

NATRIUM DIKLOFENAK UNTUK PENGOBATAN NOKTURIA YANG DISEBABKAN OLEH *NOCTURNAL POLYURIA*

¹Eddy Sunarno, ¹Sabilal Alif, ¹Sunaryo Hardjowijoto, ²Widodo JP

¹Departemen/SMF Urologi, FK Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

²Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

ABSTRACT

Objective: To investigate the efficacy of diclofenac 50 mg (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug) in the treatment of nocturnal polyuria. **Materials and methods:** Twenty four patients (23 male and 1 female) with a mean age of 61 years (range 34 – 80) diagnosed with nocturnal polyuria were recruited. The study period comprised 2 weeks of either placebo or active medication. Following one-week rest period, patients were crossed over to the other medication for a further 2 weeks. Frequency volume charts were completed during the second week of each of the two study periods along with feedback forms to assess any subjective improvement in symptoms during each of the study periods. **Results:** A significant improvement in the symptoms was noted for diclofenac when compared with the placebo. The mean nocturnal frequency decreased from $3,61 \pm 2,45$ to $2,39 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) and the mean 24 h urine volume decreased from $1139,64 \pm 365$ to 1089 ± 324 ($p > 0,05$), but there is no statistically different. No significant side effects were reported. **Conclusion:** Natrium diclofenac 50 mg are effective in the treatment of nocturnal polyuria causing a decrease in nocturnal frequency with subjective symptom improvement. Our study suggests, Natrium diclofenac not to prolonged treatment. Further research to find the alternative treatment is recommended.

Keywords: Natrium diclofenac, nocturia.

Correspondence: Eddy Sunarno, c/o: Departemen/SMF Urologi, FK Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo. Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8, Surabaya 60286.

PENDAHULUAN

The International Continence Society (ICS) mendefinisikan nokturia sebagai keluhan individu yang harus bangun pada malam hari untuk berkemih dua kali atau lebih.¹ Keluhan *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) menjadi masalah kesehatan yang utama pada orang tua. Dengan meningkatnya usia, baik laki-laki atau perempuan terjadi peningkatan frekuensi berkemih pada malam hari.²⁻⁵ Pada 22% laki-laki berusia 60 – 69 tahun dan kurang lebih sepertiga laki-laki berusia 70 – 85 tahun harus berkemih pada malam hari (saat tidur) sebanyak dua kali atau lebih.⁵

Nokturia tidak hanya mengganggu, tapi juga berakibat meningkatnya morbiditas dan risiko terjatuh pada malam hari. Penelitian yang dikerjakan Asplund (1999) pada lebih dari 6000 orang tua selama periode 54 bulan ditemukan bahwa mortalitas pada laki-laki dan perempuan dengan lebih dari 3 kali nokturia meningkat 2 kali lipat.⁶

Pada orang tua, nokturia adalah alasan utama pasien terbangun saat tidur malam. Banyak diantara mereka yang selain mengalami nokturia juga mengalami gangguan miksi

yang lain seperti frekuensi, pancaran urine yang lemah, urgensi, serta inkontinensia.²⁻⁵

Penelitian Du Beau (1995) menyatakan bahwa nokturia terjadi pada 73% pasien dengan prostat yang membesar dan merupakan empat gejala utama setelah penurunan pancaran urine, berkemih terputus-putus, dan keinginan yang mendesak untuk berkemih, mereka menyimpulkan bahwa tindakan operasi prostat tidak menurunkan keluhan nokturinya.⁷

Pada perempuan, keluhan tersebut sering timbul oleh karena proses penuaan, proses persalinan, sedangkan pada laki-laki sering timbul oleh karena pembesaran kelenjar prostat.³ Survei melalui kuesioner yang dilakukan Asplund (1999), dari 3669 perempuan berusia 40 – 64 tahun terdapat hubungan yang jelas antara keluhan nokturia dengan “perasaan tak nyaman”.⁶

Menurut *International Continence Society* (ICS) definisi dari *nocturnal polyuria* adalah proporsi urine pada malam hari sebesar 20 – 33% dari volume urine 24 jam.²

Batas tersebut tergantung usia. Pada usia muda proporsi sebesar 20%, dan pada orang tua sebesar 33%. Malam hari didefinisikan waktu tidur dengan intensif dan volume urine nokturnal termasuk urine pertama pagi hari. Definisi tersebut digunakan jika volume urine 24 jam dalam batas normal ($<4\text{ml per kg}$).² Nokturia yang disebabkan oleh *nocturnal polyuria* adalah gejala yang sangat sering dijumpai pada 3–4% populasi di atas usia 65 tahun.^{4,5}

Nokturia dikenal sebagai salah satu gejala dari pembesaran kelenjar prostat (BPH). Pasien BPH yang mendapat pengobatan dengan α 1 blockers atau dengan inhibitor 5 α -reduktase, keluhan nokturnalnya berkurang, namun efektivitas dari obat tersebut untuk nokturia dilaporkan hanya 25–39%.^{4,8} Juga didapatkan laporan pada pasien BPH, keluhan nokturnalnya berkurang dari 4 kali menjadi sekali selama satu malam dengan mengkonsumsi 60 mg loxoprofen.^{4,9}

Penelitian yang dikerjakan Al-Waili (1986) menyatakan bahwa NSAID efektif menurunkan gejala nokturia dengan jalan menghambat sintesis prostaglandin (PGs) melalui hambatan *cyclooxygenase*.¹⁰ Sanjai (2006) melaporkan adanya penurunan frekuensi nokturia pada pasien nokturia yang disebabkan *nocturnal polyuria* dengan menggunakan natrium diklofenak 50 mg. Efek dari pengobatan sekali sehari ditunjukkan dengan redistribusi cairan antara siang dan malam.⁵

TUJUAN PENELITIAN

Membuktikan kegunaan pemakaian natrium diklofenak 50 mg pada perawatan pasien nokturia yang disebabkan *nocturnal polyuria*.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini menggunakan rancangan *randomized, double-blind, placebo-controlled cross over design*. Penelitian ini dilakukan pada pasien dengan keluhan nokturia yang datang ke Poliklinik Urologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Selama periode penelitian didapatkan 72 pasien dengan keluhan nokturia, namun dari jumlah tersebut hanya 24 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah nokturia ≥ 2 x, rasio diuresis malam/siang $\geq 1,1$, nokturia index >1 , dan *nocturnal urine output* $>33\%$ dari volume urine 24 jam. Seluruh pasien yang diteliti dibagi menjadi 2 kelompok secara acak, 12 orang mendapatkan plasebo-natrium diklofenak 50 mg sehari (AA') yang diberikan sebelum tidur, dan 12 orang mendapatkan natrium diklofenak-plasebo (BB'). Selama penelitian pasien diminta untuk mengisi *Frequency Volume Chart* sebelum dan selama pemberian plasebo dan natrium diklofenak untuk mendata volume urine pasien dari waktu ke waktu.

Data dari hasil penelitian diolah dengan program SPSS. Desain penelitian yang dikerjakan adalah *cross over* yang berarti perbedaan antara 2 kelompok yang memiliki distribusi normal. Analisis yang digunakan adalah *paired t-test* dan *independent t-test*. Uji t berpasangan (*paired t-test*) ini dipilih karena dua alasan. Pertama karena data berskala rasio, kedua bertujuan untuk menguji perbedaan pada kelompok yang sama (berpasangan), sedangkan menggunakan uji t dua sampel bebas (*independent t-test*) bertujuan untuk menghilangkan variasi obat dan melihat variasi individu.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan data penelitian tercatat yang paling muda dari 24 pasien adalah berusia 26 tahun dan yang paling tua berusia 80 tahun. Seluruh responden pada kelompok AA' berjenis kelamin laki-laki, sedangkan pada kelompok BB' ada 11 orang (45,8%) berjenis kelamin laki-laki dan hanya 1 orang (4,2%) yang berjenis kelamin perempuan.

Baik kelompok AA' maupun BB' memulai tidur malam rerata jam 22.00 WIB masing-masing sebesar 25%, dan bangun tidur pada pukul 4.00 masing-masing kelompok AA' (33,3%) dan kelompok BB' (29,2%).

Kelompok AA' melakukan kencing terlebih dahulu sebelum tidur sebesar 41,7%, sedangkan pada kelompok BB' sebesar 45,8%. Kelompok AA' mengkonsumsi air sebelum tidur sebesar 29,2%, sedangkan pada kelompok BB' yang tidak mengkonsumsi air sebelum tidur sebesar 29,2%. Menonton TV adalah aktivitas terbanyak yang dilakukan sebelum memulai tidur sebesar 37,5% pada kelompok AA' dan BB' sebesar 33,3%.

Hasil anamnesis pada penelitian ini terdiri dari tiga hasil yaitu kondisi nokturia pasien, lama keluhan, dan riwayat penyakit terdahulu. Terdapat 50% responden menyatakan mengalami keluhan nokturia antara 3–4 kali, kemudian 33,3% mengeluhkan 4–5 kali dalam satu malam, 12,5% menyatakan mengalami nokturia antara 2–3 kali, dan 1 orang (4,2%) yang mengeluhkan nokturia sampai dengan 10 kali. Sebanyak 45,8% responden menyatakan mengalami keluhan nokturia selama >1 –5 tahun, 29,2% mengeluhkan nokturia sudah berlangsung selama lebih dari 10 tahun, dan 12,5% responden yang menyatakan sudah mengalami keluhan nokturia selama >5 –10 tahun dan kurang dari atau sama dengan 1 tahun. Untuk riwayat penyakit terdahulu didapatkan tidak ada pasien yang mempunyai riwayat penyakit kencing manis, penyakit hati, ginjal, stroke, dan kecemasan, sedangkan riwayat lain yang dijumpai pada pasien adalah operasi prostat, minum alkohol, kopi, konsumsi obat lain, namun jumlah tersebut relatif sedikit hanya berkisar 1 sampai dengan 3 orang pasien.

Dari hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium pasien, dapat disimpulkan bahwa semua kondisi pasien masih dalam batas normal.

Hasil pemeriksaan volume urine pasien menunjukkan volume urine pada kelompok yang mendapatkan natrium diklofenak baik pada siang, malam, dan gabungan siang

dan malam adalah lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo (tabel 1, 2, dan 3).

Hasil pemeriksaan frekuensi berkemih pasien menunjukkan frekuensi berkemih pada kelompok yang mendapatkan natrium diklofenak baik pada siang, malam, dan gabungan siang dan malam adalah lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo. (tabel 4, 5, dan 6).

Tabel 1. Volume urine pasien pada 24 pasien (AB' : A'B)

Volume urine	Plasebo		Natrium Diklofenak	
	<i>Mean</i>	SD	<i>Mean</i>	SD
Volume urine rerata siang hari	744,107	266,3984	729,643	251,2586
Volume urine rerata malam hari	395,535	144,3484	360,2683	147,2467
Volume urine rerata siang dan malam hari	1139,643	365,9885	1089,91	324,7007

Tabel 2. Volume urine pasien pada kelompok A : A' (12 pasien)

Volume urine	Natrium Diklofenak		Plasebo	
	<i>Mean</i>	SD	<i>Mean</i>	SD
Volume urine rerata siang hari	775,2383	155,1564	779,7025	217,7019
Volume urine rerata malam hari	358,0967	151,004	365,4158	124,0411
Volume urine rerata siang dan malam hari	1133,332	265,1949	1145,118	294,6119

Tabel 3. Volume urine pasien pada kelompok B : B' (12 pasien)

Volume urine	Plasebo		Natrium Diklofenak	
	<i>Mean</i>	SD	<i>Mean</i>	SD
Volume urine rerata siang hari	708,5117	313,4156	684,0475	321,5456
Volume urine rerata malam hari	425,655	161,8693	362,44	149,2668
Volume urine rerata siang dan malam hari	1134,168	439,5573	1046,488	382,1042

Tabel 4. Frekuensi berkemih pasien pada 24 orang (AB' & A'B)

Frekuensi berkemih	Plasebo		Natrium Diklofenak	
	<i>Mean</i>	SD	<i>Mean</i>	SD
Frekuensi berkemih rerata siang hari	6,590	2,532	6,209	2,371
Frekuensi berkemih rerata malam hari	3,613	2,451	2,393	1,107
Frekuensi berkemih rerata siang dan malam hari	10,203	4,642	8,602	3,359

Tabel 5. Frekuensi berkemih pasien pada kelompok A : A' (12 pasien)

Frekuensi berkemih	Natrium Diklofenak		Plasebo	
	<i>Mean</i>	SD	<i>Mean</i>	SD
Frekuensi berkemih rerata siang hari	6,8583	2,06472	7,25	2,40693
Frekuensi berkemih rerata malam hari	2,6325	0,98517	3,4875	1,33854
Frekuensi berkemih rerata siang dan malam hari	9,4908	2,99633	10,7375	3,47761

Tabel 6. Frekuensi berkemih pasien pada kelompok B : B' (12 pasien)

Frekuensi berkemih	Plasebo		Natrium Diklofenak	
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
Frekuensi berkemih rerata siang hari	5,9292	2,58018	5,5592	2,56408
Frekuensi berkemih rerata malam hari	3,7383	3,27599	2,1542	1,21155
Frekuensi berkemih rerata siang dan malam hari	9,6675	5,6874	7,7133	3,58992

Hasil uji normalitas pada setiap variabel menunjukkan seluruh data pada masing-masing kelompok AA' dan BB' mempunyai nilai signifikansi lebih besar dari 0,05, sehingga dapat dikatakan bahwa data berdistribusi normal.

Frekuensi berkemih siang hari kelompok AA' adalah 0,378 ($p>0,05$), sehingga tidak ada perbedaan yang bermakna antara frekuensi berkemih siang hari antara kelompok A yang diberi natrium diklofenak dengan plasebo (A'), sedangkan uji t pada frekuensi berkemih malam hari kelompok AA' adalah 0,004 ($p\leq 0,05$), sehingga ada perbedaan yang bermakna antara frekuensi berkemih malam hari antara kelompok yang diberi natrium diklofenak (A) dengan plasebo (A'). Uji t pada frekuensi berkemih malam dan siang hari kelompok AA' adalah 0,025 ($p<0,05$), sehingga ada perbedaan yang bermakna antara frekuensi berkemih malam dan siang hari antara kelompok A yang diberi natrium diklofenak dengan plasebo (A').

Hasil uji t menunjukkan bahwa pada frekuensi berkemih siang hari kelompok BB' adalah 0,239 ($p>0,05$), sehingga tidak ada perbedaan yang bermakna antara frekuensi berkemih siang hari antara kelompok B yang diberi plasebo dengan natrium diklofenak (B'), sedangkan uji t pada frekuensi berkemih malam hari kelompok BB' adalah 0,04 ($p\leq 0,05$), sehingga ada perbedaan yang bermakna antara frekuensi berkemih malam hari antara kelompok B yang diberi plasebo dengan natrium diklofenak (B'). Signifikansi uji t pada frekuensi berkemih malam dan siang hari kelompok BB' adalah 0,023 ($p<0,05$), sehingga ada perbedaan yang bermakna antara frekuensi berkemih malam dan siang hari antara kelompok B yang diberi plasebo dengan natrium diklofenak (B').

Seluruh t hitung pada kelompok AA' dan BB' yang masing-masing mendapatkan plasebo dan natrium diklofenak mempunyai nilai signifikansi lebih besar dari 0,05, sehingga tidak ada perbedaan volume urine siang hari, malam hari, siang dan malam hari antara masing-masing kelompok (AA' : BB')

Seluruh hasil pengujian t hitung pada kelompok AA' dan BB' yang masing-masing mendapatkan plasebo dan natrium diklofenak mempunyai nilai signifikansi lebih

besar dari 0,05, sehingga tidak ada perbedaan frekuensi berkemih siang hari, malam hari, siang dan malam hari antara masing-masing kelompok.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna secara obyektif terhadap keluhan nokturia antara pasien pada periode pemberian natrium diklofenak dan plasebo. Keluhan nokturia rerata turun dari $3,613 \pm 2,451$ menjadi $2,393 \pm 1,107$. Volume urine rerata malam hari berkurang dari $395,5 \pm 144$ ml menjadi $360,3 \pm 147,25$ ml, sedangkan frekuensi berkemih siang hari antara periode pemberian natrium diklofenak dan plasebo tidak didapatkan perbedaan (dari $6,59 \pm 2,5$ menjadi $6,21 \pm 2,3$) juga volume urine siang hari dari $744,1 \pm 266,4$ ml menjadi $729,6 \pm 251,2$ ml. Total volume urine 24 jam selama periode pemberian natrium diklofenak atau plasebo juga tidak didapatkan perbedaan secara statistik (dari $1139,64 \pm 365$ menjadi 1089 ± 324).

Hal ini sama seperti penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Saito (2005) dari penelitiannya menyimpulkan bahwa loxoprofen secara bermakna memperbaiki nokturia dan mekanismenya melalui penurunan produksi urine selama tidur malam hari.⁹ Total frekuensi berkemih per hari dari $9,97 \pm 0,81$ menjadi $8,99 \pm 0,74$, sedangkan frekuensi nokturia dari $3,82 \pm 0,25$ menjadi $1,82 \pm 0,27$ per malam, dan total volume sehari dari 1349 ± 81 menjadi 1258 ± 91 ml per hari, serta volume urine malam hari dari 567 ± 46 menjadi 325 ± 51 ml per malam.

Tohr Araki (2004) meneliti terhadap 93 pasien dengan keluhan nokturia ≥ 2 kali yang diberi loxoprofen, 69 orang (74%) menyatakan terjadi perbaikan keluhan nokturia setelah diterapi dengan loxoprofen, 20 orang (21,5%) tidak ada perubahan dan 4 orang (4,5%) keluhan nokturia bertambah.⁴

Sanjai (2006) melakukan penelitian terhadap 26 pasien dengan keluhan nokturia yang disebabkan *nocturnal polyuria*. Penggunaan natrium diklofenak 50 mg menyebabkan frekuensi nokturia turun dari $2,7 \pm 0,18$ menjadi $2,3 \pm 0,18$ (34,6%) dan volume urine malam hari

dari 802 ± 67 menjadi 745 ± 60 ml, sedangkan volume urine 24 jam dan frekuensi berkemih 24 jam tidak terdapat perbedaan bermakna.⁵

Le Fanu (2001) melaporkan efektivitas dari aspirin dalam mengontrol gejala *nocturnal polyuria* melalui mekanisme hilangnya sekresi diurnal dari ADH (*anti diuretic hormone*) yang berhubungan dengan faktor usia.¹¹ Efek farmakologi dari aspirin dan NSAID yang lain bekerja dengan mekanisme mempengaruhi PG untuk mengatur aliran darah ke ginjal.

Volume urine rerata orang dewasa adalah 1600 ± 300 ml tidak berubah secara dramatis oleh karena umur. Hal ini kontras dengan distribusi air seni antara siang dan malam yang berubah nyata dengan meningkatnya umur.¹² Variasi diurnal ini mulai terjadi pada tahun pertama kehidupan anak, dan berangsur-angsur terjadi perubahan, yaitu terjadi penurunan produksi urine pada malam hari dan terjadi peningkatan pada siang hari. Mekanisme *Arginine Vasopressin* (AVP) ditandai dengan meningkatnya kadar *vasopressin* yang sangat tinggi di waktu malam dan rendah saat siang hari.¹³

Pada orang tua normal kadar *vasopressin* akan tinggi sesuai dengan umur sebagai kompensasi oleh karena terjadi penurunan sensitivitas sel reseptor *vasopressin* di ginjal.¹⁴ Di dalam *Nocturnal Polyuria Syndrome* (NPS) kadar *vasopressin* sangat rendah atau tidak terdeteksi pada malam hari yang menyebabkan produksi urine meningkat selama malam hari.¹⁵

Efek NSAID terutama indomethacin pada ginjal yang obstruksi telah diteliti pada hewan maupun manusia. Melalui enzim *cyclooxygenase* yang bertanggung jawab terhadap produksi prostaglandin H₂. Prostaglandin memiliki peran minimal di dalam mempertahankan aliran darah ginjal pada pasien dengan normotensi. Pada pasien dengan gangguan keseimbangan cairan (seperti gagal ginjal, gagal hati, atau gagal jantung), pasien hipertensi, *obstructive nephropathy*, atau pada orang yang lebih tua terdapat peningkatan peran prostaglandins untuk mempertahankan aliran darah ginjal.¹⁶

Kinn (1989) mempelajari efek natrium diklofenak pasien dengan fungsi ginjal normal tanpa obstruksi pada 8 pasien dengan usia rerata 42 tahun selama 4,5 jam. Hasil menunjukkan bahwa urine yang keluar menurun dalam 10 menit setelah disuntikkan. Aliran darah ke ginjal dan *Glomerular filtration rate* berkurang 35% dengan titik terendah pada 2 jam dan mulai kembali dalam 3 jam. Efek paling utama pada tubulus adalah resorpsi natrium dan air.¹⁷ Penemuan ini membantu menjelaskan efek NSAID pada pasien dengan nokturia.

Dari uraian di atas dapat menjelaskan bahwa natrium diklofenak dapat mengurangi keluhan nokturia pada pasien dengan *nocturnal polyuria* melalui mekanisme hambatan prostaglandin. Natrium diklofenak bekerja mempengaruhi enzim siklo-oksigenase. Akibat hambatan pada enzim tersebut, asam arakidonat tidak membentuk endoperoxidase, yang berakibat prostaglandin dan tromboksan menurun. Prostaglandin dan tromboksan memiliki titik kerja di ginjal. Turunnya prostaglandin dan tromboksan mengakibatkan aliran darah ke ginjal menurun, sehingga produksi urine juga ikut menurun, tonus otot detrusor buli menurun dan tonus uretra meningkat. Namun efek dari natrium diklofenak ini tidak berlangsung lama dan harus diperhatikan efek samping yang akan timbul.

SIMPULAN

Natrium diklofenak 50 mg yang diberikan pada saat malam hari dapat menurunkan keluhan nokturia pada pasien dengan keluhan *nocturnal polyuria syndrome* tanpa gangguan fungsi ginjal, namun harus diperhatikan efek samping untuk pemakaian jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abrams. Nocturia: The major problem in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (LUTS/BPO). *European Urology Supplements* 2005; 3: 8-16.
2. Van Kerrebroeck, Weiss JP. Standardization and terminology of nocturia. *British Journal of Urology International* 1999; 84: 1-4.
3. Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *The Journal of Urology* 2000; 163: 5-12.
4. Tohr Araki, Yokohama T, Kumon H. Effectiveness of nonsteroidal anti inflammatory drug for nocturia on patient with *benign prostatic hyperplasia*: A prospective non-randomized study of loxoprofen sodium 60 mg once daily before sleeping. *Acta Medica Okayama*. 2004; 58 (1): 45-9.
5. Sanjai Addla, Adebajib Adeyoju, Donald Neilson, Patrick O'reilly. Diclofenac for terapi of nocturia caused by nocturnal polyuria: A prospective, randommised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *European Urology* 2006; 49: 720-6.
6. Asplund. Mortality in the elderly in relation to nokturnal micturition. *BJU International* 1999; 84: 297-301.
7. Du Beau CE, Yall SV, Resnick N. Implication of the most bothersome prostatism symptoms for clinical care & outcome research. *Journal American Geriatric Society* 1995; 43: 985.
8. Paick, Ku JH, Shin JW, Yanhg JH, Kim SW. Alpha blocker monotherapy in the terapy of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: A prospective study of response prediction. *BJU International* 2006; 978: 1017-23.

9. Saito Maroto, Sato Miyagawa, Kawatani. Effectiveness of an anti-inflammatory drug, loxoprofen, for patients with nocturia. *International Journal of Urology* 2005; 12: 778-9.
10. Al-Waili NS. Indometacin suppositories: An alternative terapi for nocturnal frequency of micturition. *IRCS Med Sci*. 1986; 14: 322-3.
11. Le Fanu J. The value of aspirin in controlling the symptoms of nocturnal polyuria. *BJU International* 2001; 88: 126-7.
12. Kirkland JL, Lye M, Levy DW, Banerjee AK. Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *Br Med J* 1983; 287: 1665-7.
13. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol*; 1989. p.256-71.
14. Robertson GL, Norgaard JP. Renal regulation of urine volume: Potential implications for nocturia. *BJU International* 2002; 3: 7-10.
15. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med* 1991; 229: 131-4.
16. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 985-94.
17. Kinn AC, Elbarouni J, Seideman P, Sollevi A. The effect of diclofenac sodium on renal function. *Scand J Urol Nephrol* 1989; 23: 153-7.