

# 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 diürez, solute diürez veya her ikisinin kombinasyonu altta yatan sebep olabilir. Su diürez

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 çekinmekte [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 eşdeğeri (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 Antiinflamatuvar İlaçlar

Noktüri tedavisinde non-steroid antiinflamatuvar 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 $\alpha$ -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 noktürisi 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 noktürisi 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 noktürisi 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 noktürisi 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 noktürisi için başka bir predispozan faktör bulunmayan 66 erkekte noktürisi tedavisi için tamsulosine karşı transuretral prostat rezeksiyonu (TURP) karşılaştırılmıştır [47]. Hem tamsulosinin hem de TURP'nin noktürisi 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 noktürisi 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 noktürisi 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]. Tolterodin 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 fesoterodin esnek dozlaması değerlendirildi ( $\geq 2$ /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  $\geq 2$  noktürü,  $\geq 8$  miksiyon ve  $\geq 1$  urgency idrar inkontinansı epizodu olan 555 Asyalı erişkin incelenmiştir [53]. Noktüride 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 noktüride 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 noktürinin potansiyel bir tedavisi olarak araştırmışlardır. Ürodinamik olarak kanıtlanmış mesane çıkış obstrüksiyonu ve noktürisi 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 noktürisi 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 bildirilmiş [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, noktürinin 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 noktürinin 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 LYT. 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 V<sub>2</sub> 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, Agrad 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.