



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MONOSEMPTOMATİK NOKTURNAL ENÜREZİSLİ
ÇOCUKLARDA POTASYUM KANAL GENİ
KCNJ10' DA TEK NÜKLEOTİD DEĞİŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mesut PARLAK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe BALAT**

Mart-2007

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MONOSEMPTOMATİK NOKTURNAL ENÜREZİSLİ
ÇOCUKLARDA POTASYUM KANAL GENİ
KCNJ10' DA TEK NÜKLEOTİD DEĞİŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mesut PARLAK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe BALAT

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince en iyi şekilde yetişmemde emeği geçen, desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden azami olarak faydalanmamı sağlayan başta tez hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT, Prof. Dr. Yavuz ÇOŞKUN, Prof. Dr. Metin KILINÇ, Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU, Doç. Dr. Elif GÜLER, Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR, Yrd. Doç. Dr. Ercan SİVASLI, Yrd. Doç. Dr. Alper DAİ, Yrd. Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Özlem KESKİN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet KESKİN, Yrd. Doç. Dr. Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU, Uzm. Dr. Nilgün ÇÖLARAZ, ayrıca Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sibel OĞUZKAN ve Bülent GÖĞEBAKAN' a, istatistiksel değerlendirmelerdeki özel yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalında Uzm. Dr. Neriman AYDIN ve Dr. Ferhat COŞKUN' a, katkılarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma ve hayatım boyunca verdiğim tüm kararlarımda bana güvenen, saygı, sevgi duyan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Eda PARLAK ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*

Dr. Mesut PARLAK
Gaziantep 2007

* Bu teze “2005 Prof. Dr. Keriman Tınaztepe Uluslararası Nefropatoloji ödülü” nün maddi destek olmasından dolayı değerli hocamız Prof. Dr. Keriman Tınaztepe' ye minnet ve saygı duygularımı iletirim.

Dr. Mesut Parlak,
Prof. Dr. Ayşe Balat.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Üriner Sistem Anatomisi	2
2.1.1. Detrüsör Kası	2
2.1.1.1.Dış longitudinal lifler	2
2.1.1.2.Orta sirküler lifler	2
2.1.1.3.İç longitudinal lifler	2
2.1.2. Trigon	2
2.1.3. Mesane Damarları	2
2.1.4. Mesane Sinirleri	2
2.2. İşeme	3
2.2.1. İşeme refleksi	3
2.3. İdrar Kontrolünün Fizyolojisi	4
2.4. Terminoloji	5
2.4.1. Primer enürezis	6
2.4.2. Sekonder enürezis	6
2.5. Epidemiyoloji	6
2.6. Etyoloji ve Patogenez	8
2.6.1. Organik nedenler	8
2.6.2. Organik olmayan nedenler	8

2.6.1. Organik nedenler	8
2.6.1.1. İdrar yolu enfeksiyonu ve inkontinans.....	8
2.6.1.2. Anatomik anormallikler	8
2.6.1.3. Paraziter enfeksiyonlar.....	8
2.6.1.4. Üst solunum yolları obstruksiyonu	9
2.6.2. Organik olmayan nedenler	9
2.6.2.1. Hormonal etkenler	9
2.6.2.2. Genetik faktörler	10
2.6.2.3. Mesane üretra disfonksiyonu.....	10
2.6.2.4. Psikososyal faktörler	11
2.6.2.5. Alerji.....	12
2.6.2.6. Dikkat eksikliği bozukluğu	12
2.6.2.7. Uyku bozuklukları	12
2.6.2.8. Gelişimsel sorunlar	13
2.7. Enüretik Hastalarda Elektrolit Atılımındaki Değişimler ve Potasyum Kanalları	14
2.8. Enürezisli Hastaya Yaklaşım	17
2.8.1. Öykü.....	17
2.8.2. Fizik muayene	17
2.8.3. Tetkikler	17
2.9. Tedavi	18
2.9.1. Hekimin yaklaşımı ve enüretik çocuğun ailesi	18
2.9.2. Gece uyandırma	19
2.9.3. Sıvı kısıtlanması	19
2.9.4. Ödüllendirme	19
2.9.5. Kayıt tutma (Takvim yöntemi)	19
2.9.6. Tuvalet eğitimi, mesane egzersizi.....	20
2.9.7. Şartlandırma tedavisi (Alarm sistemi)	20
2.9.8. İlaç Tedavisi	21
2.9.8.1. Trisiklik antidepresanlar	21
2.9.8.2. Dezmopresin	23
2.9.8.3. Antikolinergik ajanlar	25

2.9.9. Kombine tedavi	25
2.9.10. Akupunktur	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışmanın Yürütülmesi	26
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	47

ÖZET

MONOSEMPTOMATİK NOKTURNAL ENÜREZİSLİ ÇOCUKLARDA POTASYUM KANAL GENİ KCNJ10' DA TEK NÜKLEOTİD DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mesut PARLAK

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof. Dr. Ayşe BALAT

Mart 2007, 61 sayfa

Primer nokturnal enürezis (PNE), enüretik çocukların önemli bir çoğunluğunu oluşturmakta olup, etyolojisi tam bilinmemektedir. Son çalışmalar enüretik çocuklarda idrar elektrolitlerinde, özellikle de potasyumda (K^+) bazı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Potasyum taşıyıcı kanallar olan Kir 4.1 ve Kir 1.1 böbrek distal tubullerinde iyon taşınmasında anahtar rol oynamaktadır. KCNJ10 kanal proteini, Kir 4.1 ailesinin bir üyesidir. Bu çalışmada primer nokturnal enürezisli (PNE) Türk çocuklarında KCNJ10 polimorfizmi olup olmadığı ve idrarda K^+ atılımı ile ilişkisi araştırıldı. Seksenbeş PNE' li çocuk ile yaş ve cinsiyeti benzer 91 sağlıklı kontrolde KCNJ10 genindeki üç tek nükleotid polimorfizmi (TNP) çalışıldı. Bu TNP' leri intron 1' de (TNP1) G nin A' ya dönüşümü, ekzon 2' de (TNP2) G' nin A' ya dönüşümü, promoter' de (TNP3) T' nin C' ye dönüşümü şeklindedir. Tüm TNP' ler Polymerase Chain Reaction -Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP).ile genotiplendirildi.

Türk çocuklarında, KCNJ10 geni intron 1' de (TNP1), exon 2' de (TNP2) aydınlatıcı değildi. Promoter' de (TNP3) ise enüretik hastalardaki genotip dağılımı ve allel sıklığı arasında kuvvetli ilişki görüldü. PNE' de TNP3' deki TT, TC ve CC genotipleri dağılımı %71.7, %25.8 ve %2.3 olup kontrollerdeki %42.8, %53.8 ve %3.2 ile karşılaştırıldı ($\chi^2=15.12$, $df=2$, $p= 0.00052$), TT genotipi enüretik çocuklarda yüksek bulundu. PNE' deki T ve C allel sıklıkları %84.7, % 15.3 olup kontrollerdeki %69.7, %30.3 ile karşılaştırıldı ($\chi^2=11.053$, $df=1$, $p=0.00089$).

Bu çalışma PNE' li çocuklarda KCNJ10 geni polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmadır. KCNJ10 geni promoter' deki TNP3 Türk çocuklarındaki PNE ile ilişkili olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: KCNJ10 geni, Primer nokturnal enürezis, Polimorfizm

ABSTRACT**INVESTIGATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN POTASSIUM CHANNEL GENE, KCNJ10, IN CHILDREN WITH MONOSYMPTOMATIC NOCTURNAL ENURESIS**

Dr. Mesut PARLAK

Residency thesis, Department of Paediatrics

Thesis Supervisor: Prof. Ayse BALAT

March 2007, 61 pages

Primary nocturnal enuresis is the most common type of the enuresis in children, but its etiology remains unclear. Recent studies demonstrated some differences in urinary electrolytes, especially potassium, of enuretic children. Potassium transporter members Kir 4.1 and Kir 1.1 are expressed in renal distal tubules and function as key molecules for renal ion transport. KCNJ10 channel protein is a member of Kir 4.1 family. In this study, we investigated whether polymorphisms in KCNJ10 and secretion of potassium are associated with primary nocturnal enuresis in the Turkish children. Eighty-five children with PNE and 91 age and sex matched healthy controls were tested for three single nucleotide polymorphisms (SNPs) in KCNJ10 gene. These SNPs were G to A transversion in intron 1 (SNP1) and G to A transversion in exon 2 (SNP2) and T to C transition in promoter (SNP3). All SNPs were genotyped by Polymerase Chain Reaction -Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP).

KCNJ10 gene SNP1 in intron 1 and SNP2 in exon 2 which were noninformative for Turkish children. SNP3 in promoter was showed strong association with enuresis patients for either distribution of genotype and allele frequency. The distribution of TT, TC, and CC genotypes for SNP3 was 71.7 %, 25.8 % and 2.3 % in PNE compared with 42.8 %, 53.8 % and 3.2 % in the controls ($\chi^2=15.12$, $df=2$, $p= 0.00052$), TT genotype was found higher in enuretic children. The allele frequency of T and C was 84.7 %, 15.3 % in PNE compared with 69.7 %, 30.3 % in the controls ($\chi^2=11.053$, $df=1$, $p=0.00089$).

This study is the first to search the KCNJ10 gene polymorphisms in children with PNE. We conclude that KCNJ10 gene SNP3 in promoter may be associated with PNE in Turkish children.

Key words: KCNJ10 gene, Primary nocturnal enuresis, Polymorphism

KISALTMALAR

PMNE	: Primer Monosemptomatik Nokturnal Enürezis
EN	: Enürezis nokturna
ED	: Enürezis diurna
NE	: Norepinefrin
SSS	: Santral sinir sistemi
ADH	: Antidiüretik hormon
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
DEB	: Dikkat eksikliği bozukluğu
DDAVP	: Dezmopresin
ANP	: Atrial natriüretik peptid
KİR	: Potasyum düzenleyen kanallar
AVP	: Arginin vazopressin
FMK	: Fonksiyonel mesane kapasitesi
FE _K	: Fraksiyone potasyum atılımı
FE _{Na}	: Fraksiyone sodyum atılımı
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
USG	: Ultrasonografi
TNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
PNE	: Primer Nokturnal Enürezis
K ⁺	: Potasyum
Na ⁺	: Sodyum
PCR	: Polymerase chain reaction
RFLP	: Restriction fragment length polymorphism

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer nokturnal enürezisli çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri	28
Tablo 2. Enüretik çocukların aile öyküsünün dağılımı	29
Tablo 3. Primer enürezis nokturnalı çocuklarda aile öyküsüne göre işeme sıklığı parametreleri	30
Tablo 4. Primer enürezis nokturnalı çocuklarda işeme sıklığının cinsiyete göre parametreleri	31
Tablo 5. Primer nokturnal enürezisli çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun plazma parametreleri	32
Tablo 6. Primer nokturnal enürezisli çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun sabah ve akşam idrar parametreleri	33
Tablo 7. KCNJ10 geni promotör bölgesi T/C polimorfizminin genotip ve allel sıklıklarının enürezis ve kontrol gruplarına göre dağılımı	34
Tablo 8. TT genotipli enüretik çocuklar ile kontrol grubunun sabah ve akşam idrar K karşılaştırma parametreleri	35
Tablo 9. TC genotipli enüretik çocuklar ile kontrol grubunun sabah ve akşam idrar K değerlerinin karşılaştırması	35
Tablo10. Enüretik çocuklarda TT ve TC genotiplerinde FE_K değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo11. Çalışma grubundaki çocuklarda TT ve TC genotipleri ile FE_K atılımının karşılaştırılması.....	36
Tablo12. Enüretik çocuklarda işeme sıklığı ile genotip dağılımı arasındaki ilişki.....	37
Tablo13. Enüretik çocuklarda aile öyküsü ile genotiplerin karşılaştırılması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. KCNJ10 geni (NCBI- NT004487).....	16
Şekil 2. Primer nokturnal enüresisli çocuklarda ve kontrol grubunda ailedeki enürezis öyküsü.....	29
Şekil 3. Enüretik olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	30
Şekil 4. İşeme sıklığının aile öyküsüne göre dağılımı.....	31
Şekil 5. İşeme sıklığının cinsiyete göre dağılımı.....	32

RESİM LİSTESİ

- Resim 1. KCNJ10 geni promotör bölgesi T/C polimorfizmi için Acil kesim enzimi ile analiz edilen PCR ürünlerinin agaroz jeldeki görüntüsü 33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enürezis, M.Ö. 1550 yıllarından beri bilinen ve çocukluk çağının yaygın sorunlarından birisidir.

Primer Monosemptomatik Noktürnal Enürezis (PMNE); organik bir nedene bağlı olmaksızın altı yaşını tamamladığı halde idrar kontrolünü hiç kazanmamış çocuklarda haftada iki günden fazla geceleri altını ıslatma olarak tanımlanır. Etyopatogenezinde çoğul etyolojik faktörler; çevresel, psikososyal ve genetik faktörler, uyku uyanıklık sistemini kontrol eden merkezler, hormonal etkenler rol alır.

Glomerüler filtrasyon hızı normal olan PMNE' li çocuklarda solid atılımı ve diürezde artış saptanmıştır. Böbrek fonksiyonlarındaki bu değişim Henle kulpunun ince kolundaki iyon ve su tutulumundaki azalmaya bağlıdır. Çeşitli çalışmalarda bu çocuklarda idrarda potasyum (K^+) atılımındaki değişikliklerden söz edilmektedir. Birkaç çalışmada idrarda K^+ atılımının arttığı saptanırken, bir çalışmada ise idrarda K^+ atılımının azaldığı belirtilmiştir.

Potasyum iyon transport mekanizması ile ilgili gen KCNJ10 geni olup, alt tiplendirmeleri mevcuttur. Bu gen K^+ iyon transport mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Beyindeki glial hücrelerde, pankreastaki K^+ bağımlı insulin salan β hücrelerde, kohleada striavaskülerdeki siliyal hücrelerde, böbrek distal tubulustaki K^+ iyon kanallarında tanımlanmıştır.

PMNE' li çocuklarda K^+ atılım farklılığı ve KCNJ10 geninin böbrek distal tubulusundaki K^+ kanalını regüle ettiği dikkate alındığında, PMNE' de KCNJ10 geni tek nükleotid değişimlerini belirlemenin ve fraksiyone potasyum atılımı (FE_K) ile ilişkisi olup olmadığını araştırmanın ilginç olabileceği düşünülerek bu çalışma yapılmıştır. Literatürde bu genin enürezisle ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Mesane, üreterler aracılığı ile böbreklerden gelen idrarın işeme ihtiyacı duyulana kadar toplanmasını sağlayan bir kesedir. Detrüsör kası ve trigon bölümünden meydana gelir (1).

2.1.1. DETRÜSÖR KASI

Endodermal kaynaklıdır. Detrüsör kası her yönden dağılan kas liflerinin yaptığı bir ağ şeklindedir. Mesane boynuna yaklaştıkça kas lifleri birbirinden farklı üç belirgin tabakaya ayrılır. En dışta longitudinal, ortada sirküler, içte yine longitudinal lifler yer alır (1).

2.1.1.1. Dış longitudinal lifler:

En dışta bulunur. Kadında tüm üretra boyunca erkekte ise prostat bezinin distal ucuna kadar sirküler ve spiral kıvrımlar yaparak ilerler. Majör istemsiz sfinkter olarak çalışır ve kontinansa etkili olurlar (1).

2.1.1.2. Orta sirküler lifler:

Ventralde en gelişmiş olan bu lifler mesane boynuna yapışarak sonlanır (1).

2.1.1.3. İç longitudinal lifler:

Bu lifler mesane boynu denilen kalınlaşmış bölgeyi oluşturur (1).

2.1.2. TRİGON

Mezodermden köken alan trigonal kas mesanenin ağız kısmına yakın küçük üçgen şeklinde bir kısımdır (1).

Üretranın başlangıç kısmını saran sirküler demetlerden 0.5 cm kalınlığında bir kas meydana gelir. Bu trigonal kasa mesanenin internal sfinkteri denir. İnternal sfinkter tonusu sürekli olarak üretra deliğini kapalı tutar ve bu kasın hareketleri tamamıyla isteğimiz dışında gerçekleşir. Dış sfinkter ise çizgili kaslardan yapılmış olup üretranın diafragma parçasının etrafını sarar. Kontinans kontrolünde birinci rolü oynar, istemli çalışır (1).

2.1.3. MESANE DAMARLARI

Umbilikal arterden gelen dallara süperior vezikal arter, internal arterden gelenlere ise inferior vezikal arter denir. Mesane venleri ise internal iliak vene dökülürler (1).

2.1.4. MESANE SİNİRLERİ

Mesanenin motor kontrolü primer olarak parasempatik bir fonksiyondur. Bu

yenidoğanda tam bir refleks mekanizması iken, normal yetişkinlerde istemli bir düzenleme halindedir. Parasempatik sinirler sakral 2-4. (S2-S4) vertebralar arasından çıkar, pelvik sinirle (n. pelvicius) mesaneye gelirler (2,3).

Trigonun motor siniri, sempatik sinir sisteminin bir parçası olarak torokal 11 ve lomber 2. (T11-L2) vertebralar segmentinden çıkan hipogastrik sinirdir (2,3).

Trigon ve mesane boynu motor uyarılarını sempatik sistem almaktadır. Bunlar detrüör kasını gevşetip, internal sfinkteri kasarak mesanenin dolmasını sağlar. Boşaltma mekanizmasına etkileri yoktur (1).

Üretranın dış sfinkteri ise çizgili kastan yapılmış olup, perinenin diğer kaslarında olduğu gibi pudental sinirin motor lifleri tarafından inerve edilir (1).

Parasempatikler gerginlik (proprioseptif) duyusunu, sempatikler ise dokunma, sıcaklık ve ağrı (eksteroseptif) duyusunu taşıyarak spinal korda iletirler. Eksteroseptif duyular talamusa ulaşır ve son olarak miksiyonun serebral kontrol merkezi olan prefrontal kortekse bu duyular iletilir (2,3).

2.2. İŞEME

İşeme, mesane dolduğunda boşaltma işlemidir. Bu işlem iki ana adımı içermektedir.

1) Mesane duvarındaki gerilim eşik düzeyin üzerine çıkıncaya kadar yavaş yavaş dolar, takiben bu daha sonra ikinci adımı başlatır.

2) Mesaneyi boşaltan, işeme refleksi denilen sinirsel bir refleks oluşur ve bilinçli idrar çıkarma arzusu doğar (4).

2.2.1. İşeme refleksi:

İdrar kontinansı ve işeme;

1) Somatik, spinal ve parasempatik sistem (pudental sinir, S₂-S₄),

2) Hipogastrik sinir pleksusu (T11-L2) aracılığıyla sempatik sistem,

3) Supraspinal merkezlerin karmaşık katılımı ile idare edilir (4-6).

Sempatik bileşen spinal kordda T11-L2 (torakolomber bölge) düzeyinden kaynaklanan sinirlerden meydana gelir. Özellikle fundus bölgesi ve takiben mesane boynu ve posterior üretra bölgesini inerve eder (3-6).

Parasempatik sistem spinal kordda S2-S4 düzeyinden çıkan sinirlerden oluşur. Bu ganglionlar mesane duvarı kas katmanı ve posterior üretra civarında yerleşmiştir. Postgangliyonik sinir lifleri başlıca mesane fundusunu inerve eder. Santral düzeydeki

somatik sinirler de pelvik pleksus ve pudental sinir aracılığı ile eksternal sfinkter bölgesine ulaşır ve bu sfinkterin çizgili kaslarını innerve eder (3-6).

Sempatik sinir sistemi düz kaslardaki α ve β reseptörlerini uyarır. Alfa adrenerjik reseptör alanları başlıca trigonda, mesane boynu ve eksternal üretranın proksimal kısmında yerleşmiştir, beta adrenerjik reseptörler ise başlıca mesane fundusunda bulunur (6). Sempatik sistemin başlıca nörotransmitteri norepinefrindir (NE). Bu madde mesane boynu ve posterior üretradaki α adrenerjik reseptörlerle etkileşerek düz kas kontraksiyonunu meydana getirir. Norepinefrin mesane fundusundaki β adrenerjik reseptörleri uyardığında ise detrüör kasında gevşeme ortaya çıkar. Yani sempatik sinir sistemi mesanenin doluş fazını ve idrarın biriktirilmesini kontrol eder (6).

Parasempatik sinir sisteminin temel nörotransmitteri ise asetil kolindir. Asetil kolin reseptörleri mesane fundusu ve posterior üretradadır. Detrüör kontraksiyonu ve mesane kontraksiyonunu sağlar (6).

Santral sinir sistemi (SSS) tüm alt üriner sistem fonksiyonlarında kontrol görevi yapar. İşeme döngüsünde son rolü oynar (6).

2.3. İDRAR KONTROLÜNÜN FİZYOLOJİSİ

Mesane kontrolünün fizyolojik gelişimi dört evrede incelenebilir;

1) Birinci evre: İlk altı aylık dönemde gece ve gündüz işemeleri, inhibe edilmemiş reflekslerle sağlanır. Otonom sinir sistemi kontrolünde, serebral korteksten bağımsız olarak yönetilmektedir.

2) İkinci evre: Altı-oniki aylık dönemde merkezi sinir sisteminin inhibitör etkisiyle mesanenin boşalmasında reflekslerin önemi azalmaya başlar.

3) Üçüncü evre: Bir-iki yaş döneminde mesane doluşunun bilinçli olarak hissedilmesiyle işeme sayısı giderek azalır. İşemeyi, belirli bir zaman sonrasına erteleyebilme yeteneği kazanılır.

4) Dördüncü evre: Üç-beş yaş döneminde normal mesane doluş hissi ortaya çıkar. Artık işeme arzusu hem bilinçsiz, hem de istemli olarak kontrol edilebilmektedir. Bu evrede mesane tam dolu olmasa da istemli olarak işeme başlatılabilir (7-10).

Çocuklarda bağırsak ve mesane kontrolünün sağlanması aşağıdaki gelişim sırasını izler;

1. Gece dışkı kontrolü,
2. Gündüz dışkı kontrolü,
3. Gündüz idrar kontrolü,
4. Gece idrar kontrolü.

Uykuda idrar kontrolü bireysel değişiklik gösterir (10,11). Normal idrar yapma sıklığı yaş gruplarına göre; 6 aydan küçüklerde günde ortalama 20 kez, 6-12 ay arasında 16 kez, 1-2 yaş arasında 12 kez, 2-4 yaş arasında 8-9 kez ve 5 yaşından büyüklerde 4-6 kezdir. Mesanenin fonksiyonel kapasitesi ilk iki yaş için 10ml/kg idrar miktarına eşdeğer iken, 2 yaştan sonra $(yaş+2) \times 30$ formülü ile mL olarak hesaplanabilir (12,13).

İdrar miktarının ve yoğunluğunun denetiminde antidiüretik hormon nörofizyolojisi önemli yer tutar. Antidiüretik hormon (Arginin vazo pressin- AVP- ADH) nörohipofizden salgılanan, dokuz aminoasid içeren bir polipeptiddir (14-16).

Antidiüretik hormonun etkileri V_1 ve V_2 olarak adlandırılan iki tip reseptör aracılığı ile gerçekleşir: Damarsal düz kas kasılması (vazokonstriksiyon) V_1 reseptörleri ile sağlanır, V_2 reseptörleri aracılığıyla da antidiüretik etki gerçekleşir. Böbrekte toplayıcı kanalların suya geçirgenliğini arttırarak idrarın yoğunlaşmasını sağlar. İdrar osmolalitesi ile plazma AVP düzeyi arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Antidiüretik hormonun salgılanması başlıca etkin hücre dışı sıvı osmolalitesi ve hemodinamik faktörler ile düzenlenir (14,16-18).

Yenidoğan döneminde üre atılımının azlığı ve böbrek toplayıcı kanallarının AVP' ye verdiği yanıtın sınırlı olması nedeni ile idrarı yoğunlaştırma yeteneği ancak bir yaş civarında erişkin düzeyine ulaşır.

2.4. TERMİNOLOJİ

Enürezis terimi, Yunanca idrar yapmak anlamına gelen "enourein" sözcüğünden türetilmiştir (19). Mesane kontrolünün kazanılmış olması gereken yaşta istemsiz idrar kaçırmaya enürezis denir (20). "Enürezis Nokturna Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM IV)" tanı sistemine göre 5 yaşından büyük çocukların uyku sırasında tekrarlayıcı nitelikte idrar kaçırmayı, bu davranışının en az haftada iki kez ortaya çıkması, önemli işlevsellik alanlarında (örneğin okulda)

etkilenmeye neden olması ve bu durumun medikal bir hastalığın (örneğin diabetes insipidus ya da bir konvulsiyon bozukluğu) fizyopatolojik etkilerine bağlı olmaması olarak tanımlanır (21). Enürezis başlangıç şekli ve seyrine göre iki gruba ayrılır;

2.4.1. Primer enürezis: Doğumdan itibaren hiç kuru dönem yoktur. Tüm enüretiklerin % 80-90' ını oluşturur.

2.4.2. Sekonder enürezis: En az 6 aylık kuru dönemden sonra tekrar idrar kaçırmanın başlamasıdır. Enüretiklerin % 10-20' sini oluşturur. Beş- sekiz yaş arasında sık görülür (22-24).

Enürezis nokturna (EN); yalnızca gece idrar kaçırma, enürezis diurna (ED); yalnızca gündüz uyanıkken idrar kaçırmadır. Hem gündüz hem gece idrar kaçırma ise enürezis kontinuum adını alır (19,25,26). Primer enürezisde gece idrar kaçırma ile birlikte acil tuvalete gitme gereksinimi (urge inkontinans), gülme ve ıkınma sırasında idrar kaçırma oluyorsa (giggle inkontinans), gündüz idrar kaçırma ve idrar yaparken ağrı, sık idrara çıkma gibi üriner enfeksiyon semptomları yoksa primer monoseptomatik enürezis nokturna (PMNE) olarak tanımlanır (27).

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Enürezis nokturna prevalansının değişik kültür yapısında olan toplumlarda benzerlikler ve farklılıklar gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır (28,29). Buna karşın enürezis nokturnanın hem gelişmiş hem de ilkel toplumlarda oldukça yaygın bir sorun olduğu vurgulanmıştır (26,30). Ancak sosyoekonomik seviyesi düşük, kalabalık ailelerde ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görüldüğü iddia edilmektedir (19).

Enürezis nokturna beş yaşındaki çocukların %20' sinde, 6 yaşındakilerin %10' unda, 10 yaşındakilerin %5' inde görülmektedir. Bu çocuklar her yıl %15 oranında kendiliğinden iyileşme gösterirler. Buna göre prevalansın 12 yaşında %3, 15 yaşında %1 olduğu, erişkinlerde ise % 0.5-1 arasında değiştiği bildirilmiştir (26,31,32).

Genel olarak enürezisli çocukların %60' ı erkek, %40' ı kızdır. Primer EN toplam enürezis insidansının %80' ini oluşturur. Birinci derece akrabalarda enürezis olduğunda çocuklar için riskin 5-7 kat arttığı saptanmıştır (31,33).

Epidemiyolojide genetik yatkınlık önemli bir faktör olarak karşımıza çıkar. Anne ve babadan birisi bu sorunu yaşamışsa, çocuklarda görülme olasılığı %45 olmaktadır. Eğer

her ikisi de enüretik iseler, risk oranı %75' e çıkmaktadır. Enürezis, monozigot ikiz erkeklerde %70, kızlarda %65 oranı ile benzerlik gösterirken; dizigot ikizlerde aynı oran erkeklerde %31, kızlarda %44' dür (19,30).

İskandinavya' da 3206 çocukta yapılan bir çalışmada 7 yaşındaki çocuklarda enürezis prevalansı % 9.8 oranında bulunmuştur. Bu çocukların % 6.4' ü enürezis nokturna, %1.8' i enürezis diürna, %1.6' sı enürezis kontinium tanısı almıştır (34).

İtalyan Enürezis Nokturna Cemiyeti' nin yaptığı, 6-14 yaş arasındaki 9086 çocuğu kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada; enürezis prevalansı % 3.8 (erkek çocuklarda %4.2, kız çocuklarda %3.4) olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada primer EN oranının %68.8, sekonder EN' nin ise % 31.2 olduğu, erkek çocuklarda ve düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerin bireylerinde daha sık bulunduğu, özellikle sekonder EN olgularında kızlar açısından göreceli bir fazlalığın olduğu tespit edilmiştir (35).

Birçok çalışmada EN prevalansına etki eden faktörler arasında etnik kökene dikkat çekilmiştir. İsrail' li araştırmacılar tarafından EN prevalansının aynı bölgede yaşayan Arap ve Avrupa kökenli çocuklara göre Askenazi Yahudiler' inde daha düşük olduğu bildirilmiş ve benzer şekilde Jamaika' da hem beyaz ırk hem de siyah ırktan çocuklarda EN prevalansı Jamaika yerlilerinden daha düşük bulunmuştur (36,37).

Suudi Arabistan' da genel prevalans %15 (kızlarda %13.8, erkeklerde %16.3) olarak saptanmış ve EN' da aile öyküsünün önemi vurgulanmıştır (38).

Avustralya' da genel prevalans EN için %18.9, ED için %5.5 olarak bildirilmiştir. Avustralyalı enüretik çocuklar içerisinde idrar kaçırma sıklığı az olanlarda bu durumun hem tedaviye yanıt açısından iyi bir tanısal faktör olduğu hem de idrar kaçırma sıklığı fazla olan çocuklara göre gece kendiliğinden uyanıp tualete gitme alışkanlıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (39).

Amerikalı çocuklar için EN prevalansı 5 yaşında %33, 8 yaşında %18, 11 yaşında %7 ve 17 yaşında % 0.7 olarak rapor edilmiş ve 5 yaşın üstündeki çocuklarda, EN ile diğer davranışsal problemler arasındaki oransal ilişkide artış olduğu gösterilmiştir (40).

Ortadoğu ve Balkan ülkeleri içerisinde en geniş kapsamlı çalışma Serel ve arkadaşları tarafından Türkiye' de yapılmıştır. Bu çalışmada, Türk çocuklarında genel prevalans EN için %11.5 ve ED için % 0.05 bulunmuştur. Cinsiyete göre genel dağılıma bakıldığında; EN' nin erkeklerde %14.3, kızlarda %7.6, ED' nin erkeklerde %0.07 ve kızlarda %0.02 olduğu saptanmıştır. Sosyokültürel seviyesi düşük olan ailelerin çocuklarında enürezis

prevelansı daha yüksek bulunmuştur. Türk çocuklarında pozitif aile öyküsü açısından EN' nın genel prevelansı %22.2 olarak gösterilmiştir (41).

2.6. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Enürezis nokturna çoğunlukla organik olmayan bir hastalıktır. Bununla birlikte çok küçük bir yüzdede de olsa organik patolojiler ilk muayenede ekarte edilmelidir (42).

2.6.1. Enürezis nokturnanın organik nedenleri:

Konstipasyon, diabetes mellitus, diabetes insipidus, ektojik üreter, hiperkalsiüri, nörojenik mesane, obstrüktif üropati, hipertrofik adenoidlere bağlı uyku apneleri, üriner enfeksiyon, vaginitis, ortopedik bozukluk, adenoid hipertofisi olarak sıralanabilir (42,43).

2.6.2. Organik olmayan nedenler:

Sinir sisteminde maturasyonda gecikme, uyku bozuklukları, psikososyal faktörler, genetik faktörler, nokturnal ADH salınımının düşük olması, polidipsi, alerji gibi nedenler enürezisin organik olmayan başlıca nedenleridir.

2.6.1. Enürezis nokturnanın organik nedenleri:

2.6.1.1. İdrar yolu enfeksiyonu ve inkontinans:

İdrar yolu enfeksiyonu idrar kaçırmaya sebep olabilir. Enfeksiyon özellikle sekonder enürezisli hastalarda daha sık karşımıza çıkar ve enüretik kızlarda buna bağlı insidans yüksektir. Enürezis nedeniyle ıslak kalan perinenin asendan enfeksiyona zemin hazırladığı ileri sürülmektedir (21).

2.6.1.2. Anatomik anormallikler:

Doğumsal anomaliler nadiren sadece enürezis olarak bulgu verir. Üretral veya meatal stenoz, enürezise neden olmaz. Üretral sistem duplikasyonu ise çok nadir görülür, ancak inkontinans nedenidir (11). Çocuğun külodunun daima ıslak olması, ektojik üreteri akla getirmelidir (43). Myelomeningosel gibi lumbosakral patolojiler enürezisle ilişkilidir. Ancak izole bir bulgu olarak sfina bifida okülta (occulta), enürezisle birlikte değildir. Çünkü bu kemik malformasyonu, işeme bozukluğu olmayan çocuklarda % 8-50 oranında görülmektedir (44-46).

2.6.1.3 Paraziter enfeksiyonlar:

Özellikle kız çocuklarında ani başlayan enürezisde enterobius vermicularisin etken olduğu gösterilmiştir. Parazite yönelik tedavi sonrasında dramatik bir iyileşme görülmektedir (47,48).

2.6.1.4. Üst solunum yolları obstruksiyonu:

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) nadiren EN ile birliktelik gösterebilir. Tonsil hipertrofisi veya adenoid vejetasyonun görüldüğü enüretik çocuklarda obstrüksiyon giderildikten sonra enürezisinin düzeldiği bildirilmiştir (49). Bir çalışmada ise OUAS ile birlikte EN' sı olan çocuklarda atriyal natriüretik peptid düzeyinin artması sonucu sodyum atılımının arttığı ve nokturnal poliüri geliştiği saptanmıştır (50).

2.6.2 Organik olmayan nedenler:

2.6.2.1. Hormonal etkenler:

Literatürde ADH' nin diurnal sekresyon ritminde bir bozukluk olduğu ve bazı enüretik çocuklarda gece salgılanan ADH' nin düşüklüğüne bağlı oluşan nokturnal poliürinin enürezis oluşmasında önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar geniş ölçüde kabul görmüştür (15,18,51,52).

Steffens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 55 enürezisli çocuk 15 kontrol grubu çocuk ile karşılaştırılmış ve plazma ADH düzeyi enürezisli çocukların 14' ünde düşük bulunmuştur. Bu çocukların dokuzu dezmpresin asetat tedavisinden sonra tümüyle kuru kalmıştır (53).

Öte yandan PMNE' li çocukların bazılarında ADH salgılanmasında sorun olmaksızın nokturnal poliürinin görüldüğü saptanmış ve ADH'a karşı renal tübüllerden kaynaklanan bir duyarsızlığın olduğu ileri sürülmüştür (17,54). Gece salgılanan ADH' nin düşük olduğu görüşünün tam aksine, enüretik çocukların plazma ve idrar osmolalitesini normal sınırlarda tutabilmek için daha yüksek ADH düzeylerine gereksinimleri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, ADH ile plazma osmolalitesi arasındaki feedback mekanizmasında bir bozukluk olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Farklı yaklaşımlar olsa da uzlaşılan ortak nokta, gece oluşan idrar miktarıyla fonksiyonel mesane kapasitesi (FMK) arasındaki dengesizliğin, enürezis oluşumunda önemli bir etken olduğu görüşüdür (10,14,17).

Sonuç olarak; uyku sırasında ADH' nin yetersiz salınımı mesane kapasitesini aşan idrar üretimine, bu da nokturnal poliüriye neden olmaktadır. Böylece enürezis nokturna gelişim olasılığı artmaktadır (45,55,56). Aslında enürezisde sorun vazopressin salınım eksikliğinden çok regülasyonu ile ilgili görünmektedir. Enüretiklerde gündüz vazopressin salınımı ile ilgili sorun olmadığı düşünülmektedir (56).

2.6.2.2. Genetik faktörler:

Klasik olarak enüreziste genetik faktörlerin rol oynadığı uzun yıllardan beri bilinmektedir (19). Von Gontard ve arkadaşları (57) tarafından yapılan bir çalışmada enüretik çocuklarda 8, 12 ve 13. (ENUR 1) kromozomların genetik geçiş ile ilgili olduğu saptanmış ve EN' nin genetik heterojenitesi vurgulanmıştır. Hollmann ve arkadaşları (58) ise 12q' nun enürezisle ilişkili gen bölgesine sahip çocuklarda diurnal enürezise eğilim olduğunu, ENUR 1 tespit edilen çocuklarda da belirgin şekilde PMNE bulunduğunu saptamışlardır.

Anne ve babanın enüretik olduğu durumlarda çocuklarda enürezis belirgin olarak artmaktadır. Anne ve babada birlikte enürezis varken çocukta görülme oranı %72 iken sadece ebeveynlerden birinde bu sorun varsa aynı oran %43' e, hiçbirinde yoksa %15' e kadar inmektedir (56). Monozigot ikiz erkeklerde % 70, kızlarda % 65 oranında enürezis görülürken, dizigot ikizlerde aynı oran erkeklerde % 31' e, kızlarda % 44' e düşmektedir (56). Ailesel geçişi iki jenerasyon süresince gösterilmiş 11 aile üzerinde genomik DNA belirleyicileri kullanılarak yapılan incelemede 5 ailede 13 numaralı kromozomun q13 ve q14.2 bölgesinde lokalize bir gene ait ilişki saptanmıştır. Bu alan ENUR 1 diye tanımlanmıştır (59). Ailesel geçişi üç jenerasyon mevcut olan 17 ailenin katıldığı bir başka çalışmada 11 ailede Tip 1 primer enürezis nokturna tespit edilmiş olup, otozomal dominant geçiş oranı %90 olarak bulunmuştur. Multipoint analiz sonucu 5 ailede kromozom 13q13- q14.3 bölgesinde bir lokus tespit edilmiştir (60).

2.6.2.3. Mesane-üretra disfonksiyonu:

Enürezis etyolojisinde mesane-üretra disfonksiyonunun rolünü araştırmak için enüretik bireylerde pek çok çalışma yapılmıştır (7,27,61). Bunların sonuçlarına bakıldığında enürezise yol açan 3 olası disfonksiyon modeli vardır.

1. Mesane kapasitesinin düşük olması,
2. Gece üretilen idrarın fazla olması ve normal hacimdeki bir mesanenin yetersiz kalması,
3. Mesane detrüsör kaslarının instabilitesi şeklindedir.

Enürezisli çocuklardaki ürodinamik çalışmalar 1980' den sonra Norgaard ve arkadaşları tarafından yoğun bir şekilde yapılmıştır. Bu çalışmalarda, başlangıçta enüretik çocukların düşük mesane kapasitesine sahip oldukları ve bu nedenle gece yapılan idrarı taşıyamadığı için idrar kaçırma oluştuğuna inanılmasına karşın, genel olarak enüretik

çocukların mesane kapasiteleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur (62,63).

Enüretiklerde anestezi altında mesane kapasitesi ölçümlerinde total kapasitenin gerçekte az olmadığı, bozukluğun anatomik değil fonksiyonel bir azlıktan kaynaklandığı gösterilmiştir (20). Yine 1998 yılında Medel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 33 monosemptomatik primer enürezisli olgu ile 47 komplike primer enürezisli (diüurnal semptomları bulunan, “sıkışma hissi ve takiben idrar kaçırma, çömelleme”) olguda ürodinamik çalışma yapılmış ve detrüsr instabilitesi monosemptomatik primer enürezisde %49, komplike primer enürezisde ise %79 olarak bulunmuştur (64).

2.6.2.4. Psikososyal faktörler:

Enürezisin etyolojisinde biyolojik etkenlerle, psikososyal etkenlerin bir etkileşim içinde olduğu ileri sürülmüştür (65). Sosyoekonomik durumu kötü olan ailelerde, kalabalık ailelerin çocuklarında, sosyal kurumlarda kalan çocuklarda, enürezisin normal çocuklardan daha sık görüldüğü gösterilmiştir (20,66,67).

Toplumlar ve kültürler arasındaki enürezis oranları açısından farklılıklar genetik özelliklere bağlı olabileceği kadar sosyal çevreye de bağlı olabilir (56). Çocuğu olumsuz etkileyen olaylar; kardeş doğumu, çevre veya okul değiştirme, taşınma, boşanma, ailenin parçalanması, aile içinde ölüm, sağlık problemi (hastaneye yatma, kaza, ameliyat vb.) gibi örnekler verilebilir. Psikolojik faktörler daha çok sekonder enürezis olgularında etkindir (65,68).

Enürezis nokturna ile psikososyal faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran ve 98 enüretik çocuk ile 124 sağlıklı çocuğu kapsayan bir çalışma Van Tijen ve arkadaşları (69) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; ailede şiddetli geçimsizlik, boşanma, evden ayrılma, taşınma, arkadaş grubundan dışlanma, ameliyat geçirme, alaya alınma, yetersiz harçlık, belirgin boy kısalığı, gözlük kullanma ve altını ıslatmayı kapsayan sorunlarla ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Enürezis nokturnanın çalışma grubunda kontrol grubuna göre çok daha ciddi bir sorun olarak algılandığı, ancak diğer sorunlara bakışları açısından iki grupta da belirgin bir fark olmadığı görülmüştür. Buna karşılık 1265 çocuk üzerinde yapılan bir başka çalışmada; ekonomik durum, aile içi olaylar ve yer değişiklikleri gibi psikososyal faktörlerin enürezisde etkili olmadığı ileri sürülmüştür (70).

Uygun olmayan zaman diliminde yapılan tuvalet eğitimi enürezis nokturnaya zemin hazırlayabilir. Tuvalet eğitimine, çocuğun sfinkterleri üzerinde denetimi kazanmaya başladığı 1,5 yaş civarında başlanmalıdır. Tuvalet eğitimine 2,5 yaşından sonra

başlanması da enürezis nokturna için zemin hazırlayabilir. Tuvalet eğitimine 20. aydan önce başlanan 6-8 yaşlarındaki çocuklarda enürezis nokturna oranı %5' de kalırken, aynı oran tuvalet eğitimine daha geç başlanan çocuklarda %20 olarak bulunmuştur (19,65).

Epidemiyolojik çalışmalar, enüretik çocuklarda psikiyatrik sorunların özellikle depresif belirtilerin daha sık görüldüğünü göstermiştir. Ancak psikiyatrik sorunla ilgili neden-sonuç ilişkisi çok iyi belirlenememiştir (65). Çalışmaların önemli bir sonucu da enürezisin başarılı tedavisinden sonra çocuğun özsaygısının gelişmesi ve normale dönmesidir (67).

2.6.2.5. Alerji:

Zaleski ve arkadaşları yiyecek alerjisinin mesane hiperaktivitesi ve volümde azalma oluşturarak enürezise yol açtığını iddia etmişlerdir (13). Ancak başka bir araştırmada 5 yaş ve üzerinde 34 enüretik çocukta alerji göstergesi olan serum IgE düzeyleri normal olarak saptanmıştır (72).

2.6.2.6. Dikkat eksikliği bozukluğu (DEB):

Dikkat eksikliği bozukluğu çocuklarda çok sık rastlanan bir sorundur. Ülkemizde okul çağı çocuklarında, DEB' nin görülme sıklığı yaklaşık olarak %10' dur. Kız çocuklara göre, erkek çocuklarda 4 kat daha sık görülür. On yaş ve üzerindeki primer EN' lı çocukların önemli bir kısmında DEB ile ilişkili semptomlar gözlenmiştir. DEB tanısı alan 6 yaş ve üzerindeki çocukların yaklaşık %30' unda özellikle süregen primer EN saptanmıştır (19,73,74).

2.6.2.7 Uyku bozuklukları:

Birçok enüretik çocuğun ailesi, bu çocukların "çok derin uykucu" olduklarını ifade ederler. Zorla uyandırma gayretlerinin sonuçsuz kaldığını; çocuklarının hiçbir zaman tam uyanık hale gelemediklerini belirtirler (75). Norgoard ve arkadaşları (62), dolu mesaneli çocukların uyanırken ya da uyandırıldığı zaman pelvik taban elektromiyografi (EMG) aktivitesini artmış olarak saptamışlardır. Ancak uyuyan bir çocukta (uykunun herhangi bir döneminde) enürezis olduğu sırada pelvik taban EMG aktivitesinin tamamen sessiz kaldığını belirtmişlerdir. Uykunun herhangi bir dönemine ait bir bozukluk olmadığını ve tedavide uyku düzenleyicilerden çok idrar miktarının azaltılmasına yönelmenin daha doğru bir yaklaşım olacağını vurgulamışlardır.

Santral sinir sisteminin olgunlaşması süresince oluşan bir gelişme gecikmesinin, mesane kontrolünü de geciktirdiği kabul edilen bir diğer görüştür. Birçok enüretikte olgunlaşmamış elektroensefalografi (EEG) paterninin gösterilmiş olması bu görüşü desteklemektedir. Eferent yollardaki immatürasyon ile mesanenin refleks aktivitesinin inhibisyonu gecikebilir, aferent yollardaki olgunlaşma bozukluğunda ise SSS' nin mesanenin dolu olduğunu algılayıp buna uygun yanıt vermesi gecikebilir (10,30).

Bir çalışmada 1033 enüretik çocuk aynı anda sistometri ve EEG ile araştırılmış ve 3 tip enürezisin olduğu belirtilmiştir (56).

Tip I: Mesane doluluğuna belli bir EEG paterni ile cevap veren, mesanesi tamamen stabil olan hastalardır. Hastaların %58 gibi önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Yani uyanma belirtisi izlenmesine karşın, uyanma olmadan enürezis gerçekleşmektedir.

Tip IIa: Mesane doluluğuna EEG cevabı yoktur, sistometri normaldir (%10). Bu olgularda uyanma belirtisi olmadan enürezis gerçekleşir.

Tip IIb: Mesane doluluğuna EEG cevabı olmadığı gibi, mesane uyku sırasında da instabilite göstermektedir (%32). Bunlar latent nörojen mesane bozukluğu olan olgulardır.

Tip IIa ve Tip IIb grubunda enürezis derin uyku sırasında oluşur. Bu bulgular enüretiklerde uyku sırasında farklı fizyolojiler olduğunu ortaya koyarken, asıl bozukluğun mesanenin distansiyonuna gerekli EEG cevabının olmadığıdır (76).

Talamus, EEG' de uyku diken dalgalarını oluşturan merkezdir. Delta dalgaları ise uykunun üç ve dördüncü döneminde ortaya çıkan dominant dalgalarıdır. Delta dalgalarının hakim olduğu uyku dönemine yavaş dalga uykusu (hafif uyku) denir. Bu fazda korteks ve uyanıklık sistemi inhibe edilmiş durumdadır. Uyanma sürecinde hem uyku dikenleri hem de delta dalgaları giderek azalır ve kortikal uyanma gerçekleşir. Dolu bir mesaneden gelen uyarılar, uyku dikenlerini ve delta dalgalarını baskılayıp tam uyanmaya geçişi sağlayamazsa enürezis oluşur. Sonuç olarak uyarılma bozuklukları EN' nin temel nedenlerinden birisi, hatta belki de en önemlisidir (77).

2.6.2.8. Gelişimsel sorunlar:

Gelişimsel sorunlar enürezis etyopatogenezinde en çok kabul gören teorilerden birisidir. Enürezisli hastalarda öğrenme ve gelişme yeteneklerinde gecikmeler

gözenmiştir (78). Bu çocuklar araştırıldığında düşük doğum ağırlığı, kısa beden yapısı, motor gelişme geriliği ve uyumsuzluk, dikkatsizlik, korku ve anksiyete gibi ruhsal gelişme geriliği daha fazla görülmüştür (66,70,78). Enürezisli çocuklar normal popülasyona göre iki kat daha fazla gelişimsel bozukluğa sahiptir. Bir çalışmada diğer yönlerden sağlıklı 35 enürezisli çocuk kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, enürezisli çocuklarda kemik yaşının önemli düzeyde geri olduğu görülmüştür (79).

2.7. ENÜRETİK HASTALARDA ELEKTROLİT ATILIMINDAKİ DEĞİŞİMLER VE POTASYUM KANALLARI:

Enüretik hastalarda nonenüretiklere göre 24 saatlik idrar volümü yüksek (80), fraksiyone sodyum atılımı (FE_{Na}) ve FE_K atılımı fazla (81,82), idrar osmolaritesi ise düşüktür (83). Bu durumun herediter ve/ veya postural renal tubular kollardaki bozukluğa bağlı olabileceği öne sürülmektedir (82). Farklı mekanizmaların rol oynadığı PMEN' da böbrek distal tübüllerde K^+ regülasyon mekanizmasındaki bozukluk K^+ atılımının artmasına, düşük ADH seviyesi ise nokturnal poliüriye neden olabilmektedir (80). Poliüri ile beraber sodyum (Na^+) atılımının da fazla olması distal tubüllerde Na/K kotransportu ile K^+ atılımını arttırabilmektedir (84).

Enüretik hastalarda poliürik olanlar ve olmayanlar arasında Na^+ , K^+ atılımı ile ilgili bir çalışmada; %62,3 hastada gece idrar miktarının fazla olduğu saptanmış, ancak Fe_K atılımı gündüz ve gece, poliürik ve poliürik olmayan hastalarda fark bulunmamıştır (83).

İdrar Na^+ ve K^+ atılımında ADH' daki benzer mekanizma gibi atrial natriüretik peptidin (ANP) de sirkadyan salınımından söz edilmiş, ancak Ritting ve arkadaşlarının (85) enüretik hastalarda yaptıkları çalışmada ANP' nin diurnal salınımı ile idrar elektrolit atılımı arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Vurgun N. ve arkadaşlarının (81,82) yapmış oldukları çalışmalarda hem gündüz hem de gece idrarda sodyum, potasyum atılımı enüretik hastalarda fazla saptamıştır. Yine bir başka çalışmada Balat A. ve arkadaşları (80) enüretik hastalarda 24 saatlik idrar volümü, Na^+ ve K^+ atılımının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ancak 55 PMNE' lı çocukta yapılan çalışmada gece, gündüz idrar miktarında enüretik ve nonenüretikler arasında fark bulunamamış, gece/ gündüz idrar K^+ atılımı oranı, idrar osmolaritesi enüretiklerde düşük saptanmış, dezmopresin tedavisi ile K^+ atılımında artış sağlanmıştır (86).

Potasyum hücre içi ana katyondur. Serum düzeyi 3,5-5,5 mEq/L olup, vücuttaki K⁺ dengesinde böbrekler önemli yer tutmaktadır. Kısa dönemde hücrelerarası geçiş ile denge sağlanırken; uzun dönemde metabolizması böbreklerde sağlanmaktadır. Böbrekte filtre olan potasyumun %50' si proksimal tübülden su ile beraber pasif olarak geri emilir. Aktif olarak ise Henle kulpunun inen kolu ve distal tübülünde emilir ya da atılabilir. Aktif geçiş Na⁺/K⁺/2Cl⁻ pompası ile sağlanır (87-89).

Potasyum düzenleyen kanallar (Kir) K⁺ un ekstraselüler konsantrasyonunu sağlamakta ve hücre membran istirahat potansiyelinin oluşumunda ana rolü oynamaktadır (90).

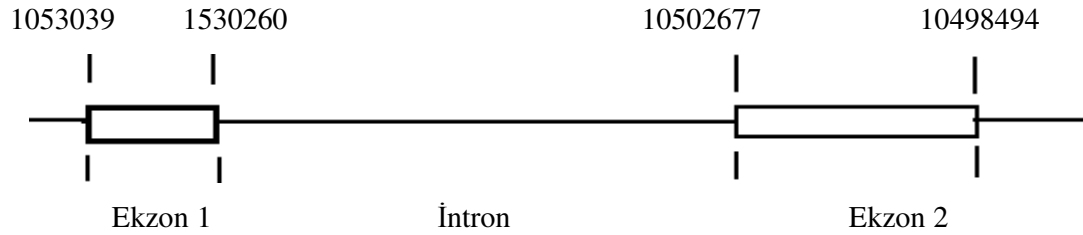
Kir kanalları ilk kez yarım yüzyıl önce tanımlanmıştır. Ancak sadece belli genler klonlanmıştır (91-93). Bu potasyum kanal gen ailesi 360-500 aminositten oluşan proteinleri kodlar (94,95). Kir kanalları membranın iki tarafını kateden M1, M2 proteinlerinden ve bunları çevreleyen P, devam eden H5 segmentlerinden meydana gelir. H5 ve M2 segmentler karboksil terminali hidrofilik özellikleri ile K⁺ geçirgenliğinde önemlidir ve H5 potasyum kanallarında özellikle iyon selektif geçirgenliğini sağlamaktadır (96-99).

Potasyum düzenleyen kanallar ilk kez elektrofizyolojik olarak iskelet kaslarında izole edilmiştir (90). Potasyum kanalları iskelet kası yanında, kalp kasında, nöron hücrelerinde, osteoklastlarda, endotel hücrelerinde de bulunur. Aktif ve pasif elektriksel aktivite oluşumuna yardımcı olur (100-104). ATP bağımlı çalışan bu kanallarda hücre içinde ATP kullanılır ve azalır, K⁺ hücre dışına atılır, hücre içi Na⁺ miktarı ise artar (90,105).

Kir kanalları 4 ana grupta toplanmış olup;

1. Grup: Klasik potasyum kanalları (IRK Ailesi-Kir 2)
2. Grup: G protein aktiviteli K⁺ kanalları (GIRK Ailesi-Kir 3)
3. Grup: ATP duyarlı çalışan K⁺ kanalları (Kir 6)
4. Grup: ATP bağımlı çalışan K⁺ kanalları (Kir 1,1-Kir 4,1) ailesi ve diğer Kir 5 şeklinde sınıflandırılmıştır (90). Takip eden diğer çalışmalarda Kir proteinleri Kir 7 düzeyine kadar tespit edilebilmiştir (106).

Kir 1,1 ve 4,1 böbrek distal tübülünde tanımlanmış olup böbrek iyon taşınmasında anahtar rolü oynamaktadır (107,108).



Şekil 1. KCNJ10 geni (NCBI- NT004487)

Kir 4,1 ayrıca serebellum, korpus kallozum, talamus, inferior kollikülüs ve beyin hücrelerinde de bulunur (105).

Kir 1,1 böbrekte proksimal, distal tubulusda, henle kulpunda bulunur. Kir 4,1 ise böbrekte distal tubulusda bulunur. Bu kanallar ATP bağımlı çalışan K^+ kanalı olup; Kir 1,1 ve Kir 4,1 alt tiplerdir (90). KCNJ10 proteini ise ATP bağımlı çalışan Kir 4,1 potasyum iyon kanal protein ailesi üyesidir ve geni kromozom 1q22-23' de yerleşiktir (109). Şekil 1' de KCNJ10 geni aksesyon numarası gösterilmiştir.

İç kulakta stria vaskulariste saptanan KCNJ10 proteini endokohlear K^+ potansiyelini sağlar, membran istirahat potansiyelini ve hücrede K^+ miktarını ayarlar. Na^+/K^+ ATP az potasyumun hücre dışına atılımını sağlar, Na^+ ise $Na^+/2Cl^-/K^+$ kotransport mekanizma ile hücre içine alınır. KCNJ10' da meydana gelen mutasyonlarda bu dengenin sağlanamadığı ve sağrlık oluştuğu bildirilmiştir (110-113).

Kir 4,1 potasyum kanalları beyinde ilk kez glial hücrelerde (oligodendroglia ve astrosit) tanımlanmış olup bu hücrelerdeki ekstraselüler K^+ konsantrasyonunun dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır (114). KCNJ10 geni ekzon 1 T/C polimorfizmi fokal ve jeneralize epilepsi ile ilişkili olup; T allelini taşıyan bireylerde nöbete eğilim artmaktadır (115,116). KCNJ10 proteini beyinde istirahat potansiyeli, sinaptik impuls ve nörotransmitter salınımında rol oynamaktadır (114-116).

Pima İndian toplumlarında Tip 2 diabet gelişiminde Kir 4,1 kanal proteinlerinin rol oynadığı yönünde görüşler bulunmaktadır. İnsulinin pankreas β hücrelerinden salınımı K^+ bağımlı kanallar ile olmaktadır. Membran potansiyeli ve aktivasyonunu sağlayan bu proteinlerin defektleri ile ilgili çalışmalarda, genç tip 2 diabet hastalarının kromozom 1q21-q23 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (117). K^+ kanallarındaki diğer defektler ve hastalıklardan ise Kir 1,1 bozukluğu ile Bartter sendromu, Kir 6,0 defektlerinde kromozom 11p14-15,1' de yerleşik mutasyonunda ise hiperinsulinemik hipogliseminin (Nesidioblastosis yada ailesel hiperinsulinizm) geliştiği bildirilmiştir (106).

2.8. ENÜREZİSLİ HASTAYA YAKLAŞIM

2.8.1 Öykü:

Enürezisli bir çocukta öykü alınırken;

- Nokturnal, diürnal, miks ayrımı
- Enürezisin başlangıç zamanı: Primer, sekonder ayrımı
- Enürezise eşlik eden diğer yakınmalar: Sıkışma, sık idrar yapma, idrar yaparken ağrı,
- Nokturnal enürezis sıklığı (gece/hafta)
- Enkoprezis varlığı, konstipasyon
- Parazit öyküsü
- Davranış, gelişme ve öğrenme gecikmesinin varlığı
- Doğum travması, tuvalet eğitimine başlangıç yaşı, geçirilmiş önemli ameliyat, kaza, hastalık ve nöbetler
- Ailede enürezis öyküsü, kronik hastalık varlığı
- Enürezisle ilgili önceki tedavi girişimleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (19).

2.8.2. Fizik muayene:

Tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle abdominal kitle, genital anomali, sakral bölgede konjenital anomali olup olmadığı açısından dikkatle muayene edilmelidir. Ayrıntılı bir nörolojik muayene yapılmalıdır (118). Fizik muayenede ayrıca iç çamaşırında idrar damlaları, enkoprezise ait bulgular, vulvovajinit, perigenital dermatit, labial yapışıklık, epispadias, hipospadias, anal refleks, alt ekstremitelerin nörolojik bozuklukları, disgrafik işaretler (nevüs, anormal pigmentasyon) aranmalıdır (19,119).

2.8.3. Tetkikler:

Laboratuar tetkikleri açısından ilk aşamada tam idrar analizi yapılmalıdır. İdrar tetkiki bazı metabolik bozuklukları dışlamayı sağlar. Ancak, ilk inceleme sırasında, idrar kültürü alınarak idrar yolu enfeksiyonu olmadığı da gösterilmelidir (7,65,120).

Hemogram ve biyokimya: (Glukoz, üre, kreatinin, transaminazlar, elektrolitler) diabet mellitus, kronik renal yetmezlik gibi hastalıkların ayırıcı tanısında çok önemlidir. Tam idrar tetkikinde dansite, protein, glukoz, aseton ve mikroskopik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Çünkü diabet mellitus, dibates insipudus, kronik renal yetmezlik ve üriner enfeksiyonun ayırıcı tanısında oldukça önemlidir. İdrar kültürü, enfeksiyonun dışlanması için istenmelidir. Gaita parazit açısından tetkik edilmeli, intravenöz piyelografi

ve/veya voiding sistoüretrogram ise öykü ve muayenede anatomik ve fonksiyonel bir patoloji düşünülüyorsa ya da tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu varsa istenmelidir. EEG, nörolojik patoloji düşünülen hastalara yapılmalıdır (19,118). Böbrek ultrasonografisi ile böbreğin yapısal anormallikleri, ekojenite artışı, renal taş, renal kist, pelvis ve üreterde dilatasyon olup olmadığı, ayrıca mesane duvar kalınlığı, mesane volümü, rezidü idrar, üretral valv, üretral stenoz saptanabilir (121,43).

2.9. TEDAVİ:

Enürezis tedavisinde başarı çocuk ve ailesinin olaya yaklaşımına, hekimle ailenin ve çocuğun kooperasyona, sosyo kültürel ve ekonomik düzeye bağlıdır (10). Enürezisde uygulanan tedavi yöntemleri genel olarak şu başlıklar altında incelenebilir;

1. Hekim ve ailenin işbirliği
2. Gece uyandırma ve kaldırma
3. Sıvı kısıtlanması
4. Ödüllendirme
5. Kayıt tutma
6. Tuvalet eğitimi (mesane egzersizi)
7. Şartlandırma tedavisi (alarm sistemi)
8. Farmakoterapi
9. Psikoterapi
10. Hipnoz
11. Akupunktur (10,118,122).

2.9.1. Hekimin yaklaşımı ve enüretik çocuğun ailesi:

Enürezis, çocuğun sosyal uyumunu, aile ile ilişkilerini ve ruh sağlığını etkileyen bir durumdur. Bu nedenle hekim ve ailenin olaya yaklaşımı önemlidir. Evde enüretik bir çocukla yaşamak bütün aile için oldukça güç bir durumdur ve bu sorundan çocuk etkilenmeden önce aile etkilenir. Özellikle anne ve babalar doğrudan ya da dolaylı olarak bu sorundan etkilenirler (68,123,124).

Anlayışlı, toleranslı ve empatik bir yaklaşımın hasta üzerinde yararlı etkisi vardır. Hastalığı yeneceğine dair destekleyici konuşmak, aile ve çocuk arasında problemlerin çözümünde yardımcı olmak, çocuğun altını isteyerek ıslatmadığını aileye açıklamak

hekimin görevidir. Çocuğa tedavinin amacı, nasıl olacağı, ne kadar süreceği anlatılmalı, kendisinin aktif olarak katılımı sağlanmalıdır. Tedavinin başarısını en çok çocuk, ailesi ve hekim arasındaki iletişim, güven etkiler (19).

2.9.2. Gece uyandırma:

Enüresis uykudan sonraki ilk 2-3 saat arasında daha sık görüldüğünden ebeveynler, çocuklarını yattıktan sonraki 2-3 saat içinde uyandırıp, çocukların kendi başına tuvalete gitmelerini sağlamaktadır. Oysa, gece uyandırma metodunun ebeveyn ve çocuk arasında gizli veya açık çatışma ve kızgınlığı arttırdığı, hatta kuru kalma döneminin gecikmesine neden olan bir kısır döngüye neden olduğu bildirilmiştir (10,19). Hatta bazı aileler, çocuklarını gece boyunca dört veya beş kez uyandırdıklarını belirtmektedir. Bu şekilde davranan ailelere bu durumun uyku sağlığı açısından uygun olmadığı anlatılmalıdır (19,125).

2.9.3. Sıvı kısıtlanması:

Günlük sıvı alımının gündüz saatlerine kaydırılması, akşam yemeklerinin çocuğu susatmayacak şekilde yapılması, yatma zamanından 2-3 saat öncesinde sıvı kısıtlanmasına başlanması yararlı olabilir (10,19). Çocuklar uyuduktan 1-1.5 saat sonra uyandırılıp tuvalete gitmeleri sağlanırsa sıvı kısıtlamasının başarı şansı artabilir (19,125).

2.9.4. Ödüllendirme:

Enüretik bir çocuk kuru kalmayı istemeli, bunu başaracağından emin olmalıdır. Kuru dönemleri için çocuk ebeveynleri tarafından küçük hediyelerle ödüllendirilebilir. Fakat ödüllendirilmede aşırıya gidilmesi sonuç olarak kuru kalmayı da geciktirebilir (118). Duygusal içeriği olan ödüllerin, oyuncak ve benzeri somut ödüllere göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Çocuk ıslak kalktığında bu durumla hiç ilgilenmemek ise daha önceki ödülün etkisini artıracaktır (19).

2.9.5. Kayıt tutma (takvim yöntemi):

Hastayı izlemek, gelişiminin takibi açısından değerlidir. Küçük çocuklara her kuru gece için güneş çizmesi, ıslak gece için yağmur veya şemsiye çizmesi, okula giden çocukların yazılı kayıt tutmaları önerilebilir. Bu kayıt sayesinde enüretik çocuğun tedavideki gelişme ve iyileşmesini izlemek mümkündür. Kayıt tutma yöntemi motivasyon yöntemlerini de içeren sorumluluk-takviye tedavisinin ayrılmaz parçasıdır (19).

2.9.6. Tuvalet eğitimi, mesane egzersizi:

Mesane egzersizi, enüretik çocuğun gündüz idrarını yaparken birkaç kez idrarını tutup bırakması ve mesanesi iyice dolduktan sonra idrar yapması şeklinde uygulanır (19,126), ya da çocuk idrarını yaptıktan 5 dakika sonra tekrar tuvalete gönderilip idrarın hepsini boşaltması sağlanabilir (56). Bu tedavi yöntemindeki amaç, fonksiyonel mesane kapasitesinin artırılması, gündüz idrara çıkma sıklığının azaltılması ve sonuç olarak gece boyunca daha uzun bir süre idrar tutabilme yeteneğinin kazandırılmasıdır. Özellikle 9 yaş ve üstündeki çocuklarda daha iyi uygulanabildiği gösterilmiştir (126).

2.9.7. Şartlandırma tedavisi (alarm sistemi):

Alarm sistemi ilk kez 1904 yılında Alman çocuk hekimi Pfaundler tarafından çocuk bezini ıslattığında anneye sinyal verecek şekilde yapılmış, bunu 1908' de Mowrer' in zil ve pedden oluşan cihazı kullanmaya başlamasıyla devam etmiş ve çeşitli tipteki enürezis alarmları şartlandırma tekniğine uygun olarak kullanılmaya başlanmıştır (4,20,127,128). Tedavideki başarı oranı, tek başına kullanıldığında %70-85 arasındadır. Alarm cihazıyla birlikte ödüllendirme bu oranı % 98' e yükseltmektedir. Tedavinin bırakılmasından sonra tekrar oranı ise %20-50 arasındadır (15). Anne ve babanın tedavi edici kişiler olarak kullanıldığı ve alarmin hemen peşinden ödüllendirmenin yapıldığı bir teknikte başarı düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (129).

Enüretik alarmda; çocuk işeme sırasında çalan zille uyanır, alarmı kapatır kalkar ve çişinin geri kalan kısmını tuvalette tamamlar. Bu işlem geceler boyu tekrarlandıkça uykuda işemeyi başlatan mesane gerilmesi gibi faktörler giderek alarmla aynı refleks inhibisyonu oluşturmaya başlar ve çocuk, alarm çalmasa da mesane gerilince uyanır. Bu bir tür mesanenin şartlı refleks cevabıdır (15). Bu yöntem 7 yaş üzerindeki çocuklarda yararlıdır. Tedavi süresi en az 4 ay olmalıdır (19,130,131).

İdrarla direk temas ilkesine dayanan bu sistemler dışında, mesane üzerine ya da perineye tutturulan alıcılar aracılığıyla işemeyi hissedip titreşim veren sistemler de vardır. Bu tür alarm sistemleri, çocuğu uyandırdığı halde diğer aile bireylerini rahatsız etmez. Bu nedenle zil çaldığında çocuğun uyanmayıp diğer aile bireylerinin uyanmasına ve rahatsız olmasına neden olan alarm sistemlerine göre daha üstündür. İdrarla doğrudan temas özelliğine dayanan alarm sistemlerinde, çocuğun terlemesi durumunda yanlış

çalışma ya da altını ıslattığı halde çalışmama gibi sorunlar söz konusudur. Deri hasarı yapabileceği unutulmamalıdır. Uzun süreli kullanım, çocukta strese yol açabilir. Tedavinin erken kesilmesi ise enürezisin yüksek oranda tekrarlama riskini taşır (19,25).

Derin uykusu olan enüretik çocuklar için zil sistemi kullanılarak, aileden birinin çocuğu uyandırıp tuvalete götürmesi şeklindeki bir yaklaşım uygun olabilir. Kendiliğinden uyanabilen enüretik çocuklarda ise titreşimle uyarıya dayanan sistemlerin kullanılması önerilmektedir (19,132).

2.9.8. İlaç tedavisi:

Günümüzde enürezis nokturna tedavisinde kullanılan farmokoterapotik ajanlar üç farklı organ sistemini etkilemektedir;

1. SSS' ni etkileyen ilaçlar: İmipramin, amfetaminler, diazepam,
2. Mesane veya üretral sfinkteri etkileyenler: Parasempatolitikler, kalsiyum kanal blokörleri, prostoglandin inhibitörleri, α adrenoreseptör stimülatörleri,
3. Böbreği etkileyen ve idrar çıkışını düzenleyen ilaçlar: Desmopressin (81).

Bunların haricinde bugün kullanılması tavsiye edilmeyen amantadin, diklofenak, mesterolon eskiden enürezis tedavisinde kullanılmış ilaçlardır (19,42,133).

Burada en sık kullanılan ve diğerlerine göre en etkili olduğu bildirilen birkaçından söz edilecektir.

2.9.8.1. Trisiklik antidepressanlar:

Bu grupta en sık kullanılan ilaç imipramindir. İlk kez 1960 yılında Avustralyalı bir psikiyatrist olan Mac-Lean imipraminin enüreziste etkili olduğunu göstermiştir (19,20).

Enürezis tedavisindeki trisiklik antidepressanların etki mekanizması için 3 teori ileri sürülmüştür (96):

1. Uyku mekanizmasını değiştirme etkisi,
2. Antidepressan etki,
3. Antikolinerjik etki.

Bu üç temel etkinin yanısıra imipraminin, posterior hipofiz bölgesinden ADH sekresyonunu arttırıcı etkisinden de söz edilmektedir. İmipramin, adrenerjik sinapslarda noradrenalinin geri emilimini önleyerek, alfa stimulan etkiyi arttırıcı özelliğe sahiptir (135,136). İmipraminin SSS üzerine olan etkileri; antidepressan etki ve uyku üzerine olan etkidir. Antienüretik etkisinin antidepressif etkisi ile ilişkili olma olasılığı azdır.

Çünkü; antienüretik etki, antidepresif etkiden daha çabuk başlar. İmipramin uykuda hızlı göz hareketlerinin olduğu evredeki (REM) geçirilen zamanı azaltır. Uykunun göz hareketlerinin olmadığı dönemdeki (NREM) zamanı ise artırır. Uykunun REM döneminin baskılanması, özellikle gecenin ilk 2/3' lük kısmında söz konusudur. Sonuçta uykunun bu periyodunda enüretik olaylar daha az görülmektedir (20,42,134).

Tedavide gece yatmadan 1-2 saat önce 5-6 yaş için 10 mg, 6-12 yaş için 25 mg oral tek dozla başlanır. Daha büyüklerde 50-75 mg' a kadar arttırılabilir. Çocuklarda 0.9-1.5 mg/kg/gün olarak da ilaç dozu hesaplanabilir. Eğer 2 haftalık bir deneme süresinde enürezisde azalma olmazsa etkisiz olduğuna karar verilir. (19,42,137). Tüm çocuklar için 3mg/kg/gün dozunun aşılması gerekir. Düşük dozlarda ciddi yan etki gözlenmez. Ancak doz aşımında ciddi kardiyak aritmiler oluşabilir (19,42). İmipramin tedavisi sırasında kardiyovasküler sistem üzerine olan yan etkiler yönünden uyulması gereken kurallar şunlardır:

a) Tedaviye başlanmadan önce konjenital bir ileti bozukluğu olan Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromunu dışlamak için elektrokardiyografi (EKG) çektilmeli ve her doz artışında EKG kontrolü yapılmalıdır.

b) PR aralığı; 10 yaşın altındakilerde 0.18 sn üzerinde, 10 yaşın üstündekilerde 0.20 sn üzerinde ise ilaç azaltılmalı ve kesilmelidir.

c) QRS aralığı 0.12 saniyenin üzerinde veya başlangıçtaki QRS aralığından %50 daha fazla ise ilaç azaltılmalı veya kesilmelidir.

d) QT aralığı 0.48 saniyeden fazla ise ilaç kesilmelidir.

e) İstirahat halindeki kalp hızı 10 yaşın altındakilerde 110/dk, 10 yaşın üzerindekiilerde ise 100/dk nın üzerinde ise ilaç kesilmelidir.

f) İstirahat halindeki kan basıncı 10 yaş altında 140/90 mm/Hg, 10 yaş üzerinde 150/95 mm/Hg üzerinde ise ilaç kesilmelidir (138).

İmipraminin terapötik dozu ile toksik dozu birbirine çok yakındır (134). Plazma imipramin düzeyi 60-80 ng/mL' nin üzerine çıktığında antikolinerjik etkiler ortaya çıkar. Bu nedenle özellikle ağız kuruluğu geliştiğinde, olgunun terapötik pencerede olduğu söylenebilir. Tedavi süresi ortalama 6 ay olarak öngörülür, ancak tedavi süresince ortaya çıkabilecek tekrarlardan dolayı daha uzun süre kullanılması gerekebilir. Başlangıçtaki başarı oranı %50 olarak bulunmasına rağmen, uzun süreli izlemlerde başarı oranı % 25' tir (19,42).

İmipramin tedavisine verdikleri yanıtlara göre olgular üç grupta değerlendirilir. Bu üç grup, "iyi yanıt verenler", "önce iyi yanıt verip sonra dirençli hale gelerek doz artımından yarar görenler" ve "dirençli olgular" şeklinde tanımlanır. İlaça iyi yanıt veren çocuklarda imipraminin kullanma süresi 6 aydan az olmamalıdır. Kendiliğinden iyileşme nedeniyle üç ayda bir ilaç dozunu azaltıp, tekrar olursa dozu yeniden arttırmak şeklinde bir yaklaşım uygulanabilir. Tedavinin, kendiliğinden iyileşme sağlanana kadar sürdürülmesinin gerektiği önerilmektedir. Ülkemizde ilacın kullanılmasındaki en önemli güçlüklerden birisi kısırlık yaptığı gerekçesiyle ailelerin tedaviyi kabul etmemeleridir. Bilimsel hiçbir temeli olmayan ve ilginç olarak çok yaygın olan bu söylenti, uygun bir hasta-hekim ilişkisi kurulduğunda genellikle aşılabilmektedir (19).

2.9.8.2.Dezmopresin: (DDAVP: 1-deamino-8-D arginine vazopressin)

Dezmopresin sentetik olarak yapılan bir vazopressin analogudur. Vazopressin (Antidiüretik hormon, ADH), hipotalamusta yapılır, arka hipofizde depolanır. Sekiz aminoasitten yapılmış küçük bir siklik peptiddir. Dezmopresinin esas kimyasal adı 1-mercaptopropionic acid -8-D-argininin vazopresindir (139).

Etkilerini V₂ reseptörleri aracılığı ile renal tübüllerden su tutulması şeklinde gerçekleştirir. Enüreziste DDAVP' nin V₂ reseptörleri üzerinden renal tübüllerdeki etkisi yanında V_{1b} reseptörlerinin santral etkileri olduğundan da sözedilmektedir (16,17,134).

Bir AVP analogu olan DDVAP ilk kez 1966 yılında Çekoslovak Bilimler Akademisinde Zaoral tarafından vazopresinin moleküler yapısında iki kimyasal modifikasyon yapılarak sentezlenmiştir. Bu iki modifikasyonla, antidiüretik etki yaklaşık dört kez artarken; vazopresör etki hemen hemen kaybolmaktadır (16,140,141). İlacın enürezisteki yeri ilk olarak 1977' de Dimson tarafından belirtilmiştir (10). En sık intravenöz, intranazal ve oral yoldan kullanılmaktadır. Ancak oral kullanım şekli için intranazal yoldan verilen dozun 10-30 katı miktarlar gerekmektedir (16,140,141).

Normal kişilerde plazma vazopresin düzeyinin gece boyunca artarak gündüz ölçülen seviyenin üstünde seyrettiği yani sirkadiyen ritmi olduğunun bilinmesinden sonra, enürezisli çocuklarda arginin-vazopressinin (AVP) sirkadiyen ritminin bozulduğu, AVP düzeyinin 24 saat süresince aynı düzeyde kaldığı gösterilmiş ve gece artan idrar volümünün fonksiyonel mesane kapasitesini aşması ile enürezise yol açabileceği düşünülmüştür (42,53,142). Norgaard ve arkadaşları (142) ise enürezis nokturnalı çocuklarda vazopresin sekresyonunun gece artmadığını, idrar volümünün mesane

kapasitesini aştığını ve istemsiz işemenin gerçekleştiğini göstermişlerdir. Fjellestad ve arkadaşları (143), vazopresinin gece idrar reabsorbsiyonunu artırarak idrar osmotik konsantrasyonunu yükselttiğini, diüresi azaltarak mesaneye giden idrar volümünü düşürdüğünü belirtmişlerdir. Dezmpresin nokturnal idrar miktarını azaltarak enüretik çocukta fonksiyonel mesane kapasitesinden daha az bir hacimde idrar oluşmasını sağlar (42). Diürenal antidiüretik hormon sekresyonu bozuk hastalarda etkisi belirgindir (134).

Dezmpresinin tablet formu da kullanılmakla beraber en yaygın kullanılan formu nazal sprey formudur. İntranazal formları 10 µg'lık ticari şekillerde hazırlanmıştır. Gece yatmadan önce kullanılır ve PMNE' da başlangıç için önerilen doz 20 µg' dır. İhtiyaca göre verilen doz artırılarak 40-50 µg' a çıkılabilir. Tablet formu ise 0,1 mg' ıktır. Tablet formları için önerilen doz 0.2-0.6 mg/gün arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda intranazal ve oral kullanım şeklinin benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (140,144). Nazal uygulamada enfeksiyon veya alerjik durumlar ilaç etkinliğini azaltmaktadır (55). Tedavinin süresi olgulara ve hekimin tutumuna göre değişir. En az üç ay olmak üzere ortalama altı ay süren tedavi planları sık olarak uygulanmaktadır. İlacın erken kesilmesi tekrarlara neden olmakta ve ailelerin sonraki tedavileri kabul etmemelerine yol açabilmektedir (7,10,19,42).

Uzun süreli DDAVP kullanımının plazma endojen AVP düzeyleri, diurnal idrar volümü ve idrar osmolaritesi üzerinde etkisi yoktur (145). Dezmpresin ile yapılan çalışmalarda ıslak gece sayısında azalma oranı %16-88, tamamen kuru kalma oranı %12-70, ilaç kesildikten sonra tamamen kuru kalma oranı % 0-31, yarar görme ise %8-42 arasında değişmektedir (146-149).

İntranazal formun başlıca yan etkileri nazal konjesyon, rinit, orta dereceli baş ağrısı, burun kanaması, ender olarak su zehirlenmesidir. Su zehirlenmesi gelişen olgularda ilaçla birlikte aşırı sıvı alımı öyküsü mevcuttur. Bulanık görme, oryantasyon bozukluğu ve baş ağrısı gibi semptomlar genellikle hiponatreminin ağırlık derecesi ile ilişkilidir (7,42).

2.9.8.3. Antikolinergik ajanlar:

Bu grupta en sık kullanılan oksibutinindir (119). Antikolinergik etkilidir. Bunun yanında antispazmodik, lokal anestetik ve antihistaminiklere benzer etkide gösterir. Mesane instabilitesi bulguları (sıkışma, sık idrar yapma, sıkışarak idrar kaçırma) ile birlikte olan enürezis nokturnada antikolinergik tedavinin klinik yarar sağladığı ve bastırılmayan kontraksiyonları kontrol altına aldığı bildirilmiştir (10,56). Bu tedavi ile %5-40 oranında

başarı elde edilmiştir. Özellikle ürodinamik bozuklukların tespit edildiği ya da inhibe edilemeyen kontraksiyonların ekarte edilemediği (sıkışarak idrar kaçırma varlığında) olgularda kullanılması önerilmektedir. Dozu 6 yaş üzerinde günde iki-üç kez 5 mg'dır. Yan etkileri ise ağız ve ellerde kuruluk, yüzde kızarıklık, ateş yükselmesi ve görmede bulanıklıktır (20,42,150).

2.9.9. Kombine tedavi:

Primer monoseptomatik noktürnal enüreziste tek tedavi seçenekleri etkili olmadığında kombine tedaviler önerilir. DDVAP ile birlikte alarm tedavisi ve motivasyon tedavisinin kombinasyonu sık uygulanan bir yöntemdir. Ancak, alarm tedavisi ile birlikte DDVAP başlanması hasta uyumunu bozabilir. Dirençli olgularda DDVAP ile imipramin kombine edilirse iki ilaç sinerjistik etki gösterebilir (123,136).

2.9.10. Akupunktur:

Ülkemizde kullanımı tam olarak kabul görmese de Uzakdoğu ülkelerinde bu yöntemle olumlu neticelerin alındığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Yuping ve arkadaşlarının (122) yaptığı bir çalışmada, Shenmen (HT 7), Hand- Shaoying ve Wizhong (BL 40) noktalarının enürezis nokturalda ana noktalar bu noktalara yapılan uygulamalardan olumlu sonuç alınabileceği gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yürütülmesi:

Haziran 2006 ile Ekim 2006 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Nefroloji Bilim Dalına geceleri altını ıslatma şikayeti ile başvuran ya da başka bir yakınma ile getirildiğinde anamnez sırasında enürezis noktürna olduğu belirlenen 136 çocuk değerlendirmeye alındı. İlk değerlendirmede, altını ıslatma yakınması olan altı yaşını tamamlamış çocukların ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olgularda rutin idrar incelemeleri (lökosit, dansite, glukoz, mikroskopi vb.), biyokimya (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor vb.), idrar kültürü, USG ile genel değerlendirme yapıldı.

Sekonder enürezisli olgular, idrar yolu enfeksiyonu olanlar, anormal USG bulgusu saptananlar, enürezis diurnası olanlar ve detrusör instabiliteli çocuklar çalışmaya alınmadı. Bunun dışında kalan 6-15 yaş arası kız ve erkek primer monosemptomatik noktürnal enürezisli çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Primer monosemptomatik noktürnal enürezis tanısı alan 100 olguda yaş, cinsiyet, aile öyküsü, haftalık işeme sıklığı kaydedildi. Çalışmanın güvenilirliği açısından, seçilen olgularda bir haftalık diyet kontrol edilerek; potasyum içeriği benzer diyet almış hastalardan, ailelerinin onayı ile sabah ilk idrarı ve gece 21:00' deki idrarı alındı, jelsiz (düz) biyokimya tüplerinde ağızları kapalı şekilde laboratuara ulaştırıldı. Bu kriterlere uymayan 36 hasta çalışma dışı bırakıldı. Biyokimya Anabilim Dalı'nda, "HITACHI Moduler ISE 900" marka otoanalizörde serum ve anlık idrarda kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor düzeylerine bakıldı.

$$FE_K (\%): (\text{İdrar } K^+ / \text{Plazma } K^+) \times (\text{Plazma kreatinin} / \text{İdrar kreatinin}) \times 100$$

$FE_{Na} (\%): (\text{İdrar } Na^+ / \text{Plazma } Na^+) \times (\text{Plazma kreatini} / \text{İdrar kreatinin}) \times 100$
formülleri kullanılarak FE_K , FE_{Na} hesaplandı.

Kontrol gurubu olarak Haziran 2006 ile Ekim 2006 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine gece işeme haricinde çeşitli Őikayetler ile başvuran, 6-15 yaş arasındaki 100 ocuk araştırma kapsamına alındı.

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen periferal kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Hasta grubundan 85, kontrol grubundan ise 91 DNA rneği KCNJ10 geninde bulunan üç polimorfik bölge için analiz edildi. Üç ayrı bölgede bulunan tek nükleotid değişimleri (genin promotor bölgesinde T/C, intron 1 bölgesinde G/A ve ekzon 2 bölgesinde T/C değişimleri) “Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)” yöntemi ile analiz edildi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme:

Hasta grubu ve sağlam kontroller arasında KCNJ10 nükleotid değimleri açısından fark olup olmadığı, yine her iki grupta bu farklılığın FE_K atılımı ile ilişkisi değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 paket program kullanılarak yapıldı. Demografik verilerin karşılaştırılmasında İndependent-Samples t testi, genetik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi, Kolmogorov-Smirnov Z testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. P değeri 0,05’ in altında olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Haziran 2006 ile Ekim 2006 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda primer enüresis nokturna tanısı alan 100 olgu ve 100 kontrol karşılaştırıldı.

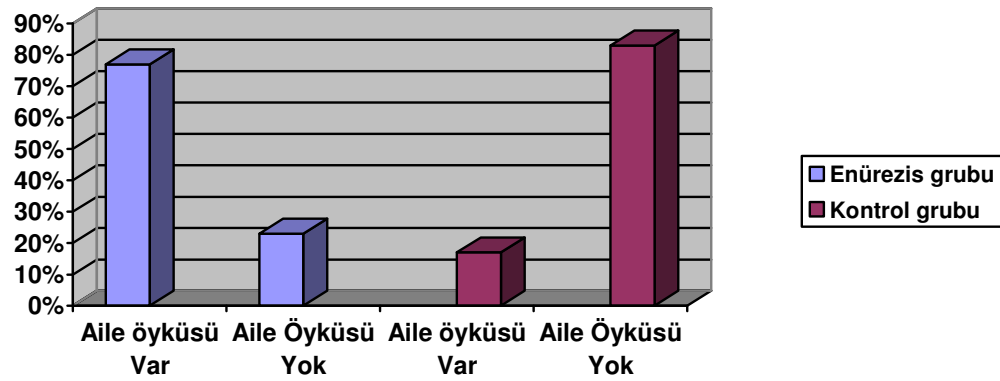
Enüretik çocuklarla kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Yaşları 6 ile 15 yıl arasında değişen enürezisli olguların ortalama yaşları 9.6 ± 2.6 yıl, 49 (%49)'u erkek, 51 (%51)'i kız idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 9.8 ± 2.5 yıl olup 45 (%45)'i erkek, 55 (%55)'i kızdı. Tablo 1'de bu grupların karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 1. Primer nokturnal enürezisli çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

		Enüretik çocuklar (n:100)	Sağlıklı kontroller (n:100)	p
Yaş ortalaması (yıl)		9.6±2.6	9.8±2.5	>0.05
Cinsiyet	Kız	51	55	>0.05
	Erkek	49	45	>0.05
Ailede enüresis öyküsü	Var	77	17	<0.01
	Yok	23	83	<0.01
Enüresis sıklığı (gece/hafta)		5.8±1.5	–	–

Aile öyküsü incelendiğinde enüretik çocukların 77'inde (%77), kontrol grubunun ise 17'inde (%17) birinci derece akrabalarda nokturnal enürezis öyküsü vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$, Tablo 1 ve şekil 2).

Enüresis süresi ortalama 9.6 ± 2.6 yıl, enüresis sıklığı ise 5.8 ± 1.5 gece/hafta idi.



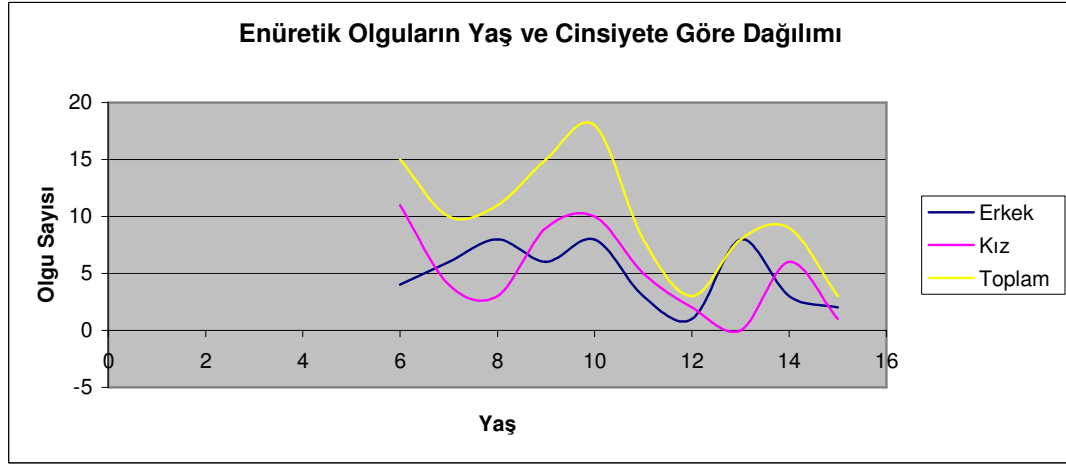
Şekil 2. Primer nokturnal enürezisli çocuklarda ve kontrol grubunda ailedeki enürezis öyküsü

Enüretik çocukların aile öyküsünün olgulara göre dağılımına bakıldığında sadece babada 26 (%26), annede 21 (%21), kardeşte 16 (%16), anne ve babada birlikte 7 (%7), kardeş, anne ve babada birlikte 4 (%4), sadece kardeş ve annede 2 (%2) ve sadece kardeş ve babada 1 (%1) enürezis öyküsü tespit edildi. Tablo 2' de enüretik çocukların aile öyküsü dağılımları verilmiştir.

Tablo 2. Enüretik çocukların aile öyküsünün dağılımı

Aile bireylerinde enürezis hikayesi	n	%
Baba	26	26
Anne	21	21
Kardeş	16	16
Kardeş ve anne	2	2
Kardeş ve baba	1	1
Anne ve baba	7	7
Kardeş, anne ve baba	4	4
Öykü yok	23	23
Toplam	100	100

Enüretik çocukların yaş ve cinsiyete göre kız ve erkek çocuklar olarak karşılaştırılmasında kız enürezisli olguların sayısı erkek enürezisli olgulara göre daha fazla saptandı. Bu olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı şekil 3’ te gösterilmiştir.

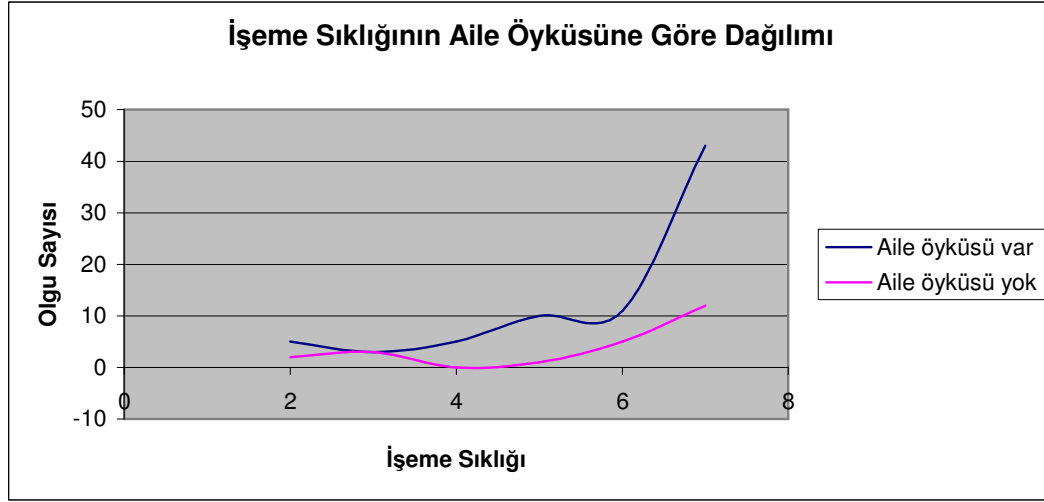


Şekil 3. Enüretik olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo 3. Primer enürezis nokturnalı çocuklarda aile öyküsüne göre işeme sıklığı parametreleri

İşeme sıklığı (gece/hafta)	Aile öyküsü		Toplam
	Var (+)	Yok (-)	
2	5	2	7
3	3	3	6
4	5	0	5
5	10	1	11
6	11	5	16
7	43	12	55
	77	23	100

İşeme sıklığı 7 gece/hafta olan enüretik çocukların 43’ ünde (%43) aile öyküsü vardı. Haftalık işeme sıklığı, aile öyküsü pozitif olan enüretik çocuklarda aile öyküsü negatif olan çocuklara göre daha fazla idi ($p < 0.05$, Tablo 3 ve şekil 4).



Şekil 4. İşeme sıklığının aile öyküsüne göre dağılımı

Tablo 4. Primer enürezis nokturnal çocuklarda işeme sıklığının cinsiyete göre parametreleri

İşeme sıklığı (gece/hafta)	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kız	
<4	5	13	18
>4	44	38	82
Total	49	51	100

* İşeme sıklığının cinsiyete göre karşılaştırılması ($\chi^2=3.95$, $df=1$, $p=0.047$).

İşeme sıklığı erkek hastalarda kız hastalara göre daha fazla idi. İşeme sıklığı ile cinsiyet arasındaki ilişki karşılaştırıldığında cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$, Tablo 4 ve şekil 5).



Şekil 5. İşeme sıklığının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 5. Primer nokturnal enürezisli çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun plazma parametreleri

Plazma	Enüretik çocuklar (n:100)	Sağlıklı kontroller (n: 100)	p
Kreatinin(mg/ dL)	0.49±0.11	0.46±0.12	>0.05
Na ⁺ (mmol/ dL)	140.03±3.0	139.33±2.34	>0.05
K ⁺ (mmol/ dL)	4.45±0.39	4.51±0.48	>0.05

Enüretik olgularda plazma Na⁺, K⁺ ve kreatinin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı (p>0.05, Tablo 5).

Enüretik çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun sabah ve akşam idrar parametrelerinin ortalama değerleri ve grupların karşılaştırılması Tablo 6' da gösterilmiştir.

Sabah idrarında K⁺ atılımı nokturnal enürezisli grupta kontrol grubuna göre yüksek saptandı (p<0.01, Tablo 6).

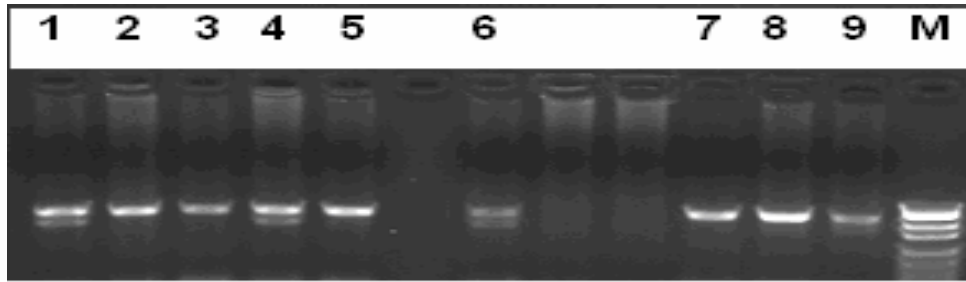
FE_K (sabah) ortalaması enürezis nokturnalı grupta 7.85±7.60, sağlıklı kontrol grubunda 5.55±4.38 olarak hesaplandı. Sağlıklı kontrol grubuna göre bu anlamlı bir farklılık idi (p<0.01, Tablo 6).

Tablo 6. Primer nokturnal enürezisli çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun sabah ve akşam idrar parametreleri

İdrar		Enüretik çocuklar (n:100)	Sağlıklı Kontroller (n:100)	P
Sabah	Kreatinin (mg/ dL)	96.49±51.48	92.99±53.13	>0.05
	Na ⁺ (mmol/ dL)	131.90±65.10	146.10±71.36	>0.05
	K ⁺ (mmol/ dL)	54.73±41.06	36.44±22.30	<0.01
Akşam	Kreatinin(mg/ dL)	87.42±54.53	85.25±52.41	>0.05
	Na ⁺ (mmol/ dL)	180.18±78.22	173.84±86.14	>0.05
	K ⁺ (mmol/ dL)	45.44±31.03	47.04±29.58	>0.05
Sabah	FE _{Na} (sabah)	0.66±0.56	0.75±0.83	>0.05
	FE _K (sabah)	7,85±7,60	5,55±4,38	<0.01
Akşam	FE _{Na} (akşam)	0,98±0,73	0,90±0,83	>0.05
	FE _K (akşam)	7,14±5,36	7,37±5,81	>0.05

FE_{Na} (sabah) ve FE_{Na} (akşam) değerlerinde enüretik ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05, Tablo 6).

Kontrollerin 91' inde, enüretik çocukların ise 85' inde DNA izole edilebildi ve KCNJ10 genindeki polimorfizmler çalışıldı. KCNJ10 geni intron 1 ve ekzon 2 bölgelerinde çalışılan polimorfizmler hasta ve kontrol gruplarında bilgi verici değildi. KCNJ10 geni promotör bölgesi T/C polimorfizmi ile ilgili jel görüntüsü Resim 1' de görüldüğü gibidir.



Resim 1. KCNJ10 geni promotör bölgesi T/C polimorfizmi için Acil kesim enzimi ile analiz edilen PCR ürünlerinin agaroz jeldeki görüntüsü.

(1,4,6: T/C, 2,3,5,7,8,9: C/C, M: Moleküler belirleyici-pUC 19 MspI)

KCNJ10 geni promotör bölgesi T/C polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. KCNJ10 geni promotör bölgesi T/C polimorfizminin genotip ve allel sıklıklarının enürezis ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Gruplar	Genotip*				Allel**	
	TT	TC	CC	N (Genotypes)	T	C
Enüretik çocuklar	61 (%71.7)	22 (%25.8)	2 (%2.3)	85	144 (%84.7)	26 (%15.3)
Sağlıklı kontroller	39 (%42.8)	49 (%53.8)	3 (%3.2)	91	127 (%69.7)	55 (%30.3)

* Genotip dağılımının iki grup arasında karşılaştırılması ($\chi^2=15.12$, $df=2$, $p= 0.00052$),

** Allel dağılımının iki grup arasında karşılaştırılması ($\chi^2=11.053$, $df=1$, $p=0.00089$)

KCNJ10 geni genotip incelemede 85 enüretik çocuk ve 91 kontrol çalışmaya alındı. Enüretik grupta TT genotipi 61 olguda (%71.7), kontrol grubunda ise 39 olguda (%42.8) saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$, Tablo 7).

TC genotipi enüretik grupta 22 olgu (%25.8), kontrol grubunda 49 olguda (%53.8) tespit edildi. Arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$, Tablo 7).

CC genotipi enüretik gruptan 2 çocukta, kontrol grubundan ise 3 çocukta saptandı. Anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 7).

Allel dağılımında T alleli enüretik grupta toplam 144 adet (%84.7), kontrol grubunda ise 127 adet (%69.7), C alleli ise enürezislielerde 26 adet (%15.3), kontrollerde 55 adet (%30.3) bulundu. İki grup arası karşılaştırmada aradaki fark anlamlı idi ($p<0.01$, Tablo 7).

İdrar K^+ atılımının TT genotipi ile ilişkisi araştırıldı ve sonuçlar tablo 8' de gösterildi.

Tablo 8. TT genotipli enüretik çocuklar ile kontrol grubunun sabah ve akşam idrar K⁺ karşılaştırma parametreleri

İdrar	TT genotip		P
	Enüretik çocuklar (n:61)	Sağlıklı kontroller (n:39)	
Sabah idrar K ⁺ (mmol/ dL)	58.07±42.87	35.21±22.79	p<0.01
Akşam idrar K ⁺ (mmol/ dL)	44.02±26.76	52.68±31.54	p>0.05
FE _K (sabah)	8.51±8.96	6.36±4.64	p>0.05
FE _K (akşam)	7.75±6.06	7.40±5.25	p>0.05

Sabah idrar K⁺ atılımı TT genotipli enüretik çocuklarda TT genotipli kontrol olgularına göre yüksekti (p<0.01, Tablo 8). Akşam idrar K⁺ değeri ise iki grup arasında benzerdi (p>0.05, Tablo 8).

FE_K (sabah) ve FE_K (akşam) değerlerinde TT genotipli enüretik ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05, Tablo 8).

TC genotipli enüretik çocukların ve kontrol grubunun idrar K⁺ ve FE_K atılımı karşılaştırıldı, sonuçlar tablo 9’ da gösterildi.

Tablo 9. TC genotipli enüretik çocuklar ile kontrol grubunun sabah ve akşam idrar K⁺ değerlerinin karşılaştırması

İdrar	TC genotip		P
	Enüretik çocuklar (n:22)	Sağlıklı Kontroller (n:49)	
Sabah idrar K ⁺ (mmol/ dL)	43.39±35.71	38.48±23.85	p>0.05
Akşam idrar K ⁺ (mmol/ dL)	47.98±40.26	44.26±29.96	p>0.05
FE _K (sabah)	6.98±4.90	5.12±4.21	p>0.05
FE _K (akşam)	6.33±4.30	7.36±6.19	p>0.05

TC genotipli enüretik çocuklar ile kontrol grubunun sabah ve akşam idrar K⁺ ve FE_K değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05, Tablo 9).

TT serotipinde olan enüretik çocuklarla TC genotipine sahip enüretik çocuklar arasında idrarda K^+ atılımı açısından fark olup olmadığı karşılaştırıldı (Tablo 10).

Tablo 10. Enüretik çocuklarda TT ve TC genotiplerinde FE_K değerlerinin karşılaştırılması

	TT Genotipli Enüretik Çocuklar (n:61)	TC Genotipli Enüretik Çocuklar (n:22)	p
FE_K (sabah)	8.51±8.96	6.98±4.90	0.58
FE_K (akşam)	7.75±6.06	6.33±4.30	0.35

TT genotipli enüretik çocuklarda FE_K (sabah) ve FE_K (akşam) değerleri TC genotipli enüretik çocuklara göre yüksek bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, Tablo 10).

Çalışma grubundaki bütün olgularda TT genotipi ile TC genotipine sahip olanların FE_K değerleri karşılaştırıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma grubundaki bütün çocuklarda TT ve TC genotipleri ile FE_K atılımının karşılaştırılması

	TT Genotipli Tüm Çocuklar (n:100)	TC Genotipli Tüm Çocuklar (n:71)	p
FE_K (sabah)	7.67±7.62	5.70±4.49	0.052
FE_K (akşam)	7.61±5.73	7.04±5.66	0.51

FE_K (sabah) ve akşam değerleri TT genotipli tüm çocuklarda TC genotipli tüm çocuklara oranla yüksek, ancak istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi ($p=0.052$, Tablo 11).

Enüretik çocuklarda işeme sıklığının herhangi bir genotiple ilişkisi olup olmadığı araştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12. Enüretik çocuklarda işeme sıklığı ile genotip dağılımı arasındaki ilişki

Genotip	İşeme Sıklığı (gece/hafta)		p
	< 4	>4	
TT	11 (%18)	50 (%82)	p>0.05
TC	3 (%13.6)	19 (%86.4)	p>0.05
CC	0	2 (%100)	p>0.05
Total	14 (%16.5)	71 (%83.5)	

* Genotip dağılımının iki grup arasında karşılaştırılması (p= 1.00).

Genotipler ile işeme sıklıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05, Tablo 12).

Enüretik çocuklarda aile öyküsü genotiplerle ilişkisi tablo 13' te gösterilmiştir.

Tablo 13. Enüretik çocuklarda aile öyküsü ile genotiplerin karşılaştırılması

Genotip	Aile öyküsü		p
	Yok	Var	
TT	11 (%18)	50 (%82)	p>0.05
TC	3 (%13.6)	19 (%86.4)	p>0.05
CC	0	2 (%100)	p>0.05
Total	14 (%16.5)	71 (%83.5)	

* Genotip dağılımı ile aile öyküsünün karşılaştırılması (p= 0.91).

Enürezisli çocuklarda aile öyküsünün varlığı ile herhangi bir genotip arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p>0.05, Tablo 13).

5. TARTIŞMA

M.Ö. 1550 tarihli Eber yazıtlarında yer alan nokturnal enürezis, bütün kültürlerde ve bütün ırklarda antik çağlardan günümüze kadar devam eden bir sorundur (151). Belli bir yaş üzerinde istemsiz olarak idrar kaçırmak olarak tanımlanan enürezisin etyolojisi, patolojisi ve tedavisi halen tartışmalıdır. Etiyoloji ve etyopatogenezinde gelişimsel sorunlar, psikososyal ve çevresel faktörler, endokrinolojik, nörolojik ve üriner sistem patolojileri, uyku bozuklukları gibi bir çok faktörün rol aldığı bildirilmiştir (10,65).

Gelişimi normal olan çocuklarda mesanenin gündüz kontrolü 2-3 yaşlarında, gece kontrolü ise 3-5 yaşlarında sağlanmaktadır (19). DSM IV tanı sistemine göre 5 yaşından büyük çocukların uyku sırasında idrar kaçırmaması sınır yaş olarak kabul edilmektedir (21). Bu nedenle çalışmamızda 6-15 yaş arası çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Gür ve arkadaşlarının (152) yaptıkları bir çalışmada 11 yaşından küçük olan olgularda enürezis prevalansı daha yüksek saptanmış, yaş ile enürezis sıklığı açısından negatif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Wen ve arkadaşlarının (153) yaptıkları geniş çaplı araştırmada da PMNE' li erkek ve kız olgular ayrı ayrı sınıflandırılarak incelenmiş sırasıyla 6 yaşındaki erkeklerde %10.9, kızlarda %9.1, 11 yaşında %3.7 ve %2.2, 15 yaşında ise %1.3 ve %1 oranında prevalans saptanmış, literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerliği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamız da enürezis nokturnanın yaş ile ters orantılı olarak azaldığını gösteren benzer literatür bulgularını desteklemektedir.

Enürezis nokturna, erkek çocuklarda kızlara göre daha sık görülmektedir. E/K oranının 1.5-2 arasında değiştiği bildirilmiştir (119). Gümüş ve arkadaşları (154), 7-11 yaş arası 1703 çocukta yaptıkları araştırmada (%51.1 kız, %48.9 erkek) genel enürezis prevalansını %13.7 bulmuş, nokturnal enürezisin kızlarda %10.6, erkeklerde %16.9 oranında olduğunu saptamışlardır. Gür ve arkadaşlarının (152), 6-16 yaş arası 1576 çocuk (%47.8 kız, %52.2 erkek) üzerinde yaptıkları çalışmada enürezis prevalansı kız çocuklarında %12.7, erkek çocuklarında % 12.2 olarak bulunmuştur. Özkan ve arkadaşları (155), Güneydoğu Anadolu' daki okul çocuklarında enürezis prevalansı ve ilgili faktörleri ele alan araştırmalarında 6-11 yaş arası 3527 çocuğu incelemiş; erkek

çocuklarda enürezisin daha fazla olduğunu gözlemlemiş ve E/K oranını 1.6 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda enüretik kızların oranı enüretik erkeklere göre daha fazla (K/E: 1.04) idi. Ancak çalışmamızda kontrol grubunda da kızların sayısı erkeklere göre fazlaydı (K/E: 1.22). Enürezisin genelde erkek çocuklarda görülmesine alışkın olunması ve psikososyal nedenler dikkate alındığında, ailelerin kız çocuklarını ilgili polikliniklere daha fazla oranda başvurmaya yöneltmiş olabileceği bu fazlalığın bir başka nedeni olabilir. Çalışma grubu ve kontrol grubunda da kızların sayısının erkeklere göre fazla olması, istatistiksel anlamda aralarında fark bulunmaması, ayrıca yaptığımız çalışmada genel bir taramadan çok sınırlı sayıda olgunun seçilerek alınması bu farklılığın diğer nedenleri arasında sayılabilir.

Literatür genelinde enürezis sıklığı ile aile öyküsü arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir (19). Bartalozi ve arkadaşları (156), aile öyküsü pozitifliğini %77 saptamışlardır. Öge ve arkadaşları (157), Aydın yöresinde 2300 çocuğu içeren taramalarında enüretik çocukların %40.7' sinde pozitif aile öyküsü olduğunu belirtmiş, Özkan ve arkadaşları (155) bu oranı % 42, Gür ve arkadaşları (152) %64.5, Gümüş ve arkadaşları (154) ise %76.5 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da aile hikayesi pozitifliği enüretik çocuklarda %77 olarak saptandı. Bu sonuç literatür bilgileri ile uyumlu idi.

Serel ve arkadaşları (41)' nin , yaptığı çalışmada pozitif aile öyküsünün özellikle baba ve baba tarafından akrabalarda daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Azhir ve arkadaşları (158), primer enürezisli çocuklarda pozitif aile hikayesi sorgulandığında babada enürezis öyküsünü %51, annede enürezis öyküsünü ise %39 olarak saptamış; yaş, cinsiyet, annenin sosyal durumu yanında, aile öyküsünde babada enürezis öyküsünün olmasının başlıca risk faktörleri olduğu vurgulanmıştır. Benzer biçimde çalışmamızda da aile öyküsü dağılımına bakıldığında babada enürezis öyküsü olanlar fazla sayıdaydı. Pozitif aile öyküsünün yüksek oranlarda bulunması, araştırmacıları enürezis noktürnanın moleküler genetiği ile ilgili yeni çalışmalara yöneltmiş ve son yıllarda yapılan araştırmalarda 12. ve 13. kromozomlarda enürezisle ilişkili olarak genetik heterojeniteye rastlamıştır (57, 58).

İşeme sıklığı ile ilgili araştırmalarda Chioza ve arkadaşları (35), enüretik kızların %33.3' ünün, enüretik erkeklerin ise %32' sinin haftada 2-4 kez; kızların %14.6' sının, erkeklerin %25' inin haftada 5-7 kez altlarını ıslattıklarını belirtmişlerdir. Ancak bu

çalışmanın sekonder ve diurnal enüretik çocukları da içermesi nedeni ile sadece PMNE' li grup ele alındığında hastaların büyük bir çoğunluğunun haftanın hergünü geceleri altlarını ıslattıklarını bildirmişlerdir. Tayvan' da 6-12 yaş arası 1176 çocuk ile yapılan bir çalışmada PMNE' li çocukların yaş artışı ile işeme sıklığında azalma olduğu belirtilmiş, PMNE' li % 10 olgunun haftada 3 gecedan fazla altını ıslattığı, % 63 'ünün ise 1 haftada 1 gece altını ıslattığı vurgulanmıştır (159). Ancak Chung ve arkadaşları (160), işeme sıklığı ve yaş ilişkisini araştırdıklarında; 5-10 yaş arasında haftada 3 gecedan daha az altına ıslatma oranını %57.7, 10 yaştan büyük çocuklarda %18; haftada 3 gecedan daha fazla idrar kaçıranlarda bu oranı ise %82 olarak saptamışlardır. Ülkemizden Aydınoglu' nun (12) yaptığı bir çalışmada ise olguların %6.2' sinin haftada 2-3 kez, %21' inin 4-5 kez ve %72.8' inin 6-7 kez geceleri altlarını ıslattıkları tespit edilmiştir. Çalışmamızda olguların %13' ü haftada 2-3 kez, %16' sı haftada 4-5 kez, %71' i ise haftada 6-7 kez altlarını ıslatmakta olup yukarıdaki çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda işeme sıklığı ile aile öyküsü arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu, literatürdeki diğer çalışma sonuçlarına benzer niteliktedir (158,159). Cinsiyetler arası enürezis nokturna oranı karşılaştırıldığında PMNE' li kızların sayısı erkek çocuklara göre daha fazla saptansa da işeme sıklığı ile cinsiyet arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında; haftada 4 gecedan fazla altını ıslatma erkek çocuklarda kızlara oranla fazla ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (161).

Günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda enürezisli çocuklarda idrardaki elektrolit atılımında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Natochin ve arkadaşı (162), PMNE' in patogenezinde böbreklerde tubular su geri emiliminde azalma ve artmış solid atılımının rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Vurgun ve arkadaşları (82), 27 enüretik çocuk ile yaptıkları çalışmada PMNE' li çocuklarda FE_K ve FE_{Na} atılımının kontrollere göre yüksek olduğunu saptamış ve bunun herediter ve/ veya renal tubular kollardaki patolojiye bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Balat ve arkadaşlarının (80) çalışmasında da enüretik çocuklarda FE_K kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla saptanmış ve enürezisin patogenezinde distal renal tubulustan kaynaklanan bir patolojinin rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da idrar K^+ ve FE_K atılımı enüretik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştı.

Ritting ve arkadaşları (85), normal çocuklarda idrar Na^+ ve K^+ atılımının diurnal bir ritim gösterdiğini ve geceleri atımlarının normalde azaldığını, enürezisli hastalarda ise bu diurnal ritmin bozulduğunu belirtmişlerdir. Enürezisli çocuklarda sabah ve akşam elektrolit atılımı ile ilgili farklı görüşler bildirilmiştir. Vurgun ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada sabah ve akşam $\text{FE}_{\text{Na}}-\text{FE}_{\text{K}}$ değerleri enüretik grupta nonenüretik gruba oranla belirgin artış saptanmış, enüretik hastalarda $\text{FE}_{\text{Na}}-\text{FE}_{\text{K}}$ sabah ve akşam değerlerinde diurnal varyasyon saptanamamıştır. Ünivar ve arkadaşının (86), 55 enüretik olguda ile yaptığı çalışmada ise gece/gündüz idrar K^+ atılımı diğer çalışmaların aksine enüretik olgularda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış, enüretik hastalarda idrarda iyon atılımındaki bu azalmanın idrar osmolaritesi düşüklüğünde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Yaptığımız çalışmada ise sabah idrar FE_{K} değeri enüretik olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Akşam idrar FE_{K} değerleri her iki grup arası karşılaştırmada anlamlı farklılık göstermedi. Vurgun ve arkadaşlarının (81) çalışmasından farklı olarak enüretik hastalarımızda sabah FE_{K} değeri akşama göre fazla bulunurken, kontrol grubunda sabah FE_{K} değeri akşam değerine göre daha az saptandı. Enürezisli olgularımızda diurnal ritim gözlenemedi. Bu sonuçlarda literatürdeki diğer çalışmalarda bildirildiği gibi (80,82), enüreziste böbrek tubuluslarından kaynaklanan, herediter geçiş gösteren bir patolojinin olabileceğini düşündürmektedir.

Enüretik çocuklarda gece gündüz fraksiyone sodyum atılımında genel kanı gece sodyumunun bozulan ADH sirkadyan ritmi ile korele olarak artması yönündedir. Geceleri beklenen ADH artışı olmadığından yeterli su reabsorpsiyonu da olmamakta, sonuçta idrar miktarı artmakta ve idrarda elektrolit atılımı artmakta Na^+ , K^+ atılımı ile beraber nokturnal poliüri gelişmektedir (14,19,142). Çalışmamızda poliüri yönünden olguları değerlendirme olanağımız olmadı. Raes ve arkadaşları (84), tubular sodyum transportunda herhangi bir defekt bulamasalar da, enüretik olgularda gece Na atılımını fazla saptamışlar, bunun ektrarenal faktörlerin böbrekteki su ve solidlerin sirkadyen değişimini etkilemeleriyle yorumlamışlardır. Aceto ve arkadaşları da (83) poliürik enürezisli olgularda gece FE_{Na} atılımını daha fazla saptamışlar, FE_{Na} atılımının nokturnal poliüri ve nokturnal enürezis ile korele olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda enüretik çocukların sabah idrar Na ve FE_{Na} değerleri akşam değerlerine göre daha düşük saptandı. Artan potasyum atılımını dengelemek için Na^+ atılımında bir

azalma olabileceği gibi; böbrek tubuluslarında şu anda bilinmeyen başka mekanizmalarla da idrarda sodyum atılımı azalmış olabilir. Bu yönde daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda literatürde bir ilk olarak PMNE' li çocuklarda KCNJ10 geni nükleotid değişimleri ile idrarda potasyum atılımının ilişkisi değerlendirilmiştir. KCNJ10 proteini ATP bağımlı çalışan Kir 4,1 potasyum iyon kanal protein ailesi üyesidir ve geni kromozom 1q22-23' de yerleşiktir (109). Çalışmamızda Ekzon 1 ve intron bölgesinde enüretik grup ile kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık tespit edilemedi. Ekzon 2 bölgesinden elde edilen verilerin genotip karşılaştırılmasında ise TT genotipi enüretik grupta, kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Allel dağılımında da T alleli enüretik grupta anlamlı derecede yüksek iken, C alleli düşük saptandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuçlara göre, KCNJ10 genindeki ekzon 2' de T alleli ve TT genotipinin PMNE için bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir.

ATP bağımlı çalışan Kir kanallarında hücre içinde ATP kullanılır ve azalır, K hücre dışına atılır, hücre içi Na^+ miktarı ise artar (90,105). Çalışmamızdaki enüretik olgular (100 olgu) ile kontrol grubunun (100 olgu) karşılaştırılmasında sabah idrar K^+ atılımı ve FE_K değerinin de yüksek saptanması ($p<0.01$) bizlerde KCNJ10 proteinindeki bu nükleotid değişimlerinin idrar K^+ kaybı ile ilişkili olabileceğini daha da kuvvetlice düşündürmüştür. Bu düşünce ile TT genotipi olan enüretik çocuklarda idrar K^+ atılımı ile TT genotipli kontrol grubunun idrar K^+ atımları karşılaştırıldı. Sabah idrar K^+ atılımında gruplar arasındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p<0.01$). TT genotipli her iki grup arasındaki sabah ve akşam idrar FE_K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ancak çalışmaya alınan olguların bir kısmından DNA izole edilememesi nedeniyle olgu sayısındaki azalmanın bundan sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

TC genotipli enüretik ve kontrol grubunun sabah, akşam idrar K^+ atılımı ve FE_K değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Bu sonuç da TT genotipinin enürezis noktürnada K^+ atılımında daha etkin olduğu izlenimini vermektedir.

Çalışma grubunun hepsinde TT genotipi ile TC genotipinin FE_K ile ilişkisi araştırıldığında TT genotipine sahip olanlarda FE_K atılımı yüksek, ancak fark sınırdadır.

anlamlydı ($p=0.052$). Olgu sayısının arttırıldığı geniş çaplı çalışmalar ile TT genotipi ve K^+ atılım ilişkisinin daha net değerlendirilebileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Primer nokturnal enürezis, enüretik çocukların önemli bir kısmını oluşturmakta olup etyolojisi tam aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda enüretik çocuklarda renal tubuluslardan kaynaklanan defekt üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda 100 PMNE' li çocuk ile 100 nonenüretik çocuk arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, işeme sıklığı, serum (Na⁺, K⁺, kreatinin), sabah ve akşam idrar (Na⁺, K⁺, kreatinin) değerleri karşılaştırıldı. Literatürde diğer çalışmalardan farklı olarak ilk kez PMNE' li çocuklarda idrar K⁺ atılımı ile potasyum kanal geni KCNJ10 arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuçlarımıza göre;

1. Enüretik çocuklarla kontrol grubu arasında yaş ve cins açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Yaşları 6 ile 15 yıl arasında değişen enürezisli olguların ortalama yaşları 9.6±2.6 yıl, 49 (%49)' u erkek, 51 (%51)' i kız idi.

2. Aile öyküsü açısından enüretik çocukların 77' sinde (%77), kontrol grubunun 17' sinde (%17) birinci derece akrabalarda nokturnal enürezis öyküsü vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01).

3. Enüretik çocukların aile öyküsünün olgulara göre dağılımında babada 26 (%26), annede 21 (%21), kardeşte 16 (%16), anne ve babada 7 (%7), kardeş, anne ve babada 4 (%4), kardeş ve annede 2 (%2), kardeş ve babada 1 (%1) enürezis öyküsü tespit edildi.

4. Enüretik çocukların yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılmasında kız enürezisli olguların sayısı erkek enürezisli olgulara göre daha fazla saptandı.

5. Haftalık işeme sıklığı, aile öyküsü pozitif olan enüretik çocuklarda aile öyküsü negatif olan çocuklara göre daha fazla idi.

6. İşeme sıklığı ile cinsiyet ilişkisi araştırıldığında erkeklerde bir haftadaki işeme sıklığı daha fazlaydı ($p<0.01$).

7. Enüretik olgularda plazma Na^+ , K^+ ve kreatinin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0.05$).

8. Sabah idrarında noktürnal enürezisli grupta K^+ atılımı kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0.01$).

9. FE_{K} (sabah) ortalaması enürezis noktürnalı grupta $\% 7.85\pm 7.60$, sağlıklı kontrol grubunda $\% 5.55\pm 4.38$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$).

10. FE_{Na} (sabah) ve FE_{Na} (akşam) değerlerinde enüretik ve kontrol grubu arasında anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$).

11. KCNJ10 geni ekzon 2' deki T/C polimorfizmi 85 enüretik çocuk ve 92 kontrolde saptanabildi. Enüretik grupta TT genotipi 61 olguda ($\%71.7$), kontrol grubunda ise 39 olguda ($\%42.8$) saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

12. TC genotipi 22 enüretik çocukta ($\%25.8$) ve 49 olguda ($\%53.8$) sağlıklı olguda tespit edildi ($p<0.01$).

13. CC genotipi açısından enüretik çocuklarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

14. Allel dağılımı incelendiğinde T alleli enüretik grupta 144 ($\%84.7$), kontrol grubunda 127 ($\%69.7$), C alleli ise enürezislielerde 26 ($\%15.3$), kontrollerde 55 ($\%30.3$) bulundu. Her iki allel için gruplar arası fark anlamlıydı ($p<0.01$).

15. Sabah idrar K^+ değeri TT genotipli enüretik çocuklarda TT genotipli kontrol olgularına göre yüksekti ($p<0.01$).

16. FE_K (sabah) ve FE_K (akşam) değerlerinde TT genotipli enüretik ve kontrol grupları arasında anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$).

17. TC genotipli enüretik çocuklar ile kontrol grubunun sabah ve akşam FE_K değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

18. TT genotipli enüretik çocuklarda FE_K (sabah) ve FE_K (akşam) değerleri TC genotipli enüretik çocuklara göre yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$).

19. FE_K (sabah) değeri TT genotipli tüm çocuklarda TC genotipli tüm çocuklara oranla yüksek, istatistiksel olarak sınırda anlamlılık mevcuttu ($p= 0.052$).

20. Genotipler ile işeme sıklığı ve aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında PMNE' li çocuklarda böbrekte elektrolit regülasyonunda bir sorun olabileceği, aile öyküsü ve cinsiyet dağılımı dikkate alındığında ise genetik bir yatkınlığın olabileceği düşünülebilir. Bu hipotez doğrultusunda K^+ regülasyonunda önemli rol oynayan K^+ kanal geni KCNJ10 proteinindeki tek nükleotid değişimleri araştırıldı. İdrar potasyum atılımı yüksek olan enüretik çocuklarda KCNJ10 geninde ekzon 2' deki TT ve TC nükleotid değişimlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalar PMNE' in patogenezinin moleküler düzeyde aydınlanmasına yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ordar İ.V. Anatomi Ders Kitabı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık. 1986: 259-267.
2. Snell RS. The Pelvis Part II- The Pelvic Cavity. In: Sun B (ed). Clinical Anatomy (7. ed). Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins, 2004: 370-376.
3. Manter ve Gatz'den Klinik Nöroanatomi ve Nörofizyoloji (Çev. M. Yıldırım). Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 1985, 172-174.
4. McLorie GA, ve Husmann DA. Incontinence and enuresis. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(5): 1159-74.
5. Guyton Hall: Tıbbi Fizyoloji (Çev. H Çavuşoğlu) Onuncu edisyon, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 365-367.
6. Atala A, Bauer SB. Bladder dysfunction. In: Malcolm A (ed). *Pediatric Nephrology* (3. ed). New York, Oxford University Pres, 1996: 1023-1034.
7. Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin North Am.* 1995;22(1):75-93.
8. Şenol S, Karacan E. Çocukların gece ve gündüz işemeleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 1997; 6(4): 126-8.
9. Ünal S, Akbulut A, Karabacak OR. Çocuklarda idrar kaçırma; nörolojik olmayan nedenler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.*, 1997; 6(4): 130-2.
10. Rushton HG. Enuresis. In: Kelalis PP (ed). *Clinical pediatric Urology* (3. ed). Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1992: 365-383.
11. Popper CW, Gammon GD, West SA, Bailey CE. Disorders in Infancy, Childhood, or Adolecence. In:Hales RE, Yudofsky SC (eds). *Essentials of Clinical Psychiatry* (2. ed). Washington DC, American Psychiatric Publishing inc, 2004: 689-693.

12. Aydınoglu H. A: Primer monosemptomatik enurezis nokturna tedavisinde desmopressin ve imipramin etkinliğinin karşılaştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi. Elazığ, 2000 (yayımlanmamış), s.4-34.
13. Hamano S, Yamanishi T, Igarashi T, Murakami S, Ito H. Evaluation of functional bladder capacity in Japanese children. *Int J Urol.* 1999;6(5):226-8.
14. Robertson GL. Disorders of water balance. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology* (4.ed). London, Blachwell Science, 2001:193-202.
15. Moffatt ME, Harlos S, Kirshen AJ, Burd L. Desmopressin acetate and nocturnal enuresis: how much do we know ? *Pediatrics.* 1993;92(3):420-5.
16. William E, Friedman S, Friedman A. Physiology of vasopressin. In: Abraham, M, Rudolph, MD., Rudolph, CD., Hoffman, JIE (eds). *Rudolph Pediatrics* (20th ed). Singapoure, A Simon& Schuster Company, 1996:1703-1705.
17. Eggert P, Müller-Schlüter K, Müller D. Regulation of arginine vasopressin in enuretic children under fluit restriction. *Pediatrics.* 1999;103(2):452-455.
18. Rew DA, Rundle JS. Assesment of the safety of regular DDAVP therapy in primary nocturnal enuresis. *Br J Urol.* 1989;63(4):352-3.
19. Ünal F. Enüresis Nocturna. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1996; 17(5): 789-802.
20. Koff SA. Enuresis. In: Walsh P. C. *Campbell's Urology* (Eight Edition). 2002, 2273-83.
21. Wan J, Greenfield S. Enuresis and common abnormalities. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(5):1117-31.
22. Carpenter RO. Disorders of elimination. In: McMillan JA (ed). *Oski's Pediatrics* (3. ed). Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins, 1999: 1562-1568.
23. Grenger HG. Bladder and Bowel Control Disorders. In: Rudolph MA (ed). *Rudolph's Pediatrics* (19.ed). California, Appleton&Lange, 1991: 109-112.

24. Lapena Lopez de Armentia S, Rodriguez Fernandez LM, Marugan de Miguelsanz JM, Palau Benavides MT, Reguero Celada S, Gutierrez Fernandez M et al. Primary and secondary nocturnal enuresis. Are they different entities? *An Esp Pediatr.* 1996; 44(4):345-50.
25. Alon US. Nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology.* 1995; 9(3):94-103.
26. Schmitt BD. Nocturnal enuresis. *Pediatr Rev.* 1997; 18(6):183-90.
27. Medel R, Ruarte AC, Castera R, Podesta ML. Primary enuresis: a urodynamic evaluation. *Br J Urol.* 1998;81(3):50-2.
28. Hanafin S. Sociodemographic factors associated with nocturnal enuresis. *Br J Nurs.* 1998;7(7):403-8.
29. Klauber GT. Clinical efficacy and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *J Pediatr.* 1989;114(4):719-22.
30. Wille S. Primary nocturnal enuresis in children. Background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1994;156:1-48.
31. Gonzales R. Enuresis nocturna. In: Behrman RE, Kligman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics (15th ed)*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996:1544-1545.
32. Von Gontard A. Annotation: day and night wetting in children-a paediatric and child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998;39(4):439-51.
33. Dalton R. Enuresis In: Behrman RE, Kligman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics (15th ed)*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996: 79-80.
34. Jarvelin MR, Vikevainen-Tervonen L, Moilanen I, Huttunen HP. Enuresis in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(1):148-53.
35. Chiozza ML, Bernardinelli L, Caine P, Del Gado R, Ferrara P, Giorgi PL et al. An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis. *Br J Urol.* 1998;81(3):86-9.

36. Abramovitch IB, Abramovitch HH. Enuresis in cross-cultural perspective: a comparison of training for control in three Israeli ethnic groups. *J Soc Psychol.* 1989;129(1):47-56.
37. Readett DR, Bamigbade T, Serjeant GR. Nocturnal enuresis in normal Jamaican children. Implications for therapy. *West Indian Med J.* 1991;40(4):181-4.
38. Kalo BB, Bela H. Enuresis: prevalence and associated factors among primary school children in Saudi Arabia. *Acta Paediatr.* 1996;85(10):1217-22.
39. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol.* 1996;78(4):602-6.
40. Byrd RS, Weitzman M, Lanphear NE, Auinger P. Bed-wetting in US children: epidemiology and related behavior problems. *Pediatrics.* 1996; 98(3): 414-9.
41. Serel A, Akhan G, Koyuncuoglu HR, Ozturk A, Dogruer K, Unal S et al. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scand J Urol Nephrol.* 1997;31(6):537-9.
42. Miller K, Atkin B, Moody ML. Drug therapy for nocturnal enuresis. Current treatment recommendations. *Drugs.* 1992;44(1):47-56.
43. Matson S: *Pediatric Karar Verme Stratejileri.* (Çev. Ömeroğlu RE). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:124-127.
44. Novello AC, Novello JR. Enuresis. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(3):719-33.
45. Kumar P, Aneja S, Kumar R, Taluja V. Spina bifida occulta in functional enuresis. *Indian J Pediatr.* 2005;72(3):223-5.
46. Karla V, Palaksha HK. Incidental spina bifida occulta in functional enuresis observed during laser reflexo therapy. *J Child Neurol.* 1999;14(8):541-3.
47. Devera R. *Enterobius vermicularis* and enuresis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19(8):411-2.

48. Otu-Bassey IB, Ejezie GC, Epoke J, Useh MF. Enterobiasis and its relationship with anal itching and enuresis among school-age children in Calabar, Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol.* 2005;99(6):611-6.
49. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;105(3):427-32.
50. Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, Zucconi M, Cappelli M, Lugaresi E. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1991;14(1):83-6.
51. Medel R, Dieguez S, Brindo M, Ayuso S, Canepa C, Ruarte A et al. Monosymptomatic primary enuresis: differences between patients responding or not responding to oral desmopressin. *Br J Urol.* 1998;81(3):46-9.
52. Thompson S, Rey JM. Functional enuresis: is desmopressin the answer? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(3):266-71.
53. Steffens J, Netzer M, Isenberg E, Alloussi S, Ziegler M. Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis. Results of a controlled prospective study. *Eur Urol.* 1993;24(3):366-70.
54. Mevorach RA, Bogaert GA, Kogan BA. Urine concentration and enuresis in healthy preschool children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(3):259-62.
55. Lackgren G, Lilja B, Neveus T, Stenberg A. Desmopressin in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents-a 7-year follow-up study. *Br J Urol.* 1998;81(3):17-23.
56. Tekgöl S. Enüresis nocturnaya ürolojik bir bakış açısı. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1998; 19(1): 50-58.
57. Von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr.* 1998;87(5):571-8.
58. Hollmann E, Von Gontard A, Eiberg H, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetic, clinical and psychiatric associations in nocturnal enuresis. *Br J Urol.* 1998;81(3):37-9.

59. Eiberg H. Nocturnal enuresis is linked to a specific gene. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1995;173:15-6.
60. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat Gent.* 1995;10(3):354-6.
61. Bartholomew TH. Neurogenic voiding: function and dysfunction. *Urol Clin North Am.* 1985;12(1):67-73.
62. Norgaard JP, Hansen JH, Wildschiotz G, Sorensen S, Rittig S, Djurhuus JC. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *J Urol.* 1989;141(5):1156-9.
63. Norgaard JP, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. *J pediatr.* 1989;114(4):705-10.
64. Medel R, Ruarte AC, Castera R, Podesta ML. Primary enuresis: an urodynamic evaluation. *Br J Urol.* 1998;81(3):50-2.
65. Özdirim E, Saatçi Ü, Tekgül S, Ünal F. Enüresis. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 1997; 28(3): 69-75.
66. Moilanen I, Tirkkonen T, Jarvelin MR, Linna SL, Almqvist F, Piha J et al. A follow-up of enuresis from childhood to adolescence. *Br J Urol.* 1998;81(3):94-7.
67. Hagglof B, Andren O, Bergstrom E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after treatment. *Eur Urol.* 1998;33(3):16-9.
68. Walsh T, Menvielle E. Disorders of Elimination. In: Wiener J, Dulcan M (eds). *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry* (3.ed). Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004:743-745.
69. Van Tijen NM, Messer AP, Namdar Z. Perceived stress of nocturnal enuresis in childhood. *Br J Urol.* 1998;81(3):98-9.
70. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study. *Pediatrics.* 1986;78(5):884-90.

71. Zaleski A, Shokeir MK, Gerrard JW. Enuresis: familial incidence and relationship to allergic disorders. *Can Med Assoc J.* 1972;106(1):30-1.
72. Kaplan GW, Wallace WW, Orgel HA, Miller JR. Serum immunoglobulin E and incidence of allergy in group of enuretic children. *Urology.* 1977;10(5):428-30.
73. Fergusson DM, Horwood LJ. Nocturnal enuresis and behavioral problems in adolescence: a 15 year longitudinal study. *Pediatrics.* 1994;94(5):662-8.
74. Ornitz EM, Hana GL, De Traversay J. Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis. *Psychophysiology.* 1992;29(4):437-51.
75. Neveus T, Lackren G, Stenberg A, Tuvemo T, Hetta J. Sleep and night-time behaviour of enuretics and non-enuretics. *Br J Urol.* 1998;81(3):67-71.
76. Watanabe H, Imada N, Kawauchi A, Koyama, Shirakawa S. Physiological background of enuresis type I. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1997;183:7-9.
77. Kawauchi A, Imada N, Tanaka Y, Minami M, Watanabe H, Shirakawa S. Changes in the structure of sleep spindles and delta waves on electroencephalography in patients with nocturnal enuresis. *Br J Urol.* 1998;81(3):72-5.
78. Jarvelin MR, Moilanen I, Kangas P, Moring K, Vikevainen-Tervonen L, Huttunen NP, et al. Aetiological and precipitating factors for childhood enuresis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80(3):361-9.
79. Mimouni M, Shuper A, Mimouni F, Grunebaum M, Varsano I. Retarded skeletal maturation in children with primary enuresis. *Eur J Pediatr.* 1985;144(3):234-5.
80. Balat A, Cekmen M, Yurekli M, Gul AK, Ozbek E, Korkut M et al. Adrenomedullin and nitrite levels in children with primary nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol.* 2002 Aug;17(8):620-4
81. Vurgun N, Yiditodlu MR, Ypcan A, Ari Z, Tarhan S, Balkan C. Hypernatruria and kaliuresis in enuretic children and the diurnal variation. *J Urol.* 1998;159(4):1333-7.

82. Vurgun N, Gumus BH, Ece A, Ari Z, Tarhan S, Yeter M. Renal functions of enuretic and nonenuretic children: hypernatruria and kaliuresis as causes of nocturnal enuresis. *Eur Urol.* 1997;32(1):85-90.
83. Aceto G, Penza R, Delvecchio M, Chiozza ML, Cimador M, Caione P. Sodium fraction excretion rate in nocturnal enuresis correlates with nocturnal polyuria and osmolality. *J Urol.* 2004;171(6):2567-70.
84. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol.* 2006;176(3):1147-51.
85. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Gregersen H, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal variation of plasma atrial natriuretic peptide in normals and patients with enuresis nocturna. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991;51(2):209-17.
86. Unuvar T, Sonmez F. The role of urine osmolality and ions in the pathogenesis of primary enuresis nocturna and in the prediction of responses to desmopressin and conditioning therapies. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(4):751-7.
87. MacNight ADC: Epithelial transport of potassium homeostasis. *Kidney Int.* 1977; 11:391-397.
88. Bia MJ, Defronzo RA. Extrarenal potassium homeostasis. *Am J Physiol.* 1981;240(4):257-68.
89. Giebisch G, Wang W. Potassium transport: from clearance to channels and pumps. *Kidney Int.* 1996;49(6):1624-31.
90. Isomoto S, Kondo C, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their molecular heterogeneity and function. *Jpn J Physiol.* 1997;47(1):11-39.
91. Katz B (1949) Les constates electriques de la membrane du muscle. *Arc Sci Physiol.* 1949;2:285-299.
92. Ho K, Nichols CG, Lederer WJ, Lytton J, Vassilev PM, Kanazirska M V, Hebert SC. (1993) Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP- regulated potassium channel. *Nature (London).* 1993;362(6415):31-38.

93. Krapivinsky G, Mediana I, Eng L, Krapivinsky L, Yang Y, Clapham DE. A novel inward rectifier K channel with unique pore properties. *Neuron*. 1998;20(5):995-1005
94. Jan LY, Jan YN. Voltage-gated and inwardly rectifying potassium channels. *J Physiol*. 1997;505(2):267-82.
95. Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. *Annu Rev Physiol* 1997;59:171-91.
96. Jan LY, Jan YN. Potassium channels and their evolving gates. *Nature*. 1994;371(6493):119-22.
97. Jan LY, Jan YN. Structure elements involved in specific K⁺ channel functions. *Annu Rev Physiol* 1992;54:537-55.
98. Pongs O. Molecular biology of voltage-dependent potassium channels. *Physiol Rev*. 1992;72(4):69-88.
99. Heginbotham L, Lu Z, Abramson T, MacKinnon R. Mutation in the K⁺ channel signature sequence. *Biophys J*. 1994;66(4): 1061-7.
100. McAllister RE, Noble D. The time and voltage dependence of the slow outward current in cardiac Purkinje fibres. *J Physiol*. 1966; 86(3):632-62.
101. Brown DA, Gahwiler BH, Griffith WH, Halliwell JV. Membrane currents in hippocampal neurons. *Prog Brain Res*. 1990;83:141-60.
102. McKinney LC, Galin EK. Inwardly rectifying whole-cell and single-channel K currents in the murine macrophage cell line J774.1. *J Membr Biol*. 1988;103(1):41-53.
103. Sims SM, Dixon SJ. Inwardly rectifying K⁺ current in osteoclasts. *Am J Physiol*. 1989;256(6):1277-82.
104. Silver MR, DeCoursey TE. Intrinsic gating of inward rectifier in bovine pulmonary artery endothelial cells in the presence or absence of internal Mg²⁺. *J Gen Physiol*. 1990;96(1):109-33.

105. Takumi T, Ishii T, Horio Y, Morishige K, Takahashi N, Yamada M et al. A novel ATP-dependent inward rectifier potassium channel expressed predominantly in glial cells. *J Bio Chem.* 1995;270(27):16339-46.
106. Abraham MR, Jahangir A, Alekseev AE, Terzic A. Channelopathies of inwardly rectifying potassium channels. 1999;13(14):1901-10.
107. Ito M, Inanobe A, Horio Y, Hibino H, Isomoto S, Ito H et al. Immunolocalization of an inwardly rectifying K⁺ channel, K(AB)-2 (Kir4.1), in the basolateral membrane of renal distal tubular epithelia. 1996;388(1):11-5.
108. Xu JZ, Hall AE, Peterson LN, Bienkowski MJ, Eessalu TE, Hebert SC. Localization of the ROMK protein on apical membranes of rat kidney nephron segments. *Am J Physiol.* 1997;273(5):739-48.
109. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev.* 1999;79(4):1317-72.
110. Wangemann P. K⁽⁺⁾ cycling and its regulation in the cochlea and the vestibular labyrinth. *Audiol Neurootol.* 2002;7(4):199-205.
111. Rozengurt N, Lopez I, Chiu CS, Kofuji P, Lester HA, Neusch C. Time course of inner ear degeneration and deafness in mice lacking the Kir4.1 potassium channel subunit. *Hear Res.* 2003;177(1):71-80.
112. Wangemann P. K⁺ cycling and the endocochlear potential. *Hear Res.* 2002;165(1):1-9.
113. Marcus DC, Wu T, Wangemann P, Kofuji P. KCNJ10 (Kir4.1) potassium channel knockout abolishes endocochlear potential. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282(2):403-7.
114. Shang L, Lucchese CJ, Haider S, Tucker SJ. Functional characterisation of missense variations in the Kir4.1 potassium channel (KCNJ10) associated with seizure susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;139(1):178-83.
115. Lenzen KP, Heils A, Lorenz S, Hempelmann A, Hofels S, Lohoff FW et al. Supportive evidence for an allelic association of the human KCNJ10 potassium channel gene with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005;63(2):113-8.

116. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, Sperling MR, O'Connor MJ, Dlugos DJ et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2004;58(2-3):175-83.
117. Farook VS, Hanson RL, Wolford JK, Bogardus C, Prochazka M. Molecular analysis of KCNJ10 on 1q as a candidate gene for Type 2 diabetes in Pima Indians Diabetes. 2002;51(11):3342-6.
118. Dirican F: Çocuklarda enüresis nokturnada oral DDAVP (Minirin) ve nazal DDAVP (Minirin) tedavilerinin karşılaştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Ankara 2000 (yayımlanmamış), s.3-35.
119. İstanbullu B: Primer enüresis noktürna tedavisinde davranış, alarm yatağı ve desmopressin tedavilerinin etkilerinin karşılaştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi. Isparta 2000 (yayımlanmamış), s.3-40.
120. Bower WF, Sit FK, Yeung CK. Nocturnal enuresis in adolescents and adults is associated with childhood elimination symptoms *J Urol.* 2006;176(4):1771-5.
121. Lettgen B. Differential diagnoses for nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1997;183:47-8.
122. Yuping W, Runfang L, Hua K. Acupuncture treatment of children nocturnal enuresis--a report of 56 cases. *J Tradit Chin Med.* 2006;26(2):106-7.
123. Ilyas M, Jerkins GR. Management of nocturnal childhood enuresis in managed care: a new challenge. *Pediatr Ann.* 1996;25(5):258,261-4.
124. Moffatt ME. Nocturnal enuresis: a review of the efficacy of treatments and practical advice for clinicians. *Dev Behav Pediatr.* 1997;18(1):49-56.
125. Devlin JB, O'Cathain C. Predicting treatment outcome in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child.* 1990;65(10):1158-61.
126. Rushton HG. Nocturnal enuresis: Epidemiology, evaluation and current available treatment options. *J Pediatr.* 1989;114(4):691-696.

127. Rapport L. Prognostic factors for alarm treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1997;183:55-7.
128. Forsthe WI, Butler RJ. Fifty years of enuretic alarms. *Arch Dis Child.* 1989;64(6):879-85.
129. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Complex behavioural and educational interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004668.
130. Butler RJ, Gasson SL. Enuresis alarm treatment. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39:349-357.
131. Hansen AF, Jorgensen TM. Alarm treatment: influence on functional bladder capacity. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1997;183:59-60.
132. Wagner W, Johnson SB, Walker D, Carter R. ve Wittner J. A controlled comparison of two treatments for nocturnal enuresis. *J Pediatr.* 1982;101(2):302-7.
133. El-sadr A, Sabry AA, Abdel-Rahman M, El-Barnachawy R, Koraitim M. Treatment of primary nocturnal enuresis by oral androgen mesterolone. *Urology.* 1990;36(4):331-5.
134. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, H.Ü. Yayınları. 1998:1847-1864.
135. Tomasi PA, Siracusano S, Monni AM, Mela G, Delitala G. Decreased nocturnal urinary antidiuretic hormone excretion in enuresis is increased by imipramine. *BJU Int.* 2001;88(9):932-7.
136. Vertucci P, Lanzi C, Capece G, Fano M, Gallai V, Margari L et al. Desmopressin and imipramine in the management of nocturnal enuresis: a multicentre study. *Br J Clin Pract.* 1997;51(1):27-31.
137. Meneses RP. Monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr.* 2001;77(3):161-8
138. Shaffer D: *Pediatric Psikofarmakoloji* (Çev. Gökalp T, Sayın Ü, Baral I.). İstanbul, Bilimsel ve teknik yayınları çeviri vakfı, 1993: 63-66.

139. Norgaard JP, Vilhardt H. DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressin). *Ugeskr Laeger*. 1989;151(46):3091-2.
140. Johnson M. Nocturnal enuresis. *Urol Nurs*. 1998;18(4):259-73.
141. Matthiesen TB, Rittig S, Djurhuus JC, Norgaard JP. A dose titration, and an open 6-week efficacy and safety study of desmopressin tablets in the management of nocturnal enuresis. *J Urol*. 1994;151(2):460-3.
142. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol*. 1985;134(5):1029-31.
143. Fjellestad-Paulsen A, Wille S, Haris AS. Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 1987;62(7):674-7.
144. Stenberg A, Lackgren G. Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents. *Pediatrics*. 1994;94(6):841-6.
145. Wolfish NM, Barkin J, Gorodzinsky F, Schwarz R. The Canadian Enuresis Study and Evaluation--short- and long-term safety and efficacy of an oral desmopressin preparation. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(1):22-7.
146. Terho P, Kekomaki M. Management of nocturnal enuresis with a vasopressin analogue. *J Urol*. 1984;131(5):925-7.
147. Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 1986;61(1):30-3.
148. Tuvemo T. DDAVP in childhood nocturnal enuresis. *Acta Paediatr Scand*. 1978;67(6):753-5.
149. Hjalmas K, Bengtsson B. Efficacy, safety, and dosing of desmopressin for nocturnal enuresis in Europe. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32:19-24.
150. Varan B, Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N. Efficacy of oxybutynin, pseudoephedrine and indomethacin in the treatment of primary nocturnal enuresis. *Turk J Pediatr*. 1996;38(2):155-9.

151. Toktamış A, Demirel Y, Özkan K. U. Nokturnal Enürezis. *Sendrom dergisi*, 2006; 5:82-88.
152. Gur E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Guzeloz S, Cifcili S, Arvas A. Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul, Turkey. *Pediatr Int*. 2004 Feb;46(1):58-63.
153. Wen JG, Wang QW, Chen Y, Wen JJ, Liu K. An epidemiological study of primary nocturnal enuresis in Chinese children and adolescents. *Eur Urol*. 2006 Jun;49(6):1107-13. Epub 2005 Dec 27.
154. Gumus B, Vurgun N, Lekili M, Iscan A, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta Paediatr*. 1999 Dec;88(12):1369-72.
155. Ozkan KU, Garipardic M, Toktamis A, Karabiber H, Sahinkanat T. Enuresis prevalence and accompanying factors in schoolchildren: a questionnaire study from southeast Anatolia. *Urol Int*. 2004;73(2):149-55.
156. Bartolozzi G, Boldrini A, Salmeri A, Vitali E. Evaluation and treatment of the enuretic child: eight years' experience. *Pediatr Med Chir*. 1991 Jul-Aug;13(4):389-93.
157. Oge O, Kocak I, Gemalmaz H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2001 Jan-Mar;43(1):38-43.
158. Azhir A, Frajzadegan Z, Adibi A, Hedayatpoor B, Fazel A, Divband A. An epidemiological study of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran *Saudi Med J*. 2006 Oct;27(10):1572-1577.
159. Chang P, Chen WJ, Tsai WY, Chiu YN. An epidemiological study of nocturnal enuresis in Taiwanese children. *BJU Int*. 2001 May;87(7):678-81.
160. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK, Lau J. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int*. 2006 May;97(5):1069-73.

161. Kajiwara M, Inoue K, Kato M, Usui A, Kurihara M and Usui T. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study. *Int J Urol*. 2006 Jan;13(1):36-41.

162. Natochin YV, Kuznetsova AA. Defect of osmoregulatory renal function in nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1999;202:40-3; discussion 43-4.