

ÜCD Güncelleme Serileri

Nisan 2018 // Cilt: 7 // Sayı: 2

Noktürnal Enürez

Sayı Editörü:

Dr. Onur KAYGISIZ

Yazarlar:

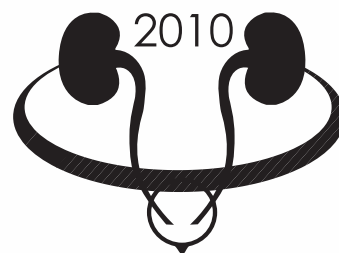
Dr. Çağrı ŞEKERCİ

Dr. Ali Cansu BOZACI

Dr. Mehmet Mesut PIŞKİN

Dr. Taner CEYLAN

Dr. Hasan Serkan DOĞAN



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör:

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör:

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr. Onur KAYGISIZ

Yayımlayan:

Ürolojik Cerrahi Derneği

Sorumluluk:

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK

Dr. Ahmet Adil ESEN

Dr. Ahmet ERÖZENCİ

Dr. Ahmet METİN

Dr. Ahmet ŞAHİN

Dr. Ali ERGEN

Dr. Ali GÖKALP

Dr. Ali GÜNEŞ

Dr. Ali MEMİŞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Atilla TATLIŞEN

Dr. Aydın MUNGAN

Dr. Ayhan KARABULUT

Dr. Bedrettin SEÇKİN

Dr. Cavit CAN

Dr. Ceyhun ÖZYURT

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL

Dr. Çağ ÇAL

Dr. Erdal KUKUL

Dr. Erim Erdem

Dr. Faruk ÖZCAN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Ferruh ŞİMŞEK

Dr. Ferruh ZORLU

Dr. Güner Kemal ÖZGÜR

Dr. Hakan GEMALMAZ

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Hayrettin ŞAHİN

Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR

Dr. İbrahim GÜLMEZ

Dr. Kaan AYDOS

Dr. Kadir Emre AKKUŞ

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Levent EMİR

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Lütfü TAHMAZ

Dr. M. Bülent ALICI

Dr. M.Zafer SINIK

Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL

Dr. Mesut ÇETİNKAYA

Dr. Mesut GÜRDAL

Dr. Nihat ARIKAN

Dr. Nihat SATAR

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Osman İNCİ

Dr. Önder KAYIGİL

Dr. Öztuğ ADSAN

Dr. Reşit TOKUÇ

Dr. Rüknettın ASLAN

Dr. Şaban SARIKAYA

Dr. Serdar TEKGÜL

Dr. Sinan Sözen

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Tahir Turan

Dr. Taner KOÇAK

Dr. Tarık ESEN

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Uğur ALTUĞ

Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

Dr. Üstünoğ KARAOĞLAN

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Veli YALÇIN

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Zafer AYBEK

Sayı Editöründen:**Değerli Meslektaşlarımız,**

Noktürnal enürez (NE) ocukluk çağının sık karşılaşılan hastalıklarından birisidir. 5 yaş üzerindeki çocuklarda tedavi önerilirken, her yıl %15 NE'li ocuk tedavisiz düzelmektedir. Sık karşılaşılan bir hastalık olduğundan, roloji pratiğinde tanıya yaklaşımı, sınıflandırmayı, değerlendirmeyi, tedaviyi ve gerekli çocuğu yan dal merkezlerine yönlendirmeyi bilmek gerekir. Günümüzde, genel roloji polikliniğinde yoğunluktan dolayı, enüretik çocuklara yeterli zaman ayrılamadığı gözlenmektedir. Bu durum, yetersiz değerlendirmeye, buna bağlı olarak da gereksiz tetkik istemeye, hastalığın alt tiplerinden bağımsız medikal tedavinin başlanmasına ve tedavi hakkında bilgi verilmemesine neden olmaktadır. Primer NE değerlendirilmesinde; hikaye, fizik muayene ve işeme günlüğü temel yönlendirici olup, bu işlemlere zaman ayrılması gerekmektedir. Klinisyenler için zorlayıcı olan bir durum da tedaviye dirençli ve ergenlik sonrası devam eden NE hastalığıdır. Bu hastalara, hastaya özel farklı yaklaşımlar ve ek zaman ayrılması gerektiği için, roloji pratiğinde kaçınılan hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu güncelleme sayısı, NE'li çocuklara yeterli zaman ayırarak doğru değerlendirmede ve tedavide, ayrıca dirençli NE'li çocuklara yaklaşımda yol gösterici olacaktır. Emeği geçen tüm yazarlara teşekkür eder, bu kapsamlı güncellemeden faydalanmanızı dilerim.

Dr. Onur KAYGISIZ



Yazarlar:

Dr. Çağrı ŞEKERCİ
Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Üroloji Kliniği, Trabzon

Dr. Ali Cansu BOZACI
Eyyubiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, Şanlıurfa

Dr. Mehmet Mesut PİŞKİN
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Konya

Dr. Taner CEYLAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD ve Çocuk Ürolojisi BD, Ankara

Dr. Hasan Serkan DOĞAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD ve Çocuk Ürolojisi BD, Ankara

İçindekiler

Noktürnal Enürezin Tanımlaması, Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi	7
Noktürnal Enürezli Hastayı Değerlendirme	11
Noktürnal Enürezli Çocukta Tedaviye Yaklaşım	15
Noktürnal Enürezde Tedaviye Dirençli Olgulara Yaklaşım	19
Sorular	28



Noktürnal Enürezin Tanımlaması, Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi

Dr. Çağrı ŞEKERCİ

1. Tanımlama

Noktürnal Enürez (NE) 5 yaş üzeri çocukların arka arkaya en az 3 ay boyunca uyurken istemsiz olarak elbisesini veya yatağını ıslatacak şekilde idrar kaçırması olarak tanımlanır (1). Tek semptom uykuda idrar kaçırma ise monosemptomatik; gündüz semptomları da eşlik ediyorsa (idrar kaçırma, sıkışma, sık idrara çıkma gibi) nonmonosemptomatik NE şeklinde tanımlanır (2). Nonmonosemptomatik NE %15-30 oranında görülür (3). NE 6 aylık kuru bir dönem sonrası başladıysa sekonder; kuru kaldıkları bir dönem yoksa veya 6 aydan kısa ise primer olarak isimlendirilir (2). NE'si olan çocukların %97' sinde altta yatan organik bir patoloji yoktur ve çoğu primer grupta yer alır. Sekonder NE ise organik ve/veya psikolojik bazı patolojilerin sonucu olarak gelişebilir.

2. Epidemiyoloji

NE çocukluk çağında sık gözlenen bir problemdir. Beş yaşında % 15-20, 10 yaşında % 5, 17 yaşında ise yaklaşık % 1-2 oranında görülür (3). Çeşitli ülkelerden yapılan çalışmalarda benzer prevalans değerleri bulunmuştur (4-8). Her yıl kendiliğinden düzelme oranı yaklaşık %14 olarak rapor edilmiştir (9). Beş yaşında erkeklerde kızlardan iki kat fazla görülmeyle beraber (%20,7 ve %10,8) adolesan dönemde bu oran dengelenir (10). NE'li çocukların büyük bir bölümünde ise eşlik eden aile hikayesi vardır. 5-18 yaş arası 7562 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada NE'si olan ve olmayanlar arasında aile hikayesi sırasıyla % 48,5 (227/468) ve %19,4 (1246/6421) olarak rapor edilmiştir (11). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise NE'si olan ve olmayan çocukların ailelerinde NE bulunma sıklığı sırasıyla % 40,7 ve % 9,5 olarak rapor edilmiştir (12).

3. Genetik

Ebeveynlerin birinin ya da her ikisinin NE hikayesi olması durumunda çocuk-

larda yaklaşık olarak sırasıyla % 43 ve %77 oranında görülür (13). Ebeveynlerde NE öyküsü olmadığında ise görülme sıklığı %15'e kadar düşmektedir. Monozigotik ikizlerde kardeşte görülme olasılığı %68, dizigotik ikizlerde ise %36 olarak gösterilmiştir (13). NE'nin otozomal dominant olarak kalıtıldığı öne sürülmüş ve 12, 13, 22 numaralı kromozomlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (14, 15). Ancak ilgili gen bölgesi henüz belirlenmemiştir.

4. Patofizyoloji

4.1. Primer Noktürnal Enürez

Günümüzde primer NE'nin patofizyolojisi çok sayıda çalışmaya rağmen tamamen aydınlatılamamıştır. Ancak detrusör aşırı aktivitesi ve/veya azalmış fonksiyonel mesane kapasitesi, artmış noktürnal idrar üretimi ve uyku bozuklukları olmak üzere üç temel nedeni tanımlanmıştır.

4.1.1. Mesane Aşırı Aktivitesi ve/veya Azalmış Mesane Kapasitesi

İstemsiz detrusör kontraksiyonlarının engellenmesi ve mesane sfinkter koordinasyonu yaklaşık 2 yaş civarı kazanılır ve bunun sayesinde fonksiyonel mesane kapasitesi artmaya başlar. NE'li çocuklarda bu olgunlaşma süreci yavaşlayabilir veya bilinç durumuna bağlı olarak gündüz normal fonksiyonel mesane kapasitesi göstermelerine rağmen gece uykuda bu durum azalabilir. Bunun sonucunda gece mesane kontrolü gecikebilir (16). Normal çocuklarda ise gece mesane kapasitesi gündüze göre yüksek olarak saptanmış bunun işeme merkezinin inhibitör etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (17). Primer NE'li 514 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada anlamlı oranda artmış mesane duvar kalınlığı ile düşük mesane kapasitesi (yaşa göre beklenenin %70'i) bulunmuştur (18). Aynı çalışmada mesane duvar kalınlığı ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki rapor edilmiştir. Uyku sırasında ambulatuvar ürodinami ile yapılan bazı çalışmalarda bir çok NE'li çocukta istemsiz detrusör kontraksiyonları saptanmıştır (19, 20). Bu durum özellikle desmopressin tedavisine yanıtız çocuklarda sık görülmektedir. Antikolinergik ilaçların da antidiüretik tedaviye ek olarak kullanıldığında fayda sağladığı gösterilmiş, bu bulgular da detrusör aşırı aktivitesi ile ilgili hipotezi desteklemiştir (21, 22).

4.1.2. Artmış Noktürnal İdrar Üretimi

NE'nin patofizyolojisindeki önemli rol oynayan bir diğer neden ise gece idrar üretimindeki artıştır. Oniki yaşın altındaki çocuklarda gece idrar miktarının beklenen mesane kapasitesinin % 130'undan fazla olması noktürnal poliüri olarak tanımlanır. Normalde gece antidiüretik hormon (ADH) salgılanması daha yüksek olması nedeniyle idrar üretimi gündüze göre %50 daha azdır (23). Noktürnal ADH'nin yetersiz salınımı ve buna bağlı gece idrar üretimindeki artış bu çocuklarda sıklıkla görülebilir (24). Ancak bu durum bütün NE'li çocuklar için geçerli değildir. 70 NE'li çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada noktürnal poliüri %34,2 oranında saptanmıştır (25). Bunun yanı sıra Lackgren ve arkadaşlarının yaptığı NE'li çocukların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki grup arasında ADH seviyeleri arasında fark saptanmamıştır (26). Bazı NE'li çocuklarda ise ADH salgılanmasında bozukluk olmadan renal tübüllerde duyarlılık olabileceği de öne sürülmüştür (27). Artmış gece idrar üretimi hipotezinin bir diğer handikapı ise NE'si olmayan çocuklarda da çok yaygın görülebilmesi (28) ve çocukların uykudan uyanamamasını açıklayamamasıdır (29). Bazı çalışmalarda ise hiperkalsiüminin NE'li çocuklarda yüksek prevalanslı olması nedeniyle aralarında ilişki olabileceği öne sürülmüştür (30, 31).

4.1.3. Uyku Bozuklukları

NE aslında çocuğun uyuduğu sırada işeme öncesi uyanamama sorunudur. Çok sayıda çalışmada derin uyku ile NE arasındaki ilişki vurgulanmıştır (3, 4, 32, 33). Ancak ne detrusör aşırı aktivitesi ne de gece idrar üretimindeki artış uyanamamayı açıklayabilmektedir. Bu nedenle NE ve uyku paternleri arasında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çoğu zaman yavaş dalgalı uykudan uyarılma sırasında olan rüyanın hızlı göz hareketleri fazyıyla ilişkisi olmayan bir uyku bozukluğu olarak tariflenmiştir (34). Bir çok NE'li çocuğun ebeveynleri ile görüşüldüğünde uykularında çok zor uyarıldıklarını belirtmişlerdir. Bir çalışmada uyandırma gücü NE'li çocuklarda %59 saptanmışken, bu oran kontrol grubunda sadece %20 olarak rapor edilmiştir (35). Buna rağmen uyku paternlerinin ve noktürni sayısının NE'li çocuklarda olmayanlara göre benzer olduğu görülmüştür (36, 37). Bu nedenle NE'ye merkezi sinir sisteminin

olgunlaşmasının geçikmesi ve uyku sırasında işeme refleksinin inhibe edilememesinin neden olabileceği düşünülmüştür (16). Bazı çalışmalarda ise kronik işeme merkezinde uyarılmaya bağlı "down regülasyon" ile duyarsızlaşma gelişebileceği öne sürülmüştür (38). Bunların yanı sıra NE'li çocukların uyku kalitesinin de yetersiz olduğu görülmüştür. Bir çalışmada bir aylık desmopressin tedavisi sonrası NE'li çocuklarda uyku kalitesinde de düzelme olduğu belirlenmiştir (39).

4.2. Sekonder Noktürnal Enürez

En az 6 aylık kuru bir dönem sonrası başlayan gece idrar kaçırma olarak tanımlanan sekonder NE'nin altında psikolojik nedenler ile endokrin, kalp ve solunum sistemi ile ilgili organik bazı bozukluklar gibi çok sayıda farklı patoloji yatabilir. Primer NE'de durumun sonucu olarak görebilen psikolojik problemler sekonder NE'de öncelikli neden olabilir. Sekonder NE ile başvuran çocuklarda psikolojik travma, stres, alışılmış yaşantıda değişiklik, ebeveynler arasında çocuğu etkileyebilecek sorunlar ve istismar dikkatlice araştırılmalıdır (40, 41). Endokrin bozukluklar arasında ise diyabet insipid en sık görülen patolojilerdendir. Sekonder NE intrakranial neoplazilere bağlı gelişen santral diyabet insipidin ilk semptomu olarak kendisini gösterebilir (42). Tip 1 diyabet mellit tanısı alan ve eşlik eden NE'si olan çocukların incelendiği bir çalışmada ise insülin tedavisi sonrası semptomların gerilediği rapor edilmiştir (43). Uyku apnesinin, tip 2 diyabet mellitin ve psikolojik sorunların sık görüldüğü aşırı kilolu çocuklarda da gece idrar kaçırma riskinin arttığı gösterilmiştir (44). En sık nedeni adenoid hipertrofisi olan obstrüktif uyku apnesi ile NE arasında sıkı bir ilişki olduğu ve tedavisi sonrasında yatak ıslatmada dramatik bir düzelme olduğu görülmüştür (45-47). Üst solunum yolu obstrüksiyonu olan bu hasta grubunda ise % 26 NE rapor edilmiştir (48). Tedaviye dirençli olgularda ise spina bifida okült gibi vertebra kapanma defektleri akla gelmelidir (9). Sekonder NE'nin diğer nedenleri arasında hipertiroidizm, idrar yolu enfeksiyonu, kabızlık, edinsel nörojenik mesane, üretral darlığı, ektopik üreter, kalp blokları sayılabilir (49).

5. Sonuç

NE çocukların ve ailelerinin psikososyal durumlarını ciddi şekilde etkileyebilen yaygın

bir sağlık sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile patofizyolojisiyle ilgili çok sayıda bilgi edinilmesine rağmen etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tanı aşamasında iyi bir anemnez ile primer ve sekonder NE ayrımının yapılması ve gündüz semptomlarının varlığının sorgulanması hastalık sürecinin yönetilmesinde çok önemlidir. Özellikle sekonder NE'si olan çocuklarda ve/veya tedaviye yanıtız durumlarda altta daha da ciddi patolojilerin yatabileceği unutulmamalı ve yapılan değerlendirme tekrar gözden geçirilmelidir.

Kaynaklar

1. Franco I, Von Gontard A, De Genaro M. International Children's Continence Society. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr urol.* 2013;9(2):234-43.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of urology.* 2014;191(6):1863-5. e13.
3. Gürnüš B, Vurgun N, Lekili M, Işcan A, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta paediatrica.* 1999;88(12):1369-72.
4. Chang P, Chen W, Tsai WY, Chiu YN. An epidemiological study of nocturnal enuresis in Taiwanese children. *BJU international.* 2001;87(7):678-81.
5. Serel TA, Akhan G, Koyuncuoğlu HR, Öztürk A, Doğruer K, Ünal S, et al. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scandinavian journal of urology and nephrology.* 1997;31(6):537-9.
6. Hackett R, Hackett L, Bhakta P, Gowers S. Enuresis and encopresis in a south Indian population of children. *Child: care, health and development.* 2001;27(1):35-46.
7. Spee-van Der Wekke J, Hirasing R, Meulmeester J, Radder J. Childhood

nocturnal enuresis in The Netherlands. *Urology.* 1998;51(6):1022-6.

8. Kanaheswari Y. Epidemiology of childhood nocturnal enuresis in Malaysia. *Journal of paediatrics and child health.* 2003;39(2):118-23.
9. Cakiroglu B, Tas T, Eyyupoglu SE, Hazar AI, Balci MBC, Nas Y, et al. The adverse influence of spina bifida occulta on the medical treatment outcome of primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* 2014;86(4):270-3.
10. Yeung CK, Sihoe J, Sit F, Bower W, Sreedhar B, Lau J. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU international.* 2004;93(3):341-5.
11. Safarinejad MR. Prevalence of nocturnal enuresis, risk factors, associated familial factors and urinary pathology among school children in Iran. *Journal of pediatric urology.* 2007;3(6):443-52.
12. Oge O, Kocak I, Gemalmaz H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics.* 2001;43(1):38-43.
13. Bakwin H. The genetics of enuresis. *Bladder control and enuresis.* 1973:73-7.
14. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nature genetics.* 1995;10(3):354-6.
15. Arnell H, Hjälms K, Jägervall M, Läckgren G, Stenberg A, Bengtsson B, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *Journal of medical genetics.* 1997;34(5):360-5.
16. Haid B, Tekgül S. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *European Urology Focus.* 2017.
17. Bower W, Sit F, Yeung C. Nocturnal enuresis in adolescents and adults is associated with childhood elimination symptoms. *The Journal of urology.* 2006;176(4):1771-5.
18. Yeung C, Sreedhar B, Leung V, Metreweli C. Ultrasound bladder measurements in patients with

- primary nocturnal enuresis: a urodynamic and treatment outcome correlation. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2589-94.
19. Yeung C, Chiu H, Sit F. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *The Journal of urology*. 1999;162(3):1049-54.
 20. Watanabe H, Azuma Y. A proposal for a classification system of enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry. *Sleep*. 1989;12(3):257-64.
 21. Nevés T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2459-62.
 22. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1027-32.
 23. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C, Hagstroem S, Djurhuus J. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society definitions. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1561-7.
 24. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard J, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1989;256(4):F664-F71.
 25. Kim J-M, Park J-W, Lee C-S. Evaluation of nocturnal bladder capacity and nocturnal urine volume in nocturnal enuresis. *Journal of pediatric urology*. 2014;10(3):559-63.
 26. Läckgren G, Nevés T, Stenberg A. Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatrica*. 1997;86(4):385-90.
 27. Eggert P, Müller-Schlüter K, Müller D. Regulation of arginine vasopressin in enuretic children under fluid restriction. *Pediatrics*. 1999;103(2):452-5.
 28. Mattsson S, Lindström S. Diuresis and voiding pattern in healthy schoolchildren. *BJU International*. 1995;76(6):783-9.
 29. Nevés T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *International Journal of Urology*. 2017.
 30. Valavi E, Ahmadzadeh A, Hooman N, Aminzadeh M. Clinical correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2011;22(5):976.
 31. Raes A, Dossche L, Hertegonne N, Nuytemans L, Hoebeke P, Van Laecke E, et al. Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *The Journal of urology*. 2010;183(1):297-301.
 32. Byrd RS, Weitzman M, Lanphear NE, Auinger P. Bed-wetting in US children: epidemiology and related behavior problems. *Pediatrics*. 1996;98(3):414-9.
 33. Bower W, Moore K, Shepherd R, Adams R. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *BJU International*. 1996;78(4):602-6.
 34. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? *Science*. 1968;159(3819):1070-8.
 35. Chandra M, Saharia R, Hill V, Shi Q. Prevalence of diurnal voiding symptoms and difficult arousal from sleep in children with nocturnal enuresis. *The Journal of urology*. 2004;172(1):311-6.
 36. Robert M, Averous M, Besset A, Carlander B, Billiard M, Guiter J, et al. Sleep Polygraphie Studies Using Cystomanometry in Twenty Patients with Enuresis. *European urology*. 1993;24:97-102.
 37. Mattsson S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. *Acta Paediatrica*. 1994;83(9):950-4.
 38. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2414-5.
 39. Gozmen S, Keskin S, Akil I. Enuresis nocturna and sleep quality. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(8):1293.
 40. Akan S, Ürkmez A, Yildirim C, Sahin A, Yüksel ÖH, Verit A. Late-onset secondary nocturnal enuresis in adolescents associated with post-traumatic stress disorder developed after a traffic accident. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2015;87(3):250-1.
 41. Elliott A, Peterson L. Maternal sexual abuse of male children. When to suspect and how to uncover it. *Postgraduate medicine*. 1993;94(1):169-72, 75-7, 80.
 42. Papaefthimiou A, Kyrgios I, Kotanidou EP, Maggana I, Mouzaki K, Galli-Tsinopoulou A, editors. Secondary nocturnal enuresis related to central diabetes insipidus as an early manifestation of intracranial germinomatous germ cell tumors in a series of male youngsters. *Annales d'endocrinologie*; 2015: Elsevier.
 43. Ferrara P, Rigante D, D'Aleo C, Schiavino A, Emmanuele V, Marone G, et al. Preliminary data on monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents with type 1 diabetes. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2006;40(3):238-40.
 44. Weintraub Y, Singer S, Alexander D, Hacham S, Menuchin G, Lubetzky R, et al. Enuresis--an unattended comorbidity of childhood obesity. *International Journal of Obesity*. 2013;37(1):75-9.
 45. Steers WD, Suratt PM. Sleep apnoea as a cause of daytime and nocturnal enuresis. *The Lancet*. 1997;349(9065):1604.
 46. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1991;105(3):427-32.
 47. Erdemir F, Güven M, Parlaktaş B, Uluocak N, İyibilen A, Aladağ İ. Çocuklarda üst solunum yolu obstruksiyonuna yol açan adenoid vejetasyon ile enürezis nokturna arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Yeni Üroloji Dergisi*. 2005;1:173.
 48. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 1981;159(1):275-87.
 49. Robson WLM, Leung AK. Secondary nocturnal enuresis. *Clinical pediatrics*. 2000;39(7):379-85.



Noktürnal Enürezli Hastayı Değerlendirme

Dr. Ali Cansu BOZACI

Noktürnal enürez (NE) çocukluk ve adölesan yaş döneminde sık rastlanan bir durumdur (6-10 yaş arası %10, 10 yaş üstü %5, adölesan ve erişkin yaşta %0.5-1). Yaş ile sıklığı azalmaktadır. Noktürnal enürezli hastanın tek şikayeti gece ıslatması olabileceği gibi (monosemptomatik noktürnal enürez, MNE), %15-30 oranında diğer alt üriner sistem semptomları ve mesane disfonksiyonu belirtileri noktürnal enüreze eşlik edebilir. Bu hasta grubu non-monosemptomatik noktürnal enürez (NMNE) başlığı altında incelenir. Bir başka sınıflamada ise, hayatı boyunca 6 aydan uzun süre gece kuruluğunu sağlayamayanlar primer NE (PNE) olarak sınıflanırken, minimum 6 aylık süreyi tedavisz kuru geçirebilmiş olanlar sekonder NE (SNE) olarak isimlendirilirler (1).

Noktürnal enürezin patogenezinde gece idrar yapımının artması (noktürnal poliüri), uykudan uyanma problemleri, yanlış sıvı tüketim alışkanlıkları gibi bu yaş döneminin fizyolojik farklılıkları yanı sıra mesanenin anatomik veya fizyolojik kapasite sorunları, üriner sistem bozuklukları, "urgency", idrar erteleme, disfonksiyonel eliminasyon sendromu gibi mesane disfonksiyonları da yer alabilir. Son dönemde yayınlanan çalışmalar ışığında, nöropsikiyatrik hastalığı olan çocuklarda gece-gündüz işeme sorunlarının sık eşlik ettiği bilinmektedir. Aynı vakada birden fazla patofizyolojiye rastlanabileceği unutulmamalıdır. Tedavinin başarısını arttırmada en önemli basamak eşlik edebilecek olan mesane disfonksiyonu ve alt üriner sistem semptomlarının varlığı, sosyal/psikolojik stres faktörlerini araştırarak tedavi planlamasını bu doğrultuda yapmaktır.

Hastaya yaklaşımda hikaye ve fizik muayene temel yönlendirici olmalıdır. Elde edilecek bulgular ışığında invaziv ve invaziv olmayan tanı araçları kullanılarak hasta kendi özelinde değerlendirilmelidir.

Hikaye

Hastanın değerlendirilmesindeki ilk adım aile ve çocuğun şikayetlerini rahatça dile getirebilecekleri iletişim ortamının sağlanmasıdır. Sorular sadece aileye değil, eğer cevaplayabiliyorsa, çocuğa da yöneltilmelidir. Hasta ve ailesinin dile getirdiği şikayetler ile yetinilmemeli, gündüz idrar şikayetleri, defekasyon alışkanlıkları ve problemleri, olası nöropsikolojik sorunlar (hiperaktivite dikkat eksikliği, bağlanma güçlükleri, ayrılık anksiyetesi, vb.) ve uyku alışkanlıkları anlaşılır sorularla sorgulanmalıdır.

Gece kaçırılmalarının 6 aydan uzun bir süre kesilip kesilmediği sınıflama yapmada faydalı olacaktır. Gecede birden fazla kaçırma olması, gündüz ani sıkışmalar yaşaması veya gündüz idrar kaçırması eşlik eden aşırı mesane aktivitesi veya anatomik kapasite kısıtlılığı konusunda uyarıcı olabilir. Eğer aile gözlemlerine göre çocuğun fazla sıvı tükettiğini bildiriyorsa diyabet mellit, diyabet insipit gibi polidipsi ile giden hastalıklar açısından testler irdelenmelidir. Kesik işeme varlığı, sık tuvalete gitme, idrar yetiştirememe, idrarı tam boşaltamama gibi disfonksiyonel işeme belirtileri seçilecek testlerin genişletilmesinde yardımcı olur. Gece kaçırılmalarına eşlik eden gayta inkontinansı spinal kord patolojileri gibi organik sebepler yanı sıra altta yatan psikolojik bir sorunun belirtisi olabilir. Daha önceden tespit edilmiş idrar yolu enfeksiyonu hikayesinin varlığı işeme disfonksiyonu ile ilgili yaklaşımımızı derinleştirmemizi gerektirebilir.

Uyku ilişkili nefes alma bozukluğu olan hastalarda noktürnal enürezin daha sık izlendiği ispatlanmıştır (2). Uyku esnasında horlama, nefes almaya uzun süreli ara verme, uykudan uyandırılmama, sıkça sayıklama gibi durumlarının sorgulanması bu konuda ipucu verebilir. Şikayeti tespit edilen hastaların kulak burun boğaz mu-

ayenesine yönlendirilip altta yatan patoloji varlığının tespiti ve giderilmesi tedavide yardımcı olacaktır. Lehmann ve arkadaşlarının adenotonsillektominin noktürnal enürez ilişkisi ile ilgili yaptığı meta-analiz çalışması, adenotonsillektomi olan hastaların %60'ında noktürnal enürezin iyileşme gösterdiğini rapor etmektedir (3).

Özellikle normal tuvalet alışkanlığı kazanmış bir çocukta daha sonra ortaya çıkan işeme bozuklukları durumunda cinsel istismar ihtimali de göz önünde tutulmalıdır (4).

Amerikan Pediatristler Birliği, birkaç kilit soru ile hızlı bir tarama yapıp NE tiplerinin belirlenebileceği önerisinde bulunmuştur (Tablo 1)(5).

Ülkemizde de 2010 yılında kullanıma sunulan 'Türkiye Enürezis Noktürnal Klavuzu' farklı semptomların sistematik bir şekilde sorgulanıp en kısa yoldan tanı ve enürez tipinin belirlenmesine fayda sağlamaktadır (6)

Fizik Muayene

Genital muayene tam olarak yapılmalıdır. Erkeklerde meatal darlık, kızlarda labial sineşiler işeme disfonksiyonunun altta yatan sebebi olarak bulunabilir. Perineal bölgenin idrar irritasyonu kronik ve şiddetli bir inkontinansı işaret ederken, anüs çevresi ve iç çamaşırdaki gayta sürüntüsü kronik kabızlık veya enkoprez hakkında ipucu verir.

Perineal refleks ve anal tonus değerlendirilmelidir. Sakral gamze, orta hatta kılana artışı, kalça kavislerinde asimetri gibi bulgular spinal kord patolojilerini (gergin kord, kord lipomu, spina bifida okkulta, vb.) akla getirebilir.

Karın muayenesinde glob vezikal ve özellikle sol alt kadranda palpe edilebilen sert gaytanın varlığı kontrol edilmelidir.

Tablo 1: Noktürnal enürez tipinin belirlenmesinde hızlı sorgulama, Amerikan Pediatristler Birliği.

SORU	Eğer cevap 'Evet' ise
Daha önce en az 6 ay kuru kaldığı bir dönemi oldu mu?	NMNE veya SNE
Gün içerisinde idrar kontrol sorunu var mı?	NMNE
Kabızlık ve iç çamaşırında dışkı sürüntüsü oluyor mu?	NMNE
Sosyal veya psikolojik bir stres durumu var mı?	SNE
Eğer yukarıdaki soruların hepsinde cevap 'Hayır' ise	MSNE

İnvaziv Olmayan Tanısal Testler

a) İdrar analizi:

Basit idrar analizi, Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society) önerisine göre NE olan her hastada yapılması gereken tek rutin laboratuvar testidir (1). Enfeksiyon, diyabet mellit, diyabet insipit veya hiperkalsüri gibi hastalıkların ipuçlarını verir. Enfeksiyonu düşündüren durumlarda idrar kültürü de yapılmalıdır.

b) İşeme günlüğü:

Bir gün boyunca çocuğun aldığı sıvı miktarı, işeme sıklığı, işenen idrar miktarı, dışkılama sayısı, sıkışma ve/veya sıkışma inkontinansı sayısının ve gece kaçırma durumunun kaydedildiği bir günlüktür. Çocuğun bağırsak ve mesane fonksiyonları açısından bilgi vericidir. İdeal olanı 3 ardışık gün boyunca doldurulmasıdır ve bu günlerden birinin hafta sonuna denk getirilmesidir.

Doğru tutulan bir işeme günlüğünde işenen en yüksek hacim mesane kapasitesi hakkında bilgi vericidir. Eğer bu hacim çocuğun yaşından beklenen mesane kapasitesinin (BMK= 30mL+ (yıl olarak yaşı X 30mL)) %50'sinden az ise hastada fonksiyonel veya anatomik mesane kapasite düşüklüğü düşünülüp tedavi bu yönde planlanmalıdır.

Çocuğun gece kaçırdığı idrar miktarı (gece kullanılan bezin tartılması), gece yapılan normal işeme ve sabah ilk idrarının hacmi toplanarak gece idrar üretimi hakkında bilgi sahibi olunur. Eğer bu toplam hastanın yaşından beklenen mesane kapasitesinin (BMK) %130'undan fazla ise hastada noktürnal poliüri varlığından bahsedilir. Bu hastalar özellikle desmopressin tedavisinden daha fazla fayda görürler. Noktürnal poliüri vakalarında bu yaş döneminde böbreklerin vasopressine olan azalmış duyarlılığı ve yanlış sıvı-tuz tüketim alışkanlıkları yanında kalp hastalıkları, diyabet mellit, diyabet insipit, böbrek fonksiyon bozuklukları gibi poliüri ile belirti veren patolojiler de ayırıcı tanıda gözardı edilmemelidir.

c) Skorslama sistemleri:

Semptom skorslama sistemleri idrar kaçırma veya işeme bozukluğu olan çocuklarda tanı ve tedaviye cevabın objektif olarak değerlendirilmesinde kullanılan sorgulama araçlarıdır. Hastaların ilk değerlendirmesinde hızlı ve sistematik bir yol sağlaması

avantajıdır. Gece idrar kaçırmanın yanı sıra gündüz inkontinansı, defekasyon alışkanlıklarının da sorgulanabileceği farklı semptom skorları vardır. Türk toplumunda Akbal ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan semptom skorslama sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

d) Üroflovetri ve işeme sonrası artık idrar tayini:

Üroflovetri, akım paterni ve işeme hızı gibi çok değerli bilgiler veren invaziv olmayan bir testtir. MNE dışındaki NE hastalarında altta yatan işeme bozukluğunun tespitinde faydalıdır. Ancak, problemlili olan çocuklarda normal çan paterni olabileceği gibi, sağlam çocuklarda da çan paterni dışında akım paternlerinin görülebileceği unutulmamalıdır. Akım paterninde şüpheli olan çocuklarda test tekrarlanmalıdır. Ardışık iki testinde anormallik olan çocuklarda inceleme detaylandırılmalıdır. Mesane sfinkter uyumsuzluğu düşünülen vakalarda yüzeysel perineal elektrodlar kullanılarak yapılan EMG'li üroflovetri yöntemi tetkike ayrı bir değer katacaktır.

Üroflovetri testinin ayrılmaz bir parçası da işeme sonrası artık idrarın ölçülmesidir. Rezidü idrar miktarının beklenen mesane kapasitesinin %10'undan fazla olması mesane-sfinkter kompleksindeki bir koordinasyon bozukluğunun en önemli bulgusu olabilir.

e) Üriner sistemin ultrasonografisi (US):

Böbrek, ureter ve mesanedeki olası patolojilerin değerlendirilmesinde ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Özellikle nonmonosemptomatik veya sekonder NE vakalarında yapılması gerekmektedir. Mesane sfinkter dissinerjisi olan hastalarda mesane duvar kalınlığının artması, hatta şiddetli vakalarda, mesane duvar düzensizliği izlenebilir. Üreterlerdeki dilatasyon altta yatan işeme disfonksiyonuna bağlı vezikoüretoral reflü açısından uyarıcı olabilir. US'de rektal transvers çapın 33,4 mm'den fazla olması (8) dile getirilmemiş olsa bile konstipasyon açısından belirleyicidir.

İnvaziv Tanısal Testler

İnvaziv tanısal testler, idrar kaçıran her çocukta gerekli değildir. Hastaların çok önemli kısmında yukarıda bahsi geçen invaziv olmayan testlerle tanı ve tedaviye yanıt takibi rahatlıkla yapılabilmektedir. Ancak, invaziv testlerin; nörojenik detrü-

sor-sfinkter disfonksiyonunu, obstrüksiyonu, yapısal genitoüriner anomalileri, kompleks non-nörojenik detrüstor-sfinkter-disfonksiyonunu, vezikoüretoral reflünün eşlik ettiğini veya işeme sonrası fazla miktarda artık idrarı düşündüğü durumlarda kullanımı uygun ve gereklidir.

Bu invaziv testler işeme sistoüretrografisi, ürodinamik (tercihen videoürodinamik) inceleme ve sistoskopidir.

İşeme sistoüretrografisi mesanenin anatomik detaylarını, reflü varlığını ve üretra davranışlarını göstermesi açısından önemlidir. Ancak, eğer floroskopi eşliğinde videoürodinami (VUD) donanımı varsa işeme sistoüretrografisi yapılmaya gerek yoktur. VUD sayesinde dolum sırasında mesane basınçlarını, kompliansını, maksimum sistometrik kapasitesini, işeme sırasında işeme basınçlarını, sfinkterik davranışları, vezikoüretoral reflü varsa reflünün başlama basınçlarını değerlendirme imkanı olacaktır. Sistoüretroskopi ise üretra ve mesanenin direk bakı gözlenmesini sağlasa da anestezi gerektiren bir işlemdir ve NE'nin değerlendirilmesinde nadiren gerekir. İnfravezikal obstrüksiyona sebep olabilecek posterior üretral valv, mesane boynu darlığı veya syringosel gibi patolojilerin düşünüldüğü durumlarda yapılabilir.

Özetlenecek olursa, hikayede kaçırmanın sadece gece olduğu, gündüz semptomlarının, idrar yolu enfeksiyonunun ve başka patolojilerin olmadığı teyit edilmeli, NE'nin tipi belirlenmeye çalışılmalıdır. En az 3 günlük tutulacak işeme günlüğü ile sıvı alımı, işeme sıklığı, dışkılama özellikleri, gece idrar üretimi (bez tartımı ve sabah ilk idrar miktarının toplamı), gece kaçırma sayısı tespit edilmelidir. Fizik muayene ile sistemlerin normal olduğu ve ek nörolojik bir patoloji olmadığı gösterilmelidir. Standart olarak NE tanısı koymak için basit idrar tahlili (enfeksiyon, glukozüri, diyabet melliti taramak amaçlı) dışında ek tetkike gerek yoktur. Değerlendirme sırasında eşlik eden başka patoloji şüphesi durumunda veya uygun tedaviye rağmen devam eden NE vakalarında ek tetkikler istenebilir.

Kaynaklar

1. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents:

- report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006;176 (1):314–324
2. Goyal A, Pakhare AP, Bhatt GC, Choudhary B, Patil R. Association of pediatric obstructive sleep apnea with poor academic performance: A school-based study from India. *Lung India.* 2018 Mar-Apr;35(2):132-136. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_218_17.
 3. Lehmann KJ, Nelson R, MacLellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2018 Feb;14(1):53.e1-53.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.07.016.
 4. Tekgül S, Dogan HS, Hoebeke P et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. 2105 edition.
 5. Aaron P. B., Steven J. S. Nocturnal Enuresis: An Approach to Assessment and Treatment. *Pediatrics in Review* 2014;35;327. DOI: 10.1542/pir.35-8-327
 6. Avanoğlu A., Baskın E., Söylemezoğlu O., Tekgül S. Türkiye Enürezis Klavuzu, Türkiye Enürezis Çalışma Grubu; Aralık 2010
 7. Akbal C, Genc Y, Burgu B et al. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol.* 2005;173:969-73.
 8. Joensson, I. M., Siggaard, C., Rittig, S., Hagstroem, S., & Djurhuus, J. C. (2008). Transabdominal Ultrasound of Rectum as a Diagnostic Tool in Childhood Constipation. *The Journal of Urology*, 179(5), 1997–2002.



Noktürnal Enürezli Çocukta Tedaviye Yaklaşım

Dr. M. Mesut Pişkin

Her ne kadar mortalite riski olmasa da noktürnal enürez çocukta ve ailesinde sosyal, psikolojik ve duygusal baskı yaratan, günlük hayatı olumsuz etkileyen bir sorundur. Kalitesiz uyku, gündüz uyku hali, yorgunluk, moral bozukluğu özgüven azlığı yaratan ve sosyal hayatı etkileyip bunlara bağlı olarak tüm ailenin hayat kalitesini düşüren bir durumdur. Tedavi edilmediği takdirde çocuğun okul ve sosyal başarısını kısıtlayıcı etkileri olabilir (1-4).

Noktürnal enürezli çocuklarda spontan düzelme yıllık %15'tir. Dünya Sağlık Örgütüne göre 5 yaşından büyük noktürnal enürezli çocuklar tedavi edilmeli, bu yaşın altındaki çocuklardaki noktürnal enürez normal olarak kabul edilip spontan düzelmesi beklenmelidir(5).

Noktürnal enürez tedavi seçeneklerine geçmeden önce noktürnal enürez ve sebep olan temel faktörleri hatırlamak faydalı olacaktır. Uyku sırasında üretilen idrar miktarı fonksiyonel mesane kapasitesinin üstüne çıkıp çocuk da uyanamazsa noktürnal enürez gerçekleşir. Noktürnal enürez oluşumunda uyku problemleri, uyku sırasında aşırı idrar üretimi, fonksiyonel mesane kapasitesinin küçük olması ve/veya uyku sırasında görülen mesane aşırı aktivitesi rol oynar(6). Tedavi planı genelde bu faktörler üzerinden yönetilir. İki tür tedavi yaklaşımı mevcuttur. Bunlar temel üroterapi ve alarm tedavisini içeren davranışsal tedaviler ve medikal tedavilerdir.

Temel üroterapi

İşeme bozukluklarında cerrahi ve farmakolojik tedavi haricindeki tedavileri kapsayan terminolojidir. Üroterapi daha çok işeme disfonksiyonlarında ve nonmonoseptomatik noktürnal enürezde etkili olmasına karşın noktürnal enürezli çocukların tümünde ilk basamak tedavide kullanılır. Standart üroterapide çocuk ve ailenin motivasyonunu artırmak amacı ile çocuğa ve ebeveynlerine problemin ne olduğu, normal işeme ve alt üriner sistem fonksiyonlarının nasıl işlediği anlatılır. Çocuğun

durumundan kendisinin sorumlu olmadığı ve ailenin çocuğa vereceği desteğin önemi belirtilir(7,8,9).

Temel üroterapide gündüz ve yatmadan önce zamanlı ve düzenli işemenin önemi vurgulanmalıdır. Ayrıca düzenli defekasyon ve idrar tutma manevralarının bırakılması gibi davranışsal değişiklikler öğretilmelidir(10).

Katı bir sıvı kısıtlamasına gitmek doğru değildir. Gerekli miktar sıvı alımı (50 ml/kg/ gün; maksimum 1.5-2 lt/gün) sağlanmalı ancak sıvı alımı gündüz ve öğleden sonraya kaydırılmalı gece sıvı ve solüt yükü minimize edilmelidir. İstemsiz mesane kontraksiyonlarını artırabilecek olan kafein içeren kola, çikolatalı süt gibi içeceklerin alımı azaltılmalıdır(11,12). Çocuk tarafından kuru kalınan günlerin işaretlendiği takvimler faydalı olabilir. Sadece bu basit yaklaşımlar bile %20'lere yaklaşan başarı sağlar (13)

İlk olarak temel üroterapi her çocuğa başlanmalıdır. Tek başına temel üroterapinin faydalı olmadığı durumlarda 2. basamak tedaviler; alarm ve desmopressin ilk seçenek tedavilerdir. Alarm veya desmopressin tedavileri başlanırken ailelere avantaj ve dezavantajlar bildirilmeli ve ailelerin motivasyonu göz önünde bulundurulmalıdır(9). Aile motivasyonun düşük olduğu düşünüldüğü durumlarda temel üroterapi eş zamanlı olarak 2. basamak tedaviler ile birlikte başlanılabilir.

Alarm Terapisi

Alarm terapisi günümüzde Avrupa ve Amerika üroloji kılavuzlarında monoseptomatik noktürnal enürez tedavisinde desmopresin ile birlikte ilk basamak tedavileri oluşturmaktadır. Avusturalya gibi bazı ülkelerde ise noktürnal enürez tedavisinde alarm tedavisi denenmeden, desmopresin gibi medikal tedavilerin ilk tercih tedavi olarak kullanımı ilgili ülke sağlık bakanlıkları tarafından kısıtlanmıştır(14).

Alarm tedavisi edinsel tip davranışsal tedavidir. Ancak gerçek mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Alarm tedavisinde çocuğun işeme öncesi uyanmaya şartlanmasını ya da uyku sırasında mesanenin boşaltılmasını engellemeyi amaçlar (15).

İlk alarmlar yatağa serilen bir elektrik devresi içeren bir ped ya da matın üstüne

çocuğun yatırılması şeklinde çıkmıştır. Günümüzde ise sensör kısmının çamaşırların içine yerleştirildiği "portable" sistemler mevcuttur. Uyarı şekilleri de zaman içinde değişiklik göstermiştir. İlk başlarda uyarı için küçük elektrik şokları kullanılırken günümüzde zil, vibrasyon ya da göze ışık uyarısı veren alarm cihazı tipleri mevcuttur(16). Piyasada en sık kullanılan alarm cihazı tipi ses uyarısı veren alarm cihazlarıdır.

Alarm tedavisi başlanacak çocuklarda noktürnal enürez sıklığı yüksek olmalıdır, nadir noktürnal enürez görülen hastalarda alarm tedavisinin etkinliği daha düşüktür. Alarm tedavisi tercih edilirken ailenin uyumu ve sosyokültürel uygunluğu göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuk ile ebeveynler arasında gerilimin yaşandığı durumlarda ile alarm tedavisi mevcut çekişmeyi körükleyebilir. Mesane aşırı aktivitesi düşünülen olgularda alarm tedavisi seçimi uygun olmayacaktır. Bir gecede pek çok defa alarmın çalması aile ve çocuktaki uyku kalitesini bozup, gündüz performanslarını düşürebilir. Bir gecede birden fazla noktürnal enürez yaşanan olgularda alarm tedavisi kullanılması kararlaştırıldığında gece ilk seferden sonra alarm kapatılabilir(13).

Uyanma eşiğinin yüksek olduğu bazı olgularda, alarm çocuğu uyandırmada başarısız olur. Bu durumlarda çocuğun aile tarafından uyandırılması da aynı oranda başarılı kılar(17). Bazı yazarlar çocuk ile aile tarafından önceden belirlenmiş bir kod sözcüğün söylenmesinin çocuğun uyandırılmasında etkili olabileceğini ifade etmişlerdir(18).

Alarm tedavisi etkinliği hemen başlamayaçağı ailelere önemle anlatılmalıdır. Alarm kesintisiz olarak her akşam kullanılmalıdır. Tedaviye başladıktan 6-8 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir. 6 haftadan sonra hasta semptomlarında bir değişim gözlenmediği takdirde alarm tedavisi kesilmeli başka tedavilere geçilmelidir(19,20).

Hastada tedaviye yanıt alınması durumunda ardışık 14 akşam kuruluk izlenmesi sonrasında tedavi kesilmesi önerilir. Toplam tedavi süresi 16 haftayı geçmemelidir. Başarı oranları %50-80 arasında 6 ay içinde relaps oranları ise %12-30'dur(13).

Desmopressin

Noktürnal poliüri ve antidiüretik hormonun günlük salınma ritminin bozukluğu noktürnal enürez etiyolojik faktörleri arasında yer alır.

Desmopressin asetat, arginin vasopressinin (antidiüretik hormon) yarılanma ömrü 1,5-2,5 saat arasında olan sentetik analogudur. Desmopressin böbrek toplayıcı tübüllerdeki V2 reseptörlerine bağlanıp vücutta su tutulumunu artırır, böylece diürez kısıtlanmakta ve noktürnal poliüri kontrol edilebilmektedir (21). Çocuklarda ilk olarak diyabet insipit tedavisinde kullanılan desmopressin noktürnal enürez tedavisinde ise 40 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır.

Önceleri desmopressinin nasal sprey ve tablet formu var iken günümüzde noktürnal enürez tedavisi için oral liyofize formu bulunmaktadır. Desmopressin göreceli olarak güvenli bir ilaçtır. Bilinen tek, ancak ciddi yan etkisi su entoksikasyonudur. Su entoksikasyonu ilaç ile birlikte yüksek miktarlarda sıvı alımı sonucu görülebilir. Bulguları hiponatremi, baş ağrısı, bulantı, kusma ve konvülsiyondur. Bu sebep ile desmopressin başlanacak çocuklarda sıvı kısıtlanması ailelere sıkı şekilde belirtilmelidir. İlaç alımını takiben 8 saat içinde akşam sıvı kullanımı 250 ml'yi geçilmemelidir(13). Nasal sprey formunda daha fazla komplikasyon görülme riski olduğu, oral liyofize (Melt) formunun ise daha güvenli olduğu bildirilmiştir(22). Karşılaştırmalı etkinlik çalışmasında ise Melt formunun tablet formuna göre daha etkin olduğu gösterilmiştir(23).

Desmopressin için tedaviye başlangıç dozu 120 µg olarak belirlenmiştir. İlacın hasta uyumadan 30-60 dk önce alınması önerilir. Tedavi başlangıcından 14 gün sonra hasta tekrar değerlendirilmeli yan etki profili değerlendirilmeli etkinlik sorgulanmalıdır. Tedaviye başlangıç dozu olan 120 µg yanıt alınmadığı durumlarda 240 µg'a çıkılabilir. Daha yüksek doza çıkılması önerilmez(15).

Tedaviye yanıt oranları %60-70'lerde bildirilmiştir. Ancak nöksler de sık görülebilmektedir (24).

Desmopressinin birden kesilmesi nöks oranlarını artırmaktadır(25). Tedavi bitimini takiben etkin dozu yarıya indirip 15 gün devam etme şeklinde yapılabilecek ilaç kesme protokolü ya da etkin dozu gün

atlayarak kullanma şeklinde yapılabilecek ilaç bırakma protokolleri nöks oluşma ihtimalini azaltıp ve tedavinin kalıcılığını artırabilir (26).

Trisiklik antidepresanlar:

Trisiklik antidepresanlar uzun süredir noktürnal enürez tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde ise 3. Basamak tedavisi olarak görülmektedirler. Noktürnal enürez tedavisinde en sık kullanılan trisiklik antidepresan imipramindir. İmipraminin etkisi santral sinir sisteminde noradrenerjik yolak üstünden etki etmekte ve ayrıca kısmi antikolinerjik, antispazmotik, lokal anestetik etkileri ile işeme sistemi üzerine etki göstermekte ve noktürnal enürez tedavisinde kullanılmaktadır(13). İmipramin dozu 6 yaşında 20-25 kiloluk bir çocuk için 25 mg/gündür. 11 yaşından büyük daha kilolu çocuklarda doz 50-75 mg'dır. Toplam doz 75 mg'ı geçmemelidir. Yan etki olarak sersemlik, baş ağrısı, duyu durum değişikliği, gastrointestinal rahatsızlık ve nötropeyi yapabilmektedir (27). Daha önemlisi yüksek doz kullanımları sırasında kardiyotoksik etkileri bulunmakta bu sebeple günümüzde noktürnal enürez tedavisinde yaygın kullanılmamaktadır.

Yeni çalışmalarda reboxetinin noktürnal enürez tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Reboxetin noradrenerjik bir antidepresandır (28). Plasebo kontrollü bir çalışmada alarm ya da desmopressin tedavisine yanıt alınamayan olgularda 4mg reboxetine tek başına ya da desmopressinle kombine kullanılmış plaseboya göre anlamlı yanıtlar görülmüştür(29). Reboxetinin trisiklik antidepresanlara göre kardiyotoksik etkilerinin neredeyse olmadığı düşünüldüğünde, standart tedaviye yanıtız olgularda imipramin yerine alternatif olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Antimuskarinikler:

Noktürnal enürez tedavisinde en sık kullanılan antimuskarinikler oksibütinin, propiverin ve tolterodindir. Ancak antimuskarinik ajanların tek başlarına kullanımlarının monosemptomatik noktürnal enürez tedavisinde etkin olduğu düşünülmemektedir (30). Bazı çalışmalar desmopressine yanıt alınamayan olgularda ya da non-monosemptomatik olgularda antikolinerjiklerin kullanılıp yanıt alınıp

fayda görülebileceğini savunmaktadır. Bunu destekleyen çalışmalarda hastaların mesane kapasiteleri düşük, mesane duvar kalınlıklarının ise artmış olduğu muhtemel gece mesane aşırı aktivitesi olduğu ya da gözden kaçırılmış non-monosemptomatik noktürnal enüretik olgular olduğu görülmektedir (31-35).

Oksibütinin ve imipramin kombinasyonunun tek başına imipramin kullanımından daha etkin olduğu ve relapsların daha düşük olduğu gösterilmiştir (RR 0.68, 95%CI 1.77-5.98) (30). Benzer şekilde imipramin ve alarm tedavileri ile oksibütinin birlikte kullanımları etkinliği artırmaktadır (36,37).

Kanıtı dayalı tıp penceresinden baktığımızda ise antimuskarinikler kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanıldıklarında noktürnal enürez tedavisinde fayda göstermektedir (30).

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar:

İndometazin ve diklofenak sodyum noktürnal enürez tedavisinde kullanılmış, karşılaştırmalı çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilse de desmopressine karşı bir üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir. Günümüzde noktürnal enürez tedavisinde tek başına kullanımları standart tedavi olarak önerilmemektedir (30).

Noktürnal enürez multifaktöryel bir rahatsızlıktır. Çocuğun yaş, sosyal ve okul durumu, aile ya da beraber yaşadığı çevre etmenlerin de göz önüne alınarak tedavi seçiminin yapılması gereklidir. Davranışsal ve medikal tedavi seçenekleri ya da kombine tedaviler ile etkin ve kalıcı bir şekilde tedavi sağlanabilir. Ancak tedavide cevap alınmadığı durumlarda ürolog, çocuk nefroloğu, çocuk ruh sağlığı uzmanlarının birlikte multidisipliner yaklaşım ve takım çalışması önem taşır.

Kaynaklar

1. Gladh G, Eldh M, Mattson S (2006) Quality of life in neurologically healthy children with urinary incontinence. Acta Paediatr 95: 1648-1652
2. Bachmann C, Lehr D, Janhsen E, Sambach H, Muehlan H, von Gontard A, Bachmann H (2009) Health related quality of life of a tertiary referral center population with urinary incontinence using the DCGM-10 questionnaire. J Urol 182:2000-2020

3. VonGontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C (2011) Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol* 185:1432–1436
4. Sá CA, Gusmão Paiva AC, de Menezes MC, de Oliveira LF, Gomes CA, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, Netto JM (2016) Increased risk of physical punishment among enuretic children with family history of enuresis. *J Urol* 195:1227–1230
5. Van Herzele C, De Bruyne P, Evans J, Eggert P, Lottmann H, Norgaard JP and Vande Walle J: Safety profile of desmopressin tablet for enuresis in a prospective study. *Adv Ther* 31: 1306-1316, 2014.
6. Caldwell PHY, Lim M, Nankivell G. An interprofessional approach to managing children with treatment-resistant enuresis: an educational review. *Pediatr Nephrol*. 2017
7. Chang SJ, Van Laecke E, Bauer SB, von Gontard A, Bagli D, Bower WF, Renson C, Kawauchi A, Yang SS. Treatment of Daytime Urinary Incontinence: A Standardization Document From the International Children's Continence Society *Neurourol Urodyn*. 2017 Jan;36(1):43-50.
8. Arlen AM. Dysfunctional Voiders-Medication Versus Urotherapy? *Curr Urol Rep*. 2017 Feb;18(2):14
9. Caldwell PH, Nankivell G, Sureshkumar P (2013) Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD003637)
10. Robson WL (2009) Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med* 360:1429–1236
11. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for water/European Food Safety Authority. *EFSA J*. 2010;8:48.
12. Von Gontard A, Mauer-Mucke K, Plück J, Berner W, Lehmkühl G (1999) Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatr Nephrol*. 13:662–667
13. Kuwertz-Bröking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol*. 2018 Jul;33(7):1145-1154
14. Apos E, Schuster S, Reece J, Whitaker S, Murphy K, Golder J, Leiper B, Sullivan L, Gibb S. Enuresis Management in Children: Retrospective Clinical Audit of 2861 Cases Treated with Practitioner-Assisted Bell-and-Pad Alarm. *J Pediatr*. 2018 Feb;193:211-216.
15. Haid B, Tekgul S. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Eur Urol Focus*. 2017 Apr;3(2-3):198-206.
16. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002911.
17. Tsuji S, Suruda C, Kimata T, Kino J, Yamanouchi S, Kaneko K. The Effect of Family Assistance to Wake Children with Monosymptomatic Enuresis in Alarm Therapy: A Pilot Study. *J Urol*. 2018 Apr;199(4):1056-1060
18. Caldwell PH, Sureshkumar P, Kerr MI, Hamilton S, Teixeira-Pinto A, Macaskill P, Craig JC. A randomised controlled trial of a code-word enuresis alarm. *Arch Dis Child*. 2016 Apr;101(4):326-31
19. Nevés T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L, International Children's Continence Society (2010) Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 183:441–447
20. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S, American Academy of Pediatrics; European Society for Paediatric Urology; European Society for Paediatric Nephrology; International Children's Continence Society (2012) Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr* 171:971–983
21. Agero H, Seiding Larsen L, Riis A, Lövgren U, Karlsson MO, Senderovitz T. Pharmacokinetics and renal excretion of desmopressin after intravenous administration to healthy subjects and renally impaired patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Oct;58(4):352-8.
22. 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;176:754–7.
23. De Guchtenaere A, Van Herzele C, Raes A, et al. Oral lyophilizate formulation of desmopressin: superior pharmacodynamics compared to tablet due to low food interaction. *J Urol* 2011;185:2308–13.
24. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002112
25. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, Han SW, Husman DA, Kawauchi A, Läckgren G, Lottmann H, Mark S, Rittig S, Robson L, Walle JV, Yeung CK. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 2):2545-61.
26. Gökçe Mİ, Hajiyev P, Süer E, Kibar Y, Sılay MS, Gürocak S, Doğan HS, İrkilata HC, Oktar T, Önal B, Erdem E, Aygün YC, Balcı C, Arslan AR, Kaya C, Soygür T, Sarıkaya S, Tekgül S, Burgu B. Does Structured Withdrawal of Desmopressin Improve Relapse Rates in Patients with Monosymptomatic Enuresis? *J Urol*. 2014 Aug;192(2):530-4.
27. Caldwell PH, Sureshkumar P, Wong WC. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 20;(1):CD002117.
28. Nevés T. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: results and pathogenetic implications. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(1):31-4.
29. Lundmark E, Stenberg A, Hägglöf B, Nevés T. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: A randomized placebo-controlled study. *J Pediatr Urol*. 2016 Dec;12(6):397.e1-397
30. Deshpande AV, Caldwell PH, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD002238.
31. Ramakrishnan K. Evaluation and treatment of enuresis. *Am Fam Physician*. 2008;78(4):489–96.
32. Montaldo P, Tafuro L, Rea M, Narciso V, Iossa AC, Del Gado R. Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enu-

- resis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and an assessment of predictive factors. *BJU Int.* 2012;110(8 Pt B):381–
33. Friedman BC, Friedman B, Goldman RD. Oxybutynin for treatment of nocturnal enuresis in children. *Can Fam Physician.* 2011;57(5):559–61.
 34. Radvanska E, Kovacs L, Rittig S. The role of bladder capacity in antidiuretic and anticholinergic treatment for nocturnal enuresis. *J Urol.* 2006;176(2):764–8.
 35. Neveus T. Oxybutynin, distance and enuresis. *J Urol.* 2001;166(6):2459–62.
 36. Tahmaz L, Kibar Y, Yildirim I, Ceylan S, Dayanç M. Combination therapy of imipramine with oxybutynin in children with enuresis nocturna. *Urol Int.* 2000;65(3):135-9.
 37. Van Hoeck KJ, Bael A, Lax H, Hirche H, Bernaerts K, Vandermaelen V, van Gool JD. Improving the cure rate of alarm treatment for monosymptomatic nocturnal enuresis by increasing bladder capacity--a randomized controlled trial in children. *J Urol.* 2008 Mar;179(3):1122-6

Noktürnal Enürezde Tedaviye Dirençli Olgulara Yaklaşım

Dr. Taner CEYLAN ve
Dr. Hasan Serkan DOĞAN

Noktürnal enürezin (NE) spontan iyileşme oranı her yıl için yaklaşık % 15 olmasına rağmen, çocukların %1-2'sinde NE pubertede de devam etmektedir. (1). Önceki bölümlerde anlatılmış olan tüm yöntemlere rağmen, bazı noktürnal enüretik hastalar herhangi bir organik neden bulunmamasına rağmen tedaviye yanıt vermezler, bu da hekimler için büyük bir sorun oluşturur. "Tedaviye dirençli noktürnal enürez", birçok yayında ne alarm ne de desmopressin tedavisine yanıt veren noktürnal enürez olarak tanımlanmaktadır. (2)

Bildirilen başarı oranları desmopressin için % 40 ile % 80 arasında değişirken, enüretik alarm için % 60-70'dir. Kesin rakamlar bildirilmemesine rağmen, tedaviye dirençli grup tüm enüretik çocukların yaklaşık % 25'ini oluşturmaktadır (2)

Neden Bazen Tedaviye Yanıt Alınamamaktadır ?

Kullanılan ilaçların bazı yan etkileri nedeniyle, ebeveynler uzun sürelerde kullanım konusunda isteksiz olabilirler. Alarmlar gürültüdüdür ve durumunu gizli tutmayı tercih eden hastaları utandırabilir (3). Bununla birlikte, bu terapi yüksek bir bırakma oranına sahiptir; çünkü çocukların ve ebeveynlerin uykuları sıklıkla olumsuz etkilenir ve başarıya ulaşmak için en az 5-12 hafta kullanım gereklidir.

Aile motivasyonunun alarm tedavisindeki başarı üzerine etkisini araştırmak için, 84 enüretik çocuk ve adolesanın aileleri için alarm tedavisinin yanında haftalık psikolojik destek oturumları düzenlenmiş ve % 71'i yaştan bağımsız olarak başarıya ulaşmıştır (4). Destek oturumlarına büyük oranda katılamama tedaviye motivasyonda düşüş olarak yansımış ve başarısızlık riskini arttırmıştır.

Kış mevsimi, enüretik alarm tedavisinde daha yüksek başarısızlık oranları ile ilişkilidir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, NE'si

olan ve alarm tedavisi başarısız olmuş toplam 67 çocuk incelenmiş, tedaviye kış mevsiminde başlamanın alarm tedavisinin başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (5).

Desmopressin tedavisine dirençli olguların çoğunda yaşa göre fonksiyonel mesane kapasitesinin (FMK) beklenenden daha küçük olduğu saptanmıştır (6). Ek olarak, bazı çalışmalarda, azalmış FMK'nin antikolinergik, desmopressin ve alarm tedavisine dirençli monoseptomatik noktürnal enürezli (MNE) çocuklarda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (7).

Desmopressin tedavisine dirençli noktürnal poliüri patofizyolojisi, henüz net anlaşılamamıştır. Olası mekanizmalar arasında, aşırı sodyum ve potasyum atılımı, hiperkalsiüri, anormal üre ve prostaglandin atılımı, anjiyotensin ve aldosteron üretiminin diurnal ritimindeki değişimler, glomerüler filtrasyon hızının anormal sirkadiyen ritmi ve ayrıca uykudaki solunum bozuklukları sayılabilir (8,9,10).

Tedaviye Dirençli Olguların Değerlendirilmesi

a- Anamnez

Tedaviye dirençli çocuklarda mesane ve barsak odaklı detaylı anamnez büyük önem taşır. Gündüz disfonksiyonel işeme belirtileri ile tekrarlayan mide ağrısı, zayıf bağırsak hareketleri, enkoprez ve sert dışkı gibi kabızlık belirtileri özellikle sorgulanmalıdır. Açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik veya aşırı susuzluk yaşayan çocuklarda altta yatan renal hastalıktan şüphe edilmelidir. Yine, gelişimsel gecikme, yürüyüş bozuklukları veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu (İYE) çocuklarda nörolojik patolojiler araştırılmalıdır (2).

Alarmın doğru şekilde kullanılmış olduğunun bilinmesi önemlidir (en az altı hafta süreyle kesintisiz olarak kullanılmalıdır, ebeveynler sinyal duyulduğunda çocuğa uyanmada yardımcı olmalıdırlar). Bu nedenle yeterli ve doğru bilgilendirme sonrası yeni bir tedavi seansı sıklıkla iyileştirici olabilmektedir. Ağır horlama veya uyku apnesi varlığı sorulmalıdır, çünkü hava yolu obstrüksiyonunun giderilmesi enürezin kaybolmasına neden olabilir (2). Bunun yanında daha önce önerilmiş olan diğer medikal tedavilerin uygun dozda,

uygun zamanda ve şekilde kullanılıp kullanılmadığı da sorgulanmalıdır.

b- Fizik muayene

Fizik muayenede; rutin bir nörolojik muayene (hiperrefleksi?, pozitif Babinski?), genital muayene (fimozis?, ektopik üreter orifisi?), bel ve sakral bölge muayenesi ve rektal muayene olmalıdır. Rektal muayene sırasında sfinkter tonusu ve rektal ampuladaki dışkı varlığı -kabızlığın kuvvetli bir göstergesidir- tespit edilebilir.

c- Mesane günlüğü

Tedaviye dirençli tüm enüretik çocuklar, birkaç gün boyunca işeme sıklığı, işeme hacimleri ve sıvı alımı, iki hafta boyunca da enürez / inkontinans epizodları ve barsak hareketlerini kaydeden bir mesane günlüğü tutmalıdırlar. Bu günlükler, mesane ve bağırsak fonksiyonları hakkında paha biçilmez bilgiler verir. Sık sık, az miktarda işeme ve aciliyet hissi, gündüz detrusör aşırı aktivitesini gösterir. Seyrek işeme, çömelleme, ayak parmaklarında dikilme ve bacakları çaprazlama gibi tutma manevraları işemeyi ertelemeyi gösterir ve davranış değişikliğine gidilmelidir. Aşırı idrar üretimi, böbrek hastalığına veya polidipsiye işaret eder. Düşük defekasyon sıklığında kabızlıktan şüphelenmek gerekir.

İdrar tetkiki, İYE veya diyabet melliti ekarte etmek için yapılabilir. Ultrasonografi ve direkt grafi endike değildir. Sistometri veya sistoskopi, sadece nörojenik mesaneden şüphelenildiğinde endikedir. Ciddi horlaması veya noktürnal apnesi olan çocuklara KBB muayenesi gerekir (2).

d- Üroflovetri ve rezidü idrar hacminin değerlendirilmesi, tedaviye dirençli çocuklarda değerli bilgiler sağladığı için çok yararlıdır. Bazal üroterapiye cevap vermeyen ve ek gündüz inkontinansına sahip olan çocuklarda ve üriner enfeksiyon geçirmiş enüretik çocuklarda zorunlu bir tetkiktir. Bu sayede, üretral valf veya nörojenik mesane şüphesi bulunan ve detaylı incelenmesi gereken çocuklar belirlenebilir.

e- Uykunun değerlendirilmesi:

Enüretik çocukların uyanma eşiklerinin yüksek olması nedeniyle uykuları ağırdır. Bu konuyla ilgili birkaç polisomnografik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları biraz çelişkili olmasına rağmen, elde edilen ana sonuç, uyku evresi dağılımı ve delta uyku yüzdesi gibi standart polisomnografik değişkenlerin, enüretik olan ve

olmayan çocuklar arasında açık ve tutarlı şekilde farklı olmadığıdır (11). Ancak enüretik çocukların uykudan uyanmaları daha zordur.

Birçok çalışmada ağır horlama veya uyku apnesi ile enürez arasında bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (12). Büyümüş tonsiller veya adenoidlere bağlı olarak uyku sırasında üst solunum yolu tıkanıklığı olan enüretik çocuklarda, tıkanıklık giderildiğinde kuruluk sağlanmıştır. Bu durumun muhtemel açıklamaları, etkisiz nefes alma çabası sırasındaki negatif intratorasik basıncın atriyal natriüretik peptit salınımı ve dolayısıyla poliüriye neden olduğu veya tıkanmış solunum yollarının neden olduğu tekrarlayan uyanma stimuluslarının paradoksal olarak uyanma eşliğinde artmaya yol açtığıdır. Sonuçta çocuğun tam dolu veya kontraktıl mesane tarafından uyandırılması imkansız hale gelir (13,49).

Neveys ve ark., tedaviye dirençli 34 enüretik çocuğu incelemişler ve hipopne (üst solunum yolunun daralması nedeniyle oluşan hava akımında kısmi kesilmeler) sıklıkları yüksek olduğundan, bu çocuklarda apne hipopne indeksi (AHI) beklenenden yüksek saptanmıştır. Ancak standart polisomnografik değişkenleri normal bulunmuştur [Bu değişkenler uyku sırasında uygulanan EEG yardımıyla elde olunan toplam uyku süresi (dakika), uyku etkinliği (%), delta uykusu oranı (%) ve REM uykusu oranı (%) gibi parametrelerdir](14).

Enüretik çocukların sadece az bir kısmında ebeveynleri tarafından horlama veya belirgin uyku apneleri olduğu ifade edilir, ancak bir çoğunda uyanma eşliğinin yükselmesine neden olan noktürnal solunum problemleri mevcuttur. Gerçekten de, enüretik çocukların uyanmasının güç olmasının sebebinin solunum yollarında aranması gerekir.

Dirençli Noktürnal Enürezde Tedavi Seçenekleri

Genel kural, özellikle tedaviye dirençli vakalarda, farklı ilaç tedavisi başlanmadan önce eğer varsa eşlik eden gündüz inkontinansının tedavi edilmesidir (2). Temel üroterapi tavsiyeleri, çocuğun her iki veya üç saatte bir düzenli olarak işemesi ve günlük sıvı alımının en az yarısını öğleden önce yapmasıdır. Üroterapinin tedaviye dirençli

enüretik çocukların tedavisinde vazgeçilmez bir bileşen olduğu, ancak tedavide nadiren etkili olduğu düşünülmektedir (15).

Tedaviye dirençli olgularda, eğer varsa kabızlık da tedavi edilmelidir. Tedavinin 3-4 gün boyunca mini-lavman ile başlanması ve ardından en az bir ay boyunca hacim oluşturucu laksatiflerle devam edilmesi uygundur (2).

Enüretik ve kabız çocuklarda yatak ıslatmanın direkt sebebinin detrusor aşırı aktivitesi olduğu varsayılabilir ve eğer alarm, temel üroterapi ve tek başına kabızlığın düzeltilmesi ile çocuk kuru hale getirilemezse, antikolinergik tedavisi düşünülebilir.

a- Antikolinergikler

Antikolinergikler, tek başına üroterapi yeterli olmadığında gündüz üriner inkontinansı tedavisinde kullanılırlar. Klinik çalışmalarda aynı zamanda birçok tedaviye dirençli enüretik çocukta da etkili olduğu gösterilmiştir (16, 17). Tedaviye dirençli enüretik çocuklarda üç ilaç test edilmiş ve kullanılmıştır: oksibütinin, tolterodin ve propiverin. Bu ilaçların antikolinergik ve düz kas gevşetici etkileri vardır. Klinik etkinlikleri benzerdir ancak tolterodinin genel olarak daha az yan etkisi vardır (18).

Antikolinergikler çok toksik değildirler ancak yan etkileri biraz fazladır. En sık görülenler:

1. Ağız kuruluğu
2. Bulantı ve baş dönmesi: Çocuklarda nadirdir, daha çok yetişkinlerde görülür.
3. Agresiflik ve ruh hali değişimi: Tolterodinde çok nadirdir.
4. Kabızlık: Majör yan etkidir. Zamanla kademeli olarak azalır.
5. İYE: Rezidü idrara bağlıdır. Tedavi durdurulmalıdır.

Noktürnal enüreziste 5 mg/gün oksibütinin veya 1-2 mg/gün tolterodin yatarken verilir. 7-8 yaşın altında daha düşük doz verilmelidir. Tolterodin dozu yanıt azsa 4 mg'a çıkılabilir. Gündüz inkontinansı varlığında aynı dozlar sabah da verilmelidir.

b- Kombine tedaviler

"1-deamino-8-d-arginine vasopressin (desmopressin, DDAVP) + alarm kombinasyonu"

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, rezistan noktürnal enürezde alarm ve desmopressin kombinasyonu ile alarm ve plasebo kombinasyonu karşılaştırılmış, ilk 3 haftadan sonra alarm ve desmopressin kombinasyonu ile tedavi edilen grupta anlamlı olarak daha az ıslak gece elde edilmiştir. Alarm ve desmopressin kombinasyonunun enürez üzerinde geçici ve olumlu bir etkisi vardır, ancak her iki tedavi yönteminin de uzun vadeli başarı oranı % 36-37'dir (19).

Yetmişbir tedaviye dirençli çocuğu kapsayan bir başka çalışmada ise, desmopressin+alarm ile tek başına alarm kullanımı karşılaştırılmış ve kuruluk oranları sırasıyla %76 ve %46, relaps oranları ise sırasıyla % 15 ve %19 (benzer relaps oranları) bulunmuştur (20).

"DDAVP + antikolinergik kombinasyonu"

Antikolinergik ve desmopressin kombinasyon tedavisi, enürezli ve standart tedaviye dirençli olan enüretik çocuklarda faydalıdır (17). Güncel çok merkezli bir çalışmada, primer monoseptomatik noktürnal enürezde (PMNE) tek başına desmopressin ve desmopressin+antikolinergik (propiverin10 mg) tedavileri karşılaştırılmış, kombinasyon terapisi grubunda monoterapi grubuna göre tam yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur (birinci ayda % 20,4 ve % 6,1, üçüncü ayda %46,9 ve %22,4) (21).

c- İmipramin

Trisiklik bir antidepresan olan imipraminin, gece enürezis tedavisinde plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde enüretik çocuklarda imipraminin çok fazla önerilmemesinin en önemli sebebi, tüm trisiklik antidepresanlar gibi, yüksek dozlarda kardiyotoksik olması ve imipramin doz aşımı nedeniyle trajik çocuk ölümü vakalarının olmasıdır (22). Ancak, ilaç olağan antienüretik dozda anstabil kardiyak aritmisi olmayan çocuklara verildiğinde güvenlidir ve yan etkileri yoktur. Şiddetli, terapiye dirençli enürezli çocukların % 40'ından fazlasının imipramin monoterapisi ile kuru hale geldikleri ve desmopressin ile kombine edildiğinde bu oranın üçte ikisine kadar çıktığı gösterilmiştir (23).

İmipraminin antienüretik etkisinin nedeni tam olarak açık değildir. Bu etki, antidepresif etkisinden daha erken ve daha düşük dozlarda elde edilir. En olası mekanizma,

imipraminin merkezi sempatomimetik / noradrenerjik etkisi ile uyanmayı uyarması, zayıf antikolinergik etkiyle mesane kapasitesini artırarak ve detrüör kasılmalarını azaltarak işemeyi inhibe etmesidir.

İmipraminin aktif metaboliti olan desipraminin üst ponda yer alan "locus coeruleus" (LC) olan afinitesi, ilacın merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri için önemlidir. LC sempatik sinir sistemi santral bölümünün ana çekirdeğidir ve MSS'nin en yoğun noradrenerjik nöron birikimi buradadır. Bu nöron grubu hem uykudan uyanma hem de mesane işlevi için çok önemlidir ve idrar üretimine hipotalamustaki vazopressin üreten nöronlar yoluyla doğrudan veya dolaylı etkisi vardır (24).

İmipramin tedavisine, yalnızca aşağıdaki koşulların tümünün oluşması durumunda başlanmalıdır:

1. Tüm birinci ve ikinci basamak tedaviler (alarm, desmopressin, temel üroterapi ve antikolinergikler) başarısız bir şekilde test edilmiş veya tolere edilememiş olmalıdır.
2. Kardiyak aritmi şüphesi bulunmamalıdır; yani çocukta senkop veya ani çarpıntı öyküsü ve ailede ani kardiyak ölüm veya anstabil aritmi vakası olmamalıdır. Eğer herhangi bir şüphe varsa, uzun QT sendromunu dışlamak için bir EKG çekilmelidir.
3. Aile uyumlu, iyi bilgilendirilmiş olmalı ve hapların güvenli bir şekilde kilitli tutulmasını sağlamalıdır.

Antienüretik dozda verilen imipraminin yan etki oranı yaklaşık %10'dur (23). En yaygın görülenleri hafif bulantı, terleme veya çarpıntıdır; ancak bazı çocuklarda ruh hali değişiklikleri veya anksiyete gibi genellikle tedavinin kesilmesine neden olan etkiler görülebilir (25). İlacın kesilmesinden sonra tüm yan etkiler genellikle kaybolurlar. Sistemik bir derlemede, trisiklik antidepresan ilaç ve desmopressin alan çocuklarda yan etki oranları sırasıyla %17,3 ve %7,1 bildirilmiştir (26).

İlaç aşırı dozda alındıysa, ölüm dahil ciddi kardiyak yan etki riski vardır. Doz aşımında, ventriküler disritmi, nöbet ve koma gibi ciddi ve potansiyel olarak ölümcül yan etkiler görülebilir. Uzun QT sendromlu herhangi bir çocuğa imipramin vermek tehlikelidir, ancak uygun anamnez alınması ve EKG çekilmesiyle bu aritminin gözden kaçma ihtimali çok düşüktür.

İmipramin dozu yatmadan önce 25-50 mg'dır. Etki, bir ay sonra değerlendirilir. Sonuç tatmin edici değilse, standart dozda desmopressin eklenebilir ve / veya doz 50 mg'a yükseltilebilir. Büyük ergenlerde bile doz asla 75 mg'ı aşmamalıdır. İmipraminin uzun süreli etkinliğine dair kesin kanıt bulunmamaktadır.

d- Sertralin

Selektif bir serotonin geri alım inhibitörü olan sertralin, noktörl enürezde kullanım için nispeten yeni bir ilaçtır. Güncel bir prospektif bir çalışmada, önceden desmopressin tedavisinin başarısız olduğu PMNE'li 13-18 yaş arası 25 adölesanda sabah oral yolla verilen 50 mg sertralinin etkinliği incelenmiş ve primer etkinlik oranı %72 (18 hasta) bulunmuş, bunların 12'sinde tam yanıt 6'sında kısmi bir yanıt gözlenmiş, 6 aylık izlemden sonra çocukların % 16'sının nüksettiği ve ilaca bağlı yan etkilerin nadir olduğu bildirilmiştir (27). Anestezi uygulanmış ratlarda 5HT1A ve 5HT2 reseptörlerinin alt üriner sistem fonksiyonu üzerindeki rolünü araştıran bir çalışmaya göre, serotoninin miksiyon üzerindeki etkileri karmaşıktır; pre-sinaptik 5HT1A reseptör antagonizması, mesane reaktivitesini inhibe edici bir etkiye sahiptir ve bu reseptörün agonistleri, miksiyon eşliğini azaltmaktadır (28). Sertralinin yan etkileri arasında uyku bozukluğu, baş ağrısı, titreme, ajitasyon ve gastrointestinal huzursuzluk yer alır.

Umut Vaat Eden Diğer Medikal Tedavi Seçenekleri

a- Reboksetin

İmipramin kardiyotoksik olduğu ve doz aşımında ölümcül reaksiyonlar rapor edildiği için, kullanımı bazı uzmanlar tarafından önerilmemektedir. Sonuç olarak imipramin artık birçok ülkede, örneğin İsveç'te, reçete edilmemektedir. Bu nedenle toksik olmayan ve aynı noradrenerjik etkilere sahip alternatif bir madde bulmak önem arz etmektedir.

Selektif norepinefrin geri alım inhibitörü olan reboksetin böyle bir alternatiftir. Nöropsikiyatrik hastalığı olan çocuklar üzerinde yapılan pilot çalışmalarda, endişe verici veya beklenmedik yan etkileri gözlenmemiştir (29). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan ve reboksetin kullanan altı çocuğun, beklenmedik yan etki olarak enürezleri kaybolmuştur (30).

Selektif norepinefrin geri alım inhibitörü reboksetin, imipramin ile aynı noradrenerjik etkiye sahiptir, ancak klinik serotonerjik etkisi yoktur ve kardiyotoksik değildir (24). Bu madde, atomoksetin ile de aynı etki biçimine sahiptir ve henüz pediatrik kullanıma girmemiştir (31). Lundmark'ın çalışmasında reboksetinin standart tedaviye dirençli enüretik çocukların yarısından fazlasında kurulum sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada reboksetin 4 mg/gün dozunda başlanmış, bir ay sonra klinik etkinlik yoksa 8 mg/gün dozuna çıkılmış, ciddi bir advers olay meydana gelmemiş, yan etkiler, ruh hali değişimleri ve kabuslar şeklinde bildirilmiştir. Yan etkiler ile çocuğun yaşı veya reboksetin dozu arasında korelasyon bulunamamıştır (32).

Bir başka pilot çalışmada ise 61 desmopressin tedavisine dirençli enüretik çocuk, yatmadan önce gerekirse desmopressin ile kombine edilerek verilen reboksetin tedavisine % 50'den fazla oranda yanıt vermiştir. Islak gecelerin azalma oranı, reboksetin monoterapisi veya reboksetin+desmopressin grubunda plasebo grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Yan etkilerin çoğu hafif ve geçici iken, sadece 1 hasta şiddetli başağrısı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (33).

b- İndometazin

Siklooksijenaz inhibitörleri antidiüretik özellik gösterirler ve nefrojenik diyab insipid, Bartter sendromu ve diğer tübülöpatiler gibi aşırı poliüri görülen klinik durumlarda kullanılırlar (34). Son yıllarda enüretik hastalarda da test edilmiş ve umut veren sonuçlar elde edilmiştir (35). Kanıtlar, enüretik bazı çocuklarda gece boyunca aşırı miktarda prostaglandin üretiltiğini düşündürmektedir (36). Siklooksijenaz inhibisyonu geleneksel terapilere yanıt vermeyen enüretiklerde başarılı bir tedavi alternatifi olabilir (35).

İndometazin sağlıklı çocuklarda gece idrar çıkışını yaklaşık %30 oranında azaltır. Nattochin ve Kuznetsova, diklofenak için %33 gibi yüksek bir yanıt bildirirken (35) Varan ve arkadaşları ise indometazini efektif bulamamıştır (37).Yine diğer araştırmacılar, indometazinin plaseboya göre daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (38).

İndometazinin antidiüretik etkisi, güçlü antinatriüretik özelliklerinin yanı sıra üre ve toplam ozmotik klerensteki önemli düşüşlere de bağlanmaktadır. Bu faktörlerin

hepsi MNE patofizyolojisinde yer almaktadır. İndometazinin antinatriüretik etkisi muhtemelen, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki düzenleyici hormonların katılımı olmaksızın doğrudan tübüler sodyum reabsorpsiyon artışı sonucu oluşmaktadır. Klinik olarak indometazinin renal üre metabolizması üzerindeki etkisi net değildir ancak kanıtlar, enürezli hastaların bir kısmında aşırı nokturnal üre atılımı olduğunu göstermiştir (36). Renal üre dinamiğinin normalizasyonu, ilacın klinik etkilerinin artmasına katkıda bulunabilir.

Toplam 23 kişilik bir çalışmada (MNE ve nokturnal poliüri olan ve desmopressine kısmi yanıt vermiş veya hiç yanıt vermemiş 12 çocuk, kontrol grubunda aynı yaşlardaki 11 çocuk) 50 mg/gün dozunda oral yolla verilen indometazin nokturnal sodyum, üre ve ozmotik atılımı her iki grupta da belirgin azaltmıştır. İndometazin uygulamasını takiben nokturnal diürezin azaldığı tüm çocuklarda kuruluk elde edilmiştir (39). Yine MNE ve nokturnal poliüri olan ve desmopressine kısmi yanıt veren veya hiç yanıt vermeyen 23 hastada yapılan randomize plasebo kontrollü bir başka çalışmada, 3 hafta boyunca 0,4 mg/gün desmopressin + 50 mg/gün indometazin kombinasyonu ile desmopressin + plasebo kombinasyonu etkinlikleri karşılaştırılmış, indometazin+desmopressin grubunda nokturnal idrar çıkımının önemli ölçüde azaldığı (324 ± 14 ml'den 258 ± 13 ml'ye, $p < 0.001$) saptanmıştır. Ancak, bu etki sonucunda daha kuru geceler oluşmamış ve enürez sıklığı da anlamlı biçimde azalmamıştır (40).

c- "Biyofeedback"

"Biyofeedback" pelvik taban kaslarının eğitimi ve invazif olmayan interaktif bir üroterapi modalitesidir; çocuklara alt üriner sistemlerini doğru biçimde kontrol ederek işeme sırasında pelvik tabanda gevşeme sağlamalarını amaçlamaktadır.

Elektromyografik (EMG) "biyofeedback", kaslardaki myoelektrik sinyalleri görsel ve sesli sinyaller haline dönüştüren bir kas eğitimi yöntemidir. İskelet ve kas aktivitesindeki değişiklikleri tanımlamak için yüzey elektrotları kullanılır ve kullanıcı görsel veya sesli olarak uyarılır. "Biyofeedback" hem zayıf kasları güçlendirmek hem de spastik kasların tonusunu düşürmek için kullanılabilir. Bazı yayınlar, "biyofeedback" tedavisinin kronik işeme disfonksiyonu ve

monosemptomatik olmayan nokturnal enürez (NMsE) tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (41). NMsE hastalarında enürez bileşeni, EMG "biyofeedback" tedavisi ile %64'lük bir oranında azalmıştır. Ayrıca mesane kapasitesinin "biyofeedback" tedavisi ile arttığı gösterilmiştir. Eller ve ark. monosemptomatik nokturnal enürezli olan çocuklarda ortalama FMK'nın normal çocukların sadece %63'ü kadar olduğunu, mesane kapasitesinin azalmış olduğu gösterilen nokturnal enürezli çocukların desmopressin tedavisine daha az oranda yanıt verdiklerini bildirmiştir (42). Bir başka çalışmada desmopressine dirençli monosemptomatik enürezli (MsE) olan 29 çocuktan 20'si (%69) "biyofeedback" tedavisinden yarar görmüştür. Ortalama mesane kapasiteleri, 215 ml'den 257 ml'ye artış göstermiştir. Enüretik epizodların aylık frekansı ortalama 25,1'den 8,5'e düşmüştür (43). Hoekx ve arkadaşları da, "biyofeedback" tedavisinin oksibütinine dirençli ve düşük mesane kapasiteli primer nokturnal enürez hastalarında, mesane kapasitesinin normalizasyonu sayesinde etkili olduğunu saptamışlardır (44).

d- Furosemid

ICCS'in tanımına göre nokturnal poliüri (NP), nokturnal diürez volümünün (NDV) haftada en az 5 gece beklenen mesane kapasitesinin (EBV) %130'undan fazla olmasıdır. Kabul gören konseptte göre NP, genellikle düşük ozmolarite ve düşük plazma vasopressin düzeyi ile ilişkilidir ve desmopressine yanıt verme olasılığı yüksektir (45). Sabah kullanılan furosemid, gündüz diürez oranını artırır ve idrarı dilüe hale getirir, 6 saat sonra etkisi azalır ve konsantrasyon kapasitesi gece boyunca muhafaza edilir. Eğer gece boyunca artmış olan sodyum atılımı desmopressin direncine neden oluyorsa, gece boyunca sodyum atılımının azaltılması ile daha iyi desmopressin cevabı elde edilebilir. Bu da furosemid tedavisinin mantığını oluşturur. Guchtenaere ve ekibinin yaptığı bir pilot çalışmada, desmopressine dirençli nokturnal poliüri olan hastalara sabah 0,5 mg/kg dozunda verilen furosemid gün boyunca diürezde, ozmotik ve sodyum atılımında belirgin bir artışa yol açarak, sonuçta da gece diürezli ve ozmotik atılımının azalmasını sağlamıştır. 12 hastanın 9'unda nokturnal antidiüretik etki, antienüretik etkiye neden olmuştur. Sabah verilen furo-

semidin nokturnal diürez miktarını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (45).

e- Melatonin

Pineal bez hormonu olan melatoninin ritmi beyindeki suprakiazmik çekirdekler tarafından kontrol edilir. Melatonin düzeyleri gündüz düşüktür, saat 22.00 civarında artmaya başlar ve saat 02.00-03.00 civarında zirveye ulaşır ve daha sonra azalarak sabah bazal seviyesine iner. Vücudun günün saati hakkında bilgi vermesi ve geceleri salgılandığı için uykunun başlatılması gibi davranışların oluşmasına katkıda bulunur (47). Melatoninin sirkadyen ritmi, uyku-uyanıklık döngüsünde önemli olmasının yanı sıra endojen AVP salınımının ritmi üzerinde de etkilidir. Van Gool ve ark., MNE, yaş, arjinin vazopressin (AVP) salınımının gece boyunca artması, uykudan uyanma güçlüğü ve 24 saatlik melatonin profili arasında fonksiyonel bir ilişki olduğunu bildirmiştir (46). Endojen melatonin döngüsü, diğer faktörlerin yanı sıra, insanlardaki uyku-uyanma döngüsünün önemli bir düzenleyicisidir. MNE'li çocuklar, muhtemelen melatoninin sirkadyen ritim bozukluğuna bağlı olarak uykudan uyanmada zorluk çekerler. MNE'li çocukların bir kısmında yine aynı sebeple AVP'nin normal nokturnal artışı oluşmaz. Sirkadyen melatonin salınımı yaşa bağlıdır: en yüksek seviye 1-5 yaş aralığında bulunur. Ergenlikten hemen önce, melatonin seviyeleri düşer ve artan yaşla birlikte düşük seyredir. Sayılan bu muhtemel mekanizmalara rağmen tedaviye dirençli MNE tedavisinde melatoninin rolü sınırlıdır. Merks ve ekibi, tedaviye dirençli monosemptomatik nokturnal enürezli 24 çocuğu dahil ettikleri çalışmada, oral yolla saat 20.00'de 5mg/gün dozunda sentetik melatonin verilmesi sonrasında tükürükte inceledikleri melatonin profilinde değişme olduğunu ancak enürez sıklığı veya uyku-uyanma döngüsünde bir değişim olmadığını bildirmişlerdir (47).

Diğer Tedavi Yöntemleri

a- Hızlı maksiller genişletme (RME: rapid maxillary expansion)

Küçük bir grup enüretik çocukta, üst hava yolu obstrüksiyonunun ortadan kaldırılması ile kür sağlanabilmektedir (2). Polisomnografi ve KBB muayenelerinin sonuçlarına göre, enüretik çocuklarda beklenenden daha fazla apne/hipopne ve solunumsal uyanma olduğu bulunmuştur

(48). Belki de bu çocukların uykuları, kısmen obstrükte solunum yollarından devamlı gelen uyanma stimulusları yüzünden sürekli ya da aralıklarla bölünmektedir ve uykuyu korumak için uyanabilirlikleri düşmektedir. Bu çocuklarda, burun boşluğunun çok küçük bir dilatasyonu bile muhtemelen subklinik üst hava yolu obstrüksiyonunu gidermek ve uyarılma eşiklerini azaltmak için yeterli olabilir. Uyku apnelerinin de negatif intratorasik basınç artışı ve atriyal natriüretik peptid salgılanmasının artışı yoluyla noktöurnal poliüriye yol açabileceği bilinmektedir (13,49). Son zamanlarda, ortodontik bir teknik olan hızlı maksiller genişletme (RME: rapid maxillary expansion) ile enüretiklerin kuru hale gelebileceklerine dair ilginç raporlar gelmektedir (14). RME'nin nazal kaviteyi genişlettiği ve böylece nazal hava akımını ve solunumunu iyileştirdiği gösterilmiştir (14). RME'nin solunum üzerindeki pozitif etkisi, bu tekniğin artmış apne-hipopne indeksi (AHI) ve noktöurnal solunum sorunları olan bazı hastalardaki antienüretik etkisini açıklayabilir. RME, ortodontik bir aletin damağı kademeli olarak genişletmek için kullanıldığı başlangıçta kabul edilebilir hafif ağırlı bir prosedürdür. Damaktaki etkisine ek olarak, RME ayrıca nazal kavitenin transvers boyutlarında hızlı değişiklikler meydana getirir. 1990'ların başında Timms, üst hava yolu obstrüksiyonu olan 10 enüretik çocuğun RME sonrasında kuru hale geldiğini bildirmiştir (50). Timms'in bu raporu, diğer çalışmalarda RME'nin bir antienüretik tedavi olarak test edilmesine neden olmuştur. Prosedürün neden işe yaradığı, bunun sadece bir plasebo etkisi mi olduğu yoksa RME'nin herhangi bir şekilde NE'nin önemli patogenetik mekanizmalarını etkileyip etkilemediği henüz net olarak bilinmemektedir.

b- Akupunktur

Akupunkturun etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak lokal akupunktur noktaları üzerindeki dermal uyarımı indüklediği ve bu yolla mesane fonksiyonunu normaleştirdiğine inanılmaktadır (51). Akupunktur tedavisinin bir avantajı da bildirilen yan etkilerin nadir olması ile hasta ve ebeveynlere güvenli ve çekici bir seçenek sunmasıdır.

Akupunkturun antienüretik etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, Honjo ve ark. MNE'li 15 hastada akupunktur tedavi-

siyle noktöurnal mesane kapasitelerinde anlamlı artış olduğunu (201 ml'den 334 ml'ye) bildirmiştir (52). Dirençli PMNE'de akupunkturun etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada iki kür tedaviden sonra, 6. ayda tam iyileşme oranı %76, ek olarak kısmi iyileşme oranı da %18 bulunmuştur. Bir yıllık izlemin ardından hastaların % 92'sinde tam iyileşme ve %8'inde de başarısızlık olduğu gösterilmiştir (53).

Moursy ve ekibinin çalışmasında (54), ortalama yaşı 15,7 olan ve tedaviye dirençli MNE bulunan 186 hastada, lazer akupunktur [3 ay boyunca haftada 2 kez, galyum alüminyum arsenid (infrared) lazer kullanılarak, 4 J/cm enerji elde etmek için 26 saniye süreyle 200 mW gücünde ve 808 nm dalgaboyunda], desmopressin ve lazer akupunktur +desmopressin tedavilerinin etkinliği incelenmiş, kür oranı lazer akupunktur +desmopressin grubunda anlamlı yüksek (gruplarda sırasıyla %53, %56,5 ve %74) bulunmuştur. Mesane kapasitesinde anlamlı artış, sadece lazer akupunktur gruplarında gözlenmiş ve sonuçta lazer akupunktur+desmopressin kombinasyonunun dirençli MNE tedavisinde etkili bir seçenek olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, akupunkturun desmopressinle kombine edildiğinde faydalı sinerjik etkisinin mekanizması, desmopressinin noktöurnal idrar çıkışını azaltması ve akupunkturun da noktöurnal mesane kapasitesini arttırması şeklinde izah edilebilir. Heller, 3 ay boyunca akupunktur uyguladığı MNE'li çocuklarda %87,5 oranında iyileşme bildirmiştir (55). Björkström ve ark., daha önce noktöurnal enürez tedavisi görmüş 25 çocuğa elektroakupunktur uygulamış, 6 aylık izlemde, beş çocukta tam ve altı çocukta kısmi yanıt elde etmiştir (56). Serel ve ark, akupunkturun dirençli noktöurnal enurezi olan 50 hastadaki etkinliğini incelemiş, %86 oranında tam yanıt (43 hastada) bildirmiştir (57).

Yüksek ve ark. (58), MNE tedavisinde akupunktur ve oksibütinin etkinliğini karşılaştırmış, iki yöntemin tam yanıt oranlarını sırasıyla %83,3 ve %58,3, kısmi yanıt oranları da sırasıyla %16,7 ve %33,3 bildirilmiştir.

c- Psikoterapi ve danışmanlık

Psikoterapistler enürezin kendi başına bir durumdan daha çok bir semptom olduğunu düşündükleri için, tedavide önemli olan nokta "çocuğun iç duygusal rahatsızlığı"dır.

Sonuç olarak müdahale, olduğu varsayılan psikolojik nedensel faktörler üzerine odaklanır ve semptomlara neden olan çevreyi değiştirmeyi amaçlar (59). Psikoterapi, enüreze ek olarak psikolojik sorunları olan çocukların tedavisinde psikopatolojiyle direkt bağlantılı problemlerin çözümü için kullanılabilir (60). İmipraminin psikoterapiden daha iyi olduğu bir küçük çalışmada (61) gösterilmiştir, ancak yeterli takip verileri sağlanmamıştır. Psikolojik veya destekleyici müdahaleler, alarmdan daha iyi bulunmamış olmasına rağmen (62) yine istatistiksel verilerin güvenilirliği konusunda kuşku oluşmuştur. Sonuçta; desmopressin ile karşılaştırıldığında psikolojik danışmanlığın faydasının anlamlı olup olmadığına karar vermek için yeterli kanıt yoktur (63).

d- Hipnoz

Hipnoz süreci, hipnotize eden ve hipnotize edilmeyi kabul eden bir kimseyi kapsar. Hipnotize olma, yoğun konsantrasyon, aşırı gevşeme ve yüksek öngörülebilirlik (etki altına alınabilirlik) ile karakterizedir. İlk önce terapist ve çocuk arasında uyum ve güven oluşmalıdır. Terapist çocuğun vücudunun bir resmini çizebilir, beyin ve genitoüriner sistem arasındaki ilişkileri yaşa uygun bir şekilde anlatabilir. Çocuğa kendi bedenlerinin patronları oldukları anlatılır. Sadece kendilerinin "kapıları" kapalı tutabilecekleri ve mesane çok dolduğunda kendi "alarm" seslerini duyacakları söylenir. Resmi hipnozda genellikle trans indüksiyonu, görselleştirme, rahatlama, terapi, onaylama veya yansıtma bulunur. Kendi kendine hipnoz, çocukların kendi tedavilerine ulaşmalarını ve yetkinlik ve benlik saygısının güçlenmesini sağlar (64). Bir pilot çalışmada Carla Minosha ve ark. (65) noktöurnal enürez, insomnia ve anksiyetesi olan toplamda 53 çocuğa (yaş aralığı: 6-16 yıl, enürezisli çocuk sayısı: 17) hipnoterapi uygulamışlar, uzun dönem takipte (ort. 25 ay) bu çocukların/ailelerin %59'u yöntemi iyi veya mükemmel olarak değerlendirmişlerdir. Seabrook ve ekibi, (66) yaşları 7-12 arası olan çocuklarda primer noktöurnal enürez tedavisinde alarm ve hipnoterapinin etkinliğini araştırmışlar (38 hasta alarm grubunda ve 36 hasta hipnoterapi grubunda) ve alarmın daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (%55,3 vs. %19,4, p=0,001). Ancak bu çalışma küçük bir popülasyonda, plasebo veya tedavi verilmeyen grup oluşturulmadan yapılmıştır.

Sonuç

Başlangıç tedavilerine dirençli ve ileri yaşa kadar devam eden nokturnal enüretik hastalar maalesef zor bir gruba oluşturmaktadır. Bu aşamaya gelen olgularda gerek hekimin gerekse de hastanın yüzünü güldürecek sonuçlar her zaman kolay olmamaktadır. Böyle bir hastayla karşılaşıldığında gözden kaçma ihtimali olan her türlü patofizyolojik faktör gözden geçirilmeli ve değerlendirilmelidir. Hastalara sürecin kolay olmayacağı ve hemen sonuç alınamayabileceği hakkında bilgi verilmeli ve beklenti çitası çok yukarılara çıkarılmamalıdır. Bu hastalarda uygulanabilecek alternatif yöntemlerdeki ilaç tedavilerinin çoğu uzmanlık alanlarımızın dışında olduğu için ilgili bölümlerden destek istemek en doğru yaklaşım olacaktır. Medikal tedavi dışı seçeneklerle ilgili bilimsel verilerin niteliği ve niceliği bu yöntemleri standart olarak önermemizi sağlayabilmekten bugün için uzaktır.

Kaynaklar

1. Hirasig RA, van Leerdam FJ, Bolk-Bennink L, Janknegt RA. Enuresis nocturna in adults. *Scand J Urol Nephrol* 1997 Dec; 31(6):533e6.
2. Neveus T. The Evaluation and Treatment of Therapy Resistant Enureses: A Reaview. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2006 Mar; 111:1, 61-72, DOI: 10.3109/2000-1967-026.
3. Egemen A, Akil I, Canda E, Ozyurt BC, Eser E. An evaluation of quality of life of mothers of children with enuresis nocturna. *Pediatr Nephrol* 2008;23:93-8.
4. Pereira RF, Silveas EF, Paula F. Behavioral alarm treatment for nocturnal enuresis. *Int Braz J Urol*. 2010;36:332-8.
5. Shiroyanagi Y, Kim W, Suzuki H, Yamazaki Y. Winter is associated with failure in the alarm treatment of nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2014;10:246-9.
6. Kang SH, Bae JH, Shim KS, Park HS, Cheon J, Lee JG, et al. Extracorporeal magnetic innervation therapy in children with refractory monosymptomatic nocturnal enuresis. *Urology* 2007;70:576-80.
7. Hoekx L, Vermandel A, Wyndaele JJ. Functional bladder capacity after bladder biofeedback predicts long-term outcome in children with nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:120-3.
8. Kamperis K, Rittig S, Jorgensen KA, Djurhuus JC (2006) Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 291: F1232-1240
9. De Guchtenaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P et al: Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol* 2007; 178: 2626
10. Kovacevic L, Lu H, Wolfe-Christensen C, Abdulhamid I, Thottam PJ, Lulgjuraj M, Madgy DN, Lakshmanan Y (2015) Adenotonsillectomy normalizes hormones and urinary electrolytes in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing. *Urology* 86:158-161
11. Bader G, Neve'us T, Kruse J, Sille'n U. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep* 2002; 25: 579-83.
12. Sakellaropoulou AV, Hatzistilianou MN, Emporiadou MN, Alvazis VT, Goudakos J, Markou K, et al. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Arch Med Sci* 2012; 8: 521-7.
13. Chugh DK, Weaver TE, Dinges DF. Neurobehavioral consequences of arousals. *Sleep* 1996; 19: S198-201.
14. Tryggve Neveus, Lena Leissner, Stig Rudblad, Farhan Bazargani. Respiration during sleep in children with therapy-resistant enuresis. *Acta Paediatrica*. 2014; 103, pp. 300-304
15. Pennesi M, Pitter M, Bordugo A, Minisini S, Peratoner L. Behavioral therapy for primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2004; 171(1): 408-10.
16. Neveus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001; 166(6): 2459-62.
17. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122:1027.
18. Harvey M, Baker K, Wells GA. Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge incontinence: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 56-61.
19. Leebeek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van Der Heijden B. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy formonosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 2001;166:2456-8.
20. Bradbury MG, Meadow SR. Combined treatment with enuresis alarm and desmopressin for nocturnal enuresis. *Acta Paediatr*. 1995;84:1014-8.
21. Park SJ, Park JM, Pai KS, Ha TS, Lee SD, Baek M. Desmopressin alone versus desmopressin and an anticholinergic in the first-line treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*.
22. Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. *Case study. J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(4): 321-5.
23. Gepertz S, Neveus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 2): 2607-10.
24. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci* 1996;141: 105e10.
25. Neveus T, Tullus K. Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:263-7.
26. Glazener CMA, Evans JHC. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;:CD003637.
27. Mahdavi-Zafarghandi R, Seyedi A. Treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis: sertraline for non-responders to desmopressin. *Iran J Med Sci*. 2014;39:136-9.
28. Cheng CL, de Groat WC. Role of 5-HT1A receptors in control of lower urinary tract function in anesthetized rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298:771-8.

29. Ratner S, Laor N, Bronstein Y, Weizman A, Toren P. Six week open-label reboxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;/44:/428_33.
30. Toren P, Ratner S, Laor N, Lerer-Amisar D, Weizman A. A possible antienuretic effect of reboxetine in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: case series. *Neuropsychobiology* 2005;/51:/239_42.
31. Kasper S, el Giamal N, Hilger E. Reboxetine: the first selective noradrenaline re-uptake inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2000;/1:/771_82.
32. Elisabet Lundmark , Arne Stenberg , Bruno Hagglof, Tryggve Neve´us. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Pediatric Urology* (2016) 12, 397.e1e397.e5
33. Elisabet Lundmark, Tryggve Neve´us. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: A retrospective evaluation. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2009; 43: 365_368
34. Glazener CM and Evans JH: Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD002238.
35. Natchin YV and Kuznetsova AA: Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 42.
36. Kamperis K, Rittig S, Jørgensen KA et al: Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F1232.
37. Varan B, Saatci U, Ozen S et al: Efficacy of oxybutynin, pseudoephedrine and indomethacin in the treatment of primary nocturnal enuresis. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 155.
38. Sener F, Hasanoglu E and Soylemezoglu O: Desmopressin versus indomethacin treatment in primary nocturnal enuresis and the role of prostaglandins. *Urology* 1998; 52: 878.
39. Konstantinos Kamperis, Soren Rittig, Wendy F. Bower and Jens C. Djurhuus. Effect of Indomethacin on Desmopressin Resistant Nocturnal Polyuria and Nocturnal Enuresis. *The J of Urol*. Vol. 188, 1915-1923, November 2012
40. Konstantinos Kamperis, Soren Haggstroem, Mia Faerch, Birgitte Mahler, Soren Rittig, Jens C Djurhuus. Combination treatment of nocturnal enuresis with desmopressin and indomethacin *Pediatr Nephrol* (2017) 32:627–633
41. Ebiloglu T, Ergin G, Irkilata HC, Kibar Y. The biofeedback treatment for non-monosymptomatic enuresis nocturna. *Neurourol Urodyn* 2016;35:58-61.
42. Eller DA, Homsy YL, Austin PF, Tanguay S, Cantor A. Spot urine osmolality, age and bladder capacity as predictors of response to desmopressin in nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997;183:41-5.
43. Eyüp Burak Sancak, Alpaslan Akbaş, Ömer Kurt, Cabir Alan, Ahmet Reşit Erşay. The effectiveness of biofeedback therapy in children with monosymptomatic enuresis resistant to desmopressin treatment. *Turk J Urol* 2016; 42(4): 278-84
44. Hoekx L, Vermandel A, Wyndaele JJ. Functional bladder capacity after bladder biofeedback predicts long-term outcome in children with nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:120-3.
45. A. De Guchtanaere, C. Vande Walle, P. Van Sintjan, R. Donckerwolcke, A. Raes, J. Dehoorne, E. Van Laecke, P. Hoebeke and J. Vande Walle. Desmopressin Resistant Nocturnal Polyuria May Benefit From Furosemide Therapy Administered in the Morning. *The J of Urol*, Vol. 178, 2635-2639, December 2007
46. van Gool JD, Nieuwenhuis E, ten Doeschate IO, Messer TP, de Jong TP. Subtypes in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999;202:8e11.
47. B.T. Merks, H. Burger, J. Willemsen, J.D. van Gool, T.P.V.M. de Jong Melatonin treatment in children with therapy resistant monosymptomatic nocturnal enuresis. *Journal of Pediatric Urology* (2012) 8, 416-20.
48. Neveus T, Leissner L, Rudblad S, Bazargani F. Respiration during sleep in children with therapy-resistant enuresis. *Acta Paediatr* 2013; 103: 300–4 [ePub ahead of print].
49. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 403–11.
50. Timms DJ. Rapid maxillary expansion in the treatment of nocturnal enuresis. *Angle-Orthod* 1990; 60: 229–34.
51. Berman BM. Clinical applications of acupuncture: an overview of the evidence. *J Altern Complement Med* 2001;7:S111–18.
52. Honjo H, Kawauchi A, Ukimura O, Soh J, Mizutani Y, Miki T. Treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis by acupuncture: a preliminary study. *Int J Urol* 2002;9:672–6.
53. Elkoumi MA, Ahmed SA, Salama AM. Acupuncture efficacy in the treatment of persistent primary nocturnal enuresis. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6:173–6.
54. Essam Eldin S. Moursy, Naglaa F. Kamel & Ahmed F. Kaseem (2014). Combined laser acupuncture and desmopressin for treating resistant cases of monosymptomatic nocturnal enuresis: A randomized comparative study, *Scandinavian Journal of Urology*, 48:6, 559-564,
55. Heller G, Langen PH, Steffens J. Laser acupuncture as thirdline therapy for primary nocturnal enuresis. First results of a prospective study. *Urologe A* 2004;43:803–6.
56. Björkström G, Hellstrom AL, Andersson S. Electro-acupuncture in the treatment of children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:21–6.
57. Serel TA, Perk H, Koyuncuoglu HR, Kosar A, Celik K, Deniz N. Acupuncture therapy in the management of persistent primary nocturnal enuresis preliminary results. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:40–3.
58. Yuksek MS, Erdem AF, Atalay C, Demirel A. Acupressure versus oxybutynin in the treatment of enuresis. *J Int Med Res* 2003;31:552–6.
59. Mishne JM. Primary nocturnal enuresis: a psychodynamic clinical per-

- spective. *Child and Adolescent Social Work Journal* 1993;10(6):469–95.
60. Warzak WJ, Friman PC. Current concepts in Pediatric Primary Nocturnal Enuresis. *Child and Adolescent Social Work Journal* 1994;11(6):507–23.
61. Ciotti F, Biasini G, Renna MM. [Primary nocturnal enuresis: prevention or treatment?]. *Rivista Italiana di Pediatria* 1983; 9(1):45–51.
62. Ronen T, Wozner Y, Rahav G. Cognitive intervention in enuresis. *Child & Family Behaviour Therapy* 1992;14(2): 1–14.
63. Kahan E, Morel D, Amir J, Zelcer C. A controlled trial of desmopressin and behavioral therapy for nocturnal enuresis. *Medicine* 1998;77(6):384–8.
64. Gottsegen DN. Curing bedwetting on the spot: a review of one-session cures. *Clinical Pediatrics* 2003;42(3):273.
65. Carla Minosha, Richard H. Schwartz, Vahe Badalyanc. Hypnosis in 53 Children With Anxiety Disorders, Nocturnal Enuresis, or Insomnia. *Int J Clin Pediatr.* 2013;2(2):61-67.
66. Jamie A Seabrook, Fabian Gorodzinsky, Sid Freedman. Treatment of primary nocturnal enuresis: A randomized clinical trial comparing hypnotherapy and alarm therapy. *Paediatr Child Health.* 2005 Dec; 10(10): 609–610



SORULAR

1. Sekonder noktürnal enürez tanısı için en az kaç aylık kuru kalınan dönem olmalıdır?
 - a) 1 ay
 - b) 3 ay
 - c) 6 ay
 - d) 12 ay
 - e) 18 ay
2. Aşağıdakilerden hangisi sekonder noktürnal enürez nedenlerindedir?
 - a) Artmış noktürnal idrar üretimi
 - b) Çocuk istismarı
 - c) Uyanma güçlüğü
 - d) Detrüsör aşırı aktivitesi
 - e) Azalmış mesane kapasitesi
3. 6 yaşında erkek. Gece ve gündüz idrar kaçırmaları var. Her gün ağrısı olmadan kakasını yapabiliyor. Mutlu, normal sosyal aktiviteleri olan bir çocuk. Gece uykusundan rahat uyandırılabilir. Önceki doktor başvurusunda bakılan idrar tahlili normal. Ailenin daha önce verilen işeme ve sıvı tüketim önerilerini tamamen uygulamasına rağmen sorun geçmemiş. Nörolojik ve genital muayenesi normal. İşeme günlüğünde en fazla işenen hacim 90ml. Bundan sonraki aşamada hastayı nasıl yönlendirirsiniz?
 - a) Lumbospinal MR
 - b) Düzenli periyodik işeme alışkanlığının kazandırılması
 - c) Uyku analizi
 - d) Ürodinamik inceleme
4. 9 yaşında kız hasta. Doğduğundan beri gece ıslatmaları var. Gündüz idrar depolama veya işeme ile ilgili sorunu yok. Barsak hareketleri ve defekasyon düzeni normal. İYE hikayesi yok. Okul başarısı iyi. Gece uykudan zor uyandırılıyor. Ebe-beynlerinin ikisinde de 10 ve 12 yaşa kadar süren noktürnal enürez hikayesi var. Dış genital ve nörolojik muayenelerinde patolojik bulgu yok. Hastayı nasıl yönlendirirsiniz?
 - a) Uzamış noktürnal enürez olduğu için üriner US ister, mesane ve böbreklerde morfolojik patoloji ararım
 - b) Ailesinde noktürnal enürez olan çocuklarda bu durumun normal olduğunu söyler, sıvı kısıtlama önerilerini uygulayarak 10 yaşa kadar beklemelerini öneririm
 - c) Desmopressin ve alarm tedavileri hakkında aileye bilgi verir, tercih ettikleri seçeneği başlayarak kontrole çağırırım
 - d) idrar tahlili ve 3 günlük işeme günlüğü tutmalarını ister, sonuçları ile hastayı tekrar değerlendiririm.
5. 6 yaşında kız hasta. 3 yaşında tuvalet eğitimini tamamlamış. Okula bu sene başlamış. Okula başladığından beri gece uykusu ağır. Tuvalet eğitimi sonrasında gece ve gündüz kontinan iken 3 haftadır geceleri yatak ıslatması var. Son 1 haftadır çok su içiyor (3,5 lt/gün) bu yüzden gün içinde sık idrara gidiyor (15 kez/gün). Daha önceden İYE hikayesi yok. Ailede noktürnal enürez hikayesi yok. Fizik ve nörolojik muayenesi normal. Değerlendirmede sonraki adımınız nasıl olur?
 - a) Uyku analizi ve terapisi
 - b) Spinal patoloji aranması için lumbosakral MR
 - c) İdrar analizi ve açlık kan şekeri bakılması
 - d) Ürodinamik çalışma ile aşırı aktif mesane ekartasyonu
6. 4 yaşında gündüz semptomları olmayan kız çocuğu primer noktürnal enürez şikayeti ile başvuruyor. 12 yaşındaki erkek kardeşinin 7 yaşına kadar gece ıslatma şikayeti olmuş. Bu çocukta öncelikli tedavi ne olmalıdır?
 - a) Enüretik alarm tedavisi
 - b) Oral desmopressin
 - c) Gündüz düzenli işeme, gece yatmadan önce miksiyon önerisi
 - d) "Biyofeedback"
 - e) Oral oksibütinin
7. Noktürnal enürez tedavisinde oral demopressinin bitiminde rekürensi azaltmak için aşağıdaki hangi yaklaşım uygundur?
 - a) Nazal desmopressin ile kombine edilerek kesilmesi
 - b) Oksibütinin ile kombine edilerek kesilmesi
 - c) Kesmeden önceki ay yüksek doz tedavi
 - d) Minirin dozu azaltılarak tedavinin kesilmesi
 - e) Yüksek tuzlu diyet
8. Aşağıdaki Noktürnal Enürez tedavi yöntemlerinden hangisinin kullanımı kardiyak yan etki nedeniyle sınırlanmıştır?
 - a) Oral desmopressin
 - b) Enüretik alarm
 - c) Oksibütinin
 - d) İmipramin
 - e) İndometazin
9. Noktürnal poliüri tanısı koymak için, noktürnal diürez volümü beklenen mesane kapasitesinin den/dan fazla olmalıdır?
 - a) %50
 - b) %130
 - c) %75
 - d) %200
10. Reboksetin ile ilgili yanlış olanı işaretleyiniz?
 - a) İmipramin gibi noradrenerjik etkiye sahip ancak kardiyotoksik olmayan bir alternatiftir
 - b) Klinik olarak serotonerjik etki gösterir
 - c) Selektif norepinefrin geri alım inhibitörüdür
 - d) Klinik çalışmalarda kullanım dozu 4-8 mg/gün'dür