



Akut Renal Kolikli Hastalarda Dilaltı Piroksikam ve İntranazal Dezmpressin Kombine Tedavisinin Etkisi

Cüneyt Özden*, Cevdet Serkan Gökkaya*, İsa Günay*, Özgür Demirdal*,
Özdem Levent Özdal*, Ali Memiş*

* Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara.

Giriş: Dezmpressin sentetik antidiüretik hormon (ADH) analogudur. ADH ile karşılaştırıldığında antidiüretik etkisi daha fazla ve uzundur. Son yıllarda akut renal kolik ağrısının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada akut renal kolik ağrılı hastalarda dilaltı piroksikam ve intranasal dezmpressin kombine tedavisinin etkisi değerlendirildi.

Materyal-Metot: Çalışmaya 45 renal kolikli hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. İlk gruba (n=15) 40 µg intranasal dezmpressin sprey, 2. gruba 40 mg dilaltı piroksikam ve 3. gruba ise 40 mg dilaltı piroksikama ek 40 µg intranasal dezmpressin verildi. Hastaların ağrı şiddeti görsel analog skala (VAS) kullanılarak 0 ile 10 arasında derecelendirildi.

Bulgular: Tedaviden 10 ve 20 dakika sonra ortalama ağrı skoru grup 3'de diğer gruplara göre daha düşüktü ve grup 1 ile 2 arasında anlamlı fark yoktu. Tedaviden 30 dakika sonra ortalama ağrı skoru grup 1'de diğer gruplara göre daha yüksekti ve grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrası ek tedavi ihtiyacı (intramusküler 50 mg pethidin) grup 3'de anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla; %59.1, %27.3 ve %13.6).

Sonuç: Bizim sonuçlarımız akut renal kolikli hastaların ağrısının dindirilmesinde piroksikam ve intranasal dezmpressin kombine tedavisinin etkili olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Dezmpressin, Piroksikam, Akut Renal Kolik

The Effect of Combined Therapy of Intranasal Desmopressin Spray and Sublingual Piroxicam in Patients with Acute Renal Colic

Introduction: Desmopressin is a synthetic antidiuretic hormone (ADH) analogue. When it is compared to ADH, the anti-diuretic effect is more and longer. In recent years it is used to relieve pain in patients with acute renal colic. In the present study we evaluated the effect of combined therapy of intranasal desmopressin spray and sublingual piroxicam in patients with acute renal colic.

Materials and Methods: Forty-five patients with renal colic included into the study. Patients were randomized into 3 groups. The first group (n=15) received 40 µg intranasal desmopressin spray, the second group (n=15) 40 mg sublingual piroxicam and the third group (n=15) received 40 µg intranasal desmopressin spray in addition to 40 mg sublingual piroxicam. To evaluate the intensity of pain, visual analogue scale (VAS) was used and the patients were asked to grade the pain ranging from 0-10.

Results: Mean pain scores 10 and 20 minutes after the treatment was lower in group 3 when compared to the other groups and there was not any significant difference between group 1 and 2. Mean pain scores 30 minutes after the treatment in group 1 was significantly higher when compared to other groups and there was not any significant difference in groups 2 and 3. Need for additional treatment (intramuscular 50 mg pethidin) was significantly lower in group 3 (59.1%, 27.3% and 13.6% respectively).

Conclusion: Our data demonstrated that combined therapy of sublingual piroxicam and intranasal desmopressin was effective to relieve pain in patients with acute renal colic.

Key Words: Desmopressin, Piroxicam, Acute Renal Colic

Renal kolik genellikle acil servislere medikal tedavi gerektiren akut üriner obstrüksiyonun en yaygın semptomudur. Yaşam boyu akut renal kolik gelişme

riski %1-10 olarak tespit edilmiştir.¹ Renal kolik ağrısı üriner obstrüksiyon sonrası renal kapsül veya toplayıcı sistemin distansiyonundan kaynaklanır. Üriner

obstrüksiyona neden olan taşlar renal prostaglandin sentezini uyararak, renal kan akımının ve sonrası diürez ve intrapelvik basınçın artmasına neden olurlar.^{2,3}

Günümüzde renal kolikli hastaların tedavisinde nonsteroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar gibi sentetik prostaglandin inhibitörlerinin kullanımının etkili yol olduğu düşünülmektedir.⁴⁻⁶ Fakat bu ilaçların yeterli analjezik etkisi için genellikle parenteral kullanımları gerekir. İndometazin benzeri analjezik etkileri olan piroksikam uzun yarı ömürlü bir NSAİ ilaçtır.⁷ Piroksikamın son yıllarda üretilen çabuk eriyen dilatü formu akut renal kolik tedavisinde parenteral NSAİ ilaçlar kadar etkilidir.⁸

Dezmopressin (1 desamino-8-D-arginin vasopressin) sentetik antidiüretik hormon analogudur (ADH). ADH ile karşılaştırıldığında antidiüretik etkisi daha fazla ve uzundur.^{9,10} Ayrıca dezmopressinin tavşanlarda renal pelvis düz kas kontraksiyonu üzerinde inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹

Dezmopressinin bu farmakokinetik etkileri ile son yıllarda birkaç çalışmada renal kolik tedavisinde faydalı bir ajan olduğu rapor edildi.^{12,13} Bu çalışmada akut renal kolikli hastalarda dilatü piroksikam ve intranazal dezmopressin kombine tedavisinin etkisi değerlendirildi.

MATERYAL VE METOT

Hastanemiz acil servisine renal kolik semptomuyla başvuran 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Teşhis klinik semptom ve bulgular, idrar tetkiki ve taşın direkt üriner sistem grafisi veya ultrasonografide görülmesi ile doğrulandı. NSAİ ilaçlara allerji öyküsü olan veya 24 saat içinde bu ilaçları kullanan, hematolojik hastalık öyküsü olan, peptik ülser veya oral mukozal lezyonlu, antikoagülan tedavi alan, renal fonksiyonları bozuk hastalar ile hamile yada emziren kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. 1. gruba (n=15) 40 µg intranazal dezmopressin sprey, 2. gruba 40 mg dilatü piroksikam ve 3. gruba ise 40 mg dilatü piroksikama ek 40 µg intranazal dezmopressin verildi. Hastaların ağrı şiddeti

görsel analog skala (VAS) kullanılarak 0 (ağrı olmaması) ile 10 (dayanılmaz ağrı) arasında derecelendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ağrı skorları tedavi öncesi ve tedaviden 10, 20 ve 30 dakika sonra değerlendirildi. Ayrıca tüm hastaların kan basınçları, kalp ve solunum hızları tedavi öncesi ve tedaviden 30 dakika sonra ölçüldü. Tedavi verildikten 30 dakika sonra ağrısı geçmeyen hastalara intramusküler 50 mg pethidine verildi. Tedavi sonrası hastalar yan etkiler yönünden sorgulandı.

Verilerin istatistiksel olarak analizi için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Grup içinde tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması için Friedman test, gruplar arasında ise Ki-kare ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlı farkı yaratan tedaviyi belirlemek için çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 36.6±12.4 yıl ve hastaların %55.6'sı erkek (n=25) ve %44.4'ü kadın (n=20) idi. Ortalama hasta yaşı, tedavi öncesi ağrı süresi ve taş lokalizasyonu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağrı skorları Tablo 2'de gösterildi.

Tedavi öncesi ağrı skoru bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Tedaviden 10 ve 20 dakika sonra ortalama ağrı skoru grup 3'de diğer gruplara göre daha düşüktü ve grup 1 ile 2 arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Tedaviden 30 dakika sonra ortalama ağrı skoru grup 1'de diğer gruplara göre daha yüksekti ve grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Tedavi sonrası ek tedavi ihtiyacı (intramusküler 50 mg pethidin) grup 3'de anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla; %59.1, % 27.3 ve %13.6, p<0.05). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp ve solunum hızları bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların ortalama yaş, tedavi öncesi ağrı süresi ve taş lokalizasyonları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Ortalama yaş (yıl)	43.1±8.9	38.6±15.0	37.0±12.4	0.380
Ortalama ağrı süresi (saat)	12.6±8.8	13.1±7.8	9.7±2.9	0.365
Taşların lokalizasyonları (n %)				
Renal pelvis ve 1/3 üst üreter	4 26.7	10 66.7	7 46.7	
1/3 orta üreter	6 40	3 20.0	3 20.0	
1/3 alt üreter	5 33.3	2 13.3	5 33.3	0.285

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağrı skorları.

	Tedavi öncesi	10 dakika sonra	20 dakika sonra	30 dakika sonra
Grup 1	7.73±0.7	7.4±0.8**	7.06±1.2**	7.1±1.2
Grup 2	8.5±1.7	6.7±1.9	5.6±1.7	4.3±1.9***
Grup 3	8.0±1.7	4.2±3.3	3.5±3.7	2.9±3.6
p* değeri	0.190	0.001	0.001	0.001

* Kruskal Wallis testi

** Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark yok (p> 0.05, Çoklu karşılaştırma testi).

*** Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark yok (p> 0.05, Çoklu karşılaştırma testi).

Tedavi sonrası ek tedavi ihtiyacı (intramusküler 50 mg pethidin) grup 3'de diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük idi (sırasıyla %59.1, %27.3 ve %13.6; p<0.05). Acil servisteki takip süresince hastalarda ilaçlar ile ilgili yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Geçmişte renal kolik tedavisinde ilk seçenek ajanlar morfin ve pethidin olmasına karşın, 1970'lerden itibaren etkinliği kanıtlanmış ajanlar olarak parenteral NSAİ ilaçlar kullanılmaya başlandı.^{14,15} NSAİ ilaçların bağımlılık yapıcı, konstipasyon, solunum depresyonu, mental değişiklikler gibi yan etkilerinin olmaması nedeniyle daha fazla tercih edilen ajanlar olmuşlardır.¹⁶ NSAİ ilaçlar prostaglandinlerin etkilerini bloke ederek, afferent arteriolar vazodilatasyon, diürez ve pelvik basınç artışına engel olurlar. Ayrıca lokal ödemi ve inflamasyonu azaltır, üreter düz kası uyarılmasını engelleyerek peristaltizmi ve üreterik basınç artışını önlerler.¹⁷

Renal kolik tedavisinde parenteral NSAİ ilaç kullanımının invazif olması ve uygulanması için sağlık personeli gerektirmesi nedeniyle son yıllarda parenteral tedavilere alternatif olarak dilaltı NSAİ ilaç kullanımı gündeme gelmiştir.¹⁸ İlk kez Supervia ve arkadaşları piroksikam dilaltı tabletin renal kolikte en az intramusküler diklofenak kadar etkin olduğu randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada tespit

etmişlerdir.⁸ Oksikam grubu NSAİ ajanlar anti enflamatuar, analjezik, antipiretik etkileri olan ilaçlardır ve grubun en sık kullanılan üyesi yarılanma ömrü 30-70 saat olarak bildirilen piroksikamdır.¹⁹ Altay ve arkadaşları piroksikamın dilaltı hızlı çözünen tablet formunun kolay uygulanabilirliği ile hasta uyumunu artırdığını ve erken etki başlangıcı ile parenteral tedavilere iyi bir alternatif olduğunu gösterdiler.²⁰ Bizim çalışmamızda renal kolikli hastalarda 40 mg dilaltı piroksikamın 30 dakika sonra hastaların %72.7'sinde ağrıyı dindirdiği tespit edildi.

NSAİ ilaçlar renal kolikte ağrıyı kesmelerinin yanında, renal kan akımını azaltarak böbreğin obstrüksiyona verdiği otoregülatuar cevabı tersine çevirir.¹⁷ Sağlıklı bireylerde bu etkileri iyi tolere edilirken, geçirilmiş böbrek hastalığı olan, renal fonksiyonları bozuk hastalarda NSAİ ilaç kullanımını böbrek yetmezliğine yol açabilir.²¹ Bu nedenle son yıllarda böbrek kan akımını etkilemeden renal kolik ağrısının dindirilmesinde NSAİ ilaçlara alternatif olarak dezmpressin araştırılmıştır.^{12, 13} Dezmpressinin renal kolik tedavisindeki etkinliğinden güçlü antidiüretik etkisi sorumludur.²² Ek olarak dezmpressinin renal pelvisde sirküler düz kas fibrillerin kontraksiyonlarını inhibe ettiği rapor edilmiştir.¹¹ Birkaç çalışmada dezmpressinin hipotalamustan β-endorfinlerin sekresyonunu stimüle ettiğinin gösterilmesi olası santral analjezik etkisini

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp ve solunum hızları.

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Grup 1	Sistolik Basınç (mmHg)	114.6±7.9	113.7±7.2	0.480
	Diastolik Basınç (mmHg)	73±4.1	73.7±3.9	0.157
	Kalp Hızı (atım/dakika)	78±3.7	77.3±3.8	0.174
	Solunum Hızı (nefes/dakika)	19.3±1.3	19.1±1.2	0.420
Grup 2	Sistolik Basınç (mmHg)	113.3±8.2	112.3±5.9	0.157
	Diastolik Basınç (mmHg)	72.7±4.6	73.7±3.9	0.083
	Kalp Hızı (atım/dakika)	79±4.3	77.8±3.8	0.125
	Solunum Hızı (nefes/dakika)	19.7±1.3	20.5±2.9	0.389
Grup 3	Sistolik Basınç (mmHg)	114.3±6.4	114.7±4.4	0.581
	Diastolik Basınç (mmHg)	76.3±6.3	78±3.2	1.000
	Kalp Hızı (atım/dakika)	78±3.1	77.7±3.9	0.778
	Solunum Hızı (nefes/dakika)	20.6±1.9	20.6±1.4	0.889

açıklar.^{23,24} Daha önceki çalışmalarda dezmpressinin renal kolikli hastaların %44-54'ünde ağrıyı dindirdiği rapor edildi.^{13,22}

Benzer olarak bizim çalışmamızda da dezmpressinin renal kolikli hastaların %40.9'unda ağrıyı dindirdiği tespit edildi. Bu oranlar renal kolikli hastalarda tek başına dezmpressinin NSAİ'lar kadar etkili olmadığını göstermektedir. Lopes ve arkadaşlarının, renal kolikli hastalarda intranasal dezmpressin sprey ve intramusküler diklofenak kombine tedavi sonrası sekonder tedavi oranını sadece %9'olarak tespit etmeleri de bu görüşü destekler.¹² Benzer olarak bizim çalışmamızda da sekonder tedavi ihtiyacı dilaltı piroksikam ve intranasal dezmpressin kombine tedavi grubunda (%13.6), hem intranasal dezmpressin hem de dilaltı piroksikam grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular renal kolik tedavisinde dilaltı piroksikam ve intranasal dezmpressin kombinasyonunun, hem intranasal dezmpressin hem de dilaltı piroksikama göre daha etkili olduğunu gösterdi. Bu sonuçların daha fazla hasta sayısı içeren, plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Urol* 2001; 39:241-9.
2. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001; 25:651-6.
3. Shokeir AA. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Urol* 2002; 12:263-9.
4. Lee C, Gnanasegaram D, Maloba M. Best evidence topic report. Rectal or intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute renal colic. *Emerg Med J* 2005; 22:653-4.
5. Laerum E, Ommundsen OE, Grønseth JE, Christiansen A, Fagertun HE. Intramuscular diclofenac versus intravenous indomethacin in the treatment of acute renal colic. *Eur Urol* 1996; 30:358-62.
6. Curry C, Kelly AM. Intravenous tenoxicam for the treatment of renal colic. *N Z Med J* 1995; 14:229-30.
7. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Piroxicam. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 28:292-323.
8. Supervía A, Pedro-Botet J, Nogués X, Echarte JL, Mínguez S, Iglesias ML, et al. Piroxicam fast-dissolving dosage form vs diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a double-blind controlled trial. *Br J Urol* 1998; 81:27-30.
9. Argenti D, Ireland D, Heald DL. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of dezmpressin administered as whole, chewed and crushed tablets, and as an oral solution. *J Urol* 2001; 165:1446-51.
10. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics

of dezmpressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:397-402.

11. Kimoto Y, Constantinou CE. Effects of [1-desamino-8-D-arginine] vasopressin and papaverine on rabbit renal pelvis. *Eur J Pharmacol* 1990; 17:359-62.
12. Lopes T, Dias JS, Marcelino J, Varela J, Ribeiro S, Dias J. An assessment of the clinical efficacy of intranasal dezmpressin spray in the treatment of renal colic. *BJU Int* 2001; 87: 322-5.
13. Constantinides C, Kapralos V, Manousakas T, Mitropoulos D, Alamanis C, Dimopoulos C. Management of renal colic with intranasal dezmpressin spray. *Acta Urol Belg* 1998; 66:1-3.
14. Miralles R, Camí J, Gutiérrez J, Torné J, Garcés JM, Badenas JM. Diclofenac versus dipyron in acute renal colic: a double-blind controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33:527-8.
15. Al-Waili NS. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. *Br J Urol* 1996; 77:15-6.
16. Perlmutter A, Miller L, Trimble LA, Marion DN, Vaughan ED Jr, Felsen D. Toradol, an NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1993; 149:926-30.
17. Lennon GM, Bourke J, Ryan PC, Fitzpatrick JM. Pharmacological options for the treatment of acute ureteric colic. An in vitro experimental study. *Br J Urol* 1993; 71:401-7.
18. Gramke HF, Petry JJ, Durieux ME, Mustaki JP, Vercauteren M, Verheecke G, et al. Sublingual piroxicam for postoperative analgesia: preoperative versus postoperative administration: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2006; 102:755-8.
19. Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxican nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 107-20.
20. Altay B, Horasanlı K, Sarica K, Tanriverdi O, Kendirci M, Miroglu C. Double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of sublingual or intramuscular piroxicam in the treatment of renal colic. A comparative study. *Urol Int* 2007; 79:73-5.
21. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999; 13:65-70.
22. El-Sherif AE, Salem M, Yahia H, al-Sharkawy WA, al-Sayrafi M. Treatment of renal colic by dezmpressin intranasal spray and diclofenac sodium. *J Urol* 1995; 153:1395-8.
23. Patchev VK, Racké K, Almeida OF. Adrenalectomy and experimental hypercortisolism modulate the basal, corticotropin-releasing-hormone- and arginine-vasopressin-stimulated release of hypothalamic beta-endorphin. *Neuroendocrinology* 1991; 54:111-7.
24. Kjaer A. Vasopressin as a neuroendocrine regulator of anterior pituitary hormone secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129:489-96.

Yazışma Adresi: Dr. Cüneyt ÖZDEN

Cevizlidere Mah. 14. Cad.

12/25 06520 Balgat ANKARA

Tel: 05052729744

E -Mail: cuneytozden@hotmail.com