

Transdermal Oksibutinin

Erkan Sadiođlu¹, Ömer Bayrak²

¹Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

Özet

Aşırı aktif mesane, toplumun oldukça büyük bir kısmını etkileyen ve günlük yaşamı zorlaştıran bir hastalıktır. Bir takım davranış terapileri, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlarla tedavi edilebilen bu hastalıkta, en büyük problemlerden biri kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı tedavide devamlılığın sağlanamamasıdır. Farmakoterapinin temelini oluşturan antimuskariniklerin, özellikle ağız kuruluğu ve kabızlık gibi yan etkileri tedavinin kesilmesine neden olan en önemli semptomlardır. Uzun yıllardır bilinen ve kullanılan bir antimuskarinik olan "oksibutinin" in transdermal formunun kullanıma girmesiyle birlikte bu yan etkiler büyük ölçüde azalmış ve tedaviye devamlılığta önemli başarı elde edilmiştir. Transdermal sistem ile dolaşıma katılan oksibutinin gastrointestinal sistemden ilk geçiş etkisine maruz kalmamakta ve yan etkilerden sorumlu metabolit olan "N-desetyl oksibutinin" oluşumu oral alıma göre oldukça düşük seviyelerde kalmaktadır. İnkontinans epizodlarının ve günlük işeme sıklığının plaseboya göre anlamlı olarak azaldığı bu tedavi formunda, az sayıda hastada geçici olarak görülebilen lokal cilt reaksiyonları, tedavinin devamlılığına engel teşkil etmemektedir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki transdermal oksibutinin, hastalar tarafından diğer antimuskariniklere göre daha iyi tolere edilen, yan etkileri daha az olan ve benzer düzeyde etkinliğe sahip güvenilir bir ajandır.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, transdermal oksibutinin, üriner inkontinans, ağız kuruluğu, kabızlık

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM), acil işeme hissi ile karakterize, inkontinansın eşlik edebildiğı, pollaküri ve noktüri gibi semptomlar barındıran, ülkemizde ve dünyada oldukça yüksek insidansa sahip bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 33 milyon insanı etkilediğı düşünülen bu hastalık ciddi fiziksel ve duygusal travmalara sebep olmaktadır [1]. Tedavi edilmediğı takdirde yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalık haline gelmektedir [2]. Bu hastalar ileri evrelerde sosyal

hayattan izole olabilmekte, uzun seyahatlerden kaçınabilmekte ve özgüven kaybı yaşamaktadırlar. AAM'nin tekrarlayan üriner enfeksiyonlara da sebep olduğu düşünülmektedir [3,4]. Hastalık genç yaşlarda ağırlıklı olarak kadınlarda görülmekle birlikte yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmakta, erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülmeye başlamaktadır. Özellikle geriatric hasta grubunda devamlı idrar kaçırmaya bağlı hafif dermatolojik irritasyonlardan urosepsise varabilecek tablolara sebep olabilmektedir [5]. Yaşlı hastalarda acil

sıkışma hissi ve sık tuvalete gitme ihtiyacı nedeniyle, özellikle geceleri düşmelere ve fraktürlerle yol açabilmektedir [6]. AAM tedavisinde çeşitli davranışsal ve farmakolojik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Pelvik taban kasları egzersizleri, biyofeedback tedavisi, beslenme önerileri gibi terapiler dışında büyük ağırlığını antimuskariniklerin oluşturduğu farmakolojik ajanlar da tedavide kullanılmaktadır.

ANTİMUSKARİNİK AJANLAR

Aşırı aktif mesane hastalarında davranışsal tedavilerin yeterince faydalı olamadığı durumlarda, genellikle antimuskarinik ajanlara başvurulmaktadır. Bu ajanlar temel olarak postganglionik parasempatik muskarinik reseptörlerde antagonistik etki ile kolinerjik uyarıları inhibe ederler [7]. Vücutta çok sayıda muskarinik reseptör alt tipi mevcuttur. Bazı dokular birden fazla muskarinik reseptör alt tipi bulundurabilir. M1 reseptörler nöronal dokularda, M2 reseptörler kalp kası hücrelerinde, M3 reseptörler ise ekzokrin bezlerde yoğun olarak bulunmaktadır. M4 reseptörler santral sinir sisteminde ve akciğer periferinde yer almaktadır [8]. Mesanede ise yüksek oranda bulunan M2 reseptörleri detrusor gevşemesinden sorumlu iken M3 reseptörleri detrusor kontraksiyonlarını regüle ederler. Ayrıca tükrük bezlerindeki muskarinik reseptörlerin %90'ı M3 reseptör alt tipindedir [9]. Bu inhibisyon AAM hastalarında semptomatik iyileşmeyi sağlamakla birlikte, bazı yan etkilerin oluşmasından sorumludur.

OKSİBUTİNİN

Antimuskarinikler arasında en eski, en çok kullanılmış ve deneyim kazanılmış ajanlardan birisi oksibutinindir. Tersiyer amin yapısındaki bu ajan kan beyin bariyerini geçer, suda ve asidik ortamda kolayca çözünür [10]. Oksibutin spasmolitik ve antimuskarinik etkinliği sayesinde mesanede direk gevşetici etki yapmaktadır [11]. Bu ajan, M1 ve M3 reseptörlerini antagonize eder [12]. M3 reseptörlerine M2'ye kıyasla 10 kat daha yüksek afiniteye sahiptir [8]. Bu nedenle direk detrusör kontraksiyonlarını etkileyerek inkontinans ataklarını azaltır. Aynı mekanizma ile oral kullanımda tükrük bezlerini etkileyerek yaklaşık %85 oranında ağız kuruluğuna sebep olabilmektedir [13]. Oksibutin oral alım sonrası presistemik metabolizma ile yüksek oranda aktif formu olan N-desetyloksibutin'e (N-DEO) dönüşür. Bu metabolitin plazma konsantrasyonu ana molekülün 10 katına kadar çıkabilmektedir. Oksibutinine kıyasla tükrük bezlerine afinitesinin daha yüksek olduğu, fakat antimuskarinik etkisinin benzer olduğu düşünülmektedir [14].

TRANSDERMAL FORM

Yaklaşık 40 yıldır birçok farklı ilacın uygulanmasında kullanılan transdermal sistem ile ciltten dolaşım sistemine sürekli ilaç salınımı olmakta, bu sayede plazma konsantrasyonu daha stabil seyretmekte ve hasta uymu artmaktadır. Bu sistem sayesinde karaciğerden ilk geçiş etkisi ortadan kalkar, oral alıma nazaran daha düşük dozda ilaç kullanılabilir ve çoklu ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşim olasılığı azaltılır. Oral uygulama ve transdermal uygulama karşılaştırıldığında, transdermal formda gastrointestinal sistemdeki ilk geçiş etkisi ortadan kalkmakta ve yüksek biyoyararlanım oranları elde edilebilmektedir [15-17]. Ayrıca oral kullanımda görülen, plazma seviyelerindeki dalgalanmaların önüne geçilebilmekte; yüksek konsantrasyonlardaki yan etki artışlarının, düşük seviyelerdeki terapötik etkinlik kaybının engellenmesi mümkün olmaktadır [15].

Transdermal oksibutin 2003 tarihinde FDA onayı almış, üç tabakadan oluşan matris tipi bir sistemden oluşmaktadır [18]. İlk ince film tabaka, orta tabakayı ve fiziksel bütünlüğü koruyan yapışkan bir yüzeyden meydana gelmektedir. Orta tabaka oksibutin ve yardımcı ürün olarak triacetin içermektedir. Üçüncü tabaka ise cilde uygulanmadan önce hasta tarafından soyulması ve atılması gereken iki polyeşter şeritten oluşmaktadır. 39 cm² boyutunda, toplam 36 mg oksibutin içeren flasterden salınan günlük oksibutin dozu 3.9 mg seviyesindedir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, tek bir uygulama sonrası oksibutin ortalama plazma konsantrasyonu 24-48 saat içinde 3-4 ng/ml olmakta ve 96 saat boyunca bu seviyelere yakın düzeyde seyretmektedir [19]. Bu stabil konsantrasyon sayesinde, 3-4 günde bir yapılan tek uygulama yeterli olmaktadır.

Transdermal uygulanan oksibutin de tıpkı oral formda olduğu gibi CYP 3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. Bu enzim çoğunlukla karaciğerde ve bağırsak duvarında bulunur. İlacın metabolitleri farmakolojik olarak inaktif olan fenilsikloheksil glikolikasit ve aktif olan N-DEO' dan oluşmaktadır. Oral oksibutin kullanımında ilk geçiş etkisi ile yaklaşık %6'lık biyoyararlanım sağlanabilmekte ve N-DEO seviyesi çok daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır [19-23, 20-24]. Transdermal kullanımda ise yavaş salınımlı oksibutinine kıyasla belirgin olarak daha az N-DEO oluşumu gözlenmektedir. Ayrıca bu formda uygulanan 3.9 mg'lık oksibutin %100'e yakınının dolaşım sistemine geçtiği bilinmektedir. Oksibutin transdermal formunun yavaş salınımlı form ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, plazma konsantrasyonunda dalgalanmaların çok daha

az olduğu, N-DEO oluşumunun anlamlı derecede azaldığı ve bu sebeplerle tükürük sekresyonunda oral alıma göre daha az etkilendiği tespit edilmiştir. ^[24]Transdermal oksibutininin pratikte kullanımını incelemek için yapılan bir başka çalışmada, 4746 uygulama değerlendirilmiş ve sonuçları rapor edilmiştir. Bu çalışmada yapılan ilaç uygulamalarından 20 (%0.4) tanesinde flasterin ciltten tamamen, 35 (%0.7) tanesinde ise kısmen ayrıldığı gözlenmiştir. Bu verilere göre % 98'den fazla uygulamada flasterin etkin bir şekilde yapıştığı ve yeterli miktarda ilaç salınımı yapıldığı sonucuna varılmıştır [15-16].

Transdermal ve oral oksibutininin uygulamalarını karşılaştıran, urge inkontinans şikayeti olan 249 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların ağız kuruluğu açısından tolere edebildiği maksimum dozda ilaç verilmiştir. Buna göre maksimum oral doz 20 mg/gün, maksimum transdermal doz ise 5.2 mg/gün olarak ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda günlük inkontinans epizodları transdermal tedavi grubunda 7.3'ten 2.4'e (%66), oral tedavi grubunda 7.4'ten 2.6'ya (%72) ($p=0,39$) düşmüştür [15]. Bu çalışmada verilen maksimum dozda, ağız kuruluğu gelişme oranları transdermal grupta %38, oral grupta %94 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Transdermal tedavi grubunda olup da daha önce oral oksibutinini kullanmış hastaların %67'si ciddi ağız kuruluğu şikayetinin gerilediğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu gruptaki hastaların yüzde %90'ında ilaç uygulanmasına bağlı cilt eritemi ya hiç gelişmemiş, ya da hafif derecede saptanmıştır. Tüm bu sonuçlara göre transdermal oksibutininin etkinliğinin oral formülasyonlara yakın olduğu, ağız kuruluğunun ise çok daha az görüldüğü vurgulanmaktadır.

Urge ve mikst inkontinansı olan toplam 520 hastalık, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada; plasebo ve farklı dozlarda transdermal uygulamalar karşılaştırılmıştır. Hastaların inkontinans epizodları, günlük işeme sıklığı ve işeme hacmi 12 hafta sonunda değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda günlük 3.9 mg oksibutinini uygulanan hastalar plasebo grubuyla karşılaştırıldığında; haftalık inkontinans epizotlarının sırasıyla 19 ve 14.5, günlük işeme frekansının ortalama 2.3 ve 1.7 olmak üzere azaldığı görülmüştür. Ayrıca yaşam kalitesi skorunun belirgin arttığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Tüm hastalarda en sık görülen yan etki olarak uygulama bölgesinde lokal kaşıntı bildirilmiş olup, bu durum oksibutinini ve plasebo gruplarında sırasıyla %16.8 ve %6.1 oranlarında tespit edilmiştir. Ağız kuruluğu ise ilaç grubunda %9.6, plasebo grubunda %8.3 olarak benzer oranlarda saptanmıştır [16]. Başka bir çalışmada urge veya mikst inkontinansı olan hastalar

3 ayrı gruba ayrılarak (günlük 3.9 mg oksibutinini grubu, 4 mg tolterodin grubu ve plasebo grubu) toplam 361 hasta değerlendirilmiştir [25]. Bu çalışmanın sonucunda oksibutinini ve tolterodin gruplarında günlük inkontinans epizodlarının 4'ten 1'e, plasebo grubunda ise 4'ten 2'ye düştüğü görülmüştür. Günlük işeme frekansı ilaç verilen gruplarda 12'den 10'a, plasebo grubunda 12'den 11'e düşmüştür. Yine ilaç alan 2 grupta da yaşam kalitesi skorunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir ($p<0.05$). Transdermal oksibutinini grubunda en sık görülen yan etki %14 ile uygulama alanında kaşıntıdır. Ağız kuruluğu görülme oranları ise transdermal oksibutinini, tolterodine ve plasebo için sırasıyla %4.1, %7.3 ve %1.7 olarak belirtilmiştir ($p<0.05$). Bu veriler ışığında transdermal oksibutinini en sık kullanılan oral antikolinergiklerden biri ile karşılaştırıldığında, benzer etkinliğe sahip olduğu ve ağız kuruluğuna daha az sebep olduğu bildirilmektedir.

Transdermal oksibutinini kullanımı sonucu ortaya çıkan lokal irritasyon bulguları genellikle geçici, kendini sınırlayan, hafif-orta düzeyde kaşıntı ve eritemdir. Bazı hastalarda görülen bu şikayetlerin insidansı ile ilgili olarak, oksibutinini ile başka benzer transdermal uygulamaları karşılaştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Fakat farklı ilaç gruplarının kendi içinde değerlendirildiği verilere bakıldığında, lokal reaksiyonların transdermal oksibutinine benzer oranlarda olduğu söylenebilir [26-27]. Flasterlerin her defasında farklı alanlara yapıştırılması şartı ile özellikle karın, kalça ve basen bölgesinde kuru ve sağlam cilde uygulanması lokal reaksiyonları azaltmaktadır. Flaster kaldırıldıktan sonra uygulama alanında görülen kızarıklık genellikle birkaç saat içinde kaybolmaktadır. Ciltte görülen bu reaksiyonun hastaları ve tedaviye devam kararlarını nasıl etkilediğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada %86 oranında eritem görülmediği, eritem görülen hastalarda bu bulguların yaklaşık 30 gün içinde ortaya çıktığı saptanmıştır [28]. Bu hastaların büyük kısmında şikayetler ortalama 24 saat içinde düzelmiştir. Çalışmaya dahil olan hastaların sadece %6.4'ü bu cilt reaksiyonu nedeni ile tedaviyi yarıda bırakmıştır. Bu oran, görülen reaksiyonun ciddiyeti ile korele değildir. Daha önce oral tedavi alan hastalara, transdermal tedaviye geçiş sonrası tecrübeleri sorulmuş; %67 oranında flasterden rahatsızlık duyulmadığı ve uygulamadan memnun olduğu bildirilmiştir. Hastaların %68'i flasteri uygulamanın kolay olduğunu, %78'i uygulamanın hatırlanmasının günlük oral ilaç alımına göre daha kolay ya da aynı olduğunu, kaşıntı şikayeti olanların %72'si en geç bir hafta içinde şikayetlerinin geçtiğini bildirmişlerdir. On iki haftalık çift kör, on iki haftalık açık etiketli

ve opsiyonel yirmi sekiz haftalık idame dönemi içeren toplam beş yüz yirmi hastalık faz üç çalışmasında, ilaç uygulanmasına %87 oranında devamlılık gösterilmiştir [29].

SONUÇ

Transdermal oksibutinine etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Haftada iki kez uygulanan, günlük 3.9 mg ilaç salınımına imkan veren transdermal flaster, yakın zamanda ülkemizde kullanıma sunulmuştur. Faz II çalışmaları aşamasında hızlı salınımlı oksibutinine ile, faz III çalışmalarında ise yavaş salınımlı oksibutinine ve tolterodine 4 mg ile benzer etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. İlacın plazma seviyeleri uygulama esnasında stabil seyretmekte, inkontinans epizodları ve işeme sıklığında anlamlı azalma sağlanmaktadır. Ayrıca antimuskariniklerin en önemli yan etkilerinden biri olan ağız kuruluğu belirgin olarak daha az görülmekte ve hatta plasebo ile benzer seviyelerde saptanmaktadır. Oral antimuskarinikler yan etkileri nedeniyle, tedaviye uyum ve devamlılık konusunda her zaman istenen sonucu verememektedir. Bu nedenle transdermal oksibutinine ait veriler oldukça önemli ve umut vericidir. Transdermal uygulama sonrası ciltte görülen hafif eritem ve kaşıntı çoğunlukla geçicidir. Hastaların uyumu, memnuniyeti ve ilaca devamlılığı oldukça yüksektir.

KAYNAKLAR

- Fultz N, Herzog A. Self-reported social and emotional impact of urinary incontinence. *J. Am. Geriatr. Soc.* (2001) 49:892-899.
- Marcell D, Ransel S, Schiau M, Duffy EG. Treatment options for female urge incontinence. *Nurse Pract.* (2003) 28:48-54.
- Moller La, Lose G, Jorgensen T. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40 - 60 years of age. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* (2000) 79:298-305.
- Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin. Infect. Dis.* (1999) 28:723-725.
- Weiss BD. Diagnostic evaluation of urinary incontinence in geriatric patients. *Am. Fam. Phys.* (1998) 57:2675-2684.
- Brown JS, Mcghan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am. J. Manag. Care.* (2000) 6: S574-579.
- Batra S, Bjorklund A, Hedlund H et al. Identification and characterization of muscarinic cholinergic receptors in the human urinary bladder and parotid gland. *J. Auton. Nerv. Syst.* (1987) 20:129-135.
- Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG et al. Tolterodine: a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 327:195-207.
- Wang P, Luthin Gr, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1995) 273:959-966.
- ALZA Corp. Ditropan XL® (oxybutynin chloride) package insert. ALZA Corp., Mountain View, CA, USA (2000).
- Nagy F, Hamvas A, Frang D. Idiopathic bladder hyperactivity treated with Ditropan (oxybutynin chloride). *Int. Urol. Nephrol.* (1990) 22:519-524.
- Nilvebrant L, Sparf B. Different affinities of some anticholinergic drugs between the parotid gland and ileum. *Scand. J. Gastroenterol.* (1982) 72(Suppl.):69-77.
- Anderson RU, Mobley D, Blank B et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence: OROS Oxybutynin Study Group. *J. Urol.* (1999) 161:1809-1812.
- Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J. Urol.* 1998 Sep; 160(3 Pt 1):892-6
- Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW. A short-term, multicenter randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J. Urol.* (2001) 166:140-145.
- Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J. Urol.* (2002) 168:580-586.
- Ranade VV. Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery. *J. Clin. Pharmacol.* (1991) 31:401-418.
- Watson Pharma, Inc.: Oxytrol™ (oxybutynin transdermal system) package insert. Watson Pharma, Inc., Corona, CA, USA (2003).
- Zobrist RH, Quan D, Thomas HM et al. Pharmacokinetics and metabolism of transdermal oxybutynin: in vitro and in vivo performance of a novel delivery system. *Pharm. Res.* (2003) 20:103-109
- Zobrist RH, Schmid B, Feick A et al. Pharmacokinetics of the R- and S-enantiomers of oxybutynin and N-desethyloxycyclopentyl following oral and transdermal administration of the racemate in healthy volunteers. *Pharm. Res.* (2001) 18:1029-1034
- Verma RK, Garg S. Current status of drug delivery technologies and future directions. *Pharm. Tech. Online* (2001) 25:1-14.
- Bowen AJ, John VA, Ramirez ME et al. Bioavailability of oestradiol from the Alora™ (0.1 mg/day) oestradiol matrix transdermal delivery system compared with Estraderm™ (0.1 mg/day). *J. Obstet. Gynecol.* (1998) 18:575-580.
- Watson Pharma, Inc.: Oxytrol™ (oxybutynin transdermal system) package insert. Watson Pharma, Inc., Corona, CA, USA (2003).
- Appell RA, Chancellor M, Zobrist RH et al. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clin. Proc.* (2003) 78:696-702
- Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* (2003) 168:580-586.
- Notelovitz M, Cassel D, Hille D et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2000) 182:7-12.
- Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss: transdermal Estradiol Investigator Group. *Obstet. Gynecol.* (1999) 94:330-336.
- Newman DK. Patient perceptions of new therapeutic options for the control of overactive bladder. Presented at: The Society of Urologic Nurses and Associates, San Antonio, TX, USA (2003).
- Dmochowski RR, Davila GW, Sanders SW. Transdermal oxybutynin and controlled-release oral tolterodine in patients with positive effect to anticholinergic therapy for overactive bladder. *Neurourol. Urodyn.* (2002) 21:380.

Noktüri: Değerlendirme ve Tedavi

Vahit Güzelburç

İstanbul Medipol Üniversitesi Üroloji A.D.

Özet

Noktüri, etkilediği hastalarda belirgin sekellere yol açabilen oldukça yaygın bir durumdur. Uykunun bölünmesiyle yaşam kalitesi azalmakta, hastaların genel sağlık durumunun bozulmaktadır. Bu bozulmanın diabet, koroner arter hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, obezite, metabolik sendrom ve depresyon gibi birçok morbidite ile ilişkili olduğu bilinmekte hatta yaşam süresini azalttığını gösteren çalışmalar bile bulunmaktadır. Noktüri için birçok tedavi seçeneği bulunmakla birlikte bu tedavilerden sınırlı fayda sağlanabilmektedir ve maalesef kullanımlarını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Her hastanın noktüri etiyoloji açısından bireysel ve sistematik olarak değerlendirilmesi klinisyenlerin uygun tedavi stratejileri geliştirerek bu sorunu en etkili şekilde yönetmelerini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Noktüri, tanı, desmopressin

GİRİŞ

Uluslararası Kontinans Derneği'ne göre noktüri gece bir veya daha fazla sayıda idrar yapma ihtiyacı ile uyanma olarak tanımlanmaktadır [1,2]. Gece sadece bir defa idrara çıkma noktüri olarak kabul edilse de iki veya daha fazla sayıda sıklık yaşam kalitesinde azalma, uyku düzensizlikleri, kazara düşmeler ve artmış mortalite de eşlik ettiği için genellikle klinik önemli eşik değer olarak kabul edilmektedir [3]. Oldukça yaygın bir durum olan noktürinin güncel bir derlemeye göre insidansı 40-50 yaşa kıyaslandığında 60 yaş üzerinde hızla artmakta ve 4 kat daha sık görülerek yıllık %11.5 oranına ulaşmaktadır [4]. Noktüri halen üroloji kliniklerinde %33 oranda prezantasyon ile en sık rastlanan

alt üriner sistem semptomu (AÜSS) olma özelliğini korumaktadır [5]. Klinisyenler tarafından günlük pratikte sıklıkla karşılaşılmakta olan bu problemin üstesinden gelmek için hazırlanmış olmak gerekmektedir. Hastaların hayatında belirgin etkileri olmasına rağmen noktüri hem hastalar hem de doktorlar tarafından sıklıkla yanlış yorumlanabilmektedir [6]. Bu derlemede noktüri semptomunun değerlendirilmesi ve literatürde yer alan güncel tedavi seçenekleri gözden geçirilecektir.

Noktüri Hastasının Değerlendirilmesi

Altta yatan birçok etken noktüri oluşmasına sebep olabilmekte ve bu etkenlerden bir veya birkaçı aynı hasta da bulunabilmektedir. Noktürinin olası patofizyolojisi

erkeklerde prostata bağlı sorunlar ve kadınlarda östrojen yetersizlikleri dışında genel olarak oldukça benzerdir [7]. Noktüri patofizyolojisi 4 temel başlık altında değerlendirilebilir [8-14].

1. Azalmış mesane kapasitesi

Fonksiyonel veya anatomik mesane kapasite düşüklüğü, depolama disfonksiyonu veya semptomlarıyla ilişkili durumların tamamını kapsamaktadır. Noktüri geceleyin mesaneye dolan idrar miktarının mesane kapasitesini aştığı durumlarda gerçekleşir [14]. Azalmış kapasite detrusor aşırı aktivitesi, detrusor aşırı aktivitesi olmaksızın aşırı aktif mesane, mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı miksiyon sonrası artık idrara, kronik pelvik ağrı/ağrılı mesane sendromuna, disfonksiyonel işemeye, gece azalan mesane kapasitesine bağlı olabileceği gibi bazen de alt üriner sistem enfeksiyonu bulgusu olabilir [8,14-16].

2. Artmış sıvı alımı

Aşırı sıvı alımı noktüriye sebep olabilmektedir. Akşam veya gece sıvı alımı sıklıkla diüretik etkisi bulunan kafein veya alkol gibi maddelerin tüketimine bağlı hayat tarzı alışkanlıkları sebebiyledir [8]. Aşırı sıvı tüketimi ayrıca iyatrojenik, psikojenik ve dipsojenik diğer birçok sebebe bağlı olabilir [12].

3. Artmış diürez

a. Global poliüri

Günlük çıkartılan idrar hacminin vücut ağırlığına göre >40 ml/kg'den fazla olması, yani 70 kg ağırlıkta referans alınan bir kişinin 24 saatte >2800 ml'den fazla idrar çıkarması olarak tanımlanır. Diabetes insipidus veya diabetes mellitus hastalarında, hiperkalsemi veya primer polidipsi hastalarında artmış sıvı alımı ile ilişkili olabileceği gibi ilaçlara bağlı da gelişebilmektedir [14].

b. Nokturnal poliüri

Genç erişkinlerde gece idrar hacminin toplam günlük hacmin %20'den fazla olması, ileri yaş erişkinlerde ise bu oranın %33'den fazla olması nokturnal poliüri olarak tanımlanır. Çalışmalarda olguların yaklaşık %88'ini kapsaması nedeniyle en sık noktüri sebebi olarak kabul edilmektedir [2,17,18]. Antidiüretik hormon ve arginin vazopressin(AVP) sekresyonunun sirkadien ritmindeki bir düzensizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir [19]. Su diürezi, solute diürez veya her ikisinin kombinasyonu altta yatan sebep olabilir. Su diürezi

gece yüksek serbest su klirensi ve düşük osmolalite ile gösterilirken solute diürezde itici güç gece artmış sodyum klirensi olarak görülmektedir [19].

Nokturnal poliüri aşırı sıvı alımına bağlı davranışsal olabileceği gibi ilaçlara bağlı da gelişebilir veya global poliürinin bir parçası olabilir. Konjestif kalp yetmezliği, alt ekstremitte venöz stazi, obstrüktif uyku apnesi, renal tübüler disfonksiyon karaciğer yetmezliği ve hipotalbüminemi gibi sistemik hastalıklar sıvı - elektrolit hapsolmasına sebep olarak nokturnal poliüriye sebep olabilmektedir [11,14,20].

4. Uyku Bozuklukları:

Uyku bozuklukları ve noktüri arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur [21]. Bir yandan noktüri uykuyu bozmakta diğer taraftan uykunun parçalara ayrılması noktüriyi tetiklemektedir. Hastalar herhangi bir sebeple uyanıklarında sıkışmadan ziyade alışkanlık nedeniyle idrar yapma eğilimindedirler [22].

Uyku düzensizliklerine primer uyku bozuklukları (örneğin insomnia), sekonder uyku bozuklukları (örneğin konjestif kalp yetmezliği), psikiyatrik bozukluklar (örneğin majör depresyon) kronik ağrı, ilaç kullanımı sebep olabilmektedir [14].

Klinik bulgular

Birçok hasta maalesef noktürinin tedavi edilebilir bir durum olduğundan haberdar değil veya utanma nedeniyle şikayetlerini konuşmaktan çekinmektedirler [23-25]. Tedavi başlamadan önce olası sebeplerin ortaya koyulması ve noktürinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi son derece önemlidir [26-28].

Sıklık-hacim çizelgeleri ilk değerlendirmenin köşe taşı olmakla birlikte noktüri tipinin ve eşlik eden sebeplerin belirlenmesinde çok değerli bilgiler sağlar [12]. Sıklık hacim çizelgesinin analizi 24 saatlik idrar hacmi, nokturnal idrar hacmi, hastanın uyku paterni, idrar yapma sıklığı ve hacimlerini içeren noktüri etiyojisi hakkında birçok ipucunu açığa çıkaracaktır [7]. Ayrıca ürolojik olmayan sebeplerin ortaya çıkarılmasına da yardımcı olacaktır [14].

Nokturnal poliüri tedavisi

Desmopressin

Sıvı rejiminin uygulanmasının semptomları iyileştirmede nokturnal poliüride tedavi, antidiüretik aktivitesini vasopressin V2 reseptörleri aracılığıyla sağlayarak renal tübüllerde su reabsorpsiyonunu etkileyen bir vasopressin-desmopressin sentetik eşdeğerinin (D-arginin

vasopressin-DDAVP) kullanımına dayalıdır. Noktürnal poliürinin neden olduğu noktüri tedavisinde Avrupa Üroloji Birliği'nin (EAU) en fazla önerdiği desmopressin, farmakolojik tedavide tek seçenektir [29].

Klinik çalışmalar aynı dozda vasopressin veya desmopressine duyarlılığın kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu durum vasopressin için daha fazla miktarda V_2 reseptör ekspresyonu ile açıklanmaktadır [30]. Bu nedenle, terapötik ve advers etkileri (özellikle hiponatremi) araştıran birçok klinik çalışmanın sonuçlarına göre günlük önerilen terapötik dozun kadınlar için 25 µg ve erkekler için 50 µg, yatmadan bir saat önce uygulanan desmopressin liyofizilat olduğu saptanmıştır [31-33]. Yukarıdaki çalışmalarda, desmopressin tedavisi uygulanan kişiler plasebo alan hastalara göre noktüri epizotlarının sayısında ve aynı zamanda yaşam ve uyku kalitesinin değerlendirilmesini içeren sekonder sonlanımlarda iyileşme bildirmişlerdir. Tedaviye yanıt genellikle başlangıçtan 7 gün sonra alınmıştır [31-33].

Desmopressin yan etkileri

En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, ödem ve hiponatremidir. Desmopressine bağlı hiponatremi için risk faktörlerini araştırmak ve serum sodyum takibi planının etkisini değerlendirmek için Juul ve arkadaşları noktüride desmopressin kullanımıyla ilgili üç klinik çalışmanın verileri ile bir meta analiz yaptılar. Düşük doz desmopressin ile birlikte tedavinin ilk ayında sodyum takip planı uygulanan noktürili hastalarda hafif, klinik önemi olmayan hiponatremi gözlenmiştir. Birçok hastada hiponatremi asemptomatik olsa bile 65 yaş üzeri hastalarda dikkatli olunmalı, tedavi öncesi serum sodyum düzeyi ölçülerek tedavinin başladıktan sonra 4. gün, 8. gün ve 1. ayda kontrol edilmelidir [31].

Desmopressin nazal sprey

Desmopressin asetat nazal sprey, ilacın biyoyararlanımını arttıran siklopentadekanolid adlı yardımcı maddenin eklenmesi ile karakterize yeni bir düşük-doz desmopressin formülasyonudur (Serenity Farmasötik) [34]. Bu tedavi noktürnal poliüriye bağlı noktüri için Amerika Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2017'de onaylanan ilk ve halen tek tedavidir. FDA onayının dayandığı üç faz-2 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) (NCT1357356 ve NCT01900704) birçok kongrede sunulmuştur ancak halen yalnızca abstrakt olarak yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda plaseboya göre ortalama günlük noktüri epizodu sayısında önemli dü-

zeyde azalma saptanmış olup 1,5 µg doz alan hastaların %49'unda noktüri epizotlarının %50 veya daha fazla azaldığı görülmüştür ki bu azalma oranı plasebo ile %30 olarak saptanmıştır ($p < 0,0001$). İstenmeyen olay oranı oldukça düşük saptanmış olup en belirgin hiponatremidir (% 0,9-1,2) [34].

Desmopressin oral dezente gre tabletler

Desmopressin oral dezente gre tabletlerin erkekler için 50 µg ve kadınlar için 25 µg olan cinsiyete özel düşük dozları kadın ve erkeklerde yapılan 2 büyük faz-3 RKÇ sonunda 2015-2016 arasında Kanada, Avusturya ve Avrupa'da onaylanmıştır [34]. Bu ülkelerde ilacın onaylanması noktürnal poliüriye bağlı noktüri olan yaşlı (>65 yaş) hastalar için de ilacın ulaşılabilir olması açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Desmopressin sublingual tedavisinin üst limiti 65 yaş olarak belirlenmiş olması nedeniyle bu geniş hasta grubunda daha önceden sınırlı tedavi seçenekleri mevcuttu. Risklere kıyasla tedavi yararının belirsiz oluşu noktüri tedavisi için oral dezente gre tabletin FDA onayı almasına engel olmuştur.

Fedovapagon (VA106483)

Fedovapagon, henüz yayınlanmamış öncül çalışmalarda noktürnal idrar hacmini azaltmada etkinliği gösterilmiş potent bir vasopressin V_2 reseptör agonistidir [34]. Fedovapagonun desmopressine göre yarı ömrünün daha uzun olması ilacın daha uzun süre antidiürez yapması olasılığını arttırmakla birlikte muhtemelen hiponatremi riski de artacaktır. ABD'de 432 hastayı kapsayan bir faz 2/3 klinik çalışma (EQUINOC çalışması, NCT02637960) yapılmış olup bu çalışmanın verileri henüz yayınlanmamış veya bilimsel toplantılarda sunulmamıştır.

Diüretikler

Noktüri tedavisinde diüretik kullanımın mantığı uyumadan önce vücuttaki su ve tuz yükünün azaltılmasıdır ve örneğin bumetanid ve furosemid ile olumlu etkiler gösterilmiştir [35,36]. Furosemid ve desmopressin kombinasyonunun da noktürisi olan yaşlılarda etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu gösterilmiştir [37].

Non-steroid Antiinflamatuar ilaçlar

Noktüri tedavisinde non-steroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımının mantığı aşırı aktif mesane (OAB) patofizyolojisinde prostanooidlerin etkisinin olabileceğidir ve bu durumun tedavisinde birkaç

NSAİİ'nin etkisi gösterilmiştir[38]. Noktürisi olan hastalarda özellikle birkaç NSAİİ'nin, örneğin diklofenak ve selekoksib'in etkisi değerlendirilmiştir [39,40]. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve gecede 2 kez noktürisi olan 80 erkek hastada yapılan prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 100 mg selekoksibe karşı plasebo karşılaştırılmıştır. Selekoksib grubunda ortalama noktürnal frekans 5,2'den 2,5'e düşerken plasebo grubunda 5,3'den 5,1'e düşmüştür. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir [41].

Azalmış Mesane Kapasitesi Tedavisi:

Selektif α -1 adrenerjik antagonistler:

Sekiz haftalık bir çalışmada tamsulosin'in (oral kontrollü absorpsiyon sistemi formülü) erkeklerde (> 45 yaş, Uluslararası Prostat Semptom Skoru [IPSS] > 13, maksimum akım hızı 4-12 ml/sn ve > 2 noktürnal miksiyon) etkisi araştırılmıştır [42]. Bölünmemiş uyku saatindeki ortalama artış plasebo için 60 dakika ve tamsulosin için 82 dakikaydı (p = 0,198). Gece miksiyonlarında ortalama azalma tamsulosin ile -1,1 (plasebo için -0,7, p = 0,099) bulundu. Tamsulosin ile IPSS'de ortalama 8,0 azalma sağlandı (5,6'ya karşı, p = 0,0099). Tamsulosin ile sekiz adet ivedi tedavi gerektiren istenmeyen olay bildirilmiş iken bu sayı plasebo ile 10'du.

Başka bir çalışmada ise BPH ve gecede 3 veya daha fazla noktür epizodu olan 31 erkek hasta 2 mg ile başlayarak 2 haftada 4 mg'ye arttırılacak şekilde doksazosin veya 20 µg intranazal desmopressin alacak şekilde randomize edildi [43]. Doksazosin grubunda noktür epizotlarının sayısı gecede 3,2'den 1,2'ye düşerken, desmopressin grubunda 3,4'ten 1,5'e düştüğü gözlenmiştir. Noktüride, yaşam kalitesinde ve pik akım oranlarında iyileşme anlamlı derecede farklı değilken doksazosin grubunda IPSS'de iyileşme saptanmıştır. Başka bir çalışmada erkek hastalar 50 mg naftopidil veya 0,2 mg tamsulosin alacak şekilde randomize edildi [44]. İkinci haftada naftopidil alanlarda noktür skoru belirgin olarak iyileşirken 8. haftada her iki kolda da sonuçların benzer olduğu saptanmıştır.

AÜSS olan ve 8 mg silodosin kullanan erkeklerde yapılan üç havuz çalışmasının post-hoc alt grup analizinde hastaların IPSS'nin 7. Sorusuna (Tipik olarak gecede kaç kez idrar yapmak için kalktınız?) verdikleri yanıtlar değerlendirilmiştir [45]. Silodosin ile tedavi edilen daha fazla hasta noktüride iyileşme belirtirken (% 53'e karşı % 43, p < 0,0001) daha az sayıda hasta kötüleşme bildirmiştir (% 9'a karşı % 14, p < 0,0001). Bazalde > 2 noktürnal miksiyonu olan erkeklerde ge-

celik miksiyon sayısında 1'den fazla azalma silodosin alanların %61'inde ve plasebo grubunun % 49'unda saptanmıştır (p = 0,0003). On iki haftalık çok merkezli bir çalışmada erkek hastalar silodosin, tamsulosin veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Plaseboya göre sadece silodosinin noktürüyi anlamlı derecede azalttığı (p = 0,013) ve bazale göre değişiklik oranının silodosin, tamsulosin ve plasebo için sırasıyla -0,9, -0,8 ve -0,7 olduğu saptanmıştır [46].

Randomize kontrollü bir çalışmada BPH'ye işaret eden AÜSS sahip ve noktürü için başka bir predispozan faktör bulunmayan 66 erkekte noktürü tedavisi için tamsulosine karşı transuretral prostat rezeksiyonu (TURP) karşılaştırılmıştır [47]. Hem tamsulosinin hem de TURP'nin noktürüyi iyileştirdiği, noktürnal uyanma sayısında ve semptom skorlarında TURP ile daha iyi bir yanıt alındığı gösterilmiştir.

Desmopressin ve tamsulosin kombinasyonu tek başına tamsulosine göre üstündür çünkü noktürnal frekansı azaltmakta (-1,96'ya karşı -1,41) ve uykunun ilk periyodunu arttırmaktadır (77,9'a karşı 40,6 dk) [48]. Tamsulosin tedavisine mirabegron eklenmesi tamsulosin monoterapisine göre IPSS Soru 7 skorunu bazale kıyasla anlamlı olarak iyileştirmiştir (-0,47'ye karşı -0,16) [49]. CombAT çalışmasının verileri dutasterid ve tamsulosin kombinasyonunun tamsulosin monoterapisine göre noktürü skorunu daha etkili azalttığını göstermektedir [50].

Antimuskarinikler

Tolteradin 4 mg uzun salımlı tabletin etkilerini araştıran iki adet 12 haftalık RKC'nin post-hoc analizinde, gecede 2,5 veya daha fazla noktürü epizodu olan 745 erkek hasta 7 gün boyunca her bir miksiyon için acil idrar yapma isteği skorlarını kaydeden bir günlük kullanılarak değerlendirilmiştir [51]. Tolterodin gece gerçekleşen şiddetli aşırı aktif mesane miksiyonlarının haftalık sayısını ciddi olarak azaltmıştır. İstenmeyen etkiler arasında tolterodine bağlı ağız kuruluğu daha fazla görülmüştür (% 11'e karşı % 4). Her bir miksiyonu 'aşırı aktif mesaneye bağlı değil' veya 'bağlı' diye sınıflayan mesane günlüklerinin kullanıldığı bir çalışmada 4 mg uzun salımlı tolterodin plaseboya karşı randomize edilmiştir [52]. Tolterodinin aşırı aktif mesaneye bağlı noktürnal miksiyonları azalttığı ancak total noktürnal miksiyonları azaltmadığı görülmüştür.

Aşırı aktif mesanesi olan 963 erişkin ile yapılan 3 aylık bir RKC'de noktürnal urgency için fesoterodinin esnek dozlaması değerlendirildi (≥ 2 /gece) [32]. Noktürnal urgency epizotlarının (-1,28'e karşı -1,07) ve

noktürnal miksiyonların (-1,02'ye karşı -0,85) ortalama sayısındaki değişiklik fesoterodin ile plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. On iki haftalık bir RKÇ'nin ayrı bir post-hoc analizinde, 24 saatte ≥ 2 noktürü, ≥ 8 miksiyon ve ≥ 1 urgency idrar inkontinansı epizodu olan 555 Asyalı erişkin incelenmiştir [53]. Noktürüde azalma anlamlı derecede fark saptanmamıştır (fesoterodin 4 mg -0,63, 8 mg -0,77, plasebo -0,56). Noktürnal poliüri endeksi % 33'ten fazla olan hastalar dışlandığında noktürüde azalma fesoterodin 8 mg ile plaseboya kıyasla önemli derecede fazla saptanmıştır. Noktürnal miksiyon volümünde miktürasyona artış fesoterodin 4 mg (+3 ml) ve 8 mg (+42 ml) ile plaseboya göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (+15 ml).

Aşırı aktif mesanesi olan Japon hastalar ile yapılan bir RKÇ'nin alt grup analizinde solifenasin 10 mg'nin noktürü epizotlarını 0,46 azalttığı gösterilmiştir [54]. Solifenasin 5 mg ve 10 mg miktürasyon başına gecelik işeme volümünü sırasıyla 30 ml ve 41 ml arttırmıştır (sırasıyla $p = 0,0033$ ve $p < 0,0001$).

Noktürü frekansını azaltmada propiverin plaseboya üstün bulunmamıştır ($p = 0,471$) [55]. Propiverin ile solifenasini karşılaştıran başka bir plasebo kontrollü çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir [56]. Sadece solifenasin 10 mg noktürü epizotlarının sayısında plaseboya göre anlamlı derecede azalma sağladığı bildirilmiştir ($p = 0,021$).

Melatonin

Drake ve arkadaşları melatoninini yaşlı erkeklerde mesane çıkış obstrüksiyonu ile ilişkili noktürünün potansiyel bir tedavisi olarak araştırmışlardır. Ürodinamik olarak kanıtlanmış mesane çıkış obstrüksiyonu ve noktürüsü olan toplam 20 erkek, gece uygulanan 2 mg kontrollü salınım melatoninin noktürü üzerine etkisinin araştırıldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir kesişim çalışmasına dâhil edildiler. Melatonin ve plasebo gece başına noktürü epizodu insidansında sırasıyla 0,32 ve 0,05 düşüş sağladılar ($p = 0,07$). Noktürü yanıt oranları (ortalama en az -0,5 epizot/gece) aktif tedavi alanlarda daha fazlaydı ($p = 0,04$). Gündüz üriner frekans ve IPSS minimal değişikliğe uğradığı bildirilmiştir [57].

Sugaya ve arkadaşları noktürüsü olan yaşlı hastalarda melatonin ve hipnotikrilmazafon hidroklorür'ün etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada hastalar iki gruba ayırmışlar: dört hafta boyunca bir grup melatonin (2 mg/gün) ve diğer grup rilmazafon hidroklorür (2 mg/gün) almış. Toplam 42 hasta (65-79 yaşları arasında 25 erkek ve 17 kadın) çalışmaya dâhil edilmiş. Hem melatonin tedavisi alan grupta hem de rilmazafon tedavisi

alan grupta, 4 haftanın sonunda bazal düzeye göre ortalama noktürnal işeme sayısı önemli derecede azaldığı gösterilmiş. Öte yandan, ortalama gündüz işeme sayısı değişmediği bildirilmiştir [58].

Melatoninin MS hastalarında noktürü epizotlarının frekansını azaltıp azaltmadığını değerlendiren bir protokol yayınlandı ancak sonuçları mevcut değil [59].

Beta-3 agonist

Antimuskariniklerde olduğu gibi mirabegronun da noktürnal poliüri üzerinde etkisi olmasının ikna edici bir açıklaması yoktur. Mirabegronunun OAB sendromunda kanıtlanmış etkisi olduğundan ve tedavi için onay aldığından noktürnal işeme frekansına etkisinin olması beklenebilir. OAB olan karışık bir popülasyonda yapılan, noktürünün sekonder bir parametre olarak değerlendirildiği bir faz 2 doz belirleme çalışmasında noktürü epizotlarının sayısını bazale göre 0,22 düşüren plaseboya kıyasla 50 mg mirabegronunun 0,6 gibi önemli bir düşüşe neden olduğu gösterildi [60]. Spesifik olarak noktürünün araştırıldığı çalışmalarla bu bulguların prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir. Mirabegronun antimuskariniklerden daha etkili olup olmadığı sorusu da yanıt beklemektedir.

PDE5 inhibitörler Oelke ve arkadaşları LUTS/BPH için yapılan dört randomize, plasebo kontrollü, çift-kör, 12 haftalık kayıt çalışmasının verilerini birleştirerek noktürüyi IPSS Q7 kullanarak gece işeme frekansı olarak değerlendirmişler. Plasebo ve tadalafil alan hastalarda sırasıyla noktürnal frekansta iyileşme % 41,3 ve % 47,5 değişiklik olmaması % 44,8 ve % 41, kötüleşme % 13,9 ve % 11,5 oranlarında görülmüştür. Plaseboya göre tadalafille noktürnal frekansta istatistiki olarak anlamlı iyileşme görülmüş olsa da, tedavide farklılığın az olduğu ve klinik olarak anlamlı sayılamayacağı bildirilmiştir [61].

İmipramin Trisiklik antidepresan imipramin istenmeyen etkileri arasında kardiyak aritmiler, hepatotoksisite, santral sinir sistemi depresyonu, ilaç etkileşimleri ve olası aşırı doz sayılabilir. Dolayısıyla imipramin erişkinlerde noktürü için standart bir tedavi olarak kabul edilmemelidir [62].

Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation-Sub-Committee of the International Continence Society. *Neuro-Urology*. 2002;21:167-178.
2. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S ve ark. Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. The standardisation of terminology

- in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:179-183.
3. Tikkinen KA, Johnson TM 2nd, Tammela TL, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, Auvinen A. Nocturi frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. *Eur. Urol.* 2010;5:488-496.
 4. Pesonen JS, Cartwright R, Mangera A, Santti H, Griebeling TL, Pryalukhin AE ve ark. Incidence and remission of nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:372-381.
 5. Welliver C, Sulaver R, Whittington A, Helfand BT, Çakır ÖO, Griffith JW ve ark. Analyzing why men seek treatment for lower urinary tract symptoms and factors associated with nonimprovement. *Urology* 2015;86:862-867.
 6. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. *J Urol.* 2013 Jan;189:86-92.
 7. van Kerrebroeck P, Hashim H, Holm-Larsen T, Robinson D, Stanley N. Thinking beyond the bladder: antidiuretic treatment of nocturia. *Int J Clin Pract.* 2010;64:807-816.
 8. van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. *Neurourol Urodyn.* 2014;33:Suppl 1:S2-S5.
 9. Weiss JP. Nocturia: focus on etiology and consequences. *Rev Urol.* 2012;14:48-55.
 10. Madhu C, Coyne K, Hashim H, Chapple C, Mislom I, Kpp Z. Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study. *Int J Clin Pract.* 2015;69:1508-1516.
 11. Yazici CM, Kurt O. Combination therapies for the management of nocturia and its comorbidities. *Res Rep Urol.* 2015;7:57-63.
 12. Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, Herrmann TR, Berges R. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol.* 2014;32:1109-1117.
 13. Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA, Arnold J, Burgio KL, Pillon DJ. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep.* 2004;27:139-144.
 14. Cornu JN, Abrams P, Chapple CR, Dmochowski RR, Lemack GE, Michel MC ve ark. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012;62:877-890.
 15. Hsu A, Nakagawa S, Walter LC, Van Den Eeden SK, Brown JS, Thom DH ve ark. The burden of nocturia among middle aged and older women. *Obstet Gynecol.* 2015;125:35-43.
 16. Sakalisa VI, Karavitakib M, Bedretinovic D, Bach T, Bosch JLHR, Gacci M ve ark. Medical treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel for male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol.* 2017;72:757-769.
 17. Chang SC, Lin AT, Chen KK, Chang LS. Multifactorial nature of male nocturia. *Urology.* 2006;67:541-544.
 18. Weiss JP, van Kerrebroeck PEV, Klein BM, Nørgaard JP. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. *J Urol.* 2011;186:1358-1363.
 19. Goessaert AS, Krott L, Hoebeke P, Vande Walle J, Everaert K. Diagnosing the pathophysiologic mechanisms of nocturnal polyuria. *Eur Urol.* 2015;67:283-288.
 20. Wang T, Huang W, Zong H, Zhang Y. The efficacy of continuous positive airway pressure therapy on nocturia in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int Neurourol J.* 2015;19:178-184.
 21. Araujo AB, Yaggi HK, Yang M, McVary KT, Fang SC, Bliwise DL. Sleep related problems and urological symptoms: testing the hypothesis of bidirectionality in a longitudinal, population based study. *J Urol.* 2014;191:100-6.
 22. Miranda Ede P, Gomes CM, Torricelli FC, de Bessa J Júnior, de Castro JE, Ferreira BR ve ark. Nocturia is the lower urinary tract symptom with greatest impact on quality of life of men from a community setting. *Int Neurourol J.* 2014;18:86-90.
 23. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Norgaard JP, Rosen RC, McKinlay JB. Nocturia and quality of life: results from the Boston area community health survey. *Eur Urol.* 2012;61:78-84.
 24. Low BY, Liong ML, Yuen KH, Chong WL, Chee C, Leong WS ve ark. Study of prevalence, treatment-seeking behaviour, and risk factors of women with lower urinary tract symptoms in Northern Malaysia. *Urology.* 2006;68:751-758.
 25. Wennberg AL, Molander U, Fall M, Edlund C, Pecker R, Milsom I ve ark. Lower urinary tract symptoms: lack of change in prevalence and help-seeking behaviour in two population-based surveys of women in 1991 and 2007. *BJU Int.* 2009;104:954-959.
 26. Nimeh T, Alvarez P, Mufarreh N, Lerner LB. Nocturia: current evaluation and treatment for urology. *Curr Urol Rep.* 2015;16:66.
 27. Barkin J, Habert J, Wong A, Lee LY. The practical update for family physicians in the diagnosis and management of overactive bladder and lower urinary tract symptoms. *Can J Urol.* 2017;24:1-11.
 28. Park HK, Paick SH, Kim HG, Park DH, Cho JH, Hong SC ve ark. Nocturia improvement with surgical correction of sleep apnea. *Int Neurourol J.* 2016;20:329-334.
 29. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC ve ark. European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013;64:118-140.
 30. Liu J, Sharma N, Zheng W, Ji H, Tam H, Wu X ve ark. Sex differences in vasopressin V₂ receptor expression and vasopressin-induced antidiuresis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300:433-440.
 31. Juul KV, Malmberg A, van der Meulen E, Walle JV, Nørgaard JP. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int.* 2017;119:776-784.
 32. Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol.* 2013;190:965-972.
 33. Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV, Norgaard JP. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo controlled trial. *BJU Int.* 2013;111:474-484.
 34. Cohn JA, Kowalik CG, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF, Dmochowski RR ve ark. Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:1281-1293.
 35. Pedersen PA, Johansen PB. Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *Br J Urol.* 1988;62:145-7.
 36. Reynard JM, Cannon A, Yang Q, Abrams P. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of furosemide against placebo. *Br J Urol.* 1998;81:215-8.
 37. Fu FG, Lavery HJ, Wu DL. *Eurourol Urodyn.* Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin. 2011;30:312-6.
 38. Dobrek Ł, Thor PJ. The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment. *Acta Pol Pharm.* 2015;72:13-9.
 39. Addla SK, Adeyoju AB, Neilson D, O'Reilly P. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Urol.* 2006;49:720-5.
 40. Falahatkar S, Mokhtari G, Pourreza F, Asgari SA, Kamran AN.

- Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*. 2008;72:813-6.
41. Gorgel SN, Sefik E, Kose O, Olgunelma V, Sahin E. The effect of combined therapy with tamsulosin hydrochloride and meloxicam in patients with benign prostatic hyperplasia symptoms and impact on nocturia and sleep quality. *Int Braz J Urol*. 2013;39:657-62.
 42. Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeoku J. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. *Eur Urol*. 2005;4:61-8.
 43. Ceylan C, Ceylan T, Doluoglu OG, Yuksel S, Agras K. Comparing the effectiveness of intranasal desmopressin and doxazosin in men with nocturia: a pilot randomized clinical trial. *Urol J*. 2013;26:993-8.
 44. Ukimura O, Kanazawa M, Fujihara A, Kamoi K, Okihara K, Miki T. Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol*. 2008;15:1049-54.
 45. Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol*. 2014;32:1119-25.
 46. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2011;59:342-52.
 47. Simaioforidis V, Papatsois AG, Chrisofos M, Chrisafis M, Koritsiadis S, Deliveliotis C. Tamsulosin versus transurethral resection of the prostate: effect on nocturia as a result of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2011;18:243-8.
 48. Ahmed AF, Maarouf A, Shalaby E, Gabr AH, Shahin A, Ghobish A. The impact of adding low-dose oral desmopressin therapy to tamsulosin therapy for treatment of nocturia owing to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2015;33:649-57.
 49. Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol*. 2015;193:921-6.
 50. Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C, Wilson TH, Castro R, Manyak M. Nocturia improvement in the combination of Avodart® and tamsulosin (CombAT) study. *World J Urol*. 2014;32:1133-40.
 51. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology*. 2006;68:328-32.
 52. Rackley R, Weiss JP, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology*. 2006;67:731-6.
 53. Yokoyama O, Hiro S, Hotta S, Mogami S, Yamagami H. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology*. 2014;83:750-5.
 54. Yokoyama O, Yamaguchi O, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H ve ark. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. *J Urol*. 2011;186:170-4.
 55. Gotoh M, Yokoyama O, Nishizawa O. Propiverine hydrochloride in Japanese patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Urol*. 2011;18:365-73.
 56. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, ve ark. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2007;100:579-87.
 57. Drake MJ, Mills IW, Noble JG. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. *J Urol*. 2004;171:1199-202.
 58. Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Kadekawa K, Ogawa Y. Effects of melatonin and rilmafazone on nocturia in the elderly. *J Int Med Res*. 2007;35:685-91.
 59. Delgado D, Canham L, Cotterill N, Cottrell D, Drake MJ, Inglis K, ve ark. Protocol for a randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial of Melatonin for treatment of nocturia in adults with Multiple Sclerosis (MeNiMS). *BMC Neurol*. 2017;17:63.
 60. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, ve ark. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2013;24:1447-58.
 61. Oelke M, Weiss JP, Mamoulakis C, Cox D, Ruff D, Viktrup L. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. *World J Urol*. 2014;32:1127-32.
 62. Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol*. 2016;13:573-83.