



Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı

Enürezis Nokturnalı Hastalarda 24 Saatlik Kan Basıncı Monitörizasyonu

Uzmanlık Tezi

Dr. Özge GÜRSEL YÜCE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Umut Selda

BAYRAKÇI

ANKARA, 2011

TEŞEKKÜR

Bu çalışma ile, B.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çocuk nefroloji polikliniğine Kasım 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran ve primer nokturnal enürezis tanısı konan hastaların 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu yardımı ile nokturnal enürezis etiopatogeneizde otonom sinir sistemi aktivitesinin rolünü değerlendirmeyi hedefledik

Nokturnal enürezis, etiopatogenezi henüz açıklanamamış bir klinik semptomdur ve bu durumu açıklamaya çalışan literatürde birçok çalışma bulunmaktadır ve yaptığımız bu çalışma ile literatüre katkıda bulunabileceğimizi düşünmekteyim.

Bu tezin belirlenme aşamasından bitişine kadar tüm aşamalarında yaptıkları katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Umut Selda Bayrakçı hocama teşekkür ederim.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Y. Namık Özbek ve çocuk nefroloji bilim dalı başkanı Prof. Dr. S.Esra Baskın'a ve benim için harcadıkları emeği hayat boyu minnettarlık ve saygı ile anacağım tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, bu çalışma sırasında bana destek veren Dr. Savaş Kaan Gülleroğlu'na ve emeği geçen tüm arkadaşlarıma, idari personele teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan aramızda kilometrelerce mesafe olsada varlıklarını hep yanımda hissettiğim aileme, değerli eşime ve canım oğluma teşekkür ederim.

Dr. Özge GÜRSEL YÜCE

ÖZET

Enürezis Nokturnalı Hastalarda 24 Saatlik Kan Basıncı Monitörizasyonu

Mesane kontrolünün kazanılmış olması gereken bir yaşta istemsiz olarak idrar kaçırılmasıdır. Enürezis nokturnanın etiopatogenezi genel olarak tek bir nedenle açıklamak mümkün olmamakla birlikte üzerinde en çok durulan nokturnal poliüri, nokturnal detrusör hiperaktivitesi, yüksek uyanma eşiğinin tek başlarına ve birbirleri ile ilişkili olarak klinik tablo üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışma ile primer nokturnal enürezis tanısı alan çocuklarda, ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonunun yardımı ile, otonom sinir sistemi disfonksiyonunun varlığını ve etiopatogenezdeki rolünü değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmaya Kasım 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları çocuk nefroloji polikliniğine gece idrar kaçırma şikayeti ile başvuran hastalar arasından herhangi bir organik neden tespit edilmeyen 28 hasta dahil edildi. 2 gün süreyle işeme günlüğü tutturulan hastaların 24 saatlik sıvı alımları ve çıkarttıkları idrar miktarları ölçüldü ve takiben 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Daha önce herhangi bir nedenle pediatri polikliniğimize başvurmuş ve 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu yapılmış vakaların sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesiyle elde edilen veriler kontrol grubu olarak kullanıldı ve hastalarımızın verileri ile karşılaştırıldı. 3 farklı zaman diliminde (24 saatlik periyod, 06:00-22:00, gündüz periyodu ve 22:00-06:00 gece periyodu) yapılan ölçümler kan basıncı değerleri, kan basıncı yükleri, dipping patternleri ve kalp atım hızları açısından değerlendirildi. Değerlendirmede hem “Sağlıklı çocuklarda 24 saatlik AKBM değerleri” çizelgeleri hem de boy ve cinsiyete göre standart deviasyon skorları (SDS) kullanılarak hazırlanmış çizelgeler kullanıldı.

Gruplar arasında diyastolik kan basıncı açısından ne 24 saatlik ölçümlerde ne de gündüz ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, her iki dönemde sistolik kan basınçları hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Gece yapılan ölçümlerde ise sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Gece ölçümlerinde sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü %20'nin üzerinde olan çocuk sayısı enürezis nokturnası olan hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Sistolik ve diyastolik kan basıncı yükleri de hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.01$).

Kan basıncı persentillerini esas alarak yaptığımız değerlendirmede ise gündüz periyodunda hem hasta hem de kontrol grubumuzda kan basıncı 95. persentil ve üzerinde olan yoktu. Ancak kontrol grubunda gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değeri 95. persentilin üzerinde olan hiçbir vaka yokken hasta grubunda 4 hastanın sistolik kan basıncı, 5 hastanın ise diyastolik kan basıncı 95.persentil üzerinde idi ($p<0,05$).

Diyastolik kan basıncında gece beklenen fizyolojik düşüşün olmadığı hasta sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıyken bu fark sistolik kan basıncı açısından değerlendirme yapıldığında saptanmadı.

SDS değerlendirmesinde gece kan basıncı yüksekliği olan hastaların gece idrar kaçırma sıklığının (gün/hafta, sayı/gece) daha fazla olduğu saptanmıştır.

Sağlıklı gruptaki çocukların gündüz kalp atım hızlarının hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Nokturnal enürezis etiopatogeneizde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun rolünü belirlemek üzere yaptığımız bu çalışma ile hastalarımızda sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi olduğunu gördük. Sonuç olarak nokturnal enürezisin gece kan basıncında meydana gelen artışın ve bunun renal kan akımında, glomerüler filtrasyonda ve hormonal sirkadiyen ritim üzerinde meydana getirdiği değişikliklerin bir yansıması olarak ortaya çıktığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Nokturnal enürezis, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monirörizasyonu

ABSTRACT

Yüce G. O.; 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Patients with Nocturnal Enüresis Baskent University School of Medicine, Department of Pediatrics, thesis of pediatrics, 2011.

Background: Nocturnal enuresis (NE), defined as involuntary voiding during sleep, is observed in 15% of children at age 5. Development of NE is the result of a variety of factors; genetic factors and stressful early life events are the most notable

Aim: To demonstrate the effectiveness of the autonomic nervous system dysfunction in patients with enuresis nocturna.

Patients and methods: Twenty-eight patients with the diagnosis of enuresis nocturna were included in the study. Patients' mean age was of 7.9 ± 2.2 years and F/M was control group of 27 healthy children was conducted with a similar agesex and body mass index distribution. Serum creatinine and electrolyte (Na, K, Ca) levels, thyroid function tests, plazma osmolality, urinalysis, urine electrolyte levels and urine culture as well as renal ultrasonography were performed to all patients. During the study patients were requested to collect their urine for 24 hour and note to document their fluid intake for one day. Ambulatory blood pressure measurements were done to all patients and control subject for 24 hour.

Results: Nocturnal systolic, diastolic and mean arterial blood pressures of the patients were found to be significantly higher than the control subjects. Patients's systolic and diastolic blood pressure loads in the night time period were significantly higher than the controls. The percentage of patients with the loss of nocturnal dip in systolic and diastolic blood pressure was also found to be higher than the controls. Furthermore; a positive correlation was seen between elevated nocturnal blood pressure and the frequency of urinary incontinence per week (days/week) as well as the number of urination per night. Interestingly, pulse rate of

patients was found to be significantly lower than the controls during the day time measurements.

Conclusions: Nocturnal systolic, diastolic and mean arterial blood pressures as well as systolic and diastolic blood pressure loads were significantly higher in children with enuresis. These subtle abnormalities of circadian blood pressure regulation, loss of nocturnal dip and the observation of decreased nocturnal pulse rate may reflect sympathetic and parasympathic hyperactivity. Thus, we could suggest that an autonomic nervous system dysfunction may play a role in the pathogenesis of enuresis nocturna and it's specifically might have an influence on the regulation of hormonal activities by changing their circadian rhythm.

Keywords: nocturnal enuresis, autonomic nervous system dysfunction, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TANIMLAR.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL VE TABLO DİZİNLERİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.A. Mesanenin Fizyolojik Anatomisi ve Normal Miksiyon Mekanizması.....	3
2.B. İdrar Kontrolünün Fizyolojisi ve Biyolojik Gelişimi.....	4
2.C.Enürezis.....	7
2.C.1.Tanım.....	7
2.C.2.Tarihçe.....	8
2.C.3.Epidemiyoloji.....	9
2.C.4.Etiyoloji ve Patogenez.....	11
2.C.5.Tanı ve Klinik Değerlendirme.....	20
2.C.6.Tedavi yaklaşımları.....	21
2.D. 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ve otonom sinir sistemi aktivitesi	

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi.....	28
3.2. Çalışma planı	29
İstatiksel analiz.....	32
4.BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR	

TANIMLAR

Enürezis: Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği'ne (ICCS) göre, 5 yaşından sonra sosyal olarak uygunsuz yer ve zamanda normal işeme olarak tanımlanır.

Nokturnal enürezis: 5 yaşını tamamlamış çocuğun uykuda yatağını ıslatmasıdır.

Primer nokturnal enürezis: Doğumdan itibaren yaşamı boyunca hiç kuru kalamamış, **sekonder enürezis** ise en az 6 ay boyunca kuru kalmış enüretikleri tanımlar.

Monosemptomatik NE (MNE): Sadece geceleri altını ıslatanlar

Polisemptomatik NE: gece altını ıslatmanın yanı sıra, gündüz de sıkışma, sık idrar yapma ve idrar kaçırma gibi aşırı aktif mesane semptomları olanlar

Ortalama arter basıncı (OAB): $DKB + [(SKB - DKB) / 3]$ mm Hg

Diyastolik kan basıncı yükü (DKBY): Diyastolik kan basıncı ölçümlerinde cinsiyet ve boya göre 95 percentili aşan ölçüm yüzdesi

DKBY: $100 \times (95 \text{ percentili aşan DKB ölçüm sayısı} / \text{total DKB ölçüm sayısı})$

Sistolik kan basıncı yükü (SKBY): Sistolik kan basıncı ölçümlerinde cinsiyet ve boya göre 95 percentili aşan ölçüm yüzdesi

SKBY: $100 \times (95 \text{ percentili aşan SKB ölçüm sayısı} / \text{total SKB ölçüm sayısı})$

Dipper: Uyku döneminde kan basıncı değerinin uyanıklık dönemine göre %10 veya daha fazla düşme göstermesi

Non-dipper: Uyku döneminde kan basıncı değerinin uyanıklık dönemine göre %10'dan daha az düşme göstermesi

LMS metodu: Gaussian dağılımı kullanılarak ortalama kan basıncı değerlerinin boy, yaş ve cinsiyete göre belirlenen katsayılarla yeniden hesaplanması sonucunda elde edilen değerlerin SDS'ye dönüştürülmesi

L; çarpıklık ölçütü

M; ortalama değer

S; değişim katsayısı

Y; ölçtüğümüz ortalama kan basıncı değeri $LMS-SDS = \{[Y/M(t)]L(t) - 1\} / [L(t) - S(t)]$

SİMGELER VE KISALTMALAR

NE: Nokturnal enürezis

MNE: Monosemptomatik nokturnal enürezis

PNE: Polisemptomatik nokturnal enürezis

NANK: Nonadrenerjik-nonkolinerjik

ATP: Adenozin trifosfat

LC: Locus Coeruleus

SSRI: Selektif seratonin re-uptake inhibitörü

ADH: Antidiüretik hormon

REM: Rapid Eye Movements

EEG: Elektroensefalogram

ANP: Atrial natriüretik peptid

EKG: Holter elektrokardiyografi

AVP: Arginin vazopressin

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diastolik kan basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı

SKBY: Sistolik kan basıncı yükü

DKBY: Diastolik kan basıncı yükü

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sisteminin

DDAVP: 1-deamino8-D-argininvasopressin

AKBM: 24 saatlik ambulator kan basıncı monitörizasyonu

ŞEKİL VE TABLO DİZİNLERİ

Şekil1: Monosemptomatik enürezis nokturna fizyopatolojisinde etkili faktörler.....	19
Şekil 2: Gece periyodunda çalışma ve kontrol gruplarının sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının karşılaştırılması	35
Şekil 3a: Haftalık idrar kaçırma sıklığı ve SDS-LMS değeri arası ilişki grafiği.....	36
Şekil 3b: Gece idrar kaçırma sıklığı ve SDS-LMS değeri arası ilişki grafiği.....	37
Tablo1: Nokturnal enürezisin kombinasyon tedavileri.....	28
Tablo 2: Enüretik çocukta öyküde sorgulanması gereken özellikler.....	30
Tablo 3: Eşlik eden semptom ve bulgular.....	32
Tablo 4: Enüretik çocukların laboratuvar değerlendirme sonuçları.....	33
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	34
Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarının sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri.....	34

Tablo-7: Gece kan basıncı yükleri.....	35
Tablo-8: Persentil eğrilerine göre gece kan basıncı ölçümlerinin değerlendirmesi	36
Tablo 9: Gruplar arası kalp atım hızlarının SDS değerine göre karşılaştırılması.....	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nokturnal enürezis (NE), yaşı ve nörolojik gelişimi itibarıyla kuru olması gereken bir çocuğun uykuda yatağını ıslatması olarak tanımlanır. Çocuğun 6 aydan daha uzun bir süre kuru kalma periyodu yoksa primer, en az 6 aylık bir kuru dönemden sonra ıslatma tekrar başlamışsa sekonder enürezisten bahsedilir. Sadece geceleri altını ıslatanlar monosemptomatik NE (MNE), gece altını ıslatmanın yanı sıra, gündüz de sıkışma, sık idrar yapma ve idrar kaçırmaya gibi aşırı aktif mesane semptomları olanlar ise polisemptomatik NE (PNE) olarak tanımlanır (1, 2).

Görülme sıklığı beş yaşındaki çocuklarda %15- 20, yedi yaşındaki çocuklarda %10, on yaşındaki çocuklarda %5, on iki ve on dört yaş arası çocuklarda %2-3 olup spontan kür 14-16 yaş civarında olmaktadır (4). Yılda ortalama %15 oranında spontan remisyon gözlenmektedir.

Genel olarak enüretik çocukların %60'ı erkek, %40'ı kızdır. Enüretik hastalarda aile hikayesi önemlidir ve %50 vakada pozitifdir (3, 4).

Enürezis etiolojisinde non-organik sebepler %97-98 gibi baskın bir orana sahip iken; % 2-3 oranında görülen organik sebepler ise üriner sistem infeksiyonu, aniden idrara sıkışma hissi/işeme disfonksiyonu, üretral obstrüksiyon, ektopik üreter, diyabetes mellitus ve insipidus, hipertiroidi, obstrüktif uyku apnesi ve gıda aşırı duyarlılığı olarak sıralanabilir (5, 6). Sıklıkla üzerinde durulan psikolojik faktörlerin ise, bir sebepten çok sonuç olduğu ve daha ziyade sekonder nokturnal enüreziste rol oynadığı bilinmektedir (5, 6).

Yukarıda da belirtildiği gibi enüretik hastaların çok büyük bir kısmında etiyojijiyi açıklamak pek mümkün olmamakta ve bu nedenle bir takım teoriler öne sürölmektedir. Bu teorilerden özellikle üç tanesi üzerinde önemle durulmaktadır (7-9). Bunlar nokturnal poliüri, nokturnal detrösör hiperaktivitesi ve yüksek uyanma eşığıdır. Enüretik bir hastada bu mekanizmalardan sadece biri etkili olabileceğı gibi, genelde birden çok mekanizmanın etkileşiminden söz edilmektedir (Şekil-1) (9).

Bu teoriler içinde üzerinde en fazla durulan ve nedeni açıklanmaya çalışılan durum gece idrar üretiminin artması olarak tanımlanan gece poliürisidir ve bu durum mesanede fizyolojik kısıtlılık yaratır (9). Poliürik hastalarda genetik yatkınlık diğör klinik alt gruplara göre daha belirgindir (9, 12, 87). Bu hastalarda renal konsantrasyon kabiliyetinin bozulması esas neden olarak düşünölmektedir. Ancak bu bozulmayı açıklayacak net bir kanıt ortaya konulamamaktadır. Yapılan grup çalışmalarının bir kısmında renal sodyum regölasyonundan sorumlu olan hormonal sistemin sirkadiyen ritminin bozulması etkili bulunmuş iken; diğör bir grup ise otonom sinir sistemi üzerinde özellikle sempatik aktivitede meydana gelen değışikliklerin etkisinden söz etmektedir (12). Bu hipotezlere yönelik enüretik hasta gruplarında hormonal değörlendirmeler dışında 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu yapılmış ve normal popölasyona göre özellikle gece kan basıncında beklenen düşüşün olmadığı gözlemlenmiştir (10, 11).

Biz de yapılan bu çalışmaları referans alarak kendi hasta grubumuzda 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu yaparak hem hasta grubumuz içinde hem de normal popölasyonda 24 saatlik kan basıncında meydana gelen değışiklikler açısından herhangi bir farklılık olup olmadığını değörlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.A.Mesanein Fizyolojik Anatomisi ve Normal Miksiyon Mekanizması

Mesane, gövde ve boyun olmak üzere iki ana parçadan oluşur. Boyun bölgesine üretra ile ilişkisi nedeniyle “posterior üretra” da denmektedir. İdrar torbasındaki düz kasa “detrüsör” adı verilir (12). Lifleri bütün doğrultularda uzanan bu kas kasıldığında içindeki basınç 40-60mmHg’ya kadar yükselir ve böylece mesane boşalır. Detrüsör kas lifleri aralarında düşük dirençli elektriksel bağlantılar oluşacak şekilde birbirleri ile kaynaşmışlardır. Bu nedenle detrüsör kasında yayılan bir aksiyon akımı tüm kesenin aynı zamanda kasılmasını sağlar (12).

İdrar torbasının arka çeperinde, boynun hemen üstündeki küçük üçgen şeklindeki alana “trigon” denir. Trigonun en alt köşesi kesenin boynunda bulunur ve her iki üreter de keseye trigonun üst iki köşesinden girer. Üreterlerin her biri detrüsör kasın içine oblik olarak girip mukozanın altında 1- 2 cm ilerledikten sonra keseye açılırlar (12).

Mesane boynu 2- 3 cm uzunluğunda olup, yoğun esnek doku arasında dağılmış detrüsör kas liflerinden oluşmuştur. Bu alandaki kasa çoğu kez “iç sfinkter” de denir. Bu sfinkterin tonusu, gövdedeki basınç kritik eşik değerin üstüne çıkıncaya kadar kesenin boşalmasını engeller. Boyundan sonra üretra ürogenital diyafragmadan geçer. Buradaki kas tabakasına torbanın “dış sfinkteri” denir. Gövde ve boyun bölgesindeki kaslardan farklı olarak bu kas çizgilidir. Dış sfinkter sinir sisteminin istemli kontrolü altında olup, istemsiz kontrol keseyi boşaltmayı denese bile idrarın çıkarılmasını önler (12).

Kesenin inervasyonu pelvik sinirler tarafından sağlanır. Bunlar medulla spinalisin S- 2 ve S- 3 segmentlerinden köken alırlar. Pelvik sinirlerin içinde hem duyuşal hem de motor lifler bulunur. Duyuşal lifler başlıca idrar torbası çeperinin gerginliğini bildirir. Gerilme sinyalleri özellikle boyun kısmında kuvvetli olup torbayı boşaltıcı reflekslerden sorumludurlar. Pelvik sinirlerdeki motor lifler parasempatik liflerdir. Bunlar boyun çeperinde yerleşmiş ganglion hücrelerinde sonlanır. Kısa postganglioner lifleri de detrüsör kasını inerve ederler (12).

Pelvik sinirlerin dışında başka iki tip inervasyon da kesenin fonksiyonu yönünden önemlidir. Bunların en önemlisi pudental sinir içinde yer alan ve kesenin dış sfinkterine uzanan motor liflerdir. Bunlar dış sfinkterin iskelet kasını inerve eden somatik sinir lifleridir (12). Ayrıca dış sfinkter L-2 segmentinden gelen sempatik liflerle de inerve olur. Bu sempatik lifler, belki de kontraksiyonla çok az ilgili olan kan damarlarını uyarırlar. Bazı duyuşal sinir lifleri de sempatik sinirler içinde uzanarak, dolgunluk duyusunu, bazen de ağrıyı iletirler (12).

Mesane dolarken birçok miksiyon kontraksiyonu da ek olarak belirlemektedir. Duyuşal sinirler pelvik sinirlerle medulla spinalisin sakral segmentlerine iletilirler ve oradan da impulslar gene aynı sinirlerin sempatik lifleri ile keseye ulaşırlar (13).

Miksiyon refleksi başladığı zaman “kendi kendini yineleyen” bir karakter gösterir. Yani kesenin başlangıç kontraksiyonları reseptörleri tekrar uyararak keseden afferent impulsların artmasına yol açar, bu da kesenin refleks kontraksiyonlarını çoğaltır ve bu siklus kendi kendini yineleyerek kesede şiddetli bir kontraksiyon düzeyine ulaşır. Daha sonra birkaç saniye

ya da dakika içinde refleks yorgunluğu başlayarak miksiyon refleksinin kendini yineleyen siklusu kesilir ve torbanın kontraksiyonları hızla azalır (13). Başka bir deyimle miksiyon tek bir tam siklustan ibarettir ve bu siklus: a) basıncın gittikçe artışı, b) sürekli basınç ve c) basıncın kesedeki tonik bazal düzeye dönme aşamalarını içerir. Miksiyon refleksi meydana geldiği halde, idrar torbası boşalmazsa refleksin sinirsel elementleri en az birkaç dakika, en çok da bir saat kadar inhibe edilmiş durumda kalırlar. İdrar torbası gittikçe daha fazla dolarken miksiyon refleksi de gittikçe sıklaşarak kuvvetlenir. Miksiyon refleksi yeteri kadar kuvvetlenip torbadaki sıvı basıncı boyun kasının tonik kontraksiyonunu yenecek güce ulaştığı zaman refleksin şiddeti son derece artar (13).

Medulla spinalisin sakral bölümüne ulaşan sinyaller gene pudental sinirler ile dış sfinktere iletilen inhibitör impulsları yaratır (12, 13). Eğer bu inhibisyon beyinden gelen istemli konstriktör sinyallerden daha kuvvetli ise idrar çıkarılır, eğer değilse idrar torbada daha fazla kalır, idrar çıkarma refleksi daha baskın hale gelinceye kadar idrar tutulur (12).

2.B. İdrar Kontrolünün Fizyolojisi ve Biyolojik Gelişimi

Mesane kontraksiyonları adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilen karmaşık bir ilişki ile sağlanmaktadır (13). Bu sistemler; spinal işeme merkezi, beyin sapı, orta beyin ve serebral korteksin kontrolü altındadır. Mesane boşaltımında parasempatik sistem esas sorumlu sistem ve asetilkolin de ana nörotransmitterdir. Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır ve purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler (13).

Çocukluk çağında kişisel farklılıklar bir yana bırakılırsa, mesane kontrolünün fizyolojik gelişimi dört evrede incelenebilir (13):

1) Birinci evre: ilk altı aylık dönemde gece ve gündüz işemeleri inhibe edilmemiş refleksler ile sağlanır. Fetus ve yeni doğan, mesanedeki idrarı mesane düz kasının refleks kasılmaları ile sık aralıklarla (20 kez/gün) kontrolsüz olarak boşaltır. Mesanenin doluluğu refleks arkının afferent stimülasyonunu tetikler. Efferent yanıt detrüörün kontraksiyonu ve eş zamanlı olarak eksternal sfinkterin gevşemesi ile sonuçlanır (13-16). Bu dönemde alt üriner sistem merkezi sinir sisteminin alt düzeylerinden, otonom sinir sisteminin kontrolünde olup serebral korteksten bağımsız olarak yönetilmektedir. Alt üriner sistemin otonomik

inervasyonu; T10 -L2'den çıkan sempatik lifler ve S2-4'de çıkan parasempatik liflerin karışımından oluşmaktadır (13-16).

2) İkinci evre: 6-12 aylık dönemde merkezi sinir sisteminin inhibitör etkisi ile mesanenin boşalmasında reflekslerin önemi azalmaya başlar. Miksiyon seyrekleşir ve idrar volümü artar (13-16).

3) Üçüncü evre: 1-2 yaş döneminde mesane doluşunun bilinçli olarak hissedilmesi ile işeme sayısı giderek azalır. Daha sonra, işlemeyi belirli bir zaman sonrasına erteleyebilme yeteneği kazanılır. Bu dönemde mesane kasılmalarının, merkezi sinir sisteminin inhibitör etkisi ile baskılanması belirgin olarak artar (13-16).

4) Dördüncü evre: 3-5 yaş döneminde normal mesane doluş hissi ortaya çıkar. Artık işeme arzusu hem bilinçsiz, hem de istemli olarak inhibe edilebilmektedir. Mesane tam dolu olmasa da istemli olarak işeme başlatılabilir. Ortalama dördüncü yaşla birlikte çocukların büyük çoğunluğu (%85) erişkin işeme paterni geliştirir (13-16).

Yenidoğan döneminden başlayarak mesane depolama kapasitesinde hızlı bir artış görülür. Bu artış genel gelişimden daha hızlı giden ve mesanenin sadece hacimsel olarak büyümesinden farklı olan bir gelişmedir. Burada mesane kapasitesinde artış ile birlikte mesane fonksiyonlarının kontrolünde santral merkezler ön plana geçmektedir. Sonuç olarak refleks kasılmaların inhibe edilmesiyle depolama süresinin ve dolayısıyla depolama kapasitesinin artışı söz konusudur (13-16).

Yenidoğanda miksiyon tamamen refleks bir olaydır ve nispeten basit bir spinal refleksle düzenlenir (12, 18). Mesane idrarla dolup gerildiğinde detrüsör duvarındaki gerilme reseptörlerinden doğan uyarı afferent sinir lifleriyle medulla spinalise iletilir (12, 18). Buradan doğup mesaneye gelen otonomik efferent uyarı ise detrüsör adalesinde kontraksiyona neden olur. Bu spinal refleks mekanizması periüretral çizgili kaslardan oluşan sfinkterin eş zamanlı gevşemesi ile koordine edilir ve sağlam bir beyin sapının varlığında gerçekleşir. Süt çocuklarında bu refleks supraspinal merkezlerin bilinçli ve istemli aracılığı ile başlatılamaz (12,18).

İnfanlarda işeme bir spinal kord refleksi olarak spontan oluşur. Yeterli mesane distansiyonu, refleks arkının afferent kolunu stimüle ettiğinde detrüsör kontraksiyonu oluşur. Hatta bu yaşlarda periüretral çizgili kaslar tamamıyla işeme refleksine katılır ve mesane dolduğu zaman inkontinansı önlemek için, üriner sfinkter progresif olarak kasılır (16, 17). İşeme sırasında çizgili kastan oluşan sfinkter, düşük basınçlı mesane boşalmasına izin vermek

için gevşer. İşeme refleksi ancak beyindeki merkezler tarafından inhibe edilebilir. Beyin sapındaki kuvvetli inhibitör ya da kolaylaştırıcı ajanlar ponsta yer alır. Serebral kortekste yer alan birçok merkez daha çok inhibitör etkiye sahiptir. İşeme refleksi temelde idrar çıkarılmasına neden olursa da işemenin son kontrolü üst merkezler tarafından yapılır. İşeme refleksi gelişse bile üst merkezler bu refleksi inhibe eder ve mesane boynu dış sfinkteri uygun zaman gelinceye kadar sürekli tonik kasılma halinde kalır (16,17). İdrar çıkarma istendiği zaman üst merkezler; sakral işeme merkezleri üzerinden işeme refleksinin başlamasına yardımcı olur ve dış sfinkteri inhibe ederek idrarın çıkarılmasını sağlarlar. Normal idrar yapma sıklığı yaş gruplarına göre; 6 aydan küçüklerde günde ortalama 20 kez, 6-12 ay arasında 16 kez, 1-2 yaş arasında 12 kez, 2-4 yaş arasında 8-9 kez ve 5 yaşından büyüklerde 4-6 kezdir (19, 20). İdrar kontrolü ve idrar yapma sıklığı ile yakından ilişkili olan mesanenin fonksiyonel kapasitesi ilk iki yaş için 10ml/kg idrar miktarına eşdeğer iken, 2 yaştan sonra $(yaş+2) \times 30$ formülü ile mililitre olarak hesaplanabilir (16, 17, 19, 20).

Çocuğun gelişimi, tuvalet eğitiminde başarı, erişkin tip üriner kontrol; mesane sfinkter fonksiyonu ve mesane yapısındaki gelişmelerde oluşan üç ayrı evreye bağlıdır (21). Birinci olarak mesane kapasitesi yeterli depo fonksiyonuna müsaade etmek için artmak zorundadır. Yenidoğan mesane kapasitesi, 12 yaşa kadar her yıl yaklaşık olarak 30 cc genişler. İkinci olarak, işemenin başlaması ve bitişine karar veren periüretal istemli sfinkter kontrolü oluşmalıdır. Sfinkter kontrolü üç yaşında tamamlanır. Üçüncü olarak çocuğun detrüsör kasılmalarını istemli olarak başlatıp inhibe edebilmesi için, spinal işeme refleksi üzerine doğrudan istemli kontrol gelişmesi gerekir. En geç dört yaşına kadar çoğu çocuk gece ve gündüz idrarını tutabilen erişkin paternini geliştirir (22).

Erişkin paterninin gelişiminde ilk basamak dışkı kontrolünün sağlanması olup, bunu önce gündüz sonra gece mesane kontrolü izler, son olarak da iradeli olarak işemeyi başlatabilme gerçekleşir (23).

İki yaşındaki çocukların %25'inde, 2,5 yaşındaki çocukların %85'inde, 2-4 yaş arası çocukların %98'inde gündüz idrar kontrolü kazanılmıştır (24, 25).

Çoğu çocukta barsak ve mesane kontrollerinin kazanılması aşağıdaki gibi bir gelişim sırası izler (23-25):

1-Gece dışkı kontrolü

2-Gündüz dışkı kontrolü

3-Gündüz idrar kontrolü

4-Uykuda idrar kontrolü

Bu sıra hemen tüm çocuklarda sabit iken son basamak (uykuda idrar kontrolü) bireysel değişiklik gösteren ve dış etmenlerle değiştirilebilen bir zaman dilimini takiben ortaya çıkar (12).

Stain ve Susser gece idrar kontrolünün kazanılmasında belirgin bireysel farklılıklar olduğunu belirlemişlerdir (22). İdrar kontrolünün kazanılması sosyal, çevresel, ailevi ve eğitimle ilgili faktörlerden etkilenir. Gündüz idrar kontrolünün kazanılması eğitimle yakın ilişkili olmakla birlikte, gece idrar kontrolü spontan olarak gelişir. Özellikle gece mesane kontrolünün kazanılması hızlandırılmaz, fakat negatif tavırlarla geciktirilebilir (12).

2.C.Enürezis

2.C.1.Tanım

Mesane kontrolünün kazanılmış olması gereken bir yaşta istemsiz olarak idrar kaçırılmasıdır (25). Bu durum çocuk için utanç, aile için ise öfke kaynağı olabilmektedir. DSM IV (Diagnostic and Statical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition) tanı kriterlerine göre enürezis şu şekilde tanımlanır (26):

1-Yatağa ya da giysilere tekrarlayan bir biçimde idrar kaçırma (istemsiz ya da amaçlı olarak)

2-En az ardışık üç ay, haftada iki kez ortaya çıkması ya da klinik açıdan belirgin bir sıkıntı doğurması ya da toplumsal, okul (mesleki) veya önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açması.

3-Takvim yaşının en az 5 olması

4-Bu davranışın bir ilacın (diüretik gibi) veya genel tıbbi bir durumun (diyabet, spina bifida, herhangi bir konvülziyon bozukluğu) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmamasıdır (26).

Organik olmayan bir sebepten dolayı idrar tutamama “enürezis” olarak adlandırılırken, nörojenik mesane gibi organik bir patoloji nedeniyle idrar tutamamaya ise “idrar inkontinansı” adı verilir (20). Enürezisin aksine gündüz inkontinansı potansiyel olarak patofizyolojik olayların göstergesi olabilir (22). Enürezisi sınıflamada iki genel yol vardır:

Birinci yol enürezis ve uyku ilişkisine dayanır. Nokturnal enürezis; öğle şekerlemesi de dahil olmak üzere sadece uyku sırasında ortaya çıkar (28) ve en az altı ay boyunca ayda bir veya daha fazla sayıda istemsiz olarak uykuda idrar kaçırma vardır (29). Enürezisi sınıflamada kullanılan ikinci yol ise; primer ve sekonder olarak sınıflamadır. Primer enürezis nokturnal bir çocuk doğumdan bu yana hiç kuru kalmazken, sekonderde en az altı aylık bir kuruluk dönemi vardır (28).

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından gündüz ya da gece yatağını veya elbiselerini istemsiz olarak ıslatmak “enürezis” olarak tanımlanmıştır. “International Children’s Contenance Society” kriterlerine göre ise; idrar kontrolünün kazanılmasının beklediği yaşta istemsiz idrar kaçırma (enürezis) patolojik bir durum olarak kabul edilir (24, 25, 30).

2.C.2.Tarihçe

Enüresiz terimi, Yunanca idrar yapmak anlamına gelen “enourein” sözcüğünden türemiştir. Aslında sözcüğün kökeninde patolojik bir anlam yoktur, ancak medikal terminolojide idrar kaçırmayı tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. Tarihsel açıdan bakıldığında, konu ile ilgili ilk bilgiler M.Ö. 1550 yılına ait Eber papiruslarında rastlanır ve konunun oldukça sadistik tedavi yaklaşımları ile ele alındığı görülür (31). Bu durum enürezisin tamamen istemli olduğunu düşünen anne-babalarda (ve bazı hekimlerde) ortaya çıkan öfke ve çaresizlik duygusunun geçmişi ile ilgili bir fikir verebilir. Geçmişte enürezis nokturna tedavisinde çeşitli hayvan organları ve bitkilerden elde edilen iksirlerin kullanıldığı bilinmektedir. On sekizinci yüzyılın başında enürezis nokturnal çocukların yataklarına kurutulmuş horozibiği sermek şeklindeki tedavi uygulamalarına rastlanmaktadır (32, 33).

Belki bugün bile ilkel bazı toplumlarda halen uygulanmakta olan tedavi yöntemleri arasında kaynatılmış tavuk kursağı, beyaz kasımpatı çayı, içinde 24 saat yabani tavşan testisi bekletilmiş bir bardak kırmızı şarap ya da tavuklardan çıkarılan mide mukozasının süt içine katılarak içirilmesi sayılabilir.

Bu ilginç yöntemlerin bilim ve mantık dışı görünmelerinin yanında, modern tedavi yöntemleri kadar hassas, belki de bunlara ilham kaynağı olacak kadar mantıklı tarihsel yöntemler de dikkati çekmektedir. Uyuyan çocuğun beline kurbağa bağlamak, şartlandırma tedavisinde kullanılan enürezis alarminin, yatmadan önce bol tuzlu şeyler yedirmek de antidiüretiklerle tedavinin ilkel şekilleri olarak karşımıza çıkmaktadır (32-34).

Yirminci yüzyılın ortalarından sonraki yenilikler, özellikle de uykudaki polisomnografik kayıtlar, davranışçı tedavi ve psikofarmakolojideki gelişmeler, enürezis konusunda bugün ulaştığımız bilgi düzeyinin kilometre taşlarını oluşturur. Tarih boyunca enürezis nokturna tedavisinde en sık karşılaştığımız yöntemlerin başında cezalandırma ve toplum içinde küçük düşürmeye yönelik davranış modelleri gelmektedir (37, 39, 40). Bir araştırmada enürezis nokturnalı çocuğu olan Amerikalı ailelerin üçte birinin cezalandırıcı davranış sergilediği vurgulanmıştır (36). Bugün için ise geline nokta cezalandırmanın yanlış olduğu ve ödüllendirmenin daha doğru bir yaklaşım olacağı belirtilmektedir (38). Ayrıca enürezis nokturnanın etiyopatogenezi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça, gerek davranışçı yöntemler gerekse ilaçla tedavi yöntemleri ve henüz çalışma aşamasında olan hipnoterapi benzeri yöntemler gün geçtikçe önem kazanmaktadır (35).

2.C.3.Epidemiyoloji

Enürezis çocuklarda en sık rastlanan ürolojik yakınmalardan biri olmanın yanı sıra çocukluk döneminin en yaygın kronik sorunudur (3).

Çeşitli kaynaklarda %5-15 gibi sıklık oranları bildirilmekte, ülkemizde okul çocuklarında yapılan çalışmalarda %20-30 gibi oldukça yüksek oranlar saptanmaktadır (41).

1576 çocuk üzerinde İstanbul'un çeşitli bölgelerindeki okullarda yapılan bir çalışmada da 6 ile 16 yaş arasındaki çocuklarda enürezis sıklığı %12,4 olarak bulunmuştur (42). Enürezisin prevalansı, 4-7 yaş arasında, daha önce kuru iken sekonder enürezis gelişen çocuklardan dolayı küçük bir artış, daha sonra da sabit olarak azalma gösterir (43). Yatak ıslatmanın sıklığı 5 yaşa kadar her iki cins için eşittir. Daha sonra erkeklerdeki oran artar. 11 yaşa gelindiğinde erkeklerdeki oran kızların iki katına ulaşır (43). Bunun olası nedeni erkek çocuklardaki spontan iyileşme oranının düşük olması ve erkek çocuklarda sekonder enürezisin daha sık görülmesidir. Forsyth ve Redmond (1974), 1129 enüretik çocuğun %3'ünün 20 yaşında hala enüretik olduğunu bildirmişlerdir (43).

Tedavi edilmediğinde bile enürezis nokturnanın yılda ortalama %15 oranında spontan iyileşme gösterdiği kabul edilmektedir (22). Ancak bu tam bir çözüm değildir. Çünkü adolesan ve erişkin hastaların %1-2'sinde tedavi edilmediğinde enürezis devam etmektedir (44-47). Yaş ilerledikçe spontan iyileşme oranları azaldığından, çocuklara güvenle enürezisin

düzeleceğini söylemek yetersiz kalacaktır. Birçoğu iyileşecektir ancak bir kısmı eğer hiçbir şey yapılmazsa düzelmeyeceklerdir (45, 48).

Epidemiyolojide genetik predispozisyon önemli bir faktör olarak karşımıza çıkar. Anne ve babadan birisi bu sorunu yaşamışsa, çocuklarda %45 oranında görülme riski vardır (49). Her ikisi de enüretik ise risk oranı %75'e çıkmaktadır. Enürezis monozigot ikizlerde erkeklerde %70, kızlarda %65 konkordans gösterirken; dizigot ikizlerde aynı oran erkeklerde %31, kızlarda %44'tür (32, 33, 50).

Wekke ve arkadaşlarının Hollanda'da enürezisin prevalansını değerlendirmek ve idrar kaçırma ile etnik köken ve ailenin eğitim durumu ile çocuğun aldığı eğitim (özel ya da normal) arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yaptıkları çalışmada genel prevalans %6 bulunmuştur (51). Yaş grupları belirlendiğinde ise prevalans 5-6 yaş grubunda %15 ve 13-15 yaş grubunda %1 olarak rapor edilmiştir. Enürezis nokturnanın Hollandalı çocuklara göre orada yaşayan Faslı ve Türk çocuklarda daha yaygın olduğu (%14) gösterilmiştir (51). Ailelerin eğitim seviyeleri ile nokturnal enürezis arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; mental gelişim geriliği nedeniyle özel eğitim alan çocuklarda; normal eğitim alanlara göre daha sık enürezis nokturna görüldüğü bildirilmiştir. İlginç olarak mental gelişim geriliği dışında farklı sebeplerle özel eğitim veren okullara giden çocuklarda da normal okul çocuklarına göre enürezis nokturna sıklığı daha yüksek bulunmuştur (51).

Ortadoğu ve Balkan ülkeleri içerisinde enürezisin yaşa bağlı prevalansını ve genel epidemiyolojik özelliklerini ortaya koyan en geniş kapsamlı çalışma Serel ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılmıştır (52). Yaşları 7-12 arasında değişen 5754 çocuğu kapsayan bu çalışmada, genel prevalans enürezis nokturna için %11,5 olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında enürezis nokturnanın erkeklerde %14,3, kızlarda %7,6 olduğu saptanmıştır. Sosyokültürel seviyesi düşük olan ailelerin çocuklarında prevalans daha yüksek bulunmuştur. Türk çocuklarında pozitif aile öyküsü açısından genel prevalans %22,2 olarak gösterilmiştir. Ayrıca ülkemizde yapılan bir anket çalışmasında ise nokturnal enürezis sıklığı 5-6 yaş arasında %10,3 iken 7 yaş grubu çocuklarda sıklığı %16,1 olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada da diğer çalışmalarla benzer şekilde sıklığın 7 yaşından sonra azaldığı ve erkek çocuklarda daha sık bir problem olduğu gösterilmiştir (53). Enürezis hem gelişmiş hem de ilkel toplumlarda oldukça yaygın bir sorundur. Ancak Rutter 1989'yaptığı çalışmada

enürezisin psikolojik stres yaşayan ve sosyoekonomik şartları iyi olmayan çocuklarda daha sık olduğunu saptamıştır (32, 54, 55).

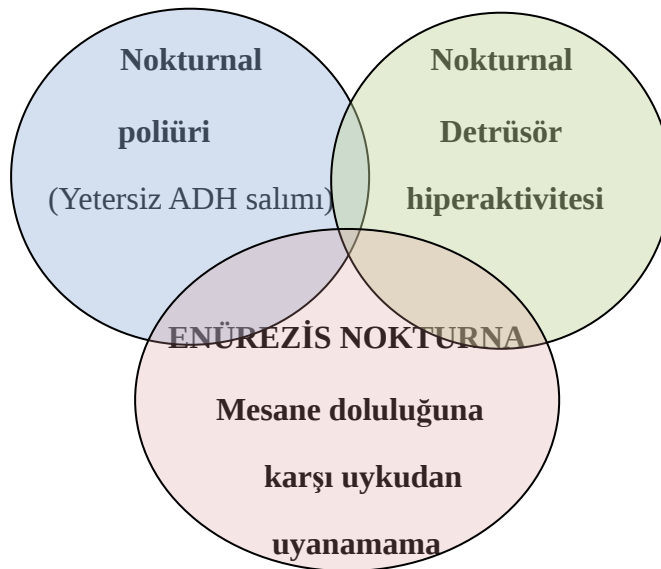
Epidemiyolojik sonuçlar topluca değerlendirildiğinde enürezis için 15 sayısının önemi şu şekilde vurgulanmıştır (22).

- 5 yaşta çocukların %15'inde, 10 yaşta çocukların %5'inde işeme kontrolü yoktur.
- 15 yaşında adolesanların %1'i hala enüretiktir.
- Enüretiklerin %15'inde enkoprezis vardır.
- Her sene enüretiklerin %15'i spontan olarak düzelir.
- Enüretiklerin %15'inde gündüz semptomları da vardır.
- Enüretiklerin %15'i sekonderdir.

2.C.4.Etiyoloji ve Patogenez

Enürezis nokturnanın etiyopatogenezini genel olarak tek bir nedenle açıklamak mümkün olmamakla birlikte üzerinde en çok durulan nokturnal poliüri, nokturnal detrüsör hiperaktivitesi, yüksek uyanma eşiğinin (9), (Şekil-1) tek başlarına ve birbirleri ile ilişkili olarak klinik tablo üzerinde etkili olduğunu gösteren grup çalışmaları mevcuttur (43, 56-59).

Şekil 1: Monosemptomatik enürezis nokturna fizyopatolojisinde etkili faktörler



Bu çocukların çoğunda ciddi bir psikiyatrik, nörolojik ya da ürolojik hastalığa rastlanılmamıştır (22).

Hastalığın ortaya çıkmasından nonorganik nedenler %97-98, organik nedenler ise %2-3 sorumludur. Bu bağlamda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta enürezisin organik bir patolojiye bağlı olmadığına gösterilmesidir (60).

Ailesel ve genetik faktörler:

Enürezis nokturna genetiği, 1930'lardan beri klasik metodlarla çalışılırken, 1995'den beri moleküler düzeyde incelenmektedir. Nokturnal enürezis yaygın, genetik olarak karmaşık ve heterojen bir hastalıktır (12, 61). Sıklıkla ailevidir; tüm enüretiklerin yaklaşık %70-75'inin enüretik ya da daha önce enüretik olan birinci derecede akrabası vardır (32, 43, 62-64). Her iki ebeveyni de enüretik olan bir çocukta %77, ebeveynlerinden biri enüretik olan çocukta %46, hiçbirini enüretik olmayan bir çocukta ise %15 oranında enürezis olasılığı mevcuttur (30, 65, 66).

Alexander ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada genetik faktörlerin nokturnal enürezis etiyolojisinde en önemli etken olduğunu ancak somatik, psikososyal ve çevresel faktörlerin de enürezisin ortaya çıkmasında etkili olduğunu göstermişlerdir (67). En yaygın geçiş şekli otozomal dominant (%90) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte vakaların 1/3'ü sporadik olup, sporadik ve familial formlar arasındaki fark bilinmemektedir. Nokturnal enürezisle ilgili 4 gen lokusu tanımlanmıştır (20). Fakat başka lokusların da varlığı tahmin edilmektedir (20). Son yıllarda araştırmalar hatalı genlerin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. 13q ve 12q gibi bazı spesifik genler saptanmakla birlikte genotip ve fenotip kompleks oluşum göstermektedir (12, 44, 62, 68).

Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan bir çalışmada ise 12 ve 13. kromozomlar arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Bu da genetik heterojenitenin başka bir araştırmadaki kanıtlarından biridir (69). Enürezisin 3 kuşaktır devam ettiği kalabalık bir ailede yapılan genetik inceleme 22. kromozomla ilgisi olabileceğini düşündürmüştür (68). Yapılan çalışmalarda geçiş paterni %43 dominant, %9 resesif ve %48 sporadik olarak bulunmuştur (44).

Fergusson ve ark. tarafından 1265 çocuk üzerinde yapılan 8 yıllık prospektif bir çalışmada da idrar kontrolünün kazanılmasında en önemli faktörün ailede enürezis hikayesi olduğu, anne, baba ya da kardeşlerin iki veya daha fazlasında enürezis varsa idrar kontrolünün normal çocuklara göre 1.5 yıl daha geç kazanıldığı gösterilmiştir (12).

Türkiye’de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise enüretik olan ve olmayanlarda aile öyküsü sırasıyla % 40.7 ve % 9.5 olarak belirlenmiştir (18). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan bir araştırmaya göre ailesel anamnez Türkiye’deki enürezisli için de tipik bir özelliktir ve araştırma serisinde bu oran % 76’dır (70). Ayrıca klinik gözlemlerde aile öyküsünün, Türkiye’de ailelerin enürezise yaklaşımını yönlendiren önemli bir faktör olduğu da tespit edilmiştir. Anne babada enürezis anamnezi varsa ailelerin, çocuklardaki enürezisi fazla önemsemediği, geçmişte kendilerinde veya önceki çocuklarında olduğu gibi spontan geçmesini bekledikleri ve bu nedenle başvuru yaşının geciktiği görülmüştür (71).

Hastalardaki genotip ve fenotip heterojenite araştırmacıları farklı gen lokuslarını tanımlaya yönlendirmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalardan biri ise selektif seratonin re-uptake inhibitör (SSRI) tedavisinin efektif olduğu 213 Tayvanlı çocukta yapılmıştır. Hastalarda 5HTR2A gen rs6313 polimorfizmi değerlendirilmiş ancak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (72).

Maturasyonda gecikme

Primer enürezis nokturna etiyolojisinde en güncel fakat herkesçe kabul edilmeyen hipotezlerden biri merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı olarak, normal inhibitör kontrol mekanizmasının geç gelişmesidir (73, 74). Bunu destekleyen birçok delil ileri sürülmüştür:

- A. Enüretiklerin mesane kapasiteleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (12). Ancak anestezi altında mesane hacimleri ölçüldüğünde yaşlılarıyla eşit olarak bulununca, kapasite düşüklüğünün anatomik değil fonksiyonel olduğu saptanmıştır (73).
- B. Nokturnal enüretiklerin en az beşte birinde gündüzleri sık idrar yapma, acil idrar yapma gereksinimi şeklinde anormal mesane fizyolojisini yansıtan bulgular vardır (12).
- C. Enüretik çocuklar yürüme, konuşma gibi becerileri yaşlılarına göre daha geç kazanmaktadır (74).

Enürezis nokturna ile enkoprezis eliminasyon bozuklukları olarak adlandırılır. Bunların etyolojisinde rol alan faktörlerden biri de maturasyon gecikmesidir. Bu tip gelişme gecikmesi normal maturasyon sürecinde gelişmesi beklenen mesane ve barsak üzerindeki uygun

kontrolün henüz kazanılmamış olması olarak tanımlanır (75, 76). Ayrıca nokturnal enürezisli hastalarda yapılan elektroensefalogram (EEG) monitörizasyonu sonucunda serebral korteks maturasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen hiperventilasyon uyarısına alınan aşırı yanıt santral sinir sistemi maturasyonunun geç olması ile ilgili hipotezleri farklı açıdan desteklemektedir (77). Bazı araştırmacılara göre ise gündüz idrarını kontrol etme yeteneği kazanmış olan nokturnal enüretik bir çocukta maturasyon gecikmesi olduğunu söylemek makul bir açıklama değildir (78).

Ürodinamik faktörler:

Enürezis etiolojisinde mesane ve üretra disfonksiyonunun rolünü araştırmak için pek çok çalışma yapılmıştır (13, 79, 80). Bunların sonuçlarına bakıldığında enürezise yol açan üç olası disfonksiyon modeli vardır.

1. Mesane kapasitesinin düşük olması
2. Gece üretilen fazla miktarda idrar ve normal hacimde bir mesanenin yetersiz kalması
3. Mesane kaslarının düzensiz kontraksiyonları

Fonksiyonel mesane kapasitesi, mesanenin boşalma anındaki volümüdür. Enürezisli hastaların büyük çoğunluğunda fonksiyonel mesane kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (81). Enürezisli çocuklardaki ürodinamik çalışmalar 1980'den sonra Norgaard ve ark. (39) tarafından yoğun bir şekilde yapılmıştır. Bazı araştırmalarda nokturnal enürezisli çocuklar ile enüretik olmayan çocukların mesane kapasiteleri arasında fark olmadığı, ancak ürodinamik çalışmalarda NE'li çocuklarda fonksiyonel mesane kapasitesinin düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca monosemptomatik nokturnal enürezisli hastalarda yapılan ürodinamik çalışmalar %30 oranında mesanede detrüsör instabilitesi olduğunu göstermiştir (82).

Medel ve ark. (80) yaptıkları çalışmada maksimal sistometrik mesane kapasitesi ve detrüsör instabilitesini primer enürezis nokturna ve kompleks enürezis nokturnalı çocuklarda karşılaştırmışlar ve ilk grupta çocukların tamamına yakınında maksimum mesane kapasitesini normal, detrüsör kaslarının kasılmalarını da stabil bulmuşlardır. Bu bilgiler ışığında gerek enürezis gerek enürezis tipi gerekse maksimum sistometrik mesane kapasitesinin, mesane disfonksiyonunu göstermede çok iyi bir ayıraç olduğunu savunmuşlardır. Troup ve Hodgson 4-11 yaşlarında 25 enüretik, 15 enüretik olmayan çocuğu fonksiyonel mesane kapasitesi

yönünden karşılaştırmış ve enüretik hastalarda fonksiyonel mesane kapasitesini düşük bulmuşlardır (73). Ancak genel anestezi altında yapılan ölçümler normaldi (73).

Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu:

Mesane fonksiyonları sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengeli ilişki ile sağlanmaktadır (83-85). Bu bağlamda primer enürezis nokturna etiopatogenezini açıklamak üzere kurulan hipotezlerden bir diğeri ise otonom sinir sistemi disfonksiyonudur. Enüretik hastalarda yapılan ürodinamik değerlendirme sonucunda mesane hiperaktivitesinin patogeneizde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (83). Bu durum parasempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ile ilişkilendirildiğinde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun primer enürezis nokturna etiopatogenezindeki rolünden bahsedilebilir. Bazı çalışmalarda bazı hastaların antikolinergik tedaviye olumlu yanıt vermiş olması (84) ürodinamik olarak mesane hiperaktivitesi olmayan ve antikolinergik tedavi ile şikayetleri gerileyen hasta gruplarının bildirilmiş olması bu hipotezi farklı açıdan desteklemektedir (85).

Otonom sinir sistemi aktivitesinin patogeneizdeki rolünü açıklamaya yönelik Holter elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu sonucunda enüretik hastalarda sempatik hiperaktivite tespit edilmiştir. Bu sonuç bazı hastaların neden antikolinergik tedaviye yanıt vermediğinin farklı bir açıklaması olarak da görülebilir (86).

Nokturnal poliüri ve rölatif ADH (Antidiüretik hormon) eksikliği:

Normalde gece çıkarılan idrar miktarı gündüze oranla 3 kat kadar azalma gösterir. Hayatın ilk yılında bu ritim yoktur ve infantlarda idrar çıkışı sabittir (53). İlk defa 1952 yılında Poulton enürezis nokturnalı çocuklarda gece poliüri olduğunu öne sürmüştür (87). Daha sonra yapılan kontrollü bir çalışmada bu bulguların aksi söylenmiş, 1980'lere kadar da bu konuda bir çalışma yapılmamıştır (12). Lewis ve arkadaşlarının immatür sirkadiyen ritimli enüretik çocuklarla ilgili çalışmalarında nokturnal poliürinin enürezise katkıda bulunduğu hipotezi ortaya atılmıştır (88). Norgaard ve ark.(1985) yaşları 11-17 arasında olan çocuklarla yaptıkları karşılaştırmalı bir araştırmada enüretiklerde diüurnal ritmin fark edilmeyecek oranda değiştiğini, nokturnal üriner atılımın yükseldiğini ve üriner osmolalitenin düştüğünü belirtmişlerdir (89).

Sağlıklı insanlarda idrar miktarı gece ADH salgısının artmasına bağlı olarak azalmaktadır. Enürezisin, ritimdeki bu bozukluklar veya böbreğin bu ritme uygun yanıt verememesine neden olan yetersizlik nedeniyle olduğu düşünülmektedir (43, 44, 57). Nokturnal enüretik çocuklarda ADH sekresyonunda düzensizlik olabileceği ilk kez Puri tarafından gösterilmiştir (90). Daha sonra Norgaard tarafından yapılan kontrolsüz bir çalışmada, enüretiklerde gece idrar miktarının mesanenin fonksiyonel kapasitesini aştığı gösterilmiş ve yine bu çalışmada enüretiklerde 24 saat boyunca ölçülen plazma vazopressin düzeyinin, enüretik olmayanlardakinin aksine stabil olduğu bulunmuştur (89). Aynı araştırmacılar tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada enüretiklerde, gece vazopressin düzeyi artmazken, enüretik olmayanlarda anlamlı derecede artış gözlemlenmiştir (91). Gece ADH düzeyinin göreceli olarak azalması nedeniyle enürezis nokturnalı çocuklar düşük yoğunluklu bol miktarda idrar yapmakta, mesane kapasitesi aşıldığında ise enüresiz oluşmaktadır (12). Ancak yapılan bazı çalışmalarda enüretik olan ya da olmayan çocuklar arasında gece idrar dansiteleri ve ADH üretimleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ve idrar osmolalitesi ölçümlerini desmopressin tedavisine cevabın bir göstergesi olmadığı da saptanmıştır (22, 92). Tüm vakaları tek bir etiyolojiye dayandırmak mümkün değildir. ADH salınım yetersizliği bazı çocuklarda etiyolojide rol alabilir (22).

Uyku bozuklukları

Enürezis nokturna, uyku bozukluğunun sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Daha önceleri çalışmalarda enüretik atakların genellikle uykunun non-REM (Rapid Eye Movements) fazından uyanırken (genellikle dördüncü dönem) olduğu, REM fazında ortaya çıkmasının ise çok nadir olduğu gösterilmiştir (93). Ancak uykunun her fazında olabildiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (74, 94). Ailelere göre genellikle enüretik çocuklar ağır uykulu ve zorlukla uyandırılabilen çocuklardır. Ancak çocukları enüretik olmayan ailelerin çocuklarını uyandırma olasılığının daha az olduğu düşünülürse, bunun çok güvenilir olmadığı söylenebilir (59). Ayrıca yapılan EEG çalışmalarında enüretik olan ve olmayan çocuklarda uyku açısından anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür (65). Bazı karşılaştırmalı çalışmalarda sağlıklı çocuklarla enüretik çocuklar arasında uyku derinliği açısından anlamlı farklılıklar olmadığı, atağa sebep olan spesifik bir evre olmadığı, tersine enüretik atağın uykunun herhangi fazı ve zamanında olabildiği gösterilmiştir (65, 58).

Fizyoloji ve anatomideki yeni bilgiler beyinde uyanma ile ilgili en az dört merkez olduğunu göstermektedir: Noradrenalinin transmitter olduğu Locus Coeruleus (LC), serotoninin transmitter olduğu Raphe Nukleus, histaminin etkin olduğu Tuberomamiller Nukleus ve asetilkolinin etkin olduğu Laterodorsal Tegmental Nukleus (95). Bunlar arasında, 4.ventrikülün tabanında yer alan, noradrenalinle aktive olan nöronlardan oluşan LC'nin uyanmadaki en etkin aktivasyon merkezi olduğu düşünülmektedir (95). Ayrıca ponstaki işeme merkezinin su homeostazı ile direkt ve indirekt bağlantıları bulunmaktadır (95). Bütün bu ilişkiler ve enüretik çocukların kuru bireylere oranla parasempatik hiperaktivite bulguları göstermeleri dikkate alınarak, Neveus ve arkadaşları şu hipotezi ileri sürmüşlerdir: “LC bölgesindeki düzensizlikler, nokturnal poliüri, detrüsrör hiperaktivitesi veya uyanma güçlüğü ile bunların kombinasyonlarına sekonder olan enürezis tablosuyla sonuçlanır. Bu bozuklukların niteliğindeki yapısal veya biyokimyasal küçük farklar da, enürezis fenotipindeki klinik farklılıkları oluşturur.” (96).

Enürezis nokturnalı çocuklarda uyanma zorluğuyla mesane fonksiyonları arasında dinamik bir ilişkinin varlığını araştırmak için uyku EEG'si ve eş zamanlı sistometri monitörizasyonu yapılmış ve altını ıslatma sırasındaki EEG paternine göre üç tip vaka grubu tanımlanmıştır (57). Tip 1, mesane doluluğuna belirli bir EEG paterni ile yanıt veren ve mesanesi tamamen stabil olan grubu oluşturur. Bu grupta altını ıslatma, hafif uykudaki çocuğun uyanıklık sürecine girdiği anda başlar, ancak hasta uyanamadan enüretik atak oluşur. Yaygın olan tip budur. Tip 2a grubunda mesane doluluğuna EEG yanıtı yoktur ve mesane sistometride stabildir. Uyanma mekanizmasında ciddi bir sorunu gösterir. Tip 2b grubunda ise; EEG yanıtı olmadığı gibi mesane uyku sırasında da instabilite göstermektedir. Tip 2a ve Tip2b grubunda enürezis derin uyku sırasında oluşur. Tiplere göre dağılım; tip 1 %58, tip2a % 10 ve tip2b ise; % 32 şeklindedir (57).

Aileler tarafından tanımlanan “derin uyku” hikayesi bu farklı uyku mekanizmalarından biriyle ilişkili olabilir (57). Son yapılan çalışmalarda uyku paterninin normal olduğu gösterilmekle birlikte, enüretiklerin normal çocuklar gibi mesane dolduğunda neden uyanıp miksiyon yapmadıkları hala cevabı verilememiş bir sorudur (12). Yine de bu sınıflama göz önüne alınarak yapılan tedavi yaklaşımlarında etkin çözümler alınabilir.

Zeka düzeyi

Enürezis ile Intelligence Quotient (IQ) arasında hiçbir anlamlı ilişki olmadığını ancak dikkat ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlarında defekt olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (43). Ayrıca gelişme geriliği olan ve engelli çocuklarda normal popülasyona göre enürezisin daha sık olduğu gösterilmiştir (43).

Obstrüktif uyku apnesi

Uyku apnesi ve horlaması olan bazı eüretik çocuklarda bu semptomlar, büyümüş tonsillere ve adenoidlere bağlı olarak hava yolunun obstrüksiyonundan kaynaklanır. Tonsillerin ve adenoidlerin cerrahi olarak alınması ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon bu tip vakaların birçoğunda, %75 oranında enüreziste iyileşmeyle sonuçlanır (97). Birçok çalışma obstrüktif uyku apnesinin (üst hava yolu obstrüksiyonu, 10 saniyeden 60 saniyeye kadar devam eden, geçici apneyle sonuçlanır) atrial natriüretik faktörün gece salınımını arttırdığını göstermiştir (98). Bu artış artan negatif intratorasik basınç sonucunda kardiak duvarda meydana gelen gerilmenin bir sonucu olarak yorumlanmaktadır (98). Atrial natriüretik hormon salınımı, renin salınımında ve aldosteron düzeyinde azalmaya neden olur. Bu hormonal değişiklikler sonucu oluşan natriürezis ve diürezis erişkinlerde sekonder enürezis gelişmesine neden olabilir. Nadir olarak bu durum çocuklardaki primer nokturnal enürezisle birlikte olabilir (51, 58).

Tuvalet eğitimi

Çok erken yaşlarda tuvalet eğitime başlamak çocuğun kızgınlığına, çok geç yaşta başlama çocuğun kendine güveninin azalmasına neden olabilir. Bu dönemde araya giren bir stres mesane kontrolünün kazanılmasını geciktirebilir (12). Tuvalet eğitiminin etkisinin incelenmesi için şu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır: tuvalet eğitiminin başlatıldığı yaş, uygun işeme ve kontinans için verilen desteğin kalitesi, uygun olmayan eliminasyon için verilen cezanın niteliği (43).

a- Yaş: Tuvalet eğitimi çok erken başlatılan çocuklarda mesane kontrolünün diğer çocuklara oranla geciktiği gösterilmiştir. Ancak eğitim çok geciktirilirse enürezis sıklığında artma saptanmıştır (56).

b- Destek: Sosyal ödüllerin özellikle iki yaşın üzerindeki çocuklarda bu süreci hızlandırdığı bildirilmiştir (43, 56).

c- Ceza: Hafif düzeyde eleştirilerin yararı olabilir. Ama aşırı sertlikler istenmeyen etkiler doğurabilir (43, 56).

Ebeveynler küçük yaştan itibaren çocukların tuvalet ihtiyaçlarını kendi başlarına çözümlemelerini beklerler. Oysa bu faaliyet yeterli düzeyde kas kontrolü gerektirdiğinden 2-3 yaşından önce gerçekleşemez (56). Anne-babanın bu işlemi çocukta çok sert bir biçimde istemesi, çocukta korku, hiddet ve endişe uyandırır, bu konuda daha sonra ortaya çıkabilecek inatlaşmaların nedeni olabilir. Uzmanlar erken yaşta ve sert bir yaklaşımla tuvalet eğitimi vermenin zararlı olduğu konusunda birleşmektedirler. Bu tutum, çocukların duygusal dengesini bozduğu gibi yeterli olgunluğa ulaşmadan yapılan bu eğitim yok denecek kadar az fayda sağlar (56, 32). Zorlanan bu çocukların bazıları, ilerde enüretik olurlar, bazıları da çeşitli uyum ve davranış bozuklukları gösterebilirler (32, 43, 55, 56). On beş aylıktan önce çocuk, kendiliğinden lazımlığa oturamaz. Önceleri altını ıslattıktan sonra, daha sonra ise yapmak üzereyken annesine haber verir. İki yaşına geldiğinde çocuklar tuvaletlerini annelerine vaktinde haber verebilirler. İki-iki buçuk yaşına geldiklerinde ise, çoğunluğu külotlarını indirerek tuvalete oturmaya ve temizlenme dışında her türlü ihtiyaçlarını kendi başlarına gidermeye çalışırlar. Üç yaşına gelince gün içinde rastlanılan idrar ve dışkı kaçırmaları azalır. İki buçuk yaşına gelindiğinde çocukların çoğu geceleri yataktan kaldırılarak tuvalete getirilirlerse geceyi kuru geçirirler. Dört-beş yaşına kadar bazı kaçırmalar olabilirse de giderek çocuklar tuvalet için gece kalkmayı öğrenirler. Bazı uzmanlar, çocuğun lazımlığa sağlam ve rahat bir şekilde oturma olgunluğuna erişmeden önce bu alışkanlığın kazandırılmayacağını söylerler. Çocuk annesine “çişim var” deyinceye kadar onu lazımlığa oturtmaktan kaçınmak en sağlıklı yoldur. Tuvalet alışkanlığı telaş yaratmadan, sakin bir biçimde ve zor kullanmadan gerçekleştirildiği sürece yararlıdır. Bu alışkanlığın başlatıldığı tarih önemlidir (32, 43, 56). Bu konuda zorlama yoluna gitmek yanlıştır. Çocuk lazımlığa bulunduğu ağırsa hemen kaldırılmalıdır. İsteği dışında çocuğu lazımlığa oturtmak her zaman yanlıştır. Tuvalet eğitiminden kaynaklanan davranış sorunlarının en yaygın nedeni bu zorlamadır. Zorlama ile lazımlığa oturtulan çocuklar daha sonraki aylarda lazımlığı kullanmayı reddederler. Aynı çocuklar lazımlıktan kalkar kalkmaz idrar ya da dışkılarını külotlarına yaparlar veya dışkılarını tutarlar ve ciddi bir şekilde kabız olurlar (32, 43, 55).

Genellikle çocuğu, her beslenmeden sonra birkaç dakikalığına lazımlığı oturtmak yeterlidir. Çocuklar büyüdüķe tuvaletlerinin geldiğini söyleyebilirler ya da çeşitli hareketlerle anlatmaya çalışırlar. Dikkatli anneler çocuğu lazımlığı oturtarak altının ıslanmasını engelleyebilirler (48, 55).

Psikososyal faktörler

Psikopatolojik bozukluklar enüreziste oldukça nadirdir. Ancak emosyonel bozukluklar enüretiklerde genel popölasyondan biraz daha fazladır (12). Hallegren ve arkadaşlarının 1957’de yaptığı bir çalışmada hastaneye başvuran enüretik çocuklarla, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, enüretiklerde psikolojik bozukluk insidansı daha yüksek bulunmuştur (12).

Geçici bir stres epizoduna kritik bir dönemde maruz kalan çocukta sekonder enürezis gelişebilir (12). Gece mesane fonksiyonlarının kazanılmasında hassas bir dönem olan hayatın 2 ile 4. yılları arasında akut ve kronik anksiyeteye yol açan faktörlerin devreye girmesiyle sekonder enürezis oluşabilir. Aileden ayrılma, anne veya babadan birinin ölmesi, bir kardeşin doğumu, yeni bir eve taşınma, aile geçimsizliği ve çocuğa kötü muamele yapılması enürezisi kolaylaştıran en sık faktörlerdendir (55). Ruhsal nedene bağlanan enürezis nokturnanın en açık örneği, kardeş kıskançlığına bağlı olanıdır. Tuvalet eğitimini çoktan tamamlamış bir çocuk, kardeş doğumundan kısa bir süre sonra gündüz ve gece altını ıslatmaya başlar. Bu davranış bebek gibi sevilme ve ilgi çekme amacına yönelik bir geriye dönüş davranışıdır. Çoğunlukla kısa sürüp düzelen bu durum çocuğun gerçekten itildiği ve sevgiden mahrum kaldığı durumlarda devam edebilir (55).

Enürezis nokturna gelişimi için psikolojik faktörlerin yeri netleştirilememiştir. Epidemiyolojik olarak enürezisin hem düşük sosyokültürel yapıdaki ailelerde hem de iyi eğitilmiş, entellektüel seviyeleri yüksek, sevgi dolu ailelerde, sıradan aile yapılarından daha yüksek oranda görülmesi bu konudaki tartışmalara farklı boyutlar kazandırmıştır (31). Bu açıdan bakıldığında enüretik çocukların biyodavranışsal açıdan henüz ‘çözülememiş’ bir grubu oluşturduğu ifade edilmektedir (31). Çocuğun gelişmesindeki duyarlı bir zaman diliminde olumsuz faktörlerle karşılaşması gece işeme kontrolünü geciktirebilir. Bu duyarlı zaman dilimi 1 ile 4 yaş arası özellikle de üçüncü yıldır (43, 55). Hayatın ilk dört yılında çocuğu etkilemesi beklenen bu olaylar 4500 çocuk üzerinde kapsamlı bir çalışmada irdelenmiş; en sık olarak rastlananlar: ailenin bölünmesi, anne ve babadan geçici olarak ayrı

kalma, kardeş doğumu, ev değiştirme, kazalar, hospitalizasyon veya maruz kalınan cerrahi müdahaleler olarak gözlenmiştir (32, 43, 56). Bu olayları yaşamayan altı yaş çocuklarında %6,7 oranında, 1 ile 3 olayla karşılaşanlarda %10,4 veya üzerinde olay yaşayanlarda %16,1 oranında enürezis gözlenmiştir (54, 55). Bu tip olayların sekonder enürezisle ilişkili olduğu bilinmektedir (54-56).

Diyet ile ilgili faktörler

Enürezis nokturnal çocukların yaklaşık %10'unda besin alerjisinin rol oynayabileceği düşünülmüştür (99). Migren veya hiperaktif davranış bozukluğunun tedavisi için kısıtlı diyet alan çocuklarda enürezis nokturnanın düzeldiği gözlenmiştir (100). Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda seçilmiş vakalara yüksek oranda kafein içeren içeceklerin, turuncgiller ve turuncgillerden hazırlanmış içeceklerin, yapay olarak renklendirilen yiyecek ve içeceklerin ve fazla şeker alımının ve özellikle de öğleden sonra süt alımının kısıtlanmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir (100, 101).

2.C.5.Tanı ve Klinik Değerlendirme

Enürezis farklı klinik seyirler gösteren karmaşık bir sorundur. Hastaların %80'i primer nokturnal enürezisli iken, %20'sinde ise organik bir patoloji söz konusudur (103, 104). Bu nedenle özellikle üriner sistem enfeksiyonu, diabetes mellitus, diabetes insipidus, epilepsi gibi olası fiziksel bozuklukları ortaya çıkarmak veya presipite edici diğer etmenleri saptamak ve çocuğun motivasyonunu değerlendirmek için ayrıntılı ve titiz bir öykü alınmalı, uygun fizik muayene yapılmalıdır (103, 104).

Hastaların işeme ve dışkılama alışkanlıkları ile diğer semptomların varlığını araştırmak ve gece altını ıslatmanın şiddetini belirlemek için önceden yapılandırılmış bir standart sorgulama uygulanabilir. Ayrıca gündüz idrar ve kaka yapma alışkanlıkları ile sıvı alma özelliklerini değerlendirmek üzere işeme çizelgeleri/işeme günlüğü kullanılmalıdır. Hastalardan en az 2 gün süreyle; gece idrar kaçıranlarda ise ideal olan 1 hafta boyunca idrar yapma sıklığının, idrar yapma miktarının, varsa kaçırma zamanlarının kayıt edildiği günlükler tutmaları istenmesi işeme ve sıvı alma alışkanlıklarının değerlendirilmesinde objektif veri sağlaması açısından faydalı ve önemlidir (102).

Öyküde hastanın yaşı, cinsiyeti, altını ıslatmanın gündüz ve/veya gece oluşu, başlama zamanı, ıslatma sıklığı (gün/hafta), gece boyunca kaç kez altını ıslattığı, kabızlık, dışkı kaçırma, çok su içme, sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma, idrarını tutma ve idrarını tutmak için bacaklarını kıştırarak çömelme, acil işeme hissi, günlük işeme sıklığı, idrar akımında bozukluk (damla damla idrar yapma gibi), yürüyüşte değişiklik, uyku derinliği, gece horlama, doğum ağırlığı, doğumu ile ilgili herhangi bir sorun, besin allerjisi, parazit hikayesi, geçirilmiş kafa travması, geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu, ayrıntılı olarak psikososyal sorunlar (ailede şiddetli geçimsizlik, boşanma, ölüm, taşınma, okul başarısızlığı, yeni bir kardeş ve emosyonel stres oluşturabilecek benzer sorunlar), ailede enürezis hikayesi, ailenin sosyoekonomik ve kültürel düzeyi dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır (20, 102-104).

Hastanın fizik muayenesinde enürezise neden olabilecek ve eşlik etmesi muhtemel patolojileri incelemek gereklidir. Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi altta yatan önemli bir sistemik sorunun ortaya konmasında yardımcı olur (20, 102-104). Spina bifida occulta ya da sakral bölge üzerinde bulunabilecek deri anormallikleri spina bifida gibi bir hastalığın tanısında yol gösterici olabilir. Kabızlık tanımlayan vakalarda fekalomlar araştırılmalıdır. Rektumda bulunan fekalomlar mesane duvarına bası yaparak akış obstrüksiyonu oluşturur ve bu da mesane instabilitesine neden olabilir. Karında mesane büyüklüğü, genital organların anatomik yapısı ve idrar akışında bozukluk tarif edenlerde ürinasyonun gözlenmesi fizik muayenenin önemli bir parçasıdır. Nörolojik muayenede alt ekstremitte kas gücü, kas tonusu, refleksi, anal sfinkter tonusu, perianal refleks ve çocuğun yürüyüşü değerlendirilmelidir (102-104).

Öykü ve fizik muayene sonunda primer nokturnal enürezis tanısı düşünülen hastalarda yapılması gereken ilk laboratuvar inceleme tam idrar tetkikidir. Bu tetkikle glukozüri, proteinüri ve enfeksiyon gibi komorbid durumlara ait bulguların olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca kan şekeri, elektrolit düzeyleri ile böbrek fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testlerine bakılması önerilmektedir (102). Monosemptomatik enüretik hastalarda daha ileri tetkiklere genelde gerek olmazken, özellikle gündüz semptomları olan çocuklarda semptomların etyolojisine yönelik üroflovetri yapılması, ultrasonografi ile mesane duvar kalınlığının ölçülmesi ve işeme sonrası rezidü idrar varlığının araştırılması gerekebilir.

Nörolojik bir patolojiden şüphelenildiğinde ise lumbosakral grafi, magnetik rezonans görüntülemesi yapılabilir (103-106).

2.C.6.Tedavi yaklaşımları

Enürezis nokturnada çok çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir. Her yıl vakaların %15'inde spontan iyileşme olmakla birlikte, iyi bir tedavi bu oranı arttırabilir. Ailenin ve özellikle de çocuğun enürezisten yakınıyor olması ve bu duruma çözüm arayışı içinde olması tedavinin başarısı için önemli olmakla birlikte tedaviye alınacak olumlu yanıt olasılığını da arttırmaktadır (107, 108). Tedavi kararı ve tedaviye başlama zamanı aile ve çocuğun durumu beraberce değerlendirilerek belirlenmelidir. 5 yaşından önce tedaviye başlanmamalıdır. Tedavi yaşı genelde okula başlama yaşıdır. Bu yaşta sosyal problemler aile ve çocuk için önemli bir hal alır. 8 yaşından sonra ise, yaratacağı psikolojik problemler göz önünde bulundurularak tedavi öncelikli olarak düşünülmelidir (109).

Günümüzde nokturnal enürezis tedavisi 3 ana grupta incelenebilir:

1-Davranışsal tedavi (Destekleyici tedavi)

2-Farmakolojik Tedavi

3-Diğer yöntemler

Davranışsal Tedavi

Bu tedavi seçiminde öncelikli olarak ailelerin ve çocuğun alınacak önlemleri ve temel ilkeleri kavramaları sağlanmalıdır. Amaç mesane ve bağırsak alışkanlıklarını düzenlemek, idrar üretimini uygun bir ritme oturtmaktır. En az 6 aylık bir tedavi seçeneği olan davranış tedavisinde hem aile hem de çocuk tedavinin aktif bir parçasıdır ve motivasyonları oldukça önemlidir (104).

Başlangıçta verilen bazı basit önerilere uyulması sağlanmalı ve özendirilmelidir (106).

1. Beslenme alışkanlıkları ve günlük sıvı alımları gözden geçirilmelidir. Gün içinde 6-7 kez 250 ml kadar ya da 30 ml/kg/gün olacak şekilde sıvı alımı sağlanmalıdır (109).

2. Akşamları yatmadan önce aşırı sıvı alımları mümkün olduğunca kısıtlanmalıdır. Akşam yemeklerden sonra kafein, çay, kahve, gazlı içecekler, süt ve süt ürünleri, tuzlu gıdaların alımından kaçınılmalıdır.
3. Kabızlık ile ilgili sorunları olanlarda uygun diyet ya da ilaç tedavisi verilmeli, kabızlığın gelişmesi engellenmelidir. Sabah kahvaltudan ve akşam yemekten sonra bağırsaklarını boşaltması sağlanmalıdır.
4. Uzun süre oturur pozisyonda kalması engellenmeli, fizik aktivitesi düzenlenmelidir (109).
5. Evde ve okulda 2-3 saatte bir düzenli tuvalete gidilmesi ve idrar yapılması sağlanmalıdır (110).
6. Pelvik taban kaslarının relaksasyonu, mesane ve bağırsakların tam boşalmasının sağlanması için tuvalette uygun pozisyonda oturması, ayaklarının yere basması sağlanmalı, gerekirse ayaklarının altına basamak konulmalıdır (109).
7. Yatmadan önce ve yattıktan 2 saat sonra uyandırılarak idrarını yapması sağlanmalıdır.
8. Bez bağlamaktan kaçınılmalıdır.
9. İdrar kaçırma sonrası çocuğun giysilerin temizlenmesinde, çarşafın değiştirilmesinde aktif katkısı ve yardımı sağlanmalıdır.
10. İdrar kaçırma sonrası cezalandırma engellenmelidir.
11. Kuru ve ıslak kaldığı geceleri takvim şeklinde not etmesi istenmelidir. Amaç çocuğa sorumluluk vermek ve kuru kaldığı zamanlar için çocuğu ödüllendirmektir (43).

Çoğunlukla destekleyici tedavi tek başına yeterli olmaz. Lister Sharpe ve arkadaşlarının 20 randomize kontrollü çalışma ve 1 sistematik derlemeden elde ettikleri sonuca göre, destekleyici tedaviyle olguların %10'u haftalar içinde tedaviye yanıt vermekte ve ancak sadece %2'si kalıcı olarak kuru kalmayı başarmaktadır (111). Destekleyici tedavi çocuğun kuru kalma şansını sadece 1,1 kat (relatif risk=1,1; 0,7-1,8) artırabilmektedir (111).

Yapılan bazı çalışmalarda ise tam motivasyon ile hastaların %70'inde anlamlı düzelme sağlanabilmektedir (103). Olguların %25'inde tam başarı (14 gün ardışık kuru kalma) olduğu bildirilmiştir (103, 107). Motivasyon tedavisi 3-6 ay uygulandıktan sonra iyileşme sağlanamıyorsa, diğer tedavi metotları denenebilir (92, 112). Ancak destekleyici tedavi

sürecinde verilen öneriler diğer tedavi seçeneklerinin uygulanması sırasında başarı şansını arttırmak ve devamlılığını sağlamak için gereklidir (113).

Nokturnal enürezisin özgün tedavisi patogeneizde etkili olan üç mekanizma göz önünde bulundurularak planlanmalıdır.

Alarm Tedavisi

Enüretik çocukta ses çıkaran aletler ilk kez 1938'de kullanılmıştır (27). Özellikle uykusu derin, gece uyanma sorunu olan çocuklara etkili bir tedavi yöntemidir. "Alarm Device", "Conditioning Devices" veya "Bell-and-Pad" adları verilen bu sistem, ilk olarak 1904 'te, Alman pediatrist Pfaundler tarafından gündeme getirilmiş ve ıslak yatakların değiştirilmesi gerektiğinde servis hemşirelerini uyarmak amacıyla kullanılmıştır. Sonraları bu sistem çocukların kendi kendilerine kullanabileceği şekilde değiştirilmiştir (27, 43, 56, 113).

Bu sistem, hasta yatağını ıslattığı an, bir damla idrarın çocuğun üzerinde yattığı telli pede temas etmesiyle alarm zili veya vızıltıya benzer ses çıkaran bir aletle (buzzer) çocuğun uyandırılmasına dayanır (43). Daha sonraları bunların pijamaya takılmak suretiyle kullanılan şekilleri de geliştirilmiştir. Böylece işenen ilk bir kaç damla ile uyandırılıp tuvalete yetişmesine olanak sağlanmıştır. Bu kondisyon aleti hızla yatak ıslatmayı keser. Çünkü hasta, mesanesi dolduğunda zil veya alarm çalmadan önce işemeyi öğrenir. Alarm tedavilerinin bu etkinliği serebral korteksteki inhibitör merkezlerin maturasyonunu sağlayarak oluşturduğu düşünülmektedir (43, 114).

Etkin bir alarm tedavisinden bahsetmek için hastanın 14 ardışık gece kuru kalması gerekmektedir. En az 6-8 haftalık uygulama sonrası tedavinin etkinliğinden bahsedilebilir. Tedaviye yanıt alındığı takdirde tedaviye en az 3-6 ay devam edilmelidir. 4-6 aylık tedavi sonrası %65-75 başarı sağlanır (107, 115).

Tedavideki başarısızlık genelde ailelerin uyum çabasının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Çocukların %10 ile 30'u kendiliklerinden bu tedaviden vazgeçerler (117). Bu uygulama da instabil mesane, karmaşık aile yapısı, ailede aşırı anksiyete durumu, ebeveynlerin yada çocuğun yatağı ıslatma ile ilgili bilgi eksikliği başarısızlık nedeni olabilir. Ayrıca, ailelerin düşük eğitim seviyesi de kötü yanıtın bir nedenidir (116, 117).

Alarm tedavisi ile başarı sağlanan hastalarda relaps oranları relapsı tanımlamadaki farklılıklar nedeniyle % 4-55 gibi geniş bir aralık olarak bildirilmektedir (115). Relaps riski desmopressin tedavisi ile karşılaştırıldığında 10 kat daha azdır (107). Relaps sonrası tekrar alarm tedavisi başlandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farklı tip alarmların etkinlikleri arasında ise fark yoktur (107).

İlaç tedavisi

İlaç tedavisi, enürezis için gerçek tedaviden çok bir semptomatik tedavi sayılabilir. Buna rağmen gerek hekimler gerekse hastalar tarafından uygulama kolaylığı, kısa sürede olumlu değişikliklerin gözlenmesi nedeniyle en çok tercih edilen yöntemdir. Ancak tedavi kesildikten sonra relaps riski fazladır (118).

Tedavide bugüne dek kullanılmış ilaç grupları : antikolinerjikler, semptomimetikler, sedatifler, relaksanlar, antidiüretikler, antidepresanlar, amfetaminlerdir. Desmopressin (1-deamino8-D-argininvasopressin: DDAVP) ve trisiklik antidepresanlar son yıllarda yapılan araştırmalarda en sık kullanılan ilaçlardır. Bunların dışındaki ilaçlar primer enürezis nokturna tedavisinde önerilmemektedir (43).

Trisiklik antidepresanlar

Bu grupta en sık kullanılan ilaç imipramindir (119). Diğer trisiklik antidepresanlar amitriptilin, viloksazin, nortriptilin, klomipramin ve dezipramindir. İlk kez 1960 da Mc Clean tarafından kullanılarak etkisi gösterilmiş bir ilaçtır. Sonraki, çalışmalarla da etkinliği desteklenmiştir. Etkinliklerinin %40-70 olduğu bildirilmektedir (120, 121). Relapsı önlemek için tedaviye en az 3-6 ay devam edilmelidir (122).

Bu ilaçların, NE tedavisindeki farmakolojik etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemekle birlikte tedavideki yeri 2 fizyolojik nedenle açıklanabilir: birincisi direkt antikolinerjik etki ile mesane kontraktilesini azaltması, ikincisi ise uykunun son 1/3'lük bölümünde neden olduğu uyku derinliğindeki azalmadır (123).

İmipramin ve benzeri antidepresanların klinik olarak etkin oldukları gözlenmekle beraber, bu grup ilaçların tedavi dozunda bile ciddi, öldürücü kardiyak yan etkileri olması

nedeniyle tedavideki yeri kısıtlıdır. Sık görülen yan etkiler: bulanık görme, ağız kuruluğu, dizüri, idrar retansiyonu, baş dönmesi, iştah azalması, kilo kaybı, kabızlıktır (107).

Desmopressin

Primer enürezis nokturnalı çocuklarda arginin vazopressin (AVP) sekresyonunun diurnal ritminin olmadığı gösterilmiştir (89). Normal çocuklarda gece yarısı AVP düzeyi artarak pik yapmasına karşın enüretiklerde bu artış olmamaktadır (89). Gece parsiyel AVP eksikliğine bağlı olarak gelişen nokturnal poliüri ve bu fazla miktardaki idrarın atılımının uyuyan çocukta fonksiyonel mesane kapasitesini aşması sonucu enürezis olmaktadır (124, 125). Bu nedenle nokturnal poliürisi olan çocukların tedavi yanıtı daha iyidir.

Desmopressin ilk kez 1967 yılında Çekoslovak bilimler akademisinde Zaoral ve arkadaşları tarafından vasopressinin moleküler yapısında kimyasal modifikasyon yapılarak sentezlenmiştir (126). Bu iki modifikasyonla, antidiüretik etki yaklaşık 4 kat artarken, vasopressör etki hemen hemen kaybolmaktadır (126). Randomize kontrollü çalışmalar desmopressinin plasebo ile karşılaştırıldığında enürezis nokturnayı haftada 1,3 kat azalttığını göstermiştir (127).

Kontrollü olmayan uzun süreli çalışmalarda etkinliğinin %60-70 arasında olduğu gösterilmiştir (102). Yanıt alınan hastalarda gece idrar kaçırma sıklığı %50'den fazla azalmıştır (102). Desmopressin tedavisi kesildikten hemen sonra %80-100 arasında relaps görülebilir. Relaps hızını düşürmek için ilaç yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir (128). Tedavi kesildikten sonra uzun dönem başarı oranı plaseboyla karşılaştırıldığında daha iyi değildir (129). Desmopressin; tablet, melt ve nazal sprey şeklinde üretilmiştir. Sublingual uygulanan melt formu kolay kullanımı ve etkinliği nedeniyle son yıllarda daha sık tercih edilir hale gelmiştir (107). Ayrıca intranazal formu uzun yarı ömrü ve buna bağlı yan etki riskinin artması nedeniyle bir çok ülkede tercih edilmemektedir (130, 131).

Önerilen nazal sprey dozu 20-40 mikrogram dozlarında kullanılmakta idi. Ancak hastalar arası absorpsiyon farklılıkları ve doza bağlı hiponatremi şeklinde yan etkilerinin gözlenmesi nedeniyle nokturnal enürezisde kullanımı artık önerilmemektedir (132, 133). Tablet dozu 200-400 mikrogram, melt dozu ise 120-240 mikrogram (maksimum 360

mikrogram) arasındadır. Oral doz emilimin düşük olması nedeniyle nazal sprey dozundan 10 kat daha fazladır (134).

Yarı ömrü 1,5-3 saat, etki süresi ise 10-12 saattir. İlaç gece yatmadan yarım-bir saat önce alınır. İlaç alındıktan sonra ve 2 saat öncesinde sıvı alımı kısıtlanmalıdır. Aileler çocuğun sıvı alımının fazla olduğu gecelerde ilacı kullanmama konusunda uyarılmalıdır (106). 3 ayda bir tedaviye 1-3 hafta ara verilerek etkinlik kontrol edilmelidir. Eğer şikayetler başlarsa yeniden etkin doza geçilmelidir. Yan etkileri ve maliyeti en aza indirmek için en düşük etkin doz uygulanmalıdır. Uzun dönem kullanımda güvenilirliği gösterilmiştir (107).

İlacın en ciddi yan etkisi su intoksikasyonuna bağlı semptomatik hiponatremi ve hiponatreminin eşlik ettiği beyin ödemi ve konvülsiyondur (135, 136). Diğer yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, nazal uygulamalarında burun kanaması, nazal konjesyon ve rinittir. Nazal formda yarı ömrünün daha uzun olmasına bağlı olarak su intoksikasyon riski daha yüksektir (130, 131).

Desmopressine yanıtızlığın en sık nedeni gece azalmış mesane kapasitesidir (137, 138). Diğer önemli sebepler ise gece sıvı kısıtlamasına uyumsuzluk (139), gece artmış solut atılımı ve desmopresinin farmokodinamik etkisinin azalmasıdır (140,141). İlacın kesilmesinden sonra relaps oranının yüksek olmasından ötürü özellikle de dirençli olgularda alarm tedavisi ile kombine kullanımı önerilmektedir. Kombine kullanımın bu vakalarda tedavi başarısını arttırdığı gösterilmiştir. Tedaviye yanıtız vakalarda doz arttırılabilir, yine yanıt alınmazsa alternatif tedavi yöntemlerine geçilmelidir (107).

Antikolinerjik ilaçlar

Oksibutinin ve tolterodin gibi antikolinerjik ilaçlar detrüssör kasılmalarını inhibe ederek mesane kapasitesinin artmasına yol açar (141,142). Antikolinerjik ilaçlar gece üretilen idrar miktarında artış olmadığı halde mesane kapasitesinde azalma saptanan monosemptomatik nokturnal enürezisli olgularda etkili olabilir (85). İlaç etkinliği ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Etkinlikleri %10-50 arasında değişmektedir (143). Antikolinerjik ilaçlar genelde iyi tolere edilir. Ancak ağız kuruluğu, baş dönmesi, kabızlık,

yüzde kızarıklık, sıcak intoleransı gibi yan etkiler de görülebilir. Ayrıca işeme sonrası rezidüel hacmin artmasına yol açabilir ve mesanenin tam boşalmasını engelleyebilir (107).

Diğer tedavi seçenekleri

Bu grupta yer alan diklofenak ve indometazin ADH'nın etkisini artırır ve diürezi azaltırlar (129). Özellikle idrar sodyum atılımını azaltıcı etkileri vardır. Ayrıca mesane kapasitesini artırıcı ve detrüsr tonusunu azaltıcı etkileri olduğu belirtilmektedir. Ancak çocuklarda etkinlikleri konusunda yeterli kontrollü çalışma yoktur ve henüz rutin tedavide kullanılmamaktadırlar (129).

Reboksetin bir noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Reboksetinin farmakolojik etkisi imipramin ile benzer olmakla beraber, belirgin kardiyovasküler toksisitesinin olmaması en önemli avantajıdır (108). Bir çalışmada, reboksetin tedavisi alan 22 enüretik çocuğun % 32'sinde kuruluk sağlanabilmiştir. Özellikle diğer tedavilere dirençli enüretiklerde desmopressin ile kombine reboksetin tedavisi ile kuru gecelerde %27'lik bir artış saptanmıştır. Rutin kullanımı ve etkinliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (108).

Akupunktur, davranış terapisi, hipnoz gibi tedavi seçeneklerinin kullanımı ile ilgili sağlam veriler olmadığından çocuklarda tercih edilmemektedirler (102).

Kombinasyon tedavileri

Enüresis nokturna tedavisinde kombinasyon tedavilerinin etkinliği, çocuğun ihtiyacına göre değişkenlik göstermektedir (144). İkili tedavi tekli tedaviye göre daha etkin olabildiği gibi, etkinlik ilaçlardan birinden de kaynaklanabilmektedir. Kaneko ve ark.'nın bir çalışmasında trisiklik bir ilaçla (imipramin veya amitriptilin) antikolinergik bir ilacın (oksibutinin veya propiverin) kombine tedavisinde %91 başarı elde edilmiştir (134). Diğer kombinasyon tedavilerinde ise bu denli büyük bir başarı bildirilmemektedir. Literatürde çalışılan tedavilere örnekler Tablo-1'de gösterilmiştir (143, 145-147).

Tablo1: Nokturnal enürezisin kombinasyon tedavileri

Tedavi	Hasta sayısı	Etkinlik
Desmopresin ve oksibutinin (51)	48	+

Alarm ve imipramin (52)	22	+/-
Alarm ve desmopressin (53)	28	+
Alarm ve desmopresin (54)	93	+/-

2.D. 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ve otonom sinir sistemi aktivitesi

Kan basıncı regülasyonunda etkili olan faktörlerden biri de otonom sinir sistemi aktivitesidir (149-151,154). AKBM ile gün içinde, uyku ve uyanıklık dönemlerinde kan basıncında meydana gelen değişiklikleri gösterilebilir. Ayrıca kan basıncındaki büyük değişikliklerin varlığını saptayarak hedef organ hasarı arasındaki ilişki incelenebilir (149, 150).

Nokturnal enürezisli hastalarda 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu ve hormonal sirkadiyen ritim arasındaki ilişkiyi değerlendirilen çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile otonom sinir sistemi aktivitesi arasında ilişki kurulmamıştır (11, 12).

Bu çalışma ile enüretik hastaların AKBM yapılarak otonom sinir sistemi aktivitesini değerlendirmeyi hedefledik.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi

Kasım 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları çocuk nefroloji polikliniğine gece idrar kaçırma yakınması ile başvuran hastalar çalışmaya alındı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanan çalışmaya dahil edilen tüm hastalar aynı hekim tarafından değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uygun olan hastalara detaylı onam formu verilerek çalışma hakkında bilgilendirildi, kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 28 enüretik çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya;

1. 5 yaş ve üzeri,
2. Gün içinde idrar kaçırması olmayan,
3. Ayda 2 veya daha fazla gece idrar kaçıran çocuklar dahil edilmiştir.

Çalışmaya;

1. Ebeveyn rızası olmayan
2. 5 yaş altı
3. Gündüz istemsiz idrar kaçıran
4. İdrar yolu enfeksiyonu,
5. Diabetes mellitus ve diabetes insipitus,
6. Kabızlık,
7. Nörojenik mesanesi olan
8. Üretral obstrüksiyon saptanan
9. Sekonder enürezise neden olabilecek medikal tedavi alan (SSRI, valproik asit, klozapin)
10. Psikojenik stres saptanan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma planı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan detaylı öykü alındıktan sonra hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar kuru kalma periyodu, işeme sıklığı, idrar tutma, idrar yaparken yanma, ani idrara sıkışma, idrar kaçırma, idrar yolu enfeksiyonu, beslenme öyküsü, okul çıkışından yatıncaya kadar alınan sıvı miktarı ve zamanı, günlük sıvı alımı, davranış bozukluğu, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, tuvalet eğitimi, ailede enürezis hikayesi, adenoid vejetasyon, uyku derinliği, dışkılama paterni (kabızlık, enkoprezis), parazitoz ve daha önce denenene tedavi varlığı açısından sorgulandı (Tablo 2).

- Kuru kalma periyodu
- İşemenin sıklığı
- İşeme ile ilgili gün içinde semptom olup olmadığı (idrar tutma, idrar yaparken yanma, ani idrara sıkışma, idrar kaçıрма)
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Beslenme öyküsü, okul çıkışından yatıncaya kadar alınan sıvı miktarı ve zamanı
- Günlük sıvı alımı
- Gündüz ve gece sıvı alımında farklılık
- Haftada kaç gece yatağını ıslatır?
- Bir gecede kaç kez idrar kaçıır?
- Çocuğun davranış bozukluğu (içe kapanıklık, kendi kendine zarar verme, kekemelik, parmak emme, tırnak yeme, kardeş kıskançlığı) (36)
- Dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü (148)
- Tuvalet eğitimine nasıl ve ne zaman başlandığı
- Ailede enürezis hikayesi
- Adenoid vejetasyon (Ağızdan nefes alma, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme, gece horlama)
- Uykudan uyanma güçlüğü
- Dışkılama paterni (kabızlık, iç çamaşırında kaka bulaşı, kaka kaçıрма)
- Parazit varlığı (popoda kaşıntı, ağızdan salya gelme, kabus görme, kakada solucan)

Tablo 2: Enüretik çocukta öyküde sorgulanması gereken özellikler.

100 grama hassas tartularla kilo, duvara dayalı olarak ayakta boy ölçümü, uygun boy manşonlarla sağ ve sol kol kan basıncı ölçümü yapıldıktan sonra sistemik muayeneleri yapılan hastaların alt ekstremitte refleksleri, kas gücü, anal sfinkter tonusu, sırt ve gluteal bölgede lipom, dermal sinüs, kıllanma, glob vezikale varlığı ayrıntılı olarak değerlendirildi. Öykü ve sistem muayeneleri tamamlandıktan sonra klinik tabloya eşlik edebilecek organik nedenleri ayırt etmek üzere laboratuvar tetkikleri istendi. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyonları (üre, kreatinin, ürik asit), serum elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum, kalsiyum), serum osmolalitesi, tiroid fonksiyon testleri, idrar dansitesi, idrar osmolalitesi, 24 saatlik idrar kreatinin klirensi, kalsiyum, protein atılımı, fraksiyone sodyum ekskresyonu ve idrar kültürü değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar değerlendirmeler yapıldığı sırada hastalardan 2 günlük izlemimiz süresince işeme günlüğü tutmaları ve işeme günlüğüne uyuma-uyanma zamanları, uyanıp işemeye gidip gitmedikleri, gece idrar kaçırıp kaçırmadıklarını, defekasyon sıklığını kaydetmeleri istendi. Ayrıca hastalarımızdan ilk gün 24 saatlik sıvı tüketimini ve çıkardıkları idrar miktarlarını gündüz ve gece periyodu olarak belirlediğimiz zaman dilimleri için (06:00-22:00 gündüz periyodu, 22:00-06:00 gece periyodu) ayrı ayrı kayıt etmeleri istendi. İzlemimizin 2. gününde ise hastalara 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu yapıldı.

Tam kan sayımı, kan örnekleri K₃EDTA ile antikoagüle edildikten sonra, Abbott Cell-Dyne® 3700 (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) cihazı kullanılarak yapıldı. Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri biyokimya laboratuvarında Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) cihazında çalışıldı. Ürik asit düzeyleri ürikaz, serum ve idrar kreatinin düzeyleri kinetik alkalın pikrat, glukoz düzeyleri heksokinaz, serum ve idrar kalsiyum düzeyleri arsenezo III metoduyla kolorimetrik olarak çalışıldı. Serum ve idrar sodyum, potasyum düzeylerinin çalışılmasında ise iyon-selektif elektrod (indirekt) ölçümü kullanıldı. İdrar kültür örnekleri %5 koyun kanlı çikolatamsı ve EMB(eozin metilen blue) agarlarına ekildi. Üriner sistem anatomisini değerlendirmek üzere üriner sistem ultrasonografisi yapıldı. Spina bifida occulta açısından lumbosakral grafileri çekildi.

Tüm bu değerlendirmeler sonucunda patolojik bir belirti ve bulgusu olmayan hastalara 24 saatlik ayaktan kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Hastaların kan basıncı ölçümleri gündüz (06:00-22:00 saatleri arasında) 30 dakika arayla, gece ise (22:00-06:00 saatleri

arasında) 60 dakika arayla ölçülecek şekilde ayarlandı. İşlem için osilometrik tipte Spacelabs ABPM (Model no: 90207-30) cihazı kullanıldı. Cihaz uygulanırken hastaların baskın olarak kullandıkları kolları aktivitelerinde kısıtlılık oluşturabileceğinden tercih edilmedi. Baskın olarak kullanmadıkları kollarına kolun 2/3'ünü kaplayacak genişlikte manşonlar takıldı. Hastalara günlük aktivitelerine aynen devam etmeleri, sadece ölçüm sırasında cihazın takılı olduğu kollarını kullanmamaları konusunda eğitim verildi. Ayrıca bu süre zarfında yedikleri yiyecekleri, içtikleri sıvı miktarlarını ve bu sıvıların ne olduğunu, değişen fizik aktivitelerini saat belirterek kaydetmeleri istendi. 24 saat sonrasında hastaların nabız ve kan basıncı ölçümleri bilgisayar programına aktarıldı. 24 saat boyunca en az %75'lik başarı ile ölçüm alınan hastaların kayıtları geçerli sayıldı. Sistolik, diyastolik, ortalama arter kan basıncı persentillerinin normalleri Soergel ve arkadaşları tarafından yayınlanan verilere göre değerlendirildi (188). Ayrıca verilerin değerlendirilmesinde standart deviasyon skorları (SDS) kullanılarak hazırlanmış LMS (L; çarpıklık ölçütü, M; ortalama değer, S değişim katsayısı) metodu da kullanıldı (189). LMS metodu Gaussian dağılımı kullanılarak 24 saatlik ortalama kan basıncı değerlerinin boy, yaş ve cinsiyete göre belirlenen katsayılarla yeniden hesaplanması sonucunda elde edilmiştir. Bu metoda göre $SDS > 1,64$ (> 95 . persentil) değerler hipertansiyon olarak kabul edilmiştir (189).

Hastaların gündüz, gece ve 24 saatlik periyot olmak üzere üç farklı dönemde elde edilen kan basıncı yükleri için %20 ve üzeri değerler hipertansiyon olarak değerlendirilmiştir (150).

Bunların dışında hastalar dipper, non-dipper olarak tanımlanmıştır. Bu değerlendirme şekli ise Pickering ve arkadaşları tarafından önerilmektedir (151). Hiçbir sağlık sorunu olmayan çocukların uyku sırasında kan basıncı fizyolojik olarak %10-20 kadar düştüğü gösterilmiş (152) ve en az %10'luk düşme gösteren hastalar "dipper", fizyolojik olarak bu düşüşü göstermeyen hastalar ise "non-dipper" olarak tanımlanmıştır (151, 153, 154).

Daha önce herhangi bir nedenle ABPM takılmış ve herhangi bir patoloji saptanmamış olan 27 sağlıklı çocuk (13 kız, 14 erkek) kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Bu çocukların dosyaları retrospektif olarak incelenerek elde edilen sonuçlar hasta grubunun sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

İstatiksel analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (minimum - maksimum) şeklinde ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada Student-t testi ve ki-kare testi kullanıldı. p değerinin <0,05 olması istatiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Nonparametrik olan veriler “ Mann Whitney U” testi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizleri “Pearson korelasyon analizi” kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya primer enürezis nokturnalı 28 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 9'u (%32,1) kız, 19'u (%67,9) erkek ve yaş ortalamaları $7,9 \pm 2,2$ yıl idi. Hastalarımızın gece idrar kaçırma sıklıkları ortalama $3,6 \pm 2,82$ gece/hafta olarak saptandı. Enürezis şikayetlerine eşlik eden semptom ve bulgular Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Eşlik eden semptom ve bulgular

	Hasta sayısı (%)
Aile öyküsü	19 (%69,8)
Ani veya acil idrara çıkma ihtiyacı	5 (%17,8)
İdrar tutma manevraları	3 (%10,7)
Gece horlama	4 (%14,2)
Derin uyku	13 (%46,4)
Davranış ya da psikolojik problem	2 (%7,1)
Gecede kaçırdığı idrar sayısı (ortalama)	$1,28 \pm 1,39$ kez/gece
Haftalık idrar kaçırma sıklığı (ortalama)	$3,6 \pm 2,82$ gece/hafta

Hastalarımızın 2 günlük işeme günlükleri incelendiğinde; 28 hastanın 24 saatlik aldıkları sıvı miktarı ortalama 1060 ± 128 cc/gün ve 26'sının 24 saatlik çıkarttıkları idrar miktarları ortalama 940 ± 102 cc/gün olarak belirlendi. 2 hasta idrar topladıkları gece idrar kaçırdığından hesaplamaya dahil edilmemiştir.

Hastaların fizik muayene bulguları tamamen normaldi ve laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı (Tablo-4). 24 saatlik idrar örneklerinin ortalaması 26 hastanın değerleri

esas alınarak değerlendirildi; 2 hastamız idrar örneği topladığı gece yataklarına idrar kaçırmış olduğundan değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 4: Enüretik çocukların laboratuvar değerlendirme sonuçları

Parametreler	Ortalama±SD	Normal aralık
Açlık kan şekeri (mg/dl)	85,2±7,4	60-100
BUN (mg/dl)	11,2±2,23	6-21
Kreatinin (mg/dl)	0,53±0,04	0,3-1
Ürik asit (mg/dl)	2,61±0,61	2-6,1
Sodyum (mmol/L)	137,7±2,03	132-145
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,35	3,5-5,2
Kalsiyum (mg/dl)	9,7±0,34	8,8-10,8
Hemoglobin (gr/dl)	12,9±1,04	12-15
sT4 (ng/ml)	1,26±0,19	0,8-1,76
TSH (uIU/ml)	1,96±0,83	0,35-4,94
Serum osmalitesi (mosm/kg)	288±12,4	275-295
İdrar osmolalitesi (mosm/kg)	786±167,3	300-900
24 saatlik idrar glomeruler filtrasyon hızı (ml/1,73 m ² /dak)	114,5±31,6	100±25
Fraksiyone sodyum atılımı (%)	0,51±0,23	0,63±0,21
24 saatlik idrar protein atılımı (mg/m ² /saat)	1,54±1,19	< 4

SD: standart deviasyon

Radyolojik değerlendirmelerinde; çekilen lumbosakral grafilerinde spina bifida occulta, üriner sistem ultrasonografilerinde de üriner sistem anatomisi açısından patoloji saptanmadı.

27 sağlıklı çocuk ve 28 enüretik hasta karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, sosyoekonomik durum açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (Tablo-5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	H a s t a g r u b u (ortalama±SD)	K o n t r o l grubu(ortalama±SD)
Yaş (yıl)	7,9±2,2	8,77±2,65
Cinsiyet (kız/erkek)	9/19	13/14
Boy (cm)	128±10,3	126±13,6
Kilo (kg)	28,1±8,7	29,5 ±9,7
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	16,77±2,65	17,94±2,62

SD:Standart deviasyon

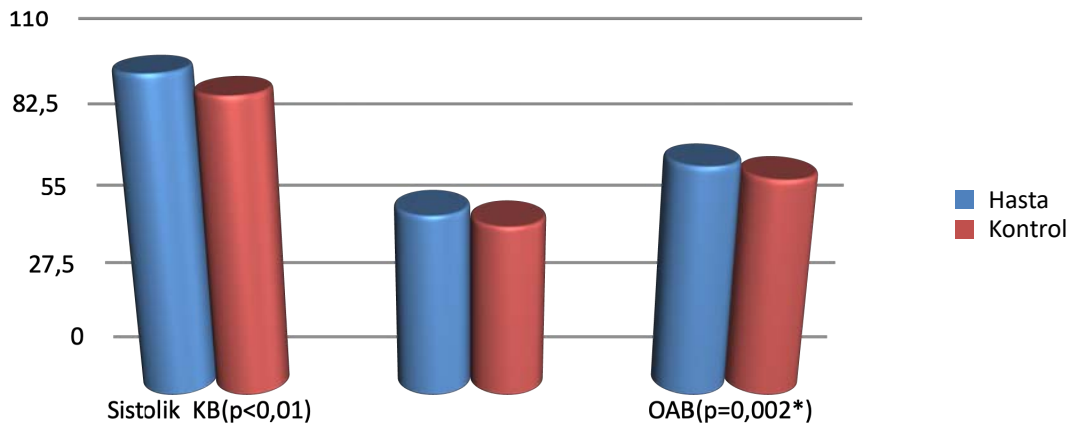
24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu sonucunda geçerli ölçüm oranı kontrol grubunda %88, hasta grubunda ise % 90 olarak hesaplandı ($p>0,05$). Elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı bulguları 24 saatlik, gündüz (06:00-20:00) ve gece (24:00-06:00) periyotları olarak Tablo-6'da özetlenmiştir. Gruplar arasında 24 saatlik periyotta ve gündüz periyodunda ölçülen diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir fark saptanmazken; her iki periyotta sistolik kan basınçları hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Gece yapılan ölçümlerde ise sistolik, diyastolik, ortalama arteriyal kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$), (şekil 2).

Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarının sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri

	24 saatlik kan basıncı		Gündüz kan basıncı		Gece kan basıncı	
	Sistolik	Diyastolik	Sistolik	Diyastolik	Sistolik	Diyastolik

MmHg						
Hasta grubu	108,3±7,02	65,7±4,94	111,1±7,64	69,1±5,5	102,7±6,9	59,6±5,4
Kontrol grubu	103±6,13	64±3,7	106,4±7,53	68,4±4,8	96,2±5,7	56,1±4,0
P değeri	0,005	0,15	0,025	0,6	<0,001	0,008
SDS	0,26±0,95			-0,5±0,89	0,86±0,81	0,81±0,93
Hasta grubu	-0,61±0,82	-0,11±0,87	-0,09±0,97	-0,61±0,76	-0,19±0,78	0,07±0,69
Kontrol grubu	0,001	-0,42±0,67	-0,79±1,02	0,63	<0,001	0,002
P değeri		0,14	0,012			

Şekil 2: Gece periyodunda çalışma ve kontrol gruplarının sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının karşılaştırılması



KB: kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel kan basıncı

Kan basıncı yükleri değerlendirildiğinde gündüz periyodunda; SKBY ve DKBY’nde iki grupta da %20’den yüksek olan vaka yoktu. Gece periyodunda ise SKBY değeri hasta grubunda 4 (%14,2) hastanın %20’den yüksekken kontrol grubunda %20’den büyük olan yoktu ($p<0,01$). Gece periyodunda DKBY değerinin %20’den yüksek olduğu 7 (%25) hasta, kontrol grubunda ise sadece 1 (%3,7) vaka vardı ($p<0,01$), (Tablo-7).

Tablo-7: Gece kan basıncı yükleri

Gece kan basıncı yükü	Hasta (>%20)	Kontrol (>%20)	P değeri
SKBY	4	0	<0.01
DKBY	7	1	<0.01

SKBY: Sistolik kan basıncı yükü, DKBY: Diyastolik kan basıncı yükü

Kan basıncı persentillerini esas alarak yaptığımız değerlendirmede ise gündüz periyodunda hem hasta hem de kontrol grubumuzda 95. persentil ve üzerinde olan vaka yoktu. Ancak gece sistolik kan basıncı 95. persentilin üzerinde olan 4 (%14,2) hasta, diyastolik kan basıncı değerleri 95. persentilin üzerinde olan 5 (%17,8) hasta varken; kontrol grubunda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı 95. persentilin üzerinde olan vaka yoktu. Gece periyodundaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$), (Tablo-8).

Tablo-8: Persentil eğrilerine göre gece kan basıncı ölçümlerinin değerlendirmesi

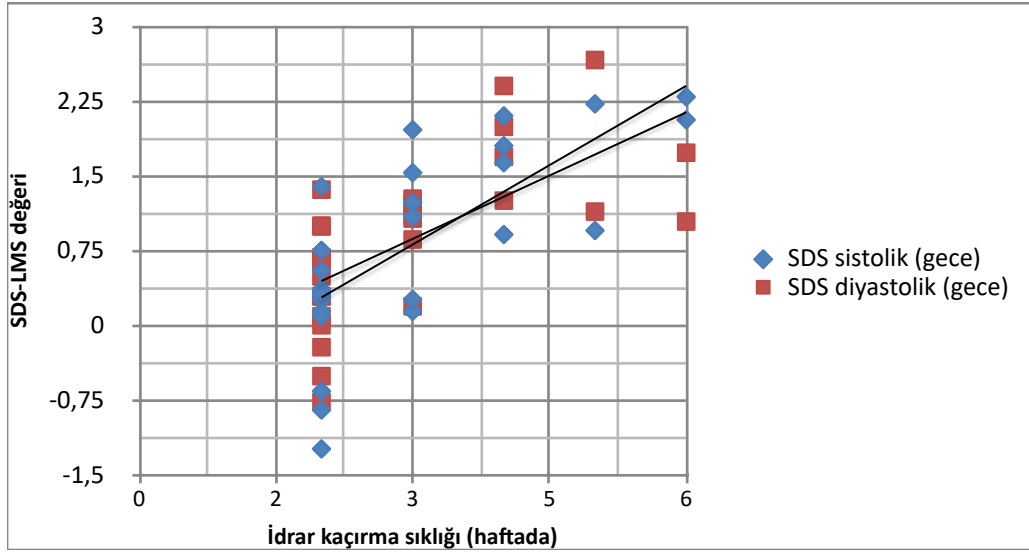
KAN BASINCI	Hasta (>95. Persentil)	Kontrol (>95.Persentil)	P değeri
SKB	4	0	<0.05
DKB	5	0	<0.05

SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı

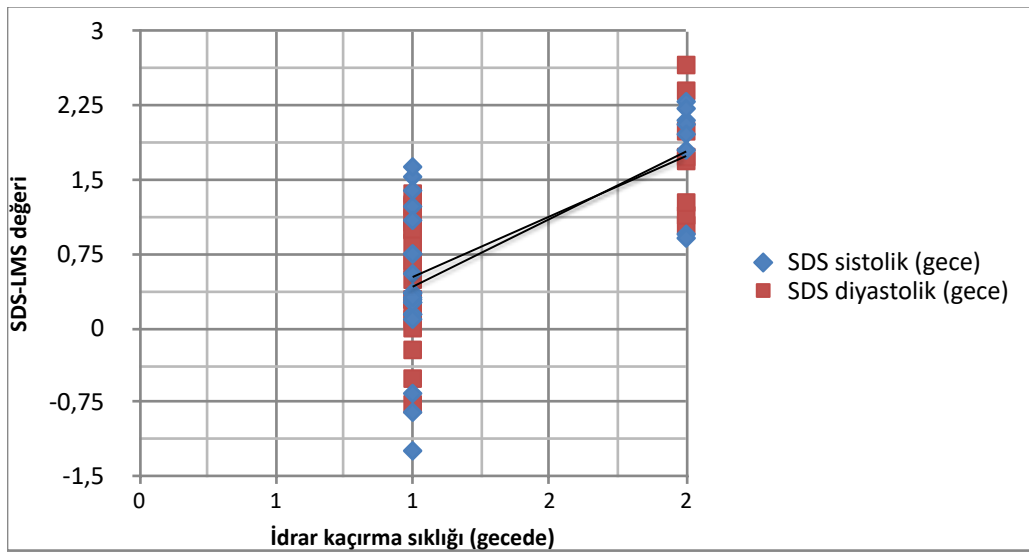
Sistolik kan basıncı ölçümünde hasta grubundan 20 (%71,4), kontrol grubundan ise 11 (%40,7) vakanın gece ölçümlerinde beklenen fizyolojik düşüşün olmadığı (non-dipper), ($p=0,18$); diyastolik kan basınçları değerlendirildiğinde ise hasta grubundan 19 (%67,8), kontrol grubundan ise 4 (%14,8) vakanın non-dipper olduğu görüldü ($p=0,037$).

SDS değerlendirmesi ile gece kan basıncının yüksekliği saptanan hastaların öykülerinden haftalık idrar kaçırma (gün/hafta) ($r=0,72$, $p<0,01$) (Şekil 3a) ve gece idrar kaçırma sıklığının da (sayı/gece) ($r=0,69$, $p<0,01$) daha fazla olduğu görüldü (Şekil 3b).

Şekil 3a: Haftalık idrar kaçırma sıklığı ve SDS-LMS değeri arası ilişki grafiği



Şekil 3b: Gece idrar kaçırma sıklığı ve SDS-LMS değeri arası ilişki grafiği



Kalp atım hızları açısından iki grup karşılaştırıldığında fark saptanmazken; kalp atım hızları SDS'ye göre değerlendirildiğinde gündüz kalp atım hızlarının sağlıklı grupta hasta grubuna göre daha yüksek olduğu (Tablo-9) görülmüştür ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 9: Gruplar arası kalp atım hızlarının SDS değerine göre karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
24 saatlik nabız SDS (median)	-0,80±1,22 (-0,67)	0,11±1,19 (-0,01)	0,008
Gece nabız SDS (median)	-0,09±1,12 (-0,03)	0,33±1,29 (0,32)	0,21
Gündüz nabız SDS (median)	-1,0±1,1 (-0,88)	0,004±1,13 (-0,12)	0,002

5. TARTIŞMA

Binlerce yıldan beri bilinen ve oldukça yaygın bir çocukluk çağı sorunu olan enürezisin etiyolojisi, patolojisi ve tedavisi halen tartışmalıdır. Etiyoloji ve etiyopatogeneizde gelişimsel sorunlar, psikososyal ve çevresel faktörler, uyku ve uyanıklık sistemine ait bozukluklar, endokrinolojik, nörolojik ve üriner sistem patolojileri gibi birçok faktörün rol aldığı bildirilmektedir (43, 56-59,155).

Etiyopatogeneizde üzerinde en çok durulan konulardan biri nokturnal poliüri diğeri ise nokturnal mesane kapasitesinde azalmadır. Nokturnal poliüri; gece idrar üretimi ile ilgili hormonal sistemin sirkadiyan ritmindeki bozulma, gece fazla sıvı alımı ve artmış solüt yükünün gece idrarla atılmaya çalışılması ile açıklanmaktadır (8, 138). Nokturnal mesane kapasitesinde ki azalma ise primer bir neden mi, yoksa gece artan idrar miktarına sekonder göreceli bir kapasite azlığı mı fikri hala tartışma konusudur (91, 156). Ancak neden-sonuç ilişkisi ile birbirlerine bağlı olduğu düşünülen bu farklı durumların gelişimsel gecikmeden ve/veya mesane aktivitesini kontrol eden otonom sinir sistemi immatürasyonundan kaynaklı olabileceğini savunan görüşler de mevcuttur (157-159). Özellikle yaşla korele spontan düzelme ihtimalinin %14-16 gibi bir oranda olması da bu görüşleri farklı açıdan desteklemektedir (160). Gelişimsel gecikme ile ilgili olarak ilk kez Popov tarafından “vejetatif infantilizm” diye bir teori tariflenmiştir (161). Ve bu teori gelişim basamaklarını ilgilendiren birçok klinik patolojiyi açıklamakta temel oluşturmuştur. Bunlardan biri de;

sempatik ve parasempatik sinir sistemi maturasyonunun farklı zamanlarda ve de yaşlılarına göre daha geç oluşmasının önemli bir klinik yansıması olabileceği düşünülen enürezis nokturnadır. Çünkü bu görüş açısı ile bakıldığında miksiyon siklusunun kontrolü sempatik, parasempatik ve kolinerjik sistem arasındaki dengenin yaşla beraber tam olarak oluşmasıyla mümkün olmaktadır.

Literatürde enüretik hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonunun varlığını gösteren farklı metodlar kullanılarak yapılmış bazı araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda; genel olarak otonom sinir sistemi aktivitesinin değerlendirilebileceği en kolay ve güvenilir sonuçlar veren 24 saatlik Holter elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu tercih edilmiştir (162-164). Bu metodla yapılan çalışmalarda enüretik hastalarda parasempatik hiperaktivite saptanmış olup buna sekonder gece boyunca kalp atım hızı kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür (162-164). Nokturnal enürezisin ise, otonom disfonksiyonun farklı bir klinik ifade şekli olarak gece boyunca mesane kontraksiyonlarında meydana gelen artışın bir yansıması olarak ortaya çıktığı ifade edilmiştir (162-164). Oysa DüNDARÖZ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi saptanmış ve bu durum sempatik sinir sistemi aktivitesinin baskın olduğu otonom sinir sistemi disfonksiyonu olarak değerlendirilmiştir (165). Hatta ortaya çıkan sonuç bazı hastaların neden antikolinerjik tedaviye yanıt vermediğini açıklayabileceğinden çalışma farklı açıdan desteklendirilmiştir (166, 167). Ancak bunu söyleyebilmek için böyle bir çalışmanın antikolinerjik tedaviye yanıtı olmayan hastalarda yapılması ile daha anlamlı olabilirdi. Otonom sinir sistemi aktivitesi ışığa pupil refleks yanıtı ile değerlendirildiğinde enüretik hastalarda parasempatik hipoaktivitenin olduğundan bahsedilmiştir (168-170).

Bizim çalışmamızda ise enüretik hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu yapılmıştır. Sonuç olarak hasta grubumuzda gece kan basıncı (SKB, DKB, OAB) değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek seyrettiğini, ayrıca hasta grupta gece kan basıncı değerlerinde beklenen düşüşün olmadığını (non-dipper) gördük. Hasta grubu içinde yaptığımız değerlendirme sonucunda ise gece kan basıncı yüksekliği ile bir gecede kaçırılan idrar sayısı ve bir hafta boyunca ıslak kalınan gece sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptadık. Hasta grubumuzda saptadığımız kan basıncı yüksekliği sempatik hiperaktivitenin yansıması

olarak yorumlanabilir. Ancak bu sonuç ile işemenin fizyolojisi arasında tam bir zıtlık mevcuttur. O halde bu durum ancak renal kan akımında ve de renal kan basıncında meydana gelen değişikliğin idrar üretiminden sorumlu hormonal sirkadiyen ritim üzerindeki etkisi ile açıklanabilir. Bu da enürezisin etiyopatogenezinden sorumlu olduğu düşünülen faktörlerin hem birbirleri ile olan bağlantısının hem de bir arada olmasının farklı bir ispatı olarak yorumlanabilir.

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucunda jukstaglomeruler aparattaki $\beta 1$ reseptörleri uyarılarak renin salınımına neden olur bu da kan basıncında artış ile sonuçlanır. Artan kan basıncı glomerüler filtrasyon basıncını arttırarak idrar oluşumuna neden olur (171). Bazı çalışmalarda nokturnal poliürinin glomeruler filtrasyonun sirkadiyen ritminde bozulmaya sekonder olarak ortaya çıktığı savunulmaktadır (172, 173).

Ayrıca artmış kan basıncı atriyal duvar gerilimine yol açarak atriyal natriüretik peptid(ANP) salınımına neden olur. ANP ise glomerüllerde afferent arterioler direnci azaltır, efferent arterioler direnci ise artırır. Böylece glomerüler kapiller hidrostatik basınç artar. Buna bağlı olarak filtrasyon fraksiyonu ve glomerüler filtrasyon hızı artar (174-176). Glomeruler filtrasyonda artışa bağlı geriye dönüşümlü olarak renin sekresyon hızı, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron seviyesi azalır (175, 177, 178). Ayrıca hipotalamustan ADH hormonunun salgılanmasının engellenmesi, beyin sapında medulla bölgesindeki merkezlere etki ederek kan basıncını azaltıcı (kalp hızının azalması ve damar genişlemesi gibi) sinirsel reflekslerin devreye sokulmasına neden olur (179). Biz de hastalarımızda bunu yansıtabilecek şekilde kalp atım hızını kontrol grubuna göre daha düşük saptadık. Sempatik hiperaktivite ile çelişkili gibi gözükse de bu sonuç artmış ANP'nin farklı bir göstergesi olabilir.

ANP'in bu fizyolojik etkilerine bakıldığında enürezisin etiyopatogenezinde rol alabilecek bir faktör olarak düşünülen ve bunu göstermek üzere tasarlanmış bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan bazılarında ANP'nin diürenal salınımı açısından herhangi bir fark bulunamamıştır (180). Bazılarında ise gece ANP piki saptanmış ancak eş zamanlı vazopressin düzeyleri de değerlendirildiğinde bunun vazopressin salınımındaki diürenal ritim bozukluğuna yanıt olarak ortaya çıktığı şeklinde yorumlanmıştır (181).

Başlangıçta da bahsettiğimiz gibi nokturnal poliüri patogeneizde oldukça önemli bir faktördür ve bu sonuçtan sıklıkla vazopressinin bozulmuş diürenal ritmi sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarla bunun kliniğe enürezis dışında ve/veya ilintili olarak ortaya

çıkartabileceği semptom ve bulgular değerlendirilmeye çalışılmıştır. Normal koşullarda, nokturnal vazopressin salgısı gündüze göre yüksektir. Bu durum, geceleri %50 daha az idrar çıkışına neden olur (182).

Norgaard ve arkadaşları ise vazopressin salgısının enüretik hastalarda gece azaldığını göstermişlerdir (89). Yapılan başka bir çalışmada ise; kontrol grubu ile enüretik hastalar arasında vazopressinin diürenal ritmi arasında fark bulunmazken enüretik hastalarda vazopressin salgısının plazma osmolaritesini regüle etmek için daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. Bu artış reseptör düzeyinde vazopressine karşı bir direnç olabileceğini düşündürmüştür (183). Bazı çalışmalarda ise vazopressin sekresyonunun mesane distansiyonuna yanıt olarak arttığı ve mesanenin boşalmasıyla azaldığı gösterilmiştir (50, 116, 184). Aslında bu düşük nokturnal vazopressin seviyesi, nokturnal enürezisin sebebi olmaktan çok bir sonucudur (184).

Vazopressinin gece daha düşük olduğu saptanan bazı çalışmalarda ise eş zamanlı idrar sodyum atılımının varlığı da başka faktörlerin bir araya gelmesinin patogeneizde etkili olduğunu düşündürmektedir (185). Bu durumda idrar üretiminden sorumlu bir başka sistem olan renin anjiyotensin aldosteron sisteminin(RAAS) sodyum atılımına yol açarak nokturnal poliüriye neden olduğu ve patogeneizde etkili olabileceği düşünülmüş ve bazı çalışmalar tasarlanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında kontrol grupları ile hastalar arasında hem anjiyotensin II, aldosteron ve renin düzeyleri hem de bunun bir yansıması olarak idrar sodyum atılımı arasında normal ritme göre herhangi bir fark saptanmamıştır (92). Buna karşın Kamperis K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada poliürik hastalarda atriyal natriüretik peptid, anjiyotensin II, aldosteron ve renin düzeyleri farklı bulunmuştur (186).

Otonom sinir sistemi ve hormonal ritim arasında ilişki olabileceğini düşünerek yaptığımız bu çalışmada hormonal değerlendirme yapamamış olmamız ve hastaların uyum problemi sonucunda poliüri olup olmadığını gösterememiz çalışmamızın kısıtlı yanlarından biridir.

Ritting S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; enüretik hastalarda RAAS aktivitesindeki sirkadiyen ritim arteriyel kan basıncı değişikliği ve idrar üretimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (11). Kontrol grubunda uyku sırasında serum aldosteron ve plazma anjiyotensin II düzeyinde artış ile birlikte, idrar üretimi, sodyum ve potasyum atılımı arasında anlamlı bir gece gündüz farkı saptanmıştır. Ancak hasta grubunda bu gözlenmemiş ve bu

durum bozulmuş hormonal sirkadiyen ritme bağlanmıştır. Kontrol grubunda ortalama kan basıncı ölçümleri değerlendirildiğinde belirgin bir sirkadiyen ritim olduğu ve kan basıncı değerlerinde gece fizyolojik olarak olması beklenen düşüşün gerçekleştiği gösterilmiştir. Kan basıncında meydana gelen bu düşüş kontrol grubunda ve non-poliürik hastalarda poliürik hastalara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Tüm gruplarda plazma kortizol düzeyinin ve kalp hızının normal sirkadiyen ritim gösterdiği görülmüştür (11).

Enüretik hastalarda 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonunu değerlendiren başka bir çalışmada ise nokturnal poliürik hastalarda poliürik olmayanlara göre gece ortalama arteriyal kan basıncının anlamlı olarak yüksek seyrettiği gösterilmiş olup kan basıncında meydana gelen değişikliğin ve bunu etkileyecek faktörlerin patogeneze etkili olacağı düşünülmüştür (10). Noktürisi olan erişkin kadınlarda yapılan bir değerlendirmede ise gece kan basıncının yüksek seyrettiği saptanmış olup baroregulator sistemlerin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (187).

Nokturnal enürezis etiyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda sıklıkla bozulmuş hormonal sirkadiyen ritimden, glomerüler filtrasyonda ki değişikliklerden, otonom sinir sistemi disfonksiyonundan bahsedilmiş ancak birbirleri ilişkilendirilmemiştir.

Etiyopatogeneze otonom sinir sistemi disfonksiyonunun rolünü belirlemek üzere yaptığımız bu çalışma ile hastalarımızda sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi olduğunu gördük. Sonuç olarak nokturnal enürezisin gece kan basıncında meydana gelen artışın ve bunun renal kan akımında, glomerüler filtrasyonda ve hormonal sirkadiyen ritim üzerinde meydana getirdiği değişikliklerin bir yansıması olarak ortaya çıktığı söylenebilir.

6. SONUÇLAR

Kasım 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları çocuk nefroloji polikliniğine gece idrar kaçırma yakınması ile başvuran hastalar arasında herhangi bir organik neden tespit edilmeyen 28 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

1. Çoğu erkek olan hastalarımızın %71,4'ünde monosemptomatik nokturnal enürezis saptandı.
2. 24 saatlik periyotta ve gündüz periyodunda ortalama sistolik kan basıncı değerleri istatistiksel olarak hasta grubunda yüksek iken ($p<0,05$); diyastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
3. Gece ölçülen ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

4. Gece ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı yükleri enürezisli çocuklarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$). Buna karşılık gündüz ölçümleri iki grup arasında anlamlı bir fark göstermedi.
5. Gece sistolik ve diyastolik kan basıncı 95. persentilin üzerinde olan hasta sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, enürezisli çocuklar arasında kan basıncı 95p ve üstünde olan çocuk sayısının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Ancak gündüz ölçümlerinde gruplar arasında bir fark saptanamadı.
6. 24 saatlik sistolik kan basıncı ölçümlerinde; hasta grubu ile kontrol grubu arasında non-dipper vaka sayıları açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Diyastolik kan basınçları değerlendirildiğinde ise; hasta grubunda non-dipper vaka sayısının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,04$).
7. Kontrol grubunda yer alan çocukların gündüz kalp atım hızlarının enüretik çocuklara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).
8. SDS değerlendirmesi ile gece kan basıncının yüksekliği saptanan hastaların haftalık idrar kaçırma (gün/hafta) ($r=0,72$, $p<0,01$) ve gece idrar kaçırma sıklığının da (sayı/gece) ($r=0,69$, $p<0,01$) daha fazla olduğu görüldü.

7.KAYNAKLAR

2. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2006; 176:314–324.

3. Robson WLM, Leung AKC. Secondary nocturnal enuresis. Clin Pediatr 2000; 39:379–385
4. Kaneko K, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y. Combined pharmacotherapy for nocturnal enuresis. Pediatric Nephrology 2001; 16: 662- 664.
5. Dalton R, Boris WN. Enuresis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th, Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 74-75.
6. Tekgul S. Enuresis nokturnaya urolojik bir bakış açısı. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19(1): 50-58.
7. Hjalmas K. Enuresis in children. Braz J Urol 2002;28:232-249.
8. Robson WLM, Leung AKC. Nocturnal enuresis. Adv Pediatr 2001; 48:409–438
9. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol 2004; 171:2545–2561.
10. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T et al. Enuresis-Background and treatment. Scand J Urol Nephrol 2000; 206 (Suppl 1):1-44.
11. Kruse A, Mahler B, Rittig S, Djurhuus JC. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. J Urol. 2009 Oct;182(4 Suppl):1954-60. Epub 2009 Aug 20.
12. Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB, Djurhuus JC. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. J Urol. 2006 Aug;176(2):774-80.
13. Artur C. Guyton and John E. Hall. Physiological Anatomy of the Bladder, Micturition. Human Physiology and Mechanisms of the Bladder, Micturation. Human Physiology and Mechanisms of Disease, 6 th ed, 1997; 264- 265.
14. Ruhston HG. Wetting and functional voiding disorders. Urologic Clinics of North America 1995; 22(1): 75- 93.
15. Schmitt BD. Toilet training basics. Your Child Healthy. New York: Bantam Books, 1994: 333- 337.
16. Şenol S, Karacan E. Çocukların gece ve gündüz işemeleri. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1997; 6(4): 126- 8.
17. Ünal S, Akbulut A, Karabacak OR. Çocuklarda idrar kaçırma: nörolojik olmayan nedenler. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1997; 6(4):130-2.

18. Green M. Enuresis. In: Green M (ed). Pediatric Diagnosis, 6th, Indiana: WB Saunders Company 1998: 425- 426.
19. Himsl KK, Hurwitz RZ. Pediatric Urinary Incontinence. Urologic Clinics of North America 1991; 18(2): 283- 93.
20. Ergene N. Miksiyon, diüretikler ve böbrek hastalıkları. In: Çavuşoğlu H, Yeğen B, Aydın Z, Alican İ (ed). Tıbbi Fizyoloji İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997: 405-408.
21. Schmitt BD. Enuresis. In: Berman S (ed). Pediatrics Decision Making, 3 th, Colorado: A Times Mirror Company, 1996: 38- 39.
22. [Nash DF](#). The development of micturition control with special reference to enuresis. [Ann R Coll Surg Engl](#). 1949 Nov;5(5):318-44
23. Koff SA. Enuresis. In: Koff SA (ed). Campbells Urology, Seventh edition, W.B. Saunders Company, 1990; 2055- 68.
24. Elenberg E. Enuresis and Voiding Dysfunction. In: Burg FD (ed). Current Pediatric Therapy, 17 th. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002; 768- 772.
25. Austin PF, Ritchey ML. Dysfunctional Voiding. Pediatrics in Review 2000; 21: 9-10.
26. Bosson S. Nocturnal Enuresis. Clinical Evidence 2001; 5: 268- 73.
27. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatri Hastalıklarının Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden gözden geçirilmiş Dördüncü Baskı(DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC,2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001; 66.
28. Gordon A, Mc Larie N. In Continence and Enuresis. Pediatric Clinics of North America 1987; 34(5): 1155- 72.
29. Moffatt MEK. Enuresis. Outcomes During Childhood. Ambulatory Pediatr 1995; 33: 406- 412.
30. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-8.
31. Robson LM. Diurnal Enuresis. Pediatrics in Review 1998; 18: 407- 12.
32. Johnson M. Nocturnal Enuresis. Urol Nurs 1998; 18(4): 259- 275.
33. Ünal F. Enüresis Nokturna. Katkı Pediatri Dergisi 1996; 17(5): 789- 802.

34. Wille S. Primary nocturnal enuresis in children. Background and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 156: 1- 48.
35. Alan US. Nocturnal Enuresis. *Pediatric Nephrology* 1995; 9(3): 94- 103.
36. Bonerjee S, Srivastov A, Palan PM. Hypnosis and self-hypnosis in the management of nocturnal enuresis: a comparative study with imipramine therapy *AJCH* 1993; 36(2): 113- 119.
37. Byrd RS, Weitzman M, Lanphear NE, Aunger P. Bed-wetting in US children: epidemiology and related behavior problems. *Pediatrics* 1996; 98(3): 414- 9.
38. Devlin JB, O'cothain C. Predicting outcome in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1158- 116.
39. Hjalmas K. What's new in nocturnal enuresis? Old concepts and new knowledge. In: Kennedy TE (ed). *UEMO Urology*, London: Kensington Company, 1999: 248- 260.
40. Norgaard JP, Ritting S, Djurhuus JC. Nocturnal Enuresis: An approach to treatment based on pathogenesis. *Journal of Pediatrics* 1989; 114(4): 705- 710.
41. Von Gontard A. Annotation: Day and night wetting in children. A Pediatric and child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiat* 1998; 39(4): 439- 451.
42. Neyzi O, Ertuğrul T, Ekşi A. Psikososyal gelişme ve sorunlar, çocuğun ruhsal gelişimi, Enürezis, *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 1420- 1421.
43. Gür E, Turhan P, Can G, ve ark. Enürezis: prevalance, risc factors and urinary pathology among school children in İstanbul, Turkey. *Pediatr Int*. 2004; 46(1): 58- 63.
44. Shaffer D. Enuresis. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L (ed). *Child and Adolescent Psychiatry*, London: Blackwell Science, 1994; 505- 519.
45. Hjalmas K. Nocturnal Enuresis. *Basic Facts and New Horizons*. *Eur Urol* 1998; 3:53- 57.
46. Hirasing RA, Van Leerdam F, Bolk-Bennink L, Lanknegt R. Enuresis Nocturna in Adults. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 533- 536.
47. Norgaard JP, Andersen TM. Nocturnal Enuresis-A Burden on Family Economy? *Scand J Urol Nephrol* 1994;163: 39- 47.
48. Rushton G. Wetting and Functional Voiding Disorders. *Urol Clin North Am* 1995; 21(1): 75- 83.

49. Cendron M. Primary Nocturnal Enuresis: Current Concepts. American Academy of Family Physicians 1999; 59(5): 1205- 1214.
50. Bakwin H: The genetics of enuresis. Clin Dev Med 48/49: 73-77, 1973.
51. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, et al: Experience and current status of research into pathophysiology of nocturnal enuresis. Br J Urol, 79: 825-835, 1997.
52. Wekke SJ, Hirasing RA, Meulmeester JF, Radder JJ. Childhood nocturnal enuresis in The Netherlands. Urology 1998; 51(6): 1022- 6.
53. Serel TA, Akhan G, Koyuncuoğlu HR, Öztürk A, Doğruer K, Ünal S. Epidemiology of enuresis Turkish Children. Scand J Urol Nephrol 1997; 31: 537- 39.
54. Ozkan S, Durukan E, Iseri E, Gürocak S, Maral I, Ali Bumin M. Prevalence and risk factors of monosymptomatic nocturnal enuresis in Turkish children. Indian J Urol. 2010 Apr–Jun; 26(2): 200–205.
55. Mikkelsen EJ. Modern Approaches to Enuresis and Encopresis Child and Adolescent Psychiatry. Philadelphia: Melwin Lewis press, 2001: 700- 705.
56. Yörükoğlu A. Uyumsuz çocuk, Yatağa işeme ve dışkı kaçırma, Davranış Bozuklukları; Çocuk Ruh Sağlığı, Çocuğun Kişilik Gelişimi, Yetiştirilmesi ve Ruhsal Sorunları 22. Basım, Ankara: Özgür yayınları, 1998: 283- 7; 327- 33; 334- 53.
57. Garfinkel BD. Elimination Disorders, In: Garfinkel BD (ed). Psychiatric Disorders in Children and Adolescents, London: WB Saunders Co, 1990; 325- 336.
58. Mark SD, Frank JD. Nocturnal Enuresis. Br J Urol 1995; 75: 427- 434.
59. Power C, Manor O. Asthma, Enuresis and Chronic Illness: Long Term Impaction Height. Archives of Disease in Childhood 1995; 73: 298- 304.
60. Hagglöf B, Andren O, Bergstrom E, Marklund L, Wendelius M. Self-Esteem in Children with Nocturnal Enuresis and Urinary Incontinence. Eur Urol 1998; 33(13): 16-19.
61. Bilge I. Çocuklarda Enürezise Yaklaşım. Çocuk Dergisi 2002; 2(3): 214- 219.
62. Hjalmas K. Enuresis in children. Braz J Urol 2002;28:232-249.
63. Kasatura İ. Kişilik ve Özgüven. İstanbul: Evrim yayınevi, 1998: 38-9.
64. Walsh T, Menviell E. Disorders of Elimination. Section IX Disorders in Somatic Function, 416- 421.

65. [Wang QW](#), [Wen JG](#), [Zhu QH](#), [Zhang GX](#), [Yang K](#), [Wang Y](#), [Zhu ZQ](#), [Li ZZ](#), [Zhang RL](#), [Yang YF](#), [Wei JX](#). *neurourol urodyn* 2009;28(5):423-6, The effect of familial aggregation on the children with primary nocturnal enuresis
66. Wojcik LJ, Kaplan GW. The wet child. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 735- 43.
67. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, et al: Experience and current status of research into pathophysiology of nocturnal enuresis. *Br J Urol*, 79: 825-835, 1997.
68. Rowan D, Millar WT, Alexander S. [An investigation of bladder-urethral function by pressure-flow studies](#). *Biomed Eng.* 1972 Aug;7(7):304 -8.
69. Eiberg H. Total Genom Scan Analysis in a Single Extended Family for Primary Nocturnal Enuresis: Evidence for a New Locus(:ENUR 3) for Primary Nocturnal Enuresis on Chromosome 22q11. *Eur Urol* 1998; 33(3): 34- 36.
70. [Bayoumi RA](#), [Eapen V](#), [Al-Yahyaee S](#), [Al Barwani HS](#), [Hill RS](#), [Al Gazali L](#). *J Psychosom Res.* 2006 Sep;61(3):317-20 The genetic basis of inherited primary nocturnal enuresis: A UAE study.
71. [Oge O](#), [Koçak I](#), [Gemalmaz H](#) Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2001 Jan-Mar;43(1):38-43.
72. Ulman i. Primer Nokturnal Enüreziste Güncel Yaklaşımlar. 1999, Er-Kim İlaç Konferans Sunumu.
73. Wei CC, Wan L, Lin WY, Tsai FJ. [Rs 6313 polymorphism in 5-hydroxytryptamine receptor 2A gene association with polysymptomatic primary nocturnal enuresis](#). *J Clin Lab Anal.* 2010;24(6):371-5.
74. Troup CW, Hodgson NB. Nocturnal Functional bladder capacity in enuretic children. *J Urol* 1971; 105: 129- 32.
75. Essen J, Peckham C. Nocturnal enuresis in childhood. *Dev Child Neurol*, 1976; 18: 577- 589.
76. Goellner MH, Ziegler EE, Horfman SJ. Urination during the first three years of life. *Nephron* 1981; 28: 174- 178.
77. Williford SL, Pharm D, Bernstein SA. Intranasal desmopressin-induced hyponatremia. *Pharmacotherapy* 1996; 16(1): 66- 74.

78. Hyperventilation Response in the Electroencephalogram and Psychiatric Problems in Children with Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis Scand J Urol Nephrol 37: 471–476; 2003
79. Carol D. Berkowitz, M.D. Enuresis, Pediatrics: Primary Care Approach. Philadelphia: WB Saunders co, 2002; 33: 131- 134.
80. Bartholomew T. Neurogenic Voiding: Function and dysfunction. Urologic Clinics of North America 1985; 12(1): 67- 73.
81. Medel R, Ruarte AC, Costera R, Podesta ML. Primary Enuresis: a urodynamic evaluation, BJU 1998; 81(3): 50- 52.
82. Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, Eiber H, Rittig S. The Genetics of Enuresis: A Review. J Urol 2001; 166: 2438-43
83. Djurhuus J C, Rittig S. Nocturnal Enuresis. Curr Opin Urol 2002; 12: 313-20.
84. Koff SA. Enuresis, Campbell's urology. Philadelphia: W.B.Saunders, 1992.
85. Blackwell B, Currah J. The psychopharmacology of nocturnal enuresis. London: Heinemann, 1993.
86. Persson-Junemann C, Seemann O, Kohrmann KU, Junemann KP, Alken P. Comparison of urodynamic findings and response to oxybutynin in nocturnal enuresis. Eur Urol 1993; 24: 92.
87. Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis International Urology and Nephrology 32: 393–397, 2001.
88. [Poulton EM](#). Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis. [Lancet](#). 1952 Nov 8;2(6741):906-7.
89. [Lewis HE](#), [Lobban MC](#), [Tredre BE](#). Daily rhythms of renal excretion in a child with nocturnal enuresis. . [J Physiol](#). 1970 Sep;210(1):42P-43P
90. Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC [Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics](#). J Urol. 1985 Nov;134(5):1029-31.
91. Puri VN. [Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis](#). Indian Pediatr. 1980 Aug;17(8):675-6.
92. Ritting S, Knudson UB, Nørgaard JP, et al. Abnormal diurnal rhythmic plasma vasopressin and urinary output in patient with enuresis. Am J Physiol 1989; 256: 664-71.

93. Evans J. Evidence Based Management of Nocturnal Enuresis. *BMJ* 17 2001; 323:1167-9.
94. [Nevéus T](#), [Stenberg A](#), [Läckgren G](#), [Tuvemo T](#), [Hetta J](#). Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. [Pediatrics](#). 1999 Jun;103(6 Pt 1):1193-7.
95. Ary DV, Duncan TE, Duncan S, Haps H. Adolescent problem behavior: The influence of parents and peers. *Behav Res Ther* 1999; 37: 217- 230.
96. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T et al. Enuresis- Background and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 206 (Suppl 1):1-44.
97. Nevéus T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Läckgren G, Olsson U, Stenberg A. [Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children](#). *Acta Paediatr*. 1999 Jul;88(7):748-52
98. Oscar Sans Capdevila, MD, Valerie McLaughlin Crabtree, PhD, Leila Kheirandish-Gozal, MD, David Gozal, MD Increased Morning Brain Natriuretic Peptide Levels in Children With Nocturnal Enuresis and Sleep-Disordered Breathing: A Community-Based Study *Pediatrics* 2008;121:e1208-e1214
99. [Umlauf MG](#), [Chasens ER](#). Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. [Sleep Med Rev](#). 2003 Oct;7(5):403-11.
100. Hanner R. [Enuresis and food sensitivity](#). *Aust Fam Physician*. 1989 Feb;18(2):86.
101. [Egger J](#), [Carter CH](#), [Soothill JF](#), [Wilson J](#) Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behavior. . [Clin Pediatr \(Phila\)](#). 1992 May; 31(5):302-7.
102. Raes A, Dossche L, Hertegonne N, Nuytemans L, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Walle JV. [Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis](#). *J Urol*. 2010 Jan;183(1):297-301
103. Türkiye Enürezis Çalışma Grubu; Prof. Dr. Ali Avanoğlu, Prof. Dr. Esra Baskın, Prof. Dr. Oğuz Söylemezoğlu, Prof. Dr. Serdar Tekgül, Prof. Dr. Orhan Ziyilan, Prof Dr. Ünal Zorludemir. Çocuk ve Gençlerde Yatak Islatma. Ekim, 2010.
104. Tryggve Neve´us. Diagnosis and management of nocturnal enuresis Current Opinion in Pediatrics 2009, 21:199–202
105. Wm. Lane M. Robson Current management of nocturnal enuresis Current Opinion in Urology 2008, 18:425–430

106. N. A. Mungan, I Seçkiner, C. Yeşilli, B.Akduman & O. Tekin.. Nocturnal enuresis and allergy Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2005; 39: 237_/241
107. W. Lane M. Robson, M.D. Evaluation and Management of Enuresis N Engl J Med 2009;360:1429-36.
108. Glazener, C.M.A. Evans JHC Peto RE (last update 2003) Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library volume (1) 2004
109. Nevés T. Reboxetine in therapyresistant enuresis: results and pathogenetic implications. Scand J Urol Nephrol 2006; 40:31-4.
110. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, C.K. Yeung CK, Robson L Evaluation of and Treatment for Monosymptomatic Enuresis: A Standardization Document From the International Children's Continence Society (ICSS) The Journal of Urology, Volume 183, Issue 2, February 2010, Pages 425-426,
111. Robson WLM, Leung AK. Urotherapy recommendations for bed wetting. J Natl Med Assoc 2002; 94:577–580.
112. Lister-Sharpe D, O'Meara, Bradley M, Sheldon TA: A systematic review of the effectiveness of interventions for managing childhood nocturnal enuresis. NHS Centre for Reviews. York: University of York, (CRD report 11), 1997.
113. Hjalmas K, Arnold T, Bower W et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol 2004; 171: 2545–61.
114. Bloom D, Park J, Koc H. Comments on pediatric Elimination Dysfunction: The Wharf Hypothesis. The Elimination interview, The Guarding Reflex and Nocturnal Enuresis. Eur Urol 1998; 33(3): 20- 24.
115. Hussman DA. Enuresis; Urol 1996; 48(2): 183- 93.
116. Butler RJ & Gasson SL. Enuresis alarm treatment Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2005; 39: 349_/357
117. Groenevelden AL, Blom J, Sukhai R, Heijden B. Efficacy of Desmopressin Combined With Alarm Therapy for Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. J Urol 2001; 166: 2456-8.
118. Frank JM., Matthea NB, Albert JVH, Remy A.H. Alarm Treatment is Successful in Children with Day- and Night-time Wetting. Scand J Urol Nephrol 2004; 38: 211–215.

- 119.Nocturnal enüresis in children (bedwetting): guideline consultation.full guideline
March 2010 National clinical guideline center.www.nice.org.uk/guidance/index
- 120.[Korczyn AD](#), [Kish I](#). The mechanism of imipramine in enuresis nocturna. [Clin Exp Pharmacol Physiol](#). 1979 Jan-Feb;6(1):31-5.
- 121.Smellie JM, McGrigor VS, Meadow SR, Rose SJ, Douglas MF: Nocturnal enuresis: a placebo controlled trial of two antidepressant drugs. Arch Dis Child, 75: 62-66,1996
- 122.Läckgren G, Hjälmås, van Gool J, von Gontard A, de Gennaro M, Lottmann H, Terho P: Nocturnal enuresis: A suggestion for a European treatment strategy. Acta Paediatr, 88: 679-690, 1999.
- 123.Carol D. Berkowitz, M.D. Enuresis, Pediatrics: Primary Care Approach. Philadelphia: WB Saunders co, 2002; 33: 131- 134.
- 124.Cossio SE: Enuresis. South Med J, 95: 183-187, 2002.
- 125.Mikkelsen EJ. Modern Approaches to Enuresis and Encopresis Child and Adolescent Psychiatry. Philadelphia: Melwin Lewis press, 2001: 700- 705.
- 126.Kaneko K, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashira Y. Combined pharmacotherapy for nocturnal enuresis. Pediatr Nephrol 2001; 16: 662- 664.
- 127.Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 2 ve 3, 5.baskı 1990
- 128.Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD002112.
- 129.Koff SA. Cure of nocturnal enuresis: why isn't desmopressin very effective?. Pediatr Nephrol 1996; 10: 667-70.
- 130.Best Practice Evidence Based Guideline. Nocturnal enüresis “ bedwetting”2005 New Zeland guideline groups.www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm
- 131.Robson WLM, Leung AKC, Norgaard JP. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin in the treatment of children with nocturnal enuresis. J Urol 2007;178:24-30.
- 132.Dehoorne JL, Raes AM, van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle JG. Desmopressin toxicity due to prolonged half-life in 18 patients with nocturnal enuresis. J Urol 2006;176:754-8.
- 133.Stenberg A, Läckgren G. Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents. Pediatrics 1994;94:841-6.

- 134.Schulman SL, Stokes A, Salzman PM. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2001;166:2427-31.
- 135.Stenberg A, Lackgren G. Desmopresin tablet treatment in nocturnal enuresis. *Scan J Urol Nephrol* 1994; 163: 39- 47.
- 136.Robson WLM, Norgaard JP, Leung AKC. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 1996;155:959-62.
- 137.Bernstein SA, Williford SL. Intranasal desmopressin-associated hyponatremia: a case report and literature review. *J Fam Pract* 1997; 44: 203-8.
- 138.Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory nocturnal monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999;162:1049-54.
- 139.Rushton HG, Belman AB, Zaontz MR, Skoog SJ, Sihelnik S. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996;156:651-5.
- 140.Raes A, Dehoorne J, Van Laecke E, et al. Partial response to intranasal desmopressin in children with monosymptomatic nocturnal enuresis is related to persistent nocturnal polyuria on wet nights. *J Urol* 2007;178:1048-52.
- 141.Dehoorne JL, Raes AM, van Laecke E,Hoebeke P, Vande Walle JG. Desmopressin resistant nocturnal polyuria secondary to increased nocturnal osmotic excretion. *J Urol* 2006;176:749-53.
- 142.De Guchtenaere A, Raes A, Vande Walle C, et al. Evidence of partial antidiuretic response related to poor pharmacodynamic effects of desmopressin nasal spray. *J Urol* 2009;181:302-9.
- 143.Nevéus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001;166:2459-62.
- 144.Caione P, Arena F, Biraghi M, Cigna RM, Chendi D, Chiozza ML, De Lisa A, De Grazia E, Fano M, Formica P, Garofalo S, Gramenzi R, von Heland M, Lanza P, Lanza T, Maffei S, Manieri C, Merlini E, Miano L, Nappo S, Pagliarulo A, Paoletti PF, Pau AC, Porru D, Artibani W: Nocturnal enuresis and daytime wetting: A multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol*, 31: 459-463, 1997.
- 145.Butler RJ: Combination therapy for nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*. 35: 364-369, 2001.

- 146.Fournier JP, Garfinkel B: Pharmacological and behavioural management of enuresis. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 26: 849-53, 1987.
- 147.Sukhai R, Mol J, Harris A: Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *Eur J Paediatr*, 148: 465-467, 1989.
- 148.Leebeek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van Der Heijden B: Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 166: 2456-2458, 2001.
149. Rey JM, Bird KD, Hensley VR: Bedwetting and psychopathology in adolescents. *J Paediatr Child Health* 1995;31:508-512.
- 150.Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F: Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 20:1995–2007, 2002
- 151.Gellermann J, Kraft S, Ehrich JHH. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in young children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 707-710.
- 152.Pickering TG, American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. Recommendations for use of home (self)and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1-10.
- 153.Barrat TJ, Bonilla-Felix MA, Yetman RJ, Portman RJ. Epidemiology of hypertension. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WF (eds). *Pediatric Nephrology*, (4th ed). Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 959-985.
- 154.Krull F, Buck T, Offner G, Brodehl J. Twenty-four hour blood pressure monitoring in healthy children.*Eur J Pediatr* 1993; 152: 555-558.
155. Khan IA, Gajaria M, Stephens D, Balfe JW. Ambulatory blood pressure monitoring in children: a large center's experience. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:802-805
- 156.Dalton R, Boris WN. Enuresis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 th, Philadelphia: WB Saunders Co, 2007: 74-75.
- 157.Aikawa, T. Kasahara, T and Uchiyama, M.: the arginine-vasopressin and urinary output in patients with enüresis. *eur urol*, suppl.,33: 41, 1998
- 158.Schmitt BD. Nocturnal Enuresis. *Pediatr Rev* 1997; 18: 183-91.
159. Schaffer D(1985) Enüresis. In: Rutter M, Herso L(eds) *Child and adolescent psychiatry: Modern approaches*. Blackwell Scientific, London, pp 465-481

- 160.[Fritz G](#), [Rockney R](#), [Bernet W](#), [Arnold V](#), [Beitchman J](#), [Benson RS](#), [Bukstein O](#), [Kinlan J](#), [McClellan J](#), [Rue D](#), [Shaw JA](#), [Stock S](#), [Kroeger Ptakowski K](#); [Work Group on Quality Issues](#); [AACAP](#). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with enuresis. [J Am Acad Child Adolesc Psychiatry](#). 2004 Dec;43(12):1540-50.
- 161.[Forsythe WI](#), [Redmond A](#). Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. [Arch Dis Child](#). 1974 Apr;49(4):259-63.
- 162.Popov I. Autonomic infantilism [Med Pregl](#). 1989;42(1-2):41-4
- 163.Yakıncı et al. / [Brain&Development](#) 19(1997)485-48
- 164.Fujiwara J, Kimura S, Tsukayama H, Nakahara S, Haibara S, Fujita M, Isobe N, Tamura K. Evaluation of the autonomic nervous system function in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis--power spectrum analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms. [Scand J Urol Nephrol](#). 2001 Oct; 35(5):350-6.
- 165.[Unalacak M](#), [Aydin M](#), [Ermis B](#), [Ozeren A](#), [Sogut A](#), [Demirel F](#), [Unluoglu I](#). Assessment of cardiac autonomic regulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis by analysis of heart rate variability. [Tohoku J Exp Med](#). 2004 Sep; 204(1):63-9.
- 166.[Dundaröz MR](#), [Denli M](#), [Uzun M](#), [Aydin HI](#), [Sarici SU](#), [Yokuşoğlu M](#), [Ulgen S](#). Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. [Int Urol Nephrol](#). 2001;32(3):393-7.)
- 167.Lovering JS, Tallett SE, McKendry JB. Oxybutynin efficacy in the treatment of primary enuresis. [Pediatrics](#) 1988; 82: 104.
- 168.Meadow R. Childhood enuresis. [Br Med J](#) 1970; 4: 787.
- 169.[Dundaroz R](#), [Turkbay T](#), [Erdem U](#), [Congologlu A](#), [Sakallioglu O](#), [Tascilar E](#). Pupillometric assessment of autonomic nervous system in children with functional enuresis. [Int Urol Nephrol](#). 2009;41(2):231-5. Epub 2008 Oct 14.
- 170.Yakıncı C, Er H, Müngen B, Durmaz Y, Karabiber H(1999) Pupil cycle time in children with nocturnal enuresis [Tr J Med Sci](#) 29:69-70

171. [Martyn CN](#), [Ewing DJ](#). Pupil cycle time: a simple way of measuring an autonomic reflex. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 1986 Jul;49(7):771-4.
172. [Winternitz SR](#), [Oparil S](#). Importance of the renal nerves in the pathogenesis of experimental hypertension. [Hypertension](#). 1982 Sep-Oct;4(5 Pt 2):III108-14.
173. [De Guchtenaere A](#), [Vande Walle C](#), [Van Sintjan P](#), [Raes A](#), [Donckerwolcke R](#), [Van Laecke E](#), [Hoebeke P](#), [Vande Walle J](#). Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. [J Urol](#). 2007 Dec;178(6):2626-9. Epub 2007 Oct 22.
174. [Aceto G](#), [Penza R](#), [Delvecchio M](#), [Chiozza ML](#), [Cimador M](#), [Caione P](#). Sodium fraction excretion rate in nocturnal enuresis correlates with nocturnal polyuria and osmolality. [J Urol](#). 2004 Jun;171(6 Pt 2):2567-70
175. Genes J.: Atrial natriuretic factor, *Circulation* 75 (Suppl. 1)1- 118, 1987.
176. Maack T, Rose M, Camargo F: Atrial natriuretic factor: Structure and functional properties, *Kidney International* 27: 607-615, 1985.
177. Pai S, Cutler R, Pettis J: Atrial natriuretic peptide: A Minireviewv Part II, *Dialysis Transplantation* 17: 262- 264,1988.
178. Cody J, Atlas A, Laragh j: Atrial natriuretic factor in normal subjects and 1 Icart Failure Patients, *J. Clin. Invest.* 78:1362,1986.
179. Tulassay T, Rascher W: Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome, *Kidney International* 31: 1391, 1987
- 180.** A.San, N.Y. Selçuk Atrial Natriüretik PeptidTürk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1993 (1) **1-6**
181. [Rittig S](#), [Knudsen UB](#), [Nørgaard JP](#), [Gregersen H](#), [Pedersen EB](#), [Djurhuus JC](#). Diurnal variation of plasma atrial natriuretic peptide in normals and patients with enuresis nocturna. [Scand J Clin Lab Invest](#). 1991 Apr;51(2):209-17.
182. [Scand J Urol Nephrol Suppl](#). 1989;125:79-86. Adult enuresis. The role of vasopressin and atrial natriuretic peptide. [Rittig S](#), [Knudsen UB](#), [Jønler M](#), [Nørgaard JP](#), [Pedersen EB](#), [Djurhuus JC](#).
183. George CPL, Messeril FH, Gennest J, et al: Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Endocrinol Metab*, 41: 332, 1975

184. [Eggert P](#), [Kühn B](#). Antidiuretic hormone regulation in patients with primary nocturnal enuresis. [Arch Dis Child](#). 1995 Dec;73(6):508-11.
185. Rasmussen PV, Kirk J, Borup K, Norgaard JP, Djurhuus JC: Enuresis nocturna can be provoked in normal healthy children by increasing the nocturnal urine output. *Scand J Urol Nephrol*, 30: 57-61, 1996.
186. [Rittig S](#), [Schaumburg HL](#), [Siggaard C](#), [Schmidt F](#), [Djurhuus JC](#). The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. [J Urol](#). 2008 Jun;179(6):2389-95. Epub 2008 Apr 23
187. [Kamperis K](#), [Rittig S](#), [Jørgensen KA](#), [Djurhuus JC](#). Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. [Am J Physiol Renal Physiol](#). 2006 Dec;291(6):F1232-40. Epub 2006 Jun 27.
188. [Graugaard-Jensen C](#), [Rittig S](#), [Djurhuus JC](#). Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. [J. Urol](#). 2006 Sep;176(3):1034-9; discussion 1039.
189. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997 Feb;130(2):178-84.
190. [Wühl E](#), [Witte K](#), [Soergel M](#), [Mehls O](#), [Schaefer F](#); [German Working Group on Pediatric Hypertension](#). Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. [J Hypertens](#). 2002 Oct; 20(10):1995-2007.

