

PRİMER MONOSEMPTOMATİK ENÜREZİS NOKTÜRNA TEDAVİSİNDE DESMOPRESSİN

DESMOPRESSIN IN THE TREATMENT OF PRIMARY MONOSYMPTOMATIC NOCTURNAL ENURESIS

Volkan ÜLKER¹ İbrahim CÜREKLİBATIR²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ürology Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: Nocturnal enuresis, desmopressin, DDAVP, altını ıslatma

Keywords: Enürezis noktürna, desmopressin, DDAVP, bed wetting

Yazının alınma tarihi:05.03.2019

Kabul tarihi:10.04.2019

Online basım:08.10.2019

ÖZ

Giriş: Enürezis noktürna okul çağındaki çocukların %5-10'unda görülen yaygın bir durumdur. Vakaların büyük kısmı primer ve monosemptomatiktir. Bu çalışmada ampirik desmopressin'in monosemptomatik enürezis (MEN) tedavisindeki etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ortalama yaşı 11.3 olan toplam 46 MEN hastası prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda detaylı fiziksel muayeneye ek olarak idrar kültürü ve idrar osmolaritesi bakıldı, işeme günlüğünü de içeren değerlendirme formu dolduruldu. Hastalar 12 hafta boyunca yatmadan önce 10-20 mikrogram intranazal desmopressin aldı. Nüks görülen hastalara ikinci bir 12 haftalık tedavi uygulandı. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası haftalık enüretik epizod sayısı ve yan etkiler açısından değerlendirildiler. Hastalar 6 ay boyunca izlendiler.

Bulgular: Hastaların %65.2'inde pozitif aile anamnezi bulunmaktaydı. Tedavi öncesi ortalama 5.8±5.8 olan enürezis epizod sayısı tedavi sırasında 0.3±0.1'e geriledi ve tedavi sonrası 1.2±0.9 olarak saptandı (p=0.025). Tedavi alan 46 hastanın 32'sinde (%69.5) tam kuruluk sağlanırken diğer hastalarda enüretik epizodlar belirgin olarak azalmasına rağmen tam kuruluk sağlanamadı. Hiçbir hastada yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Desmopressin çabuk sonuç alınmak istenen, primer MEN bulunan hastalarda etkin, yan etki profili düşük ve ampirik tedavi için uygun bir ajandır. Tedavi sonrası yüksek bir nüks oranı görülebileceği akılda tutulmalıdır.

SUMMARY

Introduction: Nocturnal enuresis is a common condition seen in 5-10% of school-age children. Most of the cases are primary and monosymptomatic. In this study, we aimed to investigate the efficacy and safety of empirical desmopressin in the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE).

Material and Methods: A total of 46 MNE patients with a mean age of 11.3 years which their data collected prospectively were evaluated prospectively. Urine culture and osmolarity were examined in addition to detailed physical examination and evaluation forms including voiding diary were filled. All patients received 10-20 microgram desmopressin in bedtime for 12 weeks. Patients with recurrence received a second 12-week treatment. Patients were evaluated before and after the treatment, in terms of the number of weekly enuretic episodes and side effects. Patients were followed-up for 6 months.

Results: 65.2% of the patients had a positive family history. The mean number of enuretic episodes decreased from 5.8 ± 5.8 to 0.3 ± 0.1 during the treatment and 1.2 ± 0.9 after the treatment ($p=0.025$). Of the 46 patients receiving treatment, 32 (69.5%) had complete dryness, while in other patients enuretic episodes were significantly reduced but complete dryness could not be achieved. No side effects were observed in any patient.

Conclusion: Desmopressin is an effective agent with low side effect profile for empirical treatment in patients with primary MNE whom fast results were required. It should be kept in mind that a high recurrence rate can be seen after treatment.

GİRİŞ

Enürezis noktürna (EN) çocuklarda sık görülen, genellikle fazla önemsenmeyerek küçümsenen ve bu yüzden de çocuğun ve ailesinin uzun süre sıkıntı yaşamasına yol açan bir durumdur. International Children's Continence Society (ICCS) tarafından EN 5. yaşını geçen bir çocukta uyku esnasında parçalar halinde altını ıslatma olarak tanımlanmaktadır (1). Yaklaşık olarak 7 yaşındaki çocukların %10'u, 10 yaşındaki çocukların %5'i ve yetişkinlerin %0.5-1'i haftada 3 defadan fazla bu durumdan yakınmaktadır (1, 2). Spesifik bir gen henüz bulunmasa da aile çalışmaları otozomal dominant bir geçiş olabileceğini göstermektedir (3, 4) ve erkek çocuklar kızlara göre daha fazla etkilenmektedirler. Primer NE'de yıl başına %15'lik bir spontan düzelme oranı olduğu bildirilmiştir (5). Primer enürezis ise ardışık olarak 6 aydan daha uzun bir süre boyunca kuru kalamama olarak tarif edilmiştir (1). Eğer altını ıslatma sadece geceleyin ve eşlik eden başka bir semptom olmaksızın görülüyorsa monosemptomatik enürezis noktürna (MEN) olarak adlandırılır (4). EN olan çocukların büyük bir kısmında izole MEN bulunmaktadır.

Sentetik arjinin vazopressin analogu olan desmopressin yani 1-desamino-[8-D-Arg]-vasopressin (DDAVP) noktürnal diürezisi azaltmasından dolayı NE tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (6). Desmopressin ve alarm sistemleri International Consultation on Incontinence (ICI) tarafından Seviye 1, derece A kanıt düzeyinde önerilmektedir (7). Diğer taraftan alarm cihazlarının en az desmopressin kadar etkinliğine rağmen kullanımındaki güçlükler ve ebeveynlerin tedaviden hızlı yanıt beklentisi MEN tedavisinde ampirik desmopressin kullanımını daha cazip kılmaktadır. Bu çalışmada MEN tedavisinde ampirik desmopressin kullanımının başarısı ve yan etkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üroloji polikliniğine başvuran ve primer MEN tanısı alan, 7-16 yaşları (ortalama 11.3 yaş) arasında 26 kız, 20 erkek toplam 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm çocukların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formları alındı. Tedavi öncesi çalışma için tasarlanan, aile ve okul başarı bilgilerini de içeren ayrıntılı anamnez formları ile iki günlük işeme günlüğü kaydedildi. Ebeveyn beyanına göre uykuda ıslatma ve sabah idrarı miktarı değerlendirildi. Tüm hastalar anal sfinkter tonusu ve perineal sensasyon bakışını da içeren tam bir fizik muayeneden geçirildi. Ek olarak, idrar kültürü ve idrar osmolarite tayini yapıldı.

Gündüz sıkışma tarzı ve inkontinans tarzında işeme semptomları olanlar, üriner enfeksiyon saptananlar, düşük işeme volümü tarif edenler, fekal inkontinans bulunanlar, nörolojik hastalıkları olanlar, davranış bozukluğu nedeniyle tedavi görenler, ilaç kullanımı olanlar (diüretik, antipsikotik, serotonin gerilim-inhibitörleri vs.) ile diğer hastalıkları (Diabetes mellitus ve insipitus, epilepsi, spina bifida vs.) bulunan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Hastalar 12 hafta boyunca yatmadan bir saat önce 10-20 mikrogram intranazal desmopressin aldılar. Dört haftada bir kontrole çağrıldılar ve tedavi süresince işeme günlüğü tutmaları istendi. Haftada en az 5 gün kuru kalma komplet cevap olarak kabul edildi, haftada 3-4 gün kuru kalma ise parsiyel cevap olarak değerlendirildi. Haftada 2 gün ve daha az kuru kalanlar ise yanıtız olarak değerlendirildi. Tedavi süresinin bitiminden itibaren hastalar iki hafta süreyle gözlem periyoduna alındılar. Haftada 3 yada daha fazla gece altını ıslatma nüks olarak kabul edildi. Nüks görülen hastalar ikinci bir 12 haftalık tedavi periyoduna alındılar. Tedavileri tamamlayan hastalar 6 ay süreyle takip edildiler. Primer sonuç olarak

haftalık enüretik epizod sayısı, sekonder sonuç olarak da görülen yan etkiler kaydedildi. Hastaların verileri prospektif olarak değerlendirildi.

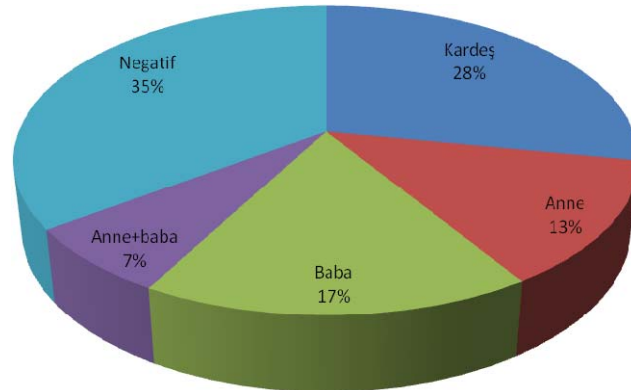
İstatistiki değerlendirme Statistical Package for Social Sciences 24.0 yazılımı ile yapıldı (SPSS, IBM corp, Armonk, ABD). Hastaların sürekli verileri ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) üzerinden ve kategorik verileri ise yüzde üzerinden verildi. Hastaların bazal özellikleri arasındaki fark Ki-kare testi analiz edildi. Bağımlı iki grup arasında sonuçların değerlendirilmesi için için paired t-testi kullanıldı. Çoklu grup değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 15'inde (%32) daha önceden başarısız tedavi öyküsü (İmipramin, antikolinergik) vardı. Otuz hastada (%65.2) pozitif aile anamnezi bulunmaktaydı (Şekil 1). En sık kardeşte (%28) enürezis hikayesi pozitifliği mevcuttu. Hiçbir hastanın idrar kültüründe üreme yada idrar analizlerinde osmolarite düşüklüğü saptanmadı. Kırkaltı hastanın 12'sinde daha önceden yapılmış ve normal olarak değerlendirilen radyolojik tetkikler mevcuttu (4 hastada intravenöz ürografi, 5 hastada abdominopelvik ultrasonografi). Tedavi öncesi hastaların tümünde haftada en az dört gece ve gecede en az bir kez altını ıslatma epizodu vardı. Hastaların ebeveynlerinin eğitim durumları anamnez doğruluğu ve tedavi izleme açısından değerlendirildiğinde 46 hastanın 6'sında ebeveynlerden en az birinin üniversite mezunu, 14'ünün lise mezunu ve kalanının ise ortaokul mezunu olduğu kaydedildi. Hastaların 18'inde ebeveynler tarafından çocuğun uykusu-

nun uyandırılmayacak kadar ağır olduğunun belirtilmesine karşın bunun oldukça subjektif bir değerlendirme olduğu kanaatine varıldı. Hiçbir hastada anal sfinkter tonusu ve perineal sensasyon bakışı dahil fizik muayene bulgusu saptanmadı. Hiçbir hastada obezite mevcut değildi ve hiçbir hastada kronik konstipasyon öyküsü bulunmamaktaydı.

Kırkaltı hastanın hepsi ilk 12 haftalık tedavi periyodunu tamamladı. Ebeveynler ilaca başladıktan 24-48 saat sonra enüretik epizodlarda azalma tarif ettiler. Tedavi öncesi ortalama 5.8 ± 5.8 (ortalama \pm standart sapma) olan enürezis epizod sayısı tedavi sırasında 0.3 ± 0.1 'e geriledi ve tedavi sonrası 1.2 ± 0.9 olarak saptandı ($p=0.025$). Yirmibeş hastada (%54.3) komplet yanıt ile tam kuruluk elde edildi. Yaş gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası enüretik epizod oranları tablo 1'de gösterilmiştir. Oniki haftalık tedavi süresinin bitimindeki 2 haftalık gözlem periyodunda ise 32 hastada (%69.5) nüks görüldü. Bu 32 hasta 2. Bir 12 haftalık güneşirri desmopressin tedavisine alındıklarında haftalık ortalama 1.5 ± 0.6 enüretik epizod oranı sağlanırken 10 hastada (%31.2) tam kuruluk sağlandı. İkinci tedavi periyodu bitimindeki 6 aylık takip süresinde 8 hastada daha tam kuruluk sağlanırken kalan 14 hastada ise enüretik epizodlar %50 azalmasına rağmen devam etti. Bu 14 hastanın 2'si değişik nedenlerle kontrol dışı kaldı. Sonuç olarak tedavi alan 46 hastanın 32'sinde (%69.5) tam kuruluk sağlanırken diğer hastalarda enüretik epizodlar belirgin olarak azalmasına rağmen tam kuruluk sağlanamadı. Genel tedavi sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi sırasında hastaların hiçbirinde kayda değer yan etki bildirilmedi ve ebeveynler tarafından ilaç kullanım zorluğu tarif edilmedi.



Şekil 1. Hastaların aile fertlerinde primer enürezis öyküsü.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre 12 haftalık desmopressin tedavisi öncesi ve sonrası haftalık ortalama enüretik epizod sayıları.

Yaş grubu (yıl)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
7-10	6	1.1	0.019*
10-13	5.8	1	0.024*
13-16	5.6	1.5	0.032*

*= Kruskal-Wallis

Tablo 2. Desmopressin tedavisi ile 12 ve 24 hafta sonrası genel tedavi sonuçları.

Tedaviye yanıt	12 hafta n (%)	24 hafta n (%)
Komplet yanıt	25/46 (54.3)	10/32 (31.2)
Parsiyel yanıt	16/46 (39.1)	20/32 (62.5)
Tedaviye yanıtız	3/46 (6.5)	2/32 (6.2)

TARTIŞMA

EN genetik predispozisyonun olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Aile öyküsü, uyku bozuklukları, aşırı aktif mesane, erkek cinsiyet, dikkat eksikliği bozukluğu/hiperaktivite, düşük sosyo-ekonomik durum, kötü okul performansı ve kabızlık gibi durumlar EN'i şiddetlendirebilmektedir (8, 9). Primer EN patofizyolojisi ile ilgili geniş araştırmalar yapılmıştır ve bazı faktörler öne sürülmüştür. Genel olarak gece idrar üretimi fonksiyonel mesane kapasitesini aştığında ve aynı zamanda çocuk mesane boşalmasını suprese edemeyip uyanmadığında enüretik epizod gerçekleşir. Uyku bozuklukları EN oluşumundan sorumlu tutulmuştur (10). Ancak yapılan geniş çalışmalarda EN olan ve olmayan çocukların uyku paternleri arasında belirgin fark bulunamamıştır (11, 12). Sorumlu tutulan bir diğer faktör noktürnal poliüridir. Diğer taraftan, hem sıvı alma alışkanlığı hem de fonksiyonel mesane kapasitesi ve işeme miktarı geceki idrar üretiminin hormonal kontrolünü etkilemektedir (13). Diğer bir faktör ise düşük mesane kapasitesi ve detrusor aşırı aktivitesidir. Bazı çocuklarda gündüz mesane kapasitesi normal iken geceki mesane kapasitesi düşük olabilmektedir (14). EN'nin herediter geçişini kanıtlayan pek çok çalışma mevcuttur. Kesitsel bir çalışmada EN riski eğer sadece ebeveynlerden birinde öykü varsa 5-7 kez, eğer ebeveynlerin ikisinde de öykü varsa 11 kat artmış olarak bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaları destekler nitelikte hastaların %65.2'sinde pozitif aile anamnezi mevcuttu.

ICCS kılavuzlarına göre primer EN tedavisinde eğitim ve güven duygusunun kazanılması, motivasyon tedavisi, alarm cihazları ve desmopressin tek yada kombine olarak kullanılabilir (7). Song ve ark. tarafından primer MEN'de desmopressin, alarm cihazı, desmopressinle birlikte alarm cihazı ve desmopressin ile antikolinerjik kombine kullanımının mukayese edildiği meta-analiz çalışmasında desmopressin monoterapisi aynı düzeyde başarılı bulunurken nüks oranı alarm cihazı ile birlikte kullanımına göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak desmopressin ile desmopressinin antikolinerjik ile kombine kullanımı arasında nüks açısından fark bulunmamıştır (16). Bu çalışma primer MEN tedavisinde özel bir neden yoksa antikolinerjik ile kombine kullanımın ek bir avantaj sağlamadığı gibi antikolinerjiklerin yan etkilerine maruz kalma durumuna yol açtığını göstermiştir. MEN tedavisindeki hedefler arasında çocuğun özel durumlarda kuru kalmasını sağlamak, alt ıslatılan gece sayısını azaltmak, MEN'in çocuk ile aile üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak ve nüksleri önlemek bulunmaktadır (17). MEN çoğu kez primer sağlık hizmeti sağlayan bir aile hekimi tarafından tedavi edilebilir. Yüksek spontan düzelme oranı dikkate alındığında aile hekimi tarafından eğitim ve motivasyon verilmesi başlangıç tedavisi olarak kabul edilebilir. Ancak rekürrent yada her gece olan bir MEN'in pediatrist yada ürolog tarafından görülüp tedavi edilmesi gerekmektedir. Yine gelişimsel, davranışsal problemler yada nörolojik ve fiziksel bulgular olması durumunda hastanın uzman tarafından takibi gerekir.

Desmopressin, European Association of Urology-European Society for Paediatric Urology (EAU-ESPU) pediatrik üroloji kılavuzu ve ICCS kılavuzunda sıvı kısıtlama, ödüllendirme gibi eğitimsel ya da motivasyonel yöntemlere cevap vermeyen ve 5 yaşını geçmiş çocuklarda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (7, 18). Çalışmamızdaki hastaların tümünde fizik muayene bulgularının, laboratuvar sonuçların ve mevcut radyolojik tetkiklerin normal olması primer MEN hastalarında ampirik desmopressin tedavisinin fizibl olduğu fikrini desteklemektedir. Bazı randomize kontrollü çalışmalarda desmopressin ile alarm cihazının kombinasyonu ile daha yüksek başarı oranları olduğu bildirilmiştir (16, 19). Ancak alarm cihazlarının kullanımının çok pratik olmaması, ailenin yeterli bir eğitim seviyesinde olma zorunluluğu ve cihazın teminindeki zorluklar ampirik desmopressin monoterapisinin daha ön planda düşünülmesine neden olmaktadır. Alarm cihazına kıyasla desmopressin ile daha hızlı sonuç alınabilmesi de bu tedaviyi cazip kılmaktadır.

Desmopressin tedavisinin yan etkileri oldukça kısıtlıdır. En ciddi yan etki dilusyonel hiponatremidir ve akşam fazla miktarda sıvı alındığında görülebilmektedir. Yakın zamanda Ferrera ve ark. tarafından yapılan 237 hastalık bir çalışmada 22 hastada yan etki saptanmıştır ve desmopressin monoterapisi alan hastalarda mutlak risk %3.38 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sırasıyla %2.1 nörolojik semptomlar, %1.3 gastrointestinal yakınmalar, %1.7 uyku bozuklukları, %3.4 psiko-davranışsal hastalıklar ve %0.8 oranında yorgunluk yakınması bildirilmiştir (20). Van Kerrebroeck tarafından yapılan 1083 hastalık bir meta-analizde ise genel yan etki görülme oranı %5 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan, bu çalışma sadece pediatrik hastaları içermemektedir (21). Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada yan etki gözlenmedi. Ancak hasta sayısının yüksek olmaması dikkate alınmalıdır. Desmopressin değişik formülasyonlarda bulunmaktadır. Özellikle sıvı intoksikasyonu ve dilusyonel hiponatremi, oral tablet ya da sublingual formuna kıyasla nasal sprey formunda daha fazla bildirilmiştir (22). Sprey kullanımını içeren çalışmalarda bu nedenle yan etki oranı daha yüksek görünebilir. Bu durum tablette daha uzun bir tedavi süresi olması ya da iki form arasındaki farmakokinetik farklılık ile açıklanabilir. Tedavi esnasında nadir de olsa dilusyonel hiponatremi

ihtimalinden dolayı akşam sıvı alımının 250ml ile sınırlandırılması ve yatarken sıvı alınmaması önerilmektedir.

Desmopressin tedavisi kesildikten sonra nüks oranının yüksekliği önemli bir sorundur. %60-80 arasında tedavi sonrası nüks oranı olduğu bilinmektedir (23). Marshall-Kehrel ve Harms nüks oranını azaltmak için desmopressin'in kademeli olarak kesilmesini önermiştir (24). Benzer şekilde, kullanım süresine ve doza bağlı stratejiler ile nüks oranı azaltılmaya çalışılmıştır. Ancak tedavi protokolü ve süresi hala belirsizdir. Bizim çalışmamızda da 12 haftalık tedavi sonrasında %69.5 oranında yüksek bir nüks oranı saptandı. İkinci tedavi periyodundan sonra ise nüks oranı %30.5'e düştü. Bu durum MEN'in ampirik tedavisinde 12 haftalık bir tedavinin hastaların büyük kısmında yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Sharifiaghdas ve ark. tarafından yapılan desmopressin monoterapi ve kombinasyon tedavisinin mukayese edildiği bir çalışmada da monoterapi alan hastalarda 6 ay sonrası nüks oranı %16.3 olarak bulunmuştur (25). Bu çalışmalarda elde edilen nüks oranları bizim çalışmamızla uyum göstermektedir. Diğer taraftan geçen zaman ile birlikte santral sinir sisteminin matürasyonunun gelişmesiyle spontan düzelme oranı da dikkate alınmalıdır.

Desmopressine yanıt alınamamasının en başta gelen nedeni geceki fonksiyonel mesane kapasitesinin düşüklüğüdür. Diğer nedenler arasında gece sıvı kısıtlamasına uyumsuzluk, gece artmış solut atılımı ve desmopressinin farmakolojik etkisinin azalması sayılabilir. Desmopressin noktürnal poliürisi ön planda olan, geceki fonksiyonel mesane kapasitesi normal ve aile anamnezi pozitif olan hastalarda daha etkili gözükmektedir.

Çalışmamızın ana limitasyonu hastaların uzun süreli takiplerinin bulunmamasıdır. İkinci olarak davranış tedavilerinin etkisinin araştırılmamış olması da çalışmanın limitasyonları arasında sayılabilir.

SONUÇ

Primer monosemptomatik enürezis noktürna tedavisinde desmopressin hızlı sonuç veren, etkili, yan etki profili düşük ancak nüks oranı yüksek bir ajandır. Beş yaş üzerinde, monosemptomatik enürezis noktürna hastalarında

desmopressin ampirik olarak başlanabilir ve en az üç ay kullanımı gerekmektedir. Desmopressine yeterli yanıt alınmadığında ileri tetkiklerin yapılması ve tedavide alarm cihazı ile kombinasyon düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Franco I, von Gontard A, De Gennaro M. International Children's Continence Society. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the international children's continence society. *J Pediatr Urol* 2013;9(2):234-43.
2. 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* 2016;12(3):159.e1-6.
3. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, Bower W, Sreedhar B, Lau J. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int* 2004;93(3):341-5.
4. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurol Urodyn* 2016;35(4):471-81.
5. Kajiwara M, Inoue K, Usui A, Kurihara M, Usui T. The micturition habits and prevalence of daytime urinary incontinence in Japanese primary school children. *J Urol* 2004;171(1):403-7.
6. Birkasova M, Birkas O, Flynn MJ, Cort JH. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: a double-blind study. *Pediatrics* 1978;62(6):970-4.
7. Tekgul S, Nijman R, Hoebeke P, Canning D, Bower W, von Gontard A. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. Report from the 4th International Consultation on Incontinence. Plymouth, UK, Health Publication Ltd., 2009.
8. Ertan P, Gönülal D, Söğüt A, Yılmaz Ö, Bozgül A, Yüksel H. Monosemptomatik noktürnal enürezisi olan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bulguları. *Türk Ped Arş* 2010; 45(1):37-40.
9. Ferrara P, De Angelis MC, Caporale O, malamisura M, Del Volgo V, Vena F et al. Possible impact of comorbid conditions on the persistence of nocturnal enuresis: results of a long-term follow-up study. *Urol J* 2014; 11(4):1777-82.
10. Néveus T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Lackgren G, Olsson U et al. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatr* 1999; 88(7): 748-52.
11. Mattsson S. Urinary incontinence and nocturia in healthy school-children. *Acta Paediatr* 1994; 83(9): 950-4.
12. Robert M, Averous M, Besset A, Carlander B, Saint-Hilaire JM. Sleep polygraphic studies using cystomanometry in twenty patients with enuresis. *Eur Urol* 1993; 24(1): 97-102.
13. Dehoorne JL, Walle CV, Vansintjan P, Raes AM, De Guchteneere AR, Van Laecke E et al. Characteristics of a tertiary center enuresis population, with special emphasis on the relation among nocturnal diuresis, functional bladder capacity and desmopressin response. *J Urol* 2007; 177(3):1130-7.
14. Kawauchi A, Tanaka Y, Naito Y, et al. Bladder capacity at the time of enuresis. *Urology* 2003;61(5):1016-8.
15. Järvelin MR, Vikeväinen-Tervonen L, Moilanen I, Huttunen NP. Enuresis in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(1): 148-53.
16. Song P, Huang C, Wang Y, Zhu W, Yue Y, Feng J et al. Desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agent in the management of pediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. *BJU Int* 2018; 14 (Epub ahead of print).
17. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgul S et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010; 183(2):441-7.
18. Radmayr C, Bogaerd G, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Stein R et al. Paediatric Urology Guidelines. European Association of Urology, EAU Guidelines Office, Arnhem, 2019.
19. Fai-Ngo Ng C, Wong SN, Hong Kong Childhood Enuresis Study Group. Comparing alarms, desmopressin, and combined treatment in Chinese enuretic children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(2): 163-9.
20. Ferrera P, Franceschini G, Mercurio S, Del Vescovo E, Ianniello F, Petitti T. The adverse effects of oral desmopressin lyophilisate (MELT): Personal experience on enuretic children. *Turk J Urol* 2018; 44(1):51-5.

21. van Kerrebroeck PE. Experience with the long-term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. *BJU Int* 2002; 89(4):420-5.
22. Dehoorne JL, Raes AM, van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle JG. Desmopressin toxicity due to prolonged half-life in 18 patients with nocturnal enuresis. *J Urol* 2006;176(2):754-7.
23. Ferrara P, Romano V, Cortina I, Ianiello F, Fabrizio GC, Chiaretti A. Oral desmopressin lyophilisate (MELT) for monosymptomatic enuresis: structured versus abrupt withdrawal. *J Pediatr Urol* 2014; 10(1): 52-5.
24. Marschall-Kehrel D, Harms TW. Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol* 2009; 182(4):2022-6.
25. Sharifiaghdas F, Sharifiaghdas S, Taheri M. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis: monotherapy versus combination therapy. *Urology* 2016; 93:170-4.

Sorumlu yazar

Volkan ÜLKER (Uz.Dr.)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir
Tel: 532 4324763
E-posta: ulkerv@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2469-8154

İbrahim CÜREKLİBATIR (Prof.Dr.) ORCID: 0000-0003-0328-0565

