiüretik etkiye ek olarak, DDAVP daha uzun yarı ömre ve daha uzun etki süresine sahiptir (1,2). Bu özellikleri nedeni ile santral tip Diapedes İnsipitus'ta kullanılan güvenilir bir ilaçtır.

Desmopressin, enürezis noktürnalı çocuklarda ve erişkinlerde, gece idrar miktarını azaltmak amacı ile kullanılmıştır. İlk klinik tecrübelerin yayınlandığı geç 70'li yıllardan bu yana (5,9) enürezis noktürna tedavisinde desmopressinin etkinliği ve güvenilirliğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Desmopressin başlangıçta enürezis noktürna tedavisi için Avrupa'da kullanılmıştır. Diğer tedavi modellerine cevap alınamayan enüretiklerde desmopressinin etkinliği gösterilmesine rağmen Avrupa ve Amerika'da kullanımı sınırlı kalmıştır. Bu isteksizlik muhtemelen ilacın pahalı oluşu, kesildikten sonra nüks oranının yüksek olması ve ilacın kesin etki mekanizmasının bilinmemesine bağlıdır (15,43,51).

Günümüzde her sıkışta 10 Mg'lık doz salınan sprey ve 200-400 µg'lık tablet formları ticari olarak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda DDAVP'nin sprey ve tablet formlarının etkinliği arasında bir fark bulunamamıştır (27,50). Bazı çalışmalarda 200 µg'lık dozun 400 µg kadar etkili olduğu bildirilmiştir (27). Rittig ve ark.'nın yaptığı çalışmada yanıt doza bağımlıdır ve doz ayarlama protokolüne göre tedavi yapıldığında % 70 kuruluk oranı bildirilmiştir (27). Bazı çalışmalarda ise DDAVP'ye cevabın idrar osmolalitesine bağlı olduğu öne sürülmüştür (15). Hogg ve ark. aile hikayesi olmayan hastaların DDAVP'ye daha az yanıt verdiklerini bildirmiştir (22).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2001-Mayıs 2003 tarihleri arasında polikliniğimize gece idrar kaçıırma yakınması ile başvuran ya da başka bir nedenle başvurup anamnezinde gece idrar kaçıırma saptanan 48 erişkin erkek hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümünden ayrıntılı anamnez alındı. Sorgulamada ıslatma sıklığı, ailede gece idrar kaçıırma öyküsü, daha önce uygulanan tedaviler ve sonuçları, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonları, uyku bozuklukları, gastrointestinal sistem semptomları kaydedildi. Fizik incelemede abdominal ve dış genital organ muayeneleri ile anal tonus ve bulbokavernöz refleksler değerlendirildi. Direkt Üriner Sistem Grafisi ile radyolojik inceleme yapılan tüm hastaların biyokimyasal kan ve idrar analizlerine bakıldı. Üriner enfeksiyonu olan, üriner sistem anomalisi saptanan, haftada 3'den az sayıda gece idrar kaçıırması mevcut olan ve nörolojik sorunları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara işeme günlüğü doldurtularak 24 saatlik idrar miktarları ve sıklıkları belirlendi. Tüm hastalara dolum sistometrisi uygulanarak, fonksiyonel ve maksimal sistometrik kapasiteleri ve mesane duyuları değerlendirildi. Aşırı aktif mesane ile uyumlu sistometrik bulgular saptanan 8 hastaya antikolinerjik tedavi başlanarak çalışmadan çıkarıldı. Diğer 40 hastanın ürodinamik değerlendirmesi normal sınırlarda bulundu ve bu hastaların tümüne 21 soru ve 0-3 arası puanlama sisteminden oluşan Beck Depresyon Testi uygulandı. Beck Depresyon testinde 17 ve üzeri değerler depresyon bozukluğu olarak değerlendirildi.

Hastaların ıslatma sıklıkları 2 haftalık hazırlık döneminde kaydedildi. Daha sonra çalışmamızdaki 40 hastaya 2 hafta süre ile 0.2 mg Desmopressin asetat (Minirin©) , uykudan 1 saat önce verildi. İki haftanın sonunda tedaviye yanıtlar değerlendirildi. Tedavi sonucu haftalık kaçıırma sıklığı %50'den fazla azalmayan hastalarda doz 0.4 mg'a yükseltildi ve bu hastalar 2 hafta sonra tekrar değerlendirildi. Bir ayın sonunda desmopressine yanıt vermeyen hastalar ilaca yanıtsız olarak değerlendirilerek, bu hastalarda tedaviye devam edilmedi. Tedaviye yanıt aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı.

Tam yanıt: Tüm izlem boyunca kuru

Kısmi yanıt: Haftada 1-2 gece ıslatma

Yanıtsız: Haftada 3 ve üzeri gece ıslatma

Tedaviye yanıt veren hastaların tamamına 6 ay süre ile fayda gördükleri dozda 0.2 veya 0.4 mg desmopressin tedavisine devam edildi. Hastalar ayda 1 kez kontrol edilerek, haftalık ıslatma sıklıkları, vücut ağırlıkları, kan basınçları, tam kan ve rutin biyokimya analizleri gözden geçirildi. 6 ayın sonunda tedavi sonlandırıldı ve hastalar takip eden 1 aylık dönemde tedavi verilmeden gözlemlendi. Bu tedavisiz periyodun bitiminde hastaların haftalık ıslatma sıklıkları tekrar değerlendirildi.

**İstatistiksel yöntem:** Tüm istatistik incelemeler için SPSS 12.0 (Apache Software Foundation, 2003) kullanıldı. Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi esnasındaki ölçümlerin karşılaştırılması için eşleştirilmiş örneklerde t testi uygulandı. Altıncı ay ıslatma sıklığındaki düzelmelerin hangi parametrelerden etkilendiğini saptamak amacıyla çok değişkenli analiz uygulandı (öykü, sistometrik kapasite, ilaç dozu, gastrointestinal semptom varlığı, idrar dansitesi). Tüm hesaplamalarda p değerinin 0.05' ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## Enürezis Noktürnalı Hastaları Değerlendirme Formu

<b>Adı ve Soyadı</b>										
<b>Doğum Yeri/Tarihi</b>					<b>Telefon</b>					
<b>Adresi</b>										
<b>Anamnez</b>										
<b>Öykü</b>	Primer				<b>Fizik Muayene</b>		<b>Anal Tonus</b>			
	Sekonder						<b>Nörolojik Muayene</b>	<b>Bulbokavernöz Refleks</b>		
	Aile Hikayesi									
	GIS Semptomları									
	Medikal Öykü									
	Genitoüriner Anomali				<b>Genital Muayene</b>					
	Sistemik Hastalık									
<b>Noktürnal Patern</b>	Noktürü				<b>Diurnal Semptom lar</b>	<b>Frequency</b>				
	Kaçırma Şekli					<b>Urge İnkontinans</b>				
	Sıklık-Miktar					<b>Urgency</b>				
<b>TETKİKLER</b>										
<b>Tam İdrar</b>					<b>İdrar Kültürü</b>					
<b>Üre</b>		<b>Kreatinin</b>		<b>Na</b>		<b>K</b>		<b>Cl</b>		
<b>Üroflowmetri+PVRI</b>										
<b>Voiding Chart</b>										
<b>Üriner USG</b>										
<b>Ürodinamik Bulgular</b>										
<b>First Sensation</b>		<b>First Desire</b>		<b>Strong Desire</b>		<b>Max Capasite</b>				

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 hastanın yaş ortalaması 21 (17-24) di. Hastaların alınan anamnezlerinde, 48 hastanın 23' ünde (%47), ailesel gece ıslatma öyküsü pozitif idi. 24 (%50) hastada konstipasyon mevcut idi. Bu hastaların tamamına konstipasyon şikayetinin olduğu dönemlerde laksatif uygulandı. Hastaların ilaç öyküsü sorgulandığında 10 hastada, 1-3 ay süre ile imipramin, 5 hastada 1-2 ay süre ile tolterodin, 15 hastada 1-3 ay süre ile oksibütinin kullanımı tespit edildi.

Çalışma öncesi yapılan tetkiklerde hastaların tam kan ve rutin biyokimya analizleri normal sınırlar içinde tespit edildi. Tüm hastaların idrar analizleri normaldi ve idrar kültürlerinde bakteri üremedi. Sabah alınan idrarda ortalama idrar yoğunlukları 1023 (1007-1030) bulundu. On hastada (%20) hafif şiddetli gündüz semptomları mevcut idi.

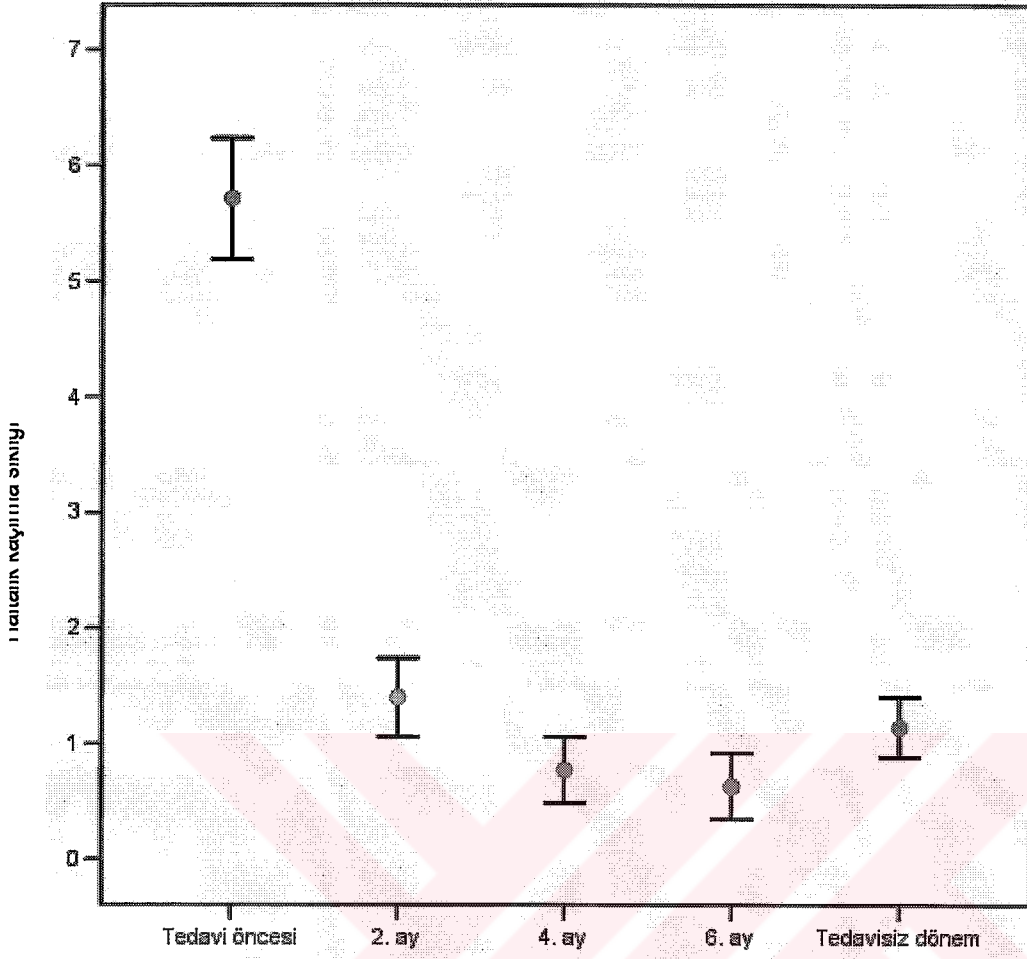
Tüm hastalara dolum sistometrisi uygulandı. Hastaların ortalama maksimal mesane kapasiteleri 400 (380-510) ml. bulundu. Aşırı aktif mesane sendromu tespit edilip antikolinergik tedavi (tolterodin tb 2 mg) başlanan 8 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Ürodinamik değerlendirmesi normal sınırlardaki 40 hastaya, 2 hafta süre ile 0.2 mg desmopressin asetat uygulandı. İki hafta sonunda yapılan kontrollerde, 10 hastada haftalık ıslatma sıklığındaki azalmanın %50'in altında olması üzerine bu hastalarda doz 0.4 mg' a yükseltildi. Bir ayın sonunda ilaca yanıtız olan 5 (%12) hastada tedaviye devam edilmedi. Desmopressin tedavisine yanıt veren 35 (%88) hastanın, 30'una 0.2 mg , 5 hastaya da 0.4 mg lık dozlarda Desmopressin Asetat 6 ay boyunca verildi. İlaç kullanımı öncesi haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $5.7 \pm 1.5$  (3-7) bulundu. İkinci ay sonunda 7 (%20) hastada tam kuruluk sağlanırken hastaların haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $1.4 \pm 1$  (0-2) bulundu. Dördüncü ayda 17(%48) hasta tam kuru, haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $0.7 \pm 0.8$ (0-2). Altıncı ay sonunda 21(%60) hasta tam kuru ve haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $0.6 \pm 0.8$ (0-2). Tedavisiz 1 ay sonucunda 7 (%20) hasta tam kuru, haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $1.1 \pm 0.7$  (0-3) olarak rapor edildi. Tedavi öncesi Beck depresyon ortalama skoru 19.3(6-31) olan hastaların, tedavi sonrası ortalama Beck skoru 11.4 bulundu. Tedavi öncesi tespit edilen değerlerle kıyaslandığında 2.,4.,6. ay ve tedavisiz 1 ay sonundaki ıslatma sıklıkları ve 6. ay Beck depresyon skoru belirgin olarak farklı bulundu ( $p=0.001$ ).

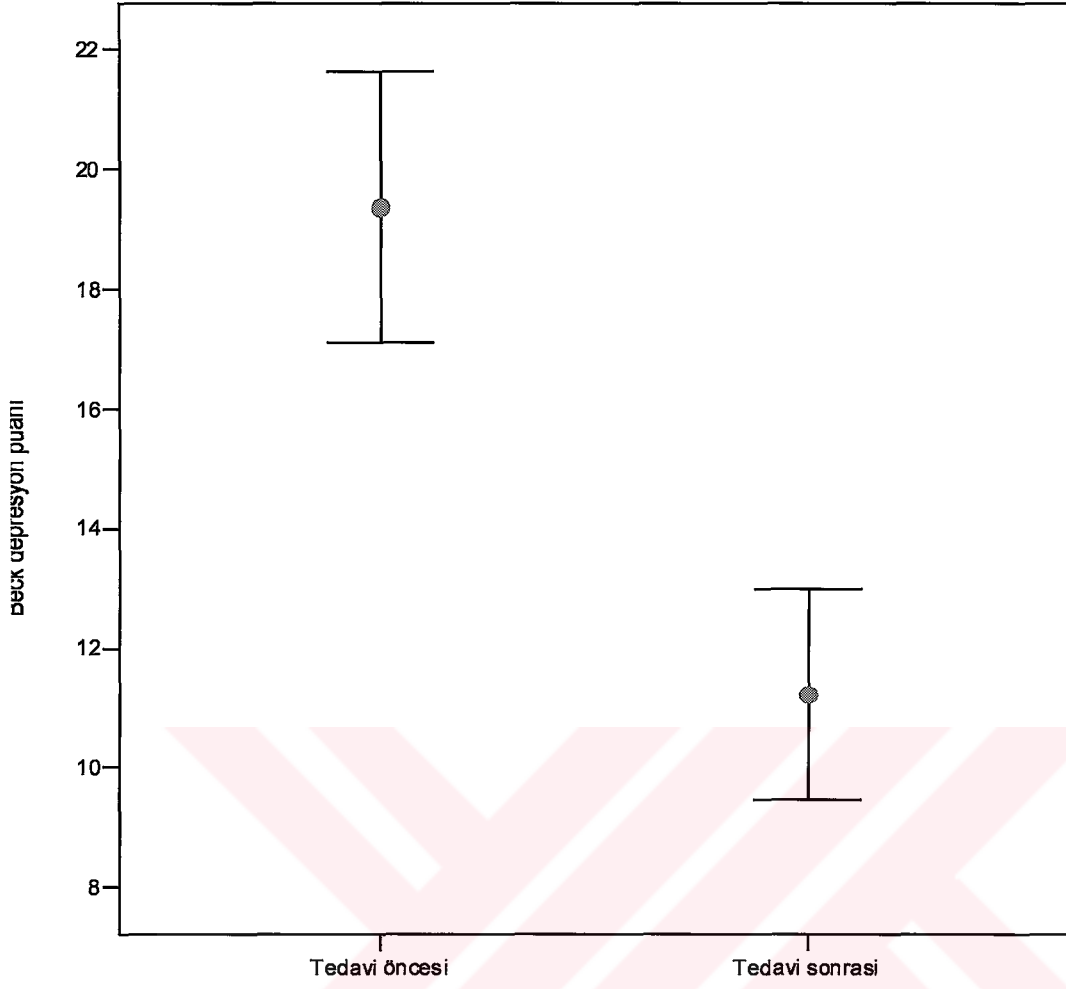
Kaçırma sıklıklarındaki düzelmelerin hangi parametrelerden etkilendiğini saptamak amacı ile yapılan çok değişkenli analizde sonuçlar aşağıdaki gibi bulundu. Hiçbir değişken tedaviye olan yanıtı öngörmede etkin değildi.

	<i>p</i>
Aile öyküsü varlığı	0.513
Mesane kapasitesi	0.856
İlaç dozu	0.057
GIS semptom varlığı	0.275
İdrar yoğunluğu	0.163





Şekil-1a: Tedavi süresince haftalık kaçırma sıklıkları



Şekil-1b: Tedavi öncesi ve sonrası Beck depresyon skorları

## TARTIŞMA

Beş yaşın üzerindeki çocuklarda noktürnal enürezis görölme oranı % 15 olmakla birlikte, her yıl %15 oranında hasta kendiliğinden iyileşir (12). Semptomların yaş ile ortadan kalkması 2 yolla gerçekleşir: Diürnal semptomlar daha erken olmak üzere, hem enürezis hem de diürnal semptomlar kaybolur. Ya da tüm diürnal semptomlar devam ederken enürezis noktüriye dönüşür (52). Erişkin primer enürezis ile ilgili çok fazla sayıda çalışma mevcut olmadığı için tam olarak görölme sıklığı bilinmemektedir. 1997 yılında 13 081 erişkin üzerinde yapılan araştırmada 18-64 yaş arasında enürezis noktürna görölme sıklığı %0.5 bulunmuştur (21). Hong Kong'da yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada bu oran %2 olarak rapor edilmiştir (54).

Enürezis noktürna etyolojisinde; uyku bozukluğu, mesane işlev bozukluğu, psikolojik bozukluklar, hormonal nedenler gibi çok fazla sayıda faktör sorumlu tutulmuş fakat kesin sebep bulunamamıştır. Son yıllarda uyku esnasında yapılan sistometrik ve polisomnografik çalışmalarda özellikle gündüz semptomu olan ve şiddetli enüretik hastalarda yüksek oranda mesane işlev bozukluğu ve/veya uyku bozukluklarına rastlanmıştır (6,8,54).

Literatürde enürezisli hastalarda aşırı aktif mesane görölme sıklığı %20-90 arasında değişiklik göstermektedir (54,24,8). Çalışmamızda bu oran %16 olarak tespit edildi. Daha önceki çalışmalara kıyasla oldukça düşük olan aşırı aktif mesane oranımızın, çalışmaya alınan hastaların seçiminden kaynaklandığını düşünüyoruz. Olgularımızın demografik özellikleri dikkate alındığında, diğer çalışmalara göre daha homojen (tamamı erkek ve yaş aralığı 17-22) ve sadece 10'unda (%20) hafif gündüz semptomlarının mevcut olduğu görölmektedir. Ek olarak hiçbir olgumuzda nöropatoloji saptanmadı. Daha önceki çalışmalardan farklı olan bir diğer bulgumuz da, olgularımızda maksimal ve fonksiyonel mesane kapasitesinin normal olarak bulunmasıdır. Karaman ise maksimal ve fonksiyonel mesane kapasitesinin erişkin enürezisindeki en önemli parametreler olduğunu belirtmiştir (24). Erişkin enürezisinin irdelendiği farklı 2 çalışmada ise sistometrilerinde patoloji saptanan hastalarda belirgin olarak düşük fonksiyonel mesane kapasiteleri mevcut olduğu rapor edilmiştir (52,54). Sonuçlar arasındaki bu farkın, diğer çalışmalarda değerlendirilen hastaların

daha fazla gündüz semptomlarına sahip olmaları ve çalışmalara nörolojik mesane disfonksiyonlu hastaların da dahil edilmesi ile ilgili olduğu düşünülür.

Enürezis noktürna tedavisinde çok fazla tedavi seçeneği mevcut olup farmakoterapi bunların içinde en çok kullanılan ve tercih edilen tedavi şekli olmuştur. Bu farmakolojik ajanlardan biri olan Desmopressin asetat (DDAVP), vazopressin hormon analogu olup, vazopressin'den 2000-3000 kez daha fazla antidiüretik etkiye sahiptir. Desmopressin tedavisinden sonra oluşan kuruluğun nedeni olarak, uyku-uyanma merkezindeki V1b reseptörlerinin etkilenecek mesane dolumu esnasındaki uyanmanın kolaylaştırılması ile vazopressin tarafından böbrek toplayıcı kanallarında etkilenen aquaporin-2 miktarının 3-4 kat artması ve dağılımlarının yeniden düzenlenmesi gösterilmiştir (26).

Enürezis noktürna tedavisi için DDAVP ile yapılan çalışmalarda tam kuruluk oranı %0-48 arasında rapor edilirken (13), tedavi sonlandırıldığında nüks oranının oldukça yüksek olduğu görülmektedir (3). Çalışmamızda erişkin enüretikler desmopressine kullanım süresi ile artan bir yanıt verdiler. Altıncı ay sonunda tam kuruluk oranı %60 olarak tespit edilirken, tedavi kesildiğinde yanıtın kalıcı olmadığı gözlemlendi. Tedavisiz 1 ayın sonunda hastaların %20'si tam kuru idi. Yapılan bir diğer erişkin çalışmada da tedavi sonrasında yanıtın kalıcı olmadığı gösterilmiştir (3).

Çalışmamızda desmopressin tedavisine tam ve kısmi yanıt birçok çalışmadan daha yüksek bulunmuştur(50,51,55,56). Birinci ay sonunda 35 hasta (%88) tedaviye tam ve kısmi yanıt verirken, tedaviye yanıt veren bu hastalarda desmopressin tedavisine devam edildiğinde tedavi süresi ile doğru orantılı olarak artan kuruluk oranları tespit edildi. A.Stenberg ve ark., 25 erişkin hastaya 2 ay boyunca 0.2 ve 0.4 mg. dozlarında desmopressin tedavisi uyguladıkları çalışmada ilaca tam ve kısmi yanıt oranını %60 olarak bulmuşlardır(50). Bir diğer çalışmada tedavi 10 hafta uygulanmış, tam ve kısmi yanıt oranı %67 olarak rapor edilmiştir (51). İlaça cevap oranındaki yüksekliğin çalışma grubumuzun özelliğinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışma grubumuzda sıkışma inkontinansı olan hasta bulunmaması, gündüz semptomlarının sadece 10 hastada hafif düzeyde tespit edilmesi nedeni ile enürezis noktürna etyolojisinde sorumlu tutulan nörolojik problemler, mesane fonksiyon bozukluğu gibi patolojileri çalışmaya başlarken ekarte etmiş bulunuyoruz. Bizim çalışmamızdaki tedavi başarısının yüksekliği, çalışma grubumuzu oluşturan hastaların, desmopressin tedavisi için en uygun hastalar oluşuna bağlanabilir. Yani bu hastalardaki enürezisin nedenini uyku bozukluğu olarak düşünmekteyiz. Bu grup

hastalarda kullanıldığında desmopressin etkinliğinin daha yüksek olduğu grlmektedir. Bu yüksek başarı oranı aynı zamanda, desmopressinin böbrek toplayıcı kanallarını etkileyerek aquoporin-2 miktarını arttırması ve dağılımlarını yeniden düzenlenmesi görüşünü destekler niteliktedir (26).

Psikolojik bozukluklar enüretiklerde oldukça nadir görülürler. Ancak emosyonel bozukluklar ve depresyon, enüretiklerde genel popülasyona kıyasla biraz daha fazladır (32). Çalışmamızda hastaların psikolojik durumları Beck depresyon testi ile değerlendirildi. Olguların tedavi öncesi değerlendirmeleri depresif sınırlarda iken, 6 aylık tedavi sonrasında bu skorlar normal seviyelerde tespit edildi. Bu düzelme, kuruluğun sağlanması ile hastanın özgüvenini kazanmasına bağlanabilir. Moffat 112 çocuğu içeren randomize kontrollü çalışmasında, tedavi ile olguların kendine güvenlerinin arttığını göstermiştir (32). Diğer bir çalışmada da enürezis tedavisi sonrası hastaların psikolojik durumlarının daha iyiye gittiği gösterilmiştir (42). Literatürde aile öyküsünün tedaviye yanıtı öngörmede yararlı olduğu gösterilmişse de, (22,31) alışmamızda bu parametre ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki bulunmamıştır.

## SONUÇ

Çalışmamız sonucunda tek semptomlu erişkin enüretik olguların ürodinamik olarak normal popülasyona benzer özellikler gösterdiği bulundu. Ayrıntılı anamnez alınan, gündüz semptomları olmayan, nöropatisi ve mesane fonksiyon bozukluğu saptanamayan erişkin enüretik olgularda ürodinami yapmanın pratik bir yararının olmadığı düşünüldü. Bu olguların oral DDAVP tedavisine yüksek oranlarda yanıt verdiği ve yanıt veren hastalarda kuruluk oranlarının tedavi süresi ile doğru orantılı olarak arttığı saptandı. Ancak bu yanıtın tedavinin kesilmesi ile belirli ölçüde azaldığı tespit edildi.

Bu bulgular, tek semptomlu erişkin enüretik hastaların DDAVP tedavisi için uygun bir grup olduğunu düşündürdü.



## ÖZET

Kasım 2001 – Mayıs 2003 tarihleri arasında gece idrar kaçırma yakınması ile polikliniğimize müracaat eden 48 erişkin erkek hasta çalışmaya alındı. Ayrıntılı biyokimyasal, radyolojik ve nörolojik incelemelerden sonra tüm hastalara dolun sistometrisi uygulandı. Hastaların ortalama mesane kapasiteleri 400 ml. bulundu. Aşırı aktif mesane sendromu tespit edilen 8 hastaya antikolinergik tedavi başlanarak çalışmadan çıkarıldı.

Kırk hastaya Beck depresyon testi uygulandıktan sonra 0.2 mg desmopressin tedavisi başlandı. İki hafta sonra, haftalık ıslatma sıklığı %50 ve üzeri azalmayan hastalarda doz 0.4 mg'a yükseltildi. Bir ayın sonunda ilaca yanıtız olan 5 (%12) hastada tedaviye devam edilmedi. Desmopressin tedavisine yanıt veren 35 (%88) hastanın 30'una 0.2 mg , 5 hastaya da 0.4 mg lik dozlarda Desmopressin Asetat 6 ay boyunca verildi. İlaç kullanım öncesi haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $5.7 \pm 1.5$  olarak saptandı. İkinci ay sonunda 7(%20) hastada tam kuruluk sağlandı. Haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $1.4 \pm 1$  bulundu. Dördüncü ayda 17(%48) hasta tam kuru ve haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $0.7 \pm 0.8$ , altıncı ay sonunda ise 21(%60) hastada tam kuru ve haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $0.6 \pm 0.8$  bulundu. Tedavisiz 1 ay sonunda 7(%20) hasta tam kuru, haftalık ortalama ıslatma sıklığı  $1.1 \pm 0.7$  olarak tespit edildi. Tedavi öncesi Beck depresyon ortalama skoru 19.3 olan hastaların tedavi sonrası ortalama skoru 11.4 olarak bulundu.

Tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında 2.,4.,6. ay ve tedavisiz 1 ay sonundaki ortalama ıslatma sıklıkları ve 6. ay ortalama Beck depresyon skoru istatistiksel olarak belirgin farklı bulundu ( $p=0.001$ ). Aile öyküsü varlığı ile ilaca yanıt arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p=0.513$ ). Islatma sıklıklarındaki düzelmelerin hangi parametreden etkilendiğini saptamak amacı ile yapılan çok değişkenli analizde ilaca yanıt ile parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamız sonucunda tek semptomlu erişkin enüretik olguların ürodinamik olarak normal popülasyona benzer özellikler gösterdiği ve bu olgularda ürodinami yapmanın pratik bir yarar sağlamadığı düşünüldü. Birinci ayın sonunda tedaviye yanıt veren olgular oral DDAVP tedavisine tedavi süresi ile artan oranda yanıt vermekte, ancak bu yanıt tedavinin kesilmesi ile belirli ölçüde azalmaktadır.

## SUMMARY

From November 2002 to May 2003, 48 adult male patients referring for nocturnal enuresis were included in the study.

All subjects had a detailed biochemical, radiological and neurological evaluation and filling cystometric analysis was performed to all of them. Their mean bladder capacity was 400 ml and eight patients with overactive bladder were excluded from the study and treated with anticholinergics.

Following the application of the Beck depression test these 40 patients were administered a daily dose of 0.2 mg desmopressin. In subjects, with less than %50 reduction in weekly wetting frequency the dose was adjusted to 0.4 mg. The patients were followed-up for 1 months and at the end of that period 30 subjects receiving 0.2 mg desmopressin and 5 subjects receiving 0.4 mg. desmopressin were found responsive to the treatment. The treatment was discontinued in 5 nonresponsive patients (%12). 35 of the patients (%88) have received their treatment during 6 months. The weekly wetting frequency of these subjects was  $5.7 \pm 1.5$  before the treatment at the 2<sup>nd</sup>, 4<sup>nd</sup>, and 6<sup>nd</sup> month of the follow-up the weekly wetting frequencies and the total dryness rates were found  $1.4 \pm 1$  and %20,  $0.7 \pm 0.8$  and %48,  $0.6 \pm 0.8$  and %60 respectively. When they were followed for 1 month without treatment the wetting frequency was found  $1.1 \pm 0.7$  and the dryness rate was %20. The patients had a pretreatment mean Beck depression score of 19.3, which was reduced to 11.4 by 6 months.

The two monthly reduction in the wetting frequencies, increase in a 1 month period without treatment and reduction in the Beck depression score following the treatment were found statistically significant ( $p=0.001$ ). Positive family history and the response to the treatment did not correlate ( $p= 0.513$ ). In a multivariate analysis, none of the parameters was found to affect the improvement rate of the wetting frequency.

Our monosymptomatic, adult enuretic patient group was found similar to the normal population as to their urodynamics and it was thought that there was no need to a urodynamic evaluation for these patients. The patients having responded to the treatment by the end of the 1<sup>st</sup>. month had an increasing response rate during a 6

months treatment but when the treatment was discontinued their wetting frequency started to increase again.



## KAYNAKLAR

1. Aladjem M, Wohl R, Bioichis H, et al. Desmopressin in nocturnal enuresis. Arch Dis Child 1982;57:137-40.
2. Anderson KE, Arner B: Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin in patients with craniel diabetes insipidus. Acta Med Scan 192:21, 1972.
3. Arne Stenberg, MD, PhD, and Göran Lackgren, MD, PhD: Desmopressin tablets in the treatment of severe enuresis in adolescents. Pediatrics 94:841-6
4. Barret DM, Wein AJ. Voiding dysfunction: Diagnosis, classification and managements. In: Gillenwater Jy, Grayhack JT, Howart SS, Ducket JW, eds. Adult and Pediatric Urology. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987:863-963.
5. Birkasova M, Birkas O, Flynn MJ, et al. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: A double-blind study.Pediatrics 1978;62: 970-4.
6. Broughton RJ. Sleep disorder:Disorder of arousal? Science 1968;159: 1070-8.
7. Couchells SM, Johnson SB, Carter R, Walker D. Behavioral and enviromental characteristics of treated and untreated enuretic children and matched nonenuretic controls. J Pediatr 1981;99: 812-6.
8. Crawford JD. Introductory comments. J Pediatr 1989;114 (suppl):687-90
9. Dimson SB. Desmopressin as a treatment for enuresis. Lancet 1977;1:1260
10. Dische S, Yule W, Corbett HC: Childhood nocturnal enuresis: factors associated with outcome of treatment with enuresis alarm. Dev Med Child Neurol; 25:67, 1983.
11. Ekşi A. Çocukluk ve adolesan döneminde ruhsal kökenli organik belirtiler ve davranış bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 2. cilt. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1990:1469.
12. Esperance M, Gerrard JW: Nocturnal enuresis: Studies in bladder function in normal children and enuretics. Can Med Assoc J 1969;101:324.
13. Evans JHC. The efficacy of DDAVP in the treatment of nocturnal enuresis. (Proc Internat Symp), West Midlands: Horus Medical Publication 1989:29-34.

14. Fergusson MD, Hons BA, Harwood LJ, et al. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: An 8-year longitudinal study. *Pediatrics* 1986;78:884-90
15. Fjellestad- Paulsen A, Wille S, Harris AS. Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. *Arsch Dis Child* 1987;62: 674-7.
16. Forstythe WI, Redman A: Enuresis and electric alarm: a study of 200 cases. *Br Med J*; 1:211, 1970
17. Forstythe WI, Redman A. Enuresis and spontaneous cure rate: Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child* 1974;49: 259-63.
18. Foxman B, Valdez RB, Brook RH. Childhood enuresis: Prevalance, perceived impact and prescribed treatments. *Pediatrics* 1986; 77:482-7.
19. George CPL, Messerli FH, Genest J, et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;71: 332-8.
20. Himsl KK, Hurwitz RZ. Pediatric urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 1991,18: 283-93
21. Hirasing R, A. Van Leerdam, F Bolk-Benning: Enuresis nocturna in adults. *Scan J Urol Nephrol*, 31:533, 1997
22. Hogg RS, Husmann D: The role of family history in predicting response to desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol*; 150:444 1993.
23. Jarvelin MR, Vikevainen L, et al. Enuresis in seven year old children. *Acta Pediatr Scand* 1988;77:148-53.
24. Karaman MI, Esen T, Koçak T, Akıncı M, Tellaloğlu S: Rationale of urodynamic assessment in adult enuresis. *Eur Urol* 1992;21:138-140
25. Koff AS: Enuresis; Walsh PC, Retik AB, Wein AJ, Vaughan ED in *Campbell's Urology* 8th edition, Saunders, Philadelphia, p 2273, 2002
26. Marples D, Knepper M, Christensen E : Redistribution of aquaporin-2 water channels induced by vasopressin in rat kidney inner medullary collecting duct. *J Physiol*,269:655, 1995
27. Mattihiasen TB, Rittig S, Norgaard JP: A dose titration and open 6 week efficiency and safety study of desmopressin tablets in the management of nocturnal enuresis. *J Urol*; 151: 460,1994
28. Mc Guire EJ, Savastone JA. Urodynamic studies in enuresis and the nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol* 1984; 132:299-302

29. Meadow SR. Introduction. In: Meadow SR, ed. Desmopressin in nocturnal enuresis (Proc Internat Symp), West Midlands: Horus Medikal Publications, 1989: 16-21.
30. Mikkelsen EJ, Rapoport JL. Enuresis: Psychopathology, sleep stage and drug response. Urol Clin North Am 1980;7: 362-77
31. Miller K., Golberg S. And Atkin B.: Nocturnal enuresis: experience with long term use of intranasally administered desmopressin. J Pediatr, 114:723, 1989.
32. Moffat MEK. Nocturnal enuresis: Psychologic implication of treatment and nontreatment. J Pediatr 1989; 114 (suppl): 697-704
33. Norgaard JP. Urodynamics in enuretics 1: Reservoir function. Neurourol Urodyn 1989;8: 199-202
34. Norgaard JP. Urodynamics in enuretics 2: A pressure/flow study. Neurourol Urodyn 1989;3: 213-17.
35. Norgaard JP, Rittig S. Recent studies of the pathophysiology of nocturnal enuresis. In: Meadow SR, ed. Desmopressin in nocturnal enuresis (Proc Internat Symp), West Midlands: Horus Medical Publications, 1989:11-15.
36. Norgaard JP, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: An approach to treatment based on pathogenesis. J Pediatr 1989; 114 (suppl) 705-10.
37. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal antidiuretic hormone levels in enuretics. J Urol 1985; 134: 1029-31.
38. Norgaard JP: Pathophysiology of nocturnal enuresis. Scand J and Nefrology? 1991; 140 (suppl).
39. Norgaard JP. 10 years of research. Research Front Ferring International Children's Continence Symposium, Hannover October 1991.
40. Novello AC, Novello JR. Enuresis. Pediatr Clin North Am 1987; 34:719-33
41. Oppel W, Harper PA, Rider RW. The age of attaining bladder control. Pediatrics 1968; 42:614-26
42. Perlmutter AD. Enuresis In: Kelasis PP, King LR, Belman AB, eds. Clinical Pediatric Urology. 2nd edition, Philadelphia: W.B.Saunders Co. 1985:311-25.
43. Post EM, Richman RA, Blackett PR, et al. Desmopressin response of enuretic children. Effect of age and frequency of enuresis. Am J Dis Child 1983;137:962-3.
44. Poulton EM. Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis. Lancet 1952;8:906-10

45. Puri UN. Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis. *Indian Pediatr* 1980;17: 675-6
46. Rushton HG Enuresis; Kelasis PP, King LR, Belman AB *Clinical Pediatric Urology* 3th edition, Saunders Philadelphia, p365, 1992
47. Rushton HG. Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation and currently available treatment options. *J Pediatr* 1989;114 (suppl):691-6.
48. Schmitt BD: Nocturnal enuresis: an update on treatment. *Pediatr Clin North Am*;29:21, 1982
49. Starfield B. Functional bladder capacity in enuretic and nonenuretic children. *J Pediatr* 1968;70:777-81.
50. Stenberg A, Lackgren G: Treatment with desmopressin in adolescents with primary nocturnal enuresis, long term effect. *Clin Pediatr*; 25:7, 1993
51. Terho P. Desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol* 1991;145:818-20.
52. Torrens MJ, Collins CD: The urodynamic assessment of adult enuresis. *Br J Urol* 1975;47:433.
53. Troup CW, Hodgson NB, Nocturnal functional bladder capacity in enuretic children. *J Urol* 1971;105:129-32
54. Yeung CK, Sihoe DY, Sit YK, Diao M: Urodynamic findings in adults with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2004;171:2597
55. Wagner W, Johnson SB, Walter D. A controlled comparison of two treatments of nocturnal enuresis. *J Pediatr*;101:302, 1982
56. Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 61:30-3, 1986