

## Noktürnal enürezis

### Nocturnal enuresis

R. Yavuz Akman

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Özet

Uykuda yatağa tekrarlayan bir şekilde idrar kaçırmak enürezis olarak tanımlanır. Noktürnal enürezis çocukluklarda en sık karşılaşılan üriner problemlerden biridir ve beş yaşındaki çocukların yaklaşık %15-20'sinde gözlenir. Noktürnal enürezis her yıl %15 hızında iyileşme gösterir, böylece on beş yaşındaki çocukların %99'u kurudur. Beraberinde -noktüri dışında- başka hiç alt üriner sistem belirtileri ve mesane işlev bozukluğu öyküsü olmayan çocuklardaki enürezis monosemptomatik noktürnal enürezistir. Noktürnal enürezisli çocukların büyük bir kısmını bu grup oluşturmaktadır. Gündüz semptomlu bir enüretik çocukta altta yatan bir mesane işlev bozukluğu olasılığı akılda tutulmalıdır. Tedavide destekleyici tedavi yöntemleri, alarm ve ilaç tedavileri en sık kullanılan yöntemlerdir. Bu tedavi yöntemlerinin tümünde ama özellikle alarm tedavisinde aile ve çocuğun isteği ve etkin katılımı çok önemlidir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 78-83*)

**Anahtar sözcükler:** Enkontinans, enüretik alarm, desmopressin

#### Summary

Nocturnal enuresis is one of the most common urinary problems in children and is observed in about 15-20 percent of children 5 years of age. Nocturnal enuresis resolves at a rate of 15% per year, so 99% of children are dry by the age of fifteen years. Enuresis can be defined as repetitive bed wetting while sleeping. Enuresis in children without any other lower urinary tract (LUT) symptoms -excluding nocturia- and without a history of bladder dysfunction is defined as monosymptomatic enuresis. Most of the enuretic children belong to this group. A bladder dysfunction must be kept in mind in an enuretic child having day time symptoms. Behavioral treatment approaches, alarm treatment and pharmacological treatment are the most frequently used approaches for treatment. In all treatment modalities and especially in alarm treatment, the motivation and active involvement of the family and the child are very important. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 78-83*)

**Key words:** Enuretic alarm, desmopresin, incontinence

#### Giriş

Noktürnal enürezis (NE) özellikle ilkökul çağındaki çocuklarda çok sık rastlanılan bir sorundur. Enürezis teriminin kökeni eski Yunanca, "En-+ourein" içine işemekten gelmektedir. Noktürnal enürezise dair bilimsel yazılar Eber Papirusu'na (MÖ 1550) kadar dayanır (1). Bu papirusta NE tedavisinde ardıç tohumu, servi gibi tedaviler önerilmiştir. Selim bir hastalık olmasına rağmen NE etkilenen çocuk ve aileler için ciddi bir hayal kırıklığı nedeni olabilir. Bunun ötesinde çocukta ciddi bir özgüvensizlik ve uyum sorunlarına yol açabilir.

**Tanımlar:** Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği (ICCS) 2006 yılında çocuklarda alt üriner sistem (AÜS) işlevlerine ait terminolojiyi belirlemiştir. İntermitan enkontinans belirli miktarlarda idrar kaçıışıdır. Gündüz ve /veya gece olabilir ve bu durum en az beş yaşında olan çocuklar için geçerlidir. Enürezis uykusu sırasında olan intermitan enkontinanstır (2).

Beraberinde noktüri dışında başka hiç alt üriner sistem (AÜS) bulguları ve mesane işlev bozukluğu öyküsü olmayan çocuklardaki enürezis, monosemptomatik NE olarak tanımlanır. Enürezisli diğer çocuklar ve başka AÜS belirtileri olan çocuklar ise monosemptomatik olmayan enürezis grubundadır. Bu tanıma uygun AÜS belirtileri; artmış/azalmış işeme sıklığı,

gündüz enkontinansı, sıkışma, duraksama, ıkınma, zayıf akım, kesik kesik işeme, tutma manevraları, tam boşaltamama hissi, işeme sonrası damlatma ve genital veya AÜS ağrısı olarak sayılabilir. Enürezisli çocukların %80'i monoseptomatiktir.

Başlama zamanına göre tanımlama yapılırsa, birincil NE doğumdan itibaren yaşamı boyunca hiç kuru kalmamış, ikincil NE ise en az altı ay kuru kalmış ve tekrar başlamış olan enürezisli hastaları tanımlar (3).

## Epidemioloji

Noktürnal enürezisin sıklığı ile ilgili ülkemizde ve yurtdışında bir çok çalışma yapılmıştır (4-9). Dört yaşındaki çocuklarda sıklık %20-25 olarak saptanmıştır. Sıklık 5-7 yaş civarında %10-15 iken, bu durumun yılda yaklaşık olarak %15 civarında kendiliğinden iyileşme göstermesiyle 15 yaş ve üzerinde yaklaşık %0,5-2,2 civarına iner (4-6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklık 6-16 yaş arasında %11,5-12,4 olarak saptanmıştır (7,8).

Birincil NE küçük yaş grubunda erkeklerde daha çok görülürken, ergenlikte ve erişkin yaş grubunda kadın ve erkekte eşittir (9). Noktürnal enürezis sıklığı tüm dünya ülkelerinde benzerdir.

## Etioloji ve patojenez

Noktürnal enürezisin nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Etiolojide genetik etmenlerin rolü, vazopresin salınımındaki değişiklikler ve buna bağlı olarak noktürnal poliüri, mesane dinamiğindeki anormallikler ve azalmış noktürnal mesane kapasitesi ve uyanma bozuklukları gibi birçok farklı kuram öne sürülmüştür.

### Genetik etmenler

Genetik etmenler NE' de ve bazı üriner enkontinans durumlarında oldukça önemli rol oynamaktadır. Noktürnal enürezisin genetiği yapılan birçok biçimsel ve moleküler genetik çalışmalarla araştırılmıştır. Biçimsel genetik yaklaşımlar aile ve ikizler üzerindeki çalışmalar ile sürdürülürken moleküler genetik çalışmalar ise kromozomal aktarım çalışmalarıyla yapılmaktadır (10).

Aile çalışmaları, etkilenen kişinin ailesindeki sıklığı ortaya koymuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda NE olan bir çocuğun babasında %9,6-%40, annesinde %20-%25 ve akrabalarında %60-%70 enürezis görülmüş olduğu saptanmıştır (11-14). Üç bin iki yüz altı çocukla yapılan epidemiyolojik kesitsel bir çalışmada NE riskinin anne-babadan birinde NE öyküsü varsa 5-7 kez, eğer her ikisinde de NE öyküsü varsa 11,3 kez daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (15). Üç yüz otuz sekiz ikizle yapılan bir çalışmada da tek yumurta ikizlerde %68 ve çift yumurta ikizlerinde %36 NE birlikteliği saptanmıştır (16). Genetik çalışmalar özellikle 12q, 13q ve 22q'nun enüretik gen ailesini oluşturduğunu ortaya koymuştur (17-19).

## Noktürnal poliüri

Çocuklarda noktürnal poliüriye yol açan en önemli etmenler şunlardır (20):

- Gece sıvı tüketimi
- Gece solüt yükünün fazlalığı
- Gündüz sıvı ve solüt alımının fazlalığı
- Anti diüretik hormonun (ADH) gece salgılanımı

Birçok enüretik çocuğun abartılı noktürnal idrar üretimi güncel enürezis araştırmalarının çıkış noktasını oluşturmuştur. Normalde gece ADH düzeyleri gündüze göre daha yüksektir ve bunun sonucunda geceleri idrar çıkışı %50 daha az olur (21). Enüretik çocuklarda fizyolojik noktürnal ADH salınımı artışının olmadığı ve bunun sonucu olarak mesanelerinde tutabilecekleri idrardan daha fazla idrar ürettikleri gösterilmiştir (22). Mesanenin gerilmesi de ADH'nin gece salınımını etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda ADH salınımının mesane gerilmesine yanıt olarak arttığı ve boşalmasıyla azaldığı saptanmıştır.

## Azalmış noktürnal mesane kapasitesi

Mesane işlev bozukluğunun NE üzerine etkileri uzun yıllar boyunca ilgi ve çalışma konusu olmuştur. Yapılan birçok çalışmada enürezisli hastaların büyük çoğunluğunda gece mesane kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. İşlev bozukluğunun NE üzerine etkileri tam olarak ortaya konulamamış olsa da bu konuda bir çok çalışma yapılmıştır (23,24). Mesane kapasitesinin azalması anatomik olmaktan çok dolmadan kasılmaya başlamasına bağlıdır.

Watanabe ve ark. (23,24) enüretik çocuklarda uyku sırasında elektroensefalogram (EEG) ve sistometri uygulamışlar ve bu çocukların %32'sinde enürezisle sonuçlanan detrusör kasılmaları saptamışlardır.

## Uyanma güçlüğü

Mesane gerilmesi ve detrusör kasılmaları oldukça güçlü uyandırıcı sinyallerdir (25). Bu nedenle yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bir çok ailenin de vurguladığı gibi enüretik çocuklar "derin uykucular"dır. Ancak bu enüretik çocukların uyku EEG'lerinin kuru çocuklarınkinden farklı olmasını gerektirmez. Nitekim bu yönde kanıtlar sunan birçok EEG çalışması vardır (26). Bu çocuklardaki temel sorun mesane doluluğunun ve kasılmalarının algılanması ve işemeye yol açmadan üst merkezlerce baskılanmasıdır. Bu aslında bir uyku bozukluğu değil uyanma bozukluğudur.

## Tanısal değerlendirme

Enürezisli çocuklar birinci basamak değerlendirmede genellikle pratisyen doktor, çocuk doktorları veya çocuk üroloğu tarafından değerlendirilirler. İlk basamak değerlendirmedeki temel amaç sadece geceleri idrar kaçıran çocukları (monoseptomatik enürezisli çocuklar) tanımlamak, alta yatan durumlara bağlı olarak gelişen enürezisli çocukları saptamak ve ayrı tutmaktır.

## Öykü

Tanısal değerlendirmenin en önemli parçası öyküdür. Öyküde özellikle işeme alışkanlıklarını değerlendirmeye odaklanmak gereklidir. Monosemptomatik enürezisli çocukların uykuda yatağı ıslatma dışında işeme yakınması olmaz. Bu nedenle monosemptomatik olmayan enürezisli çocukları ayırt etmek için özellikle sorgulanması gereken noktalar şunlardır :

Tuvalete yetiştirme güçlüğü (sıkışma),  
İdrarını tutma manevraları, parmak ucunda durma,  
çömelleme, çaprazlama, topuğuyla perineye baskı uygulama vb,  
Kesik kesik işeme, zayıf idrar akımı ve işemek için karın basıncı uygulama,  
Gündüz idrar kaçırma varlığı, sıklığı ve şekli,  
Gündüz idrar yapma sıklığı (bunun için en güzel yöntem aile tarafından tutulacak en az iki günlük işeme günlüğüdür),  
Üriner enfeksiyon öyküsü,  
Kabızlık ve dışkı enkontinansıdır.

Gündüz işeme yakınmaları olan hasta grubu monosemptomatik olmayan NE' li hasta grubudur ve bu hastalar vakit kaybetmeden özelleşmiş merkezlere yönlendirilmelidir.

Gece ıslatmalarının şekli ve sıklığı da önemlidir (Her gece mi? Nadiren mi?) Gece ıslatma sıklığının tedavi yönünden kötü seyir belirtisi olduğu bildirilmiştir (5).

Mesane ve bağırsak işlevleri yakından ilintilidir, bu nedenle bağırsak alışkanlıklarına dair sorgulama da önem taşır. Kabızlığı olan bir çocukta kabızlık tedavi edilmeden enürezisin tedavi edilebilmesi çok zordur. Dışkı enkontinansı da mutlaka sorgulanmalıdır.

Çocuğun genel sağlığı ve gelişimiyle ilgili sorgulama da önemlidir. Bu sorgulamalardan diyabet veya parankimal böbrek hastalığı belirtileri saptanabilir.

Sıvı alımı alışkanlıklarının sorgulanması büyük önem taşımaktadır ve en ideali işeme günlüğü tutularak yapılır. Günlük sıvı alımının saptanması bize diyabet, parankimal böbrek hastalığını ortaya koymada faydalı olabileceği gibi aynı zamanda da çok su içme alışkanlığı olan çocuklarda desmopresin tedavisinde dikkat gerekliliğini de ortaya koyar.

Ağır şekilde horlama ve/veya noktürnal uyku apnesi varlığı ya da yokluğu sorgulanmalıdır. Bu patoloji ortadan kaldırıldıktan sonra bazı çocukların kuru kaldıkları bildirilmiştir (27).

Çocukta olası bir ruhsal davranış bozukluğuna yönelik bulgular da sorgulanmalıdır.

## Fizik muayene ve laboratuvar

Monosemptomatik NE' li çocukların fizik muayenelerinde genellikle patolojik bulgu yoktur. Ancak özellikle düşük idrar akımlı veya gece gündüz ciddi enkontinansı olan çocuklar ayrıntılı bir fizik muayeneyi hak eder. Normal fizik muayene yapılmalı, karın, sakral bölge ve dış genital organlar üzerinde özellikle durulmalıdır.

Fizik muayenede dikkat edilmesi gerekenler:

-Karın muayenesinde hidronefroz, glob vezikal veya kabızlık bulguları,

-Spinal disrafizme ait kıllanma, renk değişikliğini saptamak için sakral bölge muayenesi,

-Dış genitalerin muayenesidir.

Monosemptomatik NE'de yapılması gerekli olan tek laboratuvar testi tam idrar tetkikidir. Tam idrar tetkikinde lökositüri varlığında enfeksiyon, glüközürü varlığında diyabet, proteinüri varlığında parankimal böbrek hastalıklarından şüphe edilebilir.

Herhangi bir kan testi yapmaya gerek yoktur. Üriner sistem ultrasonografisi de gereksizdir (28).

## Tedavi

Eğer altta yatan bir organik hastalık ve gündüz idrar kaçırılmaları yoksa çocuk gece işemelerini bir sorun olarak görmeye başladığında tedaviye başlanmalıdır. Beslenme, işeme alışkanlıkları gibi konularda genel tavsiyeler tüm yaşlardaki altını ıslatan çocuklara verilebilirse de aktif tedavi altı yaştan önce başlamamalıdır (28).

Tedavide en sık başvurulan yöntemler şunlardır:

- 1-Destekleyici tedavi
- 2-Alarm tedavisi
- 3-İlaç tedavisi

### 1. Destekleyici tedavi yöntemleri

Çocuk ve ailesi NE hakkında en açık şekilde bilgilendirilmelidir. Bu durumun sık karşılaşılan bir durum olduğu, tedavisinin mümkün olduğu ve her yıl %15 hastanın kendiliğinden iyileştiği bilgileri aile ve çocuğa verilmelidir. Aileye normal mesane işlevi ve enürezisin patojenezi en basit şekliyle anlatılmalıdır.

Aile ve çocuğa ıslak ve kuru gecelerin işaretlendiği bir takvim tutulması önerilmelidir. Takvimin enürezisin başlangıçtaki durumunu göstermesi ve tedaviye yanıtı ölçmek için bir temel oluşturmasının yanı sıra bağımsız bir tedavi etkisi de vardır (29).

Çocuklara bir günlük işeme takvimi düzenlenmelidir. Çocuklar uyanınca, okul zamanı iki kez, okul sonrasında, akşam yemeği zamanı ve yatmadan önce mutlaka işemelidirler.

Çocukların uzun süre hareketsiz kalması engellenmeli ve fiziksel aktiviteleri düzenlenmelidir.

Çocukların sabah ve öğlen sıvı alımı dilediğince serbest olmalıdır. Ancak gece yatmadan iki saat öncesinde sıvı alımı mümkün olduğunca kısıtlanmalıdır. Akşam yemeğinden sonra, yatmadan önce solüt yükünü arttırabilecek tuzlu ve kalsiyumlu yiyeceklerden uzak durulmalıdır.

Eğer kabızlık sorunu varsa bu giderilmelidir. Çocuğun tercihen kahvaltıdan sonra olmak üzere dışkılama düzeni sağlanmaya çalışılmalıdır.

### 2. Alarm tedavisi

İşemeyle aktive olan bir alarm düzeneği kullanılır. Bir çok farklı çeşitte enüretik alarm cihazı vardır. En çok kullanılan tipi

elektrotların iç çamaşırına tutturulduğu kola saat gibi takılan alarmdır. Alarm tedavisi uyanma bozukluğu olan çocuklarda en iyi tedavi yöntemidir.

Alarm tedavisi çocukların üçte ikisinde kuruluk sağlar (%66,6) ve tedavi sonlandırıldığında da yaklaşık yarısı kuru kalmaya devam eder (30). Alarmın amacı mesane doluluğuna olan duyarlılığın şartlı bir refleksle artırılması (31) ve /veya gece mesane depolama işlevinin artırılmasıdır (32). Alarm tedavisi tüm NE' li çocuklara önerilmelidir.

Başarılı bir alarm tedavisi için ebeveyn yardımı çok önem taşır, bu nedenle bu tedavi yönteminde özellikle ebeveyn isteğinin yüksek olması önemlidir. Çocuk her seferinde alarm çalınca kaldırılmalı, işetilmeli ve alarm yeniden bağlanmalıdır. Bu tedavide devamlılık çok önemlidir ve alarm mutlaka her gece kullanılmalıdır.

Tedavi en az 2-3 ay denenmelidir. Bu süre sonunda başarı sağlanamazsa tedavi sonlandırılır. Olumlu gelişmeler gözlenirse ardarda 14 gün kuru kalıncaya kadar tedavi sürdürülmelidir (28).

Başarılı bir tedaviden sonra tekrarlar görülebilse de yeni bir alarm tedavisine yanıt yüksektir. Çocukta kuruluk sağlandıktan sonra yatmadan önce aldığı sıvı miktarı yavaş yavaş artırılarak mesane kapasitesinin artırılmasıyla tekrar riski düşürülebilir. Çocuk bu uygulamadan sonra bir ay daha kuru kalıyorsa tedavi sonlandırılır.

### 3. İlaç Tedavisi

En sık kullanılan ilaçlar bir arginin vazopresin sentetik analogu olan desmopresin asetat, trisiklik antidepresan olan imipramin hidroklorür ve antikolinergiklerdir.

#### Desmopresin

Arginin vazopresinin sentetik eşdeğeridir. Böbrek distal tübüllerinden su emilimini artırır ve idrar çıkışını azaltarak idrar yoğunluğunu artırır. Kanıta dayalı tedavi yöntemlerindedir (33). Yaklaşık olarak çocukların %30'u tam, %40'ı kısmi yanıt verirler. Daha önceleri burun sprej şekli kullanılsa da günümüzde ağızda hızlı eriyen tabletler kullanılmaktadır (34).

Desmopresin en çok gece poliüresi ( gece idrar üretimi yaşa göre mesane kapasitesinden %130'dan fazla olan) ve normal mesane depolama işlevi olan çocuklarda etkilidir (35). Alarm tedavisine yanıt vermeyen veya alarm tedavisine uyum sağlayamayan çocuklar desmopresin tedavisinden fayda görebilirler.

Desmopresin uzun yıllar kullanıldığında bile oldukça az yan etkileri olan güvenli bir ilaçtır. Ancak çok dikkat edilmesi gereken bir önemli nokta vardır. İlaç alındıktan sonra aşırı su tüketilirse hiponatremi ve konvülsiyonlarla seyreden su zehirlenmesi meydana gelebilir. Bu yan etkinin burundan kullanılan şekilde çok daha fazla görülmesi nedeniyle burundan şeklin enüreziste kullanım gerekçesi bizim ülkemizde dahil birçok ülkede

kaldırılmıştır. Ailelere gece 200 ml'den fazla su içmemesi ve sabaha kadar su içilmemesi gerekliliği anlatılmalıdır.

Ağızda eriyen tabletler uyumadan 30-60 dakika önce alınmalıdır. Önerilen doz yaş ve kilodan bağımsız olarak 120-240 mikrogram (en fazla 360 mikrogram) arasındadır. Klinik uygulaması kolay ve hızlı etkilidir. Tedavi üç ay sürdürüldükten sonra doz azaltılır ve 1-3 hafta ara verilerek etkinliği sınanır, tekrar varsa yeniden etkin doza geçilir. İlacın kesilmesinden sonra tekrar riski oldukça yüksektir (%60-70) (36). Dirençli olgularda alarm ile birlikte kullanımı düşünülebilir.

#### Trisiklik antidepresanlar

Enürezis tedavisinde 1960'lardan bu yana kullanılmaktadır ve birçok rastgele yapılan çalışma plasebodan daha etkin olduğunu göstermiştir (37,38). En sık kullanılan imipramindir, ancak amitriptilin, desipramin gibi diğer ilaçlar da etkilidir. Etkinlikleri %40-70 arasında bildirilmektedir (38,39). Trisiklik antidepresanlar REM uyku süresini kısaltırlar, vazopresin salgılanımını uyarırlar ve detrusör kasında gevşemeye yol açarlar.

İmipraminin tedavi dozu yatmadan önce 0,9-1,5 mg/kg dır. Uygulama 5-8 yaş çocuklarda yatmadan önce 25 mg, daha büyük çocuklarda 50 mg dır. On iki yaş ve daha büyük çocuklarda 75 mg kullanılabilir. Üç haftalık uygun dozda kullanımdan sonra tedavi sağlanamamışsa ilaç sonlandırılmalıdır. Tedavi sonrası tekrar oranı desmopresindeki gibi oldukça yüksektir. Bir çalışmada tekrar oranı %75 olarak saptanmıştır (40).

Trisiklik antidepresanların kişilik değişikliği, uykusuzluk, sinirli ruh hali gibi nörolojik yan etkileri olsa da en önemli yan etkisi kardiyotoksik yan etkileridir ve yüksek dozda ölümcül olabilir (41). Bütün bu yan etkileri ve kısıtlı etkinliği nedeniyle önceleri oldukça yaygın olarak kullanılan trisiklik antidepresanların enürezis tedavisindeki yeri günümüzde oldukça kısıtlıdır.

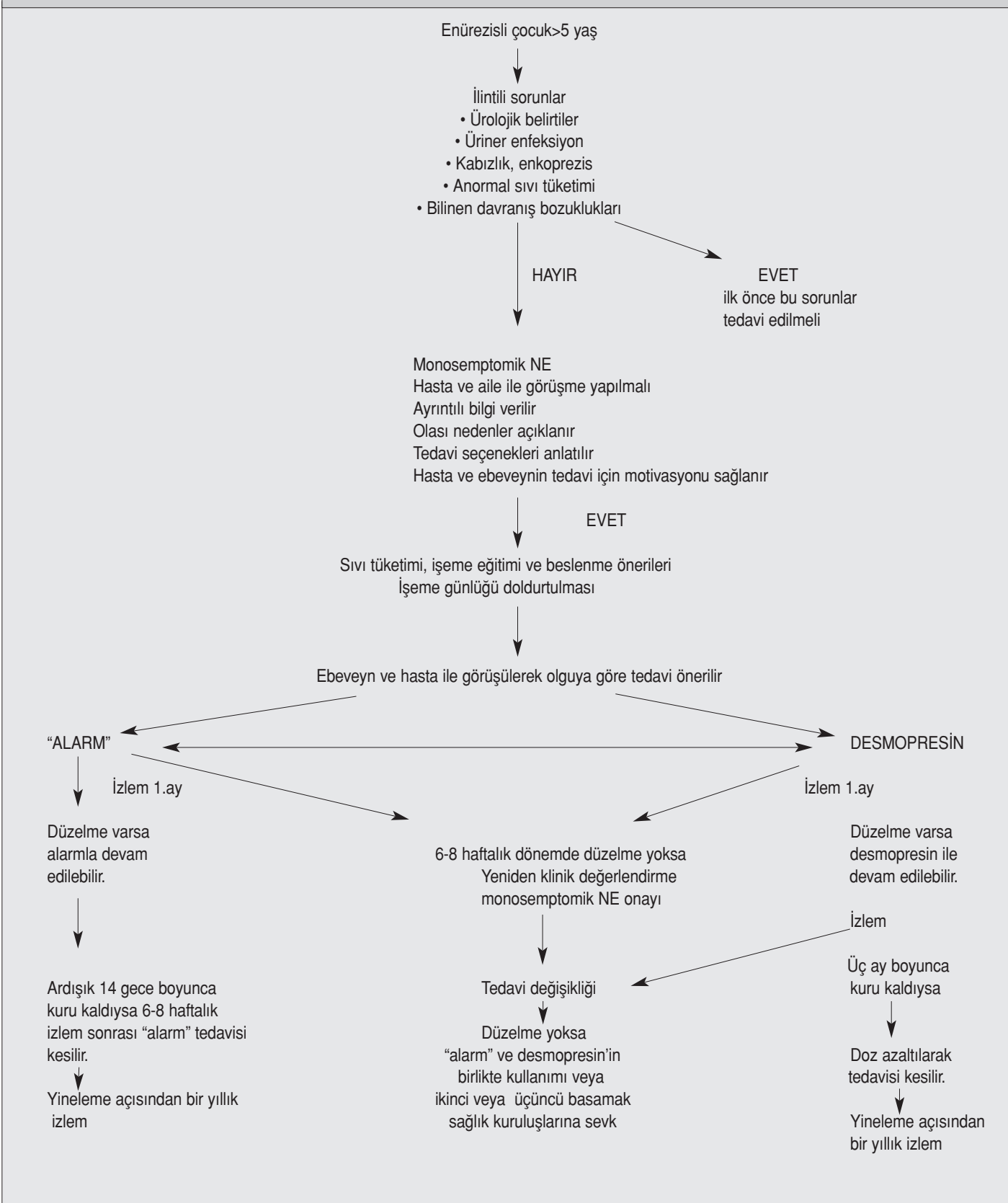
#### Antikolinergikler

Çocuklarda etkinlik ve güvenirliliği belirlenmiş antikolinergik ilaçlar oksibutin, tolteradin ve propiverindir (28). Hiçbirisi NE için ilk seçenek tedavilerden değildir. Oksibutin en sık kullanılan antikolinergiktir. Baskılanamayan detrusör kasılmalarını engeller. Bazı çalışmalar diğer tedavilere dirençli enürezisli çocuklarda faydalı olduklarını göstermiştir (42). Desmopresine yanıtız gündüz yakınmaları olan ve geceleri ikiden fazla kaçırması olan çocuklarda antikolinergikler yararlı olabilir (43).

Önerilen dozlar gece yatmadan önce olmak üzere: 2 mg tolteradin veya 5 mg oksibutin veya 0,4 mg/kg propiverindir.

Antikolinergik ilaçlar genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, baş dönmesi, yüzde kızarıklık, kabızlıktır. Ruh durumu değişiklikleri görülebilir. En korkulan yan etkilerden biri işeme sonu idrar kalmasıdır, çünkü üriner enfeksiyonlara yol açabilir.

Tablo 1. Noktürnal enürezisli çocuğa yaklaşım (43)





## Kaynaklar

- Gill D. Enuresis through the ages. *Pediatr Nephrol* 1995;9:120-2.
- Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314-24.
- Rassouli R, Holschneider AM, Bolkenius M, et al. Long-term results of Rehbein's procedure: a retrospective study in German-speaking countries. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:187-94.
- Yeung CK. Nocturnal enuresis (bedwetting). *Curr Opin Urol* 2003;13:337-43.
- Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK, Lau T. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int* 2006;97:1069-73.
- Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretic. *Arch Dis Child* 1974;49:259-63.
- Serel TA, Akhan G, Koyuncuoglu HR, et al. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:537-9.
- Gur E, Turhan P, Can G, et al. Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul, Turkey. *Pediatr Int* 2004;46:58-63.
- Moore KH, Richmond DH, Parys BT. Sex distribution of adult idiopathic detrusor instability in relation to childhood bedwetting. *Br J Urol* 1991;68:479-82.
- von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, Eiberg H, Ritting S. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001;166:2438-43.
- Bakwin H. Enuresis in children. *J Pediatr* 1961;58:806-19.
- Elian M, Elian E, Kaushansky A. Nocturnal enuresis: a familial condition. *J R Soc Med* 1984;77:529-30.
- von Gontard A, Hollmann E, Eiberg H, Benden B, Rittig S, Lehmkuhl G. Clinical enuresis phenotypes in familial nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997;183:11-6.
- von Gontard A, Heron J, Joinson C. Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. *J Urol* 2011;185:2303-7.
- Jarvelin MR, Vikevainen-Tervonen L, Moilanen I, Huttunen ND. Enuresis in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:148-53.
- Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child* 1971;121:222-5.
- Arnell H, Hjalmas K, Jagervall M, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet* 1997;34:360-5.
- 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.
- Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat Genet* 1995;10:354-6.
- Robson WL. Current management of nocturnal enuresis. *Curr Opin Urol* 2008;18:425-30.
- George CP, Messerli FH, Genest J, Nowaczynski W, Boucher R, Kuchel Orofo-Oftega M. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:332-8.
- Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989;256:F664-71.
- Watanabe H, Kawauchi A. Is small bladder capacity a cause of enuresis? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;173:37-41.
- Watanabe H. Nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1998;33 Suppl 3:2-11.
- Neveus T. Nocturnal enuresis-theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1207-14.
- Bader G, Neveus T, Kruse S, Sillen U. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep* 2002;25:579-83.
- Cinar U, Vural C, Cakir B, Topuz E, Karaman MI, Turgut S. Nocturnal enuresis and upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:115-8.
- Neveus T, Eggert P, Evans J, et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010;183:441-7.
- Glazener CM, Evans JH. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003637.
- Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002911.
- Butler RJ, Holland P, Gasson S, Norfolk S, Houghton L, Penney M. Exploring potential mechanisms in alarm treatment for primary nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:407-13.
- Oredsson AF, Jorgensen TM. Changes in nocturnal bladder capacity during treatment with the bell and pad for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1998;160:166-9.
- Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002112.
- Meltzer LJ, Johnson C, Crosette J, Ramos M, Mindell JA. Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices. *Pediatrics* 2010;125:e1410-8.
- Hunsballe JM, Hansen TK, Rittig S, Pedersen EB, Djurhuus JC. The efficacy of DDAVP is related to the circadian rhythm of urine output in patients with persisting nocturnal enuresis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:793-801.
- Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1986;61:30-3.
- Maclean RE. Imipramine hydrochloride (Tofranil) and enuresis. *Am J Psychiatry* 1960;117:551.
- Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002117.
- Smellie JM, McGrigor VS, Meadow SR, Rose SJ, Douglas MF. Nocturnal enuresis: a placebo controlled trial of two antidepressant drugs. *Arch Dis Child* 1996;75:62-6.
- Fritz GK, Rockney RM, Yeung AS. Plasma levels and efficacy of imipramine treatment for enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:60-4.
- Swanson JR, Jones GR, Krasselt W, Denmark LN, Ratti F. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci* 1997;42:335-9.
- Kosar A, Arikan N, Dincel C. Effectiveness of oxybutynin hydrochloride in the treatment of enuresis nocturna--a clinical and urodynamic study. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:115-8.
- Avanoğlu A, Baskın E, Söylemezoğlu O, Tekgül S, Zilan O, Zorludemir Ü. Türkiye Enürezis Çalışma Grubu. İçinde: Türkiye Enürezis Tedavi Kılavuzu 2010;1-16.