

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**BİR AİLENİN PRİMER ENÜREZİS NOKTÜRNALI
BİREYLERİNDEKİ GENETİK DEĞİŞİMLERİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM

MANİSA, 2020

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**BİR AİLENİN PRİMER ENÜREZİS NOKTÜRNALİ
BİREYLERİNDEKİ GENETİK DEĞİŞİMLERİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM

MANİSA, 2020

***Bu tez,
“Bir Ailenin Primer Enürezis Noktürnalı Bireylerindeki
Genetik Değişimlerin Araştırılması” başlığı ve 2019-043 proje
kodu ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiştir.***



ÖNSÖZ

Tıbbi Genetik uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, mesleki ve sosyal hayatımda örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM' a,

Bilgi ve tecrübeleri ile genetik bilimine bakış açımı değiştiren değerli hocalarım Prof. Dr. Serdar CEYLANER ve Doç.Dr. Gülay CEYLANER'e,

Bu tezin hazırlanmasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen başta Gökalp ÇELİK ve Fatma DERELİ olmak üzere tüm İntergen Genetik Tanı Merkezi ailesine,

Sorunlarıma sabırla çözüm arayan Sn. Ferda ALTAYTAŞ, Dr. Berna BİLGİN ŞAHİN, Dr. Habib ÖZDEMİR, Dr. M. Alp ÖZDEMİR ve Dr. Betül GÜNDÜZ ÖZDEMİR' e,

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma,
Zor zamanlarımda hep yanımda olan arkadaşım Dr. Gamze SUNAL YİĞİTOĞLU ve Nihan KORKMAZ' a,

Bu tezin oluşturulmasındaki katkılarından dolayı Sn. Kemal AKKUŞ ve ailesine,

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca bana karşı hep hoşgörölü ve sabırlı olan başta sevgili eşim Op. Dr. Ertaç GÜMÜŞ olmak üzere, bugünlere gelmemde emeği olan canım aileme, yürekten teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

Dr. Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ

Şubat,2020

İÇİNDEKİLER

I	GİRİŞ VE AMAÇ	1
II	GENEL BİLGİLER	3
II.1	ALT ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ	3
II.2	ALT ÜRİNER SİSTEMİN FİZYOLOJİK DESTEKLERİ	5
II.3	ALT ÜRİNER SİSTEMİN İNNERVASYONU	6
II.4	MİKSİYON MEKANİZMASI	9
II.4.1	İdrarın Depolanması	9
II.4.2	İşeme Refleksi ve Sistometri Fazları	10
II.4.3	İdrar Kontrolünün Gelişimsel Süreci	11
II.4.4	İdrar Oluşumunun Hormonal Kontrolü	13
II.5	ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI	14
II.5.1	İşeme ile İlgili Semptomlar	14
II.5.2	Depolama ile İlgili Semptomlar	15
II.6	ENÜREZİS NOKTÜRNA, TANIM VE TARİHÇE	17
II.6.1	Primer Non-Monosemptomatik Enürezis Noktürna (PNMEN)	18
II.6.2	Primer Monosemptomatik Enürezis Noktürna (PMEN)	19
II.6.3	Enürezis Noktürna Epidemiyolojisi	20
II.6.4	Enürezis Noktürna Etiyoloji ve Patofizyolojisi	21
II.6.4.1	Enürezis Oluşum Hipotezleri	21
II.6.4.2	İdrar Üretimi ve Noktürnal Poliüride “Vazopressin Teorisi”	23

II.6.4.3	Renal Sirkadiyen Ritm	24
II.6.4.4	Kan Basıncı	25
II.6.4.5	Otonomik Disfonksiyon	26
II.6.4.6	Hiperkalsiüri	27
II.6.4.7	Overaktif Mesane ve Azalmış Mesane Kapasitesi	28
II.6.4.8	Uyku Bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apnesi	30
II.6.4.9	Matürasyon Defektleri	34
II.6.4.10	Prostaglandinler	34
II.6.4.11	Genetik Predispozisyon	35
II.6.4.12	Obezite	39
II.6.4.13	Diyet	40
II.6.4.14	Psikolojik Faktörler	40
II.6.4.15	Sosyoekonomik ve Kültürel Düzey	41
II.6.4.16	Diğer faktörler	42
II.6.5	Klinik Tanı	42
II.6.5.1	Anamnez	42
II.6.5.2	Fizik muayene	44
II.6.5.3	Laboratuvar	44
II.6.5.4	Görüntüleme	45
II.6.6	Tedavi	47
II.6.6.1	Eğitim ve Tavsiyeler	47
II.6.6.2	Motivasyon Tedavisi	48
II.6.6.3	Alarm Tedavisi	49
II.6.6.4	Farmakolojik Tedavi	50

II.6.6.5	Kombine Tedavi	53
II.6.6.6	Diğer Tedaviler	53
III	GEREÇ VE YÖNTEM	55
III.1	ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ	56
III.2	VARYANT ANALİZİ VE SINIFLANDIRMA	57
IV	BULGULAR	59
IV.1	KALITIM PATERNİ VE PEDİGRİ YORUMU	59
IV.2	KLİNİK BULGULAR VE TANI	61
IV.3	LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME SONUÇLARI	66
IV.4	TÜM EKZOM SEKANSLAMA SONUÇLARI	68
IV.4.1	Enürezis Noktürna Lokus Lokalizasyonlarındaki Varyantlar	69
IV.4.2	İdrar Üretimi ve Enürezis Noktürna ile İlişkili Varyantlar	71
IV.4.3	Kan Basıncı Regülasyonu ile İlişkili Varyantlar	72
IV.4.4	Otonomik Disfonksiyon ile İlişkili Varyantlar	72
IV.4.5	Hiperkalsiüri ile İlişkili Varyantlar	73
IV.4.6	Aşırı Aktif (Overactive) Mesane ve Azalmış Mesane Kapasitesi ile İlişkili Varyantlar	74
IV.4.7	Uyku Bozuklukları ve Uyku Apnesi ile İlişkili Varyantlar	75
IV.4.8	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite ve Obezite ile İlişkili Varyantlar	76
IV.4.9	Nadir Varyantlar ve Grup 2 Çalışması	77
V	TARTIŞMA	81
VI	SONUÇ VE ÖNERİLER	87
VII	ÖZET	90

VIII	SUMMARY	92
IX	KAYNAKLAR	94
X	EKLER	118
X.1	AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	118
X.2	ENUREZİS DEGERLENDİRME SORULARI	121
X.3	ETİK KURUL ONAYI	123
X.4	FAKÜLTE YÖNETİM KURULU KARARI	124



TABLolar

Tablo II.6-1 PMEN ve Sekonder Enürezis Noktürna Oluşumundaki Organik Nedenler	18
Tablo IV.2-1 Grup 2 Bireylerinin Anamnez Bulguları	64
Tablo IV.2-2 Grup 2 Bireylerinin Anamnez Bulguları	65
Tablo IV.4-1 Ekzom Sekanslama Verilerinin Derinlik (Coverage) Bilgileri	68
Tablo IV.4-2 Enürezis noktürna ile İlişkili Kromozomal Bölgelerdeki Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması	69
Tablo IV.4-3 NOS1 ve NOS3 genlerinde saptanan değişimler	70
Tablo IV.4-4. İdrar Üretim Artışı ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması	71
Tablo IV.4-5 Kan Basıncı Regülasyonu ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması	72
Tablo IV.4-6 Otonomik Disfonksiyon ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması	73
Tablo IV.4-7 Hiperkalsiüri ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması	74
Tablo IV.4-8 Azalmış Mesane Kapasitesi ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması	75
Tablo IV.4-9 Uyku bozuklukları ile ilişkili ortak varyantların ACMG sınıflandırması	75

Tablo IV.4-10 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Obezite ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması	76
Tablo IV.4-11 Düşük Frekanslı Ortak Heterozigot Varyantlar	77
Tablo IV.4-12 Grup 2 Bireylerinin Araştırma Sonuçları	80



ŞEKİLLER

Şekil II-2 Normal Bir Üroflowmetrideki İşeme Eğrisinden Elde Edilen Veriler .46	46
Şekil II-3 Yaygın Üroflowmetri Akım Paternleri.....46	46
Şekil IV-1 Enürezis Noktürnalı Ailenin Pedigrisi60	60



KISALTMALAR

IUS: İnternal (İç) Üretral Sfinkter

EUS: Eksternal (Dış) Üretral Sfinkter

SP: P Maddesi

CGRP: Kalsitonin Geni İlişkili Peptid

PMC: Pontin İşeme Merkezi

PAG: Periakuaduktal Gri Cevher

ADH: Antidiüretik Hormon, Vazopressin

cAMP: siklik AMP

PKA: Protein Kinaz A

ICCS: Uluslararası Çocuk İnkontinans Derneği

PNMEN: Primer Non-Monosemptomatik Enürezis Noktürna

PMEN: Primer Monosemptomatik Enürezis Noktürna

PNE: Primer Enürezis Noktürna

EN: Enürezis Noktürna

EEG: Elektroensefalografi

DDAVP: Desmopressin

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

ANP: Atrial Natriüretik Peptid

ABPM: Ambulatuvar Kan Basıncı İzleme

EBC: Beklenen Mesane Hacmi

MVV: Maksimum Boşaltılan Hacim

ARAS: Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem

LH: Lateral Hipotalamus

TMN: Tuberomamiller Nükleus

VTA: Ventral Tegmental Alan

PPT: Pedikülopontin Tegmentum

PLMS: Uykuda Periyodik Ekstremitte Hareketi

OSAS: Obstruktik Uyku Apne Sendromu

PGE2: Prostaglandin E2

NSAİD: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç

GNAZ: G Protein Alpha Z Peptid

BDNF: Beyinden Türetilen Nörotrofik Faktör

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

ICD-10: Uluslararası Hastalık Sınıflaması

DSM-V: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5

ACMG: American College of Medical Genetics

VUS: Variant of Uncertain Significance

MAF: Minimum Allel Frekansı

IGV: Integrative Genomic Viewer

DMSA: Renal Kortikal Sintigrafi

UA: Üst-Alt

PK: Pelvis Kalınlığı

AP: Anterior-Posterior (Ön-Arka)

NO: Nitrik Oksit

I GİRİŞ VE AMAÇ

Enürezis noktürna terimi idrar kontinansının kazanılması gereken yaşta, bireyin uyku esnasında idrar kaçırma şikayetinin olması anlamına gelmektedir(1)

Enürezis noktürna, iki alt gruba ayrılmaktadır. Primer enürezis noktürna, altta yatan alt üriner sistem patolojisi olmaksızın, mesane kontrolünün gelişmiş olması beklenen 5 yaş ve üzerinde, gece kuru kalma dönemi olmadan uykuda idrar kaçırma durumunun devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (2). Sekonder enürezis noktürna ise, 6 aylık kuru kalma dönemi olduktan sonra gece yatak ıslatma probleminin olmasıdır (3).

Enürezis, sık görülen çocukluk çağı bozukluklarından biridir (4). Çalışmalar primer monosemptomatik enürezis noktürnanın dünya genelindeki prevalansının %3.1-24.4 arasında geniş bir aralıkta olduğunu göstermektedir (5)(6)(7). Enürezis sıklığı Türkiye'de % 10,5-17,5 olarak tespit edilmiştir (8)(9)(10). Enürezis, %2-3 oranında ise erişkin yaşta devam etmektedir (11).

Enürezis noktürna etiyolojisinde düşük mesane kapasitesi, idrar üretiminde artış, uyku bozuklukları, genetik predispozisyon, hormonal ve çevresel etmenler gibi bir çok faktör rol oynamaktadır (12), fakat bir çok enürezis noktürna hastasının etiyolojileri henüz aydınlatılamamıştır (13).

Birkaç çalışmada enürezis noktürna etiyolojisinde genetik faktörler incelenmiş, kromozom 8q, 12q13-21, 13q13-q14.3 , 22q11, 4p16.1 bölgeleri ile bağlantılar gösterilmiş fakat primer enürezis noktürna için ortak bir ana gen henüz bulunamamıştır (14)(15)(16)(17)(18). Enürezis noktürna üzerindeki genetik etkiler heterojen ve karmaşık olup gece enürezisinde genotip ve fenotip arasında açık bir ilişki bulunamamıştır (19).

Bu nedenle, enürezis noktürna etiolojisinde rol oynayan genetik faktörlerin tanımlanması ve bu genlerin gen ürünleri ile etkileşimlerinin açıklığa kavuşturulması enürezis noktüna ve benzeri hastalıkların biyolojik yollarının aydınlatılması ve bu hastalıkların tedavisine yönelik yeni fikirlerin oluşturulması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu araştırma bir ailenin primer enürezis noktürnalı ve primer enürezis noktürna geçmişi olan bireylerindeki genetik değişimlerin tüm ekzom sekanslama yöntemi kullanılarak incelenmesini amaçlayan prospektif bir çalışmadır.



II GENEL BİLGİLER

II.1 Alt Üriner Sistem Anatomisi

Alt üriner sistem, üreterlerin bitiminden itibaren mesane, iç üretral sfinkter, üretra, dış üretral sfinkter, pelvik taban kasları ve destek dokudan oluşmaktadır. Alt üriner sistemin başlıca fonksiyonu böbrekler tarafından üretilen ve üreterler yoluyla iletilen idrarın toplanması, bir müddet depolanması ve dışarı atılmasıdır (20).

İdrar depolanmanın birincil organı olan idrar kesesi(mesane), elastikiyet için doğuştan gelen bir kapasiteye (yani normal şeklini sürdürme yeteneğine) sahip, düz kas lifleri, kan damarları ve bağ dokusundan oluşan içi boş, viskoz bir organdır (21). Mesane hacmi erişkin bir bireyde 220-500 ml arasında değişmekte iken, bu hacim çocuklarda yaşa göre değişmektedir (22).

Embriyolojik dönemde mesane, 5. haftada ürogenital sinüsün vezikal parçasından gelişmektedir. Mesanenin trigonal kısmı ise mezonefrik duktustan gelişmektedir. Mesane epiteli ise ürogenital sinüsün endoderminden, diğer kısımları ise splanknik mezansimden gelişir. Ürogenital sinüsün vezikal parçası kranialde allantoisle devam eder ve bu yapı embriyonik dönemde urakusu oluşturur, doğumdan sonra ise median umbilikal ligamente dönüşür. Ürogenital sinüsün orta pelvik parçası erkeklerde prostatik üretrayı, dişilerde üretranın tamamını oluşturur; kaudaldeki fallik parçası ise erkeklerde ejakülatuar duktusları oluştururken dişilerde dejenarasyona uğrar(23). Nöronal doku, doğumdan önce mesane dokularında büyür. Aksonlar, gebelik oluşumundan 13 hafta sonra fetal mesaneye girer(24). GUDMAP veritabanında (www.gudmap.org) embriyonik farelerde, aksonların ilk önce 14-15. embriyonik günde detrusorun ve 18. embriyonik günde ürotheliumun dış bölgesine kadar ulaştığı gösterilmektedir (25). Bu zamanda, aksonlar yetişkinlerde parasempatik, sempatik ve duyuşal

aksonları gösterecek olan immünohistokimyasal belirteçlerle ayırt edilebilirler(26).

Dişilerde üretra epiteli ürogenital sinüs endoderminden köken alırken, bağ dokusu ve düz kas yapıları komşu splanknik mezoderminden köken alır. Erkeklerde üretranın distal parçasının epiteli ektoderminden, geri kalan epiteli ise ürogenital sinüsün fallik parçasının endoderminden köken alır (27).

Yetişkinlerde, boş mesane tamamen ekstrapéritoneal pelvik bir organdır ve pelvis içindeki düzleştirilmiş bir tetrahedron (üç taraflı piramit) şeklinde simfisis pubisinin arkasında bulunur. Mesanenin pozisyonu içerdiği idrar hacmine bağlı olarak değişir, böylelikle tam dolu mesane karın içinden palpe edilebilir. Küçük boyutlu pelvis nedeniyle infantil dönemde mesane çoğunlukla karın bölgesinde bulunur, ancak büyüme ile pelvis de büyür ve mesane tamamen pelvis içine yerleşir (28).

Tetrahedron şeklindeki mesanede bir tepe, bir taban (fundus) ve bir üst ve 2 alt-yan taraf bulunmaktadır. Erkeklerde mesanenin üçgen tabanı rektum ile komşu iken kadınlarda mesanenin tabanı vajinanın ön duvarı ve üst serviks ile komşudur (20)(29).

İdrar esas olarak mesane gövdesinde toplanıp depolanmaktadır. Mesane boynu mesanenin en alt kısmında bulunur. Erkeklerde mesane boynu prostat beziyle doğrudan devam etmekteyken kadınlarda mesane boynu ve üretra ön vajinal duvarın bağ dokusunda yer almaktadır (30)

Histolojik olarak mesane, 4 doku katmanına sahiptir. En dıştaki katman peritondan kaynaklanan bir başlangıç bağ dokusu olan serozadır. Bir sonraki katman, endodermal kaynaklı bir düz kas katmanı olan detrusor kasıdır (31). İç üretral orifisin yakınında, bu düz kas lifleri üç kat halinde daha organize bir hal almaktadır: iç katman longitudinal yerleşimli, orta katman sirküler yerleşimli, dış katman ise yine longitudinal yerleşimlidir. Bu organize kas lifleri proksimal mesane boynu sfinkterini oluşturur. Erkeklerde detrusor kası kadınlardan daha kalındır, çünkü üretranın uzunluğunun üstesinden gelmek için daha fazla basınca ihtiyaç vardır (28).

Üçüncü katman, submukoza olarak adlandırılır ve dış kas ve iç mukoza katmanlarını birleştiren gevşek areolar bağ dokusundan oluşur. En içteki

dördüncü katman, mukoza tabakasıdır ve genellikle ürotelyum olarak adlandırılır. Ürotelyumun, hem fiziksel hem de kimyasal uyarıcıların bir sinyal ve duyuşsal dönüştürücü fonksiyonuna sahip, çeşitli moleküllerin geçişlerine ve enfeksiyonlara bir bariyer görevi gördüğü kabul edilmektedir (29).

II.2 Alt Üriner Sistemin Fizyolojik Destekleri

Üretra, kas katmanları ve idrarın vücuttan çıkarılması görevini yapan, idrar kesesini dış genital bölgeye bağlayan mukozal zardan oluşan küçük bir tüptür. Üretranın iç astarı (mukozal ürotelyum), uzunlamasına katmanlar halinde yayılır ve idrara önemli ölçüde dağıtılabirlik sağlar (20)(28).

İç üretral sfinkter (IUS), hem erkeklerde hem kadınlarda orta sirküler düz kaslardan oluşmaktadır ve mesanenin detrusor kasının bir devamıdır. IUS, mesanenin alt ucunda ve üretranın proksimal ucunda bulunur. Dış üretral sfinkter (EUS), pelvik diyaframın ürogenital deliğinde yer alır, iskelet kasından oluşur ve somatik innervasyonu olması nedeniyle istemli kontinans sağlamaktadır. Üretral basınç veya tonus, büyük ölçüde nöral kontrol altında olan iç ve dış sfinkterlerin kas tonusu ve üretral lümenin destekleyici kuvvetleri ile korunur (32)(29).

Trigon, mesanenin iç arka yüzeyinde sınırları iki üreter deliği ve iç üretral delik ile işaretlenen üçgen bir bölgedir. Bu bölgede, üreterlerin intramural kısımları mesane duvarı boyunca eğik bir seyir izler, bu da mesane kasılması sırasında bükülmelerine ve sonuçta idrarın üreterlere geri dönmesini önlemeye yaramaktadır (21).

İki üreter deliği, endoskopi sırasında üreter deliklerinin bulunmasında önemli bir yer olan, inter-üreterik bar olarak adlandırılan yükseltilmiş bir kas lifi kısmı ile bağlıdır. Delikler arasındaki mesafe genellikle yaklaşık 2.5 cm'dir, mesane dolu olduğunda 5 cm'ye kadar uzanır. Trigon histolojik ve embriyolojik olarak mesanenin geri kalanından farklıdır ve zengin bir nöronal doku pleksusu içerir; aynı zamanda mesanenin en az hareketli kısmıdır ve altta bulunan kaslara sıkıca yapışmıştır. Normalde horizontal olarak bulunan

trigon, miksiyon esnasında konik bir biçim alarak miksiyon işlevine destek olmaktadır (28).

II.3 Alt Üriner Sistemin İnnervasyonu

İdrarın depolanması ve aralıklı, isteğe bağlı olarak elimine edilmesi, idrar kesesinden oluşan rezervuarı oluşturan hem düz hem de çizgili kasların hem de idrar kesesi boynu, idrar kesesi, pelvik diyafram ve üretral sfinkterlerin koordine bir şekilde çalışmasına bağlıdır. Mesane, mesane boynu ve internal üretral sfinkterin sempatik innervasyonu, omuriliğin lateral boynuzundaki torakolomber segment olan T10-L2'den kaynaklanan nervus hipogastrikus yoluylaadır. Postganglionik primer nörotransmitterleri noradrenalin, preganglionik nörotransmitterleri asetilkolindir (33).

Mesanenin ve internal üretral sfinkterin sempatik innervasyonunun amacı, noradrenalin salgısı ile beta adrenerjik inhibitör reseptörleri (β 3-AR) uyararak detrusor düz kasını gevşetip, alfa adrenerjik eksitator reseptörleri (α 1-AR) uyararak internal üretral sfinkterin ve mesane boynunun kasılması ile idrar depolanmasını sağlamaktır. Bu lifler üretral düz kasın ve mesane boynunun kontraksiyonunu kontrol ederken, mesanenin kasılmasını sağlayan parasempatik uyarıyı da bloke ederler (34)(35).

Alt üriner sistemin parasempatik innervasyonu, omuriliğin lateral boynuzunda, S2-4'ün sakral bölümlerinden nervus pelvicus yoluylaadır. Parasempatik preganglionik lifler pelvik pleksusun ganglionlarında veya mesane duvarı ve tabanının adventisyel tabakası içinde sinaps yaparlar (pleksus vesicalis). Postgangliyonik nöronlar detrusor kası ve üretra düz kasını innerve eder (34). Hem preganglionik hem de postganglionik parasempatik liflerdeki nörotransmitter asetilkolindir (ACh-kolinerjik nörotransmitter); pelvik sinir, mesane düz kasındaki muskarinik reseptörlere etki ederek detrusor kası kasılması ve idrarın atılmasıyla sonuçlanan miksiyon için ana uyarıcıdır (36).

Dış üretral sfinkterin istemli kontrolü, somatik bir sinir olan pudental sinir yoluyla sağlanmaktadır. Pudental sinir, S2-S4'ün sakral omurilik bölümlerinin somatik motor çekirdeği olan Onuf'un çekirdeğinden köken almaktadır (37). Pudental sinir terminalleri, çizgili dış üretral sfinkter kası (EUS) ve pelvik taban kaslarının nöromüsküler kavşağında asetilkolini serbest bırakarak buradaki nikotik reseptörleri uyarır ve bu kasların kasılması idrar depolanmasının sürdürülmesine yardımcı olur (35). EUS ayrıca adrenerjik stimülasyon alır ve bu nedenle otonomik ve somatik uyarı alan tek kas kompleksi olma özelliği taşımaktadır (38). Mesane ve üretranın sensöryel innervasyonunun çoğu spinal kordun torakolomber bölgesinden çıkan pelvik sinir içerisinde taşınır (30).

Alt idrar yolundan gelen afferent sinyaller, merkezi sinir sistemine gerginlik, basınç, toksinler, kimyasal maddeler ve ağrı gibi çeşitli durumlar hakkında bilgi verir. Mesanede ve mesane çıkışında, mekanoreseptörler, kemoreseptörler ve nosiseptörler dahil olmak üzere çeşitli tiplerde reseptörler bulunur(39). Pelvik, hipogastrik ve pudental sinirler boyunca ilerleyen afferent sinirler alt üriner sistemden duyuşsal bilgi taşırlar. Pelvik ve pudental afferent sinirlerin somaları, dorsal kök ganglionlarında S2-S4 sakral segmentlerinde bulunur; hipogastrik sinirin somaları, torakolomber segmentlerde T10-L2'de dorsal kök ganglionlarında bulunur. Omuriliğe girdikten sonra, pelvik ve pudental sinirlerin primer afferent lifleri Lissauer'ın kanalında rostrokaudal olarak hareket eder ve duyuşsal bilgi buradan omurilikteki ikinci dereceli nöronlara iletilir (34).

Pelvik sinirde 2 tip afferent sinir grubu vardır. Normal işemenin primer aferent lifi olan A δ lifleri miyelinli aksonlardır ve dolum sırasında mesane gerilimi ve basıncı gibi düşük eşikli sinyalleri iletir (37)(40).

Miyelinsiz olan C-lifleri, mekanik stimülasyon için yüksek bir eşiğe sahiptirler, fakat daha çok kimyasal iritanlar, soğuk ve mesanenin aşırı derecede gerginliği gibi durumlara yanıt veren nosiseptörler olarak işlev görürler ve miksiyon ile daha az ilgilenirler (41). İnflamasyon ve supraspinal kord hasarı gibi patolojik durumlarda bu sessiz C lifleri aktive olur ve patolojik işeme reflekslerini ortaya çıkarırlar (42). İmmünohistokimyasal çalışmalar, mesane

afferent nöronlarında, P maddesi (SP), kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), intestinal polipeptid ve enkefalin dahil olmak üzere çeşitli nöropeptidleri tanımlamıştır. Hem SP hem de CGRP, C lif afferent nöronları arasında yaygın olarak bulunur (42)(40).

Depolama tek başına omurilikle gerçekleştirilebilse de, işeme için daha yüksek merkezlerin kontrolü gerekmektedir. Spesifik olarak, Pontin İşeme Merkezi'nin (PMC- pontine micturition center veya Barington nükleusu), işemeyi başlatan ve koordine eden anahtar görevi gördüğü gösterilmiştir (43). PMC, detrüör ve üretral sfinkter kaslarını kontrol ederek normal miksiyon refleksini kontrol eder ve bazal ganglionlar, periakuaduktal gri madde (PAG), talamus ve hipotalamus tarafından da uyarılar alır (44). PAG, mesane doluluğu ile ilgili sürekli bilgi alır ve bu sinyaller bir eşik seviyesine ulaştığında, refleks işemenin başlaması için PMC'ye iletilir (35). Bununla birlikte, normal durumda, verilerin prefrontal korteksten PAG'a girişi, işeme refleksinin sosyal olarak kabul edilebilir olana kadar inhibe edilmesini sağlar (35)(29). PAG'ın duyu, viseral duyu ve otonom uyarılmaya bağlı olarak, limbik yapılar ve sinir merkezleri dahil olmak üzere çok sayıda kaynaktan girdi aldığı belirtilmelidir (45). Periakuaduktal gri maddeden gelen aferent sinyaller talamustan insulaya ulaşır ve bu uyarılar uyanıklıkta hissiyatı sağlar. Korteks, anterior singulat girustan miksiyon reflekslerini algılayarak kontrolü sağlarken, prefrontal korteks ile de istemli miksiyonu kontrol eder (46).

Mesannenin ana vasküler kaynağını, a. iliaka internanın 3 dalı, a. vesicalis superior, a. vesicalis media ve a. vesicalis inferior oluşturur. Ayrıca kadınlarda a. obturatoria, a. glutealis inferior, a. uterina ve a. vajinalis'ten küçük dallar da bulunur. Erkeklerde, prostat, ürogenital diyafram ve korpus spongiosum boyunca üretrayı besleyen komşu damarlardan birkaç dal katkı sağlamaktadır. Ancak, penil üretranın ana kaynağı, a. pudenda interna'dır. Kadınlarda, üretranın ana kaynağı a. vesicalis inferior, a. vajinalis ve a. pudenda internanın dallarıdır (20). Alt üriner sistem venöz drenajı v. iliaka interna'ya, lenfatik drenajı ise nodi iliaci interni ve nodi iliaci externi'ye olmaktadır (28).

II.4 Miksiyon Mekanizması

II.4.1 İdrarın Depolanması

İdrar böbrek toplayıcı kanallarına iletildiğinde kaliksler içerisindeki pacemaker aktivite ile pelvis ve üreterlere idrarın iletilmesini sağlayan peristaltik hareket başlar. Üreterlerdeki bu peristaltik hareketler sempatik uyarı ile azalmakta iken parasempatik uyarı ile artmaktadır. Üreterler mesane duvarı içerisinde oblik seyir izledikten sonra trigondan mesaneye girerler. Mesanedeki basıncın artmasıyla detrüsör tonusu idrarın üreterlere geri kaçışını önleyici üreter kompresyonu yapar (47).

Miksiyon siklusunun depolama fazında miyelinli A δ aferent lifleri aktive olur ve bu da hipogastrik sinir aracılığı ile sempatik efferent aktivasyon ile mesane tabanı ile proksimal üretradaki düz kaslarda α adrenerjik reseptörler ile kasılmaya; mesanedeki β adrenerjik reseptörler ile de detrüsörde gevşemeye neden olur. Pudental sinirin somatik efferent aktivitesi eksternal üretral sfinkter tonusunu artırır. Bu yanıtlar omuriliğin lumbosakral bölgesinde kontrol edilir ve koruyucu refleks olarak adlandırılır (48).

İşeme sırasında çizgili kastan oluşan sfinkter, düşük basınçlı mesane boşalmasına izin vermek için gevşer. İşeme refleksi ancak beyindeki merkezler tarafından inhibe edilebilir. Beyin sapındaki kuvvetli inhibitör ya da kolaylaştırıcı ajanlar ponsta (PMC) yer alır. Serebral kortekste yer alan birçok merkez daha çok inhibitör etkiye sahiptir. İşeme refleksi temelde idrar çıkarılmasına neden olursa da işemenin son kontrolü üst merkezler tarafından yapılır. İşeme refleksi gelişse bile üst merkezler bu refleksi inhibe eder ve mesane boyunu dış sfinkteri, uygun zaman gelinceye kadar sürekli tonik kasılma halinde kalır. İdrar çıkarma istendiği zaman üst merkezler; sakral işeme merkezleri üzerinden işeme refleksinin başlamasına yardımcı olur ve dış sfinkteri inhibe ederek, idrarın çıkarılmasını sağlarlar (47).

II.4.2 İşeme Refleksi ve Sistometri Fazları

Faz 1: Mesane tamamen boş olduğunda basınç 0 cmH₂O'dur. İdrar dolumu başladıktan sonra 5-10 cmH₂O'ya kadar olan detrüör basınç artışı fazıdır.

Faz 2: Mesane dolumu devam ederken, yaşa orantılı mesane kapasitesine göre belli bir hacme kadar basınç sabit kalır. Bu durum mesane viskoelastisitesinin izin verebildiği ölçüde devam eder.

Faz 3: Mesane hacmi eşik değerin üzerine çıktığında detrüör basıncı yükselir.

Faz 4: İdrar eliminasyonunun istemli olarak yapıldığı işeme fazıdır. Dış üretral sfinkter gevşer ve detrüör kontrakte olur(47).

İdrarın posterior üretraya dolmasıyla aktive olan gerilme reseptörleri detrüörde dalgalanmalar halinde kasılmalar meydana getirir. Bunlara işeme dalgaları adı verilir ve bunlar işeme refleksinin başlatıcısıdır. Mesane çok dolu değilse bu kasılma kısa sürede ortadan kalkar ve detrüör spontan tonusa geri döner. Dolum arttıkça detrüör kasılmaları daha sık meydana gelir. Miksiyonun istemli kontrolünü yapan pudental sinir ve dış üretral sfinkter yardımı ile uygun miksiyon koşulları sağlanana kadar bu kasılmalar ertelenir. Bu durum en güçlü kasılmalar ortaya çıkıp refleks yoruluncaya kadar bir siklus halinde devam eder. Bu siklus durduğu anda miksiyon meydana gelir (48)(47).

Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100-200 ml, tam doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen "urgency" ise 400-500 ml'de hissedilir (49).

İşeme refleksi başta medulla spinalis tarafından kontrol edilen otonom bir refleks olmakla birlikte matürasyonla birlikte pons ve kortikal merkezlerce de kontrol edilir. Uygun ortam koşulları sağlandığında yüksek beyin merkezlerinin dış üretral sfinkter üzerindeki etkisi sonlandırılır. Posterior üretra üzerindeki reseptörlere gelen uyarı arttıkça işeme refleksinin gücü

artar ve dış üretral sfinkterin inhibisyonuna neden olan yeni bir refleks ortaya çıkar. Bu refleks, dış üretral sfinktere kasılmak üzere gönderilen uyarıdan daha güçlü hale gelince işeme gerçekleşir (47).

II.4.3 İdrar Kontrolünün Gelişimsel Süreci

Evre 1: Fetal ve yenidoğan döneminde idrar, mesane dolumunun tamamlandığı bilgisi alındığında detrüsörün refleks olarak kasılması ve dış üretral sfinkterin gevşemesi ile sonuçlanan yetişkin dönemde inhibe olan refleksler ile atılır. Bu atılım 20 kez/gün gibi sık aralıklarla ve kontrolsüz bir şekilde gerçekleşir. Bu refleksler serebral korteksten bağımsız T10-L2'den köken alan sempatik ve S2-S4'den köken alan parasempatik liflerin oluşturduğu otonom sinir sisteminden kontrol edilir.

Yenidoğanda miksiyon tamamen refleks bir olaydır ve nispeten basit bir spinal refleksle düzenlenir. Mesane adalesi idrarla gerildiği zaman detrusor duvarındaki gerilme reseptörlerinden doğan uyarı, otomatik afferent sinir lifleriyle medulla spinalise iletilir. Buradan doğup mesaneye gelen otonomik efferent uyarı ise detrusor adalesinde kontraksiyona neden olur. Bu spinal refleks mekanizması periüretral çizgili kaslardan oluşan sfinkterin eş zamanlı gevşemesi ile koordine ve sağlam bir beyin sapının varlığında gerçekleşir. Yenidoğan döneminde sistometri çalışmaları beklenmedik bir şekilde, uykudaki bebeklerin işeme öncesinde uyandıklarını bulmuştur. Polisomnografik kayıtlardan elde edilen sonuçlar, uykudaki yenidoğanlarda mesane distansiyonuna cevaben kortikal uyarılma olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler, bebeklerin basit bir spinal refleksle otomatik olarak boşalan mesanelere sahip olduğunu kanıtlamaktadır (50).

Evre 2: Santral sinir sisteminin inhibitör etkilerinin görülmeye başlaması ile reflekslerin etkisinin azaldığı 6.-12. aylar arasındaki dönemdir. Bu dönemde işeme sıklığı azalırken her işemede atılan idrar volümü artar. İnfantlarda işeme bir spinal kord refleksi olarak spontan oluşur. Yeterli mesane distansiyonu, refleks arkının afferent kolunu stimule ettiğinde

detrusor kontraksiyonu oluşur. Hatta bu yaşlarda periüretal çizgili kaslar tamamıyla işeme refleksine katılır, mesane dolduğu zaman inkontinansı önlemek için, üriner sfinkter progresif olarak kasılır.

Evre 3: Mesane dolumunun hissedilmeye başlandığı ve işemenin seyrekleştiği 1-2. yaşlar arası dönemdir. Reflektif mesane kasılmaları santral sinir sisteminin inhibisyonu ile belirgin olarak baskılanır.

Evre 4: Mesane dolumunun tam hissedildiği, üriner kontinansın kazanıldığı 3-5 yaş arası dönemdir. Mesane dolumu esnasında bilinç dışı dış üretral sfinkter kasılması ile istemli işeme herhangi bir fazda yapılabilir. Erişkin tipi işeme paterninin kazanılması ortalama dördüncü yaş civarındadır(51)(52)(53)(34).

Mesane kapasitesi 2 yaşa kadar 10ml/kg iken, 2 üzerinde $(yaş+2) \times 30$ mililitre formülü ile hesaplanır. Günlük ortalama işeme sıklığı; 6. aya kadar 20 kez/gün, 6-12 ay arası 16 kez/gün, 1-2 yaş arası 12 kez/gün, 2-4 yaş arası 8-9 kez/gün ve 5 yaş üzerinde 4-6 kez/gündür (54).

Normal detrusor işlevi, provokasyona rağmen, basınçta çok az veya hiç değişiklik olmadan ve istemsiz faz kontraksiyonları olmadan mesanenin dolmasına izin verir. Bu nedenle, bebeklerde ve çocuklarda, boşaltma işleminden önce gözlenen herhangi bir detrusor aktivitesi patolojik olarak kabul edilir. Sağlıklı bebeklerde ve küçük çocuklarda yapılan çalışmalar, mesaneyi her seferinde tamamen boşaltmadıklarını, ancak 4 saatlik bir gözlem süresi boyunca en az bir kez idrar yaptıklarını göstermiştir. Bununla birlikte, daha büyük çocukların mesaneyi tamamen boşalttığı tahmin edilmelidir. Rezidü idrar, boşalmadan hemen sonra mesanede bırakılan idrar miktarıdır ve 20 ml veya daha fazlası patolojiktir (2).

Çocuklarda istemli idrar kontrolünün gelişebilmesi için öncelikle mesane kapasitesinin artması gerekmektedir. 12 yaşa kadar yıllık mesane genişleme kapasitesi yaklaşık 1 ons'tur. Dış üretral sfinkterin istemli kontrolü ise 3 yaş civarında tamamlanmaktadır. Detrüsör kasılmasının kontrolü ile sonlanan süreç, yaklaşık olarak 4 yaşında tamamlanmaktadır (35).

Çocukların çoğunda idrar kontrolünün gelişimsel sürecinde gündüz idrar kontrolünün gece idrar kontrolünden önce geliştiği görülmektedir. Uyku

esnasındaki işeme sıklığı yenidoğan ve infantlarda gündüzki işeme sıklığından daha az olarak tespit edilmiştir. Gelişimsel sürece tuvalet eğitimi 2, 2.5 ve 3 yaşları arasında tamamlayan çocukların oranı sırasıyla % 25, % 85 ve % 98'dir (51).

Dışkılama kontrolü ile beraber ele alındığında çocukların çoğunda önce gece dışkılama kontrolünün, ikinci olarak gündüz dışkılama kontrolünün, üçüncü olarak gündüz işeme kontrolünün ve son olarak gece veya uykuda işeme kontrolünün geliştiği görülmektedir (55).

Çalışmalar birinci yıl boyunca uyku sırasında işemenin azaldığını, ikinci yıl boyunca uyku sırasında işemenin ortadan kalkarak kesintiye uğramış işemenin azaldığını göstermektedir. Üçüncü yıl boyunca mesane kapasitesi belirgin bir şekilde arttığını, işeme sıklığının belirgin bir şekilde azaldığını ve kesintili işemenin ortadan kalktığını göstermektedir (56). Uykuda idrar kontrolü çocuktan çocuğa değişebilen bir faktör olmakla birlikte, hızlandırılması mümkün olmayan ancak ailenin olumsuz tutumları ile geciktirilebilen bir durumdur (57).

II.4.4 İdrar Oluşumunun Hormonal Kontrolü

ADH (Antidiüretik Hormon/ Vazopressin), hipotalamusun supraoptik çekirdeğinden, daha küçük miktarlarda da paraventriküler çekirdeklerdeki nöronlar tarafından üretilir. Bu nöronlar kan ozmolaritesine kesin olarak cevap veren ve 2 mOsm/L'ye kadar küçük değişikliklere cevap veren osmoreseptörleri eksprese ederler. Vücudun ozmotik dengesinin, kan basıncının düzenlenmesi ve uygun böbrek fonksiyonunun kontrolünde önemli rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. ADH öncelikle böbreğin suyu tekrar emebilme yeteneğini etkiler; ADH, su emilimini arttırmak için distal tübül ve toplama kanallarındaki su taşıma proteinlerinin ekspresyonunu indükler (58). ADH'nın damar düz kasında kasılmayı sağlayan V1 ve distal tübül ve toplayıcı kanallarda V2 olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. ADH, etkilerini distal tübülün sonu ve toplayıcı kanallar içindeki ilk hücrelere

bağlanarak yapar. ADH, bu hücrelerdeki G bağlı olan V reseptörüne bağlanır. Bu ligasyon olayı, ikinci haberci siklik AMP'de (cAMP) artışa neden olan adenilat siklazın G aktivasyonuna yol açar. cAMP, hücre içi bir fosforilasyon kademesini başlatan bir fosforilasyon enzimi olan protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. Sonuçta, hareketlerini ve apikal zara sokulmasını teşvik eden hücre içi aquaporin-2 (AQP2) depolama vezikülleri fosforile edilir. AQP2, suyun tuz (NaCl) ve üre tarafından oluşturulan ozmotik gradyan ile hücreye pasif olarak hareketini sağlayan ve böylece böbreğe suyun emilimini teşvik eden bir su kanalıdır. Bu yolla konsantre veya hiperosmotik idrar yaratılır ve vücudun hemorajik veya ödem hallerinde görüldüğü gibi dehidratasyon veya etkili kan hacmini kaybettiği zamanlarda suyun korumasını sağlar (59).

2012 yılında Fatouh ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kalıtsal olabilen primer enürezis noktürnanın ADH sirkadiyen sekresyon ritmindeki rahatsızlıkla kısmen ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Vakaların çoğunda ters ADH sirkadiyen ritmi saptanmış, sabah ve akşam ADH düzeyleri, ters ritmi olan hastalar ile normal ritmi olan hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark ortaya koymuştur. Pozitif ailesel enürezis öyküsü ve kalıtım şekli ADH sekresyon ritmini etkilememiştir. Ters ADH ritmi olan üç vakada ikisi kromozom 22'yi içeren kromozom anomalisi saptanmıştır. Primer enürezis noktürnanın kısmen kromozom 22 ile bağlantılı olabilecek ADH sekresyonunun normal sirkadiyen ritim düzeninin tersine çevrilmesine atfedilebileceği sonucuna varılmıştır (60).

II.5 Alt Üriner Sistem Semptomları

II.5.1 İşeme ile İlgili Semptomlar

Tereddüt (Hesitancy): Tereddüt, boşaltma başlangıcındaki zorluk veya çocuğun boşaltma başlamadan önce önemli bir süre beklemesi anlamına

gelmektedir. Bu terim, mesane kontrolü başladıktan sonra veya 5 yaşından itibaren geçerlidir.

Zorlama (Straining): Zorlama, çocuğun işemeyi başlatmak ve sürdürmek için abdominal baskı uygulaması anlamına gelmektedir ve tüm yaş grupları için geçerli bir terimdir.

Zayıf akış (Weak Stream): Bu terim, idrarın zayıf bir kuvvetle gözlenen ejeksiyonu için kullanılır ve tüm yaş grupları için geçerli bir terimdir (61).

Aralıklı İşeme (Intermittancy): Aralıklı İşeme miksiyon sürekli bir akışta değil, daha çok çeşitli aralıklarla meydana geldiğinde kullanılan terimdir. Bu, tüm yaş gruplarında tanımlanabilir, ancak zorlanma eşlik etmiyorsa, 3 yaşına kadar fizyolojik olarak kabul edilir.

Eksik Boşalma Hissi: Bu terim kendi kendini açıklayıcıdır. Küçük çocuklar genellikle bu semptomu tanımadığı ve tarif etmediği için ergenlikten önce bir önemi yoktur.

İşeme Sonrası Akıntı (Post-Micturition Dribble): Bu terim, çocuğun işeme bittikten hemen sonra istemsiz idrar kaçağı tarif etmesidir. Mesane kontrolünün alınmasından veya 5 yaşından sonra kullanılan bir terimdir. Kız çocuklarında idrarın vajinaya kaçması nedeniyle olan vajinal reflü de bu durumu ortaya çıkarabilir (5).

İdrar Tutma Manevraları: Bunlar, işemeyi ertelemek veya aciliyeti bastırmak için kullanılan gözlenen hareketlerdir. Çocuk manevralarının amacının tam olarak farkında olabilir veya olmayabilir, ancak genellikle dışarıdan gözlemlenebilir. Genellikle, parmak üzerine bastırarak ayakta durma, bacakları çaprazlama ya da topuklara bastırılarak perine üzerine çömelmek şeklindedir. Terim, mesane kontrolünün kazanılması veya 5 yaşından sonra geçerlidir (62).

II.5.2 Depolama ile İlgili Semptomlar

Artmış veya azalmış işeme frekansı: İşeme sıklığının tahminleri 5 yaş sonrasında veya mesane kontrolü elde edildikten sonra geçerlidir. Çocuğun

günde 8 veya daha fazla idrar yapması artmış gündüz frekansı, günde 3 veya daha az idrar yapması azalmış gündüz idrar frekansı olarak adlandırılır (63).

Acil sıkışma (Urgency): Acil sıkışma, idrar yapma ihtiyacının ani ve beklenmedik bir şekilde ortaya çıkmasıdır. Terim, mesane kontrolüne başlamadan önce veya 5 yaştan önce geçerli değildir. Öyküde mesane ile ilgili diğer semptomlar yer almaz ve bunlar sadece sistometrik olarak saptanır (50).

Noktüri: Noktüri, çocuğun gece idrar yapmak için uyanması anlamına gelir. Tanım 5 yaşından itibaren geçerlidir. Noktüri, okul çocukları arasında yaygındır ve alt üriner sistem işlev bozukluğunun kesin bir göstergesi değildir. Noktüri terimi idrar ihtiyacı dışında uyanan çocuklar için geçerli değildir (64).

Noktürnal poliüri: Gece üretilen idrar hacminin, beklenen mesane kapasitesinin (Hjalmas formülü ile hesaplanır) % 130'undan fazla olduğu durumdur (2).

İnkontinans: İnkontinans (idrar kaçıрма) kontrol edilemeyen idrar kaçağı anlamına gelir. Sürekli veya aralıklı olabilir. Sürekli inkontinans, ektopik ureter gibi doğuştan malformasyonlar veya dış üretral sfinkterin iyatrojenik hasarı ile ilişkili bir fenomen olan sürekli idrar kaçağı anlamına gelir. Bu terim, her yaştaki çocuklar için geçerlidir, çünkü bebekler normalde mesane boşalması üzerinde bir derece kortikal kontrol derecesine sahiptir ve boşaltım aralarında kurudurlar. Aralıklı inkontinans, ayrı zamanlarda idrar kaçağıdır. Gündüz ve / veya gece olmak üzere ikiye ayrılmaktadır ve 5 yaş üzerindeki çocuklar için geçerli bir terimdir (50).

Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği (ICCS) 2006 ve 2015 yıllarında terminoloji üzerine güncelleme yapmıştır. Gündüz istemli idrar kontrolünün sağlanamaması ve aralıklı olarak idrar kaçırmaları aralıklı gündüz inkontinansı olarak tanımlanırken; önceki terminolojinin tersine, “**aralıklı gece inkontinansı**” ve “**enürezis**” terimleri artık eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Bu nedenle, uyku sırasında ayrı miktarlarda meydana gelen her türlü yatak ıslatma olayına, eşlik eden gündüz semptomlarının varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın, enürezis veya (aralıklı) gece inkontinansı adı verilir.

Kombine gündüz ve gece ıslatması olan çocuklar, gündüz inkontinansı ve gece inkontinansı veya enürezis olmak üzere çift tanıya sahiptir. “Gündüz (daytime)” yerine “günlük (diurnal)” kelimesi kullanılıyorsa, 24 saatin sadece uyanıkken olan kısmının belirtildiği açıkça belirtilmelidir (2)(65).

II.6 Enürezis Noktürna, Tanım ve Tarihçe

M.Ö. 1550 yılından beri literatürde yeri olan enürezis; Yunanca enourein yani idrar yapmak sözcüğünden türetilen ve her tip altını ıslatma için kullanılan bir terimdir (66).

Bu durum yalnızca geceleri (noktürnal) ortaya çıkıyor ise “enürezis noktürna”, gece ve gündüz altını ıslatma söz konusu ise “enürezis diürna” olarak adlandırılır. Tüm enürezis tanımı içindeki çocukların %25’i gece ve gündüz, %75’i ise sadece gece inkontinandır (67).

Enürezis problemleri ilk olarak MÖ 1.500 Ebers papirüsünde tanımlanmıştır(68) Çağlar boyunca önerilen çok sayıda çözüm, durumun önemine vurgu yapmaktadır. Bunlar, bulyonun haşlanmış tavuk taraklarından içmek gibi hafif önlemlerden, prepisyumun gece boyunca kapanması için kolodyum ile doldurulması gibi daha sert araçlara kadar değişmiştir (69). Enürezis noktürna; beş yaşından büyük çocuklarda herhangi bir organik neden olmaksızın, en az üç ay süreyle, haftada en az iki kez, uyku sırasında tekrarlayıcı nitelikte istemsiz idrar kaçırılması durumudur (1). Geleneksel bir sınıflandırma, primer (hiç bir zaman uzun süren gece kuru kalma dönemi yaşamamış olanları) ve sekonder (en az 6 ay boyunca kuru kalma öyküsü olan) enürezis noktürnayı ayırmaktadır (65). Tüm enürezis vakalarının %80-90’ını primer enürezis oluşturmaktadır (70).

Primer enürezis noktürna, diğer mesane semptomlarının varlığına veya yokluğuna göre monosemptomatik ve non-monosemptomatik (polisemptomatik) olarak ikiye ayrılmaktadır. Polisemptomatik noktürnal enürezis, acil sıkışma, sık idrara gitme, gündüz idrar yapma, kronik kabızlık gibi diğer belirtilerin olduğu alt grubu tanımlamaktadır. Non-

monosemptomatik enürezisi olan çocukların tedavisi çok daha zorluk arz etmektedir (54).

II.6.1 Primer Non-Monosemptomatik Enürezis Noktürna (PNMEN)

İşeme sıklığının sürekli artması (≥ 8 kez) veya azalması (≤ 3 kez / gün), gündüz inkontinans, aciliyet (urgency), işemeyi başlatmada zorluk (hesitansy), işemeyi başlatmak ve sürdürmek için karın basıncının uygulanması (straining), zayıf akım, aralıklı işeme, idrar tutma manevraları, eksik boşalma hissi, işeme sonrası akıntı, genital veya üriner sistem ağrısı gibi alt üriner sistem semptomlarının gece yatak ıslatmaya eşlik ettiği enürezis tipidir (71).

Sekonder ve non-monosemptomatik enürezis noktürna çoğunlukla altta yatan organik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (72)(3)(73).

Enürezli çocuklara eşlik eden üriner sistem anormalliklerinin incelenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada %28.8 oranında enürezise bir üriner sistem hastalığının eşlik ettiği, %90.6 olgu ile ilk sırayı üriner sistem enfeksiyonlarının aldığı bildirilmiştir (74).

Tablo II.6-1 PNMEN ve Sekonder Enürezis Noktürna Oluşumundaki Organik Nedenler

Alta Yatan Organik Neden	Klinik Özellikler
Mesane Disfonksiyonu	<ul style="list-style-type: none">• Gündüz ıslatma• Alt idrar yolu semptomları (örn. Urgency, tutma manevraları, kesintil işeme)• İç çamaşırlarında ıslaklık
İdrar Yolu Enfeksiyonu	<ul style="list-style-type: none">• Anormal idrar tahlili (piyüri, bakteriüri)
Kronik Böbrek Hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• Gelişme geriliği veya kilo kaybı• Hipertansiyon• Anormal idrar tahlili (proteinüri, hematüri)• Ödem• Böbrek fonksiyonunun giderek kötüleşmesi ile:<ul style="list-style-type: none">○ Anoreksi○ Kusma○ Zayıflık○ Yorgunluk

Posterior Üretral Valv	<ul style="list-style-type: none"> • Eksik mesane boşalması (mesanenin perküsyonu ve / veya palpasyonu ile) • İşemede zorlanma • Yüksek hacimli işeme • Yavaş veya aralıklı idrar akışı • İdrar toplanması • İdrar yolu enfeksiyonları • Kötü kilo alımı
Ektopik üreter (Sadece kızlarda)	<ul style="list-style-type: none"> • İç çamaşırlarda kalıcı ıslaklık • Kuru dönemlerin yokluğu
Fekal inkontinans veya kabızlık	<ul style="list-style-type: none"> • Alt kirlenme öyküsü • Seyrek dışkılama öyküsü • Karında dışkı palpasyonu
Orak Hücre Hastalığı	<ul style="list-style-type: none"> • Ailede orak hücre hastalığı öyküsü • Anormal idrar tahlili (azalmış özgül ağırlık, hematüri, proteinüri)
Nöbetler	<ul style="list-style-type: none"> • Paroksizmal, Basmakalıp Davranışlar (Örn. Bakma, Uzuv Hareketleri Ton Kaybı)
Diabetes Mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Poliüri • Polidipsi • Kilo Kaybı • Glukozüri
Diabetes İnsipidus	<ul style="list-style-type: none"> • Poliüri • Polidipsi • İlk sabah işeme miktarında azalma
Spinal Anormallikler	<ul style="list-style-type: none"> • Lumbosakral omurgadaki Anormallikler (Örn. saç tutamı, dermal sinüs gamze veya çukur) • Alt Ekstremitte Zayıflığı, Duyusal Kayıp, Anormal Tonus • Anormal Yürüyüş • Anormal Plantar Yanıt
Kıl Kurdu	<ul style="list-style-type: none"> • Perianal eksizyon • Vulvovajinit
Primer Polidipsi	<ul style="list-style-type: none"> • Artmış su alım geçmişi • Poliüri

II.6.2 Primer Monosemptomatik Enürezis Noktürna (PMEN)

Primer monosemptomatik enürezis noktürnna, tuvalet eğitiminin en geç tamamlanması gereken 5 yaşın üzerinde, 6 aydan daha fazla kuru dönem olmaksızın, alt üriner sistem patolojisi ve semptomlarının eşlik etmediği, gece uykuda istemsiz idrar kaçırmaya olarak tanımlanmaktadır (75).

II.6.3 Enürezis Noktürna Epidemiyolojisi

Enürezis noktürnanın (EN) etiyolojisi çok faktörlü olmakla birlikte sosyoekonomik düzeyi ve eğitim düzeyi düşük, geniş ailelerde prevalansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (76)(67). Çalışmalar, enürezisin dünya genelindeki prevalansı için %3.1-24.4 arasında geniş bir aralığı göstermektedir, PMEN genel prevalansı farklı ülkelerde % 3.8 -% 18.9 olarak bulunmuştur (77)(78).

Prevalansı genellikle yaşla birlikte azalır ve enürezis erken okul yıllarında erkeklerde kızlara göre daha yaygındır, 10-11 yaşına kadar erkeklerde 2 kat fazla görülürken, daha sonra insidans hemen hemen eşitlenmekte ve sonrasında kızlarda daha sık görülmektedir (79). 5 yaşındaki çocukların % 15 -% 20'sinden fazlasında, 7 yaşındaki kızların %7-15 inde, erkeklerin %15-22'sinde (80), 10 yaşındaki çocukların %5'inde gözlenirken (7), prevalansın 17 yaşına kadar % 1- 2'ye kadar düştüğü ve spontan iyileşme oranının yılda % 14 olduğu bildirilmiştir (81). Enürezis noktürnanın %2-3 oranında ise erişkin yaşta devam ettiği tespit edilmiştir (11). Ülkemizde enürezis prevalansı % 10.5-17.5 arasında seyretmektedir (8)(9)(10).

Çalışmalar, 7 yaş ve üstü 5-7 milyon çocuğun enürezisten etkilendiğini ve erkeklerde ve ailede enürezis öyküsü olduğunda sıklığının arttığını göstermiştir (82). Von Gontard ve arkadaşları, enürezisli hastaların çocuklarında enürezis sıklığının %77 kadar yüksek olduğunu bildirmiştir. Enürezisi olmayan ebeveynlerin çocuklarında enürezis gelişme riski % 15, ayrıca daha önce bir ebeveynin enürezis varsa bu oranın % 44'e yükseldiği bildirilmiştir (83). Ülkemizde pozitif aile öyküsü oranı 40.7-76.5 arasında bildirilmiştir (84). Yapılan araştırmalar enürezisli çocukların %75-90'ının primer, %14,2'sinin sekonder enürezis noktürna grubunda olduğunu göstermiştir (85)(86).

II.6.4 Enürezis Noktürna Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Birçok teori öne sürülmüş olmakla birlikte, enürezisin kesin etiolojisi hala açıkça anlaşılamamıştır. Birçok kombine ve ayrı faktörün enürezis gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Enürezis nedenlerinin birçok yorumu arasında birçok uzman iki ana mantık yönünde ayrılmışlardır. Bazı yazarlar yatak ıslatmanın ürogenital ve sinir sistemlerinin organik hastalığının sonucu olduğunu düşünmektedir. Diğer araştırmacılar enürezisin işlevsel bir hastalık olduğuna inanmaktadır ancak enürezis etiolojisi hala tartışılmaya ve araştırılmaya devam etmektedir (87).

II.6.4.1 Enürezis Oluşum Hipotezleri

1905 yılında Freud enürezis noktürna etiolojisi ile ilgili teorisini “Üriner Erotizm” olarak adlandırmış ve bunu “Rahatlatıcı sıcak idrarla pozitif rahatlık hareketi” olarak açıklamıştır. İdrara çıkmanın erotik olduğunu ve yatağı ıslatmanın sinir bozucu bir cinsel davranış olduğunu düşünmüştür (88).

1935 yılında Malavazos, A. “Genitoüriner organların ölümsüzlüğü” adlı hipotezinde genitoüriner sistemin yetersiz gelişiminin çocuklarda enürezis nedeni olabileceğini öne sürmüştür. McGuinness, A. C. 1935 yılında “İtaatkâr bir çocukta saldırgan bir eylem olarak enürezis” adlı hipotezinde enürezisin bazen, itaatkâr bir çocukta agresif bir hareket olduğunu; korku, nefret, kıskançlık ve aşağılık gibi güçlü duygulardan ortaya çıkabileceğini düşünmüştür (87). Mowrer, O. H. and Mowrer W. M. ‘nin 1938 yılındaki bu hipotezine göre enürezisin fiziksel bir anormallik veya başka bir biyolojik belirteç henüz tanımlanmadığından, psikojenik bir hastalık olduğuna inanılmıştır (89). Michaels, J. J. and Goodman, S. E. 1938 yılındaki hipotezlerine göre yazarlar, elektroensefalografik (EEG) anormalliklerin, davranış bozuklukları (nevrotik, kişilik bozukluğu, suçluluk) ve enürezisli çocuklarda yaygın olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, enürezis çocuklarda psikopatik gelişim için bir biyobelirteçtir (Psikopatik teori) (87) . Gill, S. E.’nin

1940 yılındaki enürezis noktürna etiyolojisine yönelik hipotezi “Kötü tuvalet eğitimi” dir. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri’nde tuvalet eğitimine başlama yaşı, 1980’de 25 ila 27 ay arasında değişmekteyken ve 2003’te 36.8 ± 6.1 aylara yükselmiştir. Geç tuvalet eğitiminin nedenleri, tek kullanımlık çocuk bezi, modern çamaşır yıkama tesisleri ve meşgul ebeveynler olarak düşünülmüştür (90).

1947 yılında Kugelmass, I. N. Enürezis etiyolojisinde ailevi faktörlere dikkat çekmiştir. Enürezisli çocukların yaklaşık %50-75’i aynı sorunla yakın bir biyolojik akrabaya sahiptir (%56’sında baba, %36’sında anne, %40’ında erkek veya kız kardeşi). Ebeveynlerden biri enürezisten muzdarip olursa, bu problemin çocukta görülme olasılığı %40-50’dir, eğer her iki ebeveynde enürezis görülüyor ise bu oran % 70-80’dir (87).

1950 yılında William, S. Walsh, M. D.’ye göre enürezisin nedeni, çocuğun rüyasında akan su, pisuar vb. gibi işemeyi anımsatacak şeyler görebileceği ve bunun işemeyi tetikleyeceğidir (91). Breitlander, K. 1950 yılındaki hipotezinde enüretik çocuklarda hareketlilik vücut modunun ve vücut kaynaklarının korunmasının modunun tamamen düzenlenmediğine inanmıştır (Parasempatik Sistem Bozukluğu) (87). Enürezis noktürna etiyolojisinde genetik teoriler ile ilgili ilk kapsamlı araştırma 1957’de Hallgren tarafından gerçekleştirilmiştir (92).

1963 yılında MacDonald, J. M.’nin hipotezine göre enüretik çocuk şiddetli bir sosyopat olmak için risk altındadır. Yazar, bu üç davranışın (enürezis, hayvan zulmü ve kundaklama) birlikte meydana geldiğinde çocuğun önemli bir stres altında olduğunu gösterdiğini iddia etmiştir. Ciddi çocukluk stresi, çocukların şiddet içeren suçlu olma ihtimalini arttırmaktadır (93).

Mac Keith, R. C.’nin 1973 yılındaki hipotezine göre enürezis bir hastalık değil, üç fizyolojik işlemin olgunlaşmasındaki gecikmelerden kaynaklanan bir rahatsızlıktır: spontan mesane kasılmalarının kalıcılığı, gece fonksiyonel mesane kapasitesini aşan mesane hacmi ve yüksek uyku / uyarılma eşiklerinin kalıcılığı (94).

Neveus'un 2017 yılındaki etiyolojiye yönelik hipotezinde, idrar kontrolünde yer alan gece idrar üretimi, mesane depolama kabiliyeti ve uyarılma eşiğini içeren üç sistemin bağlantılarını incelemiştir (95).

II.6.4.2 İdrar Üretimi ve Noktürnal Poliüride “Vazopressin Teorisi”

1950'lerin başlarında, pediatri literatüründeki birkaç raporda, enüretik çocukların anormal derecede büyük bir gece diürez çıkardığı tezi ortaya atılmış ve enürezisin yaygın olarak geceleri anormal renal sekresyondan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (96)(97). Puri, V. N. 1980 yılındaki hipotezinde vazopressin eksikliğinin üzerinde durmuştur (98). 1989 yılında Rittig ve arkadaşlarının enürezis noktürnalı 15 çocukta yaptıkları bir çalışmada normal deneklerde Vazopressin' nin gün boyunca sabit seviyeli günlük ritim (8 ~ -10 PM) ve gece boyunca (10 PM-8 AM) çok önemli bir artış gösterdiği bulunmuştur. Buna karşın, enürezis noktürnalı çocuklarda Vazopressin seviyesi normal deneklerden anlamlı derecede düşük ölçülmüş ve belirgin şekilde daha az gece artışı göstermiştir (99), bu çalışma ile enürezis patogenezindeki psikolojik açıklamalar hızla önem kaybetmeye başlamıştır.

Normal gece idrar üretimi, kısmen antidiüretik hormon salınımının gece sirkadiyen pik yapması nedeniyle gündüzden %50 daha azdır (100). Norgaard ve arkadaşları 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada enürezis noktürnalı 11 çocukta gece antidiüretik hormon seviyelerindeki normal artışın olmadığını göstermişlerdir. Çalışma, gece ve gündüz sabit bir hormon seviyesi gösteren enürezis noktürnalı çocuklarda geceleri mesane kapasitesini aşan idrar hacimlerinin, antidiüretik hormon seviyelerinde günlük ritmiklik olmamasından kaynaklanabileceği şeklinde sonuçlanmıştır (101). Daha sonraki çalışmalarda EN'li çocukların hepsinde noktürnal poliüri olmadığı ve noktürnal ADH'nin normal olabileceği gösterilmiştir (102)(103).

Gece poliüri ve vazopressin duyarlılığı, çeşitli sebeplerden dolayı oldukça karmaşık olgulardır. Islak gecelerin sayısında % 50'den az bir azalma olarak

tanımlanan DDAVP-dirençli PMEN insidansı, % 20 ile 60 arasında değişmektedir (104). 2006'da yapılan bir çalışmada desmopresin dirençli monosemptomatik noktürnal enürezisi olan hastalarda yüksek üriner osmolalitesi olan gece poliürisi, anormal artmış ozmotik atılım ile ilişkili bulunmuştur ve bu, gündüz sıvı kısıtlaması ve yüksek protein ve tuz alımı gibi sıvı ve diyet alışkanlıkları ile ilişkilendirilmiştir (105).

Gece poliürisinin bir nedeni olarak vazopressin teorisi geniş ölçüde kabul görmesine rağmen, bu konudaki birkaç belirsizlik hala aşılamamıştır. Her şeyden önce, noktürnal poliüri için beklenen mesane kapasitesinin %130'unu aşan noktürnal diürece dayanan ICCS tanımı sadece uzman görüşüne dayanmaktadır (2). Nüfus temelli bir çalışma, mevcut ICCS formülündeki 97. persentil noktürnal idrar hacmi çizgisinin sadece 7 ila 8 yaşlar ile uyumlu olduğunu, ancak bu oranın daha küçük ve daha büyük yaşlarda önemli ölçüde saptığını göstermiştir (100).

II.6.4.3 Renal Sirkadiyen Ritm

Sirkadiyen ritim, beyindeki hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde yer alan ve kendiliğinden devam eden sirkadiyen pacemaker (merkezi saat) tarafından yönlendirilir. Işık/karanlık döngüsü, sıcaklık değişiklikleri ve beslenmeyle ilgili metabolik akış gibi çevresel değişiklikler tarafından senkronize edilir(106). Böbrek fonksiyonlarının günlük ritmi, ilk kez on dokuzuncu yüzyılda, su ve ürenin idrarla atılımının önemli sirkadiyen salınımlarının gözlenmesiyle tanımlanmıştır (107). Kemirgenlerde ve insanlarda yapılan sonraki çalışmalar, böbrek fonksiyonlarının sirkadiyen salınımlar gösterdiğini doğrulamıştır. Örneğin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve böbrek kan akımı, tüm ana elektrolitlerin idrar atılımının ritimleriyle birlikte salınım halindedir (108)(109). Sirkadiyen ritm geni olan Per1 ile toplama kanalındaki bir epitelyal sodyum kanalı olan ENaC arasında, diürez ve sodyum tutulumunda sirkadiyen ritmin doğrudan bir rol oynadığını gösteren moleküler bir bağlantı gösterilmiştir (110).

2007 yılında Guchtenaere ve arkadaşlarının PMEN'li ve desmopresin tedavisine dirençli noktürnal poliürili çocuklar ile yaptıkları bir çalışmada noktürnal poliürisi olan monosemptomatik noktürnal enürezis ve noktürnal poliüri hastalarının, diürez ve sodyum atılımı için normal bir sirkadiyen ritimden yoksun olduğu ve glomerüler filtrasyon hızının sirkadiyen ritminin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (111).

II.6.4.4 Kan Basıncı

İdrar üretimi ve atılımı, arginin vazopressin (antidiüretik), renin / anjiyotensin (diüretik /antidiüretik ve natriüretik / antinatriüretik), aldosteron (antinatriüretik), atriyal natriüretik peptit (ANP, diüretik ve antinatriüretik) dahil olmak üzere birçok hormon tarafından kontrol edilir. Otonom sinir sistemi, hormonal sirkadiyen ritim üzerindeki etkisine ek olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon basıncını değiştirerek idrar üretimini etkilemektedir (112)(113). Bu nedenle kan basıncı (KB) değişikliklerinin idrar üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kan basıncı düzenlenmesi otonom sinir sistemi tarafından modüle edilmektedir ve bunun disfonksiyonu hem idrar üretimine hem de kan basıncına yansımaktadır. Sonuç olarak, idrar üretimindeki noktürnal azalmanın, noktürnal kan basıncındaki fizyolojik düşüğe bağlı olması beklenmektedir. Kruse A. ve arkadaşları (114) ile Graugaard-Jensen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda noktürnal kan basıncı ile noktürnal idrar üretimi arasındaki korelasyon gösterilmiştir (115) .

Yüce Ö. ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada otonomik aktivite işlev bozukluğunun enürezis patogenezinde olası bir rolü olabileceğini ve ayrıca, hormonal aktivitelerin sirkadiyen ritimlerini değiştirerek düzenlenmesinin patogeneizde anahtar faktör olabileceği düşünülmüştür(116).

Diğer birçok vücut fonksiyonuna benzer şekilde, idrar üretiminin sirkadiyen bir ritmi vardır ve sonuç olarak uyku sırasında idrar üretimi

azalmaktadır. İdrar üretimindeki bu noktürnal azalmaya arteriyel kan basıncında (KB) bir azalma eşlik eder(114). Arteriyel KB'deki küçük değişiklikler bile, idrarda sodyum ve su atılımında derin değişikliklere yol açabilir. Bu fenomene “basınç natriürezi” ve “basınç diürezi” denir. Artan arteriyel KB, peritübüler kapiller hidrostatik basınçta bir artışa neden olur. Renal parankimal interstisyel hidrostatik basınçtaki bu artış, idrar üretiminin artmasına yol açar (117)(118).

24 saatlik sirkadiyen ritim sırasında kan basıncında önemli farklılıklar vardır ve geceleri uyku sırasında arteriyel kan basıncında önemli bir azalma olur. Bu azalma kişiden kişiye değişebilmesine rağmen, sağlıklı bireylerde gece arteriyel KB'si gündüz ortalama arteriyel KB'den yaklaşık %10 daha düşüktür. Ambulatuvar kan basıncı izleme (ABPM) kullanılarak yapılan 123 gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, deneklerin %83'ü gece KB değerlerinde anlamlı bir düşüş göstermiştir. Bu fenomen “dipping” (kan basıncı düşüşünün olmaması non-dipping) olarak tanımlanmakta ve KB regülasyonunda önemli bir rol oynayan barorefleks eşiğinin aşağı doğru kaymasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir(119). Bu eşik değeri, sempatik sinir aktivitesinin inhibitör veya aktivatör etkisini tanımlamaktadır. Bu eşik değerindeki sirkadiyen değişikliklerin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmasına rağmen, özellikle nöroendokrin faktörlerin, diğerlerinin yanı sıra KB değişikliklerinde rol oynadığı iyi bilinmektedir(120)(121). Kahraman A. ve arkadaşlarının 2013 yılındaki çalışmasında enürezis noktürna patogenezinde rol oynayan faktörlerden birinin non-dipping kan basıncı profili (“non-dipping fenomeni) olduğu sonucuna varılmıştır(122).

II.6.4.5 Otonomik Disfonksiyon

"Vejetatif infantilizm" 1976 yılında Popov I. tarafından vejetatif sinir sistemindeki gelişimsel gecikme biçimi olarak tanımlanmıştır. Vejetatif infantilizm anlayışı, duygusal solunum spazmları, enkoprezis, enürezis

nokturna, enürezis diürna (uyanma aşamasında idrara çıkma) kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi ve diğerlerinin işlevindeki çeşitli rahatsızlıklar gibi organik nedeni bulunamayan semptomların otonom sinir sisteminde maturasyonel gecikmeye bağlı olduğunu savunmaktadır (123). Enürezis noktürna patofizyolojisinde parasempatik aktivitenin arttığını (124), sempatik hiperaktivite (125) veya basınç diüzezi hipotezlerinin (126) savunulduğu çalışmalar otonomik disfonksiyonun önemli bir unsur olduğunu göstermektedir.

II.6.4.6 Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri sıklıkla enürezis nedeni olarak ortaya konmuştur, ancak bunun için kanıtlar hala çok zayıftır. Valavi E. ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada iki yıl boyunca enürezis noktürnalı 122 okul öncesi çocuğun 24 saatlik idrar kalsiyumunu ölçmüşler ve hiperkalsiürik ve normokalsiürik hastalarda nazal desmopresin yanıtını karşılaştırmışlardır. Enürezis noktürna hastalarının 26'sında (%21.3), 110 kontinan çocuğun ise 5'inde (% 4.5) hiperkalsiüri tespit edilmiştir ve sonuçta hiperkalsiürinin, enürezis noktürna ile anlamlı bir ilişkisi olduğu ve desmopressin tedavisini etkilemediği sonucuna varmışlardır (127). Öte yandan Neveus T. ve arkadaşları 2002 yılında, vasopressinin pulsatil salınan bir hormon olması nedeniyle plazmadaki vazopressin ölçümlerinin çelişkili sonuçlar verdiği ve bundan dolayı hiperkalsiürinin etiyopatogenik bir faktör olabileceğini düşünerek 15 tedavi dirençli enüretik çocuk ve 51 kontinan kontrol grubundan oluşan bir çalışma yapmış ve sabah 12 saatlik provakasyon sonrası üriner vazopressin, kalsiyum ve ozmolalite ölçülmüş ve idrar üretimi 2 gün boyunca kaydedilmiştir. Noktürnal poliürili bütün enüretik çocuklarda vazopressin eksikliği olmadığı ve idrar kalsiyum atılımının enüretik ve kontinan çocuklar arasında farklılık göstermediği sonucuna varmışlardır (128).

Yapılan birkaç terapötik çalışma, enüretik çocuklarda hiperkalsiürinin kuru kalmayı sağlamak için ele alınması gerektiğine dair kanıt sağlamada başarısız olmuştur (129)(130)(131). Raes A. ve arkadaşları 2010 yılındaki çalışmalarında, hiperkalsiüri ile osmolar atılım ve diürez arasındaki anlamlı korelasyonu, bunun bir primer patojenik faktörden ziyade komorbid bir faktör olduğu şeklinde yorumlamışlardır (132). Mulic, Bilsana ve arkadaşları primer enürezis noktürnalı çocukların üriner kalsiyum atılımlarını inceledikleri çalışmada bu hastaların hiperkalsiüri riski altında oldukları ve bu nedenle, bu hastalarda 24 saatlik idrar kalsiyum atılımını incelemenin yararlı olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (133).

II.6.4.7 Overaktif Mesane ve Azalmış Mesane Kapasitesi

1960'ların başında, enüretik çocuklarda mesane hacminin daha az olduğu yönünde çalışmalar yer almıştır. Muellner, 30 çocuğun çalışmasında elde edilen verilerden, enüretik çocuklarda toplam mesane kapasitesinin normalden çok daha küçük olduğuna dair çıkarımlar yapmıştır (134). Linderholm tarafından 1966 yılında yapılan sistometrik çalışmalar, enüretik çocukların muhtemelen engellenemeyen bir refleks nörojenik detrussor tepkisi nedeniyle fonksiyonel olarak daha küçük mesane kapasitelerine sahip olduğunu ortaya koymuştur(135). Starfield 1968 yılında yaptığı çalışmada, idrarın mesanenin işlevsel tutma kapasitesini aşması halinde çocuğun ya işemek için uyanacağını ya da yatağını ıslatacağını belirterek bu teoriyi yinelemiştir (136). Öte yandan Charles W. Troup ve arkadaşlarının 1971 yılında 4-11 yaşlar arası 25 enüretik,15 non-enüretik çocuğun anestezi altında enürezis anındaki işeme volümlerini ölçerek yaptıkları çalışmada mesane kapasitelerinde kendi yaş gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ayrıca, enüretik grubun üyeleri, fonksiyonel ve gerçek mesane kapasitelerinde 2 kata kadar fark saptamışlar, enürezisin refleks mesane arkını inhibe eden merkezi sinir sistemi düzenleyici merkezlerinin

olgunlaşmasında bir başarısızlık veya gecikmeden kaynaklanabileceği teorisine ulaşmışlardır (137).

Zaleski A. ve arkadaşlarının 1973 yılındaki hipotezlerine göre fonksiyonel mesane kapasitesi, insanların dayanılmaz idrara çıkma isteklerine kadar mesanede tutabilecekleri idrar miktarıdır. Fonksiyonel kapasite küçük olduğunda, mesane gece boyunca üretilen idrarın hepsini tutamamaktadır (138).

Beklenen mesane kapasitesi (EBC), Hjalmas formülüne $((age + 1) \times 30 \text{ mL})$ göre hesaplanır ve yılda 30 mL'den daha az artması, 12 yaşta maksimum seviyeye ulaşması beklenmektedir(139). Klinik olarak, maksimum boşaltılan hacim (MVV) ölçülerek gündüz mesane kapasitesi tahmini yapılabilmektedir. MVV ölçümlerinin yanı sıra frekans / hacim çizelgeleri kullanılarak yapılan sıvı girişinin ve işemelerinin evde kaydedilmesi, monosemptomatik ve non-monosemptomatik enürezis noktürnayı ayırt etmek için yararlıdır (140)(141). Bununla birlikte, izole bir azalmış gece fonksiyonel mesane kapasitesinin, enürezisin nedenlerinden biri olabileceğine dair çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır(142)(143).

Medel ve arkadaşlarının 1998 yılında 33 primer enürezis noktürna (grup 1) ve 47 komplike enürezis noktürnalı (grup 2) bireyle yaptıkları çalışmada 33 hastalık grup 1'in %49'unda tipik stabil olmayan mesane kontraksiyonu veya mesanenin düşük kompliyansı, 47 hastalık grup 2'nin ise %79'unda detrusor instabilitesi ve azalmış detrusor kompliyansı gözlemlenmiştir(144).

Mesane depolaması gündüz / gece ve kişiler arası değişkenlik gösterebilir. Overaktif mesane (OAM) nedeniyle detrusor kası (mesane duvarı) sıklıkla göreceli olarak mesane boşken kasılır ve işlevsel (anatomik olmayan) kapasitenin azalması veya idrar depolama hacminin azalmasıyla sonuçlanır. Bu durum desmopressin tedavisine yanıt vermeyen çocuklarda daha sıktır(145). Neveus T.'nin 2001 yılında yapmış olduğu çalışmada antikolinergik ilaçların bir antienüretik tedavi olarak yararlı olabileceğinin üzerinde durmuştur. Bu etkiyi elde etmek için antikolinergiklerin sıklıkla desmopressin ile birleştirilmesi gerekliliği, poliüri ve noktürnal detrusor aşırı aktifliğin aynı hastalarda üst üste gelebileceğini göstermektedir (146).

II.6.4.8 Uyku Bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apnesi

1950 yılında Braithwaite, J. V.'ye göre enürezis, kasların gevşemediği, mesanenin idrar birikimi için gerilme yeteneğini sınırladığı bir durumun sonucudur (Uyku ve Detrusor Akalazyası) Bunun yanında etiyolojiye yönelik ikinci görüş olarak "Derin Uyku" hipotezini öne sürmüştür (147). Buna karşın Boyd MMM. tarafından yapılan erken bir çalışma, enüretik okul çocukları ile enüretik olmayan kontroller arasında uyku derinliğinde bir fark olmadığını göstermiştir (148). Broughton, R. J.'nin 1968 yılındaki hipotezinde enürezis, bir parasomnia olarak sınıflandırılmıştır- uykudan "kısmi uyarılmalar" nedeniyle uyanma yüzünden oluşan istenmeyen veya bilinçsiz harekete neden olan bir dizi uyku ile ilgili bozukluktan biridir (149). Yapılan çalışmalarda, enüretiklerin uyku düzeni normal çocuklarınkine benzer bulunmuş ve bu çalışmalar enürezisin tüm uyku evrelerinde ortaya çıkabildiğini doğrulamıştır (150)(151). Wolfish NM.'nin bir araştırmasında, enüretik çocukların sadece %9.3'ünün, kontrollerin ise % 39.7'sinin uyarma girişimi başarılı olmuş ve enüretik çocuklarda bir uyarılma bozukluğu olduğu gösterilmiştir (152). Wolfish NM. ve arkadaşları 1997 yılında bir deney yapmışlardır. Bu deneyde çocuklara kulaklıkla uyumayı öğretmişler, sonra uyku sırasında bir ses çalarak bir çocuğun uyandığı minimum ses seviyesini ölçmüşlerdir. Enürezisli çocukların çok daha yüksek ses yoğunluğunda uyandıkları ortaya çıkmıştır (Yüksek ses eşiği) (153).

Uyku, uyanıklıkla ilişkili mekanizmaların inhibisyonu ile meydana gelmektedir (154). Uyanıklık merkezi, asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS), beyin sapı nükleuslarından bazal ön beyin ve talamusa dorsal (orta talamus çekirdeklerinden uzanan) ve ventral yol (lateral hipotalamus (LH) ve tuberomamiller nükleus (TMN)'tan uzanan) olmak üzere iki yolak halinde uzanan sistemdir. Noradrenerjik lokus seruleus, serotonerjik dorsal rafe, dopaminerjik ventral periakvaduktal gri madde, dopaminerjik ventral tegmental alan (VTA), histaminerjik TMN ve glutamaterjik parabrakiyal

nükleus ise yardımcı merkezlerdir. Locus coeruleus ayrıca hipotalamusun supraoptik çekirdeğinde vazopressin salgılanmasını düzenleyen noradrenalin salgılanmasından da sorumludur (155). Dorsal yol LDT (lateral dorsal tractus) ve PPT (pedunkulopontin tegmentum) nöronları mesane distrüksiyonu veya detrusor kasılmalarının oluşturduğu duyusal bilginin talamusa ve buradan serebral kortekse ulaşmasına katkıda bulunarak uyarılmayı sağlarlar (156).

Ebeveynlerin büyük bir çoğunluğu, enürezis noktürnalı çocukların uykudan uyandırılmasının zor olduğunu bildirmiştir (157). Dallar Y. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada aileler özellikle geç saatte uyumaya başlayan çocuklarının uykularının çok derin olduğunu ve uyandırmakta zorlandıklarını ifade etmişlerdir. Bu açıdan enürezis noktürna, mesane uyarılarına yanıt olarak uyanamama bozukluğudur, denilebilir (158). Chandra M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada uykudan zor uyarılma durumu, enürezis noktürnalı hastalarda (% 59) kontrollerden (% 20) daha fazla saptanmıştır (159). Ülkemizde Özgürhan G. ve arkadaşlarının 2013 yılında 131 enüretik çocukla yaptıkları çalışmada olguların %57.2'sinin uykusunun derin olduğu tespit etmişlerdir (76).

Enüretik çocukların ileri derecede derin uykuları olduğuna inanılmakla birlikte, uyku elektroensefalografi ve polisomnografi çalışmaları, bu çocuklarda uykunun temel aşamaları ile ilgili herhangi bir anormalliğin olmadığını fakat, çocukların miksiyondan önce otonom uyarılma belirtileri gösterdiklerini belgelemişlerdir (160)(161). Öte yandan Dhondt, K. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda enüretik çocuklarda, bozulmuş bir uyku yapısı ile birlikte artan bir kortikal uyarılma ve uykuda periyodik ekstremite hareketi (PLMS) görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (162)(163). Cohen-Zrubavel V. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, enürezis noktürnalı çocukların uykularının anlamlı derecede daha fazla bölündüğü ve bu çocukların daha yüksek düzeyde gündüz uykusu yaşadıkları tespit edilmiştir (164).

Yeung CK.ve arkadaşlarının çalışması şiddetli noktürnal enüreziste aşırı mesane aktivitesi ile beyin uyarılabilirliği (yani "mesane-beyin diyalogu")

arasındaki etkileşimi göstermektedir. Enürezisli çocukların sık kortikal uyarılmalarla ilişkili olarak daha hafif uykuya sahip olduklarını ancak tamamen uyanamadıklarını bulmuşlardır. Uyarılma merkezinin ortaya çıkardığı gibi hafif uykudan tamamen uyanmaya geçişin, mesaneden gelen sinyallerle uzun süreli aşırı uyarma yoluyla paradoksal olarak bastırılabilceğini tahmin etmişlerdir (165).

Watanabe H. ve arkadaşları tarafından enürezis noktürna, EEG ve sistometrinin eşzamanlı olarak incelenmesi ile uyarılma fonksiyonunun değerlendirilmesinde faydalı olan üç tipte sınıflandırılmıştır. Normal deneklerde sistometrogram stabildir; mesane dolduğunda, EEG patterni aniden yavaş dalga uykusundan (derin uyku), uyarılma düzenine (hafif uyku) geçer. Bu değişiklikten sonra normal denekler kendiliğinden uyanırlar ve idrara çıkmak için tuvalete giderler. Tip I enürezisli hastalar normal deneklere benzerdir. Sistometrogram stabildir ve mesane dolduğunda EEG patterni uyarılma ile değişir; fakat, enürezis, hasta uyanmadan ortaya çıkar. Hastaların %58'i bu gruptadır. Bu enürezis türü, uyarılmadaki küçük bir disfonksiyondan kaynaklanıyor olabilir ve enürezis kategorisinin en hafif olanıdır. Tip IIa enürezisi olan hastalar EEG patterni mesaneye dolduğunda değişmez ve enürezis yavaş dalga uykusunda meydana gelir. Hastaların %10'u bu gruptadır. Bu enürezis türü daha ciddi bir uyarılma fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilmektedir. Tip IIb enürezisi, sadece uyku durumunda meydana gelen ve en ciddi tip olan sürekli engellenmemiş mesane kasılmalarından kaynaklanan tiptir. Bu grup, hastaların %32'sini oluşturmaktadır. Latent nörojen mesane gibi mesane instabilitesi durumları bu grupta yer almaktadır. Sonuçta, tip IIa ve IIb enüreziste mesane distansiyonuna verilmesi gereken EEG yanıtı veya uyanmanın olmadığı görülmüştür (166).

Kawauchi A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talamus fonksiyonundaki immaturitenin, Tip I enürezisi olan hastalarda uyarılma fonksiyon bozukluğunun bir nedeni olabileceği, Tip IIa enüreziste, pons veya alt yoldaki olası bir anormal veya olgunlaşmamış uyarılma mekanizmasının sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (167).

Uyarılma eksikliği veya yetersizliği, poliüriye yol açan zayıf vazopressin salgılanmasına neden olabilmektedir. Tersine, bir vazopressin eksikliği de uyarılmayı bozabilmektedir. Sıçanlarda yapılan bazı çalışmalar desmopresinin uyanıklığı arttırdığını; bu nedenle, bir enüretik hastanın tam mesaneyeye cevap olarak uyanmasının yetersizliğinden vazopressin eksikliği sorumlu olabileceğini veya buna katkıda bulunabileceğini göstermektedir (168).

Enüretik çocuklarda yapılan uyku çalışmalarının birkaçı bu çocukların uykularının derin fakat fakir olduğuna dair fikirler öne sürmüşlerdir. Bu bağlamda, obstrüktif uyku apneli veya ağır horlayan enüretik çocuk grubu önemli olabilmektedir. Dudley J. Weider ve arkadaşlarının üst solunum yolu tıkanıklığı ve enürezisi olan 115 çocukla yapmış oldukları çalışmada, üst solunum yolu obstrüksiyonunun cerrahi olarak çıkarılması, gece enürezisinin azalmasına veya tamamen iyileşmesine neden olduğu gözlenmiştir (169). Ülkemizde Özer MR. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer enürezis noktürnalı hastalardaki obstrüktif uyku apnesi oranı %13-17 oranında saptanmıştır (170). Bonnet M.H. bu mekanizmayı, üst hava yollarından dolayı uyku sürekli olarak kesintiye uğradığı için, hastaların uyarılma eşiğinin paradoksal olarak arttığı, şeklinde açıklamıştır (171). Yeung CK. ve arkadaşları bu mekanizmayı “diskotek (dis-cotheque) etkisi” olarak adlandırılmıştır. Hafif uykudan tamamen uyanmaya geçişin, mesaneden gelen sinyallerle uzun süreli aşırı uyarılma yoluyla paradoksal olarak bastırılabilirliğini tahmin etmişlerdir (165).

Öte yandan Baruzzi A. ve arkadaşları gece boyunca tekrarlayan gece poliürisinin obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) klinik olarak belirgin bir özelliği (172) olmasından yola çıkarak yaptıkları çalışmada, OSAS hastalarında yüksek ANP plazma konsantrasyonunun gözlenen yüksek diürez ve sodyum atılımından sorumlu olduğunu göstermişlerdir (173).

II.6.4.9 Matürasyon Defektleri

Ciddi mental ve motor retardasyonu olan çocuklarda mesane disfonksiyonuna bağlı gündüz ve gece altını ıslatma sık görülen semptomlardır (174)(175). Literatüre göre entelektüel ve / veya fiziksel engeli olan çocuklarda aşırı aktif detrusor prevalansı %97 kadar yüksek olabilmektedir (176). Yetersiz sıvı alımı ve azalmış hacimli işeme gelişimsel geriliği olan çocuklarda önemli problemlerdir. Ayrıca, idrar tutamama ve kabızlık arasındaki açık bir ilişki literatürde belgelenmiştir (177). Yeterli sıvı alımı konstipasyonu da azaltmasıyla bu çocuklarda idrar kaçırma üzerinde doğrudan olumlu bir etki yaratmaktadır (176)(177). Von Gontard A. ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada gece enürezisi olan çocuklar, özellikle tekrarlayan el ve parmak hareketlerinde, diğer çocuklara kıyasla daha yavaş motor performansı göstermiştir. Bu çalışmada, gece enürezisi olan çocuklarda motor performansındaki olgunlaşma eksikliğine daha fazla kanıt bulunmuş, beyin sapının olgunlaşma eksikliğine ek olarak, noktürnal enürezisli çocuklarda motor korteks devresinin ve buna bağlı kortikal alanların muhtemel bir olgunlaşma açığının olduğu hipotezi öne sürülmüştür (178). Mimouni M. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada primer gece enürezisi olan çocukların kontrol grubuna göre daha düşük ağırlık ve boy persentilinde olduklarını ve önemli bir iskelet gelişim geriliğine sahip olduklarını kaydetmişlerdir (179).

II.6.4.10 Prostaglandinler

DDAVP'ye dirençli noktürnal enürezisi olan çocuklarda majör renal otakoid olan PGE2'nin daha yüksek idrar atılımı saptanmıştır (180)(181)(182). Dikkat çekici bir şekilde, PGE2'nin, arginin vazopressin üzerinde, böbreğin konsantre etme özelliklerine karşı koyan antagonistik bir etkisi olduğu gösterilmiştir (183). Ayrıca, prostaglandin sentez inhibisyonu ile

idrar solüt atılımını azaltan NSAID'ler ve prostaglandin sentetaz blokerlerinin, sadece anti-diüretik değil, aynı zamanda enüreziste patofizyolojik bir rol üstlenen anti-enüretik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (184).

II.6.4.11 Genetik Predispozisyon

Longitudinal epidemiyolojik çalışmalar, ailenin enürezis öyküsünün kuru kalmaya ulaşma yaşını belirlemede en önemli faktör olduğunu göstermiştir. İki veya daha fazla birinci derece akrabanın etkilenme durumunda mesane kontrolü bir buçuk yıl gecikmektedir (185). Genetik ve çevresel etiyolojilerin daha güvenilir bir şekilde ayırt edilebildiği ikiz çalışmalarda monozigotikler için % 68, dizigotik ikizlerde % 36 konkordans oranı saptanmıştır (186). Anne ve babanın birinde enürezis varlığında çocukta hastalık oluşma riski %43 iken, ebeveynlerin her ikisinde de enürezis öyküsü varlığında risk %77'ye yükselmektedir (187)(188)(189). Yine 1298 monozigotik ve 2419 dizigotik ikizin dahil olduğu 11220 denekten oluşan Fin ikiz kohort çalışmasında çocukluk çağındaki enürezis için uyum oranı, monozigotikler için 0.43 ve dizigotik çiftler için 0.19 ve yetişkinlerde ise bu oran monozigotikler için 0.25 ve dizigotikler için 0'dır. Genetik etkilere (baskınlık nedeniyle) atfedilen toplam fenotipik varyans oranı çocukluk çağı enürezisinde erkeklerde % 67 (% 95 güven aralığı% 57-76) ve kadınlarda (% 61-78) % 70 olarak saptanmış; gece enürezisinin çocuklukta sık, erişkinlikte nadir olduğu ve enüreziste genetik sorumluluğun merkezi rolü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (190). Segregasyon analizleri, bir bozukluğun en makul geçiş şeklini ortaya çıkarmayı amaçlayan analizlerdir.

Ülkemizde Oge O. ve arkadaşları tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, aile öyküsü oranı %40,7; onu takip eden diğer çalışmalarda ise %64, %75, %88.5 ve %57.1'lik oranlar tespit edilmiştir (191)(66)(76)(192).

Otozomal dominant kalıtım modeli: Oransky, 81 aileyi kapsayan çalışmasında gece enürezisi için basit otozomal dominant kalıtım tarzını

önermiştir. 11 ailede tüm kardeşlerde enürezis vardır, bu da 1 ebeveynin homozigot baskın olduğu veya her iki ebeveynin de enürezis için heterozigot olduğu anlamına geldiği şeklinde yorumlanmıştır; diğer 70 ailede 296 üyeden 135'inde (%45.6) enürezis saptanmış, bu da cinsiyete bağlı kalıtım hariç tutulurken basit otozomal dominant kalıtımın enürezisin kalıtım modu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (193). 430 Danimarkalı ailenin kapsamlı taranmasını içeren başka bir çalışmada Eiberg ve arkadaşları, en az 2 veya daha fazla nesilde primer enürezis noktürna olan 11 aileyi tanımlamıştır. Enürezisin 11 ailenin tümünde dağılımı, yüksek penetrasyon derecesine sahip olması (%90'dan fazla) otozomal dominant bir kalıtım modu olduğunu düşündürmüştür. Etkilenen erkek ve kadınların oranı 17:22 olarak belirtilmiştir (194).

Kalıtımın anne ve babadan olması konusunda ikiz çalışmaları eşit sonuç vermiş (188) fakat; Von Gontard A.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enürezis noktürna riski maternal kalıtım için 3.63 kat, paternal kalıtım için 1.85 kat olarak saptanmıştır (83). Özden C. ve arkadaşlarının çalışmasında anne ve baba arasında akrabalık olması ile enürezis arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu hipotez başka çalışmalar ile de desteklenmiştir (9)(192).

Otozomal resesif kalıtım modeli: Petrovskij, %50 penetrasyon ile noktürnal enürezis için resesif bir kalıtım modu önermiştir (195). Frary L.G. tarafından 787 bireyden 239'unda enürezis olduğu bilinen 221 ailede soyağacı analizi yapılmış ve enürezisin tek bir resesif gen ikamesi ile belirlendiği varsayılmıştır (196).

Poligenetik kalıtım modeli: Hallgren, gece enürezisinin kalıtım tarzının kesin olarak belirlenemediğini, çünkü homojen etiyolojinin eksik olduğunu ve farklı enürezis türleri arasında açık bir klinik farklılığın bulunmadığını belirtmiştir. Gece enürezisinin dış çevre ve poligenler tarafından değiştirilmiş bir baskın ana genin etkisini temsil ettiğini varsaymasına rağmen, sonuçları aynı zamanda gece enürezisinin kalıtımının olası bir açıklaması olarak çevre ve poligenlerin birleşik etkisi olabileceği şeklinde yorumlanabilmektedir (92).

Farklı kalıtım modellerinin bir arada varlığı: Arnell H. ve arkadaşları, ilk olarak farklı ailelerde tüm kalıtım modlarını, enürezis noktürnası olan 392 ailenin genetik analizini incelediği çalışmasında çoğu ailede otozomal dominant kalıtım tarzını (%43), az oranda otozomal resesif kalıtım tarzını (% 9.4) saptamıştır. Sporadik vaka oranı %48 olarak belirtilmiştir (197). Hollman E. ve arkadaşlarının 159'u gece ve / veya gündüz ıslatma sorunu olan 167 çocuğun aile öyküsü ve soyağacını inceledikleri çalışmada olguların % 44'ü yüksek penetrasyonlu otozomal dominant kalıtım modu, % 23.3 düşük penetrasyonlu ve % 4.4 otozomal resesif kalıtım ile uyumlu, sporadik vaka oranı % 28.3 saptanmıştır (198). Pozitif aile öyküsünün tedaviye etkisi ile ilgili bir öngörü niteliğinde olan Hogg R.J. ve Husmann D.'nin yaptıkları çalışmada noktürnal enürezisi olan 71 çocuğun ailede gece enürezisi öyküsü ile birlikte desmopresine yanıtları değerlendirilmiştir. Desmopresin genel yanıt oranı (71 hastanın 53'ü) %75 olarak saptanmıştır. Desmopresine zayıf yanıt, negatif aile öyküsü (14 hastanın 1'i) ile ilişkiliyken, pozitif aile öyküsü olanlarda iyi yanıt (57 hastanın 52'si) % 91 saptanmıştır (199). Enürezis noktürna patofizyolojisindeki genetik etkinin araştırılması ile ilgili olarak ilk çalışmalar linkage (bağlantı) analizleri ile yapılmıştır. Eiberg H. ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı çalışmada primer monosemptomatik enürezis noktürna ile D13S291 ve D73S263 markırları arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ve bu belirteçlerin 13q13-q14.3 (ENUR1) koromozom bölgelerini işaret ettiğini göstermişlerdir (194).

Arnell H. ve arkadaşlarının yaptıkları linkage çalışmaları kromozom 12q13-21 üzerinde primer enürezis noktürna için ikinci bir lokus varlığını göstermiştir (197). Bağlantı çalışmaları, primer monosemptomatik enürezis noktürnanın kromozom 8q üzerindeki bölgelere bağlandığına dair kanıt bulmuştur (200). Enürezis noktürnanın genetik temeli ile ilgili şimdiye kadarki en geniş çalışma özelliği taşıyan Eiberg H.'nin 1998'de yapmış olduğu primer enürezis noktürnalı bir ailede yapılan genom tarama analizinde 800 polimorfik markır kullanılarak aday bölge daraltılmaya çalışılmış ve bir kromozom alanı lokalize edilmeye çalışılmıştır. Primer noktürnal enürezis ile

çok noktali D22S446 ve D22S343 markirlari arasindaki kromozom 22 arasin da baglanti saptanmis, bu alandaki GNAZ (G protein, alpha z polypeptide) geninin PNE icin olasi aday gen olabilecegi gosterilmistir (16). Yine Von Gontard A.ve arkadaslari 35 Alman ailede gece enurezisinin kromozom 22 uzerindeki bir lokusa baglantisini arastirmis ve ailelerin % 39.3'unun 22 kromozomundaki belirteclerle baglantisinin uyumlu oldugunu gosteremislerdir (14). Eiberg H. ve arkadaslarinin bir diger linkage calismasinda 4p16.1 bolgesi ve buradaki DRD5 ve D1B genlerinin enurezis nokturna icin aday genler olabilecegi dusunulmüstür (18). Bu uc lokusa yonelik Loeyes B. ve arkadaslarinin yaptigi calismaya enurezis nokturna / inkontinansi olan 32 aile (biri dördü, 25'i üçü ve altisi iki nesli) dahil edilmiş, dokuz ailede enurezisin 22q11 kromozomu uzerindeki bir bolgeye, alti ailede kromozom 13q13-14 ve dort ailede kromozom 12q'ya baglanti oldugu saptanmis fakat, kromozom 8q'ya dair bulgu saptanmamıştır. Bu bulgular noktural enurezis / inkontinansin genetik ve fenotipik heterojenliginin hipotezini desteklemiştir (15).

Birlesik Arab Emirlikleri'nde daha once tanimlanmis lokuslara spesifik yapilan bir calismada enurezis nokturnalı 10 bireyin oldugu dort genis ailenin 12 ve 13 kromozomlari genotiplenmiş ve bu iki kromozom uzerinde daha once bildirilen mikrosatellit isaretleyiciler ile baglanti incelenmiştir. Incelenen dort ailede, daha once bildirilen iki lokus ile baglanti icin kanita rastlanmamıştır (201).

Ülkemizde 2007 yılında Balat A. ve arkadaslarinin Nitrik Oksit gen polimorfizmleri ile enurezis nokturna iliskisini arastirmayi amaçlayan calismada eNOS gen polimorfizminden çok, CC genotipi olan nNOS gen polimorfizminin Türk çocuklarında PNE ile iliskili olabilecegi belirlenmiştir (202). Dai, X. M. ve arkadaslarinin yaptigi calismada dopamin D4 reseptörü (DRD4) promotöründeki (-616; rs747302) C alelinin frekansinin PNE hastalarında anlamlı olarak daha yüksek oldugunu ileri sürmüştür. DRD4 promotöründeki bu tek nükleotid polimorfizmi (SNP) talamusta, limbik sistemde, frontal kortekste ve globus pallidusta DRD4 proteininin azalmasına yol açabilmektedir (17). Bu calismanin bir ileri aşamasında PNE'li C alleli

taşıyan çocukların talamuslarında azalmış gri madde volümlerinin olduğu saptanmıştır (203).

Yine ülkemizde yapılan bir genetik çalışmada enürezis noktürnalı hastalarda BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) ve NGF (nerve growth factor) gen polimorfizmleri ve bunların üriner atılımları incelenmiştir; BDNF ve NGF gen polimorfizmlerinin PMNE ile ilişkisi bulunmamış ve idrar nörotrofin konsantrasyonlarının araştırılan polimorfizmlerinden doğrudan etkilenmediği gösterilmiştir (204).

II.6.4.12 Obezite

Obezite, vücut kitle indeksinin 95 persentilin üzerinde olan durum olarak tanımlanmıştır. Obez çocuklarda aşırı aktif mesanenin daha sık gözleendiği gösterilmiştir (205). Erim E. ve arkadaşları işeme disfonksiyonu olan çocukların % 62-86'sının obez olduğunu saptamışlardır (206). Obezite, mekanik etkiler yoluyla üst hava yolu kollapsını artırarak obstruktif sleep apne (OSAS) ile ilişkili semptomların oranını artırabilmektedir. Barone ve arkadaşları obez çocuklarda enürezis noktürnanın olmasının OSAS ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (207). Boryri T. ve arkadaşları okul çocuklarında enürezis ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, enürezisin özellikle daha küçük yaş ve daha düşük vücut kitle indeksi ile ilgili bir sorun olduğunu göstermişlerdir (208).

Ülkemizde Aksoy, E.E. ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada enürezis noktürna ile obezite arasında ilişki bulunmamıştır (209). Yine ülkemizde Sarıkaya U.ve arkadaşları primer enürezis noktürnalı hastalarda obezite sıklığı ve demografik özellikleri araştırmışlar ve bu çocuklarda normal popülasyona göre obezite sıklığının artmadığını saptamışlardır (192). Bunlara karşılık Ma Y. ve arkadaşlarının yeni yapmış oldukları retrospektif çalışmada, obezitenin, primer monosemptomatik enürezis noktürnalı çocuklarda şiddetli enürezis ve davranışsal tedavinin düşük etkinlik göstermesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (210).

Zhang A. ve arkadaşları obez çocuklarda obez olmayanlara kıyasla enürezis noktürna görülme riskinin daha yüksek olduğunu; hatta bu riskin horlama, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu veya depresif ruh hali olan çocuklara göre daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir (211).

II.6.4.13 Diyet

Gıda kaynaklı migren ve davranış bozukluğundaki enürezisin provoke edici gıdalardan ve alerjenlerden kaçınmaya yanıt verebildiğinin gösterilmesi ile yüksek kafein ve turunçgil gibi yiyeceklerin enürezis noktürnaya yol açabileceği düşünülmektedir (212). Primer enürezis noktürnalı hastaların B12 vitamini, Folat, Ferritin düzeylerinin incelendiği bir araştırmada primer enürezis noktürnalı hastaların ortalama B12 vitamini ve folat düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ve istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Bu da bu hastalardaki merkezi sinir sistemindeki gecikmiş maturasyonun diyetsel düşük B12 ve Folat alımı olabileceği yönünde yeni bir fikir oluşturmuştur (213).

II.6.4.14 Psikolojik Faktörler

Psikolojik faktörler, gece idrar kaçırma patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Psikopatoloji enürezise eşlik eden önemli bir faktördür. Genel popülasyonda, çocukların %10-15'inde eşlik eden bir klinik davranış bozukluğu vardır. Enürezisi olan çocuklarda bu oran Uluslararası Çocukların Sürekliliği Derneği (ICCS) verilerine göre iki katına çıkmaktadır (214). Daha spesifik olarak, gece enürezisi olan çocukların % 20-30'u Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10 (ICD-10) veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV-TR'deki (DSM-IV-TR) en az bir bozukluk kriterlerini karşılamaktadır ve monoterapi başarı oranları düşüktür (% 23-60) ve relaps oranları yüksektir(215)(214) Cortney W.C.'nin bir çalışmasında Pediatrik Üroloji İşeme Disfonksiyon Klinikleri'ne başvuran hastalarda şiddetli işeme belirtilerinin kötü psikososyal işlevin birçok yönüyle ilişkili olduğu saptanmıştır

(216). Psikolojik faktörlerin enürezis noktürnaya neden olduğu yönündeki veriler henüz netlik kazanmamıştır. Çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile enürezis noktürna arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (216). Ayrıca enürezis noktürnanın Tourette Sendromu, davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü gibi diğer psikolojik bozukluğu olan çocuklarda daha sık seyrettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat enürezis noktürnanın, bu faktörlerin ailelerde yarattığı stresin neticesinde ortaya çıktığı da varsayılmaktadır (218)(219)(13).

Von Gontard A. ve Equit M. nin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile enürezis noktürna ilişkisini inceledikleri çalışmada ADHD tedavisinin enürezis noktürna için faydalı olduğunu, öte yandan desmopressin tedavisinin ADHD semptomlarını ağırlaştırdığını saptamışlardır (219). Ayrıca daha çok sekonder enürezisin ortaya çıkmasında etkili olan bir ebeveyn den boşanma ve benzeri sebeplerden dolayı uzak kalma, fallik dönemde kardeşinin doğması, cerrahi operasyon geçirme veya hastanede yatma, taşınma gibi durumların enürezis noktürna etiyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir (221).

II.6.4.15 Sosyoekonomik ve Kültürel Düzey

Enürezisli çocuklar ve ailelerinin incelendikleri bir çalışmada ailelerin %67'sinin asgari ücret aldığı ve bu değer in yoksulluk sınırının altında olduğu bildirilmiştir(158) Enürezisin daha çok düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin çocuklarında görüldüğü diğer bazı çalışmalarda da bildirilmektedir (222). Manisa ilindeki gecekondu da yaşayan ailelerde enürezis noktürna sıklığı %27.5 ile dikkat çekici bir sıklıkta bulunmuştur (223) .

Özgürhan G. ve arkadaşlarının çalışmasında enürezis noktürnalı olguların %81.7'sinin asgari ücret ile geçinen veya altında geliri olan ailelerinin çocukları olması bu görüşü desteklemiştir (76). Enürezis noktürnanın strese, duygusal ve fiziksel istismara daha çok maruz kalan çocuklarda görülmesi, bunların enürezis oluşumunda etkili faktörler olduğunu düşündürmektedir (224).

II.6.4.16 Diğer faktörler

Primer enürezis noktürna ile alerjik rinit, astım gibi uyku solunum bozukluklarına yol açan hastalıklar da ilişkili bulunmuştur (225). Adenotonsillektomi yapılan çocuklarda, enürezis noktürnanın iyileştiği gösterilmiştir (226). Enürezis noktürnanın tuvalet eğitiminin kazanıldırılması ile ilgili yapılan çalışmalar, tuvalet alışkanlığını 20.ay'dan sonra kazanan çocuklarda 5-6 yaş arası çocuklarda %20, daha önce kazanan çocuklarda ise %5 oranında enürezis noktürna varlığı gösterilmiştir (227)(228).

II.6.5 Klinik Tanı

Enürezis noktürnanın fiziksel ve psikolojik olumsuz etkilerinin önlenmesi için erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Klinik tanı için öncelikle ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve dikkatli fizik muayene yapılmalı, labaratuvar ve radyolojik tetkiklerden de faydalanılmalıdır.

II.6.5.1 Anamnez

Enürezis noktürnalı bir bireyin anamnezi öncelikli olarak primer ve sekonder, monosemptomatik ve non-monosemptomatik enürezis noktürna ayrımlarını yapmayı amaçlar nitelikte olmalıdır.

- Alt üriner sistem semptomları değerlendirilmelidir (229).
- Semptomların başlangıç yaşı ve süresi, semptomların şiddeti, kuru kalma döneminin olup olmadığı
- Dizüri (ağrılı idrar yapma)
- İşeme olmadığı dönemde genital veya rektal bölgede ağrı varlığı,
- İdrar başlangıcında zorluk, ıkınma veya idrar sonrası boşalmama hissi
- İşeme karakteri (zayıf, kesikli)

- Gündüz idrar kaçırma/ idrar tutmada veya tuvalete yetişmede zorluk (idrar tutma manevraları varlığı)
- İdrar sıklığında artma (8 kez/gün<) veya azalma (3 kez gün<)
- İdrar yapısı (kokusu, rengi, kanlı olup olmadığı)
- Kabızlık veya kaka kaçırma,
- Hastalık geçmişi, diabetes mellitus, diabetes insipidus, kronik böbrek yetmezliği, nörolojik hastalık gibi hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır.
- Çocuğun ve ailenin psikososyal yönleri değerlendirmeye dahil edilmelidir. Okul başarısı, çevre ve aile ilişkileri, ruhsal travma geçmişi, ebeveyn ayrılma veya ebeveynin çocuktan ayrı kalma durumu olup olmadığı, kardeş doğumu dikkatle sorgulanmalıdır.
- Hastanın günlük sıvı alımı, gün içinde sıvı alım zamanları, beslenme alışkanlığı, işeme ve gaita yapma sıklığı ve bunların miktarı, idrar yolu enfeksiyonu geçmişi not edilmelidir (230).
- Enürezis noktürnanın diğer tüm aile bireylerindeki varlığı ve ailedeki akraba evliliği öyküsü alınmalıdır.
- Ayrıca uyku düzeni, gece uyanma veya horlama durumu, uyku derinliğini de değerlendiren soruları içermelidir (231).

- **İşeme Günlüğü:** Enürezis noktürna sebebiyle başvuran hastaların en az bir hafta süreyle yatak ıslatma günlüğü, haftada en az 3 gün gündüz işeme günlüğü olmak üzere, işemelerin sıklığı, işeme hacmi, günlük alınan sıvı miktarı, dışkılama sayısı, alt üriner sistem semptomları ve bunların zamanlamasının not edildiği formdur (232).

- **Disfonksiyonel İşeme ve İnkontinans Skorlama Sistemi:** En yaygın kullanılan skorlama sistemi olan Akbal C. ve arkadaşlarının geliştirdiği semptom skorlama sistemi, bu hastaların karşılaştırmalı araştırma, tanı, tedavi ve takibinde semptomları derecelendirmek için doğru, objektif ve bilimsel temeller sağlamaktadır (230).

II.6.5.2 Fizik muayene

-Enürezis noktürnanın monosemptomatik ve non-monosemptomatik ayrımının yapılabilmesi için ayrıntılı bir fiziksel muayene yapılması klinisyeni doğru yönlendirmektedir.

-Vücut boy ve kilo ölçümü altta yatan büyüme/gelişme geriliğini anlamak için yararlıdır.

-Genital muayene (iç çamaşırsız muayene dahil) hipospadias, fimosis, labial aglütinasyon gibi fiziksel anormallikler ve dışkı inkontinansı belirtilerini anlamak için yapılmalıdır.

-Dimple, lipom, hipertrikoz, veya sakral agenezi gibi spinal anomalilere işaret edebilecek durumlar için lumbosakral omur inspeksiyonu yapılmalıdır.

-Dışkı kütlelerini tespit etmek için rektal tuşe yapılabilir (sol alt kadran palpasyonu aile için daha kabul edilebilir olabilir).

-Alt omurilik fonksiyon bozukluğunu düşündüren belirti ve bulgular için nörolojik muayene (çekiç veya pençe ayak parmakları) yapılmalıdır.

-Nörolojik muayene, kranial sinir anormalliklerini değerlendirmek için stres yürüyüşü veya ayna hareketleri ile duruşun değerlendirilmesini içermelidir. Perianal reflekslere bakılmalı ve anal sfinkter kasının tonusu değerlendirilmelidir (141)(232).

II.6.5.3 Laboratuvar

Primer enürezis noktürna hastalarında tam idrar tetkiki ile idrar özelliklerine bakılması gerekmektedir. İdrarın rengi, glukoz ve keton varlığı, lökosit ve kan olup olmadığı gibi parametreler ilk olarak değerlendirilmelidir. Hemogram, sedimentasyon ve CRP ile olası bir enfeksiyon durumu ekarte edilmeli, şüphe duyuluyorsa idrar kültürü istenmelidir (2).

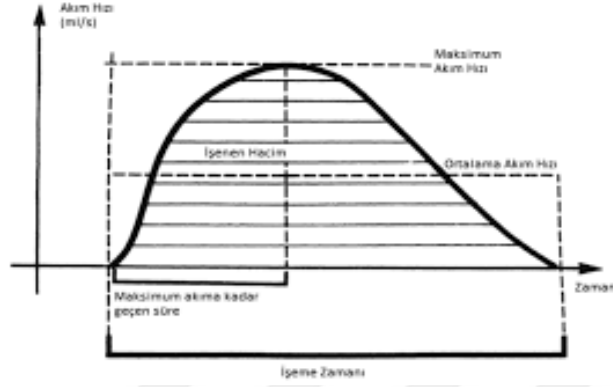
II.6.5.4 Görüntüleme

Ürolojik görüntüleme (renal ultrasonografi ve işeme sistoüretrogramı) önemli gündüz şikayetleri, daha önce değerlendirilmemiş bir idrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve /veya yapısal ürolojik anormallik belirtileri ve semptomları olan çocuklar için yararlıdır. Santral sinir sistemine ait bir patolojiden şüphelenilen durumlarda kranial MRI yapılabilir. Ultrasonografi, işeme sonrası (postvoidüel) rezidüel hacim ve mesane duvar kalınlığının belirlenmesinde yardımcı olabilir. İşeme sonrası yapılan ultrasonografi kalın mesane duvarı (işeme sonrası > 5 mm) ve artmış rezidüel idrar hacmi (>5ml) non-monosemptomatik enürezisi göstermektedir (232). Kabızlığı olan çocuklarda abdominal radyografi tartışmalıdır (234).

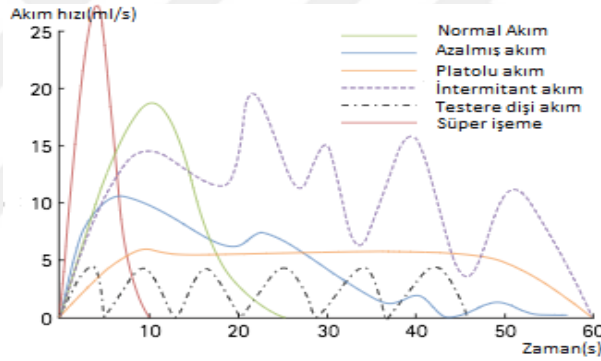
İşeme (Voiding) Sistoüretrogram: İşeme sistoüretrogramı (VCUG) pediatrik radyoloji bölümlerinde en sık yapılan floroskopik incelemelerden biridir (235). Anatomiye tanımlamak ve alt ürogenital sistemin işlevini belirlemek için tercih edilen araştırma yöntemidir. Bu nedenle, vezikouretral reflü (VUR), antenatal böbrek dilatasyonu, konjenital böbrek anomalileri, posterior üretral valv (PUV), mesane dahil olmak üzere çok çeşitli klinik durumları olan hastaların araştırılmasında ve divertikül, hipospadias, kloakal anormallikler, Müllerian kanal kalıntıları, imperforat anus, mesane boynu travması, ürolitiazis, böbrek nakli ve kararsız (unstabil) mesanenin değerlendirilmesinde endikedir (236). İşeme sistoüretrografisinde dilate posterior üretra, kasılmış bir eksternal sfinkter ve trabeküle görünümde mesane görülürse hastada işeme disfonksiyonu olduğu düşünülebilir. Aktif idrar yolu enfeksiyonu varlığında yapılması kontrendikedir (237).

Üroflowmetri: İdrar akış hızını ölçmek ve kaydetmek için basit, güvenli, ucuz ve invazif olmayan bir yöntem olan üroflowmetri Amerikalı cerrah Willard M. Drake Jr. tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemin herhangi bir sınırlaması yoktur ve klinik yoruma dayanır (238). İdrar akım paterni ve işeme hızının grafiksel gösterimi ile oluşan işeme eğrileri klinisyen tarafından

yorumlanır. Doğru eğrilerin elde edilmesi için 150-200 ml'lik işeme hacmi gereklidir (**Şekil II-1**). Üretral darlık, detrusor-sfinkter dissinerjisi, detrusor hiperaktivitesi gibi durumlarda akım eğrilerinin karakteri değişmektedir (Şekil-2)(239).



Şekil II-1 Normal Bir Üroflowmetrideki İşeme Eğrisinden Elde Edilen Veriler



Şekil II-2 Yaygın Üroflowmetri Akım Paternleri

Video Ürodinami: İlk kez Tanagho ve arkadaşları tarafından 1966'da geliştirilen detrusor aktivitesi, mesane sensitivitesi, mesane kapasite ve kompliyansını değerlendirmek için kullanılan invaziv bir yöntemdir. Video-ürodinamik çalışmalar, eş zamanlı sistoüretrografi ile birlikte alt idrar yollarının basınç / akış / elektromiyografik (EMG) çalışmalarını içerir (240).

Sistoüretroskopi: Üretradan mesaneye sokulan sert veya esnek bir tüp (sistoskop) kullanılarak mesane ve üretranın iç kısmının görsel olarak incelenmesine izin veren bir prosedürdür (241).

II.6.6 Tedavi

Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği ve Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi gece yatak ıslatan tüm çocuklar için ilk yaklaşım olarak çocuklar ve bakıcılarına eğitim ve tavsiye verilmesini önermektedir, fakat; enürezis noktürnanın aktif tedavisine 6 yaşından önce başlanmamalıdır. Orta derecede öğrenme engeli, tedaviye kontrendikasyon oluşturmamaktadır (232).

II.6.6.1 Eğitim ve Tavsiyeler

-Enürezis yaygın bir durumdur; beş yaşındakilerin yüzde 16'sında haftada en az bir kez görülmektedir ve çocukların çoğunda kendi kendine düzelmektedir.

-Enürezis, ne çocuğun ne de bakıcıların hatasıdır; çocuklar yatak ıslatma nedeniyle cezalandırılmamalıdır.

-Yatak ıslatmanın etkisi, yatak koruması ve yıkanabilir / tek kullanımlık ürünler, oda koku gidericileri, giyinmeden önce çocuğu iyice yıkamak, sürtünmeyi önlemek için yumuşatıcılar kullanılarak azaltılabilir.

-Islak ve kuru gece takvimleri tutmak müdahalelerin etkisini belirlemeye yardımcı olur.

-Çocuğun gün boyunca ve yatmadan hemen önce (toplam dört ila yedi kez) düzenli olarak idrarı yaptırılmalıdır; çocuk gece uyanırsa, bakıcılar onu tuvalete götürmelidir.

-Enürezisi olan çocuklarda, özellikle akşam saatlerinde yüksek şeker ve kafein bazlı içeceklerden kaçınılmalıdır (242) .

-Günlük sıvı alımı sabah ve öğleden sonra konsantre olmalıdır; akşamları sıvı ve çözünen madde alımı en aza indirilmelidir. Bazı yazarlar, enüretik hastalarının toplam günlük sıvılarının yüzde 40'ını sabah (07.00-12.00),

yüzde 40'ını öğleden sonra (12.00-17.00) ve sadece yüzde 20'sini (17.00'dan sonra) akşamları içmelerini önermektedir. Sabah ve öğleden sonra bol miktarda sıvı tüketimi, günün ilerleyen saatlerinde önemli miktarda alım ihtiyacını azaltır. Gündüz sıvı tüketiminde telafi edici bir artış olmadan izole gece sıvı kısıtlaması, çocuğun günlük sıvı ihtiyacını karşılamasını engelleyebilir ve genellikle başarısız olmaktadır (212).

-Çocuk bezlerinin rutin kullanımı, gece kalkmak için motivasyonunu etkileyebilir ve genellikle çocuğun cesareti kırılmaktadır (çocuk evden uzakta uyurken istisnalar yapılabilir) (54).

II.6.6.2 Motivasyon Tedavisi

Çocuk tedavi programı için bazı sorumlulukları yerine getirmeyi kabul ettiğinde, bir ilerleme kaydı tutarak motive edilebilir. İlk ödüller, kuruluktan ziyade kararlaştırılan davranışlar için verilmelidir (örn. Yatmadan önce tualete gitmek). Önceden üzerinde anlaşmaya varılan daha büyük ödüller, üzerinde anlaşmaya varılmış davranışa daha uzun süre uyumluluk ve nihayetinde daha uzun kuruluk süreleri için verilir (örneğin, her kuru gece için bir takvimdeki bir çıkartma, birbirini takip eden yedi kuru gece için bir kitap gibi). Cezalar (yani daha önce kazanılan ödüllerin kaldırılması) ise verimsizdir (243). Motivasyon tedavisi, her gece yatağı ıslatmayan küçük çocuklarda (beş ila yedi yaş arası) enürezis noktürna için iyi bir birinci basamak tedavidir (244)(245).

Motivasyonel tedavinin çocukların yüzde 25'inde başarılı (ardışık 14 kuru gece) olduğu ve yüzde 70'in üzerinde önemli bir iyileşmeye (enüretik olaylarda yüzde 80'den fazla oranda azalma) yol açtığı tahmin edilmektedir (246). Nüks oranı (iki haftada iki ıslak geceden fazla) yaklaşık yüzde 5'tir (247). Davranışsal terapide ödül sistemlerinin (örn. Yıldız çizelgeleri) daha başarılı olduğu saptanmıştır ancak bu sonuçlar tek küçük denemelere dayanmaktadır (248). Motivasyon terapisi üç ile altı ay sonra iyileşmeye yol açmazsa, aktif müdahalelerin eklenmesi gerekebilir (244).

II.6.6.3 Alarm Tedavisi

Genellikle işitsel bir alarm ve / veya titreşimli bir kemer veya çağrı cihazı gibi uyarılma cihazları veya iç çamaşırlarına veya yatak pedine yerleştirilen bir sensör nemi algıladığında etkinleştirilen enürezis alarmları kullanılmaktadır. Alarm türü çocuğun ihtiyaçlarına ve yeteneklerine göre ayarlanmalıdır. Alarmlar şartlandırma yoluyla çalışır; çocuk, ıslanmadan önce mevcut fizyolojik koşullara yanıt olarak mesane kasılmasını uymayı veya engellemeyi öğrenir (244). Enürezis alarmları, yatak ıslatması sıvı alımı, tuvalet veya uygun bir ödül sistemi hakkındaki tavsiyelere cevap vermeyen çocuklar için ilk basamak bir tedavidir (5). Enürezis alarmları iyi motive olmuş ailelerde ve sık enürezisi (haftada iki kereden fazla) olan çocuklarda en iyi sonucu vermektedir (1). Yedi yaşından küçük çocuklarda çocuğun yeteneği, motivasyonu ve alarmın anlaşılmasına bağlı olarak kullanılabilir (249). Alarmın çalışması için çocuk sese uyanabilmeli veya cihazı çalıştırabilmelidir; enürezis alarmı verilmeden veya satın alınmadan önce bu yeteneğin test edilmesi faydalıdır (250).

3257 çocuğun dahil edildiği bir meta-analizde, tedavi edilmeyen kontrollerin sadece yüzde 4'ü ve karşılık alarm tedavisi alan çocukların %66'sı arka arkaya 14 gece kuru kalmaya başlamış; alarmı kullanmaya devam eden çocukların yaklaşık yarısı tedaviden sonra kuru kalırken, tedavi uygulanmayan grupta neredeyse hiç iyileşme olmamıştır. Tedavinin ilk haftasında, çocukların desmopressin ile alarmdan daha az ıslak geceleri olmuş; tedavinin sonuna doğru ise alarmlı ıslak gecelerinin daha az olduğu saptanmış, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Alarm, tedavi sırasında ve sonrasında trisiklik antidepresanlardan daha etkili bulunmuştur (251). Taneli C. ve arkadaşları alarm sistemi ile 12 haftalık bir tedavinin mesane depolama kapasitelerinde önemli bir artış ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (252).

Daha küçük ıslak lekelerin gözlenmesi; alarma uyanma; alarm çalmasının gecenin ilerleyen saatlerine sarkması; gece başına daha az alarm

çalması veya daha az ıslak gece gözlenmesi gibi tedaviye erken yanıt belirtileri gözleniyorsa tedaviye devam edilmelidir. Alarm tedavisi, çocuk en az 14 ardışık kuru gece geçirinceye kadar sürdürülmelidir (247). Bu süre genellikle 12 ila 16 hafta arasında olamkla birlikte 5 ila 24 hafta arasında değişmektedir. Üç aylık alarm tedavisinden sonra, çocukta tam bir kuruluk elde edilemedi (art arda 14 gece), ancak daha az ıslak gece varsa, alarm tedavisine devam edilmelidir. Üç aylık alarm tedavisinden sonra iyileşme olmazsa alternatif müdahaleler gerekebilir. Alarm tedavisi nüks için yeniden başlatılabilir (iki haftada ikiden fazla ıslak gece varsa). Alarmın kesilmesinden sonra nükseden çocuklar genellikle ilk tedavi programının bir sonucu olarak ön koşullandırma nedeniyle hızlı bir ikincil yanıt verebilirler (253).

II.6.6.4 Farmakolojik Tedavi

Desmopressin Asestat (DDAVP/1-deamino-8-D arginine vazopressin): Desmopressin (sentetik bir vazopressin analogu), sıvı alımı, tuvalet eğitimi veya tavsiyelere cevap vermeyen beş yaşından büyük çocuklarda enürezis için ilk basamak farmakolojik tedavidir. Enüreziste hızlı veya kısa süreli iyileşme arayan aileler veya enürezis alarm tedavisine uyması muhtemel olmayan, alarm tedavisinin başarısız olduğu çocuklar için alternatif tedavidir (1)(67)(160)(253). Desmopressin, normal fonksiyonel mesane kapasitesi olan (maksimum işeme hacmi, yaş için beklenen mesane kapasitesinin % 70'inden fazla) noktürnal poliürili çocuklarda iyi sonuç vermektedir (1)(232)(254). Desmopressin, hiponatremi veya hiponatremi geçmişi olan çocuklarda kullanılmamalıdır (254)(255).

Enürezisli çocukların % 30'unun Desmopressine tam yanıt, % 40'ının ise kısmi bir yanıt verdiği tahmin edilmektedir(1) Bununla birlikte,desmopressin kesilmesinden sonraki dönemde nüks oranı yüksektir (yüzde 60-70) (256). Noktürnal enürezis tedavisinde desmopressin ile diğer ilaçlar veya alarmları karşılaştıran 3448 çocuktan oluşan 47 randomize çalışmanın sistematik incelemesinde plasebo ile karşılaştırıldığında, desmopressinin yatak

ıslatmayı haftada 1.34 gece azalttığı, plasebo ile karşılaştırıldığında, desmopressin ile tedavi edilen çocukların kuru kalmasının daha olası olduğu, alarm tedavisinin aksine, desmopressin tedavisinin kesilmesinden sonra tedavi etkilerinin devam etmediği saptanmış ve desmopressin ve trisiklik antidepresanlar eşit derecede etkili farmakolojik ajanlar olarak görülmüştür (104).

Desmopressin, uyku sırasında idrar üretimini azaltmak için akşam geç saatlerde- uyumadan en az 1 saat önce oral yoldan uygulanır (burun içi formülasyon artmış hiponatremik nöbet riski ile ilişkilidir ve artık enürezis tedavisi için endike değildir). Maksimum renal konsantrasyon ve minimal diürez bir ila iki saat sonra elde edilir. Doz en iyi etkiye göre titre edilir. Anti-enüretik etki, doğru doz elde edildiğinde hemen görülür (Bu doz vücut ağırlığından veya yaşından etkilenmez) (257). Başlangıç dozu 0.2 mg'dır (bir tablet); 10 ila 14 gün sonra gerekirse, doz 0.2 mg arttırılabilir ve maksimum 0.4 mg doza kadar yükseltilebilir (1)(104). Desmopressin tedavisinin olumsuz etkileri nadirdir. En ciddi yan etki, akşam saatlerinde fazla sıvı alındığında ortaya çıkan dilüsyonel hiponatremidir. Oral desmopressin ile seyreltici hiponatremi önlemek için, desmopressin uygulamasından bir saat önce ila sekiz saat sonra sıvı alımının sekiz ons (240 mL) ile sınırlandırılması önerilir (104)(247).

Desmopressin tedavisi sıvı-elektrolit dengesizliği durumları sırasında kesilmelidir (örn. Ateş, tekrarlayan kusma veya ishal, kuvvetli egzersiz veya artan su tüketimi ile ilişkili durumlar). Desmopressin yanıtı bir ila iki hafta içinde değerlendirilmelidir. Yanıt belirtileri varsa tedaviye üç ay devam edilmelidir (253).

Antikolinergik İlaçlar: Çocukluk çağında etkinlik ve güvenirlikle ilgili makul belgelere sahip antikolinergik ilaçlar oksibutinin, tolterodin ve propiverindir. Antikolinergik ajanlar detrusör aşırı aktivitesini baskırlar fakat, noktürnal enürezis için kanıta dayalı birinci basamak tedavi olarak

düşünülmemektedirler (145). Oksibutinin gibi antikolinergik ilaçlarla monoterapi, monosemptomatik noktürnal enürezis tedavisinde etkili değildir. Bununla birlikte antikolinergik ajanlar, gece idrar kaçırma ve gündüz inkontinansı olan çocuklarda uyku sırasında mesane kapasitesini arttırmak için desmopressin ile birlikte kullanılabilir (146). Antikolinergikler sadece standart tedavinin başarısız olduğu enürezisi olan çocuklarda endikedir. Deneyimlerimiz, ilaçların bu çocukların yaklaşık %40'ında yararlı olduğu ve genellikle standart bir dozda desmopressin ile kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulduğudur (105). Normal doz, yatmadan önce 2 mg tolterodin, 5 mg oksibutinin veya 0.4 mg / kg propiverin'dir, ancak bu dozun iki katına çıkarılması gerekebilir. Anti-enüretik etki maksimum 2 ay içinde ve bazen çok daha erken görünmelidir. Antikolinergik tedavi düşünülmeden önce birkaç şey dikkate alınmalıdır;

1) İlacın amacı detrusör aşırı aktivitesini azaltmak olduğundan, farmakolojik olmayan yöntemler önce denemelidir.

2) Kabızlığı dışlanmalı veya tedavi edilmelidir.

3) Post-voidel rezidüel idrar, disfonksiyonel işeme veya düşük işeme sıklığı ultrason veya üroflowmetre yardımı ile dışlanmalıdır (258).

En sık yan etkisi kabızlık olmakla birlikte mood değişiklikleri, taşikardi, ağız kuruluğu ve flushing gibi yan etkiler de yapabilmektedir (259).

Trisiklik Antidepresanlar: Trisiklik antidepresan imipramin, daha önce enürezis için sıklıkla kullanılmış ve birçok randomize çalışmada plasebodan daha etkili olarak görülmüştür (260). Enürezisi olan seçilmemiş çocukların yaklaşık %50'sinin ilaca yanıt verdiği ve tedaviye dirençli enürezisi olan çocuklarda yanıt oranının aynı olduğu görülmüştür (260). Anti-enüretik doz yatmadan önce 25 ila 50 mg'dır ve daha büyük doz 9 yaşından büyük çocuklara verilebilir. Etki 1 ay sonra değerlendirilir, kısmi bir yanıt olduğunda, çocuğun sıvı alımının akşam ve gece boyunca kısıtlanması şartıyla, tedaviye standart dozda desmopressin eklenebilir. En yaygın kullanım alanı dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanılı nüks veya persistan enürezis noktürna tanılı adolesan bireylerdir (262).

İmipramin ile ilgili temel sorun, potansiyel olarak kardiyotoksik olması ve aşırı dozun ölümcül olabilmesidir. Çocukta çarpıntı veya senkop öyküsü varsa veya ailede ani kardiyak ölüm, uzun QT sendromu veya kararsız aritmi varsa, imipramin tedavisi düşünülmeden önce uzun süreli elektrokardiyogram kaydı ile dışlanmalıdır(263). Diğer yan etkiler, ruh hali değişiklikleri, bulantı, uykusuzluk, anoreksi, ağız kuruluğu, baş dönmesi, dizüri, gastrointestinal sistem bozukluklarıdır. 60-80 ng/ml kan düzeylerinde antikolinergik etkiler ortaya çıkmaktadır (262).

II.6.6.5 Kombine Tedavi

Tedaviye dirençli veya nüks enürezis noktürna vakalarında kombine tedavi olarak alarm tedavisine desmopressin eklendiğinde başarı oranı artmaktadır (264). Trisiklik antidepresanlar ve antikolinergik ajanlar, enürezis noktürna tedavisi için iyi kabul edilen farmakolojik tedavi olmuştur ve vakaların sırasıyla %40-70 (265) ve % 10-50'sinde etkilidir (266). Buttarazzi, imipramin (trisiklik antidepresan) ile tedaviye dirençli hastaların çoğunun antikolinergik bir ajan ile önemli bir terapötik etki gösterebileceğini ileri sürmüştür (267). Buna yönelik yapılan diğer çalışmalarda kombine farmakolojik tedavinin etkinliği gösterilmiştir (268)(269).

II.6.6.6 Diğer Tedaviler

Noktürnal enürezis tedavisinde indometasin, fenmetrazin, amfetamin sülfat, efedrin, atropin, furosemid, diklofenak ve klorproteksen gibi diğer ilaçlar denenmiştir. Trisiklik antidepresanlar ve desmopressin dışındaki ilaçların randomize çalışmalarının sistematik bir incelemesi, indometazin, diklofenak ve diazepamın ıslak gecelerin sayısını azaltmada plaseboda daha iyi olmasına rağmen, ilaçların hiçbirinin desmopresinden daha iyi olmadığını bulmuştur (215). Nöromodülasyon veya nörostimülasyon olarak da adlandırılan elektriksel stimülasyon tedavisi, pelvik kas kasılmalarını uyaran ve/veya detrüsör kasılmalarını modüle eden noninvaziv cihazların implantasyonunu içerir (270). Gece enürezisi olan çocuklar için rutin olarak

elektriksel stimülasyon tedavisi önerilmemektedir. Bazı gündüz enürezis formları için etkili olduğu kanıtlanmış ve gece enürezisi için plasebo / kontrol ile karşılaştırıldığında güvenli ve etkili gibi görünse de (271), gece enürezisi için diğer müdahalelerle karşılaştırıldığında nüks riski, elektrik stimülasyonun optimal tipi ve etkinliği belirsizdir (272).

Hipnoz, psikoterapi ve akupunktur gibi tamamlayıcı yaklaşımlar gözden geçirildiğinde, bu tür yöntemlerin noktürnal enürezis tedavisinde kullanımını desteklemek için sınırlı kanıtlar bulunmuştur (273). Desmopressine dirençli monosemptomatik noktürnal enürezis ve noktürnal poliüri hastalarında gece boyunca sodyum atılımının azaltılması daha iyi desmopressin tepkisi ile sonuçlanabileceği fikrinden yola çıkarak yapılan bir çalışmada, desmopressin tedavisine gündüz furosemid tedavisi eklenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (274).

1993 yılında Mesaros, bir hastayı distimi için tedavi ederken, beklenmedik bir şekilde fluoksetinin (seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI)) noktürnal enürezis üzerindeki terapötik etkisini de keşfetmiştir (275). Bundan yola çıkarak serotoninin duygusal stresi kontrol etme; antidiüretik hormonu artırma; uyku derinliğini kontrol etme; ve mesane düz kasını gevşetme etkilerinden dolayı enürezis tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüş ve fluvoksamin (276) ve sertralin (277) gibi SSRI (Serotonin Geri Alım İnhibitörü) ilaçlarının etkili birer enürezis noktürna tedavisi ajanları olabileceği gösterilmiştir.

III GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma primer monosemptomatik enürezis noktürnanın henüz tam anlamıyla aydınlatılmamış genetik nedenlerini araştırmayı amaçlamış prospektif bir çalışmadır. Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30/01/2019 tarihli ve 20.478.486 nolu onay kararı ile başlatılmıştır.

Çalışmaya yatak ıslatma geçmişlerinin aydınlatılmasını isteyerek Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniğine başvuran aynı aileden Primer Enürezis Noktürna geçmişi olan 13 (on üç) birey dahil edilmiştir.

Enürezis noktürna geçmişi sorgulanırken Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. baskısında (DSM-V) yer alan (a) 5 üzerinde kronolojik yaş veya eşdeğer gelişim seviyesine ulaşmış bir bireyde, en az üç ay boyunca haftada iki kez sıklıkta, giysilere veya yataklara tekrarlayıcı idrar yapma (istem dışı veya kasıtlı olsun); bunun sosyal veya diğer önemli işlev alanlarında klinik olarak önemli bir bozulma veya sıkıntı oluşturması ve bu davranışın herhangi bir maddenin (örneğin diüretik veya antipsikotik ilaç) veya tıbbi bir durumun (örneğin, spina bifida, diyabet veya nöbet bozukluğu) fizyolojik etkisine bağlı olmaması tanımı esas alınmıştır (278).

Enürezis noktürna geçmişlerinin primer ve sekonder ayrımı yapıldıktan sonra eşlik eden alt üriner semptomların olup olmasına göre monosemptomatik ve non-monosemptomatik enürezis noktürna ayrımları yapılmıştır.

Geçmiş veya şu anki öykülerinde primer enürezis noktürna kliniği olan bireyler ailevi segregasyon durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır;

Grup 1

Bu gruba dahil edilen bireyler aynı ailenin iki kuzeni ve onların çocuklarıdır (bir anne, bir kızı ve bir oğlu, bir baba ve iki oğlu).

Grup 2

Bu gruba dahil edilen bireyler aynı ailenin, enürezis noktürna kliniğinde üst kuşakta klinik öykünün bilinmemesi veya bazı bireylerin üst kuşağında enürezis noktürna öyküsünün olmaması nedeniyle ailevi segregasyonu gösterilemeyen 7 (yedi) bireyidir.

III.1 Çalışmanın Yürütülmesi

Bireyler başvurduklarında kendilerine, tarafımızca oluşturulan “Enürezis Noktürna Değerlendirme Soruları” (Ek-1) formundaki sorular yöneltilmiş ve bireylerin bu sorulara verdikleri yanıtlar kaydedilmiştir. Öyküde gün içinde alt ıslatma zamanı, semptomların başlangıç ve bitiş yaşları, hafta ve gecede ıslatma sıklığı, kabızlık, dışkı kaçırma, çok su içme, idrar sıklıkları, idrar yaparken zorlanma, idrar tutmada zorlanma, günlük işeme sıklıkları, idrar akımında bozukluk olup olmadığı, uyku derinliği ve uykunun özelliği, doğum travması, allerji ve paraziter hastalık geçmişi, kafa veya pelvik travma öyküleri, idrar yolu enfeksiyonu geçmişleri sorgulanmıştır. Fiziki muayene ile kilo, boy, dış üriner sistem muayeneleri yapılmış ve sonuçlar kaydedilmiştir. Bireylerin hemogram, biyokimya, tam idrar tetkiki ve üriner sistem ultrasonografileri yapılarak ek hastalık bulguları kabaca dışlanmıştır.

Bireylere venöz kan alma işlemi ve yapılacak analizin özellikleri ile ilgili bilgilendirme yapılmış ve tarafımızca oluşturulan ve etik kurulca onaylanan aydınlatılarak gönüllü onamları alınmıştır (Ek-2).

Bireylerin periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı mor kapaklı tüpe alınmıştır. Grup 1'deki 6 (altı) bireyin kan örneğinden DNA izolasyonu, Ghatak, Muthukumaran ve Nachimuthu'nun belirtmiş olduğu standart

protokoller kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ekzom zenginleştirme ve kütüphane hazırlığı standart prosedürlere göre yapılmıştır (279).

Kütüphane, Illumina HiSeq 4000'de, 50-100X hedef derinlikte, 2x150bp paired-end sekanslama ile dizilenmiştir. Ham veriler (Raw data) Ankara / Türkiye'de Intergen Genetik Tanı Merkezi'nde GATK en iyi uygulamalar iş akışına tabi tutulmuştur. Ham okumalar bwa mem 0.7.17 kullanılarak hg19'a hizalanmıştır (aligned)(280).

Daha sonra GATK4 ile sıralama, yinelenen işaretleme ve yeniden baz kalibrasyon aşamaları gerçekleştirilmiştir. Varyant okuma (call) aşaması iki ayrı algoritma kullanılarak yapılmıştır. Birbirini tamamlamak için GATK UnifiedGenotyper ve GATK HaplotypeCaller birlikte kullanılmıştır. Her iki setten düşük kaliteli varyantlar, GATK SelectVariants seçeneği kullanılarak zincir(strand) sapması, okuma derinliği ve okuma kalitesi parametreleri temel alınarak elimine edilmiştir (281).

III.2 Varyant Analizi ve Sınıflandırma

Yapılan bu çalışma, segregasyonu gösterilen aynı ailenin altı bireyinin tüm ekzonlarının, ekzon-intron bağlantı bölgelerinin ve 20 baza kadar intronik bölgelerin değişimlerinin incelenmesini içermektedir.

İlk değişim filtreleme aşamasında herhangi bir bireyde okuma (Call) kalitesi 20 üzerinde olan varyantlar ileri filtrelemelere tabi tutulmuştur. Enürezis noktürnanın ülkemizde frekansının %10.5-17.5 gibi geniş bir aralıkta seyrettiği göz önünde bulundurularak, frekansı tüm etnik gruplarda %18'in altında seyreden tüm değişimler incelenmiştir.

Ailenin ekzom sekanslaması yapılan 6 bireyinde ortak saptanan değişimler ACMG (American College of Medical Genetics) kriterlerine göre Patojenik (Hastalık yapıcı), Likely Patojenik (Yüksek İhtimal Hastalık Yapıcı), Uncertain Significant (VUS, Klinik Önemi Belirsiz), Likely Benign (Yüksek İhtimal Masum), Benign (Masum) olarak sınıflandırılmıştır (282)(283). Daha önceki enürezis bağlantı analizlerinde gösterilen kromozomal

lokalizasyonlarda bulunan ve etiyopatogenezde yer alan diğer bozukluklara göre değişim saptanan genler ayrıştırılarak ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmış ve güncel in silico değerlendirme araçlarına göre değerlendirilmiştir.

Bunların dışında nadir varyant taranması iőleminde, tüm aile bireylerinin ekzom sekanslamasında 6 bireyde ortak yer alan değişimler ayrıştırılmış, minimum allel frekansı (MAF) %1'in altında seyreden değişimler filtrelenmiş ve ailede akraba evliliğinin olmaması, enürezis noktürna klinik bulgusunun kuşak atlamaması ve enürezis noktürna kalıtım modelinin otozomal dominant kalıtıma daha çok uyduğu yönünde literatür verilerinin olması nedeniyle, heterozigot ve heterozigot-ambiguous(őüpheli) varyantlara öncelik verilmiştir. İlgilenilen varyantlar IGV (Integrative Genomics Viewer) zerinde görsel olarak kontrol edilmiş ve diğer veri tabanlarında taranmıştır (279).

Grup-1 bireylerinden elde edilen veriler neticesinde, daha önce hiçbir bireyde tespit edilmemiş olan varyantlar, Grup-2 bireylerinden izole edilen DNA örneklerinde primer tasarımı yapılarak (ENSEMBL- BLAST veri tabanı kullanılmıştır) Mi-Seq İllumina Yeni Nesil Dizileme cihazında analiz edilmiştir.

IV BULGULAR

IV.1 Kalıtım Paterni ve Pedigri Yorumu

13 yaşında yatak ıslatma problemi devam eden ve aynı şikayetin geçmişte babasında ve 9 yaşındaki erkek kardeşinde de olması nedeniyle genetik etiyoloji düşünülerek Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirilen ailenin aile ağacı (pedigrisi) çizildi. Durumun hastanın erkek kardeşiyle beraber babası, babasının babası, babasının kardeşleri ile babasının amcasının çocukları ve onların çocukları olmak üzere toplam 13 (on üç) bireyde geçmişte enürezis noktürna öyküsü olduğu görüldü.

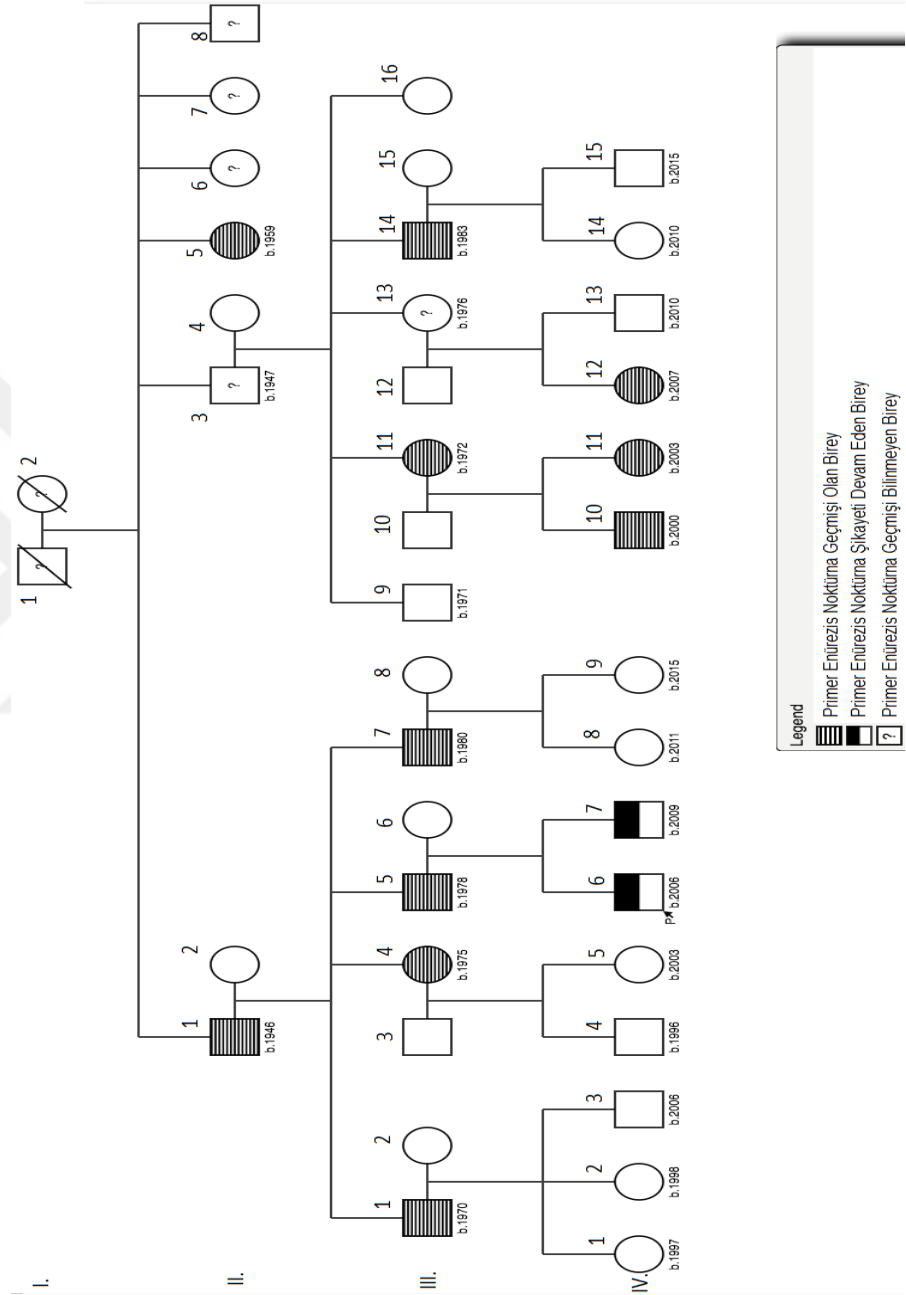
Pedigrideki kalıtım paternine bakıldığında, enürezis noktürna geçmişi olan bireylerin anne babaları arasında akraba evliliği (veya aynı köy) olmadığı ve evli bireylerin kökenlerinin farklı uzak şehirlerden olduğu öğrenildi.

Enürezis noktürnanın, probandin babası, babasının kardeşleri, babasının babası olmak üzere kuşak atlamadan kalıtıldığı saptandı.

Kalıtımın ata bireyleri olan I-1, I-2, II-3 şu an hayatta olmadıkları için enürezis noktürna geçmişleri ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Enürezis noktürna geçmişi olan IV-12 bireyinin annesi III-3'ün enürezis noktürna geçmişini hatırlayamadığı öğrenildi. Pedigrinin genel dağılımına bakıldığında, enürezis noktürnanın;

- Belirli bir cinsiyetten kalıtılmadığı, hem anneden hem de babadan çocuklarına geçtiği,
- Belirli bir cinsiyete kalıtılmadığı, hem kız hem erkek çocuklarda ortaya çıktığı,
- Pedigrinin sol kısmındaki ailede belirgin olarak dikey kalıtım gösterdiği (kuşak atlamadığı)

- Akraba, aynı köy, aynı şehir evliliği olmadan alt nesillere aktarıldığı saptandı.
- Etkilenen erkek/kadın oranı 8/5 (1.6) olarak hesaplanmıştır.



Şekil IV-1 Enürezis Noktürnalı Ailenin Pedigrisi

IV.2 Klinik Bulgular ve Tanı

Ailenin ayrıntılı anamnezi alınırken öncelikle enürezis noktürnanın primer ve sekonder ayrımı yapılmasına yönelik semptomların başlangıç yaşı sorgulanmış ve tüm aile bireylerinin semptomlarının doğumdan itibaren kuru kalma dönemi olmaksızın devam ettiği ve ortalama bitiş yaşının 9.7 olduğu saptanmıştır. Bu ailedeki enürezis noktürna tipinin Primer Enürezis Noktürna olduğuna karar verilmiştir.

Primer Enürezis Noktürna tanısından sonra alt üriner sistem semptomlarına yönelik sorular yöneltilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Ailenin tüm bireylerinin şikayeti gece olmaktadır, IV-6, IV-7 ve III-14 bireylerinde enürezis noktürnanın yanı sıra aralıklı gündüz inkontinansı da vardır.
2. Tüm aile bireylerinde semptomlar doğumdan itibaren kuru kalma dönemi olmaksızın devam etmiş, ortalama 9.7 yaşa kadar sürmüştür. IV-6 ve IV-7 bireylerinde enürezis noktürna ve aralıklı gündüz inkontinansı devam etmektedir.
3. Ailenin tüm bireylerinde haftada en az üç gece enürezisi vardır. IV-6, IV-7 ve IV-11 bireylerinde haftanın her gecesinde enürezis noktürna görülmüştür/ görülmektedir.
4. Enürezisin görüldüğü geceler ailenin tüm bireylerinde en az 1(bir), en fazla 3(üç) kez yatak ıslatma görülmüştür.
5. Ailenin hiçbir bireyinde çok su içme, sık idrar yapma şikayetleri olmamıştır.

6. Dört bireyde idrar yaparken yanma şikayeti olmuş fakat tekrar eden idrar yolu enfeksiyonu sadece bir bireyde saptanmıştır.

7. Beş bireyde idrar tutma manevraları (çömelleme/ çaprazlama) gözlenmiştir. İki bireyde yürüyüşte değişiklik olmuştur.

8. Dört bireyde acil işeme hissi öyküsü olmuştur. Fakat bu semptomun bir ya da iki kez geçici olarak gözlendiği öğrenilmiştir.

9. Bir bireyde kesikli idrar yapma, bir bireyde damla damla idrar yapma şeklinde idrar akım bozuklukları vardır.

10. On iki bireyde uykudan zor uyanma öyküsü vardır. Yedi birey uyku terörü (karabasan, korkulu rüya) öyküsü tariflemiştir. Hiçbir bireyde uyku apnesi olmamıştır.

11. Hiçbir bireyde düşük doğum ağırlığı, doğumsal travma, ek nörolojik hastalık, mental gerilik, besin alerjisi, kafa travması, pelvik travma öyküleri saptanmamıştır.

12. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu bir bireyde (IV-11), geçirilmiş dışkı paraziti enfeksiyonu öyküsü iki bireyde (III-11 ve III-4) vardır.

13. Ailenin hiçbir bireyinde diyabet, hipertansiyon, astım, kronik kalp hastalıkları gibi kronik hastalık öyküsüne rastlanmamıştır.

14. Ailenin beş bireyi enürezis noktürna şikayeti nedeniyle farmakolojik ve destek tedavileri görmüştür. Davranış terapisi olarak akşam geç saatlerde sıvı alımının kısıtlanması, yatmadan önce idrar yapma alışkanlığının

geliştirilmesi, kafeinli yiyecek ve içeceklerin kısıtlanması, çocuk psikiyatrisi hekim desteği ile ödül ve ceza yöntemleri uygulanmıştır. IV-5 bireyine desmopressin, ödül (düzenli tuvalete gitme sonrasında feribota binme, dönerciye gitme) terapisi uygulanmış ve hastanın bu tedaviler sonrasında ıslak gece sayısının 2/56'ya indiği gözlenmiştir, hasta bu tedavilerden fayda görmüştür. IV-6 bireyine desmopressin tedavisi ile ödül (akıllı saat alınması) ve ceza (kısıtlama) terapileri uygulanmış; ıslak gecelerin sayısının 2/28'e indiği, fayda görmeye başladığı gözlenmiştir. IV-10 ve IV-11 bireyelerine desmopressin ve davranış terapisi birlikte uygulanmış ve fayda görmüşlerdir.

15. Aile içi şiddet, boşanma, ayrılma, göç öyküsü alınmamış, II-3 bireyinin erken ölümü nedeniyle III-11 ve III-14 bireyelerinde erken ebeveyn kaybı yaşanmıştır. IV-6, IV-7, IV-10 ve IV-11 bireyleri enürezis noktürna nedeniyle Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümü tarafından takip edilmişlerdir.

16. Ortalama aylık aile gelirlerinin bir asgari ücret (düşük) ve iki asgari ücret (orta) olduğu, tüm aile bireyelerinin en az ilkokul mezunu olduğu öğrenilmiştir.

17. Ayrıntılı anamnez sonucuna göre, ailenin III-5, II-1, II-5, III-1, III-4, III-7, IV-12 bireyelerinin bulguları Primer Monosemptomatik Enürezis Noktürna ile uyumlu bulunmuş; IV-6, IV-7, III-11, IV-10, IV-11 ve III-14 bireyelerinin bulguları Primer Non-monosemptomatik Enürezis Noktürna ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo IV.2-1 Grup 1 Bireylerinin Anamnez Bulguları

Semptomlar (Grup 1)	III-5	IV-6	IV-7	III-11	IV-10	IV-11
Yaş(yıl)	42	14	11	48	20	17
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Altını ıslatma zamanı	Gece	Gece ve gündüz	Gece ve gündüz	Gece	Gece	Gece
Başlama zamanı	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren
Bitiş zamanı	7 yaş	Devam ediyor	Devam ediyor	9 yaş	9 yaş	8 yaş
Islatma sıklığı (gün/hafta)	3-4 gece/hafta	Her gece	3-4 gün/hafta	3-4 gece/ay	Her gece	Her gece
Gece boyunca kaç kez altını ıslattığı	1 kez	<3 kez	<3 kez	2 kez	1 kez	<3 kez
Kabızlık öyküsü	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var
Dışkı kaçırma öyküsü	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok
Çok su içme	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Sık idrar yapma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Günlük işeme sıklığı	3 saatte bir	2 saatte bir	2 saatte bir	2 saatte bir	2 saatte bir	3-4 saatte bir
İdrar yaparken yanma öyküsü	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var
İdrar tutma ve/veya idrar tutarken zorlanma(çömelme-çaprazlama)	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var
Acil işeme hissi öyküsü	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
İdrar akımında bozukluk	Yok	Yok	Yok	Var (damla damla)	Yok	Var (kesikli)
Yürüyüşte değişiklik öyküsü	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Yok
Uykudan zor uyanma	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Uykuda horlama	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
Uyku terörü öyküsü	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var
Düşük doğum ağırlığı öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Doğum travması öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Besin alerjisi	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Parazit öyküsü	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
Kafa travması öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Pelvik travma öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
Kronik hastalık öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Obezite	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Alınan tedaviler	Tedavi yok	Kombine Tedavi	Kombine Tedavi	Tedavi yok	Kombine Tedavi	Kombine Tedavi
Psikosozyal sorun/ Psikolojik destek öyküsü	Yok	Var	Var	Var	Var	Var
Ailenin sosyoekonomik ve kültürel düzeyi	Düşük	Orta	Orta	Düşük	Orta	Orta
Davranış Bozukluğu/Dikkat eksikliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo IV.2-2 Grup 2 Bireylerinin Anamnez Bulguları

Semptomlar (Grup 2)	II-1	III-1	III-4	III-7	II-5	III-14	IV-12
Yaş(yıl)	75	50	45	40	61	37	13
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Altını ıslatma zamanı	Gece	Gece	Gece	Gece	Gece	Gece ve gündüz	Gece
Başlama zamanı	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren	Doğumdan itibaren
Bitiş zamanı	10 yaş	8 yaş	8 yaş	8 yaş	11 yaş	13 yaş	11 yaş
ıslatma sıklığı (gün/hafta)	3 gece/hafta	3-4 gece/hafta	3 gece/hafta	3-4 gece/hafta	4-5 gece/hafta	3-4 gün/hafta	3-4 gece/hafta
Gece boyunca kaç kez altını ıslattığı	1 kez	1 kez	1 kez	1 kez	1 kez	1 kez	<2 kez
Kabızlık öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
Dışkı kaçırmaya öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Çok su içme	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Sık idrar yapma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Günlük işeme sıklığı	2-3 saatte bir	3-4 saatte bir	2-3 saatte bir	2-3 saatte bir	2-3 saatte bir	2 saatte bir	2 saatte bir
İdrar yaparken yanma öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
İdrar tutma ve/veya idrar tutarken zorlanma(çömelme-çaprazlama)	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var (Çömelme)	Yok
Acil işeme hissi öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
İdrar akımında bozukluk	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Yürüyüşte değişiklik öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Uykudan zor uyanma	Var	Var	Yok	Var	Var	Var	Var
Uykuda horlama	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
Uyku terörü öyküsü	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok
Düşük doğum ağırlığı	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Doğum travması öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Besin alerjisi	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Parazit öyküsü	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
Kafa travması öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Pelvik travma öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Kronik hastalık öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Obezite	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Alınan tedaviler ve fayda görme durumu	Tedavi yok	Tedavi yok	Tedavi yok	Tedavi yok	Tedavi yok	Tedavi yok	Eğitim ve tavsiye ile gerileme
Psikosozyal sorunlar/ Psikolojik destek öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Ailenin sosyoekonomik ve kültürel düzeyi	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Orta
Davranış Bozukluğu/Dikkat eksikliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

IV.3 Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçları

Ayrıntılı anamnez sonrasında IV-6, IV-7, IV-10 ve IV-11 bireylerinin enürezis noktürna şikayeti varlığında yapılmış görüntüleme sonuçları ile tam idrar tetkiki, idrar kültürü, hemogram ve biyokimya tetkikleri incelenmiştir.

IV-6 bireyinin üriner sistem ultrasonografisinde böbreklerin yer ve şekilleri doğal; sağ böbrek 90 mm, sol böbrek 91 mm uzunlukta, ortalama parankim kalınlıkları sağda 12 mm, solda 13 mm ölçülmüştür. Parankim ve sinüs ekoları tabiidir. Taş, solid kitle veya hidronefroz bulgusu yoktur. Mesane distandü izlenmiştir. Duvar kalınlığı ve ekosu doğaldır. Mesane dolu iken hacmi 350 cc, post miksiyonel dönemde mesanede 20cc rezidü idrar izlenmiştir. Renal Kortikal Sintigrafisinde (DMSA) her iki böbreğin şekli, boyutları ve lokalizasyonu normal sınırlardadır. DMSA tutulumu homojendir ve konturları düzenlidir. Toplam DMSA tutulumunun %50'sini sağ böbrek, %50' sini sol böbrek gerçekleştirmiştir. Sonuç parankimal enfeksiyon/skar düşündürecek sintigrafik bulgu mevcut değildir. Tam idrar tetkiki, hemogram, biyokimya testlerinde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

IV-7 bireyinin üriner sistem ultrasonografisinde, böbreklerin yer ve şekilleri doğaldır. Sağ böbrek 77 mm, sol böbrek 76 mm uzunlukta ve ortalama parankim kalınlıkları sağda 11 mm, solda 11 mm ölçülmüştür. Parankim ve sinüs ekoları tabiidir. Taş, solid kitle veya hidronefroz bulgusu yoktur. Mesane distandü dolulukta olup duvar ya da lümen patolojisi saptanmamıştır. Batın içi serbest sıvı izlenmemiş, prevoid mesane hacmi 144 cc, postvoid mesane hacmi 1.bakıda 30 cc, 2.bakıda 16 cc olarak ölçülmüştür. Tam idrar tetkiki, hemogram, biyokimya testlerinde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

IV-10 bireyinin daha önce yapılan miksiyo-sistoüretrografisinde üretral yoldan verilen radyoopak madde mesaneyi tam olarak doldurmuştur. Mesane normal büyüklükte, konturları muntazamdır. Bilateral vezikoüreteral reflü bulgusu saptanmamıştır. Üriner sistem ultrasonografisinde sağ böbreğin boyut, eko, parankim kalınlıkları normal olup, taş ve ektazi izlenmemiştir.

UA: 94 mm, PK: 13.6 mm, grade 0'dır. Sol böbreğin boyut, eko, parankim kalınlıkları normal olup, taş ve ektazi izlenmemiştir. UA:100 mm, PK: 14 mm, grade 0'dır. Mesane konturları düzenli olup, pelvik genital organlar normal boyutta ve pelvik bölgede kitle lezyonu izlenmemiştir. Yapılan tam idrar tetkiklerinde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle eritrosit, lökosit ve nitrit pozitiflikleri görülmüş ve yapılan idrar kültürlerinde bir kez gram negatif basil saptanmış, bunun dışında üreme olmamıştır. Hemogram, biyokimya testlerinde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

IV-11 bireyinin yapılan üriner sistem ultrasonografisinde her iki böbrek pelvikalsiyel sistemi Grade 1 ektazik, bilateral pelvis AP çağı 10 mm ölçülmüştür. Sağ ve sol böbreğin boyut, eko, parankim kalınlıkları normal olup taş izlenmemiştir. Mesane konturları düzenli olup, pelvik genital organlar normal boyutta ve pelvik bölgede kitle lezyonu izlenmemiştir. Patolojik miktarlarda pelvik sıvı saptanmamıştır. Yapılan tam idrar tetkiklerinde eritrosit (1+) saptanması nedeniyle alınan idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Hemogram, biyokimya testlerinde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

IV-12 bireyinin yapılan üriner sistem ultrasonografisinde böbreklerin yer ve şekilleri doğaldır. Sağ böbrek 95x37x35 mm, sol böbrek 92x40x40 mm uzunluktadır. Ortalama parankim kalınlıkları sağda 9 mm, solda 9 mm bulunmuştur. Parankim ve sinüs ekoları tabiidir. Taş, solid kitle veya hidronefroz bulgusu yoktur. Batın içi serbest sıvı izlenmemiştir. Prevoid mesane hacmi 50 cc olarak ölçülmüştür. Post miksiyonel rezidü izlenmemiştir. Yapılan tam idrar tetkiklerinde eritrosit (1+) ve lökosit (4+) saptanması nedeniyle alınan idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Hemogram, biyokimya testlerinde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

IV.4 Tm Ekzom Sekanslama Sonuçları

Tablo IV.4-1 Ekzom Sekanslama Verilerinin Derinlik (Coverage) Bilgileri

Birey	Mean_Target_Coverage	Median_Target_Coverage	Max_Target_Coverage	Min_Target_Coverage	Pct_Target_ases_20x	Pct_Target_ases_30x	Pct_Target_ases_40x	Pct_Target_ases_50x	Pct_Target_ases_100x
III-5	95,082786	86	4513	0	99,41%	97,96%	94,17%	87,63%	36,05%
IV-7	82,306896	74	2736	0	99,13%	96,50%	90,37%	80,76%	23,40%
IV-6	88,375403	79	3099	0	99,23%	97,07%	91,89%	83,64%	29,56%
IV-11	82,89866	74	3205	0	99,18%	97,05%	91,34%	81,78%	23,79%
IV-10	74,158633	67	2401	0	98,68%	94,53%	85,93%	73,78%	16,04%
III-11	62,880022	57	2168	0	98,03%	91,79%	79,03%	62,26%	7,58%

Tüm ekzom sekanslaması yapılan altı bireyin analizi sonucunda okuma kalitesi %20'nin üzerinde olan (20X'i geçen), allel frekansı %18'in altında, 6 bireyden elde edilen verilerin en az %83'inde (6 bireyin herhangi 5'inde) bulunan homozigot, birleŖik(compound) heterozigot, haplo-yetersiz (haplo-insufficient), heterozigot, heterozigot-ambiguous, hemizigot tüm ortak varyantlar filtrelenmiŖtir. Bunun sonucunda ACMG kriterlerine uygun 9102 gende 15927 ortak varyant elde edilmiŖtir.

Ekzom sekanslaması yapılan aile bireylerinde araŖtırmada kopya sayısı deęiŖikliklerine de yer verilmiŖ olup hastalık nedeni olabilecek herhangi bir kopya sayısı deęiŖiklięine rastlanmamıŖtır.

IV.4.1 Enürezis Noktürna Lokus Lokalizasyonlarındaki Varyantlar

Enürezis noktürna patofizyolojisinde önceki çalışmalarda ilişkisi gösterilmiş 13q13-q14.3(ENUR1) (194), kromozom 12q13-21(197), kromozom 8q üzerindeki bölgelere işaret edilmiş marker lokalizasyonları (D8S1763, D8S1842) (15), kromozom 22 (22q11-GNAZ geni) (16)(14), 4p16.1 (DRD5 ve D1B genleri) (18) bölgeleri, , dopamin D4 reseptörü (DRD4) promotöründeki (-616; rs747302) C alleli (203) öncelikli olarak incelenmiştir.

Tablo IV.4-2 Enürezis noktürna ile ilişkili Kromozomal Bölgelerdeki Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması

Kromozomal Bölge	Ortak Varyant Sayısı	Ortak Gen Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Klinik Önemi Belirsiz (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
Kromozom 8q	68	58	0	0	0	0	68
Kromozom 12q13-12q21	66	70	0	0	0	0	70
Kromozom 13q13-13q14.3	29	17	0	0	0	0	29
Kromozom 22q11	38	30	0	0	0	0	38
Kromozom 4p16.1	51	21	0	0	0	0	51

1. 1 bireyde (III-11) 22q11 de sorumlu olduğu düşünülen GNAZ geninde c.-69dupT likely benign değişimi heterozigot olarak saptanmıştır.

2. Tüm bireylerde DRD5 geninde 1 benign varyant (NM_000798: c.*47T>C p.P326P) heterozigot olarak saptanmıştır.
3. D1B geninin incelemesinde hiçbir bireyin bu gende herhangi bir değişim taşımadığı saptanmıştır.
4. Dopamin D4 reseptörü (DRD4) promotöründeki (-616; rs747302) C alleli hiçbir bireyde tespit edilmemiştir.
5. Balat A. ve arkadaşlarının enürezis noktürnalı bireylerde inceledikleri nNOS (NOS1) ve eNOS (NOS3) genlerindeki tüm ortak değişimler incelenmiştir.

Tablo IV.4-3 NOS1 ve NOS3 genlerinde saptanan değişimler

Saptanan Değişim	Sınıflandırması	III-5	IV-6	IV-7	III-11	IV-10	IV-11	1000 Genome Frekansı
NOS1 NM_001204218.1 c.*474_*475delTG (non-coding)	Likely Benign	Het	Het	Het	Het	Het	Het	1.643% (gnomAD)
NOS1 NM_001204213.1 : c.*3233delT (non-coding)	Benign	Hom	Hom	Hom	Hom	Hom	Het	36.601%
NOS1 NM_001204214.1 :c.-301A>G	Benign	Het	Het	Het	Het	Het	Het	18.970%
NOS1 NM_001204214.1 :c.1194T>C (p.I398I)	Benign	Hom	Hom	Hom	Hom	Hom	Hom	74.880%
NOS3 rs1549758 c.156T>C (p.D258D)	Benign	Hom	Hom	Hom	Hom	Hom	Het	81.769%
NOS3 rs1799983 c.276T>G p.D298E	Benign	Hom	Hom	Hom	Hom	Hom	Het	82.368%

IV.4.2 İdrar Üretimi ve Enürezis Noktürna ile İlişkili Varyantlar

Enürezis noktürna etiyolojisinde gece idrar üretiminde artış teorisi öne sürülmüştür. Bu çalışmada araştırılan ailede tedavi gören bireylerin Desmopressin'e olumlu yanıt vermesi bu görüşü desteklemiştir(1) ve ailenin bir bireyinde 20 cc rezidüel idrar olduğu görülmüştür. Primer ve sekonder enürezis noktürna, idrar üretimi, idrar volümü, toplam idrar miktarı, antidiüretik hormon yetmezliği, antidiüretik hormon nöron miktarı, antidiüretik hormon nöron uyarımı ve bunların ilişkili olduğu hastalıklar ile biyolojik bağlantısı olan 54 gende 84 varyant saptanmıştır.

Tablo IV.4-4. İdrar Üretim Artışı ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması

Toplam Gen Sayısı	Toplam Ortak Varyant Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Uncertain Significant (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
54	84	0	0	0	1	83

Değişim Saptanan Genler: CLCNKB, LRRK2, ESR2, ADAMTAS1, COL14A1, AC097662.2, COL4A3, LOC654841, **NOS1**, SLC2A9, DRD2, NEDD4L, NOS2, SLC14A2, MT4, AQP3, VDR, MTSS1, **NOS3**, NR3C1, DCC, NLRP3, ABCC1, AC0796304, AGT, AQP2, MT1A, SLC12A3, GLIS2, HNF1A, INSL5, SLC12A1, LOC101927318, LOC105372143, SCTR, RP11_295D41, MT1M, PAM16, NPR3, UMOD, PTGS1, RP11_498E29, RP11_25O31, REN, KISS1, IRS2, RP11_89H191, MIR3189, PTGER4, GDF15, SLC4A5, TTC33, NR1H2

- NOS1 geninde c.*474_*475delTG (NM_001204218.1) yüksek ihtimal benign değişimi heterozigot olarak saptanmıştır.

IV.4.3 Kan Basıncı Regölasyonu ile İlişkili Varyantlar

Kan basıncı homeostazının enürezis noktürna oluşumunda rol oynayabileceği ile ilgili çalışmalardan yola çıkarak, kan basıncı regölasyonu bozukluğuna yol açarak enürezis noktürnaya yol açma potansiyeli taşıyan ortak genler incelenmiş ve 60 gende 133 benign değişim saptanmıştır.

Tablo IV.4-5 Kan Basıncı Regölasyonu ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması

Toplam Gen Sayısı	Toplam Ortak Varyant Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Uncertain Significant (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
60	133	0	0	0	0	133

Değişim Saptanan Genler: ADRA1A, CLCNKB, NOTCH4, CELSR2, SACS, SCRIB, ABCA7, INSR, FZD6, DOCK8, CELSR1, SP2, SP2-AS1, ANKD6, DISP1, DRD2, FREM2, ITGB3, LBR, LYRM2, CNGB3, PRKAR1A, ARHGAP45, MEFV, FAM20A, HTR2A, PARD3, AQP2, MTHFD1, LOC101927318, LOC105369147, BAALC-AS1, UMOD, TBXT, STAT1, ELN, FA2H, HNF1A, LINC00437, SLC12A3, PAX3, LRIG2, LRP6, MLXIPL, PTK7, RNF168, PCBD1, RP11_384C121, PAX4, RFX6, ITGA2, TAB2, SLC6A2, DNAAF1, SUMO4, RP11_481F243, CTLA4, TNFRSF1A, CETP, VANGL2

IV.4.4 Otonomik Disfonksiyon ile İlişkili Varyantlar

Enürezis noktürnanın otonomik disfonksiyon ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalar ışığında parasempatik ve sempatik sinir, parasempatik ve

sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş genler aile bireylerinde araştırılmış ve 37 gende 47 ortak varyant saptanmıştır.

Tablo IV.4-6 Otonomik Disfonksiyon ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması

Toplam Gen Sayısı	Toplam Ortak Varyant Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Uncertain Significant (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
37	47	0	0	0	0	47

Değişim Saptanan Genler: LEPR, BDNF, AC007192.4, ADCYAP1, BDNF-AS, PIK3R2, RP11_587D214, RP11_672L102, RP11_672L103, TNFSF12-TNFSF13, PIK3C2G, LEPROT, PIK3C2B, IL1F10, PIK3CG, TNFSF10, AGT, PIK3C2A, CALCA, CALCB, IL36A, CXCL12, DRD5, TNFSF15, TNFSF14, IL33, SOD2, UGCG, WTAP, PIK3R1, PIK3R6, RP11_186B77, PIK3R5, IL1B, IL1A, CD70, PIK3CB

IV.4.5 Hiperkalsiüri ile İlişkili Varyantlar

Enürezis noktürnanın hiperkalsiüri ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalar ışığında artmış idrar kalsiyumu ile ilişkilendirilmiş genler aile bireylerinde araştırılmış ve 31 gende 60 ortak varyant saptanmıştır.

Tablo IV.4-7 Hiperkalsiüri ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması

Toplam Gen Sayısı	Toplam Ortak Varyant Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Uncertain Significant (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
31	60	0	0	0	0	60

Değişim Saptanan Genler: ADRA1A, GPRC6A, CD44, AHSG, CASR, DRD2, ITGB3, CA5A, CAV1, HTR2A, IDUA, SLC26A1, VDR, XDH, ADCY10, CA2, CA3, CLDN19, RP11_384C121, ELN, MLXIPL, PAX8, SLC34A2, SLC34A3, UMOD, SLC12A1, SLC12A3, RP11_481F243, CYP24A1, SLC6A2, RP1189H191

IV.4.6 Aşırı Aktif (Overactive) Mesane ve Azalmış Mesane Kapasitesi ile İlişkili Varyantlar

İncelenen aile bireylerinde ultrasonografi ile mesane hacmi ölçülmüş üç bireyden IV-7 bireyinin prevoid mesane hacmi 144 cc (Hjalmas formülüne göre beklenen mesane hacmi 360 cc) olarak, IV-12 bireyinin prevoid mesane hacmi 50 cc (Hjalmas formülüne göre beklenen mesane hacmi 300 cc) ölçülmüştür. Ayrıca IV-7 bireyinde postmiksiyonel rezidü idrar saptanmıştır. Enürezis noktürnanın azalmış mesane kapasitesi ve overaktif mesane ile ilişkili olabileceği teorilerinden ve bu bireylerin mesane hacminin azalmış olmasından yola çıkarak aşırı aktif mesane, mesane hacmi, acil (urge) üriner inkontinans, üriner inkontinans, gece inkontinansı ile ilişkilendirilmiş genler incelenmiş ve 23 gende değişim saptanmış ve bu genlerdeki 38 ortak varyant incelenmiştir.

Tablo IV.4-8 Azalmış Mesane Kapasitesi ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması

Toplam Gen Sayısı	Toplam Ortak Varyant Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Uncertain Significant (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
23	38	0	0	0	0	38

Değişim Saptanan Genler: ADRA1A, BDNF, LRRK2, RP11_587D214, SCN9A, MT4, SCN5A, SCN10A, AC0796304, MT1M, SMTN, AGT, RP11_384C121, SCN1A, LOC102724058, NR1H2, PTGER4, NGF, TTC33, SLC6A2, ADRB1, ADRA2B, GABRA5

IV.4.7 Uyku Bozuklukları ve Uyku Apnesi ile İlişkili Varyantlar

Enürezis noktürnanın uyku bozuklukları ve uyku apne sendromu ile ilişkili olabileceği teorilerinden yola çıkarak uyku, uyku apnesi, uykuda solunum bozukluğu ile ilişkilendirilmiş ortak 120 gende değişim saptanmış ve bu genlerdeki 194 ortak varyant incelenmiştir.

Tablo IV.4-9 Uyku bozuklukları ile ilişkili ortak varyantların ACMG sınıflandırması

Toplam Gen Sayısı	Toplam Ortak Varyant Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Uncertain Significant (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
120	194	0	0	0	1	193

Değişim Saptanan Genler: CACNA1H, LEPR, GRIN3B, HTR3D, LRRK2, CACNA1C, ITPR1, NR1I2, ESR2, LLNLR_284B42, LHB, **NOS1**, ESR1, CACNA1I, DRD2, SCN9A, GABRA6, GRIN3A, ITPR3, NOS2, SYNE2, TNFRSF1B, F5, AC018816.3, ADRB2, TRH, ASIC4, ATP4A, ATP4B, ATP9A, CA5A, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1S, CATSPER1, SRD5A2, DDC, DRD3, SCN10A, FIGNL1, SCN5A, GABBR2, GABRB3, GRIN2B, HTR2A, HTR3C, HTR3E, HTR3E-AS1, IL1F10, LEPROT, LLNLF-96A1.1, LLNLR_284B41, **NOS3**, NR3C1, NR3C2, ATP7A, GABRB1, GABRD, CACNG7, LOC100133077, SCNN1A, CACNA2D1, ABCB6, AC0796304, ADH1C, SLC9A1, SLC12A3, ADRB1, SLC12A1, ASIC1, ASIC5, IL36A, SGCD, CA11, CA2, CA3, SEC1P, PTGS1, CACNA2D4, ITPR2, OXTR, RP11_666F171, DBP, DRD1, DRD4, DRD5, EDN1, GABRA5, IL33, PGK1, RP11_498E29, GRIN2C, GRIN2D, HTR3A, KCNH2, SCN1A, CSHL1, OR2I1P, UBD, AR, GABBR1, SCNN1B, LMNA, IL1B, PLAT, PNPLA3, IL1A, RP11_481F243, GRIA1, CYSLTR1, CATSPER3, LOC102724058, CACNA1D, CA10, AGTR1, SLC6A2, ADORA2A, SPECC1L- ADORA2A, TLR9, TNFRS1A

- NOS1 geninde c.*474_*475delTG (NM_001204218.1) yüksek ihtimal benign değişimi heterozigot olarak saptanmıştır.

IV.4.8 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite ve Obezite ile İlişkili Varyantlar

Grup1 bireylerinde yapılan ekzom sekanslama analizinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve obezite ile ilişkilendirilmiş biyolojik yollarda rol oynayan 5 gende 57 ortak değişime rastlanmıştır olup bu değişimler ACMG kriterlerine göre incelenmiştir.

Tablo IV.4-10 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Obezite ile İlişkili Ortak Varyantların ACMG Sınıflandırması

Toplam Gen Sayısı	Toplam Ortak Varyant Sayısı	Patojenik Varyant Sayısı	Likely Patojenik Varyant Sayısı	Uncertain Significant (VUS) Varyant Sayısı	Likely Benign Varyant Sayısı	Benign Varyant Sayısı
5	57	0	0	0	0	57

Değişim Saptanan Genler: MYO15A, PMS2, PNKD, NF1, RAI1

IV.4.9 Nadir Varyantlar ve Grup 2 Çalışması

Ekzom sekanslaması yapılan 6 bireyde minimum allel frekansı (MAF) %1'in altında olan tüm heterozigot ve heterozigot-ambiguous değişimler incelenmiş ve 39 gende 104 varyant saptanmıştır. Bu değişimler aminoasit değişikliğine neden olma potansiyeli (fonksiyonu) ve patojenite skoruna (DANN) göre ayrıştırılmış ve klinik önemi yüksek olanlar ayrıca incelemeye alınmıştır.

Tablo IV.4-11 Düşük Frekanslı Ortak Heterozigot Varyantlar

Değişim Saptanan Gen	Değişim	Fonksiyonu	Sınıflandırması	Patojenite skoru (DANN)
CDK11B; SLC35E2B	NM_033486.3: c.626-22105T>G	non-coding	VUS	0.3403
NBPF19; NBPF20; NBPF8; NBPF9	NM_001278267.1: c.5306-206726G>C	non-coding	VUS	0.2848
	NM_001278267.1: c.5306-206713T>A	non-coding	VUS	0.1883
	NM_001278267.1: c.5306-206711A>G	non-coding	VUS	0.3647
LOC100996724	NM_001278267.1: c.5357+81250delA	non-coding	L.Benign	(BP4)
GGT8P	rs371448237	non-coding	VUS	0.4483
	rs374193069	non-coding	VUS	0.7636
FAHD2B	NM_199336.3: c.*85G>A	non-coding	VUS	0.7418
	NM_199336.3: c.*75G>A	non-coding	VUS	0.7685
CCDC140	c.250G>T (p.Gly84Ter)	nonsense varyant	VUS	0.9625 ((BP4)+PM2)
ECEL1	NM_004826.4: c.1797-87G>A	non-coding	Benign	0.8019

MROH2A	NM_001367507.1:c.2336T>C(p.Leu779Pro)	missens	VUS	0.997 (PM2+PP3)
SEPT2	NM_001349287.1:c.127delT	frame-shift	Benign	-
NECTIN3	NM_015480.3:c.*759_*760insT	non-coding	VUS	-
KLHL8	NM_020803.5:c.-107G>A	non-coding	L. Benign	0.5359
RAI14	ENST00000515799.1:c.774+180C>T	non-coding	L. Benign	0.5799
ATG12	NM_001284.4:c.-68_-67insAGATTACGAGGC	non-coding	VUS	PP3, PM2
SPRY4	NM_030964.4:c.22+2125_22+2126insA	non-coding	VUS	-
HLA-DRB1	ENST00000360004.5:c.371-55C>A	non-coding	VUS	0.5224
PRIM2	NM_000947.5:c.1020+78A>T	non-coding	VUS	0.113
	NM_000947.5:c.1021-122A>G	non-coding	VUS	0.5822
	NM_000947.5:c.1021-111A>G	non-coding	VUS	0.6828
	NM_000947.5:c.1021-93T>C	non-coding	VUS	0.7389
	NM_000947.5:c.1147+111G>T	non-coding	VUS	0.7679
	NM_000947.5:c.1147+117G>C	non-coding	VUS	0.7989
	NM_000947.5:c.1230+92T>C	non-coding	VUS	0.7208
SYNJ2	NM_003898.4:c.954+218delT	non-coding	L. Benign	BP4, BS1
CYP2W1	rs111904718	non-coding	Benign	0.8824
KMT2C	NM_170606.3:c.2769+78T>A	non-coding	VUS	0.3574
	NM_170606.3:c.2652+103delA	non-coding	VUS	BP4
	NM_170606.3:c.2532+196T>G	non-coding	VUS	0.8075
	NM_170606.3:c.1012+118T>A	non-coding	VUS	0.3395
LOC100506990;LOC729732	rs9694238	non-coding	VUS	0.2799
NAT2	NM_000015.3:c.*148T>C	non-coding	Benign	0.5456
PLEC	NM_000445.5:c.194-15138C>T	non-coding	Benign	0.9447
LOC403323	rs1907840	non-coding	VUS	0.4675
BMS1P10 BMS1P14 (LOC102724580)	rs4929662	non-coding	VUS	0.5389
	rs9697095	non-coding	VUS	0.4027
	rs9695486	non-coding	VUS	0.4665
BMS1P14	rs9330413	non-coding	VUS	0.2651
	rs9330414	non-coding	VUS	0.6643
	rs9330415	non-coding	VUS	0.1934
	rs9722976	non-coding	VUS	0.6369
	rs10908871	non-coding	VUS	0.6107
	rs10908872	non-coding	VUS	0.6495
FRG1JP	rs4571845	non-coding	VUS	0.4895
	rs4532702	non-coding	VUS	0.3589
GPRIN2	NM_014696.4:c.-6-80A>G	non-coding	VUS	0.5257
	NM_014696.4:c.*64G>A	non-coding	VUS	0.6779
	NM_014696.4:c.*109C>G	non-coding	VUS	0.4165
	NM_014696.4:c.*117T>C	non-coding	VUS	0.443
LINC00842	rs7073188	non-coding	VUS	0.9648
HNRNPA1P33	rs4979736	non-coding	VUS	0.7844
	rs4307655	non-coding	VUS	0.8606
	rs4979737	non-coding	VUS	0.8267
	rs4568947	non-coding	VUS	0.7406
DGKZ	NM_201532.3:c.212+14117G>C	non-coding	VUS	0.8367
NOS1	NM_001204214:c.*475_*474delTG	non-coding	Likely Benign	-
COX10	NM_001303.4:c.928+101A>G	non-coding	VUS	0.3109
KCNJ12;KCNJ18	NM_001194958.2:c.-56-133G>A	non-coding	VUS	0.4658
	NM_001194958.2:c.-56-117C>T	non-coding	VUS	0.5815
	NM_001194958.2:c.-56-44C>T	non-coding	VUS	0.6553
	NM_001194958.2:c.-56-113C>T	non-coding	VUS	0.5656
KCNJ12; KCNJ18	NM_001194958.2:c.-56-13G>C	non-coding	VUS	0.6006
	NM_001194958.2:c.-56-4G>C	non-coding	VUS	0.4388
	NM_001194958.2:c.*69C>T	non-coding	VUS	0.8809
	NM_001194958.2:c.*146C>A	non-coding	VUS	0.8146
	NM_001194958.2:c.*158T>G	non-coding	VUS	0.7252

NPEPPS	NM_006310.4:c.1260+92T>G	non-coding	VUS	0.3988	
FRG1BP;FRG1DP	ENST00000278882.3:c.-60-26G>A	non-coding	VUS	0.5446	
BAGE2;BAGE3;BAGE4;BAGE5	NM_182481.1:c.*1262G>A	non-coding	VUS	0.4541	
	NM_182481.1:c.*1176-149A>T	non-coding	VUS	0.3068	
	NM_182481.1:c.*1176-150T>C	non-coding	VUS	0.4329	
	NM_182481.1:c.*1154C>T	non-coding	VUS	0.8887	
	NM_182481.1:c.*1116C>T	non-coding	VUS	0.8744	
	NM_182481.1:c.*1063A>G	non-coding	VUS	0.6172	
	NM_182481.1:c.*1058+97C>T	non-coding	VUS	0.8291	
	NM_182481.1:c.*1058+33C>T	non-coding	VUS	0.5572	
	NM_182481.1:c.*1040C>A	non-coding	VUS	0.9126 (BP4)	
	NM_182481.1:c.*977G>C	non-coding	VUS	0.6504	
	NM_182481.1:c.*938+6G>T	non-coding	VUS	0.7991	
	NM_182481.1:c.*823C>G	non-coding	VUS	0.8381	
	NM_182481.1:c.*798G>A	non-coding	VUS	0.6953	
	NM_182481.1:c.*322C>T	non-coding	VUS	0.7897	
	NM_182481.1:c.*237-21T>C	non-coding	VUS	0.5629	
	NM_182481.1:c.*237-198A>G	non-coding	VUS	0.4557	
	NM_182481.1:c.*236+173G>A	non-coding	VUS	0.6189	
	NM_182481.1:c.*122-165G>T	non-coding	VUS	0.2649	
	NM_182481.1:c.*121+223T>C	non-coding	VUS	0.2954	
	NM_182481.1:c.*121+219A>G	non-coding	VUS	0.3619	
	NM_182481.1:c.*121+55A>G	non-coding	VUS	0.3842	
	NM_182481.1:c.*121+46G>C	non-coding	VUS	0.4062	
	NM_182481.1:c.280-249T>C	non-coding	VUS	0.8908	
	NM_001187.1:c.15-72T>C	non-coding	VUS	0.1821	
	NM_001187.1:c.15-178T>G	non-coding	VUS	0.1073	
	NM_001187.1:c.15-183T>G	non-coding	VUS	0.08839	
	NM_001187.1:c.15-184C>G	non-coding	VUS	0.09247	
	NM_001187.1:c.-90G>A	non-coding	VUS	0.6011	
	NM_001187.1:c.-126T>C	non-coding	VUS	0.4662	
	NM_001187.1:c.-183T>C	non-coding	VUS	0.1672	
	rs62210266		non-coding	VUS	0.5677
	rs62210267		non-coding	VUS	0.4817
	GGT2	NM_001351304.1:c.382+67C>T	non-coding	VUS	0.7331
POM121L9P	rs62232035	non-coding	VUS	0.3617	

Benign: İyi huylu, masum

L. Benign (Likely Benign): Yüksek ihtimal masum

VUS (Variant of Uncertain Significance): Klinik önemi belirsiz değişim

BP4: Korunurluğu (GERP) düşük bir pozisyonda ve DANN skorunun iyi huylu hesaplanmış olmasından dolayı masum (benign) hesaplama kararı verilmiş varyant.

BS1: Allel sıklığı, bozukluk için beklenenden fazla olan varyant.

PM2: GnomAD genomlarında bulunamamış varyant (iyi GnomAD genomları kapsamı = 31.9).

PP3: çünkü DANN, FATHMM-MKL, M-CAP, MutationTaster, REVEL ve SIFT'den 6 patojenik tahmin, DEOGEN2, EIGEN ve MVP'den 3 iyi huylu tahmin olduğu için patojenik hesaplama kararı verilmiş varyant.

DANN: Kaliforniya Üniversitesi, Irvine'de Daniel Quang, Yifei Chen ve Xiaohui Xie tarafından geliştirilen bir patojenite skora metodolojisidir. Derin sinir ağlarına dayanır. Değer aralığı 0 ila 1'dir, 1'in en zarar verici olduğu tahmin edilen varyantlara verilir(284)

AGT12 geninde saptanan c.-68_-67insAGATTACGAGGC varyantı PP3 ve PM2 kriterlerine uymakta olup DANN skoru hesaplanmamıştır. Bu varyant daha önce laboratuvarımızda ekzom sekanslama yapılan, enürezis noktürnası olmayan 8 hastada (5'i homozigot) gözlenmiş bir değişimdir.

CCDC140 geninde DANN skoru 0.9625 olan, klinik önemi bilinmeyen, stop kodon oluşmasına neden olan nonsense fonksiyonlu c.250G>T (p.Gly84Ter) değişiminin ve MROH2A geninde klinik önemi belirsiz DANN skoru 0.997 olan, yanlış anlamlı c.2336T>C (p.Leu779Pro) değişiminin heterozigot olarak bulunduğu görülmüştür. Bu değişimler daha önce ekzom sekanslama yapılan hiçbir bireyde rastlanmamış ve herhangi bir hastalıkla ilişkisi gösterilmemiş değişimler olup, fonksiyonel anlamda aminoasit değişikliğine neden olma potansiyeli taşıyan değişimler olmaları sebebiyle Grup 2 bireylerinde araştırmaya alınmışlardır.

Tablo IV.4-12 Grup 2 Bireylerinin Araştırma Sonuçları

Araştırılan Varyantlar	II-1	III-1	III-4	III-7	II-5	III-14	IV-12
CCDC140 ENST00000295226.1: c.250G>T (p. Gly84Ter)	Het	Wt	Wt	Wt	Het	Het	Wt
MROH2A NM_001367507.1: c.2336T>C (p. Leu779Pro)	Het	Wt	Wt	Wt	Het	Wt	Wt

Wt (wild type): normal allel

Het: Heterozigot

Allel frekansı %1'in altında olan homozigot varyantlar incelenmiş olup MROH7 geninde benign NM_004623.5: c.139T>A (p. Ser47Thr) değişimi ve OR5AR1 geninde benign NM_001004730.1:c.55C>T (p.Gln19Ter) değişimi homozigot olarak saptanmıştır. Aile bireylerinin patojenik veya likely patojenik ortak herhangi bir homozigot mutasyon taşımadıkları saptanmıştır.

V TARTIŞMA

Enürezis noktürna, henüz etiolojisi aydınlatılamamış, çocukluk çağında daha çok olmak üzere erişkinlerin bir kısmını da etkileyebilen komplike bir sorundur. Enürezis noktürna patofizyolojisinde birçok mekanizma ele alınmış olup, bunların içerisinde genetik predispozisyon önemle vurgulanmıştır.

Epidemiyolojik incelemeler enürezis noktürnanın 10-11 yaşına kadar erkeklerde 2 kat fazla görülürken, daha sonra insidansın eşitlendiği vurgulanmıştır (7)(80). İncelediğimiz ailede etkilenmiş erkek/kadın oranı 1.6 bulunmuştur. 1 erkek ve 1 kadın bireyde enürezis noktürnanın erişkin yaşta devam etme öyküsü alınmıştır (E/K:1/1).

Ailenin III-5, II-1, II-5, III-1, III-4, III-7, IV-12 bireylerinin bulguları Primer Monosemptomatik Enürezis Noktürna ile uyumlu bulunmuş; IV-6, IV-7, III-11, IV-10, IV-11 ve III-14 bireylerinin bulguları Primer Non-monosemptomatik Enürezis Noktürna ile uyumlu bulunmuştur. PMEN ile PNMEN oranı 7/6 olarak saptanmıştır. Bireylerin genetik değişimleri incelenirken monosemptomatik ve non-monosemptomatik ayrımı yapılmaksızın, primer enürezis noktürna ile ilişkilendirilmiş genetik değişimler tümüyle ele alınmıştır.

Bu çalışmada incelenen aile bireylerinin pedigrisinde enürezis noktürnanın dikey bir dağılım gösterdiği, neredeyse hiç kuşak atlamadığı gözlenmiş olup enürezis noktürnanın bu ailede otozomal dominant kalıtılan genetik bir sorun nedeniyle meydana geldiği düşünülmüştür. Şimdiye kadar enürezis noktürnanın genetik temeline yönelik yapılan çalışmalar otozomal dominant kalıtım modelinin üzerinde daha çok birleşmişlerdir(193)(194)(197). Ronald J. Hogg ve Doug Husmann, Desmopresin'e iyi yanıtın pozitif aile öyküsü ile ilişkili olduğuna vurgu yapmışlardır (199). İncelenen ailede tedavi alan bireylerin tümü desmopressine olumlu yanıt göstermiştir. Bu durum, bu

bireylerdeki enürezis noktürnanın, genetik bir nedene bağlı olabileceği ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Enürezis noktürna genetiğine yönelik Eiberg ve arkadaşları 13q13-q14.3(ENUR1) korozom bölgelerine işaret etmişlerdir (194). Ekzom sekanslama yapılan aile bireylerinin 13q13-q14.3 kromozomal bölgeleri arasındaki tüm değişimler incelenmiş olup, bu bölgelerde 17 gende 29 ortak benign değişime rastlanmış ve hastalık yapabilme potansiyeli olan veya klinik şüphe uyandıran herhangi bir değişime rastlanmamıştır.

Arnell H.ve arkadaşları kromozom 12q13-21 üzerinde primer enürezis noktürna bir lokus varlığını göstermişlerdir (197), yapılan çalışmada 12q13-12q21 kromozomal bölgeleri arasında 66 gende 70 ortak değişime rastlanmış olup, bu değişimlerin tamamı benign olarak değerlendirilmiştir.

Von Gontard A., Eiberg , Loeyes B. ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda enürezis noktürna ile kromozom 22q arasında bağlantı saptamış, bu alandaki GNAZ (G protein, alpha z polypeptide) geninin PNE için olası aday gen olabileceği göstermişlerdir (15)(16)(196)(195)(194)(193)(192). Bu çalışmadaki ailenin 22q11 kromozomal bölgesinde 30 gende ortak 38 değişim saptanmış ve bu değişimlerin tümü benign olarak değerlendirilmiştir. Bir bireyde (III-11) 22q11 de sorumlu olduğu düşünülen GNAZ geninde c.-69dupT likely benign (yüksek ihtimal masum) değişimi heterozigot olarak saptanmıştır.

Bağlantı çalışmalarında primer enürezis noktürnanın kromozom 8q üzerindeki bölgeler ile ilişkisi olduğu bildirilmiş (15) olup incelediğimiz ailenin kromozom 8q üzerindeki tüm genler incelenmiş ve 58 gende 68 ortak değişim bulunmuş, bu değişimlerin tümü ACMG kriterlerine göre benign olarak değerlendirilmiştir.

Eiberg H. ve arkadaşlarının bir diğer linkage çalışmasında 4p16.1 bölgesi ve buradaki DRD5 ve D1B genlerinin enürezis noktürna için aday genler olabileceği düşünülmüştür (18). Ekzom sekanslaması yapılan bireylerin 4p16.1 kromozomal bölgesinde 21 gende toplam 51 ortak değişim saptanmış olup bu değişimlerin tümü benign olarak yorumlanmıştır. DRD5 geni incelenmiş ve benign olarak nitelenmiş 1 değişim tüm bireylerde

(NM_000798: c.*47T>C p.P326P) heterozigot olarak saptanmıştır. D1B geni incelemesinde; bireylerin hiçbirinde bu gen ile ilgili herhangi bir değişime rastlanmamıştır.

Dai, X. M. ve arkadaşları tarafından enürezis noktürnalı bireylerde frekansının yüksek olduğu bildirilen Dopamin D4 reseptörü (DRD4) promotöründeki (-616; rs747302) C allelinin (17) ekzom sekanslaması yapılan hiçbir bireyde olmadığı saptanmıştır.

Enürezis noktürnanın genetik temeline yönelik yapılan çalışmaların dışında etiopatogeneze yönelik sorumlu olduğu düşünülen idrar üretim artışı ve vazopressin eksikliği uzun süre araştırma konusu olmuş, bu konuda karşıt görüşler olmasına rağmen, idrar üretim artışı ve vazopressin eksikliği ile ilişkili 54 gende 84 ortak değişim saptanmıştır. Bu değişimler ACMG kriterlerine göre ayrıştırıldığında NOS1 geninde 1 değişimin likely benign karakterde olduğu, 83 değişimin benign olduğu görülmüştür.

Renal sirkadiyen ritm regülasyonu ve kan basıncı homeostazının enürezis noktürna oluşumunda rol oynayabileceği ile ilgili çalışmalar neticesinde (109), bu bozukluklara neden olarak enürezis noktürnaya yol açabilme potansiyeli olan genler incelenmiş ve 60 gende 133 benign ortak değişim saptanmıştır. Aile bireylerinde renal veya kardiyak herhangi bir kronik hastalık öyküsünün olmayışı bu ailenin enürezis noktürna etiolojisini kan basıncı, renal sirkadiyen ritm bozukluklarından uzaklaştırmıştır.

Sempatik ve parasempatik hiperaktivitenin enürezis noktürna ile ilişkisini inceleyen çalışmalar otonomik fonksiyon bozukluklarının etiolojide önemli bir unsur olabileceğine değinmişlerdir (124)(125). Bu ailede, sempatik ve parasempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili 37 gende 47 ortak benign değişim saptanmıştır.

Hiperkalsiürinin enürezis noktürna ile ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır (127)(129)(128). Hiperkalsiüri ile ilişkilendirilmiş genler bu ailede araştırılmış olup, 31 gende 60 değişim saptanmış, bu değişimlerin tamamı benign olarak yorumlanmıştır.

Araştırılan ailenin IV-7 ve IV-12 bireylerinde saptanan azalmış mesane hacmi, enürezis noktürna etiolojisinde tartışılan azalmış mesane kapasitesi

ve aşırı aktif mesane mekanizması ile ilişkili olabilecek genetik değişimlerin bu ailede enürezis noktürna nedeni olabileceğini düşündürmüştür (134)(135)(138). Buna yönelik yapılan araştırma neticesinde 23 gende 38 ortak değişime rastlanmıştır. Bu değişimlerin tümünün ACMG kriterlerine göre benign değişim olduğu görülmüştür.

Enürezis etiolojisinde daha önceki çalışmalarda uyku ve uyku solunum bozukluklarının üzerinde durulmuştur (149)(150)(151). Çalışmalar, enürezis noktürnalı çocukların uykudan zor uyarıldıklarını vurgulamıştır (152)(151). Aile bireylerinden 12 bireyin uykudan zor uyanma öyküsü (12/13); 7 bireyin uyku terörü (karabasan, korkulu rüya) öyküsü tariflediği göz önünde bulundurularak uyku yolakları ile ilişkili veya uykuda solunum bozukluğu ve uyku apnesine neden olabilen genler incelenmiş olup 120 gende 194 ortak değişim saptanmıştır. Bu değişimler ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmış, NOS1 genine ait 1 değişim likely benign, 193 değişim benign olarak nitelendirilmiştir.

Obez çocuklarda obez olmayanlara kıyasla enürezis noktürna görülme riskinin daha yüksek olduğu; hatta bu riskin horlama, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu veya depresif ruh hali olan çocuklara göre daha fazla olduğu öne sürülmüştür (210). Bu ailede hiçbir bireyde obezitenin olmaması ve hiçbir bireyin çocuk psikiyatrisi muayenesinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanısı almamış olması, enürezis noktürna etiolojisinde bu bozuklukların rol alma olasılığını düşürmektedir. Yapılan incelemede dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna yol açma ihtimali bulunan genler incelenmiş ve 5 gende 57 ortak benign değişime rastlanmıştır.

Aile bireylerinde minimum allel frekansı %1'in altında olan tüm değişimler incelenmiş olup, toplam 39 gende 104 ortak değişim saptanmış olup bu değişimlerden 4'ünün likely benign, 6'sının benign, 94'ünün klinik önemi belirsiz (VUS) değişim olduğu gözlenmiştir. Aminoasit değişikliğine neden olma potansiyeli taşıyan CCDC140 ve MROH2A genlerindeki klinik önemi belirsiz iki değişim ayrıca incelemeye alınmıştır.

CCDC140 (Coiled-Coil Domain Containing 140) geni henüz bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş primat spesifik, non-coding RNA geni olup kemirgenler ve

insanlar arasında korunmuş DNA dizilerinde bulunmaktadır. Akciğer adenokanserinde metilasyonu ve myojenizasyon yolağındaki hipermetilasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (284)(285). Grup 2 bireylerindeki incelemede bu gende saptanan c.250G>T (p.Gly84Ter) değişimi 3 bireyde (II-1, II-5, III-14) heterozigot olarak saptanmış olup bu bireylerde klinik bulguların diğer bireylerden önemli bir farklılık taşınamaması sebebiyle, bu genin yüksek ihtimalle ailedeki primer enürezis noktürnadan sorumlu olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

MROH2A (Maestro Heat-Like Repeat Family Member 2A) geni, MRO, 'maestro ısıya benzer tekrar ailesi (MROH) olarak adlandırılan nispeten yeni bir gen ailesinin 11 üyesinden biridir (286). MROH ailesi üyelerinin protein yapısı ve işlevi henüz bilinmemektedir. İnsan üreme dokusuna özgü ekspresyon paterninde yer almaktadır (287). Dürtü kontrol bozukluğuna yönelik genom taramasında kromozom 2 üzerindeki MROH2A geni ile ilişki bulunmuştur(288). Grup 2 bireylerindeki MROH2A geni c.2336T>C (p. Leu779Pro) değişiminin incelemesinde, bu değişim 2 bireyde (II-1, II5) heterozigot olarak saptanmıştır. Bu bireylerde klinik bulgular diğer bireylerden önemli bir farklılık arz etmemektedir, bu genin yüksek ihtimalle ailedeki primer enürezis noktürnadan sorumlu olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Uyku, uykuda solunum bozuklukları ile idrar üretim artışı ve vazopressin yetmezliğine neden olarak enürezis noktürna klinik bulgusu oluşturma potansiyeli taşıyan genlerin araştırmasında NOS1 geninde likely benign c.*474_*475delTG (NM_001204218.1) değişimi tüm bireylerde ortak olarak saptanmıştır. Bu değişimin fonksiyonu non-coding olarak bulunmuştur ve DANN skoru düşük (0.5732) olarak değerlendirilmiştir. Değişimin okuma (call) kalitesi tüm bireylerde %20-30 aralığında seyretmesi nedeniyle heterozigot-ambiguous olarak değerlendirilmiştir.

Nitrik oksit (NO), vücutta çeşitli işlevlere sahip bir haberci moleküldür. Beyin ve periferik sinir sisteminde NO, bir nörotransmitterin birçok özelliğini gösterir; inme ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili nörotoksisite, peristaltisim dahil düz kasın nöral regülasyonları ve penil ereksiyon ile ilişkilidir (289)(290). NO ayrıca kan basıncını düzenleyen endotel kaynaklı

gevşetici faktör aktivitesinden de sorumludur (291). Makrofajlarda NO, NO sentaz (NOS) inhibitörlerinin bu etkileri bloke ettiği gerçeğiyle belirtildiği gibi tümörisidal ve bakterisidal etkilere de aracılık eder (290). Balat A. ve arkadaşları enürezis noktürnanın eNOS (NOS3) geninden ziyade nNOS (NOS1) geni CC polimorfizmi ile ilişkili olabileceğini bulmuşlardır (202). Balat A. ve arkadaşlarının araştırdıkları ve enürezis noktürna ile zayıf ilişkili buldukları NOS3 genindeki c.276 T>G (p. D298E) değişimi aile bireylerinin beşinde homozigot, birinde heterozigot olarak saptanmıştır. NOS1 ve NOS3 genleri incelenen patofizyolojik mekanizmalardan idrar üretim artışı ve uyku bozukluklarının yolaklarının her ikisinde de yer alan genlerdir.



VI SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ailevi primer enürezis noktürnası olan bir ailenin bireylerinde ekzom sekanslama yöntemi ile daha önce enürezis noktürna etiopatogenezinde şu ana kadar öne sürülmüş tüm mekanizmalara yönelik genetik araştırma yapılmıştır.

Ailenin anamnez bulgularından yola çıkarak enürezis noktürnalı olguların erkek/kadın oranının çocukluk çağı için 1.6 (8/5), erişkin yaş için 1 olduğu (1/1), PMEN/PNEM oranının ise 1.1 (7/6) olduğu tespit edilmiştir. E/K kadın oranı literatür verilerini desteklemektedir.

Ailenin PEN öyküsünün üç kuşak boyunca belirli bir cinsiyet ayırt etmeksizin kuşak atlamadan vertikal dağılım sergilediği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda enürezis noktürnanın daha çok otozomal dominant kalıtım paterni ile kalıtıldığını göstermiştir (196)(19)(198). Aile bireylerinde akraba veya aynı köy evliliğinin olmaması durumu ile birlikte, bu ailedeki PEN geçişinin otozomal dominant kalıtım ile olabileceği düşünülmüştür.

Enürezis noktürna ile ilgili literatürde yapılmış genetik araştırmalarda 8q (199), 12q13-12q21 (15), 13q13-13q14.3(193), 22q11,4p16.1(16) kromozomal lokalizasyonlarına işaret edilmiştir. Ekzom sekanslaması yapılan aile bireylerinin bu kromozomal bölgelerindeki ekzon, ekzon-intron bağlantı bölgeleri ve 20 baza kadar intronlarının taramasında, ACMG kriterleri ve güncel insiliko değerlendirme araçlarına göre hastalık yapabilecek herhangi bir değişim taşımadıkları saptanmıştır.

Şu ana kadar oluşturulan enürezis noktürna oluşum hipotezleri, idrar kontrolünde yer alan gece idrar üretimi, mesane depolama kabiliyeti ve uyarılma eşiğini içeren üç sistemin bağlantıları altında birleşmişlerdir (86)(1). Bu çalışmada incelenen aile bireylerinin tüm ekzom sekanslama analizi sonucunda idrar üretim artışı, vazopressin eksikliği, azalmış mesane kapasitesi, aşırı aktif mesane, uyku ve uykuda solunum bozukluklarına ilişkin

biyolojik yolaklar ile ilişkili toplam 197 gende değişim saptanmıştır. Bu genler, enürezis noktürna haplotiplendirme araştırmaları için sonraki çalışmalara sunulmuş veriler niteliğindedir.

Bu üç sistemden idrar üretim artışı ve uyku bozukluklarında ortak saptanan NOS1 geni ve daha önceki çalışmalarda enürezis noktürna ile ilişkisi araştırılmış olan NOS3 geni incelenen patofizyolojik mekanizmalardan idrar üretim artışı ve uyku bozuklukları yolaklarında yer alan genlerdir. Bu genlerin yer aldığı daha çok enürezis olgusu ile yapılan kapsamlı çalışmaların bu mekanizmayı açıklamaya yarar sağlayacağı öngörülmektedir.

Enürezis noktürna patofizyolojisinde kan basıncı regölasyonu, renal sirkadiyen ritm, otonomik disfonksiyon, hiperkalsiüri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu üzerinde durulmuş fakat bu konularda henüz kesin bir kanıya varılmamıştır (111)(131)(219)(291). Ailenin ekzom sekanslama ile elde edilen verilerinde bu bozukluklar ile ilişkili biyolojik yolaklarda bulunan veya bu yolaklar ile ilişkili toplam 133 gende değişim saptanmış fakat bu değişimlerin tamamının ACMG kriterleri ve güncel in siliko değerlendirme araçlarına göre benign değişimler olduğu görölmüştür. Ailedeki hiçbir bireyde kronik hastalık, obezite, davranış bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu öykülerinin olmaması ve tam idrar tetkiki, hemogram ve biyokimya testlerinde anormallik bulunmaması bu sonucu desteklemektedir.

Enürezis noktürnaya en sık eşlik eden semptomun bu ailede de literatür verileri ile uyumlu olarak idrar yolu enfeksiyonu ve dışkı paraziti enfeksiyonu olduğu görölmüştür (74).

Yapılan alışmalar ve ebeveyn gözlemleri enürezis noktürnalı çocukların uykusunun ağır olduğu, uykudan zor uyandıklarına yönelik kanıtlar sunmuşlardır (76)(156)(157). Ailede on iki bireyin (12/13) tariflediği uykudan zor uyanma/uyandırılma öyküsü literatür verilerini desteklemektedir. Ailede parasomnia, dissomnia ve uyanma ile ilişkili herhangi bir patojenik değişime rastlanmamıştır.

Epidemiyolojik çalışmalarda enürezis noktürna, sosyoekonomik olarak dar gelirlili ve psikolojik stresin yoğun olduğu ailelerin çocuklarında daha sık

gözlenmiştir (76)(223). Bu ailenin sosyoekonomik durumu orta/düşük grupta yer aldığı ve ailenin altı bireyinin psikolojik sorunlar yaşadığı saptanmıştır.

Primer enürezis noktürnanın genetik etiyolojisine yönelik yapılan bu çalışmada yapılan ekzom sekanslama ile bireylerin ekzon, ekzon-intron bağlantı bölgeleri ile 20 baza kadar intronik bölgeleri incelenmiş olup derin intronik bölgeler, epigenetik değişimler araştırma dışında kalmaktadır. Tüm genom sekanslama yöntemi ile yapılan çalışmalar derin intronik bölgelerin de araştırılmasına olanak sağlamaktadır.

Yapılacak çalışmalarda tüm aile bireylerin genom sekanslamaya dahil edilmesi, mümkünse toplumdaki ailevi olduğu kuvvetle muhtemel olan enürezis noktürna olgularının çalışmaya dahil edilmesi ve bulunan sonuçlar ile fonksiyonel çalışmaların sürdürülmesi veri güvenilirliğini artırmada büyük önem taşımaktadır.

Enürezis noktürna, patofizyolojisi ve epidemiyoloji henüz netlik kazanmamış bir durumdur. Enürezis genetiğine yönelik yapılan çalışmalar epidemiyolojik ve patofizyolojik çalışmaların sonuçlarına göre yön kazanmaktadır. Literatüre kazandırılacak yeni çalışmalar ile bu ve bu çalışmaya benzer tüm genom çalışmalarının sonuca ulaşması kolaylaşacaktır.

VII ÖZET

Amaç: Enürezis noktürna (EN), idrar kontrolünün kazanılması gereken yaşta, bireyin uyku esnasında istemsiz olarak idrarını yapması anlamına gelmektedir. 5 yaş ve üzerinde, gece kuru kalma dönemi olmaksızın uykuda yatak ıslatma durumunun devam etmesi primer enürezis noktürna; 6 ayın üzerinde gece kuru kalma durumu sonrasında yatak ıslatmanın olması ise sekonder enürezis noktürna olarak adlandırılmaktadır. Dünya genelinde enürezis noktürna prevalansı %3-24.4 arasında olarak bildirilmekle birlikte, ülkemizde %10,5-17,5 arasında seyretmektedir. EN %2-3 oranında ise erişkin yaşta devam etmektedir. Anne ve babanın birinde enürezis varlığında çocukta hastalık oluşma riski %43 iken, ebeveynlerin her ikisinde de enürezis öyküsü varlığında risk %77'ye yükselmektedir.

EN etiopatogenezini aydınlatmak üzere idrar volümünde artış, mesane kapasitesinde azalma, uyku problemleri olmak üzere üç ana mekanizma üzerinde yoğunlaşmış ve bunun yanında kan basıncı artışı, hiperkalsiüri, obezite, psikolojik ve çevresel etmenler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Genetik çalışmalar, kromozom 8q, 12q13-21, 13q13-q14.3, 22q11, 4p16.1 bölgeleri ve bu bölgeler ile ilişkili GNAZ, DRD5, D1B, DRD4, nNOS genleri üzerinde yoğunlaşmış fakat henüz net bir kanıya ulaşamamışlardır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada bir ailenin primer enürezis noktürnalı bireylerinin ailevi segregasyonu gösterilmiş 6 (altı) bireyinden (Grup 1) tüm ekzom sekanslama yöntemi ile analiz yapılmıştır. Ekzom sekanslama ile elde edilen verilerden uygun görülen genetik değişimler, segregasyonu gösterilemeyen ailenin diğer 7 (yedi) bireyinde (Grup 2) araştırılmıştır.

Bulgular: Aile bireylerinin ekzom sekanslamasından elde edilen ortak veriler analiz edilmiş ve daha önceki çalışmalarda enürezis noktürna ile ilişkilendirilmiş kromozom 8q, 12q13-21, 13q13-q14.3, 22q11, 4p16.1 bölgeleri ile GNAZ, DRD5, D1B, DRD4 genlerinde hastalık nedeni olabilecek

herhangi bir değişim taşımadıkları saptanmıştır. Enürezis noktürna etiopatogenezinde suçlanan idrar miktarında artış, vazopressin eksikliği, azalmış mesane kapasitesi, uyku ve uykuda solunum bozuklukları, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, obezite, hiperkalsiüri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedenlerine yol açabilecek biyolojik yollarda yer alan tüm genlerdeki ortak değişimler incelenmiş, bu değişimlerin tamamının benign karakterde olduğu görülmüştür.

Sonuç: Enürezis noktürnanın etiolojisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla vaka ile tüm genom çalışmaları yapılması; patofizyoloji ve epidemiyolojiye yönelik daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışma, enürezis noktürna genetiği ile ilgili daha önce yapılmış bağlantı çalışmalarından sonra DNA dizileme ile yapılan dünya literatüründeki ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

VIII SUMMARY

Aim: Enuresis nocturna (EN) means that the individual urinates involuntarily during sleep at the age when urine control should be gained. Continuation of bed-wetting state at the age of 5 and over without a dry night period is primary enuresis nocturna; Bed wetting after over 6 months of dryness is called secondary enuresis nocturna. Although the prevalence of enuresis nocturia is reported to be between 3-24.4% worldwide, it is between 10.5-17.5% in our country. EN continues at the adult age of 2-3%. While the risk of developing a child disease is 43% in the presence of enuresis in one of the parents, the risk increases to 77% in the presence of a history of enuresis in both parents.

In order to elucidate the EN etiopathogenesis, three main mechanisms have been focused on: increase in urine volume, decrease in bladder capacity, sleep problems and studies have been conducted on blood pressure increase, hypercalciuria, obesity, psychological and environmental factors. Genetic studies have concentrated on the chromosome 8q, 12q13-21, 13q13-q14.3, 22q11, 4p16.1 regions and the GNAZ, DRD5, D1B, DRD4, nNOS genes associated with these regions, but have not yet reached a clear understanding.

Material and Method: In this study, the primary enuresis nocturnal individuals of a family, 6 (six) individuals with inheritance (Group 1) were analyzed by the whole exome sequencing method. Genetic changes that were found appropriate from the data obtained by exom-sequencing were investigated in 7 (seven) individuals (Group 2) of the family whose segregation could not be shown.

Results: The common data obtained from the exome sequencing of family members were analyzed. No individual had a pathogenic change in the the chromosome 8q, 12q13-21, 13q13-q14.3, 22q11, 4p16.1 regions and GNAZ,

DRD5, D1B, DRD4 genes associated with the enuresis nocturna in previous studies. Common changes in all genes involved in biological pathways that may lead to an increase in the amount of urine accused in the etiopathogenesis of enuresis nocturia, vasopressin deficiency, decreased bladder capacity, sleep and sleep breathing disorders, autonomic nervous system dysfunction, obesity, hypercalciuria, attention deficit and hyperactivity disorder were examined and all of them were found to have benign character.

Conclusion: In order to elucidate the etiology of enuresis nocturia, whole genome studies with more cases; more studies on pathophysiology and epidemiology are needed. This study is the first study in the world literature with DNA sequencing after previous connection studies on enuresis nocturna genetics.

IX KAYNAKLAR

1. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgöl S, vd. Evaluation of and Treatment for Monosymptomatic Enuresis: A Standardization Document From the International Children's Continence Society. J Urol. Şubat 2010;183(2):441-7.
2. Nevéus T, Gontard A von, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, vd. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. Temmuz 2006; 176.1 (2006): 314-324.
3. Robson WLM, Leung AKC. Secondary Nocturnal Enuresis. Clin Pediatr (Phila). Temmuz 2000;39(7):379-85.
4. Yüksel S, Yurdakul AÇ, Zencir M, Çördük N. Evaluation of lower urinary tract dysfunction in Turkish primary schoolchildren: An epidemiological study. J Pediatr Urol. Aralık 2014 [a.yer 22 Ocak 2020];10(6):1181-6.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, vd. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology. Ocak 2003;61(1):37-49.
6. Safarinejad MR. Prevalence of nocturnal enuresis, risk factors, associated familial factors and urinary pathology among school children in Iran. J Pediatr Urol. Aralık 2007;3(6):443-52.
7. Kahriman, İlknur, Havva Karadeniz Mumcu. 7-12 Yaş Çocuklarda Enurezis Nokturna Sıklığı ve Etkileyen Etmenler. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2011;(20):195-201.
8. Abali, O., Onur, M., Gurkan, K., Celik, O., Tuzun, D. U. Enuresis nocturna among school age children and its evaluation according to sociodemographic data. Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health. 2006;(13):49-51.
9. Ozden C, Ozdal OL, Altinova S, Oguzulgen I, Urgancioglu G, Memis A. Prevalence and associated factors of enuresis in turkish children. Int Braz J Urol. Nisan 2007;33(2):216-22.
10. Sarici H, Telli O, Ozgur BC, Demirbas A, Ozgur S, Karagoz MA. Prevalence of nocturnal enuresis and its influence on quality of life in school-aged children. J Pediatr Urol. Haziran 2016;12(3):159.e1-159.e6.

11. Yeung CK, Sihoe JDY, Sit FKY, Bower W, Sreedhar B, Lau J. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int.* Şubat 2004;93(3):341-5.
12. Ergüven, M., Çelik, Y., Deveci, M., Yıldız, N. Primer enürezis nokturnada etiyojik risk faktörleri. *Türk Pediatri Arşivi.* 39(2).
13. Butler RJ. Childhood nocturnal enuresis: Developing a conceptual framework. *Clin Psychol Rev.* Aralık 2004;24(8):909-31.
14. von Gontard, Hans Eiberg, Elke Holl A. Molecular Genetics of Nocturnal Enuresis: Linkage to a Locus on Chromosome 22. *Scand J Urol Nephrol.* Ocak 1999;33(202):76-80.
15. Loeys B, Hoebeke P, Raes A, Messiaen L, Paepe AD, Walle JV. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU Int.* 2002;90(1):76-83.
16. Eiberg H. Total Genome Scan Analysis in a Single Extended Family for Primary Nocturnal Enuresis: Evidence for a New Locus (ENUR3) for Primary Nocturnal Enuresis on Chromosome 22q11. *Eur Urol.* 1998 [;33(Suppl. 3):34-6.
17. Dai, X. M., Ma, H. W., Lu, Y., Pan, X. X. Relationship between dopamine D4 receptor gene polymorphisms and primary nocturnal enuresis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* 2008;10(5):607-10.
18. Eiberg H, Shaumburg HL, Von Gontard A, Rittig S. Linkage Study of a Large Danish 4-Generation Family with Urge Incontinence and Nocturnal Enuresis. *J Urol.* Aralık 2001;166(6):2401-3.
19. von GONTARD A, Schaumburg H, Hollmann E, Eiberg H, Rittig S. The Genetics of Enuresis: A Review. *J Urol.* Aralık 2001;166(6):2438-43.
20. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy.* Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1171 s.
21. Woodburne RT. Anatomy of the Bladder and Bladder Outlet. *J Urol [.* Ekim 1968;100(4):474-87.
22. Bankhead RW, Kropp BP, Cheng EY. Topical Review: Evaluation and Treatment of Children With Neurogenic Bladders. *J Child Neurol.* Mart 2000;15(3):141-9.
23. Bard JBL, Bard J. *Morphogenesis: The Cellular and Molecular Processes of Developmental Anatomy.* Cambridge University Press; 1992. 314 s.

24. Sann H, Walb G, Pierau F-K. Postnatal development of the autonomic and sensory innervation of the musculature in the rat urinary bladder. *Neurosci Lett.* Ekim 1997;236(1):29-32.
25. Harding SD, Armit C, Armstrong J, Brennan J, Cheng Y, Haggarty B, vd. The GUDMAP database- an online resource for genitourinary research. *Development.* 01 Temmuz 2011;138(13):2845-53.
26. Iuchi H, Satoh Y, Ono K. Postnatal development of neuropeptide Y- and calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in the rat urinary bladder. *Anat Embryol (Berl).* Nisan 1994;189(4).
27. Hay ED. An Overview of Epithelio-Mesenchymal Transformation. *Cells Tissues Organs.* 1995;154(1):8-20.
28. Mangera A, Osman NI, Chapple CR. Anatomy of the lower urinary tract. *Surg Oxf.* Temmuz 2013;31(7):319-25.
29. Shah AP, Mevcha A, Wilby D, Alatsatianos A, Hardman JC, Jacques S, vd. Continence and micturition: An anatomical basis: Continence and Micturition. *Clin Anat.* Kasım 2014;27(8):1275-83.
30. Gorniak G, Conrad W. An Anatomical and Functional Perspective of the Pelvic Floor and Urogenital Organ Support System: *J Women's Health Phys Ther.* 2015;39(2):65-82.
31. Aminu S. Trigonalgia: An overlooked cause of bladder pain. *Afr J Urol.* Aralık 2015;21(4):244-5.
32. Jung J, Ahn HK, Huh Y. Clinical and Functional Anatomy of the Urethral Sphincter. *Int Neurourol J.* Eylül 2012;16(3):102-6.
33. Bharucha A. E. Pelvic floor: Anatomy and Function. *Neurogastroenterol Motil.* Temmuz 2006;18(7):507-19.
34. Bortolini MAT, Bilhar APM, Castro RA. Neural control of lower urinary tract and targets for pharmacological therapy. *Int Urogynecology J.* Kasım 2014;25(11):1453-62.
35. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural Control of the Lower Urinary Tract. İçinde: Terjung R, editör. *Comprehensive Physiology.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014. s. 327-96.
36. Kinder MV, Bastiaanssen EHC, Janknecht RA, Marani E. The Neuronal Control of the Lower Urinary Tract: A Model of Architecture and Control Mechanisms. *Arch Physiol Biochem.* Ocak 1999;107(3):203-22.

37. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. Haziran 2008;9(6):453-66.
38. Gosling JA, Dixon JS, Lendon RG. The Autonomic Innervation of the Human Male and Female Bladder Neck and Proximal Urethra. *J Urol*. Ağustos 1977;118(2):302-5.
39. Danziger ZC, Grill WM. Sensory and circuit mechanisms mediating lower urinary tract reflexes. *Auton Neurosci*. Ekim 2016;200:21-8.
40. de Groat WC, Wickens C. Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. *Acta Physiol*. Ocak 2013;207(1):66-84.
41. Keast JR, Smith-Anttila CJA, Osborne PB. Developing a functional urinary bladder: a neuronal context. *Front Cell Dev Biol*. 01 Eylül 2015;3.
42. Chancellor MB, Yoshimura N. Neurophysiology of Stress Urinary Incontinence. *Rev Urol*. 2004;6(Suppl 3):S19-28.
43. Bradley WE, Teague CT. Spinal cord organization of micturition reflex afferents. *Exp Neurol*. Aralık 1968;22(4):504-16.
44. Barrington FJF. The Effect of Lesions of The Hind- And Mid-Brain on Micturition in the Cat. *Q J Exp Physiol*. 15 Mart 1925;15(1):81-102.
45. Griffiths DJ, Fowler CJ. The micturition switch and its forebrain influences. *Acta Physiol*. Ocak 2013;207(1):93-109.
46. Nadelhaft I, Vera PL, Card JP, Miselis RR. Central nervous system neurons labelled following the injection of pseudorabies virus into the rat urinary bladder. *Neurosci Lett*. Ağustos 1992;143(1-2):271-4.
47. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2015. 1172 s.
48. Clemens JQ. Basic Bladder Neurophysiology. *Urol Clin North Am*. Kasım 2010;37(4):487-94.
49. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol*. Mayıs 2008;23(5):717-25.
50. Yeung CK, Godley ML, Ho CKW, Ransley PG, Duffy PG, Chen CN, vd. Some new insights into bladder function in infancy. *Br J Urol*. Ağustos 1995;76(2):235-40.
51. Ruhston HG. Wetting and functional voiding disorders. *Urologic Clinics of North America*. 1995;22(1):75-93.

52. Schmitt BD. Toilet training basics. İçinde: Your Child Healthy New York: Bantam Books. 1994. s. 333-7.
53. Şenol S, Karacan E. Çocukların gece ve gündüz işemeleri. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 1997;6(4):126-33.
54. Schmitt, Barton D. Nocturnal enuresis. Pediatrics in review. 1997;18(6):183-90.
55. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The Management of Dysfunctional Voiding in Children: A Report From the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. Nisan 2010;183(4):1296-302.
56. Jansson U-B, Hanson M, Hanson E, Hellström A-L, Sillén U. Voiding Pattern in Healthy Children 0 to 3 Years Old: : A Longitudinal Study. J Urol. Aralık 2000;164(6):2050-4.
57. Bosson S. Nocturnal Enuresis. Clinical Evidence. 2001;(5):268-73.
58. Boone M, Deen PMT. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. Pflug Arch - Eur J Physiol. Eylül 2008;456(6):1005-24.
59. Davies AG. Antidiuretic and growth hormones. Br Med J. 29 Nisan 1972;2(5808):282-4.
60. Fatouh AAA, Motawie AA, Abd Al-Aziz AM, Hamed HM, Awad MAM, El-Ghany AA, vd. Anti-diuretic hormone and genetic study in primary nocturnal enuresis. J Pediatr Urol. Aralık 2013;9(6):831-7.
61. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, vd. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. Mart 2002;21(2):167-78.
62. Vincent SA. Postural Control of Urinary Incontinence. The Lancet. Eylül 1966;288(7464):631-2.
63. Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, McGuire EJ. Toilet Habits and Continence in Children: An Opportunity Sampling in Search of Normal Parameters. J Urol. Mayıs 1993;149(5 Part 1):1087-90.
64. Mattsson SH. Voiding Frequency, Volumes and Intervals in Healthy Schoolchildren. Scand J Urol Nephrol. Mart 1994;28(1):1-11.

65. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, vd. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society: ICCS Terminology for Pediatric LUT Function. *Neurourol Urodyn*. Nisan 2016;35(4):471-81.
66. Bodur, Ş., Soysal Ş. Enürezis Nokturna. "Yalnızca Bir Tuvalet Eğitimi Sorunu mu?" *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2005;14(7):165-168.
67. Canbulat N, Yıldız S. Enüreziste Güncel Bilgiler. *Curr Inf Enurezis*. Eylül 2009;7(2):83-9.
68. Mills JN. Diurnal rhythm in urine flow. *J Physiol*. 1951;113(4):528-36.
69. "Pathophysiology of nocturnal enuresis." 140: 1-35. 1991 [a.yer 24 Aralık 2019].
70. Barroso U, Dultra A, De Bessa J, Barros DG, Maron F, Barroso DV, vd. Comparative analysis of the frequency of lower urinary tract dysfunction among institutionalised and non-institutionalised children. *BJU Int*. Nisan 2006;97(4):813-5.
71. Clinical enuresis phenotypes in familial nocturnal enuresis. - Abstract - Europe PMC.
72. Ullom-Minnich, M. R. Diagnosis and management of nocturnal enuresis. *American family physician*. 1996;7(54):2259-2266.
73. Readett DR, Morris JS, Serjeant GR. Nocturnal enuresis in sickle cell haemoglobinopathies. *Arch Dis Child*. 01 Mart 1990 [a.yer 19 Ocak 2020];65(3):290-3.
74. Demirören, K., Özel, A., Demirören, S. Enürezisli çocuklarda üriner sistem anormallikleri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2006;20(2):133-8.
75. Avanoğlu, A, Baskın, E., Söylemezoğlu, O. Türkiye enürezis çalışma grubu. *Türkiye Enürezis Tedavi Kılavuzu*. 2010;1-16.
76. Ozgurhan G, Sezgin B, Benzer M, Unver Korgali E, Samanci N. Evaluation of Sociodemographic factors of children with enuresis. *J Kartal Train Res Hosp*. 2013;24(2):93-6.
77. Mohammadi M, Vaisi Raiegani AA, Jalali R, Ghobadi A, Salari N. The Prevalence of Nocturnal Enuresis among Iranian Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J*. 17 Ağustos 2019

78. Alhifthy EH, Habib L, Abu Al-Makarem A, AlGhamdi M, Alsultan D, Aldhamer F, vd. Prevalence of Nocturnal Enuresis among Saudi Children Population. *Cureus*;12(1)
79. Butler RJ, Golding J, Northstone K, The ALSPAC Study Team*. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU Int.* Ağustos 2005;96(3):404-10.
80. KÜRTÜNCÜ, Meltem, Işın ALKAN. 6-12 Yaş Grubu Çocuklarda Enürezis Noktürna Prevalansı ve İlişkili Faktörler. *Electronic Journal of Vocational Colleges.* 2016;133-7.
81. Alon, U. S. (1995). Nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology*, 9(1), 94
82. Hansakunachai T, Ruangdaraganon N, Udomsubpayakul U, Sombuntham T, Kotchabhakdi N. Epidemiology of Enuresis Among School-Age Children in Thailand. *J Dev Behav Pediatr.* Ekim 2005;26(5):356.
83. von Gontard A, Heron J, Joinson C. Family History of Nocturnal Enuresis and Urinary Incontinence: Results From a Large Epidemiological Study. *J Urol.* Haziran 2011;185(6):2303-7.
84. Özkan 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.
85. Yurtçu, M., Bilban, S., Dinçer, Ş., Bakıcı, H., Şahin, T. K., Günel, E. Sağlıklı ve Enüretik Çocuklarda İdrar Tutabilme Yaşlarının Araştırılması. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni.* 2006;5(1).
86. Yıldız M., Yakıncı C., Boztepe AV., Ekmekçi H. Malatya ilinde enüretik çocukların demografik özellikleri ve ailesel geçiş. *Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Dergisi.* 1997;4(2):92-6.
87. Golbin AZ, Tsarenko A. Nocturnal Enuresis as a Specific Compensatory Syndrome. *Am J Clin Exp Med.* 09 Ekim 2017 ;5(6):197.
88. Akhtar S. *Comprehensive Dictionary of Psychoanalysis* [Internet]. Routledge; 2018
89. Mowrer OH, Mowrer WM. Enuresis—A method for its study and treatment. *Am J Orthopsychiatry.* Temmuz 1938;8(3):436-59.
90. Snyder WU. The present status of psychotherapeutic counseling. *Psychol Bull.* 1947;44(4):297-386.
91. *Dreams of The Feeble-Minded - Proquest..*

92. Hallgren, Bertil. Enuresis: a clinical and genetic study. *Acta psychiatrica et neurologica Scandinavica Supplementum*. 1957;(114):1.
93. J. M. Macdonald. The threat to kill. *American Journal of Psychiatry*. 1963;120(2):125-30.
94. MacKeith, R. C., S. R. Meadow, R. K. Turner. Bladder control and enuresis. by Kolvin, I, MacKeith, RC and Meadow, SR. 1973;(3).
95. Nevéus T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *Int J Urol [Internet]*. Mart 2017 ;24(3):174-82.
96. Holman, P. *Bedwetting*. London: Delisle Limited. 1954;(19).
97. Poulton, E. M., & Hinden, E. (1953). The classification of enuresis. *Archives of disease in childhood*, 28(141), 392.
98. Puri, V. N. Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis. *Indian pediatrics*. 1980;17(8):675-6.
99. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 01 Nisan 1989;256(4):F664-71.
100. Rittig, S., Matthiesen, T. B., Hunsballe, J. M., Pedersen, E. B., Djurhuus, J. C. Age-related changes in the circadian control of urine output. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1995;(173):71.
101. Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal Anti-Diuretic-Hormone Levels in Enuretics. *J Urol*. Kasım 1985;134(5):1029-31.
102. Steffens, J., Netzer, M., Isenberg, E. Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis. *European urology*. 1993;(24):366-70.
103. Eggert P, Muller-Schluter K, Muller D. Regulation of Arginine Vasopressin in Enuretic Children Under Fluid Restriction. *PEDIATRICS*. 01 Şubat 1999;103(2):452-5.
104. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Incontinence Group, editör. Cochrane Database Syst Rev*. 22 Temmuz 2002
105. Dehoorne JL, Raes AM, van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle JG. Desmopressin Resistant Nocturnal Polyuria Secondary to Increased Nocturnal Osmotic Excretion. *J Urol*. Ağustos 2006;176(2):749-53.

106. Okamura H, Doi M, Fustin J-M, Yamaguchi Y, Matsuo M. Mammalian circadian clock system: Molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences☆. *Adv Drug Deliv Rev.* 31 Temmuz 2010 [a.yer 20 Ocak 2020];62(9-10):876-84.
107. Smith E. Health and disease, as influenced by the daily, seasonal, and other cyclical changes in the human system. *Walton and Maberly*; 1861. 462 s.
108. Pons M, Forpomès O, Espagnet S, Cambar J. Relationship Between Circadian Changes in Renal Hemodynamics and Circadian Changes in Urinary Glycosaminoglycan Excretion in Normal Rats. *Chronobiol Int.* Ocak 1996;13(5):349-58.
109. Hurwitz S, Cohen RJ, Williams GH. Diurnal variation of aldosterone and plasma renin activity: timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest. *J Appl Physiol.* Nisan 2004;96(4):1406-14.
110. Richards J, Jeffers LA, All SC, Cheng K-Y, Gumz ML. Role of Per1 and the mineralocorticoid receptor in the coordinate regulation of α ENaC in renal cortical collecting duct cells. *Front Physiol.* 2013;4.
111. De Guchtenaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, Raes A, Donckerwolcke R, Van Laecke E, vd. Nocturnal Polyuria is Related to Absent Circadian Rhythm of Glomerular Filtration Rate. *J Urol.* Aralık 2007;178(6):2626-9.
112. McKeigue PM, Reynard JM. Relation of nocturnal polyuria of the elderly to essential hypertension. *The Lancet.* Şubat 2000;355(9202):486-8.
113. Asplund, R. Diuresis pattern, plasma vasopressin and blood pressure in healthy elderly persons with nocturia and nocturnal polyuria. *Neth J Med.* 2002;60(7):276-80.
114. Kruse A, Mahler B, Rittig S, Djurhuus JC. Increased Nocturnal Blood Pressure in Enuretic Children With Polyuria. *J Urol.* Ekim 2009;182(4S):1954-60.
115. Graugaard-Jensen C, Rittig S, Christian Djurhuus J. Nocturia and Circadian Blood Pressure Profile in Healthy Elderly Male Volunteers. *J Urol.* Eylül 2006;176(3):1034-9.
116. Yüce Ö, Bayrakçı US, Gülleroğlu K, Baskın E. Abnormal circadian blood pressure regulation in children with nocturnal enuresis. *Ren Fail.* 02 Temmuz 2016;38(6):899-905.

117. Aikawa, Takayuki Kasahara, Makoto U T. Circadian Variation of Plasma Arginine Vasopressin Concentration, or Arginine Vasopressin in Enuresis. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. Ocak 1999;33(212):47-9.
118. Robertson, Søren Rittig, Lazlo Kova G. Pathophysiology and Treatment of Enuresis in Adults. *Scand J Urol Nephrol*. Ocak 1999;33(205):36-9.
119. O'Brien E. Dipping Comes of Age: The Importance of Nocturnal Blood Pressure. *Hypertension*. Mart 2009;53(3):446-7.
120. Sayk F, Becker C, Teckentrup C, Fehm H-L, Struck J, Wellhoener JP, vd. To Dip or Not to Dip: On the Physiology of Blood Pressure Decrease During Nocturnal Sleep in Healthy Humans. *Hypertension*. Mayıs 2007;49(5):1070-6.
121. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med*. Eylül 2007;8(6):668-80.
122. Kahraman A, Dursun H, Hatipoglu S, Kural B, Sahin M, Birgul K, vd. Non-dipping phenomenon in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol*. Temmuz 2013;28(7):1099-103.
123. Popov, I. Autonomic infantilism. *Medicinski pregled*. 1989;42((1-2)):41-4.
124. Yakıncı C, Müngen B, Durmaz Y, Balbay D, Karabiber H. Autonomic nervous system functions in children with nocturnal enuresis. *Brain Dev*. Kasım 1997;19(7):485-7.
125. Fujiwara, S., Kimura, H., Tsukayama, S., Nakahara, S., Haibara, M., Fujita, N., vd. Evaluation of the Autonomic Nervous System Function in Children with Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis - Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability Using 24-hour Holter Electrocardiograms. *Scand J Urol Nephrol*. Ocak 2001;35(5):350-6.
126. Unalacak M, Aydin M, Ermis B, Ozeren A, Sogut A, Demirel F, vd. Assessment of Cardiac Autonomic Regulation in Children with Monosymptomatic Nocturnal Enuresis by Analysis of Heart Rate Variability. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(1):63-9.
127. Valavi E, Ahmadzadeh A, Hooman N, Aminzadeh M. Clinical Correlation between Hypercalciuria and Nocturnal Enuresis. :6.
128. Nevéus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: a reappraisal: Vasopressin and Hypercalciuria in Enuresis. *BJU*

Int [Internet]. 31 Ekim 2002 [a.yer 20 Ocak 2020];90(7):725-9.

129. G. Pace, G. Aceto, L. Cormio, A. Tr. Nocturnal Enuresis can be Caused by Absorptive Hypercalciuria. Scand J Urol Nephrol [Internet]. Ocak 1999 [a.yer 20 Ocak 2020];33(2):111-4.

130. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary Incontinence Due to Idiopathic Hypercalciuria in Children. J Urol. Ekim 1994;152(4):1226-8.

131. Valenti G, Laera A, Gouraud S, Pace G, Aceto G, Penza R, vd. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms. Am J Physiol-Ren Physiol. 01 Kasım 2002;283(5): F895-903.

132. Raes A, Dossche L, Hertegonne N, Nuytemans L, Hoebeke P, Van Laecke E, vd. Hypercalciuria is Related to Osmolar Excretion in Children With Nocturnal Enuresis. J Urol. Ocak 2010;183(1):297-301.

133. Mulic, B., Mulic, M., Muminovic, S., Mulic, M., Vujosevic, S. Calciuria In Children with Primary Mono-Symptomatic Nocturnal Enuresis. SANAMED. 2018;13(3):281-6.

134. Muellner SR. Development of Urinary Control in Children: Some Aspects of The Cause And Treatment of Primary Enuresis. J Am Med Assoc. 19 Mart 1960;172(12):1256.

135. Linderholm BE. The Cystometric Findings in Enuresis. J Urol [Internet]. Kasım 1966;96(5):718-22.

136. Starfield B, Mellits ED. Increase in functional bladder capacity and improvements in enuresis. J Pediatr. Nisan 1968;72(4):483-7.

137. Troup CW, Hodgson NB. Nocturnal Functional Bladder Capacity in Enuretic Children. J Urol. Ocak 1971;105(1):129-32.

138. Zaleski, A., Gerrard, J. W., Shokeir, M. H. K. Nocturnal enuresis: The importance of a small bladder capacity. Bladder control and enuresis. 1973;95-101.

139. HJALMAS, H. Micturition in infants and children with normal lower urinary tract. An urodynamic study. Scand J Urol Nephrol. 1976;(37):1–106.

140. Hansen MN, Rittig S, Siggaard C, Kamperis K, Hvistendahl G, Schaumburg HL, vd. Intra-Individual Variability in Nighttime Urine Production and Functional Bladder Capacity Estimated by Home Recordings in Patients with Nocturnal Enuresis. J Urol. Aralık 2001;166(6):2452-5.

141. Vande Walle, J., Rittig, S., Bauer, S., Eggert, P., Marschall-Kehrel, D., Tekgul, S. American Academy of Pediatrics; European Society for Paediatric Urology; European Society for Paediatric Nephrology; International Children's Continenence Society. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr.* 2012;171(6):971-83.
142. Starfield B. Functional bladder capacity in enuretic and nonenuretic children. *J Pediatr.* Mayıs 1967;70(5):777-81.
143. Yeung CK, Sit FKY, To LKC, Chiu HN, Sihoe JDY, Lee E, vd. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis: Functional Bladder Capacity and Nocturnal Enuresis. *BJU Int.* 19 Temmuz 2002;90(3):302-7.
144. Medel R, Ruarte AC, Castera R, Podesta ML. Primary enuresis: a urodynamic evaluation. *BJU Int.* Mayıs 1998;81(s3):50-2.
145. Yeung CK, Chiu HN, Sit FKY. Bladder Dysfunction in Children with Refractory Monosymptomatic Primary Nocturnal Enuresis. *J Urol.* Eylül 1999;162(3 Part 2):1049-54.
146. Nevéus T. Oxybutynin, Desmopressin and Enuresis. *J Urol.* Aralık 2001;166(6):2459-62.
147. Braithwaite, J. V. Enuresis in childhood. *The Practitioner.* 1950;165(987):273.
148. Boyd, M. M. The depth of sleep in enuretic school-children and in non-enuretic controls. *Journal of psychosomatic research.* 1960;4(4):274-81.
149. Broughton RJ. Sleep Disorders: Disorders of Arousal? *Science* 1968;159(3819):1070-8.
150. Nørgaard, J. P., Hansen, J. H., Nielsen, J. B. Nocturnal studies in enuretics. A polygraphic study of sleep-EEG and bladder activity. *Scandinavian journal of urology and nephrology.* 1989;(125):73-8.
151. Mikkelsen, E. J., Rapoport, J. L. Enuresis: psychopathology, sleep stage, and drug response. *The Urologic clinics of North America.* 1980;7(2):361-77.
152. Wolfish, N. M. Sleeping patterns and their effects on the etiology and treatment of nocturnal enuresis. *Nocturnal Enuresis.* 1996;(5):4-5.
153. Wolfish, NM, Pivik R, Busby K. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr.* Nisan 1997;86(4):381-4.

154. Berteotti C, Cerri M, Luppi M, Silvani A, Amici R. An Overview of Sleep Physiology and Sleep Regulation. İçinde: Guglietta A, editör. Drug Treatment of Sleep Disorders. Cham: Springer International Publishing; 2015. s. 3-23.
155. Saper CB. The Neurobiology of Sleep: Contin Lifelong Learn Neurol [Internet]. Şubat 2013 [a.yer 21 Ocak 2020];19(1):19-31.
156. Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C. Principles and practice of sleep medicine. İçinde: 4th bs 1985.
157. Gürnüş B, Vurgun N, Lekili M, Işcan A, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. Acta Paediatr. 02 Ocak 2007;88(12):1369-72.
158. Dallar, Y., Çelikel Acar, B., Kahvecioğlu, D., Arıkan, İ. F. The sociodemographic characteristics of enuresis nocturna in childhood. Medical Journal of Bakırköy. 2009;5(3):92-5.
159. Chandra M, Saharia R, Hill V, Shi Q. Prevalence of Diurnal Voiding Symptoms and Difficult Arousal from Sleep in Children with Nocturnal Enuresis. J Urol. Temmuz 2004;172(1):311-6.
160. Nevéus T, Läckgren G, Tuvemo T, Jerker H, Hjälmsås K, Stenberg A. Enuresis - Background and Treatment. Scand J Urol Nephrol. Ocak 2000;34(206):1-44.
161. Bader G, Nevéus T, Kruse S, Sillén U. Sleep of Primary Enuretic Children and Controls. Sleep. Ağustos 2002;25(5):573-7.
162. Dhondt K, Raes A, Hoebeke P, Van Laecke E, Van Herzeele C, Vande Walle J. Abnormal Sleep Architecture and Refractory Nocturnal Enuresis. J Urol. Ekim 2009;182(4S):1961-6.
163. Dhondt K, Baert E, Van Herzeele C, Raes A, Groen L-A, Hoebeke P, vd. Sleep fragmentation and increased periodic limb movements are more common in children with nocturnal enuresis. Acta Paediatr. Haziran 2014;103(6):e268-72.
164. Cohen-Zrubavel V, Kushnir B, Kushnir J, Sadeh A. Sleep and Sleepiness in Children with Nocturnal Enuresis. Sleep. Şubat 2011;34(2):191-4.
165. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical Arousal in Children with Severe Enuresis. N Engl J Med. 29 Mayıs 2008;358(22):2414-5.
166. Watanabe, H., Kawauchi, A., Kitamori, T. Treatment system for

nocturnal enuresis according to an original classification system. *European urology*. 1994;(25):43-50.

167. 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. *BJU Int*. Mayıs 1998;81(s3):72-5.

168. Di Michele S, Sillen U, Engel JA, Hjalmas K, Rubenson A, Soderpalm B. Desmopressin and Vasopressin Increase Locomotor Activity in the Rat Via a Central Mechanism: Implications for Nocturnal Enuresis. *J Urol*. Eylül 1996;156(3):1164-8.

169. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal Enuresis in Children with Upper Airway Obstruction. *Otolaryngol Neck Surg*. Eylül 1991;105(3):427-32.

170. Özer, M. R., Kural, N., Aydoğdu, S. D. Enürezisli Çocukların Etiyolojik Yöneden Değerlendirilmesi. *Official Journal of the Turkish Nephrology Assosiation*. 1995;(1):54-7.

171. Bonnet MH. Effect of Sleep Disruption on Sleep, Performance, and Mood. *Sleep*. Mart 1985;8(1):11-9.

172. Krieger, J., Imbs, J. L., Kurtz, D. Nocturnal urinary flow in obstructive sleep apnea patients off and on nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Res*. 1987; 16:373.

173. Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, Zucconi M, Cappelli M, Lugaresi E. Atrial Natriuretic Peptide and Catecholamines in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. Ocak 1991;14(1):83-6.

174. Decter RM, Bauer SB, Khoshbin S, Dyro FM, Krarup C, Colodny AH, vd. Urodynamic Assessment of Children With Cerebral Palsy. *J Urol*. Ekim 1987;138(4 Part 2):1110-2.

175. Van Laecke E, Golinveaux L, Goossens L, Raes A, Hoebeke P, Vande Walle J. Voiding Disorders in Severely Mentally and Motor Disabled Children. *J Urol*. Aralık 2001;166(6):2404-6.

176. Bross S, Pomer S, Döderlein L, Knoll T, Michel MS, Staehler G, vd. Urodynamic findings in patients with infantile cerebral palsy. *Aktuelle Urol*. Şubat 2004;35(1):54-7.

177. Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P. Adequate Fluid Intake, Urinary Incontinence, and Physical and/or Intellectual Disability. *J Urol*. Ekim 2009;182(4S):2079-84.

178. von Gontard A, Freitag CM, Seifen S, Pukrop R, Röhling D. Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Dev Med Child Neurol*. Eylül 2006;48(09):744.
179. Mimouni M, Shuper A, Mimouni F, Gronebaum M, Varsano I. Retarded skeletal maturation in children with primary enuresis. *Eur J Pediatr*. Eylül 1985;144(3):234-5.
180. Kamperis K, Hansen MN, Hagstroem S, Hvistendahl G, Djurhuus JC, Rittig S. The Circadian Rhythm of Urine Production, And Urinary Vasopressin and Prostaglandin E2 Excretion in Healthy Children. *J Urol*. Haziran 2004;171(6 Part 2):2571-5.
181. Kamperis K, Rittig S, Jørgensen KA, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol-Ren Physiol*. Aralık 2006;291(6):F1232-40.
182. Kuznetsova AA, Shakhmatova EI, Prutskova NP, Natochin YV. Possible Role of Prostaglandins in Pathogenesis of Nocturnal Enuresis in Children. *Scand J Urol Nephrol*. Ocak 2000;34(1):27-31.
183. Anderson RJ, Berl T, McDonald KD, Schrier RW. Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney. 1975
184. Kamperis K, Rittig S, Bower WF, Djurhuus JC. Effect of Indomethacin on Desmopressin Resistant Nocturnal Polyuria and Nocturnal Enuresis. *J Urol*. Kasım 2012 ;188(5):1915-23.
185. Fergusson DM, Hons BA, Horwood LJ, Shannon FT. Factors Related to the Age of Attainment of Nocturnal Bladder Control: An 8-Year Longitudinal Study. *J Urol*. Nisan 1987;137(4):814-5.
186. Bakwin H. Enuresis in Twins. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 01 Mart 1971;121(3):222.
187. Bakwin H. Enuresis in children. *J Pediatr*. Haziran 1961;58(6):806-19.
188. Bakwin, H. The genetics of enuresis. Bladder control and enuresis. 1973;73-7.
189. Hallgren B, Larsson H, Rudhe U. Nocturnal Enuresis in Twins. *Acta Paediatr*. Mart 1961;50(2):117-26.

190. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Nocturnal Enuresis in a Nationwide Twin Cohort. *Sleep*. Eylül 1998;21(6):579-85.
191. Oge, O., Kocak, I., Gemalmaz, H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2001;43(1):38-43.
192. Sarıkaya Uzan G, Yavaş Aksu B, Uzan MM, Eevli M. Evaluation of the Frequency of Obesity and Demographic Characteristics of Children with Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *Haseki Tıp Bül.* 05 Ocak 2018;55(4):306-10.
193. Oransky, W. Zur Frage über Vererbung der Enuresis nocturna. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1928;104(5-6):308-11.
194. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat Genet*. Temmuz 1995;10(3):354-6.
195. Petrovskij, S. Erbllichkeit und Enuresis nocturna. *Sovet Psichonevr*. 1934;10:10.
196. Frary, L. G. Enuresis: A genetic study. *American Journal of Diseases of Children*. 1935;49(3):557-78.
197. Arnell H., Hjalmas K., Jagerval IM, Läckgren G., Stenberg A., Bengtsson B. Genetics of primary nocturnal enuresis: Inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet*. 1997;34(5):360-5.
198. Hollmann, E., Eiberg, H., Benden, B., Rittig, S., Lehmkuhl, G. Clinical enuresis phenotypes in familial nocturnal enuresis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1997;(Suppl. 183):11-6.
199. Hogg RJ, Husmann D. The Role of Family History in Predicting Response to Desmopressin in Nocturnal Enuresis. *J Urol*. Ağustos 1993;150(2 Part 1):444-5.
200. Gontard A von, Eiberg H, Hollmann E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):571-8.
201. Bayoumi RA, Eapen V, Al-Yahyaee S, Al Barwani HS, Hill RS, Al Gazali L. The genetic basis of inherited primary nocturnal enuresis: a UAE study. *J Psychosom Res*. Eylül 2006;61(3):317-20.
202. Balat A, Alasehirli B, Oguzkan S, Gungor M. Nitric Oxide Synthase

Gene Polymorphisms in Children with Primary Nocturnal Enuresis: A Preliminary Study. *Ren Fail.* Ocak 2007;29(1):79-83.

203. Yu B, Chang N, Lu Y, Ma H, Liu N, Guo Q. Effect of DRD4 receptor -616 C/G polymorphism on brain structure and functional connectivity density in pediatric primary nocturnal enuresis patients. *Sci Rep.* Aralık 2017;7(1):1226.

204. Ece A, Coşkun S, Şahin C, Tan İ, Karabel D, Çim A. BDNF and NGF gene polymorphisms and urine BDNF-NGF levels in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* Mayıs 2019;15(3):255.e1-255.e7.

205. Chang S-J, Chiang I-N, Lin C-D, Hsieh C-H, Yang SS-D. Obese children at higher risk for having overactive bladder symptoms: A community-based study: Obesity and Lower Urinary Tract Symptoms. *Neurourol Urodyn.* Şubat 2015;34(2):123-7.

206. Erdem E, Lin A, Kogan BA, Feustel PJ. Association of elimination dysfunction and body mass index. *J Pediatr Urol.* Ağustos 2006;2(4):364-7.

207. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D. Nocturnal Enuresis and Overweight Are Associated With Obstructive Sleep Apnea. *PEDIATRICS.* 01 Temmuz 2009;124(1):e53-9.

208. Boryri T, Noori NM, Teimouri A. Association between Enuresis and Body Mass Index in Schoolchildren. *Int J Pediatr.* Aralık 2016;4(12).

209. Aksoy, E. E., Budak, S., Yıldız, Y., Yücel, M., Düz, F., Sopalı, B. Monosemptomatik enürezis nokturna etiyojisinde obezitenin rolü. *The Journal of DrBehçet Uz Children's Hospital.* :97-102.

210. Ma Y, Shen Y, Liu X. Association between enuresis and obesity in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Int Braz J Urol.* Ağustos 2019;45(4):790-7.

211. Zhang A, Li S, Zhang Y, Jiang F, Jin X, Ma J. Nocturnal enuresis in obese children: a nation-wide epidemiological study from China. *Sci Rep.* Aralık 2019;9(1):8414.

212. Egger J, Carter CH, Soothill JF, Wilson J. Effect of Diet Treatment on Enuresis in Children with Migraine or Hyperkinetic Behavior. *Clin Pediatr (Phila).* Mayıs 1992;31(5):302-7.

213. Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Daar G, Ozdamar MY, Bakirtas H, vd. Vitamin B12, folate and iron levels in primary nocturnal enuresis. *Pak J Med Sci.* 2015;31(1):87-90.

214. von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and Psychiatric Issues in Urinary and Fecal Incontinence. *J Urol.* Nisan 2011;185(4):1432-7.
215. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). İçinde: *The Cochrane Collaboration*, editör. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. s. CD002238.
216. Wolfe-Christensen CP. Psychosocial Difficulties in Pediatric Patients with Voiding Dysfunctions and Nocturnal Enuresis: Age and Sex-Related Differences. 14 Mart 2018
217. Mikkelsen EJ, D MK. Enuresis and Encopresis: Ten Years of Progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Ekim 2001;40(10):1146-58.
218. Van Hoecke, E., Baeyens, D., Walle, J. V., Hoebeke, P., Roeyers, H. Socioeconomic status as a common factor underlying the association between enuresis and psychopathology. *Journal of developmental & behavioral pediatrics.* 2003;24(2):109-14.
219. Lehmkuhl G, Berner W, von Gontard A, Mauer-Mucke K, Plock J. Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatr Nephrol.* 15 Eylül 1999;13(8):662-7.
220. von Gontard A, Equit M. Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Şubat 2015;24(2):127-40.
221. Werry JS. Emotional Factors and Enuresis Nocturna. *Dev Med Child Neurol.* 12 Kasım 2008 ;7(5):563-5.
222. Bahalı, M. K., Tahiroğlu, A. Y., Güzel, E., Avcı, A. Enürezisli çocukların sosyodemografik özellikleri ve tedavi yaklaşımları. İçinde 2005. s. 97-100.
223. Dündar PE, Ergin D, Kurses M, Hekimoğlu CH, Nebi S, Buğa Ş, vd. Manisa'da Bir Gecekondu Bölgesinde 5 - 16 Yaş Grubunda Enürezis Nokturna Sıklığı Ve İlişkili Faktörler,. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 01 Ağustos 2007 ;21(2):89-95.
224. Toros, F., Avlan, D., Çamdeviren, H. Enüretik çocukların biyopsikososyal değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2003;4(1):38.
225. Lai P-H, Yang P-S, Lai W-Y, Lin C-L, Hsu C-Y, Wei C-C. Allergic rhinitis and the associated risk of nocturnal enuresis in children: a population-based cohort study: Nocturnal enuresis in allergic rhinitis. *Int Forum Allergy*

Rhinol. Kasım 2018;8(11):1260-6.

226. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrecht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *The Laryngoscope*. Ağustos 2012;122(8):1873-7.

227. Garfinkel, B. O. The elimination disorders. *Psychiatric disorders in childhood and adolescents*. 2nd ed Philadelphia: WB Saunders. 2000;326-36.

228. Frick, P. J., Silverthorn, P. Psychopathology in children. İçinde: *In Comprehensive handbook of psychopathology*. Boston, MA.: Springer; 2002. s. 881-920.

229. Fonseca, E. M., Monteiro, L. M. Clinical diagnosis of bladder dysfunction in enuretic children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2):147-53.

230. Ramakrishnan, K. Evaluation and treatment of enuresis. *American family physician*. 2008;78(4):489-96.

231. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional Voiding and Incontinence Scoring System: Quantitative Evaluation of Incontinence Symptoms in Pediatric Population. *J Urol*. Mart 2005;173(3):969-73.

232. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr*. Haziran 2012;171(6):971-83.

233. Gil Rushton H. Evaluation of the Enuretic Child. *Clin Pediatr (Phila)*. Temmuz 1993;32(1_suppl):14-8.

234. Hodges SJ, Anthony EY. Occult Megarectum—A Commonly Unrecognized Cause of Enuresis. *Urology [Internet]*. Şubat 2012;79(2):421-4.

235. Schneider, K., Krüger-Stollfuß, I., Ernst, G., Kohn, M. M. Paediatric fluoroscopy—a survey of children's hospitals in Europe. *Pediatric radiology*. 2001;31(4):238-46.

236. Mussurakis S, Sprigg A, Steiner GM. The appropriateness of use and the clinical impact of micturating cystourethrography in paediatric practice. *Clin Radiol*. Ağustos 1994;49(8):541-5.

237. Pearce R, Agrawalla S, Goodman TR. How to perform the perfect voiding cystourethrogram. *Pediatr Radiol*. 01 Şubat 2004;34(2):114-9.

238. Drake WM. The Uroflometer: An Aid to the Study of the Lower

Urinary Tract. J Urol. Nisan 1948;59(4):650-8

239. Jarvis TR, Chan L, Tse V. Practical uroflowmetry: PRACTICAL UROFLOWMETRY. BJU Int. Aralık 2012;110:28-9.

240. Tanagho EA, Miller ER, Meyers FH, Corbett RK. Observations on the Dynamics of the Bladder Neck. Br J Urol. Şubat 1966;38(1):72-84.

241. Soloway MS. Flexible cystourethroscopy: Alternative to rigid instruments for evaluation of lower urinary tract. Urology. Mayıs 1985;25(5):472-4.

242. Fritz G, Rockney R. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Enuresis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Aralık 2004;43(12):1540-50.

243. van Londen A, van Londen-Barentsen MWM, van Son MJM, Mulder GALA. Arousal training for children suffering from nocturnal enuresis: a 212-year follow-up. Behav Res Ther. Temmuz 1993;31(6):613-5.

244. Cendron, M. Primary nocturnal enuresis: current. American family physician. 1999;59(5):1205.

245. Glazener C, Evans J. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. İçinde: The Cochrane Collaboration, editör. The Cochrane Database of Systematic Reviews (Protocol). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002. s. CD003637.

246. Marshall, S., Marshall, H. H., Lyon, R. P. Enuresis: An analysis of various therapeutic approaches. Pediatrics,. 1973;52(6):813-7.

247. Rushton HG. Nocturnal enuresis: Epidemiology, evaluation, and currently available treatment options. J Pediatr. Nisan 1989;114(4):691-6.

248. Caldwell PH, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Incontinence Group, editör. Cochrane Database Syst Rev. 19 Temmuz 2013

249. Butler RJ, Gasson SL. Enuresis alarm treatment. Scand J Urol Nephrol. Ocak 2005;39(5):349-57.

250. Peng CC-H, Yang SS-D, Austin PF, Chang S-J. Systematic Review and Meta-analysis of Alarm versus Desmopressin Therapy for Pediatric Monosymptomatic Enuresis. Sci Rep. Aralık 2018;8(1):16755.

251. Glazener C, Evans J, Peto R. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. İçinde: The Cochrane Collaboration, editör. Cochrane

Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. s. CD002911.

252. Taneli C, Ertan P, Taneli F, Genç A, Günsar C, Sencan A, vd. Effect of alarm treatment on bladder storage capacities in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*. Ocak 2004;38(3):207-10.

253. Nocturnal enuresis: the management of bedwetting in children and young people. NATIONAL, Clinical Guideline Centre UK.; 2010.

254. Kamperis K, Van Herzeele C, Rittig S, Vande Walle J. Optimizing response to desmopressin in patients with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol*. Şubat 2017;32(2):217-26.

255. Safety Alerts for Human Medical Products: Desmopressin Acetate (marketed as DDAVP Nasal Spray, DDAVP Rhinal Tube, DDAVP, DDVP, Minirin, and Stimate Nasal Spray). US Food and Drug Administration.; 2016.

256. Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 01 Ocak 1986 ;61(1):30-3.

257. Williams TDM, Dunger DB, Lyon CC, Lewis RJ, Taylor F, Lightman SL. Antidiuretic Effect and Pharmacokinetics of Oral 1-Desamino-8-D-Arginine Vasopressin. 1. Studies in Adults and Children. *J Clin Endocrinol Metab*. Temmuz 1986;63(1):129-32.

258. Baigrie RJ, Kelleher JP, Fawcett DP, Pengelly AW. Oxybutynin: is it Safe? *Br J Urol*. Ekim 1988;62(4):319-22.

259. Harvey M-A, Baker K, Wells GA. Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. Temmuz 2001;185(1):56-61.

260. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. İçinde: *The Cochrane Collaboration*, editör. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. s. CD002117.

261. Gepertz S, Nevéus T. Imipramine for Therapy Resistant Enuresis: a Retrospective Evaluation. *J Urol*. Haziran 2004;171(6 Part 2):2607-10.

262. Fritz GK, Rockney RM, Yeung AS. Plasma Levels and Efficacy of Imipramine Treatment for Enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Ocak 1994;33(1):60-4.

263. Lee ST, Kim SH. Pharmacological therapy of nocturnal enuresis. *J Korean Med Assoc*. 2017;60(10):796.

264. Leebeek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van Der Heijden B. Efficacy of Desmopressin Combined with Alarm Therapy for Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *J Urol.* Aralık 2001;166(6):2456-8.
265. Owens RG, Karram MM. Comparative Tolerability of Drug Therapies Used to Treat Incontinence and Enuresis: *Drug Saf.* 1998;19(2):123-39.
266. Läckgren G, Hjalms K, Gool J van, Gontard A von, Gennaro M de, Lottmann H, vd. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. *Acta Paediatr.* 02 Ocak 2007;88(6):679-90.
267. Buttarazzi PJ. Oxybutynin Chloride (Ditropan) in Enuresis. *J Urol.* Temmuz 1977;118(1 Part 1):46-46.
268. Ahmed A-FA-M, Amin MM, Ali MM, Shalaby EA-M. Efficacy of an Enuresis Alarm, Desmopressin, and Combination Therapy in the Treatment of Saudi Children With Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *Korean J Urol.* 2013;54(11):783.
269. Kaneko, K., Fujinaga, S., Ohtomo, Y., Shimizu, T., Yamashiro, Y. Combined pharmacotherapy for nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology.* 2001;16(8):662-4.
270. Clayton, E. B., Scott, P. M. Clayton's Electrotherapy and Actinotherapy: Including the Physics of Movement and Hydrotherapy. Baillière Tindall; 1975.
271. Ünlü, Z., Tüzün, Ç., Taneli, C., Fırat, A. Enüresis Noktürnalı Çocuklarda Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) Tedavisi. *Evaluation.* 2005;33-8.
272. Chua ME, Fernandez N, Ming JM, Silangcruz JMA, Dos Santos J, Lorenzo AJ, vd. Neurostimulation Therapy for Pediatric Primary Enuresis: A Meta-analysis. *Urology.* Ağustos 2017;106:183-7.
273. Glazener CM, Evans JH, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. İçinde: *The Cochrane Collaboration*, editör. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. s. CD005230.
274. De Guchtenaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, Donckerwolcke R, Raes A, Dehoorne J, vd. Desmopressin Resistant Nocturnal Polyuria May Benefit From Furosemide Therapy Administered in the Morning. *J Urol* [Internet]. Aralık 2007;178(6):2635-9.

275. Mesaros JD. Fluoxetine for Primary Enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Temmuz 1993;32(4):877-8.
276. Kano K, Arisaka O. Relationship between fluvoxamine and stress barometer for nocturnal enuresis. *Pediatr Int*. Aralık 2003;45(6):688-91.
277. Mahdavi-Zafarghandi R, Seyedi A. Treatment of Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: Sertraline for Non-Responders to Desmopressin. *Iran J Med Sci*. Mart 2014;39(2):136-9.
278. Castillo, R. J., Carlat, D. J., Millon, T., Millon, C. M., Meagher, S., Grossman, S., vd. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC.: American Psychiatric Association Press,; 2007.
279. Ghatak S, Muthukumaran RB, Nachimuthu SK. A Simple Method of Genomic DNA Extraction from Human Samples for PCR-RFLP Analysis. *J Biomol Tech JBT*. Aralık 2013;24(4):224-31.
280. Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 01 Mart 2010;26(5):589-95.
281. Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, Poplin R, del Angel G, Levy-Moonshine A, vd. From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. *Curr Protoc Bioinforma*. Ekim 2013;43(1).
282. on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee, Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, vd. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. Mayıs 2015;17(5):405-23.
283. on behalf of the ACMG Secondary Findings Maintenance Working Group, Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, vd. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. Şubat 2017;19(2):249-55.
284. Quang D, Chen Y, Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics*. 01 Mart 2015;31(5):761-3.
285. Pradhan MP, Desai A, Palakal MJ. Systems biology approach to stage-wise characterization of epigenetic genes in lung adenocarcinoma. *BMC Syst Biol*. 2013;7(1):141.
286. Tsumagari K, Baribault C, Terragni J, Varley KE, Gertz J, Pradhan

S, vd. Early de novo DNA methylation and prolonged demethylation in the muscle lineage. *Epigenetics*. Mart 2013;8(3):317-32.

287. Mitchell A, Chang H-Y, Daugherty L, Fraser M, Hunter S, Lopez R, vd. The InterPro protein families database: the classification resource after 15 years. *Nucleic Acids Res*. 28 Ocak 2015;43(D1):D213-21.

288. Kenigsberg S, Lima PDA, Maghen L, Wyse BA, Lackan C, Cheung ANY, vd. The elusive MAESTRO gene: Its human reproductive tissue-specific expression pattern. *PLoS ONE*. 13 Nisan 2017;12(4).

289. Weafer J, Gray JC, Hernandez K, Palmer AA, MacKillop J, de Wit H. Hierarchical Investigation of Genetic Influences on Response Inhibition in Healthy Young Adults. *Exp Clin Psychopharmacol*. Aralık 2017;25(6):512-20.

290. Magee T, Fuentes AM, Garban H, Rajavashisth T, Marquez D, Rodriguez JA, vd. Cloning of a Novel Neuronal Nitric Oxide Synthase Expressed in Penis and Lower Urinary Tract. *Biochem Biophys Res Commun*. Eylül 1996;226(1):145-51.

291. Lowenstein CJ, Glatt CS, Bredt DS, Snyder SH. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. *Proc Natl Acad Sci*. 01 Ağustos 1992;89(15):6711-5.

292. Khan SA, Lee K, Minhas KM, Gonzalez DR, Raju SVY, Tejani AD, vd. Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc Natl Acad Sci*. 09 Kasım 2004;101(45):15944-8.

X EKLER

X.1 Aydınlatılmış Gönüllü Onam Formu

ÇALIŞMANIN ADI (Araştırma başvuru formunda bölüm A.2'de yer alan araştırma adı kullanılmalıdır.):

Gece Yatak Islatma Problemlili Bir Ailenin Kalıtsal Değişimlerinin Araştırılması

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneler sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Uyku sırasında idrar kaçırma, çocuklar ve ailelerin duygu, davranış ve sosyal yaşamlarında ciddi sıkıntılar yaratabilen bir sorundur. Uykuda idrar kaçırmının tedavisi çocuk ve gençlerin kendine güvenlerinde olumlu etkiler yapmaktadır. Bu nedenle bu duruma neden olan etkenin ortaya çıkarılması ve gerek psikolojik gerekse tıbbi önlemlerin alınması son derece önemlidir. Bu patolojinin kesin genetik tanısı henüz rutin tetkikler içerisinde yer almadığından dolayı bu çalışmamız için ailenizdeki gece altını ıslatma problemi olan tüm bireylerin gönüllü olmasını rica etmekteyiz.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

(Gönüllüden kan alınacak ise kan miktar 2 ml (bir çay kaşığı) / 5 ml (bir tatlı kaşığı) şeklinde belirtilmelidir Çalışma işlemlerinin hasta açısından yan etkileri, riskleri ve rahatsızlıkları açıklanmalıdır.)

Bu çalışmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran gece altını ıslatma problemlili bireylerin olduğu ailenin bu problemi yaşayan tüm bireyelerine bu patoloji ve yapılacak işlemler hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra uygun pozisyon verilerek koldaki antekübital bölgede (dirseğin ön kısmı) uygun toplar damardan 2'şer ml (bir çay kaşığı) periferik kirli (venöz) kan örneği iğne kullanılarak Dr. Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ tarafından içinde kanın

pıhtılaşmasını önleyici maddeler bulunan tüplere alınacaktır. Tıbbi Genetik Anabilim Dalında DNA izolasyonları yapılan örneklerin dizileme çalışmaları Ankara İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'nde yapılacaktır.

CALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Gece yatak ıslatma probleminin nasıl geliştiğinin anlaşılmasına ve olası koruyucu tedbirlerin alınabilmesine (bu duruma eşlik edebilecek başka sistem patolojileri öngörerek) yönelik bilimsel bir fayda ve literatüre katkı sağlamış olacaksınız. Aynı zamanda bundan sonraki nesilleri de bu hastalıktan korumuş olacaksınız.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Kan alma işlemi esnasında tansiyon düşmesi, kan alınan yerde kızarıklık, kaşıntı ve hafif morarma gibi kan alımına bağlı belirtiler görülebilir. Bu gibi belirtiler gerçekleştiği zaman laboratuvarımızda anında müdahale edebilecek uygun ekipman ve personel bulunmaktadır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Hasta bireylere ait kişisel bilgiler yasal yerler hariç herhangi bir yerde (kurum, kuruluş, internet ortamı gibi) paylaşılmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ 05436912891
2. F. Sırrı ÇAM 05065168342

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
----------------------------	--	-----------------------

<i>Adres ve Telefon:</i>	
--------------------------	--

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

X.2 Enurezis Degerlendirme Sorulari

Isim:

Yas:

Cinsiyet:

Altini islatma zamani: gunduz/gece

Baslama zamani:

Bitis zamani:

Islatma sikligi (gun/hafta):

Gece boyunca kac kez altini islattigi:

Kabizlik:

Diski kacirma:

Cok su icme:

Sik idrara cikma:

Idrar yaparken yanma:

Idrar tutma ve/veya idrar tutarken zorlanma(comelme-caprazlama):

Acil iseme hissi:

Gunluk iseme sikligi:

Idrar akiminda bozukluk(damla damla idrar yapma):

Yuruyuste degisiklik:

Uyku derinligi:

Gece horlama:

Dogum agirligi:

Dogumda sorun:

Besin alerjisi:

Parazit hikayesi:

Gecirilmis kafa travmasi:

Gecirilmis pelvik travma:

Gecirilmis idrar yolu enfeksiyonu:

Daha once aldigi tedaviler ve fayda gorme durumu:

Ailenin sosyoekonomik ve kulturel duzeyi:

Psikososyal sorunlar (ailede siddetli gecimsizlik/bosanma/olum/tasinma/okul basarisizligi/yeni bir kardes ve emosyonel stress olusturabilecek diger sorunlar):

X.3 Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 31/01/2019-E.9539



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu

Sayı : 20478486-050.04.04-
Konu : Etik Kurul Kararı - Sırrı Çam - Premier
entürezis

Sayın Prof. Dr. Fethi Sırrı ÇAM

"Primer Entürezis Noktürnalı Bir Ailedeki Genetik Değişimlerin Araştırılması"başlıklı dosyanız görüşülmüş olup, Etik Kurul Karar Formu ektedir.
Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Zeki ARI
Kurul Başkanı

Ek: Sırrı Çam - Premier entürezis 30.01.2019 karar tutanağı (1 sayfa)

Adres: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Uluçebekli, Karapınar Manisa
Telefon: (0 236) 238536 Faks: (0 236) 2371466
E-Posta: tip@cba.edu.tr Elektronik Ağ: <http://tip.cba.edu.tr>

Bilgi İçin: Bu Kurul
Ünvanı: Veli Hançiran ve Kontrol İşletmeni



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

X.4 Fakülte Yönetim Kurulu Kararı

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	30 / 01 / 2019 / 20.478.486					
ARAŞTIRMANIN ADI	Primer Enfeksiyon Noktürnal Bir Ailedeki Genetik Değişimlerin Araştırılması					
SORUNLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. F. San ÇAM - Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafız Sultan Hastanesi - Tıbbi Genetik AD					
ARAŞTIRMA EKİBİ	Arş. Gör. Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ					
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UTMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>		YÜKSEK LİSANS-DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>		AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	21 / 01 / 2019 / Tarih ve 4001 Sayılı; araştırma dosyası					
KARAR BİÇİMLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı/Adı/Unvan		Araştırma Etik Kurulu Üyesi	Tıbbiye Kurulunun Üyesi	Ünvanı/Adı/Unvan		Araştırma Etik Kurulu Üyesi
Prof. Dr. Zeki ARI Tıbbi Mikrobiyoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Doç. Dr. Serdar TÖK Sağlık Bilimleri Fakültesi		<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Murat DEMET Pulmonoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Selma ALTAN Yeni Tıp ve Etik AD		<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Bekir ERGÖZ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Murgül Elengör TAŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu	—	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Reşhan Çango ÖZYURT Halk Sağlığı AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mukadder YILMAZIN Avukat	—	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Şehit Öye Hüseyin TUNÇAY		<input type="checkbox"/>
<p>Etik Kurulumuzun karar yukarıda belirtilmiştir. Araştırmanın Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "Yeterli - Denetlenmiş" Görüşü Gerekli Halinde Haberli / Haberli Olmaksızın Devrilememelidir. Araştırma Başvuru Formunun Tasdiki - Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.</p>						
 Prof. Dr. Zeki ARI						