

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Dursun ODABAŞ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

İDRAR İNKONTİNANSLI HASTALARDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sibel Burçak ŞAHİN UYAR
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç.Dr. Mehmet Burhan OFLAZ

KONYA-2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Dursun ODABAŞ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

İDRAR İNKONTİNANSLI HASTALARDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sibel Burçak ŞAHİN UYAR
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Mehmet Burhan OFLAZ

Bu çalışma bilimsel araştırma projesi tarafından desteklenmiştir.

KONYA-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimizde büyük emekleri olan kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Dursun Odabaş, Doç. Dr. Mehmet Burhan Oflaz, Prof. Dr. Rahmi Örs, Prof. Dr. Ümran Çalışkan, Prof. Dr. İsmail Reisli, Prof. Dr. Tamer Baysal, Prof. Dr. Haluk Yavuz, Prof. Dr. Hüseyin Çaksen, Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek, Prof. Dr. Vesile Meltem Energin, Doç. Dr. Bülent Ataş, Doç. Dr. Ahmet Sert, Doç. Dr. Sevgi Pekcan, Doç. Dr. Sevgi Keleş, Doç. Dr. Hüseyin Altunhan, Doç. Dr. Fatih Şap, Doç. Dr. Şükrü Nail Güler, Doç. Dr. Mehmet Mesut Pişkin, Yrd. Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tokgöz, 'e, yoğun çalışma temposunda beraber zevkle, sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren annem ve babama, sonsuz sabır ve anlayışla bana destek olan, hep yanımda hissettiğim, sevgili eşim İlker Uyar'a ve uzmanlık eğitimim boyunca benimle beraber olup dertlerimi paylaşan kardeşim Halil Utku'ya

Sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şubat 2017

Dr. Sibel Burçak Şahin Uyar

ÖZET

İDRAR İNKONTİNASLI HASTALARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, KONYA-2017

Amaç: Çalışmamızda enürezisli hastalarda otonom sinir sistemi bulgularını değerlendirerek klinik takipte bu bulguların enüresiz sayı ve süresi üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Retrospektif olarak enürezisli hastaların seyrinde başlanan tedavinin otonom sinir sistemi üzerine etkisini saptamak, tespit edilen otonom sinir sistemi değişikliklerinin hastalık yönetiminde seçilecek tedavi seçimine katkı sağlayıp sağlayamayacağını belirlenmesi amaçlanmıştır

Yöntem: Primer veya sekonder enürezis nedeniyle Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Çocuk Üroloji Bölümlerine başvuran ve eşlik eden sistemik hastalığı olmayan ve otonom sinir sistemini etkilediği bilinen ilaç kullanımı olmayan, bu bölümlerce takibe alınması uygun görülen ve tedavi başlanan 5-17 yaş arasındaki 37 hastaya takibin başlangıcında EKG ve 24 saatlik Holter EKG, takibin 3. ayında ise kontrol Holter EKG çekildi. Bu ölçümlerde 1. ve 2. değerlendirmede min HR, max HR, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, spectpower24, VLF, LF, HF, LF/HF, total sempatik ve parasempatik, uyku SDNN, SDANN, rMSSD, power, VLF, LF, HF, uyanık SDNN, SDANN, rMSSD, VLF, LF, HF, power değerlendirildi. Benzer demografik özelliklere sahip olan ve herhangi bir kardiyak semptomla Çocuk Kardiyoloji poliklinik başvurusunda Holter EKG kaydı alınan; fakat kardiyak açıdan sağlıklı olan 5-17 yaş aralığındaki 41 kontrol hastasında da aynı parametreler kayıt edildi.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubu kıyaslandığında min HR, max HR, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, spectpower24, VLF, LF, HF, LF/HF, total sempatik ve parasempatik, uyku SDNN, SDANN, rMSSD, power, VLF, LF, HF, uyanık SDNN, SDANN, rMSSD, VLF, LF, HF, power parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Yine aynı parametreler açısından vaka grubunda 1. ve 2. ölçümlerde, tedavi türüne, süresine ve tedaviye alınan yanıtı göre 2. ölçümlerde anlamlı fark tespit edilmedi. Tedavi türüne göre tedavi süresi ve tedaviye alınan yanıtı göre ilk ölçümlerde bazı parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülse de klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Sonuç: İdrar kaçırma şikayeti olan hasta grubunda kalp hızı değışkenliği değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük saptanması, enürezisli hastalarda otonom sistem disfonksiyonuna dikkat çekmektedir. Takip sürecinde otonom sistem değışiklikleri üzerinde durulacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İdrar inkontinansı, Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), enüresis (MNE)



ABSTRACT

ASSESSMENT OF HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH URINARY INCONTINANCE AND NOCTURNAL ENURESIS, KONYA-2017

Aim: In our study we aimed to emphasize the effect of autonomous nerve system variability in enuresis duration and number during clinical follow up of enüretic children. In retrospectively we planned to determine the influence of chosen therapy in autonomous nerve system and to see the contribution of detected variability to treatment options.

Method: Thirty seven patients 5-17 years old who admitted to Necmettin Erbakan University of Meram Medicine Faculty Pediatric Nephrology and Urology outpatient clinics and planned to treat with medications or behavior therapy are included in this study. But the ones with systemic illnesses and taking medications that affect the autonomous system function are excluded. We assessed the patients with 24 hour Holter EKG and EKG in the first month and only 24 hour Holter EKG in the 3th month of the follow up. We measure min HR, max HR, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, spectpower24, VLF, LF, HF, LF/HF, total sympathetic and parasympathetic, sleep SDNN, SDANN, rMSSD, power, VLF, LF, HF, awake SDNN, SDANN, rMSSD, VLF, LF, HF, power during first and 3th month control. Also 41 control group 5-17 years old that have the same demographic features included in this study and assessed with same parameters recorded during the application of Pediatric Cardiology outpatient clinic with any cardiac complaint.

Results: There was no statistically significant difference of min HR, max HR, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, spectpower24, VLF, LF, HF, LF/HF, total sympathetic and parasympathetic, sleep SDNN, SDANN, rMSSD, power, VLF, LF, HF, awake SDNN, SDANN, rMSSD, VLF, LF, HF, power compared with enüretic and control group first and 3th month records in enüretic children. When assessing the same parameters according to treatment option, duration and the answer of treatment; there was no statistical difference. During these measurements we detected some statistically significant differences but they are not clinically important and meaningful.

Conclusion: In conclusion, detecting low heart rate variability parameters in enuretic children demonstrate the importance of autonomous imbalance. We need more detailed studies that point at heart rate variability effect during follow up of patients.

Keywords: Heart Rate Variability (HRV) , urinary incontinance, enuresis



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mesane Anatomisi ve İşeme Fizyolojisi.....	2
2.1.1. Mesane Anatomisi	2
2.1.2. İşeme Fizyolojisi.....	3
2.1.3.İdrar Birikimi.....	5
2.2. Enüresis.....	7
2.2. 1.Tanım ve Sınıflama	7
2.2.2. Tarihçe	9
2.2.3. Epidemiyoloji	10
2.2.4.Etiyoloji,Patogenez.....	11
2.2.4.1.Olgunlaşmada Gecikme	11
2.2.4.2.Genetik	12
2.2.4.3.Küçük Mesane Kapasitesi.....	12
2.2.4.4.Nokturnal Poliüri.....	13
2.2.4.5.Antidiüretik Hormonunun Rolü.....	13
2.2.4.6.Detrüsör Aşırı Aktivitesi.....	14
2.2.4.7.Uyku Düzensizliği	14
2.2.4.8. Psikiyatrik	15
2.2.4.9.Aşırı Aktif Mesane	16
2.2.4.10. Gecikmiş İşeme ve Aktivitesi Azalmış Mesane.....	17
2.2.4.11. Disfonksiyonel İşeme	18
2.2.4.12. Diğer Sebepler	18
2.2.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	19

2.2.6. Tedavi Yaklaşımları	22
2.2.6.1. Farmakolojik Olmayan Yöntemler	22
2.2.6.1.1. Üroterapi.....	22
2.2.6.1.2. Sıvı Alımının Azaltılması	23
2.2.6.1.3. Yatak Alarm Tedavisi	23
2.2.6.1.4. Mesane Retansiyon Eğitimi.....	23
2.2.6.1.5. Biofeedback	24
2.2.6.1.6. Psikoterapi	24
2.2.6.2. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri	24
2.2.6.2.1. Desmopressin.....	24
2.2.6.2.2. İmipramin ve Diğer Trisiklik Antidepresanlar	25
2.2.6.2.3. Oksibutinin ve Diğer Antikoönerjikler	25
2.2.6.2.4. Diğer İlaçlar	26
2.2.6.2.5. Kombine Tedavi.....	26
2.2.6.3. Transkutan Parasakral Elektriksel Sinir Uyarısı.....	26
2.2.6.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans.....	27
2.2.7. Prognoz	27
2.3. Kalp Hızı Değişkenliği	28
2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliği Klinik Özellikleri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR.....	71

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1:** Mesanede reseptör yerleşimi
- Tablo 2.2:** Uluslararası İdrar Kaçırma Birliğinde Elde Edilen Veriler
- Tablo 2.3:** Enürezisli Çocuklarda Öyküde Sorulacak Anahtar Sorular
- Tablo 2.4:** Enürezisli Çocuklarda Tanısal Yaklaşım
- Tablo 2.5:** Zaman ile ilgili Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri
- Tablo 2.6:** Frekans ile ilgili Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri
- Tablo 4.1:** Çalışmaya alınan hastalara ait demografik ve klinik özellikler
- Tablo 4.2:** Kontrol-vaka grupları ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki
- Tablo 4.3:** Cinsiyet ile demografik/klinik özellikler arasındaki ilişki
- Tablo 4.4:** Vaka-kontrol grupları ayrımında birinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.5:** Vaka-kontrol grupları ayrımında ikinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.6:** Şikayet türlerine göre birinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.7:** Şikayet türlerine göre ikinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.8:** Tedavi türlerine göre birinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.9:** Tedavi türlerine göre ikinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.10:** Tedaviye yanıt sonuçlarına göre birinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.11:** Tedaviye yanıt sonuçlarına göre ikinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.12:** Tedavi süresine göre birinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.13:** Tedavi süresine göre ikinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.14:** Hastalık sıklık durumlarına göre birinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.15:** Hastalık sıklık durumlarına göre ikinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.16:** Vaka grubunda birinci ve ikinci EKG ölçüm sonuçları
- Tablo 4.17:** Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre demografik ve ölçüm sonuçları karşılaştırması

GRAFİKLER , ŞEKİLLER

GRAFİKLER

Grafik 4.1. Çalışmaya alınan hastaların vaka-kontrol grup oranları

Grafik4. 2. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları

Grafik 4.3. Olguların ağırlık persentil dağılımı

Grafik 4.4. Olguların boy uzunluğu persentil dağılımı

Grafik 4.5. Vaka grubuna ait şikayet oranları

Grafik 4.6. Vaka grubuna ait tedavi türleri

Grafik4. 7. Vaka grubunda tedaviye yanıt oranları

Grafik 4. 8. Vaka grubunda tedavi süresi oranları

Grafik 4. 9. Şikayet gruplarına göre yaş ortalaması

Grafik 4.10. Şikayet gruplarına göre ağırlık ortalaması

Grafik 4.11. Tedavi türlerine göre uyku anı SDNN türleri

Grafik 4.12. Tedavi türlerine göre uyku anı RMSSD değerleri

Grafik 4.13. Tedaviye yanıt gruplarına göre pNN50 ölçüm değeri

Grafik 4.14. Tedaviye yanıt gruplarına göre uyku anı pNN50 ölçüm değeri

Grafik 4.15. Tedavi süresine göre maksimum kalp hızı oranları

Grafik 4.16. Tedavi süresine göre sempatik ileti sonuçları

Şekil 2.1. Detrusor-sfinkterin inervasyonunun şematik görünümü

KISALTMALAR

MNE	: Monosemptomatik Nokturnal Enüresis
PMNE	: Primer Monosemptomatik Nokturnal Enüresis
NMNE	: Non –Monosemptomatik Nokturnal Enüresis
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PSS	: Parasempatik Sinir Sistemi
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
HF	: High Frequency
LF	: Low Frequency
VLF	: Very Low Frequency
SDNN	: Standart Derivation of NN intervals
SDANN	: Standart Derivation of Avarage in NN intervals
rMSSD	: Square root of the mean squared difference of successive normal
RR	
pNN50	: Proportion of Sequential NN intervals that have more 50
ms	difference and total NN intervals
MinHR	: Minimum Heart Rate
MaxHR	: Maximum Heart Rate
QTc	: Düzeltilmiş QT aralığı
CCV	: The Coefficient of Component Variance
CCV-LF	: The Coefficient of LF Component Variance
CCV- HF	: The Coefficient of HF Component Variance
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICSS	: Intertanıl Children Continence Society
ADH	: Antidiüretik Hormon

REM	: Rapid of Eye Movement
TCA	: Trisiklik Antidepresan
VUR	: Vezikoüretal Reflü
FMS	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans
TCPSE	: Transkutan Parasakral Elektriksel Sinir Uyarısı
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
CVCNA	: Cardiac Vagal Control of Nucleus Ambigius



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Enürezis, çocukluk çağında en sık rastladığımız işeme problemlerinden biridir. Psikososyal gelişim yönünden hastayı olumsuz etkilemesi ile birlikte hasta yakınlarına getirdiği ekonomik yük nedeniyle enürezis çözüm bekleyen bir sağlık sorunudur. Olumsuz psikolojik etkiler özellikle yaş ilerledikçe (okul çağı ve adolesan dönem) daha çok görülmekte ve bu durum aileyi de olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalar 5 yaşındaki çocukların %15-20'sinin, 10 yaş grubunun %5'inin ve adolesan grubun ise %1'inin ayda en az bir kez yatak ıslatma ve kıyafete ıslatma sorunu olduğunu göstermektedir (Rushton GH,1995;Bozlu M,2002; Ernesto Kahan,1998). Ülkemizde de 4 -12 yaşı içeren değişik gruplarda noktürnal enürezis prevalansı %11.5 ile %25 arasında bulunmuştur (Cuneyt Ozden,2007). Enüretik alarm cihazı, davranışsal girişimler, mesane germe egzersizleri, konstipasyon tedavisi gibi farmakolojik olmayan yöntemlerin yanı sıra, triksiklik antidepressanlar, desmopressin, antikolinerjikler ve düz kas gevşeticileri gibi farmakolojik yöntemler enürezis tedavisinde kullanılmaktadır (Kahan E, 1998; Arthur C, 1994; Oğraşı MS, 2013).

Enürezis etiyojisinde birçok faktör sorumlu tutulmakla birlikte otonom sinir sistemi değişiklikleri bu sebeplerin arasında önemli yer tutar. Mesane hem otonomik hem de somatik sinir yolu ile uyarılır. Mesanenin parasempatik kontrolü (mesane boşalmasına sebep olan kas kasılması) sakral spinal kord segmentlerin (S2-S4) preganglionik sinirlerinden köken alır. Sempatik kontrolü ise (mesane boşalmasını engelleyen internal üretral sfinkter kasılması) alt torasik ve üst lumbal spinal kord (T10-L2) segmentlerinden köken alır. Bunlara ek olarak mesane ve üretradan gelen 3 afferent yol duyuşal inervasyonu sağlar (A delta ve C lifleri en önemlileridir) (MChiro E. I, 2016).

Parasempatik ve sempatik fiberler sinüs nodunu uyarmaktadır, böylelikle kalp hızı ve ritminde değişiklikler oluşur. Sinüs nodunun otonomik modülasyonunu değerlendirmede en iyi yöntem kalp hızı değişkenliğidir (Tarvainen,2014). Kalp hızı değişiklikleri sayısal olarak ambulator elektrokardiyogram ile değerlendirilir ve otonomik fonksiyonun belirlenmesini sağlar. Kalp hızı değişiklikleri birçok farklı yöntemle ölçülür. Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi ile yüksek frekans (HF) parasempatik aktiviteyi, düşük frekans (LF) daha çok sempatik aktiviteyi olsa da bazen parasempatik aktiviteyi, LF/HF oranı ise sempatovagal dengeyi yansıtır (Massin MM,1999). Kalp hızı değişkenliği (KHD) değerlendirilmesi ardışık sinüs ritmi RR aralıkları analizine dayalı ve kardiyak vagal ve

sempatik sinir faaliyetlerinin modülasyonu ile ilgili nicel bilgiler sağlayabilir. KHD ölçümleri kısa süreli (2 ila 5 dakika) veya uzun süreli EKG (24 ila 48 saat) elde edilebilir. Bu yollar ancak geleneksel zaman etki (istatistik ve geometrik) ve frekans ölçümlerinin (güç spektral yoğunluğu) teknikleri ağırlıklı olarak kullanılır. Kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik modülasyon tahmini için tanınan bir araçtır (Jacub SG,2015).

Bu çalışmada enürezisin etiyolojisinde otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluklarının ve klinik seyirde özellikle başlanan medikal tedavilerin otonom sinir sistemi üzerindeki etkilerinin 24 saatlik Holter EKG ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE ANATOMİSİ VE İŞEME FİZYOLOJİSİ

2.1.1 Mesane Anatomisi

Mesane detrüör ve trigon olmak üzere iki farklı yapıdan oluşur, temel işlevi idrar biriktirmektir. Detrüörün birbirlerini serbestçe çaprazlayan düz kas demetleri, mesane boynunda dairesel özellik olarak fonksiyonel bir sfinkter özelliği kazanır. Trigon, üreterlerin giriş deliklerinden mesane boynuna uzanır. Detrüör düz kasının uzantısı derin trigon, yüzeysel trigon ise üreter kaslarının uzantısıdır. Mesane boynu kasları ile üretranın başlangıcı arasında her iki cinste de belirgin fark yoktur. Mesaneden uzanan sirküler düz kas lifleri ile bağ dokusu iç sfinkteri oluşturur. Bu yapı gerçek bir anatomik sfinkter olmayıp, mesane boynu ile proksimal üretranın birleşim yeridir. Submukozal olarak üretra boyunca uzanan düz kas lifleri dış sfinkter yapısına katılır. İstemli kontrol altında olan çizgili kas lifleri dış sfinkteri oluşturur ve yavaş kasılan liflerin oranı yüksektir (Sivrioğlu K,2004).

Periferik inervasyon ve kontrol altında olduğu merkezi sinir sistemi alt üriner sistemin nöroanatomisini oluşturur. Parasempatik, sempatik ve somatik sistem periferik inervasyonu oluşturur. Sakral 2-4 segmentlerinin, intermediolateral gri maddesine yerleşik çekirdeklerinden mesanenin parasempatik inervasyonu başlar. Pelvik sinirler içinde uzanan preganglionik lifler detrusor kas liflerinin hemen yakınında ya da içinde yer alan ganglionlarda sinaps yapar. Düz kas kolinerjik reseptörlerine ulaşan kısa postganglionik lifler detrusör kasını kasar (Tablo2.1). Torakal 10 ile lomber 2 segmentleri arasında,

intermediolateral gri maddede yerleşik otonom çekirdekten sempatik lifler başlar. Lomber paravertebral ganglionlarda kısa preganglionik lifler sonlanır. Hipogastrik pleksus içinde uzanan uzun postganlionik lifler bu pleksus sayesinde mesane ve üretradaki alfa ve beta adrenerjik reseptörlere ulaşır. Bu uyarılar ile sonuç olarak detrusör kası gevşer, mesane boynu ve iç sfinkter kasılarak idrar depolanması sağlanır (Burnstock G,1985 ; Sivrioğlu K,2004).

Tablo 2.1 . Mesanede Reseptörlerin Yerleşimi

Reseptör	Yerleşim	Düz kastaki etki	Sonuç
Alfa adrenerjik	Mesane taban, boynu	İç sfinkter kasılır	Depolama
Beta adrenerjik	Mesane superior bölümü	Gevşer	Depolama
Kolinerjik	Mesane tümü	Kasılır	Gevşeme

Alıntı : Sivrioğlu K, 2014

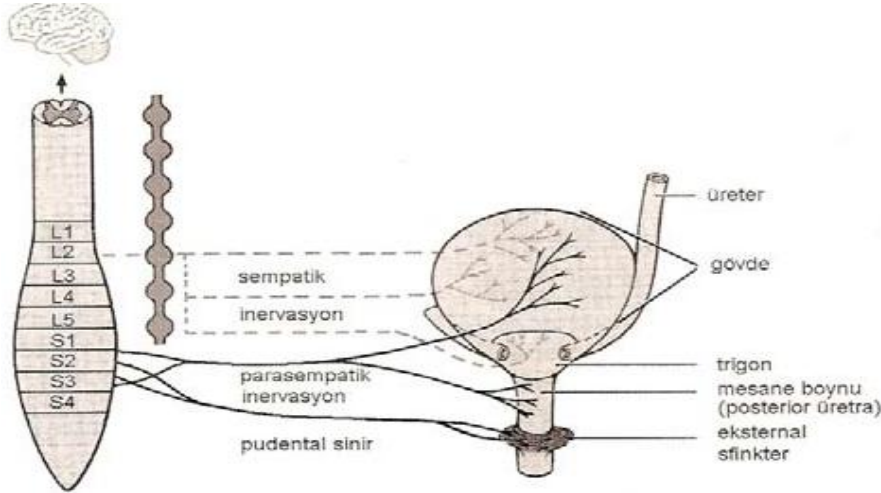
Merkezi sinir sistemi otonom sinir sisteminin işlevlerini kontrol eder. İnen yollar sakral işleme merkezini modüle eder. Barrington Merkezi adı verilen pontin işleme merkezi mezensefalon ve ponsun önünde yer alır. Bu merkez detrusör ve sfinkter koordinasyonunda görev alır. İşleme merkezinin uyarılması ile sfinkter aktivitesinde azalma ve mesanede kasılma gözlenir. İşleme üzerine serebral korteks inhibisyon biçiminde etki eder. İşleme eşiğini yükselten singulat ve frontal korteksten inen yollardır. Sfinkter tonusu giderek arttırılarak istemli kontrol sağlanır. Pelvik taban kas tonusunun korunması, periüretral çizgili kas gevşemesi ve mesane boşaltılmasının koordinasyonuna serebellumun etkili olduğu bildirilmiştir (William C,2009; Sugaya K,2005).

2.1.2 İşeme fizyolojisi

Mesanenin dolduktan sonra boşalması işemedir. Dolma, depolama ve boşaltma şeklinde işeme iki evrede incelenir. Detrusor kası, mesane boynu, proksimal üretra, eksternal sfinkter ve mesane çıkışını denetleyen güçlerin birlikte ve uyum içinde çalışması depolama işlevini gerçekleştirir (Şekil 2.1) (Alaygut,2013).

İşeme, mesane ve üretraya giden sakral parasempatik yolağın aktive olması ve buna zıt olarak eksternal üretral sfinktere giden somatik yolağın inaktivasyonu ile başlar. Mesane aktivasyon refleksi, alt colliculus seviyesinde olan pontin işeme merkezine (Barrington Çekirdeği) ilerleyen spinobulbospinal yolak ile sağlanmaktadır. Refleks yolağı pelvik sinir boyunca sakral spinal korda ilerleyen A Delta afferent lifleri ile aktive olmaktadır. Pontin işeme merkezinin aktivasyonu, ayrıca spinal eksternal üretral sfinkter refleksini ve sempatik depolama refleksini inhibe eder. İşeme, sakral parasempatik yolağın aktivasyonu ile uyarılan üretral düz kas gevşemesi sonucu gerçekleşir. Ayrıca üretrada salınan inhibe edici transmitter olan nitrik oksit salınımının etkili olduğu bildirilmektedir. İşeme esnasında idrarın üretra boyunca akımı, sakral spinal korda pudental sinir aracılığı ile ilerleyen afferent yolağın aktive olmasını sağlar ve böylelikle mesane refleksi yolağı uyarılmış olur (William C, 2009).

Şekil 2.1 Detrusor-sfinkterin inervasyonunun şematik görünümü



İdrar miktarı yaşla uyumlu olarak arttığında basınç 5-10 cm H₂O düzeyine yükselir. Örneğin erişkinde idrar miktarı 200-300 ml'ye ulaştığında basınç yükselmeye başlar. Bu esnada mesanenin kaslarını gevşeterek basıncını düşük tutabilme yeteneğine kompiyans denir. Yaşla uyumlu hacmi, depolanan idrar miktarı aştığında işeme gereksinimi ortaya çıkar. Mesane fonksiyonel kapasitesi ölçüsünde dolduğunda mesane duvarında ve posterior

ürastra duvarındaki gerilmeye bağı duyarlı reseptörler aktive olur. Bu aktivasyon sonucu oluşan sinyaller pelvik sinirler aracılığıyla spinal kordun sakral segmentine iletilir ve aynı yoldan parasempatik uyarı olarak internal sfinktere dönerler. Üretral sfinkterlerin gevşemesiyle çıkış direnci azalır ve detrusör kas kasılıp mesane içindeki basıncı yükseltir böylelikle mesane tama yakın boşalır. İşeme başladığında sfinkter gevşerken detrusör şiddetle kasılır ve idrarın üretradan atılması sağlanır. Erişkinde işeme basıncı erkeklerde daha yüksek olsa da değerler birbirine yakındır. Fakat erkek çocuklarında işeme basıncı (118cmH2O) kız çocuklarındaki işeme basıncına (75cmH2O) göre belirgin yüksektir. İşeme bittiğinde üretral sfinkter tonusu yeniden artar ve detrusör kası gevşemeye başlar. Mesane yeniden dolmaya başladığında sfinkter mekanizmasının tonusu da artmaya başlar (Craggs MD,1999).

İşeme yenidoğan döneminde ilk günlerde seyrekler. İlk haftadan sonra artar ve 2-4 haftalarda günde ortalama 20 kez (yaklaşık olarak saatte bir) işerler ve bunun da % 40' ı uyku döneminde gerçekleşir. Bu sıklık 6 – 12 ayki dönemde günde 10-15 olarak devam eder. İşeme sıklığı 1-3 yaşına gelindiğinde azalarak günde 8-10' a düşer; fakat idrar miktarı artar. İşeme kontrolü 2-3 yaşlarda öğrenilmeye başlar; alt ve üst sınırları 1-5 yaş arasında değişebilir. 12 yaşından sonra erişkin dönemdeki gibi idrar yapma sıklığı günde 4-5 e geriler. Yaşın artmasıyla işeme sıklığının azalmasının nedeni mesane kompliyansının ve depolama kapasitesinin artması ile ilgilidir. Yaşa göre mesane kapasitesinin hesaplama formülleri vardır. **Küçük çocuklarda kullanılacak formül(40): Mesane kapasitesi (ml) = 38 + [2.5 x yaş (ay)]; 1 yaşından büyük çocuklarda kullanılacak formül: Mesane kapasitesi (ml) = 30 x [2 + yaş (yıl)]** (Feldman AS,2006). Mesanede işeme sonrası kalan idrar miktarı 2 yaşından sonra yaklaşık 5 ml olarak kabul edilir. Mesane kapasitesi yenidoğanda yaklaşık 10-15 ml olmakla birlikte işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı bu kapasitenin 1/3' ünü aşmayacak şekilde olmalıdır (Ballek K,2010).

Detrusör kası yaşamın ilk aylarında daha reaktiftir; üreterlerden gelen idrarla mesane dolarken ani detrusör kasılmaları oluşabilir. İnhibe edilemeyen bu detrusor kasılmaları fizyolojik olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde yine mesane sfinkter dissinerjisi de beklenmektedir. Bu faktörler idrar yolu enfeksiyonunun yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde sık görülmesinin nedenleri arasındadır (De Jong TP,2009). İnhibe edilemeyen detrusor kontraksiyonları ve mesane sfinkter uyumsuzluğu çocuk büyüdükçe kaybolmaktadır.

İşeme öncesi ultrasonografik inceleme ile çocuğun mesane hacmi ölçülebilir veya çocuğun aldığı ve çıkardığı sıvı hacimleri, saatleri ile kayıt edilerek bir işeme çizelgesi çıkartılır ve böylelikle bir gün içindeki işeme sıklığı ve mesane hacmi verileri elde edilir. Gece boyunca idrar yapmayan çocuğun sabah yaptığı ilk idrar miktarı mesanenin maksimum hacmini belirler.

2.1.3 İdrar Birikimi

Kaliksten prostatik üretraya kadar olan üriner yolun yüzeyi, ürotelyum adı verilen özelleşmiş epitel ile kaplıdır. Her ne kadar ürotelyum terimi tüm üriner sistemi kaplayan epitel olarak tanımlansa da bu epitelin üroplakin adı verilen integral membran protein grubunu temsil ettiği akılda tutulmalıdır. Son bilgiler ureterin, mesanenin ve olası diğer bölgelerin ürotelinin biyokimyasal, morfolojik özellikleri ile farklılık göstermekte olduğunu bildirmektedir. Örneğin, ureteral ürotelyum mesane epiteline göre az miktarda üroplakin ve sitoplazmik kesecikler içermektedir (Liang FX,2005). Bu bulgular ışığında renal pelvik ve ureteral üreter mezodermden, mesane ve üretral ürotel de endodermden köken alır. Bazı karışıklıkları önlemek amacıyla üretral hücrelerin hangi dokudan köken aldığını bilmek önemlidir.

Üzerinde en çok durulan ürotelyum mesane epitelidir. Bu epitelin apikal yüzeyi fiziksel olarak stabiliteyi sağlamak gibi önemli biyolojik fonksiyonları vardır, yüksek etkili geçirgen bariyere sahiptir hatta miksiyon siklusunun değişik fazlarında üriner yolun yüzey alanı dramatik değişiklikler geçirir. Bu durum üreter hücre döngüsünün yavaş olması ve yüksek etkili tight junction nedeniyledir(Wu XR,2009). Yüzeyel ürotelyum tek tabakalı, çok çekirdekli ve farklılaşmış 'şemsiye' hücreler içermektedir. Şemsiye hücreler, üroplakin plaklarını oluşturan fazla miktarda üroplakin proteini biriktirmektedir. Bu plaklar apikal ve luminal yüzeyin yaklaşık % 90'ını kapsamaktadır. Ayrıca yüksek miktarlarda bulunmaktadır ve sitoplazmik keseciklerle ilişkilidir (Kachar B,1999). Ürotelyal plaklar 16 nm üroplakin proteinleri ile paketlenmiş iki boyutlu kristallerdir. Dört tip üroplakin proteini vardır: 1a, 1b, 2, 3a ve 3b şeklinde (Wu XR,1993). Üroplakinler ürotelyal plakların, normal üreterovezikal bileşkenin ve geçirgenliği normal olan bariyerin oluşumunda önemlidir. Sitoplazmik kesecikler ürotelyal plaklarca zengindir ve üroplakin plaklarının apikal yüzeye taşınmasında önemli rol oynar (Lewis SA,1982). Ayrıca üroplakinlerin üriner sistem enfeksiyonu patolojisinde önemli rolü vardır.

İdrar üretimi renal glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorbsiyonun fonksiyonudur ve sistemik hidrasyon, elektrolit denge ile düzenlenmektedir. Üriner filtrat nefron boyunca geçer, korteks ve medulla boyunca ilerler; bu mekanizma doğrultusunda ilerlerken idrar konsantre olur. İdrar renal papillada böbrekten çıkar ve üst toplayıcı sistem boyunca taşınır. Kaliksleri, renal pelvisi ve ureterleri saran düz kas ayrı nöromusküler bileşkeye sahip olmayan sinsityal tipidir. Bunun yerine düz kas uyarılması bir kastan diğerine yayılarak gerçekleşir. İnsanlarda pelvikalisyel sınırın yanındaki atipik düz kas hücreleri üriner yol peristaltizminin pacemakerıdır. Bu hücreler peristaltik kontraksiyonları başlatırlar ve böylelikle idrar akımı başlar. Son yıllarda Hurato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pelvikalisyeel bölgeden distal üriner yol segmentlerine kadar olan alanlardaki bozuklukların aşağı doğru olan peristaltik hareketleri engellediği görülmüştür. Aktive katyon-3 hiperpolarizasyonu (HCN3), beyinde ve kalpte elektiriksel aktiviteyi başlatmayı sağlayan kanal ailesinin bir izoformudur. Pelvikalisyel bileşkenin atipik düz kasları gibi aynı yayılım göstermektedir. Bu kanal proteinin inhibisyonu pelvikalisyel bileşkedeki elektiriksel aktivitenin, rastlantısal elektirik aktivite ve koordine peristaltik hareketlerin kaybına yol açar. HCN3 pozitif hücreler atipik düz kas hücreleri ile aynıdır, normal ureteral kasılmalar dakikada 2-6 şeklindedir ve idrarı ureter boyunca mesanenin içine doğru ilerlemesine zorlayan kasılmalar vardır. Son çalışmalarda birçok Escherichia Coli türlerinin kalsiyum bağımlı mekanizma sayesinde ureter kontraktiletilisini bozma yeteneğine sahip olduğu görülmüştür ve bu mekanizma FimH üreteriyal bağlantısı ile de ilişkilidir (Floyd RV,2010).

İşeme siklusu en iyi iki farklı faz şeklinde değerlendirilir: İdrar depolaması / mesane dolumu ve işeme / mesane boşalması. Mesanenin viskoelastik özelliği, detrüör veya intra vezikal küçük değişikliklerle mesane hacminin artmasına izin verir (De Groat WC,2001). Ek olarak mesane dolum fazında spinal sempatik refleksler parasempatik ganglionik yayılım boyunca aktive olmuştur ve mesane kasılmasını inhibe eder; ayrıca düz kas aktivasyonu ile mesane çıkış direncini artırır. Mesane çıkış direnci, spinalsomatik refleks yolu ile artmış eksternal uretral sfinkter aktivitesine ikincil olarak artmaktadır. Mesane kapasitesine ulaştıkça gerilen ve hacmi artan mesaneden afferent aktivite ve nosiseptif reseptörler A delta ve C fiber yapıları aracılığıyla pelvik ve pudental sinir yolu ile sakral spinal korda iletilir. Afferent sinyaller, spinal korddan arka beyin sapındaki pontin işeme merkezine ulaşırlar (Duane R,2015).

Burada sinyaller serebral korteks ve beynin diğer bölgelerinin güçlü etkisi altında işlem görmektedirler. Eğer işeme işlemi uygunsa işeme/mesane boşalma refleksi başlatılmaktadır. Takip eden efferent aktivite yolağı tamamiyle tersine dönmektedir, parasempatik aktivasyonu başlatır ve sempatik, somatik yolları ise inhibe eder. Öncelikle eksternal üretral sfinkter gevşer ve kısa süreli devam eden koordine mesane kontraksiyonu idrarın boşalmasına yol açar. İdrarın ileri akımı sağlıklı bir üriner yolun korunması için önemlidir. İdrar akımını bozacak herhangi bir fonksiyonel ya da anatomik durum idrar akımının durmasını başlatır ve idrar yolu enfeksiyonu sebeplerini oluşturmaktadır (William C,2015).

2.2 ENÜREZİS

2.2.1 Tanım, Sınıflama

Mesane kontrolünün sağlanması beklenen yaşta istemsiz ve uygunsuz idrar boşaltılmasının devam etmesi enürezis olarak tanımlanmaktadır (Wright A,2008). DSM IV (Diagnostic and Statical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition) tanı kriterlerine göre enürezisin tanımı şu şekildedir:

1-Yineleyen bir şekilde giysilere ya da yatağa idrar kaçırma (istemsiz ya da amaçlı olarak)

2-Sıklığının ardışık en az üç ay, haftada iki kez olması ya da toplumsal alanda (okulda, mesleki hayatta) ya da klinik açıdan belirgin sıkıntı oluşturması ya da hayatın diğer önemli işlevsellik alanlarını olumsuz yönde etkilemesi.

3-En az 5 yaşında (takvim yaşı) olması.

4-Bu durumun tıbbi bir durumun (diabet, spina bifida, bir konvulziyon bozukluğu, ilaç kullanımı) etkilerinden bağımsız olması.

Çocuk ve ergenlerdeki ürolojik terimler International Children Continence Society (ICCS) tarafından standardize edilmiştir. Bu tanıma göre istemsiz idrar kaçırma refleksine idrar inkontinansı denir. Uykuda idrar kaçırma ise enürezis anlamında kullanılırken, gündüz inkontinansı enürezis diurna yerine kullanılmaktadır (Neveus T,2006). ICCS tarafından güncellenen daha önce sık kullanılan bazı tanımlar şöyledir:

Üriner inkontinans: Kontrolsüz idrar kaçırma.

Gündüz inkontinansı: Gündüz idrar kaçırma.

Gece inkontinansı /Enurezis: Uykuda idrar kaçıırma.

Monosemptomatik enurezis nokturna: Başka bir semptomu olmaksızın sadece uykuda idrar kaçıırma.

Polisemptomatik (komplike) enürezis: Alt üriner semptomlarının (sıkışma, yetersiz işeme, kesik kesik işeme) eşlik ettiği idrar kaçıırma durumudur.

Birincil (Primer) enurezis: Yaşam boyu hiç kuru kalmamış olmak.

İkincil (Sekonder) enurezis: En az 6 ay boyunca kuru kalmış olmak.

Azalmış İşeme Sıklığı: Günde 3 kez ya da daha az işeme durumu.

Artmış işeme sıklığı: Günde sekiz ya da daha fazla işeme durumu.

Sıkışma (urge) enkontinansı: Zorunlu işeme hissi ya da sıkışma ile olan idrar kaçıırma

Bozuk (disfonksiyonel) işeme: Dış üretral sfinkterde düzenli kasılmaların işeme sırasında olması ve bunun üroflovetrik ölçümler ile gözlenmesi.

Detrusor-sfinkter uyumsuzluğu (dissinerjisi): Detrusor kasılmaları ile aynı anda sistometrik olarak gözlemlenen üretral kasılmaların olması.

Enürezis nokturnalı hastalar, Rushton tarafından önerilen kriterlere göre komplike ve komplike olmayan enüretikler olarak ikiye ayrılır. Fizik muayenesi normal, idrar kültürü steril, tam idrar tahlili normal olan hastalar, komplike olmayan enürezis nokturna'lı hastalardır. Bu hastalarda ileri tetkik gereksizdir (Ergüven M,2004).

Rushton kriterleri şu şekildedir:

- 1)Primer başlangıçlı
- 2)İdrar akım paterni normal
- 3)Diurnal semptomları olmayan
- 4)Rutin idrar tetkikleri ve sedimenti normal
- 5)İdrar kültürleri steril
- 6)Nörolojik muayenesi normal

Enürezis tanım ve sınıflamasını doğru yapmak altta yatan nedene yönelik sebepleri bulmakta yol göstermektedir (Rushton HG,1989).

2.2.2.Tarihçe

Yunanca idrar yapmak anlamına gelen ‘**enourein**’ sözcüğünden enürezis kelimesi türemiştir. Kelimenin kökeninde patolojik bir anlam olmamasına rağmen medikal terminolojide idrar kaçırmayı tariflemek için kullanılmaktadır. Eber papiruslarında M.Ö 1550 yılında konu ile ilgili ilk bilgilere rastlanır. Bu bilgilerde anne, babalarda ve bazı hekimlerde oluşan öfke ve çaresizlik nedeniyle konuya sadistçe yaklaşıldığı görülmektedir. Çeşitli hayvan organları ve bitkilerden elde edilen karışımların geçmişte enürezis tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Wille S,1994; Bodur Ş,2005). Örneğin idrar kaçıran çocukların yataklarına horoz ibiği sermek gibi değişik tedavi yaklaşımları 18. Yüzyılın başlarında görülmektedir. Her ne kadar bu yöntemler ilkel ve mantık dışı gözükse de modern yöntemlere ışık tuttuğu zaman içinde görülmüştür. Yine örnek verecek olursak uyuyan çocuğun beline kurbağa bağlamak alarm tedavisinin, yatmadan önce bol tuzlu gıdalar yedirmek de antidiüretik tedavinin öncül formları olarak yorumlanır.

Eski tedavi yaklaşımlarında daha çok cezalandırma ve toplum içinde küçük düşürme üzerinden gidildiği görülmektedir. Yirminci yüzyılın ortalarında bazı yeniliklere gidilmiş ve yapılan polisomnografik kayıtlar, davranışçı tedavi ve psikofarmakolojideki gelişmeler bugünkü modern yaklaşımlara zemin hazırlamıştır (Alan US,1995). Günümüzde cezalandırma yönteminin yanlış olduğu anlaşılmış, ödül verme üzerinde durularak davranışçı yöntemler ve ilaçla tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

2.2.3. Epidemiyoloji

İdrar inkontinansı çocukları, adolesanları ve etkilenmiş grubun ailelerini strese sürükleyecek önemli ve sık görülen üriner semptomdur. Enürezisin yaygınlığı; coğrafi bölgelere, ülkelerin özellikle sağlık politikalarında gelişmişlik düzeylerine, etnik gruplara dolayısıyla kültür farklılıklarına göre değişiklik göstermektedir. Bu prevalans yaş aralıklarına, yapılan araştırmaların kriterlerine, bu çalışmalarda kullanılan yöntemlere, enürezisin tanımına, nüfusun genel özelliklerine bağlı değişmektedir. Bu farklılıkları da barındırarak enürezis prevalansını gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır.

Enürezis prevalansı 5-7 yaş arasında daha fazla olmakla birlikte yaş arttıkça sıklığı azalmaktadır. Türkiye’de yapılan araştırmalar 5-7 yaş aralığındaki enürezis görülme sıklığını %20-30 arasında vermektedir. Bazı rakamlar verilecek olursa enürezis 5 yaş civarında %15-20, 10 yaşında %7, yetişkinlikte %1-3 oranında görülür (Türkiye Üroloji Klavuzu, 2010). Ülkelere bakılacak olunursa İran’da %6.8, Hindistan’da %18,6 İtalya’da

%3.8, Kore'de %9.2, Avusturalya'da %18.9, Sudan'da %13.7, Suudi Arabistan'da %15, Hollanda'da %15, Almanya'da %20, Çin'de %4.07 olarak bildirilmektedir (Safarinejad MR, 2007; Wekke JS,1998). Ülkemizde ise değişik bölgelerde yapılan araştırmalara göre enürezis sıklığı 6-18 yaşta %9, 5- 16 yaş erkeklerde %29.4, kızlarda %25,8 saptanmıştır (Dündar PE,2007;Alparslan N,2012). Cinsiyet ayrımına bakıldığında idrar inkontinanslı çocukların %60'ı erkek, %40'ı kızdır. Dünya açısından da bakıldığında enürezis sıklığı erkeklere oranla kızlarda daha sıktır (Stauber T, 2007; Alparslan N, 2012). Erkeklerde nokturnal, kızlarda ise diurnal enürezis sıklığı daha fazladır. Enürezisli vakaların %10'u hem gece hem de gündüz idrar kaçırmaktadır. Sekonder enürezis, tüm enürezis vakalarının % 20'sini oluşturmaktadır (Ball JW, 2008).

2008-2009 yılları arasında İstanbul'da 5-13 yaş arasındaki 484 nokturnal enürezisli çocuklarda yapılan çalışmada enürezis prevalansı Türkiye ortalamasının üzerinde bir değer (%16) elde edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada düşük sosyoekonomik düzeyin, tuvalet eğitimi esnasında annenin çocuğa negatif geri bildiriminin enürezisi etkilediği görülmüş; fakat çocuğun yaşı, cinsiyeti, ebeveynlerin eğitim durumu, tuvalet eğitimine başlama zamanı ile enürezis arasında önemli korelasyon bulunamamıştır (Dolgun G,2012).

2005'te Denizli'de ilkökul çağındaki gün içinde idrar kaçıran 2.184 çocukla yapılan çalışmada, gün içinde idrar kaçırmaya prevalansı %8 bulunmuş; bu oran daha önceki Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda %0.5-%4.3, Avrupa'nın farklı ülkelerinde yapılan çalışmalarda %4.4-%19.2, farklı Asya ülkelerinde ise %2.1-%6.3 bulunmuştur (Bakker E,2002; Sureshkumar P,2000; Bolat D,2014). Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada gün içinde altını ıslatma prevalansı erkek çocuklarda daha fazla görülmüştür ve yaşı artmasıyla bu oran azalmıştır; buna rağmen Japonya'da yapılan bir çalışmada bu oran kız ve erkeklerde farklılık göstermemiştir ve yaş arttıkça görülme sıklığı yine azalmıştır (Kajiwara M,2004)

Son çalışmalarda konstipasyon bulgusu olan çocuklarda idrar inkontinansı görülme sıklığı fazladır (Akil İO,2014). Fakat Sureskumar ve arkadaşları konstipasyon ve idrar inkontinansı arasında hiçbir ilişki gösterememiştir (Sureshkumar P, 2009).

2.2.4. Etiyoloji ve Patogenez

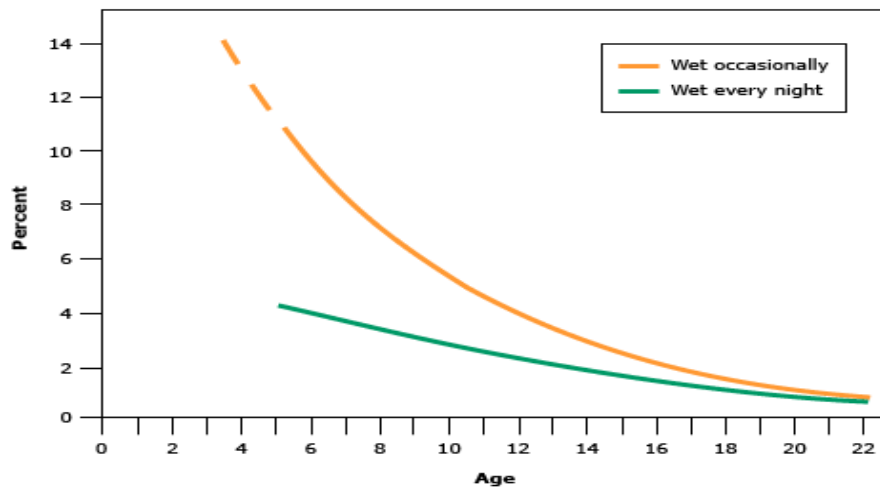
Yapılan çalışmalarda enürezisin kesin sebebini bulmak mümkün olmamıştır. Etiyolojik faktörleri, enürezis sınıflamasına göre değerlendirmek doğru olacaktır. Monosemptomatik nokturnal enürezis bir veya birden fazla durumun bir araya gelmesiyle oluşabilir (Neveus

T,2000). Bunların başında nokturnal poliüri, detrusor kası aşırı aktivitesi, bozulmuş uyku durumları gelir. Diğer faktörler ise olgunlaşmada gecikme, genetik faktörler, antidiüretik hormonun (ADH) salınımı ile ilgili bozukluklar, psikolojik ve davranışsal bozukluklarıdır (Longstaffe S,2010).

2.2.4.1. Olgunlaşmada Gecikme: Bir çok vakada monosemptomatik nokturnal enürezis kendiliğinden düzelmektedir (Tablo 2.2). Normal gelişim basamağındaki duraksama nokturnal enürezis patolojisinde önemli rol oynar. Bazı çalışmalarda enürezisli çocuklarda konuşmada gecikme, kaba motor hareketlerin ve diğer motor becerilerinin gelişiminde gecikme sıklığının arttığını gösterilmiştir (Von Gontard A,2010; Norgaard JP,1999). Kontrol gruba karşılaştırıldığında primer enürezisli çocukların santral sinir sistem maturasyonlarında farklılık tespit edilmiştir ve bu bulgu nörofizyolojik verilerle desteklenmiştir (Akın I,2002; Freitag CM,2006).

Enüretik ataklar karakteristik ürodinamik ve elektroensefalik (EEG) bulgularla eşleştirilmiştir. Enürezisi olan birçok çocukta, mesane kontraksiyonunun başlamasını baskılama kabiliyetini ve mesane doluluğunu tanıyabilen santral sinir sistemi verilerinin artmış tespit edildiği EEG bulgularıyla ilişkili olarak mesane stabilitesinin progresif bir şekilde olgunlaştığı saptanmıştır (Hiroki W, 1989). Bu bulgular mesane kontrolünün gecikmiş maturasyonunun monosemptomatik nokturnal enüreziste rol oynadığı hipotezini destekler.

Tablo -2.2



Uluslararası İdrar Kaçırma Birliği verilerinde elde edilen standart dökümantasyon .

Alıntı: 2009 ICSS Nevés T, Eggert P, Evans J.

2.2.4.2. Genetik: Nokturnal enürezisle ilişkili genetik yatkınlık söz konusudur. Monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere oranla her zaman 2 kat daha fazla enürezis görülme sıklığı vardır (%68 ve % 36 kıyasla). Her iki ebeveyn ya da sadece birinde uzun süre yatak ıslatma durumu olduğunda, ortalama olarak bu ebeveynlerin yarısının ya da 4'te 3'ünün çocuklarında da aynı durum görülmektedir. Diğer taraftan ebeveynlerin hiçbirinde nokturnal enürezis yoksa sadece % 15'inin çocuklarında bu durum görülmektedir. Primer nokturnal enürezisin otozomal dominant formunun % 90'dan fazla penetransı Danimarkalı ailelerde görülmekte ve kromozom 13q13-q14.3 lokalizasyonu ile ilişki tespit edilmiştir (Arnell H,1994). Enürezis için başka bir genetik lokus kromozom 12q13 –q21 ve 22q11 de tespit edilmiştir (Loeys b,2002). Çocukları gibi nokturnal enürezisi tecrübe eden ebeveynler bu durumun genetik ilişkisi ile ilgili fikir sahibi olabilirler ve bu da çocuklarının da bu durumu atlatacağı konusunda ebeveynlere yardımcı olur. Buna rağmen genetik çalışmalardaki veriler tedavi stratejilerinin gelişimine katkı sağlayamamıştır.

2.2.4.3. Küçük Mesane Kapasitesi: Doğumda mesane hacmi yaklaşık 60 ml'dir. Mesane hacmi yaşla doğru orantılı olarak yılda yaklaşık 30 ml kadar artar (Koff AS,1983). 10 yaşına kadar normal mesane kapasitesi çocuğun yaşına yıl olarak 2 eklenerek hesaplanabilir. Gün içinde şikayeti olmayan nokturnal enürezisli çocuklarda dahi mesane kapasitesi nokturnal enürezisi olmayan çocuklara göre daha küçüktür. Azalmış mesane kapasitesinin klinik bulguları sık idrara çıkma, konstispasyon ve sistit ile ilişkili olabilir (Walle JV,2012). Azalmış mesane kapasitesi fonksiyonel ya da anatomik olabilir. Bu ölçümler nokturnal enürezisli çocuklarda, kontrol grubuna kıyasla uyanık ya da genel anestezi altında yapılan ölçümlerin olduğu çalışmalar sayesinde kaydedilir. Kontrol grubuna kıyasla enüretik çocukların uyanırken çıkarttığı idrar miktarları azalmıştır (Yeung CK,2002). Örneğin 4-6 yaş arası 180 ml'ye kıyasla 135 ml, 7-8 yaş arası çocuklarda 240 ml'ye kıyasla 165 ml, 9-11 yaş arasındaki çocuklarda ise 360 ml'ye kıyasla 180 ml şeklinde azalma mevcuttur. Buna rağmen enüretik çocuklarda genel anestezi altında ölçülen ortalama mesane hacmi 4-6 yaş arası 206 ml, 7-8 yaş arası 229 ml, 9-11 yaş arasında ise 283 ml'dir.

Başka bir çalışmada ise gün içindeki mesane kapasitesi enüretik çocuklarla ve kontrol grubuyla aynı tespit edilmiştir (Kawauchi A,2003). Buna rağmen enürezisli çocukların gece esnasındaki maksimum idrar volümleri gün içindeki maksimum mesane kapasitesine göre belirgin azalmıştır. Bu durum nokturnal enürezisli çocuklarda gece işeme kontrolünün olmamasını açıklar.

2.2.4.4. Nokturnal poliüri: Geceki zaman diliminde artmış idrar miktarı nokturnal enüreziste önemli rol oynar (EggertP,2010). Gece artan idrar miktarının mekanizmasından biri yatmadan önce bol sıvı alımıdır. Böylelikle antidiüretik hormona (ADH) yanıt azalır ve ADH salınımı azalır (Pomeranz A,2000; Ritting S,2008). Nokturnal poliürinin klinik bulgularını öğleden sonra ve akşam fazla miktarda sıvı alımı ve nokturnal enürezise rağmen sabah yapılan ilk idrarın fazla miktarda olması içerir.

2.2.4.5. Antidiüretik Hormonun Rolü: Enürezisi olmayan çocuklarda gece esnasında idrar çıkışı azalır; çünkü ADH ve diğer regulatuar hormonların salınımı sirkadyen bir ritme sahiptir ve salınımı gece artar (Yeung CK,2002). ADH sekresyonu ve gece boyunca olan idrar çıkışı arasında ters orantı vardır. ADH sekresyonundaki bazı anormallikler en azından bazı hastalarda nokturnal enürezis patolojisinde rol oynar. Buna rağmen bu anormalliklerin primer ya da sekonder olduğu net değildir.

Enüretik çocuklardaki ADH sekresyonuyla ilgili değişik yaklaşımlar nokturnal enürezisi açıklamada kullanılmaktadır:

- Enüretik çocuklarda yapılan ilk çalışmalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında vazopressin yanıtının az olduğu görülmektedir. Bu da göstermektedir ki bu anomali gece esnasında mesane kapasitesini aşacak yükseklikte idrar akımına sebep olmaktadır ve sonuç enürezistir. Devam eden çalışmalar aynı sonuca varmamıştır.
- Nokturnal enürezisli çocuklarda gece ADH salınımının azaldığı görülmüştür (PomeranzA,2000). Bu şekilde gece idrar çıkışı artmaktadır. ADH sekresyonunun mesane distansiyonunu arttırdığı düşünülecek olursa, küçük mesane kapasitesinin diğer sebeplerden biri olduğu varsayılır.

Bu bulguların hiçbiri gece çocukların neden işemek için uyanmadığını açıklamıyor. Buna rağmen enüretik çocuklar ve enüretik olmayan çocukların idrar osmolalitesi aynıdır ve sabahın erken dönemlerindeki osmolalite yaşla doğru orantılı şekilde artar. Bu durumda ADH sekresyonuna verilen cevabın bir olgunlaşma süreci olduğu görülmektedir (Kawauchi A,1993).

2.2.4.6. Detrusör Aşırı Aktivitesi: Gün içinde inkontinans semptomları olan çocuklara ürodinamik testler yapıldığında değişik oranlarda fonksiyonel detrusör kası bozuklukları

görülmektedir. Buna zıt olarak primer mononokturnal enürezisi (PMNE) olan çocuklarda ürodinamik bozuklukların tam olarak mekanizması netleştirilememiştir. Buna rağmen refraktör monosemptomatik primer nokturnal enürezisin sebeplerinden birinin mesane disfonksiyonu olduğu düşünülmelidir. Birçok çalışma göstermektedir ki PMNE'li çocukların inhibe olmayan mesane aktivitesinin insidansı normal çocukların insidansı ile aynıdır (%3-%5 şeklinde). Fakat monosemptomatik nokturnal enürezisli (MNE) çocukların detrusör inhibisyonunun sirkadyen ritminde bozukluk olduğu düşünülmektedir (Hoeck KV,2007). Uyku esnasında yapılan ürodinamik çalışmalarda görüldü ki enüretik episod esnasında mesane kontraksiyonları oranı enürezisi olmayan çocuklara göre artmıştır. Buna ek olarak ürodinamik çalışmalarda pelvik zemin aktivitesi ve mesane kasılması arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Detrusör kası ile ilişkili olarak pelvik zemin aktivitesi arttığında yatak ıslatma durumu genellikle olmamaktadır ve sonra hasta sıklıkla işeme hissi ile uyanır. Buna zıt olarak pelvik zemin aktivitesi artmadığında detrusör kasılması yatak ıslatma episodunu sonlandırır.

2.2.4.7. Uyku Düzensizliği: Anormal derin uyku durumunun enürezise sebep olduğu durumu tartışmalıdır. Ebeveynler sıklıkla enürezisi olan çocukların fazla derin olduklarını söylerler (Neveus T,1999). Ebeveynler enürezisi olmayan çocukları uyandırmaya çalışmadıkları için bu durum bias olabilir. Bir uyku laboratuvarında 7-12 yaşlarında 33 erkek çocuğuna çalışma yapılmış, bu çocukların 15'i enürezisli ve 18'i aynı yaştaki kontrol grubudur (Wolfish NM,1997). Görülmüştür ki enürezisi olmayan çocukları uyandırmakta daha başarılı olunmuştur. Fazla derin uykunun adölesanlar ve erişkinlerde nokturnal enürezisle ilişkili olduğu söylenebilir.

Başka bir uyku çalışmasında çok ciddi refrakter enürezisi olan çocukların (haftada 5'ten fazla yatak ıslatma) daha hafif uykusu olduğu görülmüş; fakat işemeden önce uyanmadıkları görülmüştür (Yeung CK,2008). Enüretik olguların daha sık kortikal uyarıya sahip oldukları görülmekte; fakat uyanmak için tamamen yeterli olmadığı saptanmıştır. Kortikal uyarılar stabil olmayan mesane kontraksiyonları ile ilişkilidir ve otorler uyarılma merkezinin mesaneden gelen sinyallerle paradoksik olarak baskılandığını düşünmektedir.

2.2.4.8. Psikiyatrik: Nokturnal enüreziste psikolojik faktörlerin yeri olduğu söylene de bu bilgi kanıtlanmamıştır. Enürezisli çocuklarda bu durum çözülüyor ve süregelen bir psikopatoloji olduğunu gösteren sürekli bir semptomu olmuyor (Longstaffe S,2000).

Buna ek olarak sonradan kazanılmış bazı problemler enürezis süreci geçtikten sonra düzelme göstermektedir. Davranış problemleri enürezisin sebebi olmaktan çok sonucudur. Nokturnal enürezis öğrenme güçlüğü, özgüven eksikliği ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nöropsikiyatik problemlerle ilişkili olabilir (Joinson C,2007; Micheal MW,2013). Uyku bozuklukları da bu problemleri artırabilir (Neveus T,2009).

Gün içinde idrar kaçırmının sebeplerine bakılacak olursa bu sebeplerle ilgili daha çok mesane disfonksiyonu üzerinde durulmuştur. Mesane veya eksternal sfinkter invazyonundaki, mesane kompliyansı ya da hacim kapasitesindeki, detrusor kas fonksiyonundaki mesane ve mesane çıkışı yapısındaki değişikliklerle işeme işleminin normal dışına çıkması ile mesane disfonksiyonu gelişir. Bu sebepler nörojenik, anatomik, fonksiyonel olarak sınıflandırılır (Bauer SB,2002).

●Nörojenik sebepler: Mesane fonksiyonunun nörojenik sebepleri mesane veya eksternal sfinkterin invazyonunu bozmaktadır. Nörojenik sebepler konjenital anomali kaynaklı olabilir (örneğin spinal kord anomalileri) ya da santral sinir sistemi travması olabilir (özellikle spinal kord travması). Nörolojik bozukluktan şüphelenilen her çocuğa ayrıntılı nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.

●Anatomik sebepler: Anatomik bozukluğu olan çocuklar idrar kontrolünü hiç sağlayamamışlardır. Çünkü ektopik ureterde olduğu gibi defekt mesane çıkışını bypass eder veya posterior uretral valve de olduğu gibi mesane çıkışının obstrüksiyonu söz konusudur.

●Fonksiyonel sebepler: Bilinmeyen anatomik veya nörolojik sebepler nedeniyle idiyopatik mesane disfonksiyonunu kapsar. Fonksiyonel mesane disfonksiyonu ile ilgili olası sebepler olgunlaşmada gecikme, uzamış infant mesanesi veya anormal tuvalet eğitimi ve tuvalet alışkanlığını içermektedir (Austin PF,2014; Nijman RJ,2004).

2.2.4.9. Aşırı Aktif Mesane: Aşırı aktif mesane ürodinamik çalışmalar esnasında saptanan dolun fazında anormal mesane kontraksiyonu olarak tanımlanır. Nokturnal enürezisten sonra en sık ikinci mesane disfonksiyonudur (Austin PF,2014). Bu bozukluğun en önemli semptomu sıkışıklık hissidir, hastaya bu semptom ile tanı konulabilir. İnkontinans ve sık idrara çıkma aşırı aktif mesanenin genel klinik bulgularıdır. Etkilenmiş çocuklarda Vincents manevrası gibi kaldırma manevrası sıklıkla uygulanmaktadır (Sızıntıyı ya da kaçırmayı engellemek için bacakları karşıya çekerek çömelme).

Aşırı aktif mesanenin görülme sıklığı yaş arttıkça azalmaktadır. Bin otuz dört (1034) İsveç öğrencide yapılan çalışmada bu öğrenciler okula girdikleri süreç ve adolosan dönemi olmak üzere 2 kez değerlendirilmiş (Helsström AL,1990). Bu çalışmada 7 yaşındaki çocuklarda kızların %21'i, erkeklerin %18'i orta ve ciddi idrar sıkışıklığına sahiptir; kızların ve erkeklerin %4-6'sının gün içi idrar kaçırma şikayeti vardır. Aynı çocuklarda 17 yaşında kızların %6'sı, erkeklerin %1'inde sıkışma hissi, gün içi idrar kaçırması veya enürezis rapor edilmiştir.

Benzer bulgular 19.240 Koreli okul çocuğunda yapılan kesitsel bir çalışmada saptanmıştır (Chung JM,2009). Aşırı aktif mesanenin tüm insidansı sıkışma hissi olsun ya da olmasın %17 olarak belirlenmiştir. Bu oran yaş arttıkça azalmakta en yüksek 5 yaşında görülmekte yaklaşık %23 gibi, en düşük ise 13 yaşında görülmekte yaklaşık %12 gibi. Aşırı aktif mesane ile ilgili semptomları olan çocuklarda olmayanlara göre nokturnal enürezis, konstipasyon, fekal inkontinans, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, gecikmiş mesane kontrolü, kötü tuvalet alışkanlığı görülme oranı artmış saptanmıştır.

2.2.4.10. Gecikmiş İşeme ve Aktivitesi Azalmış Mesane: Özellikle belli zamanlarda okul dönemi gibi, işemeyi geciktirmeyi alışkanlık edinmiş çocuklarda görülür. Bu çocuklarda genellikle psikolojik komorbiditeler görülmektedir (Austin PF,2014).

Miksiyonu geciktiren çocuklar genellikle engelleme amaçlı kaldırma manevralarını kullanmaktadır. Bu çocuklar genellikle uzun aralar ile az işeme sıklığına sahiptir, böylelikle zamanla mesane kapasiteleri artmıştır. Mesanenin fazla distansiyonu nedeniyle detrusör kas gerilir ve zayıf ya da çok az bir uyarıya verilen karşılık azalır bu durum aktivitesi azalmış mesane olarak tarif edilir; diğer adı tembel mesane sendromudur ya da miyojenik yetmezliktir. Aktivitesi azalmış mesaneye sahip çocuklar valsalva manevrasını kullanırlar böylelikle karın içi basıncı artırır ve mesanenin boşalmasına yardımcı olurlar. Buna rağmen bu çocuklarda miksiyon sonrası kalan idrar hacmi fazladır. Ürodinamik çalışmalarda geniş mesane hacmi saptansa da mesane kompliyansı ve idrar akım paterni bozulmuştur. Bu çocuklarda miksiyon sonrası kalan idrar miktarı fazla olduğu için idrar yolu enfeksiyonu riski artmıştır. Aktivitesi azalmış mesane disfonksiyonel işeme bulgusu olan çocukların %7'sinde görülmekte ve kız çocuklarda görülme sıklığı daha fazladır (yaklaşık 5 kat fazla) (Feldman AS,2006).

2.2.4.11. Disfonksiyonel İşeme: Disfonksiyonel işeme, aynı zamanda terim olarak mesane fonksiyon bozukluklarını tanımlamak amacıyla da kullanılmaktadır. Aynı zamanda

ICSS işeme disfonksiyonunu üretral sfinkterin veya pelvik zemin kaslarının işeme esnasında gevşeyememesi olarak tanımlar (Norgaard JP,1999; Wille S,1999).

Bilinen nörolojik hastalığı olan çocuklarda detrusor üretral sfinkter dissinerjisi disfonksiyonel işeme olarak tanımlanır. Örneğin spinal kord malformasyonlarına (meningomyelosele gibi) bağlı gelişen idrar inkontinansı buna örnektir. Bilinen nörolojik lezyon olmaksızın gelişen disfonksiyonel işeme nonnörojenik disfonksiyonel işeme olarak adlandırılır. Bu çocuklarda ürodinamik çalışmalarda sfinkter ve veya pelvik zemin kaslarının işeme esnasındaki anormal kasılması gösterilmiştir. Kesintili süreçler oluşturarak idrar akım paterni bozulmuş ve işeme süresi uzamaktadır.

Non –nörojenik disfonksiyonel işeme Hinman Allen sendromu olarak da bilinmektedir ve bu sendrom mesane disfonksiyonunun en kötü formudur (Pomeranz A,2000). İşeme esnasında sfinkter kontraksiyonu ve detrusör kasın aşırı aktivitesi yüksek işeme basıncına, mesane dekompansementasyonuna sonuç olarak enfeksiyon ve renal hasara yatkınlığa yol açar (Ritting S,2008). Bazı vakalarda radyolojik tetkikler sonucunda hidronefroz tespit edildiği görülmüştür. Non-nörojenik mesane disfonksiyonu ile takip edilen hastalarda bağırsak disfonksiyonu eşlik etmektedir. Birçok vakada kabızlık görülmekle beraber ağır vakalarda enkopresis görülmüştür. Bu çocuklarda üriner yol enfeksiyon ve vezikoüretral reflü (VUR) riski de artmıştır. VUR'ye işeme esnasında kapalı sfinktere karşı artmış intravezikal basıncın yol açtığı düşünülmektedir. Birçok ağır vakada görüntüleme çalışmalarında ağır VUR nedeniyle hidronefroz, mesane duvar hipertrofisi nedeniyle trabeküle olmuş mesane saptanmıştır. Mesanenin tam boşalamama durumu siktir, bu durum çocukta enfeksiyona yatkınlığı artırır ağır vakalarda renal hasar sonucu olarak renal skar geliştirdiği rapor edilmiştir.

2.2.4.12. Diğer Durumlar: Gün içinde işeme ile sonuçlanan diğer durumlar arasında pirmer mesane boynu disfonksiyonu, vajinal işeme ve giggle inkontinansı içermektedir.

Giggle incontinence: Nadir görülen bir durumdur, gülme işlevi esnasında idrar sızıntısı anlamına gelmektedir (Nergaard JP,1993). Bu çocuklar normal mesane fonksiyonuna sahiptirler ve genellikle kız çocuklarında görülmekte ve işeme miktarı oldukça fazladır. Her ne kadar etiyojisi belirgin değilse de santral sinir sistemi ile ilişkili bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer mekanizma katapleksininki ile aynıdır, duygusal bir olayın kas hipotonisine yol açtığı bilinmektedir (Dossche L,2016).

Tedavisi ile ilgili fazla çalışma yoktur. Bazı araştırmacılar detrusör insitabilitesi ile ilişkili olan inkontinans fikrine dayanarak antikolinerjik tedaviyi önermektedir (Yeung CK,2002). Küçük vaka serisinde, hastaya eksternal sfinkteri kasmaının öğretildiği bir biofeedback yapılmış ve medikal tedaviye ya da ilaç tedavisini reddeden hastalara kıyasla dokuz hastada etkili olduğu görölmüştür (Kawauchi A,1996).

Vajinal İşeme: Vajinal işeme ya da idrarın vajinadan sızıntısı, tuvalet eğitimi olan kız çocuklarında işmeden sonra ayağa kalkıldığında görölür ve kızlarda gün içinde olan kaçırmının yaygın sebeplerindendir (Kawauchi a,1996). İşeme esnasında idrar geçici olarak vajinaya geçmektedir. Genellikle bacakları birbirine çok yakın durumdayken işeyen kızlarda görölmektedir. Sistoüretrografi ile idrarın işeme esnasında vajinal boşluğa geçtiği görölmektedir. Bu durumu olan kızlarda labialar üzerinde rahatsızlık hissi ve dizüri şikayeti görölmektedir. Tedavi daha çok çocuğun işeme alışkanlığına dayanmaktadır (Özellikle pozisyon önerilerinde bulunulur).

2.2.5 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanıda iyi öykü almak önemlidir (Tablo2.3). Öykü alırken özellikle sorgulanması gerekenler: İşeme, dışkılama ve sıvı tüketme alışkanlıkları, uyku özellikleri, psikolojik durum ve aile öyküsüdür (Ertan P,2011). Öykü ayrıntılanacak olursa ıslatmanın gündüz ve veya gece oluşu, başlama yaşı, ıslatma sıklığı, kuru kalınan dönem, gece boyunca kaç kez olduğu, alt üriner yol semptomlarının eşlik edip etmediği (sık idrara çıkma, sıkışma, duraksama, zorlama, zayıf akım, aralıklı işeme, tutma manevraları, işeme sonrası damlatma), gündüz ve akşam alınan sıvı miktarı ve içerikleri, tuvalet eğitimine başlama yaşı, geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonları, besin alerjisi, bağırsak alışkanlıkları, uyku düzeni, ders başarısı, aile içi sorunlar, aldıkları medikal tedavi ve travma öyküsü sorgulanmalıdır (Neveus T,2009).

Olgular için standardizasyon sağlamak için Uluslararası Çocuk İnkontinans Derneği ve Türkiye Enürezis Tedavi Klavuzu işeme günlüğu doldurulması gerektiğini vurgulamaktadır. En az 1 hafta süre ile sıvı alışkanlıkları, işeme sıklığı, işeme hacimleri, eşlik eden mesane semptomları ayrıca dışkılama alışkanlıkları not edilmelidir. Böylelikle daha objektif veriler elde edilmekte monosemptomatik ve nonmonosemptomatik enürezis ayrımı; yani ileri tetkik gerektirecek olguların ayrımı yapılabilmektedir.

Hastaların vital bulguları alınmalı ve tam fizik muayene yapılmalıdır. Öncelikle altta yatan organik patolojileri dışlamak için büyüme ve gelişme değerlendirilmelidir. Anormal genital

yapı eşlik eden patolojiler açısından önemlidir, örneğin kız çocuklarda labial yapışıklık, vulvit, vajinit; erkek çocuklarda meatal stenoz, epispadias, hipospadias genital muayene ile göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca öyküde kız çocuklarda damla damla ıslatma şikayeti olan olgularda ektopik üreter akla gelmelidir. Yine fizik bakıda cinsel istismar açısından dikkatli olunmalıdır. Sırt bölgesinde occult spina bifidaya ait deride renk değişiklikleri, kıllanma artışına, gluteal bölgedeki asimetriye dikkat edilmelidir. Nörolojik muayene ile anal sfinkter tonusa, perianal reflekse bakılarak sakral refleks arki değerlendirilir. Bunun yanında diğer nörolojik muayene tam yapılmalıdır. Bağırsak alışkanlıkları sorgulanmakta, özellikle konstipasyonda fekalom varlığı düşünülmelidir. İşeme sonrası mesane palpasyonuna dikkat edilmelidir (Neveus T,2010; Horowitz M,2007).

Yapılması gereken ilk laboratuvar tetkiki tam idrar tahlilidir. Hatta monosemptomatik nokturnal enürezisli olgularda yapılması gereken tek laboratuvar tetkikidir (Ertan P,2011;Liu X,2000). Bu şekilde diyabet mellitus, diabet insipitus, idrar yolu enfeksiyonu ve kronik böbrek yetmezliği ayrımı yapılabilir. İdrar dansitesi 1005'in altında olan hastalarda diyabet insipitustan, glukozürisi olan hastada ise diyabet mellitustan şüphelenmelidir. Ayrıca gündüz idrar kaçırması olan hastalarda idrar kültürü ve idrar sedimenti de bakılmalıdır. Bazı olgularda idrar kalsiyum/kreatinin, idrar ürik asit/kreatinin, serum üre, kreatinin, serum elektrolit düzeylerine de bakılmalıdır (Canpolat ve ark,2007).

MNE tanısı alan çocuklarda ileri tetkik ve incelemeye gerek yoktur; fakat gündüz idrar kaçırması olan çocuklarda gerektiğinde radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Üriner sistem ultrasonografisi mesane ve böbrekler ilgili yapısal bilgi vermesi ve invazif bir işlem olmaması nedeniyle ilk tercih edilecek yöntemdir. Ultrasonografik olarak mesane kapasitesi, boş mesane duvar kalınlığı, işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı ölçülmelidir. İkinci tercih edilecek yöntemler ürodinamik, sintigrafik işlemler, sistogram ve lumbosakral manyetik rezonanstır. Ultrasonografi görüntüsünde anormal bulgular varlığında ve hastada öyküde geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu (özellikle ateş yüksekliğinin eşlik ettiği) varsa işeme sistogramı çekilmelidir. Nörolojik değerlendirmesi şüpheli olan olgularda lumbosakral manyetik rezonans (MR) görüntülmesi yapılmalıdır. İşemenin dolun-depolama-boşaltma sürecini incelemeyi sağlayan yöntem ürodinamik çalışmalardır; fakat invazif ve pahalı bir işlem olduğu için seçilmiş vakalarda çalışılmalıdır (Cole EE,2005;Canpolat N,2011). Tablo 2.4'te enürezisli çocuğa tanısall yaklaşım özetlenmiştir.

Table 2.3 Enürezisli Çocuklarda Öyküde Sorulacak Anahtar Sorular

<i>Soru</i>	<i>Önemi ve Klinik Cevap</i>
Genel Öykü	
Çocuk Kaç Yaşında ?	Daha küçük çocuklarda tedavisiz kendiliğinden gerileme beklenirken , 5-7 yaş arasındaki çocuklarda çocuk yeteri kadar motiveyse farmakolojik tedavi olmadan gözlenebilir.
Çocuk alta kaçırmadan sıkılmış mı?	Eğer değilse çocuk 7 yaşına gelene kadar tedavi için beklenmelidir.
6 ay kuru kalınan dönem oldu mu ?	Sekonder enürezis olduğunu gösterir,psikososyal ve diğer komorbiteler incelenmelidir.
Daha önce hiç tedavi denendi mi?	Yatak alarmı başarısız olmuşsa ikinci seçenek denenmeli ve desmopressin tedavisine geçilmelidir Eğer enürezis alarm tedavisine ve desmopressine direçnli ise ileri inceleme gerekir. Eğer yapılmadıysa mesane günlüğü oluşturun.
Enurezis Karakteri	
Enürezis sıklığı nedir ?(haftada bir yada her gece)	Sıklığı fazla ise daha kötü bir gidiş ile seyredir.
Gece ne zaman alta kaçırmaya olur?	Uykunun ilk dönmlerinde fazla miktarda idrar kaçırmaya primer monoseptomatik enürezisi akla getirir.
Are nighttime absorbent underpants being soaked?	Suggests nocturnal polyuria; the child may be a good candidate for desmopressin therapy
Enürezise ramen sabah fazla idrar çıkışı var mı?	Nokturnal poliüriye işaret eder ve desmopressin tedavisinden fayda görebilir.
Özellikle öğleden sonra ve akşamları çocuğun sıvı alım alışkanlığı nasıldır?	Davranışsal yöntemler faydalı olabilir ,ayrıca polidipsi varlığında DM dışlanmalı ve psikojenik polidipside desmopressin kontraendikedir.
Komorbiteler ve Komplike Durumlar	
Çocuğun gün içinde semptomu var mı ?(yetersiz işeme hissi , inkontinans, sık işeme sıkışma hissi,4 ten az ve 7 den fazla işeme)	Nonmonoseptomatik enürezis ,aşırı aktif mesane ,disfonksiyonel işeme,nörojenik mesane veya anatomik malformasyonlar akla gelmeli. Çocuklar ve ebeveynler tam mesane günlüğüne sahip . Gün içindeki semptomlar değerlendirilmeli ,tedavi edilmeli ve ciddi vakalarda ileri tetkik yapılmalı.
Dizüri eşlik ediyor mu?	İdrar yolu enfeksiyonu düşünölmeli ,idrar kültürü bakılmalı.
İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü var mı?	Alt üriner yol malformasyonu ,disfonksiyonu, nörojenik mesane düşünölmeli .
Konstipasyon ve fekal inkontinans eşlik ediyor mu?	Fonksiyonel mesane kapasitesi azalmış olabilir,öncelikle konstipasyon tedavi edilmeli.
Davranış problemleri eşlik ediyor mu?	Tedaviye dirençli olabilir, psikolojik değerlendirme yapılmalı.
Poliüri ,polidipsi ,kilo kaybı eşlik ediyor mu?	DM veya böbrek hastalığı akla gelmeli.
Çocuk horluyor mu ya da gün içinde somnolans var mı?	Obstruktif uyku apnesi akla gelir ve polisomnografi yapılmalı.
Çocukta motor gelişim geriliği var mı?	Yatak alarm tedavisi ya da desmopressin için kontraendikasyon değildir ;fakat nöroloji uzmanına yönlendirmek gerekli
Psikososyal faktörler eşlik ediyor mu?	Olası stres yaratacak faktörleri uzzaklaştırmaya çalışılmalı . Aile dinamiğini ,ailenin tedavideki destekleyici rolunu değerlendirir.Assess family dynamic and whether family is supportive in treatment Ailede cezalandırma ve negatif geri dönüşüm etkileri varsa yatak alarm tedavisinden vazgeçmek gerekir .

Alıntı : Draw CBard ,2014

Tablo 2.4 Enürezisli Çocukta Tanısal Yaklaşım

5 yaş üstü çocukta

<p>1)Öyküde sadece gece altına ıslatma var</p> <p>2)FM ve İdrar analizi normal</p> <p>3)Altta yatan davranışsal ve medikal bozukluk yok :</p> <ul style="list-style-type: none">• MNE düşünölmeli ,ileri tetkiğe gerek yok	<p>1)Öyküde gece ve gündüz ıslatma var</p> <p>2)FM ve idrar analizi normal değil</p> <p>3)Altta yatan davranışsal ya da medikal bozukluk var :</p> <ul style="list-style-type: none">• Konstipasyon• Üriner yol enfeksiyonu• Psikiyatrik bozukluk• Disfonksiyonel işeme• Nörolojik bozukluk• Diyabet mellitus ve kronik böbrek hastalığı• Obstruktif uyku apnesi	<p>1)Öyküde gece ve gündüz idrar kaçırma var</p> <p>2)FM ve idrar analizi normal</p> <p>3)Altta yatan davranışsal ve medikal bozukluk yok :</p> <ul style="list-style-type: none">• Nonmonosemptomatik enürezis düşün ,ileri tetkik gerekli .
--	--	---

Alıntı: (David C Baird,2014)

2.2.6 Tedavi Yaklaşımları

Tedavi öncesinde enürezisi monosemptomatik enürezis (MNE) ve nonmonosemptomatik enürezis (NMNE) olarak sınıfladığımızda NMNE'in genellikle allta yatan bir patoloji olduğu ve tedavinin öncelikle eşlik eden duruma yönelik olması gerektiği bilinmektedir. Enürezis, sosyal durumu da etkilemesi nedeniyle tedavi edilmesi gereken bir durumdur (Wright A,2008; Türkiye Enürezis Klavuzui2010). MNE tedavisi davranışsal ve farmakolojik olmak üzere iki ana başlık altında toplanır, son yıllarda yeni tedavi yöntemlerinden bahsedilmektedir. Tedavinin belirlenmesinde çocuğun yaşı, ailenin yapısı, enürezisin şiddeti, çocuğun ve ailenin uyumu ve yaşadığı ortam büyük öneme sahiptir (Alparslan N, 2012).

2.2.6.1 Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri

2.2.6.1.1 Üroterapi

İlk basamak tedavi yöntemidir. Basit davranışsal yöntemler içermektedir: Çocuğu gece uyandırıp işemesi için tuvalete götürmek, gün içinde çocuğu motive etmek ve mesane kapasitesini artırıcı egzersizler yapmak. Çocuklarda herhangi bir cerrahi ya da medikal tedaviye dayanmadan hastalık durumunu düzeltebilmek (Austin PF,2014) her türlü tedavinin bel kemiğidir (Deshpande AV,2012). Standart üroterapi; enürezis ve tedavisi hakkında aileleri eğitmek, işeme şekli ve sıklığı hakkında önerilerde bulunmak, sıvı alımını azaltmak ve konstipasyon varlığında bu durumu tedavi etmek esasına dayanır. Konstipasyonu erken tespit etmek ve tedavi etmek enürezis seyrini olumlu etkiler aynı zamanda tedavi edilmemiş konstipasyon tedaviye dirençli enürezis ile karşımıza çıkar (Cakiroğlu b,2016).

2.2.6.1.2 Sıvı alımının azaltılması

Her ne kadar enürezisli hastalara sıvı alımını azaltmaları gerektiği tavsiye edilse de etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Aynı zamanda kahve gibi diüretik etkisi olan sıvılardan uzak durulması gerektiği önerilmekte, bu durumun etkisi de henüz kanıtlanmamıştır (C.Patrick,2005).

2.2.6.1.3 Yatak alarm tedavisi

Bu tedavi modeli koşullara bağlı bir yöntemdir. Özellikle zor uyanan çocuklarda kullanımı etkilidir (Glanezer CM,2005). Alarm tedavisi aynı zamanda geceki zaman diliminde mesane kapasitesini artırmak amacıyla tasarlanmış bir eğitim programıdır (L.Rappaport,1997). Alarm tedavisi MNE'li çocukların tedavisinde etkilidir ve eğer çocuk 8 yaşın altında ise, aile çocuğa destek veriyorsa ve çocukta nokturnal poliüri yoksa ilk tercih edilen yöntem olmalıdır (Houts AC,1994). Alarm tedavisi çocuğa uyku esnasında idrarını tutabilmeyi ve idrar yapabilmek için uyanması gerektiğini öğretmektedir. Ayrıca primer MNE'li vakalarda ilk tercih edilen yöntemdir (Glanezer CM,2005). Birçok alarm şekli vardır. Yatak pedleri, yatak zilleri ve yatak titreştiricileri gibi bunların hepsi yatak ıslatıldığında aynı etkiyi gösterir. Yatak pedleri çocuğun yatağına yerleştirilir ve idrar ile temas ettiğinde artan seviyede uyarı (ses, titreşim gibi) verir. Bunların etkileri en az 6-8

haftalık bir kullanım sürecinden sonra değerlendirilir ve alarm tedavisi kullanımını bırakmak için en az 14 gece kuru kalmak gerekir. Her ne kadar ailelerin %10-30 kadarı kendi istekleri ile vazgeçseler de tedavi başarısı %65-%75 arasında değişiklik göstermektedir (Butler RJ,2007). Desmopressin ve diğer davranışsal yöntemler ile kıyaslandığında alarm tedavisi yatak ıslatma epizodlarını azaltmada diğerlerine göre daha etkilidir. Her ne kadar Desmopressin tedavi başarısı daha yüksek gibi gözükse de tedaviyi bıraktıktan sonra tekrarlama riski fazladır. Tuvalet eğitimi başlamayan çocukta ve gelişimsel geriliği olan çocukta alarm tedavisini başlamak doğru olmayacaktır (Glanezer CM,2007). Klinik verilerin yokluğuna rağmen öyle gözükmektedir ki idrar tutma egzersizleri, uyandırma, başla-bitir egzersizleri gibi diğer yöntemlerle kıyaslandığında alarm tedavisinin başarı oranı daha yüksektir (Desphande AV,2002).

2.2.6.1.4 Mesane Retansiyon Eğitimi

Vakaların mesane kapasitelerinin normalden az olması ilkesine dayanarak; çocuğun mesane tonusunu ve kapasitesini artırmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu eğitim çocuğun iradesine bağlı işeme arasındaki süreyi uzatarak mesanenin gerilip bunun sonucunda gevşemesi ve işlev gören hacminin artmasıyla ilişkilidir (Alparıslan N,2012). Gün içinde çocuğun fazla sıvı tüketmesi ve idrarını tutması istenir. İdrara çıkma saatleri belirlenir, sıkışma hissi kontrol altında tutulmaya çalışılır; fakat dayanamazsa tuvalete gitmesine izin verilir. Kegel egzersizleri, mesane kası geliştirme egzersizleri idrara gitme hissini istemli durduran egzersizlerdir ve yardımcı yöntem olarak kullanılır. Eğitim sürecinin 6 ay düzenli uygulanması ile %66 oranında düzelme sağlanmıştır; fakat bu yöntemin etkileri konusunda çok az kanıtlanmış bilgi olması ve çocuklar için oldukça zor bir yöntem olması nedeniyle bu yöntem tercih edilmemektedir.

2.2.6.1.5 Biofeedback

Çocuğa doğru işemeyi yeniden öğretmeyi amaçlayan duyuşal, taklit görsel uyarınları içeren bir yöntemdir. Çocuğu rahatlatan ve çocuğun öğrenmesini kolaylaştıran bir metottur. Bu yöntemin sonuçları başarılı ve kalıcıdır. Çocuğa, işemenin normal bir işlev olduğu hakkında anında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Özellikle en fonksiyonel olan pelvik kaslarının nasıl gevşeteceğinin anlatılması yöntemi tercih edilmektedir. Fakat

yöntemin sınırlayıcısı çocuğun yeterli bilişsel fonksiyona sahip olması gerekliliğidir (Canbulat N,2009).

2.2.6.1.6 Psikoterapi

Çocuğun kendine güvenmesini amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Özellikle psikososyal faktörlerin neden olduğu enüreziste çocuğun kendine saygı duymasını, özgüvenini kazanmasına yardımcı olan bu yöntem, diğer tedavilerle birlikte yürütülür. Çocuk ile iyi bir iletişim kurmak, çocuğa destekleyici olmak, çocuğun güvenini kazanmak ve ona umut vermek çok önemlidir. Çocuğun bu tedaviye pozitif katılımcı olduğunu hissettirmek gerekir (Caldwell PHY,2013).

2.2.6.2 Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

2.2.6.2.1 Desmopressin

Desmopressin, bir arjinin analogudur ve MNE tedavisinde sık kullanılan bir ajandır. MNE'li çocukların büyük çoğunluğunda, vazopressinin sirkadyen ritminin bozulması nedeniyle nokturnal poliüri görülmektedir (RittigS,2008). Desmopressin MNE'li çocuklarda alarm tedavisinden sonra ikinci seçenektir (Desphande AV,2012). Tauris ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MNE'li çocuklarda gece idrar çıkışı ile mesane kapasitesi arasındaki dengenin önemi vurgulanmaktadır. Bu çalışmada desmopressin tedavisi alan çocuklarla tedavi almayan çocuklar kıyaslanmış ve tedavi alan çocukların kuru geçirdikleri gecede idrar üretiminin, altlarını ıslattıkları gecede tedavi almayan çocuklara göre daha az olduğu saptanmıştır (Tauris LH,2012).

Ani ve uygunsuz şekilde desmopressin tedavisinin kesilmesi enürezisin tekrarlama riskini artırmaktadır (Hjalmas K,2004). Planlı bir şekilde tedavinin kesilmesi durumlarında tekrarlama oranı daha düşüktür (Gokce MI,2014). Her ne kadar bazı çalışmalarda tedavinin başarı oranı %50-90 gibi yüksek saptansa da tedaviye cevap oranı %60-70 şeklindedir (Kahan E,1998). Bradbury ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada oksibutin tedavisinin desmopressine eklendiğinde sadece tedavinin başarı oranını artırmadığını, aynı zamanda enürezisin tekrarlama oranını azalttığını rapor etmişlerdir (Robson WLM,2007). Desmopressinin tablet ve nazal sprey formatları vardır ve ilk doz alındıktan sonra etkisi 12 saatte sonlanır. Önemli yan etkileri içinde baş ağrısı, nazal konjesyon, burun kanaması, kramp şeklinde karın ağrısı, su entoksikasyonu, alerjik reaksiyonlar, hiponatremi, anoreksia, bulantı, ağızda kötü tat hissi ve görme problemleri vardır.

2.2.6.2.2 İmipiramin ve Diğer Trisiklik Antidepresan İlaçlar

Trisiklik ilaçlar sinaptik alfa reseptörlerinden serotonin ve nöradrenalin geri alımını inhibe ederek, santral sinir sistemine etki etmektedir. Beynin uyku merkezi üzerine etki göstermekle beraber bu ilaçların antikolinerjik, antispazmodik ve lokal anestezi etkileri de vardır (Glanezer CM,2003).

Tedavide en sık kullanılan trisiklik antidepresan imipiraminidir. İmipiramin %50 oranında etkilidir ve relaps oranı yüksektir. Klinik cevabı serum seviyeleri ile doğru orantılıdır buna rağmen serum seviyesinin ölçülmesinin herhangi bir klinik önemi olmadığı rapor edilmiştir (Arda E,2016). İmipiramin, yüksek dozlarda kardiyotoksiktir ve kardiyotoksisiteye bağlı ölümlerin olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle imipiramin enürezis tedavisinde ilk tercih olmamalıdır (Glanezer CM,2003). Dozu 6 yaş altındaki çocuklarda 25 mg, 11 yaşın üzerindeki çocuklarda ise 50-75 mg olabilir. Uyumadan 1 saat önce ağızdan alınır.

2.2.6.2.3 Oksibutin ve Diğer Antikolinerjik İlaçlar

Antikolinerjik tedavi istemsiz detrusör kas kasılmalarını engellemeyi amaçlar. Antikolinerjik ilaçlar altına kaçırma isteğini önemli ölçüde azaltır; hatta tamamen iyileştirebilir ve tamamen iyileşme elde edildikten 6 ay sonra tedavi kesilebilir. Oksibutin, küçük mesane kapasitesi olan ve aşırı aktif mesaneye sahip çocuklarda en sık kullanılan antikolinerjik ajandır (Desphande AV,2012). Literatürde oksibutin etkinliği %47-71 arasında rapor edilmekte ve hatta desmopressin ile beraber kullanımında bu oran daha da artmaktadır. Son yapılan bir çalışmada oksibutin, desmopressin, imipiramin ilaçlarının tedaviye cevap ve enürezisin bu tedaviler sonrası tekrarlama oranları rapor edilmiştir. Sırasıyla tedaviye cevap %71, %63.3, %61.3 şeklinde; relaps oranı ise sırasıyla %31.8, %57.9, %63.2 şeklindedir (Seyfashemi M,2015). Oksibutin yan etkileri arasında ağız kuruluğu, baş ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi, bulanık görme yer alır. Çocukların oksibutinini tolere etme oranları düşüktür; bu nedenle yerine daha az yan etkisi olan ve Oksibutinle kıyaslandığında mesaneye daha spesifik olan Tolretodin kullanılabilir (Bolduc S,2003).

2.2.6.2.4 Enürezis Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar

Her ne kadar birçok ilaç ve onların kombinasyonları nokturnal enürezis tedavisinde kullanılsa da sadece birkaç ilacın etkili olduğu gösterilmiştir.

Plasebo ile kıyaslandıklarında daha iyi etkileri olduğu gösterilmesine rağmen; indometazin, diklofenak, diazepam ve atomeksitin yan etkilerinden ve yeterli sayıda, kalitede çalışma olmadığından dolayı çok nadir kullanılmaktadırlar (Arda E,2016).

2.2.6.2.5 Kombine Tedavi

Bu tedavi şekli tek ilaca direnç gösteren vakalarda uygulanmalıdır. Bu yaklaşımın daha etkili olduğu görülmüş ve gece altına kaçırması sık olan davranış problemleri olan çocuklarda daha yüksek oranda başarı saptanmıştır (Van Kampen M,2004).

Sadece birkaç ilacın kombinasyonu sistematik olarak çalışılmıştır. Örneğin bir çalışmada desmopressin ve alarm tedavisi beraber kullanılmış ve desmopressinin çocukları alarm tedavisi için daha kolay motive ettiği görülmüştür (Anja Leebeek,2001). Desmopressine yanıt vermeyen hastaların neredeyse yarısı tedaviye tolretodin (gece yatmadan önce 4mg şeklinde) eklendiğinde fayda görmekteyler. Sınırlı sayıda çalışma, psödoefedrin tedavisine ibuprofen ya da imipiramin eklendiğinde faydalı olduğunu rapor etmiştir (ZadehM,2011). Pelvik taban egzersizleri diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanıldığında tedavi yanıtını değiştirmemiştir (Drew C,2014).

2.2.6.3 Transkutan Parasakral Elektriksel Sinir Uyarısı (TCPSE)

Elektroterapi son zamanlarda özellikle aşırı aktif mesane bulgusu olan çocuklarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak rapor edilmektedir. TCPSE'nin semptomları %63 ve daha fazla oranda azalttığı gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada elektroterapi altındaki Primer Mononokturnal Enürezisli çocukların tedaviye tam cevap verme oranı %43, parsiyel cevap verme oranı ise %21 olarak rapor edilmiştir (Lordelo P,2010). Başka bir çalışmada ise biofeedback ya da başlangıç medikal tedavilerine direnç gösteren olgularda elektroterapinin, tedavinin 3 ay sonrasında bakılan yanıt oranı %70.4 saptanmıştır ve bu grup hastalarda elektroterapinin yüz güldürücü olduğu vurgulanmıştır (H.Tuğtepe,2015).

2.2.6.4 Fonksiyonel Manyetik Rezonans (FMS)

Son yıllarda fonksiyonel manyetik uyarı aşırı aktif mesane tedavisinde daha çok kullanılan elektrik uyarı tedavisine alternatif bir yöntem olarak geliştirilmiştir (But I,2003). FMS

girişimsel olmayan bir yöntem olması ve az oranda yan etkiye sahip olması nedeniyle çocuklarda alternatif bir yöntem olarak rapor edilmektedir (Yamanış T,2000).

Bu tedavi hakkında başlangıç yorumlar gece idrar kaçırmaları olan kız çocuklarında yüz güldürücü etkiler doğurmasıdır (But I,2006). Başka bir çalışmanın başlangıç verilerinde, enüretik çocuklarda kortikal uyarılma ve mesane disfonksiyonu arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgular beyin sapı disfonksiyonu ile mesane disfonksiyonu arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu bulguların yerine değişen mesane fonksiyonu ve buna uyan beyin sapı cevabı arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için hayvan modelleri geliştirilmiştir. Mesane dolumu sırasında, ventrolateral periakvaduktal alan mesane disfonksiyonuna cevaben deaktive olur ve bu işlemin disfonksiyonunun geri dönüşümlü olmasında önemli olduğu düşünülmüştür (Arda E,2016).

Başka bir çalışmada MNE’li çocuklarda tedavi direncinin en önemli patofizyolojik nedeninin düşük mesane kapasitesi olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada manyetik pelvik taban stimülasyonunun tedaviye dirençli olgularda akut inhibitör etkisinden dolayı fonksiyonel mesane kapasitesini artırabildiği rapor edilmiştir. Buna rağmen tedaviye dirençli MNE’li çocuklarda uzun sürecek olan takip ve çalışmaların, bu cevabın kalıcı olup olmayacağını tanımlamaya ihtiyaçları vardır (Kang SH,2007).

Diğer Yöntemler

Tamamlayıcı ve alternatif tıbbın dünyanın belirli bölgelerinde yaygın olarak kullandığı diğer yöntemler hipnoterapi ve akupunktur gibi tedavi yöntemleridir. Buna rağmen bu yöntemleri destekleyen yeteri kadar veri yoktur. Bu yöntemlerin güvenilirliğini, etkisini kanıtlayan alt yapısı olan iyi çalışmalar yoktur (Alparslan N,2012).

2.2.7 Prognoz

Enürezis, çocukların ve ergenlerin iyi olma halini bozan bir durumdur ve gelecekteki psikopatolojileri belirleyebilir. Buna dayanarak en etkili tedavi yöntemleri kullanılmalıdır (Liu ve arkadaşları 2000). Başarılı bir tedavi kendine güvenin, benlik kavramının, amaçların ve davranışların iyi yönde gelişmesine katkı sağlar (Longstaffe ve arkadaşları 2000).

Dr Akashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uzun süren tedaviler sonrası enürezisli çocukların yaklaşık %51.8’i tedaviyi bıraktıktan 3 ay sonra iyileşmektedir, % 26.8’inde

tedavi altındayken tedavi başlangıcına göre üçte biri oranında altına ıslatma sıklığında azalma vardır, % 16.5'inde tedavi altındayken tedavinin başlangıcına göre üçte ikisi oranında altına ıslatmada azalma vardır, %6.4'ü ise tedaviye dirençli olgulardır. Tedaviye daha dirençli vakalar sık yatak ıslatma durumu olan çocuklar ve diurnal inkontinansı olan çocuklardır (Kaneko 2012,Akashı S,2007).

Enürezisin tamamen iyileşmeden, tedaviye dirençli duruma kadar çok farklı aralıklarda sonuçları vardır. Makati ve arkadaşlarına göre enüretik çocukların yaklaşık %1'i erişkin hayattada enüretik kalabilmektedir. Aynı zamanda her yıl, enüretik çocukların yaklaşık %15'i tedavi almadan düzelmektedir. Altta yatan sebebi bulmak seçilecek tedavi yöntemi ve prognoz açısından bilgi verecektir.

Son çalışmalar enürezisin erişkin hayatta hala varlığını sürdürülebilişliğine yoğunlaşmaktadır. Hirasing ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18-64 yaş arasındaki 11.406 erişkinin enürezis prevalansı %0.5'tir. Daha önceleri inanıldığı gibi enürezis her olguda kendiliğinden düzelmiyor. Enüretik çocukların en az %5-10 kadarı erişkin hayatta da yatak ıslatmaya devam etmektedir. Bu da göstermektedir ki enürezis ya da inkontinans yeterli tanı yaklaşımını almalı ve gerekli görülen olgular adolesan dönemden önce tedavi edilmelidir.

2.3 Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp hızındaki değişimlerin ölçümü ve karakterizasyonunu ifade eder. Hastalıklar ve ağrı durumları kalp hızını etkiler ve böylelikle kalp hızı değişkenliği aralığı ve yolağı sağlamlık durumu ve hastalığın tipi ile ilgili önemli bilgiye sahiptir. Bu parametrenin yolağı ve yayılımını kapsayan özelliklere dayalı yapılan sınıflama ağrının ve hastalık durumunun şiddeti ve tipi hakkında fikir edinmemizi sağlar.

Kalp hızı değişkenliği otonomik sinir sisteminin (OSS) durumunu anlamak için faydalı bir işarettir. KHD, kalp atımı aralığındaki değişkenlikleri ve buna dayanarak ani kalp atımlarındaki değişiklikleri ifade eder. Kalp atımındaki normal değişiklik kalbin otonomik sistem düzenlemesine ve dolaşım sistemine bağlı gerçekleşmektedir (Mika P,2014). Otonomik sinir sisteminin dalları olan sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSS) arasındaki denge aktivitesi kalp hızını kontrol etmektedir. Artmış SSS veya azalmış PSS kardiyak aktivitenin hızlanması bunun tam tersi azalmış SSS aktivitesi veya artmış PSS aktivitesi kalp hızının yavaşlaması ile sonuçlanmaktadır. Kalp hızındaki

değişkenliğin derecesi sinir sisteminin kalp hızı ve kalbin cevap verebilme kabiliyeti üzerindeki rolü hakkında bilgi sağlar.

Tablo 2.5. Zaman ile ilgili Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
Ort-NN	ms	İki QRS segmenti arasındaki mesafe (ortalama siklus uzunluğu).
SDNN	ms	İnceleme boyunca tüm NN intervallerinin standart sapması.
SDNN-i	ms	Her 5 dk'lık kayıta bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması.
SDANN	ms	Her 5 dk'lık kayıta ortalama NN intervalinin standart sapması
RMSSD	ms	Tüm kayıta ardışık NN intervalleri farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü
pNN ₅₀	%	Aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN interval sayısının, toplam NN intervali sayısına oranı.

Alıntı: Martial Massin,1999

KHD analizinde iki ana yaklaşım vardır: Birincisi zaman alanı analizi normal-normal aralığın standart deviasyonu gibi (SDNN: Standart deviation of normal to normal intervals) diğeri ise sıklık alanı analizidir, güç spektrum şiddeti gibi (PSD: power spectral density) İkinci yaklaşım yüksek frekans (HF, parasempatik aktivite), düşük frekans (LF, sempatik aktivite) ve toplam güç (sempatik ve parsempatik arasındaki oran) değerlerini sağlamaktadır. Zaman analizi ve frekans analizi ile ilgili olan kalp hızı değişikliği sırasıyla tablo 2.5 ve tablo 2.6'da belirtilmiştir. Spektral analiz, KHD sinyal analizinde kullanılan en popüler lineer tekniktir (J.Koenig,2013,KC Chua,2008). Yüksek frekans bandındaki spektral güç (HF: 0.15- 0.5Hz) solunumsal sinüs aritmilerini ve böylelikle kardiyak vagal aktiviteyi temsil eder. Düşük frekans (LF: 0.04-0.15Hz) gücü baroreseptör kontrolü ile ilişkilidir ve hem vagal hem de sempatik sistem ile kontrol edilir. Kan basıncındaki ani yükselmeler arteriyel baroreseptörleri aktive eder. Buna cevap olarak nukleus traktus solitaris parasempatik sinir sistemini aktive eder, sempatik sinir sistemini ise inhibe eder (Barorefleks arkı), böylelikle kan basıncı normal aralığını korur. Barorefleks duyarlılığı hipotalamisi ile ilişkili hipertansiyonda önemli bir yere sahiptir, bu duyarlılık KHD'nin düşük

frekansına bağlıdır (J.Koenig,2013). Çok düşük frekans (VLF: 0.0033-0.04Hz) gücü termoregulator, vasküler mekanizmalar ve renin anjiyotensin sistemi ile ilişkili bulunmuştur (KC Chua ve ark.).

Ayrıntılı olarak bakılacak olursa zaman alanı analizinde normal normal ortalaması (NN), NN50 sayımı, daha öncede bahsedildiği gibi tüm normal aralıkların standart deviasyonu (SDNN) ve RMSSD'dir. Bazı otörlere göre yaygın kullanılan parametreler dışında bazı ölçümler vardır; örneğin düşük frekansın bileşen değişkeninin katsayısı (CCV- LF, the coefficient of LF component variance) ve yüksek frekansın bileşen değişkeninin katsayısı (CCV- HF), Nükleus Ambigüstan gelen kardiyak vagal kontrol (CVCNA) ya da kardiyak sempatik indeks (Paine ve ark,2009). CCV- HF ve CCV- LF düşük veya yüksek frekansın karekökünün, sırasıyla normal aralığa (mean –NN) bölünmesinin ortalamasıdır (Terkelsen ve arkadaşları ,2004 ; Bendixen ve arkadaşları ,2012).

Tablo 2.6 . Frekans ile ilgili kalp hızı değişiklikleri

Değişken	Birim	Tanım
Toplam Güç	ms ²	Kalp süresi güç aralığındaki 0.4 Hz. ye varan enerji
Ultra düşük frekans gücü (ULF)	ms ²	Kalp süresi güç aralığındaki 0.0033 Hz ye varan enerji Hz.
Çok düşük frekans gücü (VLF)	ms ²	Kalp süresi güç aralığındaki 0.0033 ve 0.04 Hz arasındaki enerji
Düşük frekans gücü (LF)	ms ²	Kalp süresi güç aralığındaki 0.04 ve 0.15 Hz arasındaki enerji.
Yüksek frekans gücü(HF)	ms ²	Kalp süresi güç aralığındaki 0.15 ve 0.4 Hz arasındaki enerji .
LF/HF ratio	Yok	Düşük frekansın yüksek frekansa oranı
Beta	yok	Güç logaritmasının, sıklık logaritmasına eğimi (0.01 ile 0.0001 Hz arasında)

Alıntı: Martial Massin, 1999

KHD'nin yüksek frekansını temsil eden CVCNA, MXedit adı verilen bir yazılım programından elde edilmiştir. Bu program ilk olarak R-R serilerini tekrar örneklem yaparak zaman bazlı verilere çevirir, daha sonra düzleştirilmiş şablon serileri üreten hareketli polinom filtreleri uygular ve daha sonra bunu orijinal serilerden çıkarır. Dijital bant geçiren filtreleri uygulamadan önce değişkenleri 12-40 Hz'lik sıklık bandından seçerek almak için kalan zaman serileri üretir. Sonuç olarak doğal logaritma dalgası analizini ölçmek için bunu çevirir. Kardiyak sempatik indeks (CSI) yeni bir ölçümdür (başka bileşen olmadıkça R-R aralıklarının oranı) ve CMet adı verilen bir yazılım programı ile elde edilir. Ayrıca HFWV, LFWV, LF/HFWV dalgacık katsayıları rapor edilmiştir (Chouchou F,2011). Bu katsayılar, sinyaller ve sinyal boyunca farklı seviyelerdeki seçilmiş dalgacıklar arasındaki doğrusal oranın değerlendirilmesidir (Koenig ve arkadaşları).

İnsan kardiyovasküler sistemi doğrusal değildir ve kalp, normal fizyolojik şartlar altında muntazam şekilde periyodik titreşim veren bir alet değildir. Hem sağlıklı hem de hasta kişilerde son zamanlarda yapılan KHD çalışmaları, ayrıca doğrusal olmayan tekniklerin önemine dikkat çekmiştir; çünkü genellikle KHD analizinde kullanılan ikinci dereceden moment istatistikleri ince ayrıntıları saptamakta güçlük çeker; fakat kalp hızı zaman serisindeki önemli değişiklikleri saptar. KHD analizinde kullanılan bazı metodlar tekrarlayıcı alan, Poincare alan ve entropi analizidir (Brennan M,2001). Aslında doğrusal olmayan yöntemler son çalışmalara göre üçüncü yaklaşımdır. Bu yöntem hemodinami, elektrofizyoloji ve insansal değişkenlerin etkileşimi sonucunda gelişmektedir ve bu nedenle KHD analizinde kullanılması uygun görülmektedir. Lineer yöntemlerde hesaba katılmayan, kalp hızı dinamiğinin kendine özgü yönlerini ölçebilir ve tespit edebilir (Chandran V,1993;KC Chua ve ark.).

2.3.1 Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Özellikleri

KHD, miyokard enfarktından sonra mortalite riskinin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Kleiger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SDNN'deki azalma; mortalitenin, klinik ve demografik özelliklerden bağımsız olarak ventriküler ektoşik atımlarla ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı sonuçlar ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) çalışmasında da elde edilmiştir (La Rovere ve ark,1998). Bu çalışmada 80 yaş altında yaklaşık 1800 kişi yer almış, bu kişiler stres testlerine ve egzersiz testlerine uygundur. Parasempatik ve sempatik sistem arasındaki denge bozukluğu gösterilmiş ve azalmış KHD (

SDNN< 70ms) şeklinde bir sonuç elde edilmiştir. Azalmış sol ventrikül fonksiyonu ve saatteki ektopik atım sayısı gibi kesin risk faktörleri ile kıyaslandığında yaklaşık 3.2 gibi relatif risk ile kardiyak mortalitenin önemli ve bağımsız bir belirteçidir. Kardiyak nedenli ölümlerin yarısı genellikle aritmi kaynaklı ani ölümlerdir (SG Priori,2002). Azalmış sol ventrikül fonksiyonu ve azalmış SDNN risk faktörleri bir araya geldiğinde kardiyak mortalite belirlemedeki önemi artmaktadır. Bu çalışmada iyi değerlendirilmiş otonomik dengeye dayanarak SDNN>106 ms olan vakalar, düşük risk grubunda kabul edildi (La Rovere, 2007).

Kalp hızı değişkenliğinin dalga parametreleri ile ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır. Orta ağırlıkta ve ciddi kalp yetmezliği aralığında olan kişileri içeren bir çalışmada azalmış düşük frekans değeri ani ölüm riskini belirlemede önemli kabul edilmiştir. Ekokardiyografi, kan testleri, egzersiz, sağ kalp katerizasyonu gibi diğer değişkenlerden bağımsız bir parametredir. Özellikle düşük frekans gücü ile sık ventriküler erken atım kontraksiyonları karşılaştırıldığında iki popülasyonun 3 yıllık ani ölüm riskleri birbirinden çok farklıdır (%23 ve % 3 şeklinde). Bu nedenle otonomik değişkenlerin, hastalara uygulanacak olan agresif tedavi stratejilerinden az mı ya da çok mu fayda göreceklarini tanımlayan kriterlerde önemli rolü vardır (Pinna GD,2003).

Son çalışmalarda doğrusal olmayan kalp hızı değişkenliği indeksleri, geleneksel doğrusal indekslerle kıyaslandığında daha çok prognostik değere sahip olduğu görülmüştür. Kardiyak hastalığı olanlarda özellikle geçirilmiş miyokard infarktüsü olanlarda başarılı bir şekilde bu yöntemler test edilmiştir. Bu umut verici sonuçlara rağmen; doğrusal olmayan indekslerle ilgili çok az kanıt birçok araştırmacı ve klinisyene ulaşmıştır. Buna rağmen doğrusal olmayan indekslerin hastalara tanı koymada ve hastaların tedavi başarısını etkilemede faydalı araçlar olduğu akılda tutulmalıdır (Bigger JT,1996).

Diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliği azalmış tespit edilmiştir. Bu durum diyabet mellitusda otonomik sinir sistemi regülasyonunda bozukluk olduğunu göstermektedir. Kardiyak otonomik nöropatinin erken değerlendirilmesi hastaların risk grubunu belirlemede ve böylelikle diyabetik hastalarda ani ölüm oranını azaltan erken tedavi seçimlerini başlatacaktır. Yine yapılan son çalışmalarda azalmış kalp hızı değişkenliği kompleks bölgesel ağrı sendromu olan hastalarda saptanmıştır (Terkelsen ve ark). Örneğin fibromiyalji, kronik boyun ağrısı, irritabl bağırsak sendromu ve başağrısı gibi (Mork ve ark). Böylelikle kalp hızı değişkenliği ile ilişkili hastalıklarda potansiyel bir biyomarkırdır (Lerme ve ark).

Yapılan bazı çalışmalarda depresif hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük yüksek frekans gücüne sahip olduğu görüldü. Bununla uyumlu olarak daha önce yapılan çalışmalarda depresif hastalarda azalmış parasempatik aktiviteden bahsedilmekteydi. Majör depresif hastalarda daha yüksek düşük frekans ve LF/HF oranı saptanmaktadır. Bu bulgular şunu göstermektedir ki depresyonu olan hastada sempatik ve parasempatik sistem arasında koordinasyon bozukluğu mevcut ve bu değişkenler depresyonda azalmış parasempatik aktivite için önemli işaretlerdir. Hastaların depresyon şiddeti arttıkça, LF/HF oranı da artmaktadır yani LF/HF oranı ile depresyonun şiddeti arasında doğru bir orantı vardır (Akar ve ark,2016).

Son çalışmalarda kişilik özellikleri ve kalp hızı değişkenliği arasında bağlantı saptanmıştır. Örneğin anksiyete bozuklukları ve nörotizm ile yüksek frekans arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken diğer çalışmalarda ise bu bilginin aksi veriler elde edilmiştir (W Huang ve arkadaşları). Yine kronik yorgunluk sendromunda yapılan çalışmalarda daha düşük yüksek frekans(HF) değerleri saptanmıştır. Hipotez olarak yorgunluk aynı zamanda dolaşım sisteminin iyi çalışmaması halinde ortaya çıkan bir durumdur.

Yine kalp hızı değişkenliği parametrelerinde cinsiyetle farklılık gösteren bazı durumlar tespit edilmiştir. Orta yaşlı erkeklerde, orta yaşlı kadınlara kıyasla daha yüksek LF yüzdesi ve daha düşük HF yüzdesi saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki erkeklerde sempatik sistem baskınlığı, kadınlarda ise vagal uyarı sistemi baskınlığı mevcuttur. Bu durum erkeklerde kardiyovasküler hastalık riskinin fazla olma durumunu açıklıyor ve otonomik dengenin cinsiyet hormonlarından etkilendiğini göstermektedir (W Huanag ve ark.).

M.Azam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tansiyon tipi baş ağrısı olan hastalarda ve migren ataklarında azalmış kalp hızı değişkenliği yani sempatik aktivite baskınlığı saptanmıştır. Böylelikle migren atak ve tansiyon tipi baş ağrısı tedavisinde tedavi hedefleri parasempatik sistem üzerine yoğunlaşmıştır (M .Azam ark , 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve tüm hastaların ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, idrar inkontinansı nedeniyle Çocuk Nefroloji, Çocuk Üroloji polikliniklerine Şubat-Temmuz 2016 tarihleri arasında başvuran ve ilgili bölümler tarafından takibe alınan ve davranışsal ya da medikal tedavi başlanan 5- 17 yaş arası 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Üriner sistem yapısal anomalisi, üriner sistem enfeksiyonu, spinal kord anomalisi, yaygın gelişim bozukluğu, kalp kapak

hastalığı, perikardiyal veya miyokardiyal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, ritm ve ileti bozukluğu olanlar, anti aritmik ilaç alanlar, sempatik- parasempatik sinir sistemi aktivitesini, kalp hızı ve /veya QT aralığını etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca diğer sistemik hastalığı (kardiyovasküler sistem, hepatorenal sistem, endokrin sistem vb.) olan ve elektrolit bozukluğu olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. İdrar kaçırma şikayeti olmayan; fakat herhangi bir kardiyak semptom ile Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 5-17 yaş arasındaki kardiyovasküler hastalık tespit edilmeyen (eko normal), ek sistemik hastalığı olmayan, antiaritmik ya da parasempatik-sempatik aktiviteyi etkilediği bilinen ilaç kullanmayan 41 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

İdrar inkontinansı nedeniyle ilgili bölümlerce takip altına alınan hastalara özellikle medikal tedavi başlanmadan önce EKG ve 24 saatlik Holter EKG çekildi ve hastalara takiplerinin 3. ayında tekrar 24 saatlik Holter EKG çekildi. Çalışma grubunu oluşturan çocukların, Nihon Kohden Cardiofax (Japonya) cihazı ile istirahat halindeyken, 25 mm/sn hız ve 10mm/mV voltajda standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekildi. Elektrokardiyogram üzerinde elle kalp hızı, ritmi, PR mesafesi, QTc intervali ölçüldü ve kayıt alındı. QTc intervali hesaplanmasında Bazett's formülü ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) kullanıldı. QT intervali, QRS kompleksinin başından T dalgasının bitimine kadar olan mesafe olarak kabul edildi. 24 saatlik Holter EKG ölçümleri DNS9800 (Almanya) cihazı ile yapıldı. 1. ve 2. değerlendirmede minimum HR, maximum HR, average HR, SDNN24 index, SDANN index, SDNN index, rMSSD index, pNN50, Spectral Power 24 index, Very Low Frequency index (VLF), Low Frequency index (LF), High Frequency index (HF), sempatik index, parasempatik index, sempatik ve parasempatik oran index, LF/HF, Uyku Power, Uyku LF, Uyku VLF, Uyku HF, Uyku rMSSD, Uyku pNN50, Uyku SDNN, Uyanık Power, Uyanık HF, Uyanık VLF, Uyanık LF, Uyanık rMSSD, Uyanık pNN50, Uyanık SDNN ölçümleri yapıldı ve kayıt alındı. Kontrol hasta grubunda da EKG de ve 24 saatlik Holter EKG de aynı parametreler kayıt altına alındı.

Ayrıca tüm hastaların demografik verileri anamnez yolu ile hasta kartlarına ve kontrol hasta grubunun demografik verileri ise hasta dosyalarından kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Hastalardan toplanan bilgiler MS Office Excel programına girilerek veri kümesi oluşturuldu. Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 19.0 (IBM Inc., ILc, Chicago, USA) programı kullanıldı. Tüm değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri hesaplandı. Kategorik

değişkenler frekans ve yüzde oranı; sayısal değişkenler ise ortalama±SS şeklinde tablolar yardımıyla sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlere ilişkin normallik testi Kolmogorov-Smirnov analizi ile test edildi. Gözlem sayısının yeterli olduğu ve ölçüm değişkenlerinin normal dağılması neticesinde grup karşılaştırmaları için parametrik yöntemlerin kullanılmasına karar verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırması için Student t-testi, çoklu grup karşılaştırmaları için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Tukey HSD testi tercih edildi. Anlamli bulunan ikili karşılaştırma sonuçları tablo içerisinde üstel küçük harfler kullanılarak belirtildi. İşlem öncesi ve sonrası yapılan ölçümler, eşleştirilmiş örneklem t-testi ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Monte Carlo düzeltmeli Ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Anlamli bulunan sonuçlar ilgili grafikler yardımıyla görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamli kabul edildi.

4. BULGULAR

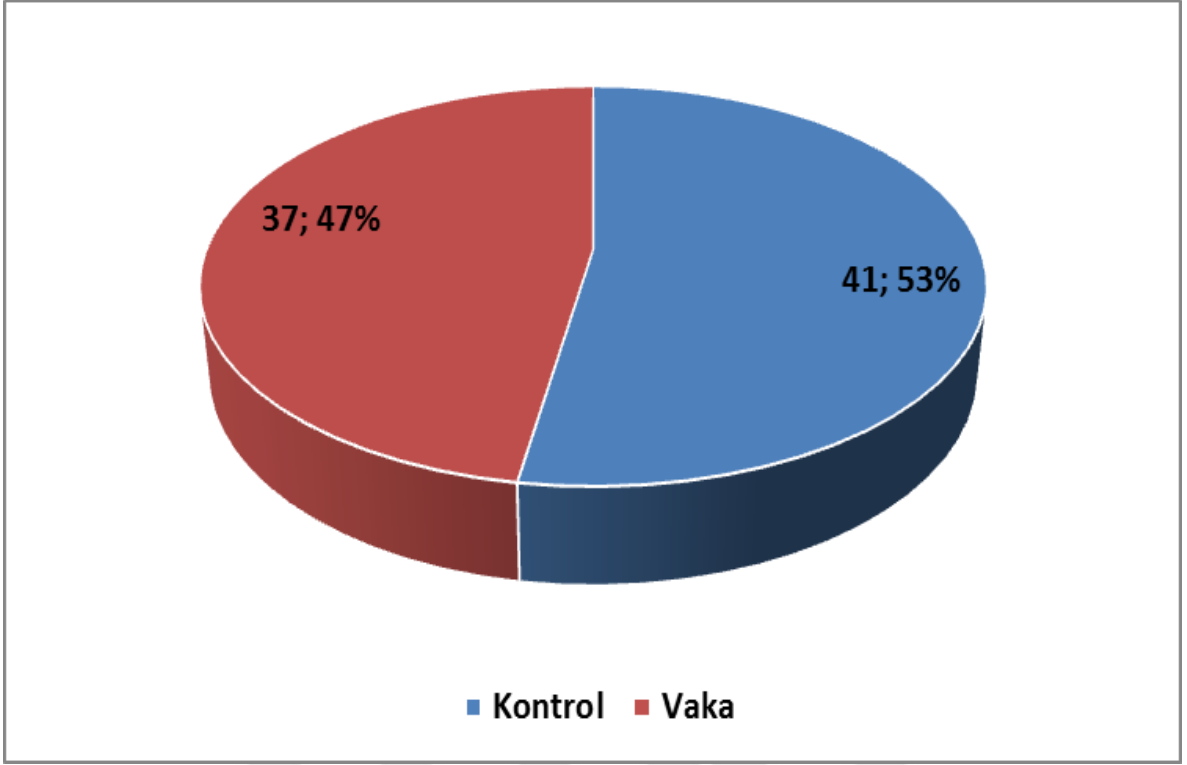
DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya toplam 78 hasta dahil edildi. Bunların yarıdan biraz fazlası (%52,6; n=41) kontrol grubu olarak belirlendi. Vaka grubunda 37 hasta çocuk vardı (Grafik 4.1). Yaş ortalaması yaklaşık 10 yıl olurken ağırlık ortalaması $39,47 \pm 20,62$ kg idi. Boy uzunluğu ortalaması $140,21 \pm 20,40$ cm ve VKİ ortalama değeri $18,68 \pm 4,95$ kg/m² olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların %52,6'sı (n=41) erkek, daha az oranda ise (%47,4; n=37) kız hasta vardı (Grafik 4.2). Hastaların ağırlık ve boy uzunluğu persentilleri incelendi. Ağırlığı normal olan %83,3 (n=64) hasta vardı (Grafik 4.3), ağırlığı 3-10.persentil aralığında olan %10,3 (n=8) hasta varken, 90.persentil üzerinde ağırlığı fazla olan %6,4 (n=5) hasta vardı. Boy uzunluğu persentilleri içerisinde normal olanların oranı %93,6 (n=73) iken boyu 90 persentilin üzerinde olan 2, boyu 3-10 persentil aralığında olan 3 hasta vardı (Grafik 4.4). Vaka grubunda en yüksek şikayet oranı (%78,3; n=29) gece idrar kaçırmaya aitti. Hem gece hem de gündüz idrar kaçırmaya 6 vakada varken (%16,2) gündüz idrar kaçırmaya yalnızca 2 hastada (%5,4) vardı (Grafik 4.5). Vaka grubunda desmopressin (%32,4) ve oksibutin (%29,7) tedavisi alan hastaların oranları birbirine yakındı. Trisiklik ve ikili (desmopressin + oksibutin) tedavisi alan hastalar ise 4 (%10) ve 3 (%8,1) vaka ile düşük oranlara sahipti (Grafik 4.6). Tedavi alan hastaların tedaviye olumlu yanıt verenlerin oranı %37,8 (n=14) ve şikayette azalma olarak yanıt verenlerin oranı ise oldukça yüksekti (%51,4). Tedaviye

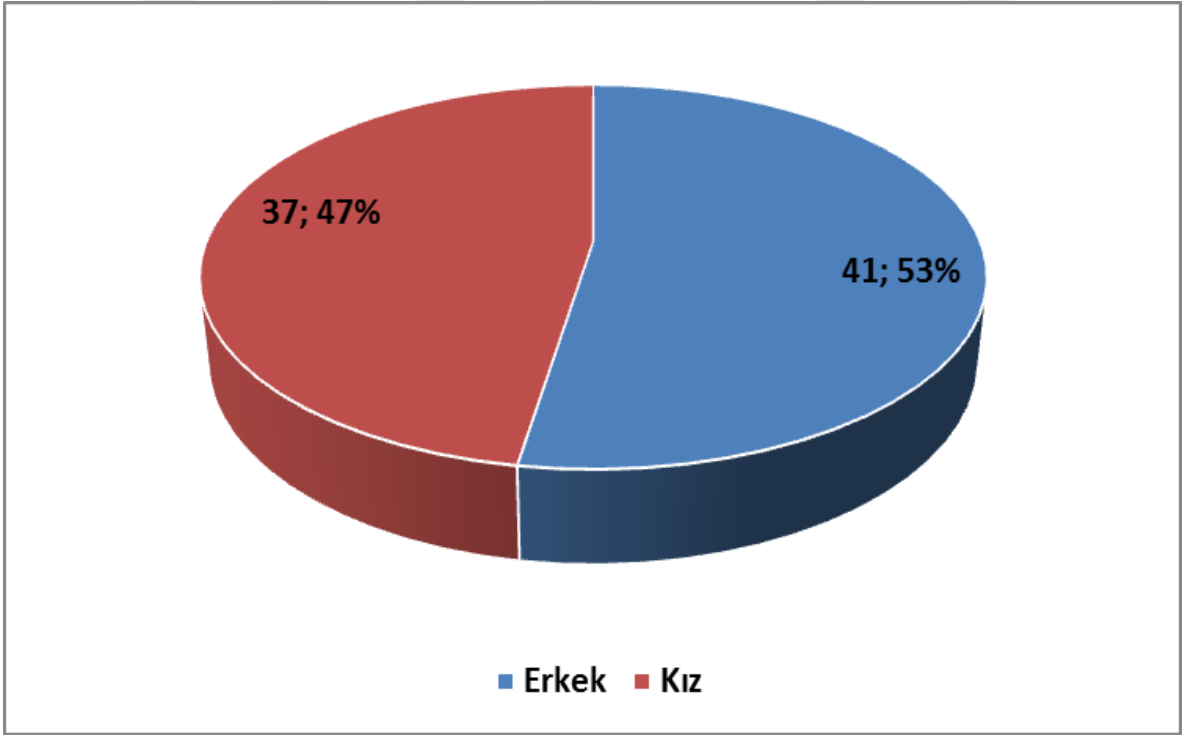
yanıt vermeyen hastaların oranı %10,8 (n=4) idi (Grafik 4.7). Vakaların yarıdan fazlası düzenli ilaç alıyordu (%51,4; n=19). Düzenli ilaç kullanmayanların oranı ise %48,6 idi. Vaka grubunun yaklaşık üçte biri 1 haftadan az ve 1 hafta -1 ay şeklinde tedavi süresine sahipti. %21,6 oranında 1-2 ay tedavi süresi ve %40,4 oranında ise 3 aylık normal tedavi süresine sahip hasta vardı (Grafik 4.8). Vakaların büyük kısmında (%70,3; n=26) hastalık sıklığı haftada her gün şeklindeydi. Sıklığı düzensiz olan yalnızca 2 vaka vardı. Ek hastalığı olan yalnızca bir çocuk vardı. EKG sonuçlarına göre hastaların genelinde QTc süresi ortalaması 408,07±35,58 ms ve PR ortalaması 126,02±22,58 ms hesaplandı. Buna göre hız değeri 90,84±11,82 /dk olarak bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastalara ait demografik ve klinik özellikler

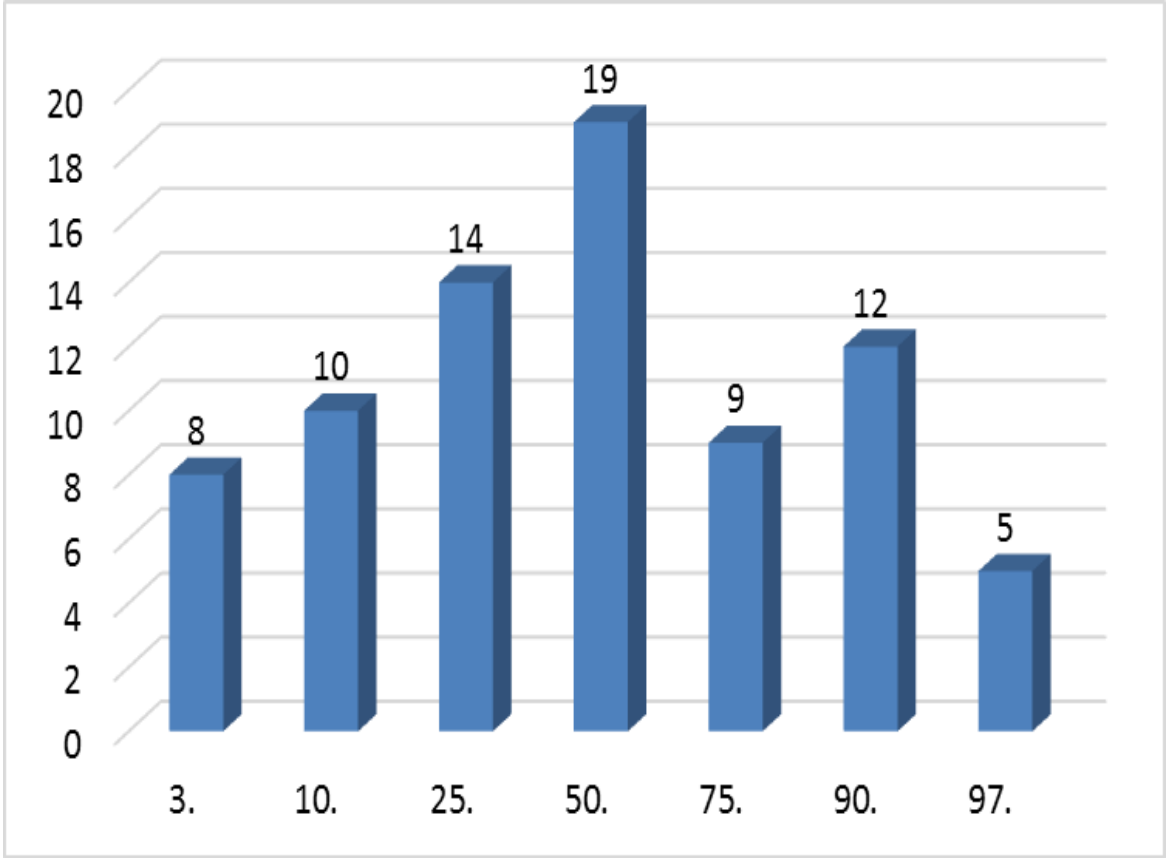
		Ortalama±SS			Ortalama±SS
Yaş	<i> yıl</i>	10,36±3,53	QTc	<i> ms</i>	408,07±35,58
Ağırlık	<i> kg</i>	39,47±20,62	PR	<i> ms</i>	126,02±22,58
Boy uzunluğu	<i> cm</i>	140,21±20,40	HIZ	<i> mm/sn</i>	90,84±11,82
VKİ	<i> kg/m²</i>	18,68±4,95			
	Kategori	N (%)		Kategori	N (%)
Grup	<i> Kontrol</i>	41 (52,6)	Tedaviye yanıt	<i> Yok</i>	4 (10,8)
	<i> Vaka</i>	37 (47,4)		<i> Şikayette azalma</i>	19 (51,4)
Cinsiyet	<i> Erkek</i>	41 (52,6)		<i> Var</i>	14 (37,8)
	<i> Kadın</i>	37 (47,4)	Düzenli ilaç alımı	<i> Evet</i>	19 (51,4)
AğırlıkParsentil	<i> 3-10p</i>	8 (10,3)		<i> Hayır</i>	18 (48,6)
	<i> Normal</i>	64 (83,3)	Tedavi süresi	<i> 1hft dan az</i>	6 (16,2)
	<i> 90p ve üzeri</i>	5 (6,4)		<i> 1hft-1 ay</i>	8 (21,6)
Boy Parsentil	<i> 3-10p</i>	3 (3,8)		<i> 1-2ay</i>	8 (21,6)
	<i> Normal</i>	73 (93,6)		<i> 3ay</i>	15 (40,4)
	<i> 90pve üzeri</i>	2 (2,6)	İlaç değişikliği	<i> Var</i>	6 (16,2)
Şikayet	<i> Yok</i>	41 (52,6)		<i> Yok</i>	31 (83,8)
	<i> Gece idrar kaçıрма</i>	29 (37,2)	Sıklık	<i> Düzensiz</i>	2 (5,4)
	<i> Gündüz idrar kaçıрма</i>	2 (2,6)		<i> Haftada3-4gün</i>	9 (24,3)
	<i> Gece+gündüz idrar kaçıрма</i>	6 (7,7)		<i> Haftada hergün</i>	26 (70,3)
Tedavi	<i> Takip</i>	48 (61,5)	Ek hastalık	<i> Var</i>	1 (1,3)
	<i> Desmopressin</i>	12 (15,4)		<i> Yok</i>	77 (98,7)
	<i> Oksibutin</i>	11 (14,1)			
	<i> Trisiklik</i>	4 (5,1)			
	<i> İkili</i>	3 (3,8)			



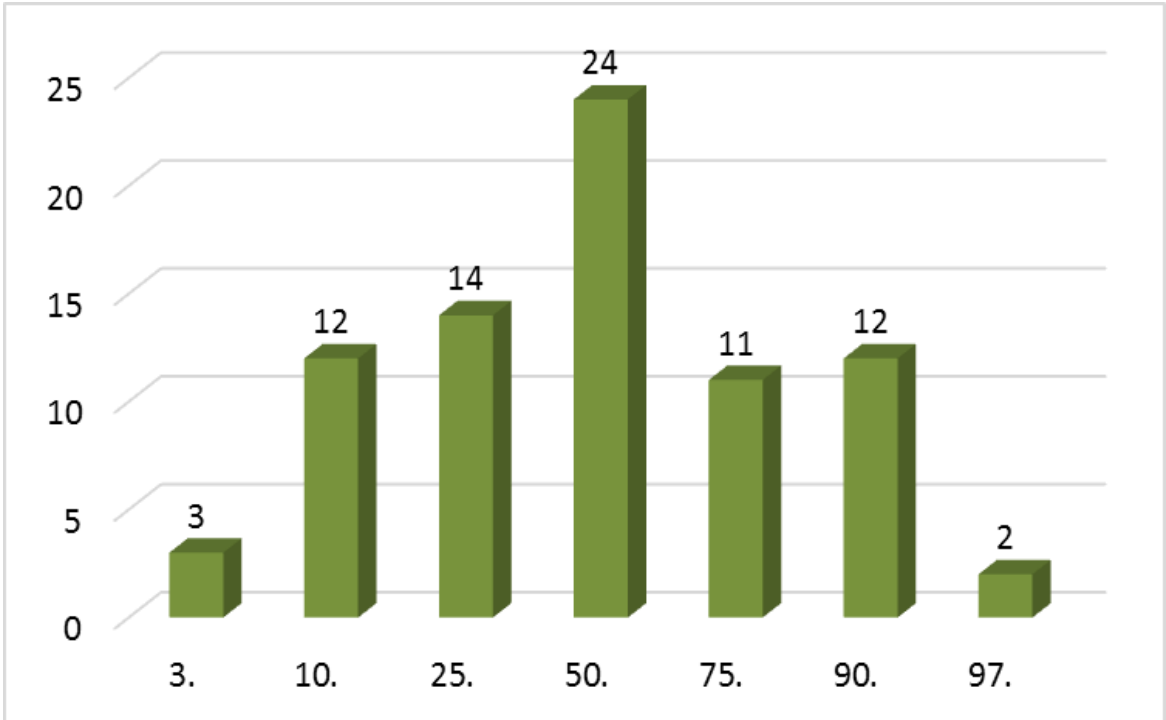
Grafik 4.1 Çalışmaya alınan hastaların vaka-kontrol grup oranları



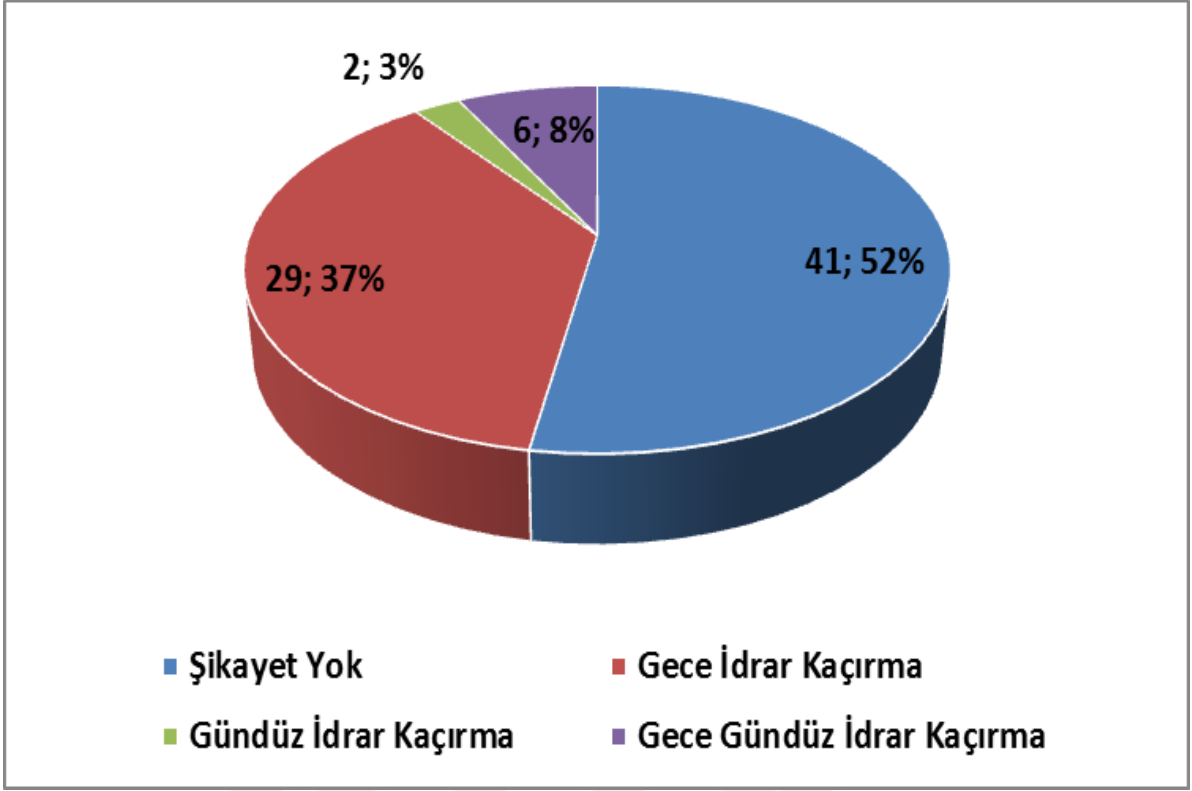
Grafik 4.2 Çalışmaya alınan olguların cinsiyet oranları



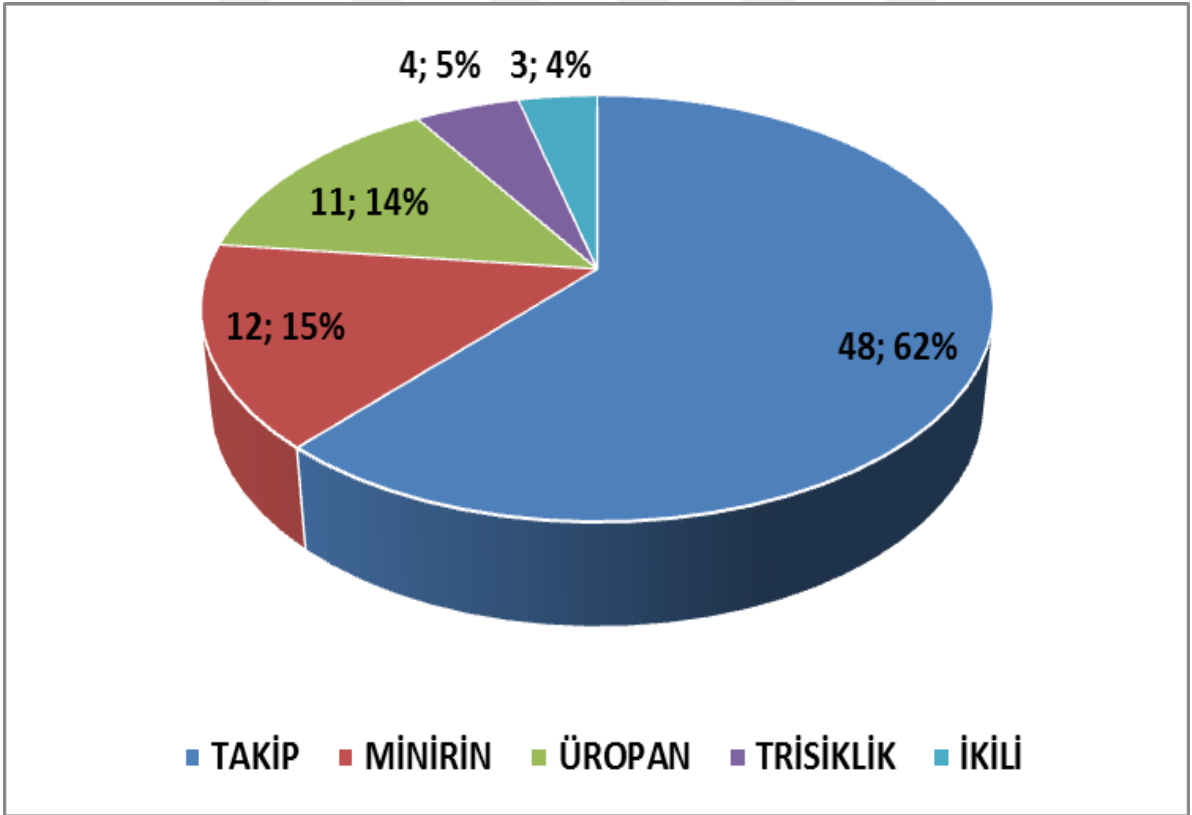
Grafik 4.3 Olguların ağırlık persentil dağılımı



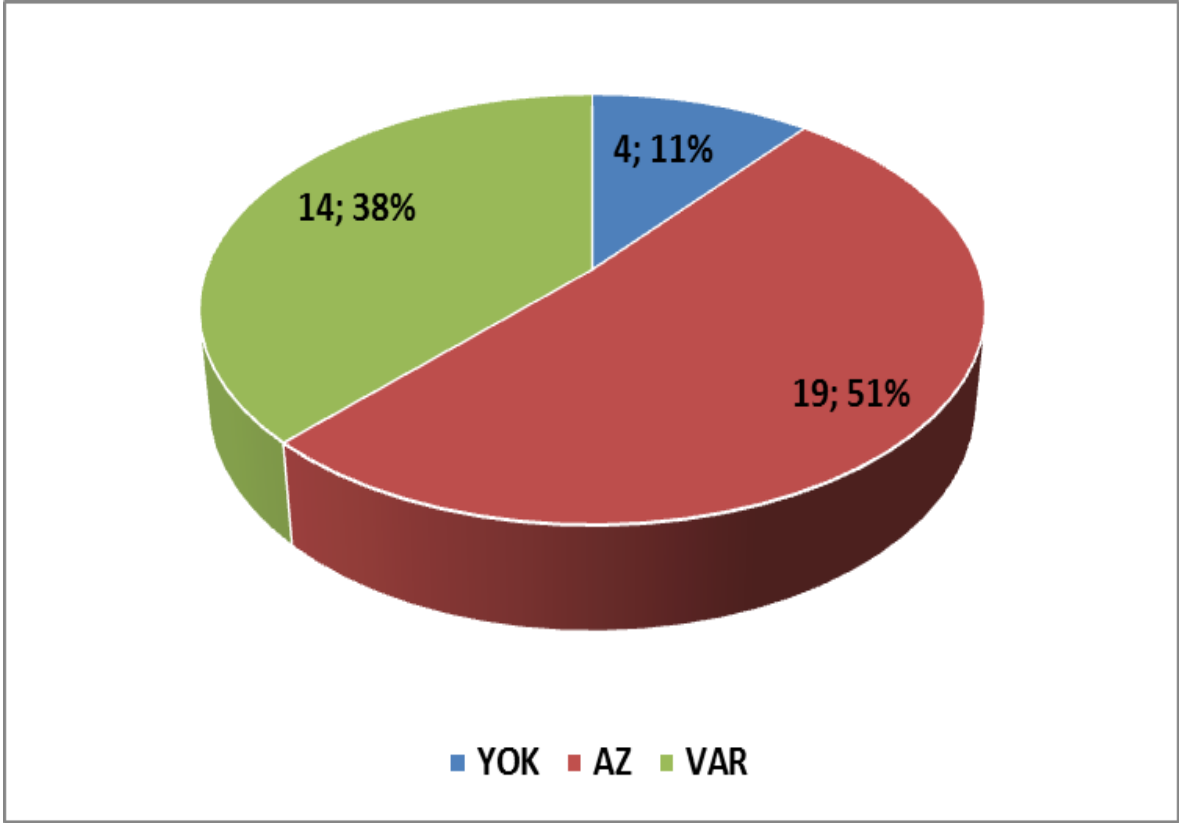
Grafik 4.4 Olguların boy uzunluğu persentil dağılımı



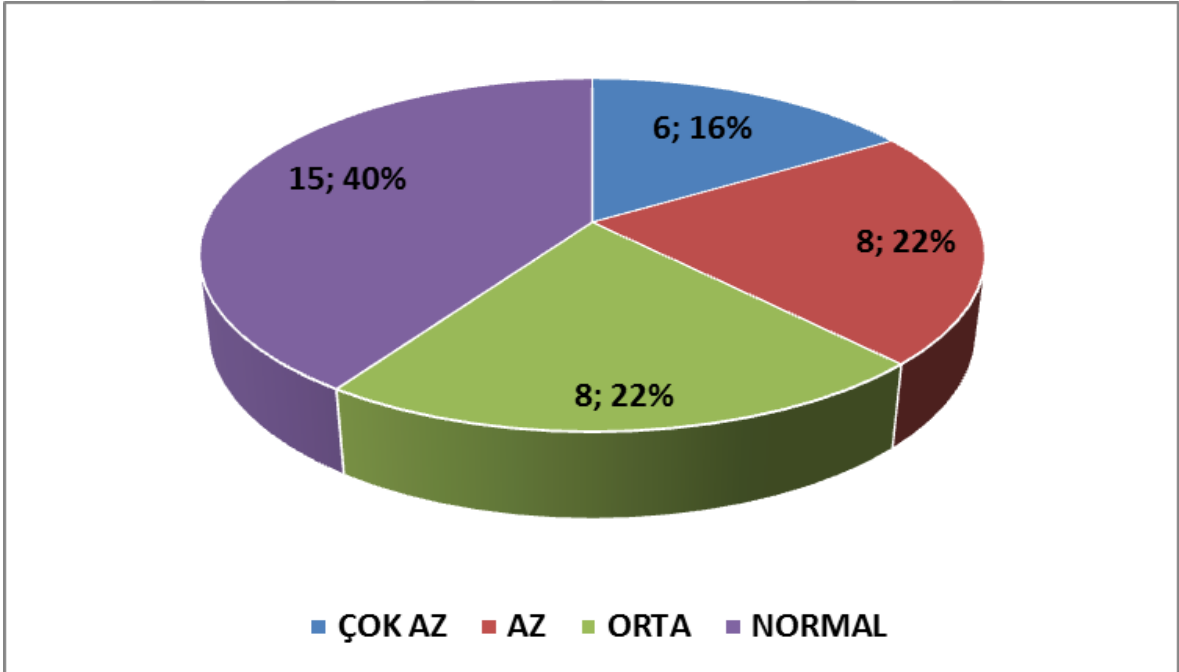
Grafik 4.5 Vaka grubuna ait şikayet oranları



Grafik 4.6 Vaka grubuna ait tedavi türler



Grafik 4.7 Vaka grubunda tedaviye yanıt oranları



Grafik 4.8 Vaka grubunda tedavi süresi oranları

Hastaların demografik ve klinik özellikleri vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Gruplara göre frekans ve yüzde oranları belirlendi. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında farklı değildi. Kontrol grubunda kız çocuk oranı yüksek iken vaka grubunda erkeklerin oranı daha yüksekti. Vaka grubunda ağırlık persentilleri az ve normal kategorilerine sahipti. 97.persentilde vaka yoktu. Kontrol grubunda ise 5 hasta fazla ağırlığa sahipti. Boy persentillerinde ise aynı şekilde vaka grubunda az ve normal kategorileri vardı. Ek hastalık ise yalnızca vaka grubunda bir hastada görüldü. Tedavi türleri gruplar ile ilişkilidi ($p<0,001$). Çünkü kontrol grubunda tedavi uygulaması olmadığından gruplar doğal olarak farklı bulundu. Diğer klinik özellikler yalnızca vaka grubunda bulunduğundan ilişki düzeyi hesaplanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Kontrol-vaka grupları ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki

Grup		Kontrol	Vaka	P
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	19 (46,3)	22 (59,5)	0,250
	<i>Kız</i>	22 (53,7)	15 (40,5)	
Ağırlık persentil	<i>Az</i>	6 (15)	2 (5,4)	0,697
	<i>Normal</i>	29 (72,5)	35 (94,5)	
	<i>Fazla</i>	5 (12,5)	0 (0)	
Boy persentil	<i>Az</i>	2 (4,9)	1 (2,7)	0,147
	<i>Normal</i>	37 (90,2)	36 (97,3)	
	<i>Fazla</i>	2 (4,9)	0 (0)	
Ek hastalık	<i>Var</i>	0 (0)	1 (2,7)	0,292
	<i>Yok</i>	41 (100)	36 (97,3)	
Tedavi	<i>Takip</i>	41 (100)	7 (18,9)	<0,001*
	<i>Desmopressin</i>	0	12 (32,4)	
	<i>Oksibutin</i>	0	11 (29,7)	
	<i>Trisiklik</i>	0	4 (10,8)	
	<i>İkili</i>	0	3 (8,1)	
	<i>Yok</i>	4 (10,8)	
Tedaviye yanıt	<i>Az</i>	19 (51,4)	
	<i>Var</i>	14 (37,8)	
	<i>Yok</i>	
Düzenli ilaç alımı	<i>Evet</i>	19 (51,4)	
	<i>Hayır</i>	18 (48,6)	
Tedavi süresi	<i>1hftdan az</i>	6 (16,2)	
	<i>1hft-1ay</i>	8 (21,6)	
	<i>1-2ay</i>	8 (21,6)	
	<i>3 ay</i>	15 (40,5)	
	<i>Var</i>	6 (16,2)	
İlaç değişikliği	<i>Yok</i>	31 (83,8)	
	<i>Düzensiz</i>	2 (5,4)	
Sıklık	<i>Haftada 3-4gün</i>	9 (24,3)	
	<i>Her gün</i>	26 (70,3)	
	<i>Yok</i>	

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler ile şikayet grupları arasındaki dağılımlar ve ilişki incelendi (Tablo 4.2). Demografik özellikler ilişkili bulunmadı. Tedavi türleri ($p<0,001$) ve düzenli ilaç alımı ($p=0,037$) şikayet gruplarına göre farklı bulundu. Gece idrar kaçıran hastalarda her tedavi türünden olmasına rağmen gündüz idrar kaçıran hastalarda yalnızca üropan tedavisi uygulanmaktaydı. Gece ve gündüz idrar kaçırmaya sorunu olan hastalarda ise büyük oranda oksibutin, yalnızca bir hastada desmopressin kullanıldığı görüldü.

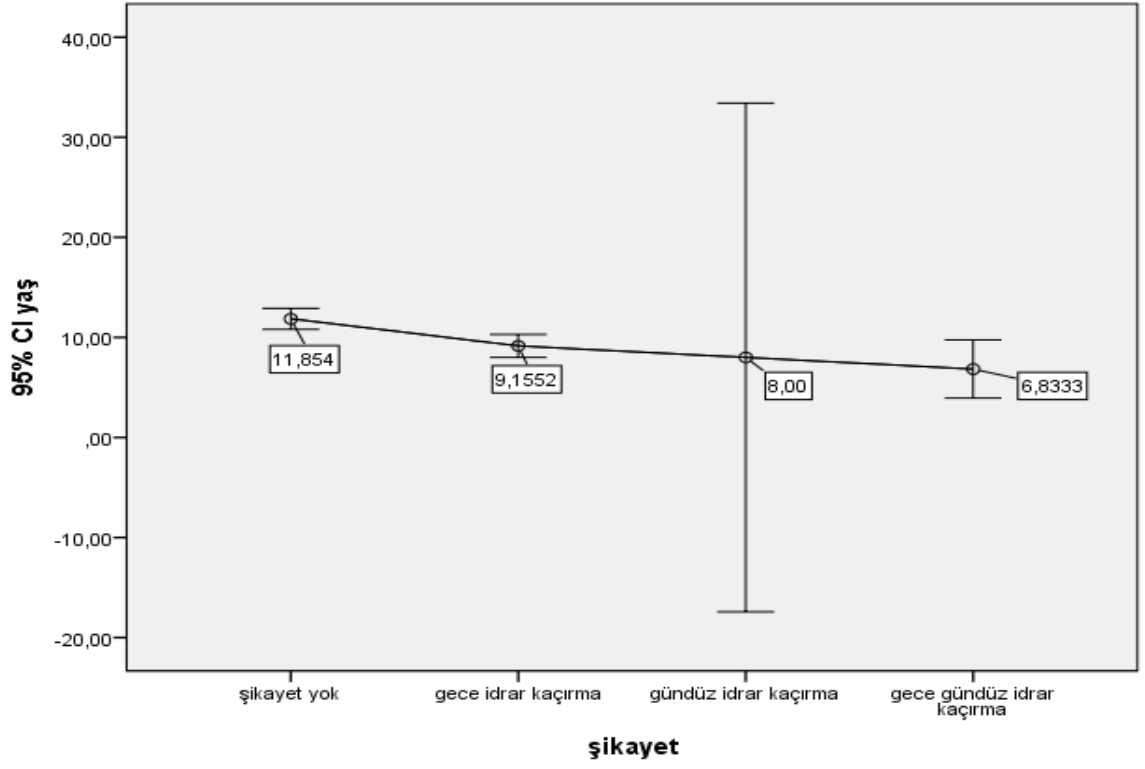
Tablo 4.2 Şikayetler ile demografik/klinik özellikler arasındaki ilişki

Şikayet		Yok	Gece	Gündüz	Gece+gündüz	<i>p</i>
		N (%)	kaçırma N (%)	kaçırma N (%)	kaçırma N (%)	
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	19 (46,3)	16 (55,2)	0 (0)	6 (100)	0,059
	<i>Kadın</i>	22 (53,7)	13 (44,8)	2 (100)	0 (0)	
Ağırlık persentil	<i>Az</i>	6 (15)	2 (6,9)	0	0	0,291
	<i>Normal</i>	29 (62,5)	27 (93,1)	2 (100)	6 (100)	
	<i>Fazla</i>	5 (12,5)	0	0	0	
Boy persentil	<i>Az</i>	2 (4,9)	0	0	1 (16,7)	0,662
	<i>Normal</i>	39 (91,2)	29 (100)	2 (100)	5 (83,3)	
	<i>Fazla</i>	2 (4,9)	0	0	0	
Ek hastalık	<i>Var</i>	0	1 (3,4)	0	0	0,687
	<i>Yok</i>	41 (100)	28 (96,6)	2 (100)	6 (100)	
Tedavi	<i>Takip</i>	41 (100)	7 (24,1)	0	0	<0,001*
	<i>Desmopressin</i>	0	11 (37,9)	0	1 (16,7)	
	<i>Oksibutin</i>	0	5 (17,2)	2 (100)	4 (66,7)	
	<i>Trisiklik</i>	0	4 (13,8)	0	0	
	<i>İkili</i>	0	2 (6,9)	0	1 (16,7)	
Tedaviye yanıt	<i>Yok</i>	4 (13,8)	0	0	0,792
	<i>Az</i>	13 (44,8)	1 (50)	5 (83,3)	
	<i>Var</i>	12 (41,4)	1 (50)	1 (16,7)	
Düzenli ilaç alımı	<i>Evet</i>	12 (41,4)	2 (100)	5 (83,3)	0,037*
	<i>Hayır</i>	17 (58,6)	0	1 (16,7)	
Tedavi süresi	<i>Çok az</i>	6 (20,7)	0	0	0,085
	<i>Az</i>	7 (24,1)	0	1 (16,7)	
	<i>Orta</i>	6 (20,7)	1 (50)	1 (16,7)	
	<i>Normal</i>	10 (34,5)	1 (50)	4 (66,7)	
İlaç değişikliği	<i>Var</i>	4 (13,8)	1 (50)	1 (16,7)	0,668
	<i>Yok</i>	25 (86,2)	1 (50)	5 (83,3)	
Sıklık	<i>Düzensiz</i>	1 (3,4)	0	1 (16,7)	0,436
	<i>Orta</i>	7 (34,1)	1 (50)	1 (16,7)	
	<i>Çok</i>	21 (72,4)	1 (50)	4 (66,7)	

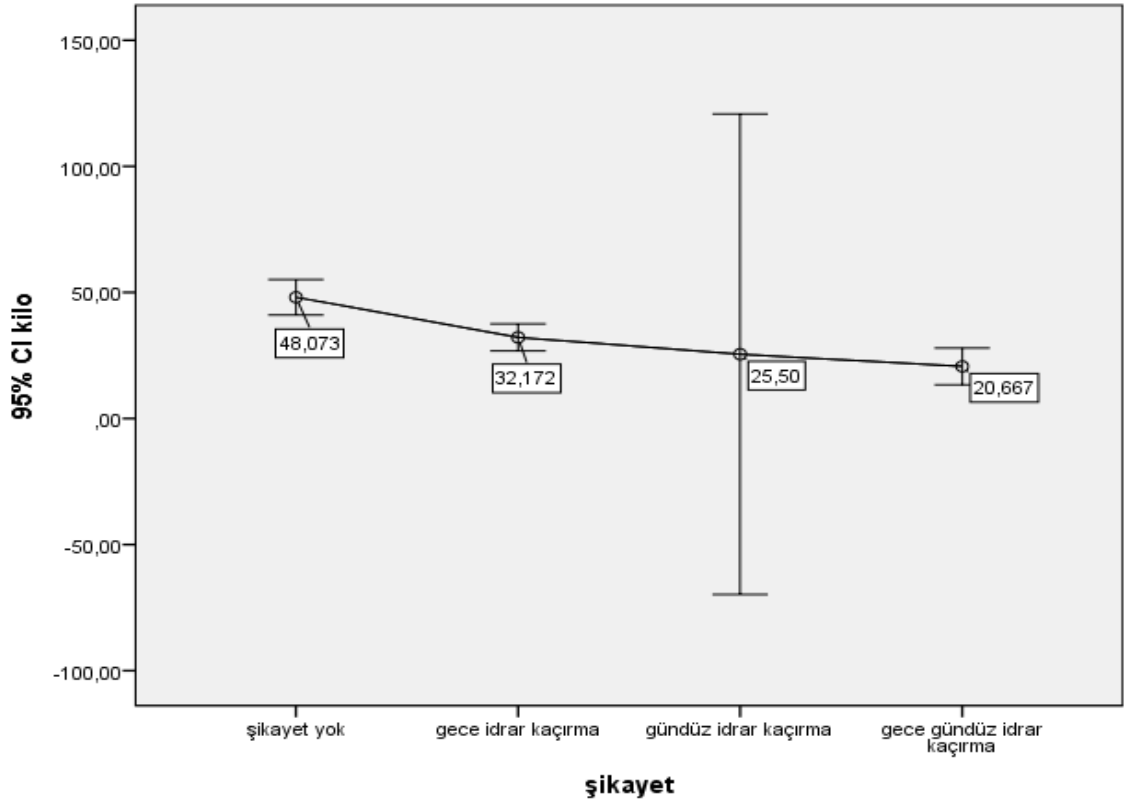
Hastalara ait klinik özelliklerin cinsiyet ile ilişkileri incelendi. Buna göre cinsiyet ayrımında frekanslar oluşturuldu (Tablo 4.3). Cinsiyet ile şikayet arasında anlamlılığa yakın ilişki düzeyi vardı ($p=0,059$). Kız çocuklarında oranlar daha yüksekti. Tedavi türlerinde oranlar birbirine yakındı. Takip edilen hastalar ve TCA kullanan hasta oranları kızlarda yüksek iken, üropan ve minirin kullanım oranı erkeklerde daha yüksekti. Tedaviye yanıt kız çocuklarda biraz daha yüksek oranlara sahipti. Düzenli ilaç alımı ve tedavi süresinin kısa olması erkek çocuklarda daha yüksekti. Hastalık sıklığı ise erkek hastalarda daha yüksek orana sahipti.

Tablo 4.3 Cinsiyet ile demografik/klinik özellikler arasındaki ilişki

Cinsiyet		Erkek	Kız	P
		N (%)	N (%)	
Şikayet	<i>Yok</i>	19 (46,3)	22 (59,5)	0,059
	<i>Gece idrar kaçırma</i>	16 (39)	13 (35,1)	
	<i>Gündüz idrar kaçırma</i>	0	2 (5,4)	
	<i>Gece+gündüz kaçırma</i>	6 (14,6)	0	
	<i>Var</i>	0	1 (2,7)	
Ek hastalık	<i>Yok</i>	41 (100)	36 (97,3)	0,292
Tedavi	<i>Takip</i>	24 (58,5)	24 (64,9)	0,478
	<i>Minirin</i>	7 (17,1)	5 (13,5)	
	<i>Üropan</i>	6 (14,6)	5 (13,5)	
	<i>Trisiklik</i>	1 (2,4)	3 (8,1)	
	<i>İkili</i>	3 (7,3)	0	
Tedaviye yanıt	<i>Yok</i>	4 (18,2)	0	0,318
	<i>Az</i>	10 (45,5)	9 (60)	
	<i>Var</i>	8 (36,4)	6 (40)	
Düzenli ilaç alımı	<i>Evet</i>	12 (54,5)	7 (46,7)	0,642
	<i>Hayır</i>	10 (45,5)	8 (53,3)	
Tedavi süresi	<i>1hftdanaz</i>	3 (13,6)	3 (20)	0,380
	<i>1hft-1ay</i>	4 (18,2)	4 (26,7)	
	<i>1-2ay</i>	5 (22,7)	3 (20)	
	<i>3ay</i>	10 (45,5)	5 (33,3)	
	<i>Var</i>	4 (18,2)	2 (13,3)	
İlaç değişikliği	<i>Yok</i>	18 (81,8)	13 (86,7)	0,698
	<i>Düzensiz</i>	1 (4,5)	1 (6,7)	
Sıklık	<i>3-4 gün/hft</i>	4 (18,2)	5 (33,3)	0,324
	<i>Her gün</i>	17 (77,3)	9 (60)	



Grafik 4.9 Şikayet gruplarına göre yaş ortalaması



Grafik 4.10 Şikayet gruplarına göre ağırlık ortalaması

HOLTER EKG ÖLÇÜM VERİLERİ

Hastalara ait Holter EKG ölçüm sonuçları vaka ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı (Tablo 4.4). Bunların dışında EKG ölçümlerine ilişkin hiçbir ölçüm sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Holter EKG sonuçlarının büyük bir kısmı vaka grubunda daha düşük değerler izlerken bazı ölçümler kontrol grubunda düşük bulundu. Vaka grubunda parasempatik yüzde daha fazla; fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 4.4 Vaka-kontrol grupları ayrımında birinci EKG ölçüm sonuçları

Hasta grupları		Kontrol (n=41)	Vaka (n=37)	P
		Ortalama±SS		
minhr1	atım/dk	51,41±6,82	53,24±7,37	
maxhr1	atım/dk	159,73±22,75	161,24±19,28	0,754
orthr1	atım/dk	86,27±10,5	89,35±9,01	0,170
sdnn241		131,71±40,46	124,03±32,92	0,359
sdann1d1		113,46±38,37	109,95±32,07	0,664
sdnn1d1		66,05±20,02	122,3±27,37	0,576
rmssd110		43,61±18,5	43,27±14	0,928
pnn501		18,17±12,12	19,03±9,41	0,730
spectpow24h1		4440,17±2728,16	3997,99±1697,7	0,399
VLF1		2860,82±1999,8	2572,63±1198	0,449
LF1		954,26±457,57	832,14±354,73	0,195
HF1		564,01±333,92	546,25±282,81	0,802
minspectpowh1		1742,53±1296,66	1435,29±797,71	0,217
maxspectpowh1		9372,85±5607,27	10198,26±6752,32	0,557
uyanıkSDNN1		111,73±36,44	109,03±36,1	0,743
uyanıkRMSSD1		38,02±16,42	37,59±12,65	0,898
uyanıkPNN501		14,05±10,55	15,3±9,88	0,592
uyanıkPOWER1		4109,87±2653,56	3694,65±1624,83	0,413
uyanıkVLF1		2724,7±2059,49	2470,22±1159	0,510
uykuSDNN1		109,07±40,84	113,92±55,42	0,659
uykuRMSSD1		56,71±26,62	64,35±55,64	0,434
uykuPNN501		29,56±18,46	30,24±14,9	0,859
totalpower1		4440,17±2728,19	4127,58±1861,15	0,560
LFHF1		2,04±1,02	3,28±5,15	0,137
SEMPATİK1		86,34±5,92	86,33±5,42	0,993
PARASEMPATİK1		13,66±5,92	15,38±10,83	0,378
RATIOSP1		7,9±4,21	13,13±29,8	0,269
uykuPOWER1		5059,53±3199,16	4628,17±2261,12	0,498
uykuVLF1		3086,97±2274,01	2843,9±1681,61	0,596
uykuLF1		1052,54±564,49	937,4±437,43	0,321
uykuHF1		839,12±548,34	790,63±437,15	0,669
uyanıkLF1		898,03±436,58	779,36±338,56	0,187
uyanıkHF1		421,26±247,09	414,01±229,42	0,894
QTc	ms	403,02±33,61	413,68±37,3	0,189
PR	ms	123,41±22,32	128,92±22,83	0,285
HIZ	Atım/dk	91±11,05	90,68±12,78	0,905
BMI	kg/m ²	20,34±5,28	16,85±3,86	0,001*

Vakaların şikayetleri gece ve gündüz idrar kaçırma idi. En fazla şikayet oranı gece idrar kaçırma idi. Yalnızca gündüz idrar kaçırma şikayeti olan vakalarda hemen hemen tüm ölçüm sonuçlarının oldukça düşük olduğu dikkati çekti. Maksimum ve minimum kalp atım hızı değerleri ise gündüz idrar kaçıranlarda daha yüksekti (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Şikayet türlerine göre birinci EKG ölçüm sonuçları

Şikayet	Yok (n=41)	Gece kaçırma (n=29)	Gündüz kaçırma (n=2)	Gece+gündüz kaçırma (n=6)	p
minhr1	51,41±6,82	52,34±5,11	56,0±2,83	56,67±14,87	0,332
maxhr1	159,73±22,75	163,1±19,86	165±9,9	151±17,23	0,621
orthr1	86,27±10,5	89,21±9,41	95,0±5,66	88,17±8,23	0,458
sdnn241	131,71±40,46	126,28±31,9	95,5±33,23	122,67±39,08	0,552
sdann1d1	113,46±38,37	110,79±31,68	82±26,87	115,17±35,95	0,669
sdnn1d1	66,05±20,02	119,3±29,25	133,33±19,8	0,549
rmssd110	43,61±18,5	44,41±13,22	28,5±7,78	42,67±18,02	0,628
pnn501	18,17±12,12	19,48±9,03	9,0±5,66	20,17±11,51	0,592
spectpow24h1	4440,17±2728,16	4118,41±1636,48	2401,9±1731,42	3948±2012,15	0,629
VLF1	2860,82±1999,8	2648,24±1205,05	1510,95±1156,05	2561,1±1204,09	0,700
LF1	954,26±457,57	854,57±322,96	538±367,98	821,78±507,13	0,432
HF1	564,01±333,92	567,92±273,72	332,95±199,19	512,6±355,09	0,753
minspectpowh1	1742,53±1296,66	1458,57±804,79	898,5±665,25	1501,73±861,57	0,569
maxspectpowh1	9372,85±5607,27	10328,32±6966,67	5659,2±5439,77	11082,67±6425,43	0,673
uyanıkSDNN1	111,73±36,44	112,07±37,75	80,0±26,87	104±28,9	0,639
uyanıkRMSSD1	38,02±16,42	38,66±12,35	24,5±7,78	36,83±14,52	0,628
uyanıkPNN501	14,05±10,55	15,93±10,22	6,0±5,66	15,33±8,62	0,712
uyanıkPOWER1	4109,87±2653,56	3787,01±1613,44	2404,9±1707,38	3678,17±1769,9	0,497
uyanıkVLF1	2724,7±2059,49	2521,74±1171,98	1572,2±1115,67	2520,52±1178,93	0,556
uykuSDNN1	109,07±40,84	119,83±59,05	79,5±20,51	96,83±38,42	0,645
uykuRMSSD1	56,71±26,62	68,41±61,25	35,5±10,61	54,33±26,7	0,670
uykuPNN501	29,56±18,46	30,86±13,86	15,5±10,61	32,17±20,15	0,151
totalpower1	4440,17±2728,19	4283,75±1838,1	2401,9±1731,42	3948±2012,15	0,779
LFHF1	2,04±1,02	2,92±4,95	1,55±0,21	5,57±6,78	0,428
SEMPATİK1	86,34±5,92	85,96±5,6	85,2±2,4	88,53±5,28	0,691
PARASEMPATİK1	13,66±5,92	16,35±11,82	14,85±2,33	10,88±5,47	0,603
RATIOSP1	7,9±4,21	13,58±33,18	5,8±1,13	13,4±14,43	0,692
uykuPOWER1	5059,53±3199,16	4814,4±2183,81	2401,2±1751,36	4470,38±2697,44	0,424
uykuVLF1	3086,97±2274,01	2983,48±1745,64	1421±1175,35	2643,55±1431,14	0,824
uykuLF1	1052,54±564,49	963,62±372,16	463,45±271,03	968,62±701,69	0,502
uykuHF1	839,12±548,34	807,7±409,95	496,3±296,84	806,23±616,88	0,632
uyanıkLF1	898,03±436,58	800,17±325,3	577,45±414,29	746,08±422,13	0,439
uyanıkHF1	421,26±247,09	437,64±231,35	235,1±169,14	359,42±232,13	0,739
QTC	403,02±33,61	416,97±34,55	369±26,87	412,67±48,23	0,161
PR	123,41±22,32	127,59±24	150±14,14	128,33±17,22	0,397
HIZ	91±11,05	92,24±11,78	82,5±7,78	85,83±17,84	0,485
BMI	20,34±5,28	17,27±4,21	15,6±2,83	15,22±1,37	0,011*

Gündüz idrar kaçırma şikayetine sahip vakalar ile kontrol grubuna ait hastaların ikinci EKG ölçüm sonuçları alınmadı. Gece ve gece+gündüz idrar kaçıran çocuklar arasında yapılan karşılaştırmalarda herhangi bir ölçüme ait anlamlı fark tespit edilmedi. Minimum ve maksimum kalp hızı ile uyku döneminde alınan SDNN değerleri haricinde tüm ölçüm sonuçları gece+gündüz idrar kaçırma problemi olan vakalarda daha yüksek ortalamaya sahipti (Tablo 4.7).

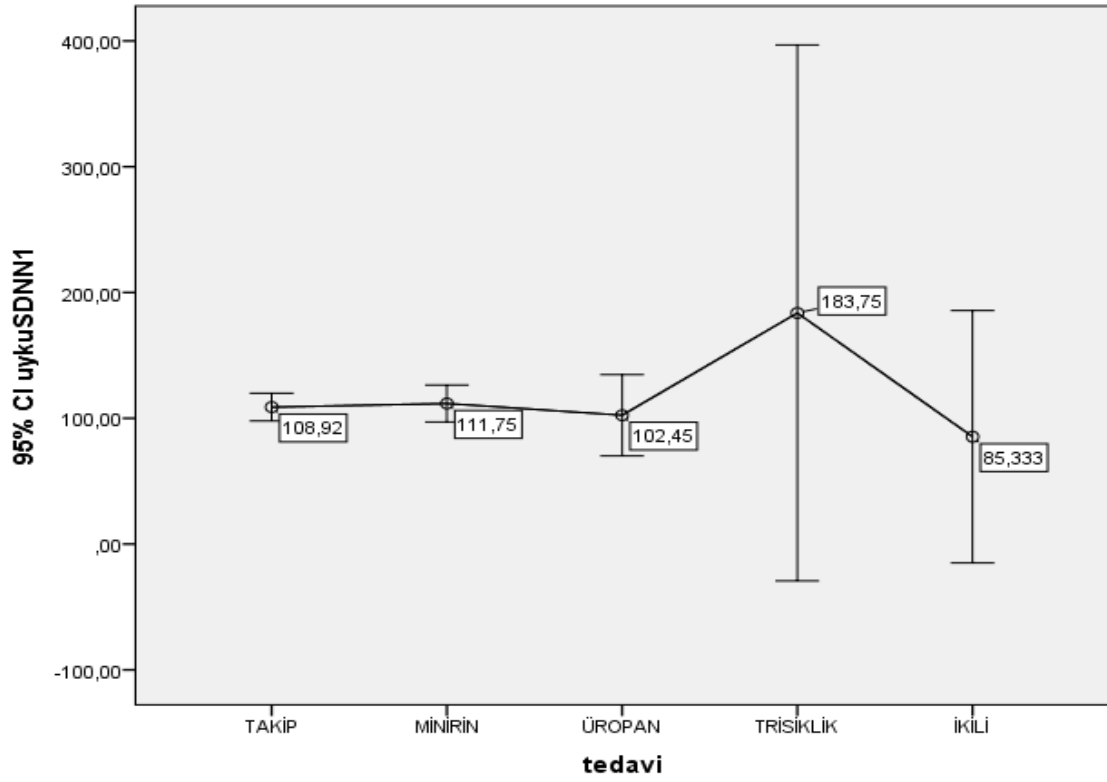
Tablo 4.7 Şikayet türlerine göre ikinci EKG ölçüm sonuçları

Şikayet	Yok (n=41)	Gece kaçırma (n=29)	Gündüz kaçırma (n=2)	Gece+gündüz kaçırma (n=6)	
	Ortalama±SS				<i>p</i>
minHR2	52,96±5,99	49,67±5,39	0,439
maxHR2	160,13±17,87	158,67±25,46	0,739
ortHR2	89,52±10,26	85,5±9,4	0,688
sdannid2	107,65±30,55	126,17±19,19	0,380
sdnnid2	63±14,97	72,67±14,56	0,373
rmssd2	42±12,87	50,67±13,98	0,335
pnn502	18,13±9,62	23,67±10,54	0,466
spectpow24h2	3711,37±1749,42	4834,67±1719,62	0,373
VLF2	2370,55±1096,94	3064,13±1016,06	0,362
LF2	816,9±353,08	1028,75±465,29	0,462
HF2	538,05±295,68	685,1±401,17	0,602
uyanıkSDNN2	101,65±26,8	109±13,71	0,793
uyanıkRMSSD2	36,3±11,06	42,67±11,54	0,459
uyanıkPNN502	13,74±8,33	18,17±9,64	0,538
uyanıkPOWER2	3439,38±1507,44	4379,03±1207,88	0,384
uyanıkVLF2	2196,04±985,29	2913,35±765,83	0,273
uyanıkLF2	781,45±331,1	938,07±409,14	0,621
uyanıkHF2	407,67±239,68	525,68±374	0,623
uykuSDNN2	270,09±807,27	117±30,09	0,883
uykuRMSSD2	52,3±21,36	68,67±24,14	0,254
uykuPNN502	28,74±15,39	39,17±16,75	0,346
totalpower2	3783,97±1643,28	5373,45±2698,01	0,193
SEMPATİK2	85,45±4,64	85,85±4,95	0,783
PARASEMPATİK2	14,3±4,79	13,65±5,22	0,746
RATIOSP2	10,07±16,86	7,25±3,56	0,879
minspectpow2	1444,36±927,12	2108,62±1010,83	0,316
maxspectpow2	8714,39±4383,18	12971,57±3564,75	0,084
uykuPOWER2	4274,99±2342,35	5701,12±2815,63	0,379
uykuVLF2	2610,02±1616,14	3332,05±1644,25	0,488
uykuLF2	853,93±483,53	1179,15±617,17	0,337
uykuHF2	771,87±458,49	1106,72±680,3	0,368

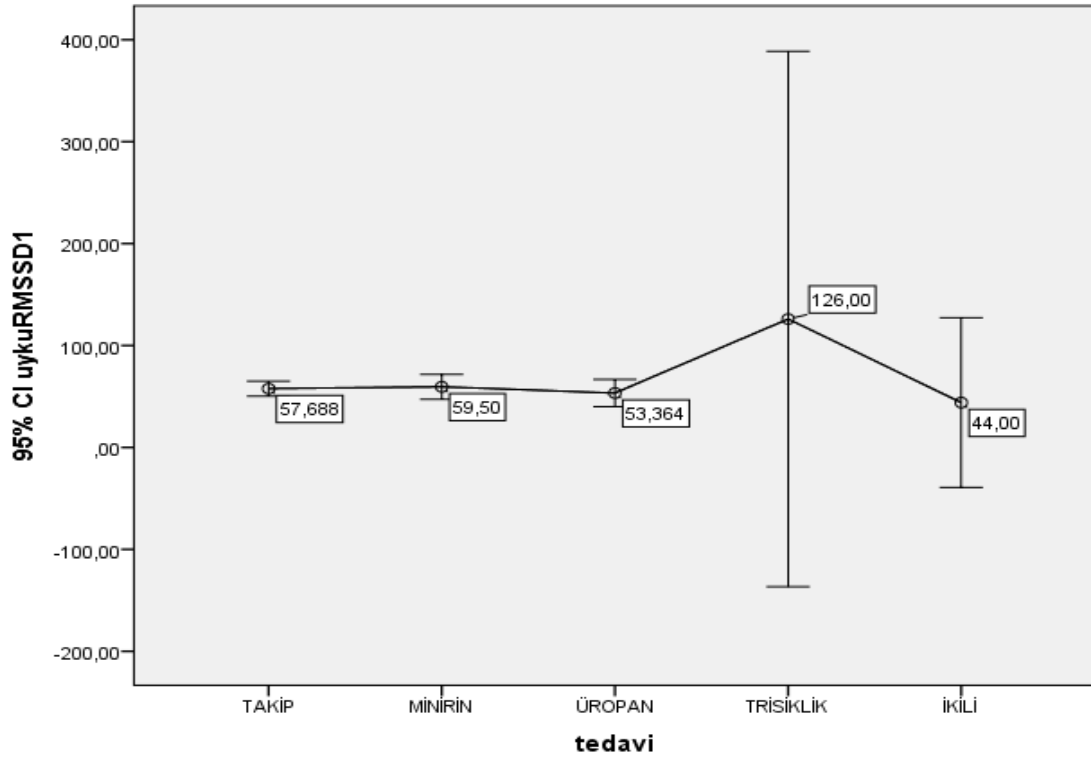
Uygulanan tedavi türlerine göre EKG sonuçları karşılaştırmaları yapıldı (Tablo 4,8-4.9). EKG ölçümleri içerisinde yalnızca uyku anında kaydedilen SDNN ($p=0,029$) ve RMSSD ($p=0,031$) ortalamaları gruplar arasında farklı idi. Takip edilen hastalar ile üropan ve trisiklik kullanan hastalar arasında anlamlı ikili karşılaştırma sonuçları bulundu. SDNN ortalaması trisiklik kullanan hastalarda oldukça yüksek iken (183,75) ikili tedavi alan ve takip edilen hastalarda ise daha düşük değerlere sahipti (Şekil 4.11). RMSSD değerleri ise trisiklik kullanan hastalarda en yüksek değere sahipken (126,0) diğer gruplarda 55-60 dolaylarında idi (Şekil 4.12).

Tablo 4.8 Tedavi türlerine göre birinci EKG ölçüm sonuçları

Tedavi	Takip (n=48)	Minirin (n=12)	Üropan (n=11)	Trisiklik (n=4)	İkili (n=3)	<i>p</i>
	Ortalama±SS					
orthr1	86,77±10,03	85,42±9,21	91,27±5,16	92,5±19,4	93±4,36	0,372
sdnn241	130,77±37,91	130,33±27,51	116,91±32,71	137,25±62,05	104,33±43,02	0,606
sdannid1	112,69±36,06	111,83±24,25	110,27±41,58	120±48,23	92±37,36	0,883
sdnnid1	113,75±26,73	119,89±24,29	121,8±24,96	127,5±44,4	135,67±34,24	0,876
rmssd110	44,08±17,35	47,42±15,07	40,45±10,5	38,5±19,35	35±25	0,691
pnn501	18,6±11,39	21,58±10,31	17,18±8,05	16,25±12,95	14,33±15,04	0,792
spectpow24h1	4354,43±2575,18	4708,45±1475,22	3572,49±1457,31	4513,5±2800,14	2369,03±1722,77	0,471
VLF1	2767,93±1886,76	3048,03±1082,41	2390,9±1078,6	3160±1910,99	1368±897,29	0,535
LF1	955,13±434,73	965,16±326,85	690,09±286,8	829,5±546,16	525,47±386,35	0,160
HF1	569,46±320,54	646,98±267,29	446,58±248,14	494,95±386,03	448,5±434,94	0,562
minspectpowh1	1749,71±1246,23	1675,12±767,11	1203,21±540,1	1265,5±1081,32	721,63±482,84	0,322
maxspectpowh1	9072,84±5306,16	10173,84±3872,44	12427,97±10018,31	12788±7724,69	5393,53±4714,96	0,269
uyanikSDNN1	110,83±33,96	115,17±39,16	99,18±22,07	137,5±73,61	90,67±32,96	0,356
uyanikRMSSD1	38,17±15,34	41,58±14,64	35,36±8,48	36±19,6	28,67±19,5	0,681
uyanikPNN501	14,25±9,93	19±13,24	13,09±6,43	14,25±12,74	9,67±10,02	0,528
uyanikPOWER1	4002,55±2487,71	4305,91±1490,96	3366,15±1261,92	4635,25±2934,08	1948,17±1375,04	0,429
uyanikVLF1	2620,99±1929,83	2851,72±1021,88	2365,82±981	3362±2026,6	1203,6±790,71	0,509
uykuSDNN1	108,92±37,89 ^{a,b}	111,75±23,14	102,45±48,12 ^a	183,75±133,9 ^b	85,33±40,41	0,029*
uykuRMSSD1	57,69±25,26 ^{a,b,c}	59,5±19,21 ^a	53,36±20,02 ^b	126±165,03 ^c	44±33,51	0,031*
uykuPNN501	30,54±17,55	32,58±14,4	28,91±16,22	21,5±14,8	23,33±23,01	0,767
totalpower1	4364,37±2569,55	4736,47±1394,27	3978,27±2175,86	4393±2857,52	2369,03±1722,77	0,821
LFHF1	2,23±1,86	2,96±4,76	3,84±7,36	2,2±1,2	3,8±4,51	0,705
SEMPATİK1	85,95±5,72	85,73±4,65	86,83±5,23	91,93±4,41	85,77±10,32	0,361
PARASEMPATİK1	14,01±5,67	19,44±17,04	12,95±5,43	9,83±2,72	13,9±10,87	0,224
RATIOSP1	8,23±5,82	6,03±2,68	23,16±53,1	9,25±2,87	16,8±21,84	0,241
uykuPOWER1	5014,3±3064,06	5475,88±1998,43	4178,22±2448,65	4285,5±2555,51	3061,27±2289,9	0,599
uykuVLF1	3018,45±2170,76	3421,13±1605,63	2711,07±1994,75	2794,5±1727,28	1616,97±1075,83	0,707
uykuLF1	1064,24±543,84	1070,62±427,77	752,95±383,64	908±483,86	664,07±501,6	0,287
uykuHF1	851,25±528,06	921,6±405,02	662,93±418,14	551,25±363,26	746,9±758,88	0,563
uyanikLF1	894,23±410,93	910,83±329,52	665,07±255,7	787±580,26	446,3±328,14	0,164
uyanikHF1	423,29±236,3	490,2±240,6	338,78±168,42	459±397,45	275,7±243,63	0,478
QTC	402,21±34,21	424,08±39,45	412,73±42,18	410,5±22,43	417,67±20,23	0,392
PR	123,75±21,79	129,17±25,39	127,27±13,48	127,5±25	143,33±49,33	0,649
HIZ	90,77±11,95	87,67±12,09	91,36±13,02	97,25±11,53	94,33±3,79	0,686
BMI	19,69±5,22 ^a	16,87±1,98 ^b	15,37±1,42 ^a	24,55±6,85 ^{b,c}	14,23±0,6 ^c	0,001*



Grafik 4.11 Tedavi türlerine göre uyku anı SDNN değerleri



Grafik4.12 Tedavi türlerine göre uyku anı RMSSD değerleri

İkinci Holter EKG ölçümleri ise tedavi grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

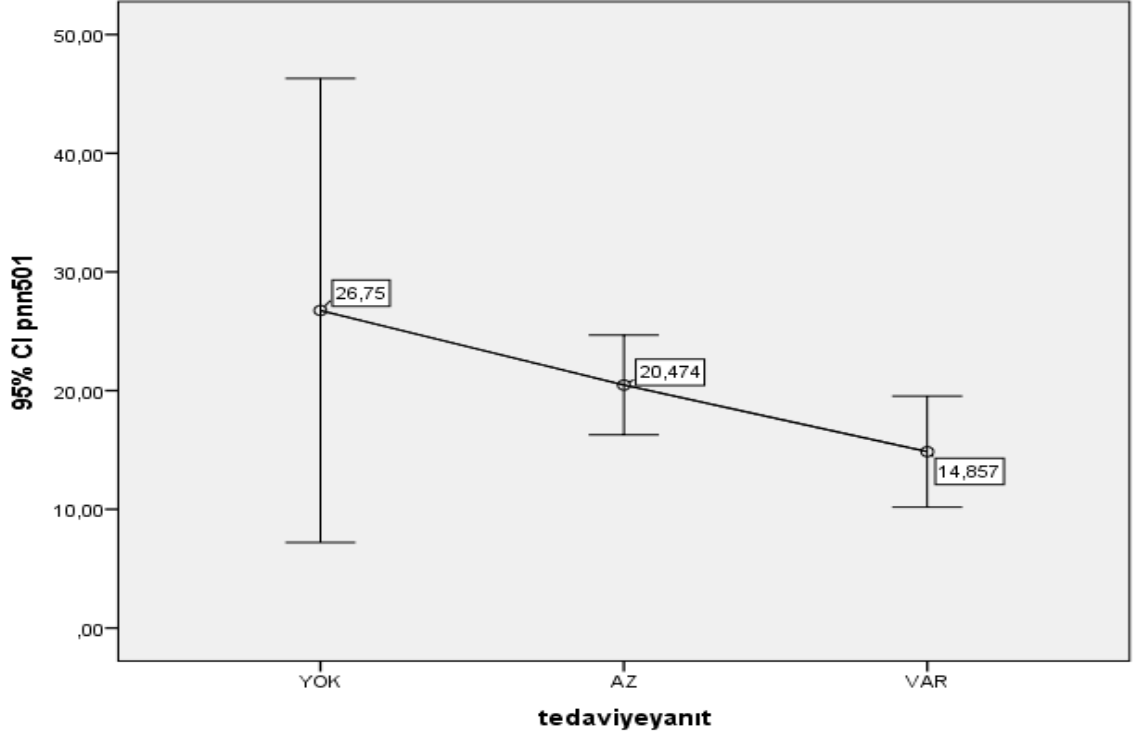
Tablo 4.9 Tedavi türlerine göre ikinci EKG ölçüm sonuçları

Tedavi	Takip (n=48)	Minirin (n=12)	Üropan (n=11)	Trisiklik (n=4)	İkili (n=3)	<i>p</i>
	Ortalama±SS					
minHR2	54,5±8,54	53,67±7,37	52,1±3,18	49,5±5,2	50,33±6,66	0,706
maxHR2	168,5±37,89	155,56±17,53	163,6±16,93	162,75±6,7	149,67±6,11	0,654
ortHR2	92,25±10,87	86,67±11,38	90,6±6,15	87,75±16,28	84,67±8,14	0,797
sdannid2	95,25±27,66	102,33±24,83	118,5±26,21	120±39,69	124±37,64	0,472
sdnmid2	66,75±11,32	66,78±18,8	63,9±10,9	60,5±21,42	66±18	0,968
rmssd2	44,75±11,73	43,22±14,77	43,5±10,38	36±14,67	53,67±18,61	0,562
pnn502	20,25±10,24	18,22±10,35	19,5±8,18	14±10,89	26,67±12,66	0,575
spectpow24h2	4076,68±1293,5	4183,03±2445,58	3666,48±1282,82	3732,25±2031,81	4099,53±1826,16	0,976
VLF2	2509,03±767,54	2761,76±1489,22	2306,3±850,24	2529±1351,81	2305,9±865,52	0,930
LF2	964,03±316,88	952,83±445,71	754,1±320,18	779,75±458,51	873,93±416,61	0,788
HF2	537,6±246,2	580,34±310,09	555,02±294,09	394,5±240,8	864,5±518,82	0,426
uyanıkSDNN2	106,25±21,36	98,89±15,93	96±20,97	119,25±39,98	116,33±36,12	0,446
uyanıkRMSSD2	40,75±12,23	37,67±12,43	36,8±7,52	30,5±10,85	44,67±17,5	0,545
uyanıkPNN502	17,25±10,34	14,44±9,63	14±6,16	10±7,35	20±12,53	0,614
uyanıkPOWER2	4132,5±1564,34	3975,24±1768,77	3316,5±1191,09	3124,5±1531,55	3701,1±1614,83	0,774
uyanıkVLF2	2657,93±950,02	2559,39±1188,61	2153,76±877,18	2082,5±1019,79	2267,07±780,59	0,733
uyanıkLF2	921,78±341,01	929,59±380,43	727,22±296,34	727±408,04	729,53±370,96	0,668
uyanıkHF2	437,95±203,45	441,58±230,54	421,97±292,28	289,5±139,15	640,67±470,81	0,577
uykuSDNN2	76,25±56,93	113,22±35,85	105,3±23,38	1064,5±1936,6	123±54,69	0,167
uykuRMSSD2	43,5±29,69	56,78±23,65	57,3±17,9	46,75±22,38	71,67±23,63	0,508
uykuPNN502	24,75±17,21	29,11±15,05	33,1±14,69	25±20,23	43,33±15,04	0,524
totalpower2	4076,68±1293,5	4594,82±2599,28	3786,1±1711,53	3732,25±2031,81	4099,53±1826,16	0,923
SEMPATİK2	86,53±3,16	86,19±3,42	84,55±4,88	89,08±2,03	79,73±6,63	0,077
PARASEMPATİK2	12,83±2,7	13,48±3,69	15,35±5,05	10,68±2,51	19,93±7,18	0,092
RATIOSP2	26,93±39,85	6,74±2,12	6,35±3,17	8,58±2,31	4,47±2,23	0,150
minspectpow2	2105,68±1085,83	1990,13±1084	1390,12±740,24	623,25±291,42	1505,17±830,68	0,106
maxspectpow2	8159,95±3458,73	8698,64±4226,6	10596,68±5166,47	10131±6097,69	8988,7±3616,91	0,870
uykuPOWER2	3119±2258,52	5031,81±3115,74	4397,53±1806,88	4856,5±3023,59	4803,03±2393,11	0,787
uykuVLF2	1690,25±1270,84	3111,68±2105,25	2646±1149,55	3345,75±2030,53	2324,03±1135,18	0,588
uykuLF2	832,5±616,07	1003,76±623,5	819,73±400,26	877,5±557,69	1087,7±605,23	0,912
uykuHF2	640,5±484,88	851,61±499,2	871,13±502,25	598,75±442,68	1295,67±666,92	0,429

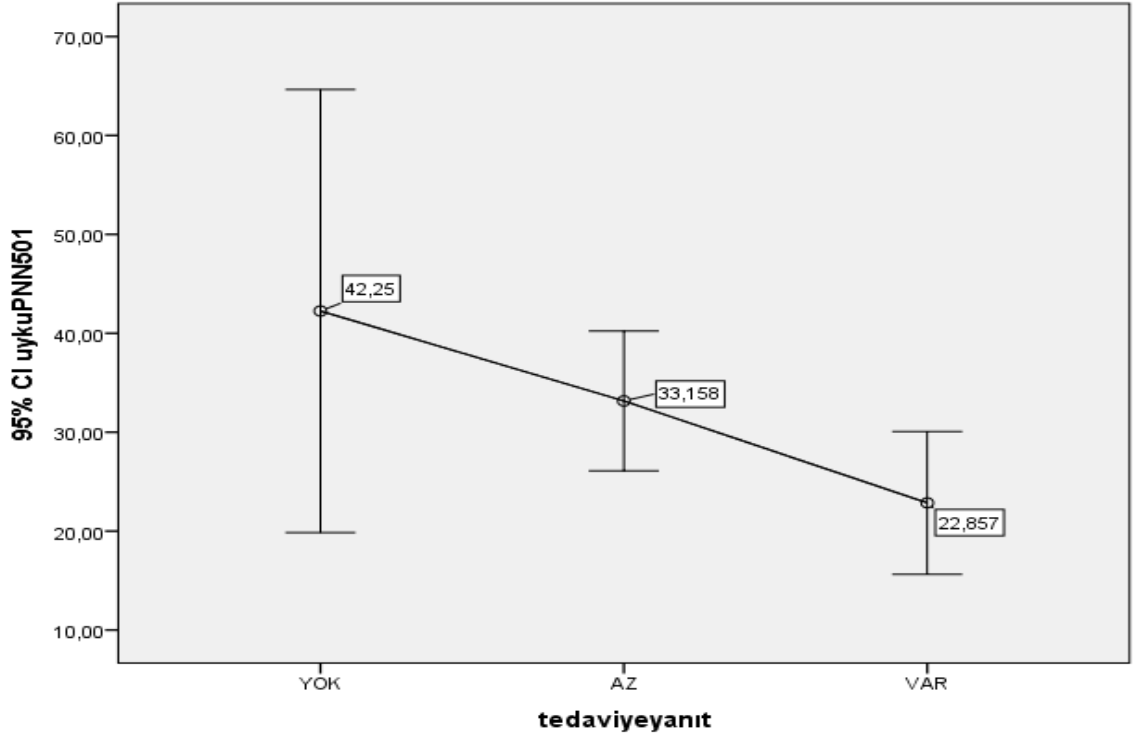
Uygulanan tedaviye yanıt vermeyen 4 vaka oldu. Diğerleri şikayette azalma ve tam iyileşme şeklinde tedaviye yanıt verdiler. Bu gruplara göre EKG ölçüm sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 4.10). Ölçüm sonuçları içinde pNN50 (p=0,048) ve uyku anında alınan pNN50 (p=0,029) ölçüm sonuçları gruplar arasında farklı bulundu. Tedaviye yanıt vermeyenler ile yeterli miktarda veren grup arasında pNN50 ölçümü farklıydı (Şekil 4.13). Tedaviye yanıt arttıkça pNN50 değeri düşmekteydi. Aynı durum uyku anında alınan pNN50 değerleri için de geçerliydi (Şekil 4.14). QTc ölçümleri ise gruplar arasında farklı bulundu (p=0,045). Tedaviye yanıt arttıkça QTc değerleri de artış gösterdi.

Tablo 4.10 Tedaviye yanıt sonuçlarına göre birinci EKG ölçüm sonuçları

Tedaviye yanıt	Yok (n=4)	Az (n=19)	Var (n=14)	p
	Ortalama±SS			
minhr1	50,75±1,26	53,53±8,57	53,57±6,78	0,783
maxhr1	161,5±15,29	164,21±23,06	157,14±14,44	0,595
orthr1	87,5±4,65	88,47±7,62	91,07±11,59	0,663
sdnn241	133±23,35	126,68±30,06	117,86±39,35	0,646
sdann1d1	111±23,11	115,53±31,01	102,07±35,79	0,504
sdnmd1	122,67±27,54	120,71±25,91	124,9±32,23	0,933
rmssd110	55,25±19,69	45,16±13,11	37,29±11,29	0,050
pNN501	26,75±12,28 ^a	20,47±8,71	14,86±8,09 ^a	0,048*
spectpow24h1	4509,9±1139,93	4143,66±1722,45	3654,05±1826,08	0,596
VLF1	2710,48±687,08	2715±1268,1	2340,04±1243,04	0,666
LF1	990,8±153,51	812,91±367,54	812,9±383,8	0,651
HF1	723,43±384,9	564,63±290,43	470,68±232,82	0,273
minspectpowh1	1550,33±588,09	1448,19±896,72	1384,93±749,61	0,934
maxspectpowh1	9220,6±2832,37	11569,39±8502,21	8616,78±4310,77	0,454
uyanıkSDNN1	121±30,95	109,05±32,34	105,57±43,38	0,763
uyanıkRMSSD1	47,5±20,44	38,84±10,83	33,07±11,4	0,108
uyanıkPNN501	24,75±20,3	15,84±7,11	11,86±8,03	0,063
uyanıkPOWER1	4116,03±1354,92	3863,6±1538,73	3344,96±1838,73	0,584
uyanıkVLF1	2697,63±818,56	2633,95±1156,92	2183,04±1252,22	0,511
uykuSDNN1	109,25±10,05	127,26±70,06	97,14±33,39	0,307
uykuRMSSD1	70,25±21,01	76,89±74,32	45,64±14,36	0,281
uykupNN501	42,25±14,08 ^a	33,16±14,65	22,86±12,5 ^a	0,029*
totalpower1	4480,15±1086,61	4402,28±2010,22	3654,05±1826,08	0,494
LFHF1	1,53±0,71	4,65±6,97	1,91±0,66	0,253
SEMPATİK1	83,8±5,63	86,26±6,91	87,15±2,28	0,563
PARASEMPATİK1	15,7±5,06	17,29±14,71	12,7±2,44	0,496
RATIOSP1	5,88±2,27	19,15±41,17	7,03±1,6	0,462
uykuPOWER1	5022,83±1222,47	4834,76±2589,42	4235,04±2062,17	0,715
uykuVLF1	2744,28±774	3014,21±2022,95	2641,23±1391,62	0,822
uykuLF1	1107,05±118,48	901,92±489,59	937,08±429,03	0,707
uykuHF1	1062±527,01	859±477,9	620,3±296,89	0,126
uyanıkLF1	932,68±183,48	770,61±325,82	747,43±392,71	0,468
uyanıkHF1	542,55±329,53	412,32±216,07	379,59±222,9	0,560
QTc	372±32,81 ^a	415,11±33,03	423,64±38,08 ^a	0,045*
PR	132,5±9,57	127,37±22,81	130±26,31	0,902
HIZ	86,75±22,25	90,37±11,66	92,21±11,94	0,755
BMI	16,48±3,35	17,17±3,6	16,52±4,53	0,881



Grafik 4.13 Tedaviye yanıt gruplarına göre pNN50 ölçüm değerleri



Grafik 4.14 Tedaviye yanıt gruplarına göre uyku-pNN50 ölçüm değerleri

Tedaviye yanıt sonuçlarına göre vaka grubunun 2. Holter EKG ölçümünde tedaviye yanıtı göre istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi (Tablo 4.11).

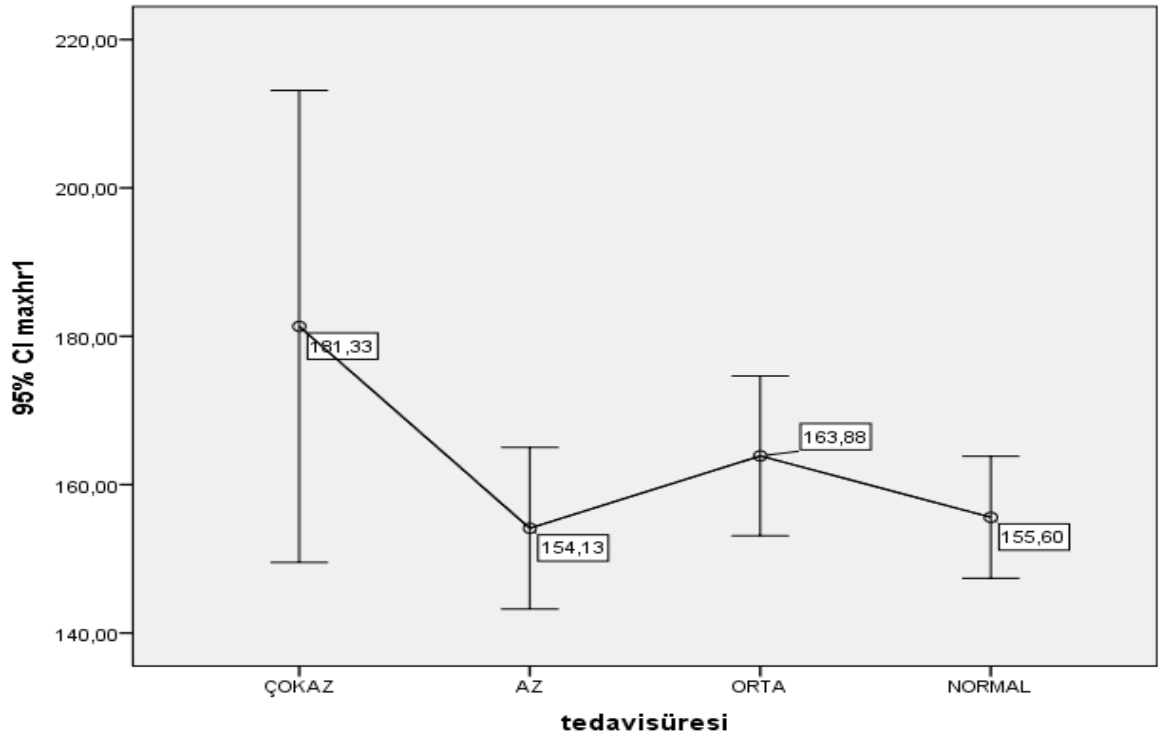
Tablo 4.11 Tedaviye yanıt sonuçlarına göre ikinci EKG ölçüm sonuçları

Tedaviye yanıt	Yok (n=4)	Az (n=19)	Var (n=14)	<i>p</i>
	Ortalama±SS			
minHR2	53,33±5,51	53,18±6,85	50,7±3,95	0,560
maxHR2	159,67±11,24	161,94±22,9	157,8±13,93	0,868
ortHR2	88,67±8,96	88,76±10,53	88,5±10	0,998
sdannid2	104,33±28,92	110,47±29,6	114,8±29,94	0,854
sdnmid2	62±15	66,12±15,28	63,7±15,61	0,872
rmssd2	47,67±13,8	44,65±13,61	40,6±12,95	0,648
pnn502	24±12,29	19,35±9,85	17,5±9,36	0,610
spectpow24h2	3549,7±1614,61	3970,47±1903,27	3969,93±1655,98	0,929
VLF2	2207,57±944,19	2606,18±1180,65	2406,08±1026,43	0,807
LF2	744,87±342,74	837,1±383,99	924,81±389,51	0,737
HF2	515,53±326,11	560,59±314,26	601,86±336,52	0,906
uyanıkSDNN2	101±20,66	104,47±24,4	102,2±27,07	0,960
uyanıkRMSSD2	41,33±13,65	38,53±11,48	34,7±10,19	0,581
uyanıkPNN502	17,67±11,24	15±8,96	13,1±7,42	0,705
uyanıkPOWER2	3684,9±1924,1	3709,14±1445,42	3496,35±1504,33	0,938
uyanıkVLF2	2380,43±1192,83	2454,68±965,58	2146,42±964,51	0,735
uyanıkLF2	798,53±319,34	783,93±340,4	869,98±374,18	0,826
uyanıkHF2	366,53±275,02	439,66±294,26	445,19±231,22	0,902
uykuSDNN2	80,67±11,68	329,47±938,8	116,1±30,23	0,709
uykuRMSSD2	56,33±17,21	56,29±25,27	53,4±19,64	0,948
uykuPNN502	35,33±18,77	30,82±16,09	29,2±15,7	0,848
totalpower2	3604,2±1574,5	4135,48±2071,45	4163,3±1938,17	0,905
SEMPATİK2	85,97±4,39	85,59±4,68	84,99±4,88	0,931
PARASEMPATİK2	13,37±4,76	14,06±4,92	14,95±4,9	0,850
RATIOSP2	6,8±3,29	6,85±2,92	14,28±25,49	0,447
minspectpow2	1535,1±1030,96	1630,37±1043,23	1492,2±849,63	0,937
maxspectpow2	6913,87±3020,8	9591,27±4596,94	10059,13±4765,81	0,577
uykuPOWER2	3382,43±1228,58	4500,02±2774,19	4892,5±2130,41	0,657
uykuVLF2	1869,97±457,26	2733,94±1859,99	2949,44±1349,33	0,609
uykuLF2	664,1±392,92	885,41±565,4	1029±457,38	0,548
uykuHF2	750,83±455,58	816,1±506,51	909,36±564,79	0,862

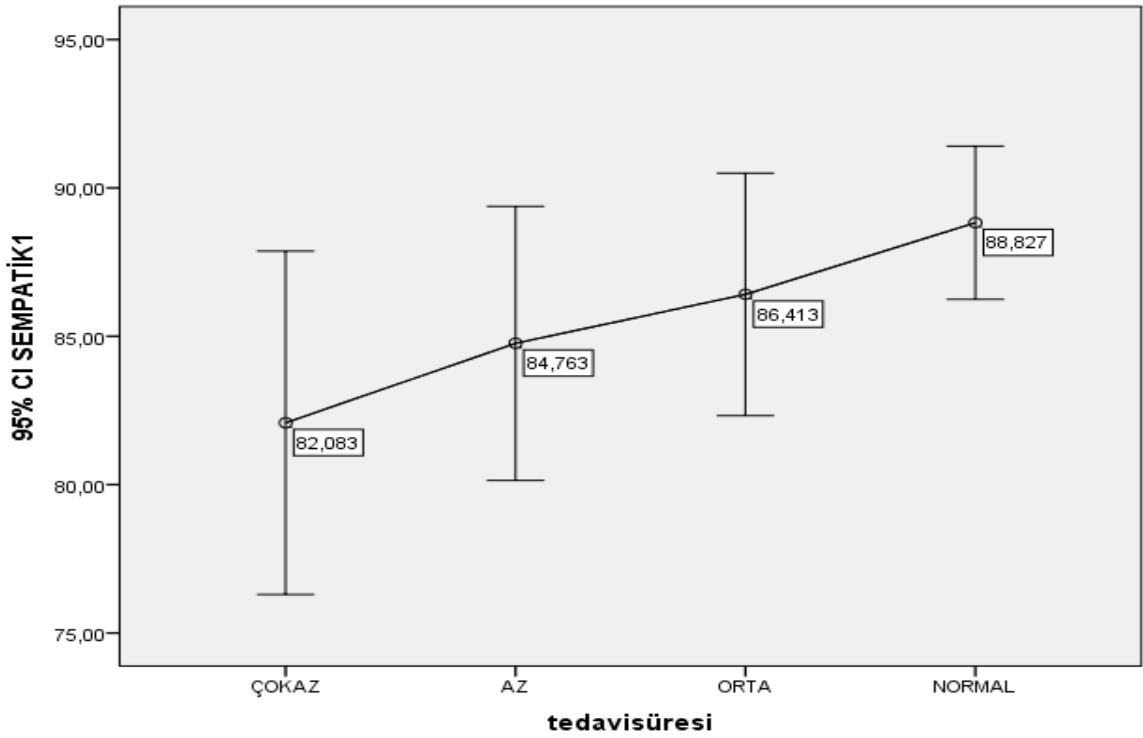
Tedavi süresi bilgisi dört gruba bölünerek 1haftadan az,1hafta-1 ay, 1-2 ay ve 3 ay olarak kategorize edildi (Tablo 4.12). Gruplara göre ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Önce yapılan EKG ölçümlerine göre maksimum kalp hızı (p=0,022) ve sempatik ileti sonucu (p=0,049) farklı bulundu. Maksimum kalp hızı için 1 haftadan az ve 1-2 ay tedavi alan gruplar arasında ikili karşılaştırma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.15). Sempatik ileti sonuçları ise tedavi süresi arttıkça artış gösterdi (Şekil 4.16).

Tablo 4.12 Tedavi süresine göre birinci EKG ölçüm sonuçları

Tedavi Süresi	< 1 hafta(n=6)	1hft-1ay(n=8)	1-2 ay (n=8)	3 ay (n=15)	p
	Ortalama±SS				
minhr1	53,17±3,19	52,88±7,72	52,63±4,03	53,8±9,86	0,985
maxhr1	181,33±30,3 ^a	154,13±13,03 ^a	163,88±12,89	155,6±14,84	0,022*
orthr1	93,5±4,23	91,13±12,94	86±10	88,53±7,24	0,436
sdnn241	117,5±16,68	119,88±30,85	141±27,61	119,8±40,23	0,449
sdannid1	101,5±18,83	108,75±25,9	118,5±24,4	109,4±42,56	0,815
sdnmid1	112,67±12,74	113,43±39,32	124,57±24,45	128,08±24,55	0,652
rmssd110	42,83±1,33	42,13±16,85	51±16,38	39,93±13,43	0,352
pnn501	18,67±1,21	18,25±11,32	24,5±11,02	16,67±8,89	0,303
spectpow24h1	3186,08±590,35	3855,68±1784,19	5274,7±1317,03	3717,75±1875,69	0,089
VLF1	1814,58±449,99	2431,93±1158,8	3493,81±978,25	2459,6±1308,47	0,053
LF1	780,25±175,72	785,6±398,79	1021,7±275,53	776,61±410,91	0,418
HF1	533,3±126,8	595,76±354,41	693,79±297,32	446,33±261,36	0,234
minspectpowh1	1406,4±563	1368,94±1126,21	1798,14±784,34	1288,73±692,96	0,545
maxspectpowh1	6157,45±1455,84	10329,58±5674,53	11746,23±3344,9	10918,98±9265,88	0,448
uyanikSDNN1	103±11,88	98,88±24,49	129,25±41,91	106,07±42,48	0,343
uyanikRMSSD1	36,33±2,88	35,25±13,78	45,38±16,19	35,2±11,76	0,280
uyanikPNN501	13,33±2,66	13,38±9,09	22,38±14,86	13,33±7,76	0,153
uyanikPOWER1	2948,45±571,44	3382,51±1477,07	4912,76±1432,07	3509,94±1837,69	0,094
uyanikVLF1	1777,47±421,01	2231,18±1014,31	3336,58±952,27	2412,75±1323,74	0,065
uykuSDNN1	101,83±4,17	141,38±97,08	116,38±20,49	102,8±48,37	0,427
uykuRMSSD1	55,67±5,24	97,63±113,18	62,88±19,1	50,87±22,43	0,280
uykuPNN501	31,67±4,72	30,38±17,08	36,25±14,44	26,4±16,6	0,519
totalpower1	3344,02±493,74	3852,33±1740,99	5259,83±1307,65	3983,95±2321,31	0,236
LFHF1	3,47±4,71	1,68±0,97	1,61±0,51	4,95±7,33	0,376
SEMPATİK1	82,08±5,51 ^a	84,76±5,52	86,41±4,89	88,83±4,66 ^a	0,049*
PARASEMPATİK1	17,58±5,31	14,99±5,88	21,48±20,82	11,47±4,18	0,192
RATIOSP1	10,7±13,02	6,63±3,38	6,14±3,13	21,3±45,68	0,593
uykuPOWER1	3646,27±854,92	4727,3±2576,02	5961,39±1877,08	4257,01±2494,79	0,231
uykuVLF1	1893,4±612,57	2795,03±1679,1	3793,71±1636,51	2743,6±1863,83	0,212
uykuLF1	882,1±217,77	954,1±535,86	1116,81±346,06	854,92±494,47	0,593
uykuHF1	799,17±246,94	928,25±553,49	982,58±435,84	611,44±393,9	0,183
uyanikLF1	729,12±165,54	696,06±353,25	971,9±297,41	741,19±388	0,345
uyanikHF1	393,88±96,59	417,38±258,57	540,59±263,88	352,76±224,51	0,323
QTC	409,17±48,64	417,63±42,9	419,88±33,16	410,07±34,79	0,918
PR	118,33±13,29	133,75±23,87	126,25±20,66	132±26,51	0,584
HIZ	92,83±18,56	90,13±13,83	88,88±11,52	91,07±11,44	0,953
BMI	16,12±2,86	19,5±5,83	16,2±1,54	16,07±3,49	0,187



Grafik 4.15 Tedavi süresine göre maksimum kalp hızı değerleri



Grafik 4.16 Tedavi süresine göre sempatik ileti sonuçları

3.ay yapılan Holter EKG ölçümleri tedavi süresi gruplarına göre karşılaştırıldı. Ölçümlerden hiçbirisi gruplar arasında farklı bulunmadı. İkinci ölçümlerde sempatik ileti değerleri gruplar arasında çok farklı olmasa da maksimum kalp hızı bu ölçümlerde de 148 ve 180 atım arasında değişim gösterdi. Ancak anlamlılık düzeyi yüksek değildi. (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Tedavi süresine göre ikinci EKG ölçüm sonuçları

Tedavi Süresi	<1 hafta (n=6)	1hft-1ay (n=8)	1-2 ay (n=8)	3 ay(n=15)	p
	Ortalama±SS				
minHR2	53,67±4,93	53,57±6,95	55,43±6,6	49,77±4,32	0,177
maxHR2	180±38,94	148,29±7,74	161,57±9,95	161,62±18,94	0,100
ortHR2	93,67±9,24	92,43±11	87±10,26	86,38±9,33	0,464
sdannid2	97±11,79	107,43±46,01	105,29±24,53	119,92±21,41	0,527
sdnmid2	59±15,87	61,57±17,42	69,14±18,97	65,77±11,69	0,720
rmssd2	43,33±12,74	39,86±17,47	45±14,19	44,92±11,22	0,868
pnn502	20±11,27	16±12,4	20,14±10,19	20,23±8,41	0,820
spectpow24h2	3304,43±1725,22	3652,4±1661,82	4360,89±2520,18	3987,7±1433,07	0,818
VLF2	1977,47±1104,66	2233,44±913	2894,31±1482,53	2550,92±959,02	0,580
LF2	716,43±362,9	799,11±396,58	975,21±414,94	857,22±368,49	0,751
HF2	548,13±245,93	571,6±413,6	647,01±378,55	532,35±252,33	0,901
uyanıkSDNN2	101,33±25,97	97,71±30,71	103,14±15,36	107±26,14	0,887
uyanıkRMSSD2	37,67±15,89	35,43±14,36	39,14±11,77	37,77±8,82	0,945
uyanıkPNN502	15±13	12,86±10,06	16,14±9,51	14,69±6,82	0,920
uyanıkPOWER2	3298,13±2179,94	3411,26±1435,14	4169,26±1783,85	3547,35±1216,16	0,746
uyanıkVLF2	2105,43±1392,62	2142,47±832,82	2682,96±1190,27	2326,21±862,85	0,733
uyanıkLF2	675,4±391,97	764,1±345,33	947,1±362,76	801,35±335,65	0,652
uyanıkHF2	389,87±246,57	462,11±320,57	538,93±369,81	372,98±167,77	0,605
uykuSDNN2	83±7,21	645,14±1466,88	114,86±35,14	110,38±23,98	0,392
uykuRMSSD2	52,67±8,14	45,43±31,8	59,43±22,93	59,08±18,19	0,587
uykuPNN502	31,67±6,43	23,29±21,37	31,71±14,31	34±14,62	0,559
totalpower2	3304,43±1725,22	3928,64±2112,09	4586,33±2159,19	4094,66±1909,82	0,817
SEMPATİK2	82,27±3,9	85,11±5,24	85,8±4,53	86,12±4,57	0,635
PARASEMPATİK2	17,07±4,47	14,74±5,47	13,94±4,9	13,58±4,66	0,724
RATIOSP2	4,8±1,21	6,69±3,23	6,74±2,59	13,17±22,21	0,684
minspectpow2	1354,83±1196,11	1898,39±1202,94	1796,43±951,02	1331,95±774,72	0,553
maxspectpow2	6312,53±3632,9	9493,2±6011,64	9168,24±4406,47	10370,52±3908,01	0,587
uykuPOWER2	3413,43±1050,29	3577,9±2778,41	5341,3±2975,65	4838,31±2135,13	0,463
uykuVLF2	1725,07±519	2048,7±1517,35	3276,91±2081,45	3009,75±1446,86	0,314
uykuLF2	786,03±325,99	739,46±628,26	1045,86±555,04	959,92±482,99	0,690
uykuHF2	839,17±279,2	736,4±686,32	949±559,24	838,81±452,36	0,904

Hastalık sıklık durumlarına göre Holter EKG birinci ve ikinci ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Gerek demografik özellikler gerekse önce alınan Holter EKG sonuçları sıklık grupları arasında farklı değildi (Tablo 4.14). İkinci Holter EKG sonuçları da gruplar arasında farklı bulunmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.14 Hastalık sıklık durumlarına göre birinci EKG ölçüm sonuçları

Sıklık	Düzensiz (n=2)	Orta (n=9)	Çok (n=26)	<i>p</i>
	Ortalama±SS			
minhr1	48,5±2,12	55,56±11,68	52,81±5,51	0,417
maxhr1	166±12,73	161±18,28	160,96±20,5	0,841
orthr1	84,5±9,19	87,22±6,55	90,46±9,75	0,491
sdnn241	148,5±58,69	116,67±28,86	124,69±32,99	0,470
sdann1	127±46,67	99,22±25,61	112,35±33,37	0,436
sdnn1	146,5±21,92	113,5±23,04	122,5±28,41	0,347
rmssd110	50±5,66	39±13,05	44,23±14,67	0,504
pnn501	25±2,83	16,33±7,84	19,5±10,1	0,460
spectpow24h1	5031±2404,16	3739,84±1696,9	4007,89±1699,48	0,635
VLF1	3360±1708,37	2414,62±1308,27	2566,76±1159,14	0,613
LF1	982,5±450,43	820,37±294,05	824,65±378,81	0,835
HF1	636±264,46	455,56±239,16	570,74±299,74	0,529
minspectpowh1	1680±733,98	1396,2±771,14	1430±836,13	0,905
maxspectpowh1	10644±4402,45	7872,56±3836,67	10969,03±7588,7	0,506
uyanıkSDNN1	144,5±79,9	104,89±28,19	107,73±35,47	0,383
uyanıkRMSSD1	47±7,07	34,67±11,03	37,88±13,39	0,462
uyanıkPNN501	22±4,24	13,44±6,65	15,42±10,99	0,551
uyanıkPOWER1	5143,5±2499,62	3521,78±1463,26	3643,04±1638,65	0,435
uyanıkVLF1	3550±1752,21	2299,34±1104,05	2446,31±1147,64	0,389
uykuSDNN1	117,5±51,62	102±28,16	117,77±63,2	0,770
uykuRMSSD1	55,5±2,12	48,56±20,17	70,5±64,75	0,592
uykuPNN501	32±1,41	24,78±13,85	32±15,62	0,462
totalpower1	5031±2404,16	3772,84±1687,07	4180,88±1931,95	0,676
LFHF1	1,55±0,07	2,73±2,4	3,6±6	0,817
SEMPATİK1	91,85±8,27	88,11±5,28	85,29±5,09	0,135
PARASEMPATİK1	12,65±0,49	18,9±20,61	14,38±5,17	0,535
RATIOSP1	6,65±0,49	10,27±12,26	14,62±34,96	0,891
uykuPOWER1	4825,5±2198,39	4159,5±2494,1	4775,22±2252,48	0,784
uykuVLF1	3023,5±1612,91	2640,14±1960,52	2900,62±1648,38	0,916
uykuLF1	993±472,35	844,36±401,5	965,33±459,19	0,771
uykuHF1	762,5±118,09	614,19±377,47	853,87±462,17	0,375
uyanıkLF1	976,5±437,7	809,22±274,71	753,86±359,36	0,652
uyanıkHF1	563±336,58	374,21±180,05	416,33±241,93	0,585
QTC	456±42,43	398,22±26,8	415,77±38,32	0,121
PR	105±7,07	131,11±24,72	130±22,45	0,319
HIZ	89,5±7,78	86,89±11,96	92,08±13,4	0,584
BMI	22,65±7,57	16,62±2,94	16,48±3,69	0,089

Tablo 4.15 Hastalık sıklık durumlarına göre ikinci EKG ölçüm sonuçları

Sıklık	Düzensiz (n=2)	Orta (n=9)	Çok (n=26)	<i>p</i>
	Ortalama±SS			
minHR2	47±1,41	54,17±3,66	52,36±6,35	0,336
maxHR2	178±14,14	153,17±13,73	160,68±20,02	0,284
ortHR2	82,5±10,61	85,33±9,67	90,14±9,92	0,391
sdannid2	135±2,83	93,33±21,37	114,05±29,69	0,143
sdnmid2	75±1,41	65±18,29	63,95±14,71	0,621
rmssd2	46±1,41	42,67±12,29	43,64±14,2	0,956
pnn502	20,5±3,54	18,83±7,68	19,18±10,76	0,980
spectpow24h2	5138,5±132,23	4044,02±2071,15	3786,6±1737,73	0,584
VLF2	3682±335,17	2568,02±1514,41	2373,48±959,93	0,267
LF2	941±304,06	891,07±400,76	840,23±385,9	0,913
HF2	468,5±180,31	538,57±178,61	587,58±352,36	0,852
uyanıkSDNN2	127±32,53	97,33±17,15	102,86±25,03	0,330
uyanıkRMSSD2	36,5±2,12	38,17±10,53	37,45±11,94	0,982
uyanıkPNN502	13,5±3,54	15,5±7,66	14,5±9,18	0,953
uyanıkPOWER2	4402±377,6	3923,9±1625,98	3487,55±1479,62	0,618
uyanıkVLF2	3221,5±808,22	2551,57±1145,47	2208,3±908,19	0,313
uyanıkLF2	847,5±297,69	886±364,01	791,42±349,82	0,835
uyanıkHF2	300±141,42	438,62±160,77	445,18±296,43	0,771
uykuSDNN2	117,5±2,12	99,67±34,63	280,5±824,78	0,842
uykuRMSSD2	65±1,41	53,83±20,76	54,86±23,88	0,823
uykuPNN502	40,5±2,12	28,17±11,89	30,55±17,2	0,642
totalpower2	5138,5±132,23	4044,02±2071,15	4009,44±2004,73	0,743
SEMPATİK2	90,75±3,18	85,35±2,48	84,96±4,9	0,237
PARASEMPATİK2	9,15±3,32	14,22±2,94	14,77±5,09	0,286
RATIOSP2	10,65±4,17	19,43±32,93	6,44±2,56	0,164
minspectpow2	1159,5±416,49	1980,57±949,74	1501,87±976,58	0,463
maxspectpow2	13389±3815,55	8905,87±3860,3	9280,51±4688,46	0,451
uykuPOWER2	6507±1049,35	4224,03±3047,92	4418,84±2351,13	0,499
uykuVLF2	4501±543,06	2620,15±2309,77	2584,47±1398,59	0,276
uykuLF2	1126±304,06	887,85±573,15	897,96±525,78	0,838
uykuHF2	805,5±241,12	732,03±258,88	873,48±576,62	0,838

Vaka grubu hastalarında yapılan tedavi ve takip öncesi ve 3. Ayda yapılan Holter EKG ölçümleri sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 4.16). Ölçümlerin hiçbirisi eşleştirilmiş ölçümlerde farklı bulunmadı. Ölçümler arasındaki farkların oransal olarak fazla olduğu ölçüler içerisinde uyanık iken hesaplanan SDNN ve uyku anındaki RMSSD olduğu görüldü. Her iki ölçüde de ilk ölçüm sonuçları daha yüksek değerlere sahipti.

Tablo 4.16 Vaka grubunda birinci ve ikinci EKG ölçüm sonuçları

Vaka grubu	Önce	Sonra	<i>p</i>
		Ortalama±SS	
Minhr	53,23±7,9	52,37±5,85	0,535
Maxhr	160,77±20,38	160,33±19,03	0,875
Orthr	89,33±9,41	88,67±9,89	0,703
sdnn24	125,7±34,14	122,3±27,37	0,514
Sdannıd	111,9±33,35	111,3±28,79	0,928
Sdnnıd	64,9±16,77	64,9±14,91	1,000
Rmssd	44,53±14,9	43,6±13,14	0,748
pnn50	19,97±9,95	19,2±9,72	0,712
spectpow24h	4134,4±1782,25	3928,21±1745,25	0,503
VLF	2654,72±1249,35	2499,62±1084,44	0,416
LF	852,24±376,82	857,11±373,71	0,931
HF	580,89±300,09	569,84±312,53	0,868
uyanıkSDNN	110,2±37,6	103,37±24,23	0,256
uyanıkRMSSD	38,57±13,45	37,53±11,08	0,709
uyanıkPNN50	16,2±10,5	14,63±8,48	0,499
uyanıkPOWER	3801,62±1703,18	3635,78±1456,17	0,605
uyanıkVLF	2543,13±1207,54	2344,5±960,21	0,372
uykuSDNN	118,13±60,12	233,47±706,48	0,346
uykuRMSSD	68,47±61	55,33±22,23	0,279
uykuPNN50	31,87±15,5	30,73±15,71	0,720
Totalpower	4284,32±1966,85	4091,62±1931,75	0,608
SEMPATİK	86,08±5,82	85,43±4,57	0,521
PARASEMPATİK	16,03±11,87	14,29±4,76	0,452
RATIOSP	14,46±33,04	9,32±14,83	0,453
uykuPOWER	4829,34±2386,33	4519,09±2437,36	0,494
uykuVLF	2956,63±1779,02	2719,37±1606,61	0,437
uykuHF	847,6±458,44	840,66±507,62	0,947
uyanıkLF	793,87±358,8	814,07±340,66	0,722
uyanıkHF	436,68±245,39	434,19±264,79	0,967

Vaka ve kontrol grupları ayrımında cinsiyete göre demografik ve çeşitli EKG ölçüleri karşılaştırıldı. Ağırlık, boy uzunluğu ve VKİ için cinsiyetin anlamlı etkisi bulunmadı. Aynı şekilde QTc, PR ve hız bulgularında cinsiyetin etkisi tespit edilmedi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre demografik ve ölçüm sonuçları karşılaştırması

Cinsiyet	Kontrol	Vaka
	<i>p</i>	<i>p</i>
Yaş	0,627	0,119
Ağırlık	0,381	0,075
Boy	0,169	0,112
QTc	0,844	0,531
PR	0,380	0,748
HIZ	0,547	0,304
VKİ	0,314	0,143

TARTIŞMA

Çalışmamızda, 5-17 yaş arasında idrar inkontinansı nedeniyle takibe alınan ve ilk kez medikal tedavi başlanan 37 hastaya tedavi öncesi EKG ve Holter EKG; takibin 3. ayında da Holter EKG ölçümleri yapıldı. EKG değerlendirmesinde kalp atım hızı, QRS aksı, PR mesafesi, QTc intervali manuel olarak ölçülmüştür. Holter EKG değerlendirmesinin 1. ve 3. ayında ise minhr, maxhr, orthr, sdn index, sdann index, sdnid index, rmssd10, pnn50, spectral power24, VLF, LF, HF, sempatik, parasempatik, ratiosp, uykupower, uyku VLF, uyku LF, uyku HF, uyanık LF, uyanık power, uyanık VLF, uyanık HF ölçümleri yapılmıştır. Aynı zamanda idrar kaçırma şikayeti olmayan aynı demografik özelliklere sahip ve kardiyak açıdan normal olan 41 hastanın, Çocuk Kardiyoloji Polikliniklerine herhangi bir kardiyak şikayet nedeniyle çekilen Holter EKG'sinde aynı parametreler kayıt edilmiştir. Takip ve medikal tedavi öncesine göre takibin ve tedavinin 3. ayı kıyaslandığında bu parametre ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Aynı parametreler açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile hasta grubun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayındaki ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Enürezis, ayaktan başvuruda en sık görülen pediatrik ürolojik problem olmakla beraber çocuğun psikososyal gelişimini, kendine güvenini ve sosyalleşme kabiliyetini olumsuz etkileyen bir durumdur (Lotmann, 2007). Etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda tam olarak sebebi bilinmemekle beraber çok faktörlü sebepler(organik, genetik, gelişimsel, psikososyal, otonomik disfonksiyon) etiyolojide rol oynamaktadır. Sık uygulanan tedavi yöntemleri şu üç yaklaşımı kapsamaktadır: Eksik antidiüretik hormon seviyesini yerine koymak için desmopressin, detrüör kas overaktivitesi için mesane gevşetici ilaçlar ve ıslanmaya cevaben uyanmak için enürezis alarmı (Seok Ho Kang ve ark,2007). Yapılan ürodinamik çalışmalarda birçok enüretik hastada detrüör kasının hiperaktivitesi tespit edilmiş, bu hiperaktivitenin sebebi tam olarak açıklanamamakla beraber otonom sinir sistem disfonksiyonu önemli sebeplerden biri olarak gösterilmiştir (Yakıncı ve ark, 1997). Otonomik disfonksiyon, mesane fonksiyonunu ve sfinkter aktivitesini bozmaktadır; çünkü alt üriner sistem otonom ve somatik sinir sistemi ile uyarılmaktadır, buna rağmen üriner disfonksiyonunda otonom disfonksiyonunu ölçmek zordur (Kwan- Joong Jo,2010). Kalp Hızı Değişkenliği, otonom sistem fonksiyonunu değerlendiren en basit ve faydalı yöntemdir. HF ve RMSSD baskın olarak parasempatik sistemdeki değişiklikleri yansıtırken, LF ve SDNN ölçümleri ise kolinerjik - adrenerjik aktivitedeki değişiklikleri yansıtır. LF/HF oranı ise otonomik sistem bileşenleri arasındaki dengeyi belirtmektedir. Bu

oranın 1'den az olması parasempatik baskınlığı, oranın 1'den fazla olması ise sempatik aktivite baskınlığını göstermektedir. Total Power yine SDNN ile aynı aktiviteyi temsil eder (Kwan- Joon Jo, 2010).

Çalışmalarda kalp hızı değişkenliği ölçümleri kullanılarak çocuklarda ve erişkinlerde idrar inkontinansı ve otonom disfonksiyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Bazılarında sempatik aktivite, bazılarında parasempatik aktivite birkaç çalışmada ise hem sempatik hem parasempatik aktivitenin baskınlığı tespit edilmiştir

Chul Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir erişkin çalışmasında, 18 yaş ve üstü idrar inkontinansı ile başvuran 76 kadın hastada kalp hızı değişkenliği ölçümleri ile otonom fonksiyon değişkenliği incelenmiştir (Chul Kim, 2010). Bu çalışmaya otonom sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanmayan ve sistemik hastalığı olmayan bireyler dahil edilmiştir. Öncesinde hastalara ürodinamik çalışma yapılmış ve detrusör hiperaktivite varlığına göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. 30 dakikalık dinlenme sonrası 5 dakikalık elektrokardiyografik sinyal çekimi yapılmış. Bu çekimlerde ortalama kalp hızı, SDNN ve RMSDD ölçümleri alınmış. Ayrıca total power, VLF, LF, HF ve LF/HF ölçümleri alınarak dinlenme halindeki sempatik ve parasempatik kalp atım hızı modülasyonu tanımlandı. Bu ölçümlerin iki grup arasındaki farkı değerlendirildiğinde zaman alan analizindeki SDNN ve RMSSD değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiş ve aynı şekilde sıklık alan analizine bakıldığında TP, VLF, LF ve HF değerleri arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir; fakat LF/HF oranı ortalama değeri detrusör hiperaktivitesi olan hastalarda diğer gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek elde edilmiştir. Bu oranın yüksek olması detrusör kas hiperaktivitesi olan bireylerde sempatik aktivite baskınlığı saptanması anlamına gelmektedir.

Wook Im ve arkadaşlarının yaptığı bir önceki çalışmaya benzer olan bu çalışmada ortalama yaş grubu 56 olan erişkin hasta grubunda yapılmış ve detrusör kas hiperaktivitesi olan kadınlarda otonom sistemi değerlendirilmesi amaçlanmıştır (Hyun Wook Im,2010). İdrar inkontinansı olan, ürodinamik çalışma sonrası detrusör kas hiperaktivitesi olan 12 kadın hasta ve kontrol grubu olarak detrusör kas hiperaktivitesi olmayan 53 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Otonom fonksiyonu etkileyen ilaç kullanımı (B reseptör agonisti veya antagonisti, ACE inhibitörleri, Ca kanal blokerleri, antikolerjik) ve ek sistemik hastalığı olan (malignensi, DM, nörolojik hastalıklar, koroner kalp hastalıkları) bireyler çalışmanın dışında tutulmuştur. 30 dakikalık dinlenme sonrası 5 dakikalık elektrokardiyografik çekimler yapılmıştır. Zaman alanı değerlendirmesinde SDNN ve kalp hızları iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir; fakat RMSDD değerleri kontrol

gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır. Sıklık alanı değerlendirmesinde TP ve VLF değerleri aynı; fakat LF ve HF değerleri kontrol grubuna göre daha düşük, LF/HF oranı ise kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada göstermektedir ki hem parasempatik hem sempatik aktivite detrüsör hiperaktivitesi olan bireylerde azalmakta; fakat otonomik denge sorunu artmaktadır. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla LF/HF oranı dahil, SDNN indeks ve parasempatik indeks dışında diğer tüm ölçümler vaka grubunda düşük saptanmıştır. LF/HF oranı ve SDNN indeksin daha yüksek olması sempatik aktivite baskınlığını düşündürebilir; fakat aynı zamanda parasempatik aktivite yüksek ve diğer tüm parametrelerin düşük olması net bir bilgiye ulaşılmasını engellemektedir.

Fazeli ve arkadaşlarının yaptığı bir kesitsel çalışma, ortalama yaş grubu 10 olan mesane ve bağırsak disfonksiyonu tespit edilen 40 çocukta kardiyak otonom sistem aktivitesini değerlendirmeyi amaçlamıştır (Fazeli, 2016). Öykü, fizik muayene, ürodinami çalışmaları ve Vancour BBD skorlaması ile mesane ve bağırsak disfonksiyonu tespit edilen 5-18 yaş arası 40 çocuk ve aynı yaş aralığındaki 19 kontrol grubu çalışmaya dahil edilip nörolojik hastalığı, anatomik bozukluğu olan ve otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalara 5 dakikalık dinlenme sonrası 5 dakika süren elektrokardiyografik ölçümler yapılmıştır. Bu analizde sadece total power ve HF değerleri ele alınmıştır. Yapılan ölçümler sonrası kontrol grubuna kıyasla hasta çocuklarda HF ve TP daha düşük saptanmış ve kalp hızı ise dinlenme halinde kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak mesane ve bağırsak disfonksiyonu olan çocuklarda bozulmuş bir otonomik denge saptanmakla beraber idrar depolama fazı esnasında azalmış parasempatik aktivite ve işeme fazı esnasında buna minimal cevap veren bir sempatik sistem aktivitesi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda 24 saatlik Holter EKG kaydı alınarak hastaların uyku anındaki HF ve TP (total power) parametreleri de ele alınmış; fakat fark tespit edilememiştir. Kontrol grubuna kıyasla HF değeri düşük saptanmış olsada sempatik aktiviteyi temsil eden parametrelerin de düşük saptanması sempatik hiperaktivite tespit edemediğimizi gösterir.

Srinivasan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nokturnal enürezisi olan 8, majör depresyonu olan 1 ve dikkat eksikliği olan 1 çocukta, bu tanımlarla başlanan imipiramin tedavisinin kalp hızı değişkenliği üzerindeki etkileri incelenmiştir (Srinivasan ,2004). Hastalara tedaviye başlamadan önce ve tedavinin en az 8. haftasında 10 dakika dinlenme sonrasında ayakta ve supin pozisyonda yaklaşık her iki pozisyonda 10 dakika süren EKG ölçümleri yapılıyor. Tedavi öncesi ve sonraki ölçümler kıyaslandığında imipiramin tedavisi

sonrası kalp hızı daha yüksek, HF değeri daha düşük ve LF/HF oranı ise daha yüksek saptanmıştır. Bu durumda kardiyak sempatik aktivite imipiramin tedavisi alan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Trisiklik antidepresan kullanımına bağlı ani kardiyak ölümler duyarlı hastalarda, bu değişmiş otonom denge fonksiyonuyla ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamızda imipiramin ile beraber desmopressin, oksibutinin ve desmopressin +oksibutinin kullanan enürezisli hasta grubunda tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. Haftasında 24 saatlik Holter EKG ölçümü yapıldı; fakat imipiramin dahil hiçbir tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Hubeaux ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stres inkontinansı olan ve overaktif mesanesi olan kadın hastalarda mesane boşalma evresi esnasında otonom sistem aktivitesi incelenmişti (Hubeaux,2007). Ek sistemik, nörolojik hastalığı olanlar, otonom sistemi etkileyen ilaç kullanımı olanlar çalışma dışında bırakıldı. Ölçümler iki fazda ve sistometre eşliğinde yapıldı. İlk fazda mesane boşalmıştır ve hasta supin fazdadır, ikinci faz ise mesane dolmuş evresidir. İlk fazda 10 dakikalık dinlenme sonrası 5 dakika devamlı çekim yapılmış, ikinci fazda mesane dolmuş esnasında (dolum hızı dakikada 35) devamlı ölçüm yapılmıştır. Overaktif mesanesi olan grupta diğer gruba göre faz 1 de (boş mesane) HF ölçümleri daha yüksek saptanmıştır. LF/HF oranı iki grupta mesane dolmuş öncesi ve sonrasında farklılık göstermektedir. Overaktif mesanesi olan grupta bu oran daha yüksek saptanmıştır. Mesane dolmuş esnasında SDNN ve rMSSD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. İdiyopatik overaktif mesanesi olan grupta mesane dolmuş fazı sonunda sempatik aktivite baskın saptanmıştır.

Yakıncı ve arkadaşlarının 41 enüretik hasta ve 30 sağlıklı çocuğu içeren çalışmasında nokturnal enürezisli çocuklarda otonom sistem fonksiyonu değerlendirilmiştir (Yakıncı, 1997). Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı otonom sistem değerlendirmesi için Holter EKG kullanılmamış, otonom sinir sistemi fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan ortostatik test, valsalva oranı testi ve derin solumaya kalp hızı cevabı testi kullanılmıştır. Ortostatik test sempatik afferent ve efferent fonksiyonunu temsil eder. Valsalva oranındaki azalma parasempatik hipoaktiviteyi, bu orandaki artma ise parasempatik hiperaktiviteyi yansıtır. Derin solumaya kalp hızı cevabı ise vagal aktiviteyi belirtir. Ortostatik testte enüretik hasta ve kontrol grubunda, supin ve ayakta pozisyonda ortalama kan basınçları arasında anlamlı fark tespit edilmedi; fakat valsalva oranı enüretik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek, derin solumaya kalp hızı yanıtı ise istatistiksel olarak daha anlamlı kabul

edildi. Sonuç olarak bu çalışmada enüretik hasta grubunda parasempatik hiperaktivite tespit edildi.

Dündaröz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer nokturnal enürezisli hastalarda kalp hızı değişkenliği analizi değerlendirilmiştir (Dündaröz, 2001). Çalışmada nörolojik, ürolojik anormalliği olmayan, ek şikayeti olmayan, 7-13 yaş arasındaki 28 enüretik hasta ve senkop, yorgunluk gibi otonom sistemle ilgili şikayeti olmayan, 7-14 yaş arasındaki 24 kontrol hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi enüretik gruba ve kontrol grubuna 24 saatlik ambulatuar Hollter EKG ölçümü yapıldı. Ölçümlerin öncesinde hastalar 1 hafta boyunca tedavi almadılar. Ölçümlerde PNN50, RMSSD, SDANN, SDNN, NHR değerleri analize katıldı. Kontrol grubuna kıyasla enüretik grupta ortalama kalp hızı dışındaki diğer parametreler arasında anlamlı fark saptandı. Parasempatik sistem aktivitesini belirleyen PNN50 ve RMSSD değerleri enüretik grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada da parasempatik ve sempatik sistem arasındaki denge bozukluğu ve enüretik hastalarda sempatik sistem baskınlığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak bu çalışmada analiz edilen değerler yanında VLF, LF, HF, uyku-uyanık SDNN, RMSSD, PNN50 değerleri de ölçüme katılmıştır; fakat çalışmamızda kontrol grubu ve inkontinanslı hasta grubu kıyaslandığında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Dündaröz ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bir çalışmada, Ünalacak ve arkadaşları tarafından yapılmış ve monosemptomatik nokturnal enürezisli hastalarda kalp hızı değişkenliği ile kardiyak otonom sistem değerlendirmesi yapılmıştır (Ünalacak ve ark, 2004). Çalışmaya yaş aralığı 5-12 olan 32 enüresizli hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Nörolojik ve ürolojik anormallikleri dışlamak için ayrıntılı anamnez alınmıştır ek olarak hasta ve kontrol grubuna rutin biyokimya, idrar analizi, idrar kültürü, üriner sistem ultrasonografisi uygulanmış ve böylelikle ADH eksikliği, idrar yolu enfeksiyonu, orak hücreli anemisi, diyabet mellitus ve diyabet insipitus dışlanmıştır. Çalışma esnasında herhangi bir ilaç kullanılmamış ve enüretik hasta ve kontrol grubuna 24 saatlik Holter EKG uygulandı. Zaman ve sıklık alanında KHD verileri analiz edilmiştir: Zaman alanında ortalama kalp hızı, SDNN, SDANN, rMSSD, sıklık alanında ise HF, LF, VLF değerleri ölçülmüştür. Sonuç olarak SDNN, SDANN, rMSSD değerleri kontrol grubuna göre artmış ve VLF, LF değerleri kontrol grubuna göre azalmış saptanırken HF değeri ise kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Bu çalışmada monosemptomatik nokturnal enürezisli hastalarda parasematik hiperaktivite saptanmış ve vezikal

hiperaktivitenin sebebi bu olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda, ilgili bölümlerce idrar inkontinanslı hastalara idrar analizi, üriner sistem usg ve rutin biyokimya testleri yapıldı. Testler normal olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve davranışsal ya da medikal tedavi başlanan hastalara 1. ve 3. ayda 24 saatlik Holter EKG uygulandı. Ölçümlerde SDNN, SDANN, rMSSD, HF, LF, VLF, pNN50, uyku-uyanık rMSSD, SDNN, SDANN, HF, LF, VLF, pNN50 değerlendirildi; fakat vaka ve kontrol grubu kıyaslandığında ve 1. ve 3. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda da sınırlı olan literatür bilgileriyle uyumlu olarak idrar inkontinansı olan hastalarda Holter EKG yardımı ile VLF, HF, LF, LF/HF, SDNN, SDANN, rMSSD ölçümleri sempatik ve parasempatik aktivasyon varlığını değerlendirmek için kullanılmıştır ve yapılan değerlendirmelerde bu ölçümlerde sempatik ve parasempatik aktivasyonda klinik ve istatistik olarak anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak bu parametrelere ek olarak 24 saatlik ölçümlerde pNN50, max. HR, min.HR, total power, uyku-uyanık LF, HF, VLF, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50 ,power ölçümleri değerlendirmeye alındı. Bu parametreler içerisinde inkontinanslı grupta kontrol grubuna göre SDNNI, LF/HF, uyanık pNN50, uyku SDNN, uyku rMSSD, uyku pNN50 ve total parasempatik aktivasyon yüksek ve diğer tüm parametreler ise düşük saptanmıştır; fakat bu parametrelerdeki farklılıklar klinik ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. LF bandı sempatik ve parasempatik aktiviteyi birlikte, rMSSD ve HF bant parasempatik aktiviteyi, LF/HF oranı ise semapatovagal dengeyi temsil etmektedir (Akar 2016, Darvenien 2014, Chua 2008, Koenig 2014). HF solunumsal sinüs aritmisiyle, LF baroreseptör kontrol mekanizmasıyla ve VLF vücut ısısı düzenleme, damarsal sistem ve renin anjiyotensin sistemi ile ilişkili görünmektedir (Chua 2008). Literatürden farklı olarak çalışmamızda idrar inkontinanslı hastalara 1. ayda ve tedavi başlanan hastalara (davranışsal ya da medikal) 3. ayda 24 saatlik Holter EKG ölçümü yapıldı. Yapılan değerlendirmelerde iki ölçüm kıyaslandığında takip sürecindeki ikinci ölçümde LF ve uyku HF değeri daha düşük saptansa da bu farklılık klinik ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Takip sürecinde alınan iki ölçümün tedavinin otonom sinir sistemi üzerine olan etkilerini görmek mümkün olacaktı; fakat yapılan kontrol ölçümlerde iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ayrıca alınan tedavi türlerine, tedavi süresine ve tedaviye yanıtı göre kontrol ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedaviye başlanmadan önce yapılan ölçümlerde imipiramin alan hasta grubunda uyku anı rMSSD(126Hz) ve uyku anı SDNN (183Hz) değeri yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı (p: 0,031 ve p: 0,029) bulunmuştur; fakat tedavi başlanmadığı için klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Literatürde dikkat eksikliği ve nokturnal enürezis için imipiramin kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi sonrası alınan kayıtlarda sempatik aktivite baskınlığı saptanmış ve bu durumun TCA kullanan hastalardaki ani kardiyak ölümlere sebep olabileceği öne sürülmüştür (Srinivasan,2004). Yine tedavi süresi ile Holter EKG ölçümleri istatistiksel olarak kıyaslandığında ilk yapılan ölçümlerde tedavi süresini az alan hasta grubunda maksimum kalp hızı yüksek saptandı (188/dk, p: 0.022) ve tedavi süresini normal alan grupta ise sempatik aktivasyon yüksek saptandı (88,8 Hz, p:0,049); fakat bu farklılık hastaların ilk değerlendirmesinde yapılan ölçümlerde saptandığı için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi. Tedaviye yanıtı göre bakılan Holter EKG ölçümlerinde yapılan değerlendirmede tedaviye yanıtın arttığı hasta grubunda pNN50 (14,86Hz, p: 0,048) ve uyku anı pNN50 (22,86 Hz ,p: 0,029) daha az saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat yapılan ikinci (kontrol) ölçümde farklılık olmadığı ve bu farklılık hastanın ilk değerlendirmesinde saptandığı için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Son günlerde kalp hızı değişkenliği otonom sistemi değerlendirmede en iyi yöntem olarak görülmektedir. Genellikle R-R aralığındaki değişiklikte saptanan en yüksek oran, kalp otonom kontrolünün en kuvvetli olduğu anı yansıtmaktadır. EKG sinyal iletiminin bir sonucu olan kalp hızı değişkenliği özel matematiksel işlemlerle analiz edilmektedir. Kalp hızı değişkenliğinde azalma daha çok kardiyak hastalıklarda (miyokard infarktüsü, kronik kalp yetmezliği, kalp transplantasyonu sonrası) görülmekte ve ayrıca bu azalma diyabetli hastalarda, otonom nöropatisinin geliştiğinin göstergesidir (Dobrek,2013). Üroloji alanında kalp hızı değişkenliği ile ilgili yapılan çalışmalarda fazla aktif mesanenin otonom fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da vaka grubunda kalp hızı değişkenliği ölçümleri kontrol grubuna göre daha az değerlere sahipti, bu durumda otonom disfonksiyon açısından yol gösterici olabilir; fakat istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilemedi.

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı durumlar vardı: 37 vakamızın 5 tanesi 24 saatlik değerlendirme olduğu için kontrol ölçümlerini yaptırmadılar. Hastaların şikayet gruplarına göre kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek istedik; fakat gruplar açısından yeterli sayıya ulaşılamadı ve gündüz idrar kaçırması olan hasta gruplarından hiçbiri kontrol ölçümünü yaptırmadı. Tedavi değerlendirmesine (türü, süresi, tedaviye alınan yanıt) göre ölçümleri kıyaslamak istediğimizde ilacını düzenli almayan hasta grupları vardı ve tedavi türü farklılığına göre de yeterli sayıya ulaşılamadı; bu da ölçümlerin doğru kıyaslanmasını zorlaştırdı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- İdrar inkontinanslı grupta erkek cinsiyetin oranı daha fazlaydı (n=29,%59,5). Literatür bilgisi olarak erkek cinsiyet risk faktörü olarak belirtilmekte.
- Vaka grubunda gece idrar kaçırma şikayeti olan grup fazla orana sahipti (n=29, %78,3). Yine nokturnal enürezis, inkontinanslı hastalarda en sık görülenidir.
- Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 8,7'di.
- Vaka grubunda gece idrar kaçırma şikayeti en yüksek grup olduğu için desmopressin alan grup en yüksek orana sahipti (n=12, %32,4). Oksibutin alan grup ikinci en yüksek orana sahipti (n=11, %29,7).
- Vaka grubunda tedaviye yanıt veren hasta oranı (n=33, %89,2) yüksekti. Fakat %51,4'ünde (n=19) şikayette azalma varken tam olarak iyileşme olan grup oranı daha azdı (n=14,%37,4).
- Düzenli ilaç alan hasta grubu daha fazlaydı (n=19,%51,4).
- Hastaların sadece %16,2'sinde ilaç değişikliği yapılmış(n=6), ilaç değişikliği genellikle ikili tedaviye geçiş şeklinde yapıldı.
- Vaka grubunda idrar kaçırma şikayeti her gün olan hasta grubu %70,3 gibi en yüksek orana sahipti (n=26). Sadece 2 hastada düzensiz idrar kaçırma şikayeti vardı.
- Vaka grubu ile kontrol grubu aynı yaş aralığında olsa da kontrol grubunun yaş ortalaması daha yüksekti (11).
- Vaka grubunda sadece 1 hastada ek hastalık vardı, anemi nedeniyle takip edilen hastanın Hgb değeri 10,5-11 arasında olduğu için çalışmaya dahil edildi.
- Kontrol grubunda kız cinsiyet oranı daha yüksekti (n=22,%53,7).
- Gece idrar kaçıran grupta erkek cinsiyet grubu daha yüksek (n=16,%55,2), gündüz idrar kaçıran hasta grubu sadece kız, gece – gündüz idrar kaçıran grupta ise sadece erkek hasta vardı.
- Gece idrar kaçıran hasta grubun %24,1 'ine (n=7) farmakolojik tedavi başlanmayıp davranışsal tedavi önerildi. Bu oran tüm hasta grubunda %18,9 (n=7) şeklindeydi.
- Gündüz idrar kaçıran hasta grubuna sadece oksibutin başlanmış ve gece-gündüz idrar kaçırma şikayeti olan gruba yüksek oranda oksibutin başlandı(n=4,%66,7). Diğer 2 hastanın 1 tanesine ikili tedavi, diğerine ise desmopressin başlandı.
- Gündüz idrar kaçıran grubun tamamı ilacını düzenli aldı(n=2), gece –gündüz idrar kaçırma şikayeti olan grupta tedaviye yanıt vermeyen hasta yoktu.
- Erkek hastaların %81,6'sı şikayette azalma şeklinde de olsa tedaviye yanıt verdi, kızların ise tamamı tedaviye olumlu yanıt verdi.

- Düzenli ilaç alımı erkek hastaların %54,5'inde varken kız hastaların ise %53,3'ü ilacını düzenli kullanmadı.
- Erkek hastaların %45,5'i ilaç kullanımını normal sürede tamamlamış, kız hastaların ise %33,3'ü normal sürede ilaç kullanmış, 1 hafta ilaç kullanıp tedaviyi bırakma oranı kız hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek saptandı (%20 şeklinde).
- Erkek hasta grubunda her gün idrar kaçırma şikayeti %77,3 iken kız hastalarda bu oran %60 saptandı.
- Erkek hasta grubunda ilaç değişikliği %18,2 iken kız hastalarda bu oran 13,3 saptandı.
- Vaka grubu ile kontrol grubu Holter EKG ölçümleri kıyaslandığında vaka grubunda SDNN:122.3, LF/HF oranı: 3.28, total parasempatik indeks: %15.38, uyanık pNN50:15.3, uyku SDNN: 113.9, uyku RMSSD:64.3, uykuPNN50: 30.2 şeklinde kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı; fakat istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0.05$). Diğer parametreler ise daha düşük değerlerde saptandı.
- Şikayet gruplarına göre ölçümlere bakıldığında gündüz idrar kaçıran grupta HF (322.9), LF (538.3), VLF (1510,9), SDNN (95.5), RMSSD (28.5), PNN50 (9) şeklinde diğer şikayet gruplarına göre daha düşük saptandı, diğer 2 şikayet grubunda ve kontrol grubunda ise ölçümler birbirine yakındı. Bu karşılaştırmaların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).
- Tedavi türlerine göre kıyaslama yapıldığında triisiklik alan hasta grubunda 1. ölçümlerde uyku anı SDNN($p=0.029$, 183.7) ve uyku anı RMSSD ($p=0.031$,126) diğer tedavi gruplarına göre daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı . Fakat kontrol ölçümlerde yani tedavi aldıktan sonraki ölçümlerde fark tespit edilememesi nedeniyle klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.
- Tedavi süresine göre karşılaştırma yapıldığında tedavi süresini normal alan grubun ilk ölçümlerinde sempatik ileti daha yüksek (88,8 $p=0.049$) saptandı ve tedavi süresini en az alan grupta maksimum kalp hızı (181.3, $p=0.029$) daha yüksek saptandı. Fakat ikinci ölçümlerde anlamlı fark tespit edilemediği için klinik olarak bu analiz anlamlı değildi.
- Şikayet sıklık durumuna göre yapılan ölçümlerde 1. ve 2. ölçüm sonuçlarında fark tespit edilmedi.
- Vaka grubunda 1. ve 2. ölçümlerde yapılan karşılaştırmada ikinci ölçümlerde RMSSD (43.6), VLF (2499), HF (569), uyanık SDNN (103.3), uyku RMSSD (55.3), sempatik (85.4)ve parasempatik indeks (14.2) şeklinde daha düşük saptandı;

fakat istatiksels olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hem sempatik hem parasempatik aktivite göstergesi olan parametrelerde aynı oranda düşük saptanması nedeniyle sempatik ve parasempatik aktivitedeki değişiklik net olarak saptanamadı.

Sonuç olarak idrar inkontinansı olan hastalarda yaptığımız çalışmada hasta grubunda yapılan ölümlerde kalp hızı değişkenliği değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve literatürle uyumlu olarak otonom disfonksiyondan söz edilmesi mümkündür; fakat istatiksels olarak anlamlı kabul edilmedi. Hastalara aldığı tedavi ve hastaların takibi sonrası yapılan kontrol ölümlerinde anlamlı fark saptanmadı.

İdrar inkontinansı etiyolojisinde çok faktörlü sebepler olmakla birlikte son günlerde otonom disfonksiyon üzerinde durulmaktadır. Çalışmalarda parasempatik ya da sempatik baskınlığının etkileri üzerinde henüz görüş birliğine ulaşılamamıştır; bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Takip sürecinde de başlanan tedavi yöntemleri sonrası ölümlerdeki değişiklik ile seçilebilecek uygun tedavi yöntemleri belirlenecekti; fakat çalışmamızda kontrol ölümlerinde farklılık saptanmadı. Etiyolojisine yönelik yapılacak olan çalışmaların yanı sıra inkontinanslı hastaların takip sürecini de içerecek daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

7.KAYNAKLAR

Rushton GH, Wetting and functional voiding disorders. Urol Clin North Am.

22(1):75-93,1995

Bozlu M., Çayan S., Doruk E.,Canpolat B., Çocukluk Çağı ve Adolesan Yaş Grubunda Nokturnal ve Diurnal Enürezis Epidemiyolojisi. Türk Ürolojisi Dergisi : 28(1): 70-75,2002

Cuneyt Ozden, Ozdem L. Ozdal, Serkan Altinova, Ibrahim Oguzulgen, Prevalence and Associated Factors of Enuresisvin Turkish Children. Int Braz J Urol. 2007; 33: 216-22

Ernesto Kahan, David Morel, Jacob Amir, A Controlled Trial of Desmopressin and Behavioral Therapy for Nocturnal Enuresis. Medicine 77:384-88,1998

Arthur C. Houts, Jeffrey S. Berman, Hillel Abramson, Effectiveness of Psychological and Pharmacological Treatments for Nocturnal Enuresis. Journal of Consulting and Clinical Physiology 1994, Vol 62, No.4, 737-745

Mehmet Sezai Oğraşı ,Erdoğan Ağlamış, Mehmet Özgür Yücel, Monosemptomatik Enürezis nokturnalı Hastalarda Tedavi ve Takip Sonuçlarımız. Dicle Tıp Dergisi, 2013; 40 (3): 410-413

Eigil Instebo MChiro, Reidar P Lystad , Chiropractic Care of an 8-Year-Old Girl With Nonorganic, Primary Nocturnal Enuresis: A Case Report. Journal of Chiropractic Medicine (2016) 15, 47-52

Mika P. Tarvainen, David J. Cornforth, and Herbert F. Jelinek, Principal Component Analysis of Heart Rate Variability Data in Assessing Cardiac Autonomic Neuropathy. University of Eastern Finland and Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Kuopio University Hospital, 70211 Kuopio, 2014

Martial M. Massin, Bénédicte Derkenne, Götz von Bernuth, Correlations Between Indices of Heart Rate Variability in Healthy Children and Children with Congenital Heart Disease Cardiology 1999;91:109–113

Jakub S.G., Jerzy Sacha, Piotr J.Jele, Interaction Between Heart Rate Variability and Heart Rate in Pediatric Population. Frontiers in Physiology, Vol.6, Article 385, 2015

Konçuy Sivrioğlu, Mesane Anatomisi ve İşeme Fizyolojisi. Türk Fiz. Tıp Rehab Derg 2005;51: A16-A18

Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. Acta Physiol Scand 1986; 126: 67-91.

Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). Downey& Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine. 3th.ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001: 191-208.

William C. and Naoki Yoshimura, Afferent Nerve Regulation of Bladder Function in Health and Disease *Handb Exp Pharmacol.* 2009 ; (194): 91–138.

Kimio SUGAYA, Saori NISHIJIMA, Minoru MIYAZATO and Yoshihide OGAWA, Central nervous control of micturition and urine storage. *J. Smooth Muscle Res.* (2005) 41 (3): 117–132

Ballek NK, McKenna PH. Lower urinary tract dysfunction in childhood. *Urol Clin N Am* 2010;7: 215–28.

Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. In: Fowler CJ, ed. *Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction.* Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 1999: 19-32.

Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Current Opinion in Pediatrics* 2006;18:139–47.

De Jong TP, Klijn AJ. Urodynamic studies in pediatric urology. *Nat Rev Urol* 2009;6:585-94.

Glassberg KI, Combs AJ. Nonneurogenic voiding disorders: What's new? *Review Curr Opin Urol* 2009;19:412-8.

Liang FX, Bosland MC, Huang H, Romih R, Baptiste S, Deng F-M, Wu XT, Shapiro E, Sun TT. Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: roles of lineage heterogeneity and cell replacement. *J Cell Biol.* 2005; 171:835–844. [PubMed: 16330712]

Romih R, Korošec P, de Mello W Jr, Jezernik K. Differentiation of epithelial cells in the urinary tract. *Cell Tissue Res.* 2005; 320:259–268. [PubMed: 15778856]

Riedel I, Liang FX, Deng F-M, Tu L, Kreibich G, Wu XR, Sun TT, Hergt M, Moll R. Urothelial umbrella cells of human ureter are heterogeneous with respect to their uroplakin composition: different degrees of urothelial maturity in ureter and bladder? *Eur J Cell Biol.* 2005; 84:393–405. [PubMed: 15819416]

Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun T-T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int.* 2009; 75:1153–1165. [PubMed: 19340092]

Kachar B, Liang F, Lins U, Ding M, Wu XR, Stoffler D, Aebi U, Sun TT. Three-dimensional analysis of the 16 nm urothelial plaque particle: luminal surface exposure, preferential head-to-head interaction, and hinge formation. *J Mol Biol.* 1999; 285:595–608. [PubMed: 9878432]

- Hu CC**, Liang FX, Zhou G, Tu L, Tang CH, Zhou J, Kreibich G, Sun TT. Assembly of urothelial plaques: tetraspanin function in membrane protein trafficking. *Mol Biol Cell*. 2005; 16:3937–3950. [PubMed: 15958488]
- Wu XR**, Sun TT. Molecular cloning of a 47 kDa tissue-specific and differentiation-dependent urothelial cell surface glycoprotein. *J Cell Sci*. 1993; 106:31–43. [PubMed: 8270634]
- Lewis SA**, de Moura JL. Incorporation of cytoplasmic vesicles into apical membrane of mammalian urinary bladder epithelium. *Nature*. 1982; 297:685–688. [PubMed: 6283364]
- Floyd RV**, Winstanley C, Bakran A, Wray S, Burdyga TV. Modulation of ureteric Ca signaling and contractility in humans and rats by uropathogenic *E. coli*. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 298:F900–908
- Floyd RV**, Upton M, Hultgren SJ, Wray S, Burdyga TV, Winstanley C. *Escherichia coli*-mediated impairment of ureteric contractility is uropathogenic *E. coli*-specific. *J Infect Dis*. 2012; 206:1589–1596. [PubMed: 23002447]
- Duane R**. Hickling, Tung Tien Sun, and Xue Ru Wu, Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiol Spect*, 2015 August ; 3(4): . doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012.
- De Groat WC**, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2001; 41:691–721. [PubMed: 11264473]
- Wright A**. Evidence-based assessment and management of childhood enuresis. *Paediatrics and Child Health*. 2008; 18(12): 561-567.
- Nevés T**, Von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Children’s Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314.
- Nur Canpolat**, Salim Çalışkan Çocuklarda idrar enkontinansı. *Türk Ped Arş* 2007; 42: 133-5
- Rushton HG**. Nocturnal enuresis epidemiology evaluation and currently available treatment options. *J Pediatr* 1989; 114: 691-6.
- Müfferret Ergüven**, Yalçın Çelik, Murat Deveci, Nurdan Yıldız Primer enürezis noktornada etiyolojik risk faktörleri *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 83- 7
- Wille S**. Primary nocturnal enuresis in children. Background and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 156: 1- 48.
- Alan US**. Nocturnal Enuresis. *Pediatric Nephrology* 1995; 9(3): 94- 103.

Şahin Bodur, A. Şebnem Soysal, Enürezis Nokturna: Yalnızca Bir Tuvalet Eğitimi Sorunu mu? *Sted*,2005 ; 14: 7-165

Safarinejad MR. Prevalence of nocturnal enuresis, risk factors, associated familial factors and urinary pathology among school children in Iran. *Journal of Pediatric Urology*. 2007; 3: 443-452.

Wekke JS, Hirasig RA, Meulmeester JF, Radder JJ. Childhood nocturnal enuresis in the Netherlands. *Pediatric Urology*. 1998; 51(6): 1022-1026.

Pınar Erbay Dündar, Dilek Ergin, Murat Kurses, Manisa’da Bir Gecekondu Bölgesinde 5-16 Yaş Grubunda Enürezis Nokturna Sıklığı ve İlişkili Faktörler. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* ,2007; 21(2):89-95

Neşe Alparslan,Melahat Akgün Kostak, Enürezisli Çocuğa Yaklaşım. *TAF Prev Med Bull* 2012; 11(5):639-646

Stauber T, Petermann F, Bachmann H, Bachmann C, Hampel P. Cognitive-behavioral stress management training for boys with functional urinary incontinence. *Journal of Pediatric Urology*. 2007; (3): 276-281.

Ball JW, Bindler RC. *Pediatric Nursing Caring for Chidren*. Fourth Edition. Pearson Prentice Hall, 2008, p. 986-989.

Gulumser Dolgun, Sevim Savaser, Serap Balci, Prevalence of Nocturnal enuresis and Related Factors in Chikdren aged 5-13 in Istanbul. *Iran J Pediatr* 2012 Vol 22(No 2)

Deniz Bolat, Ismail Cenk Acar, Ali Ersin Zumurutbas, Prevalence of Daytime Urinary Incontinence and Related Risk Factors in Primary School Children in TurkeyKorean. *J Urol* 2014;55:213-218

Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, van Gool JD, Wyndaele JJ. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian school children aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:354-62.

Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. *J Pediatr* 2000;137:814-8.

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;171:403-7.

Lee SD, Sohn DW, Lee JZ, Park NC, Chung MK. An epidemiological study of enuresis in Korean children. *BJU Int* 2000; 85:869-73.

Sureshkumar P, Jones M, Cumming R, Craig J. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. *J Urol* 2009;181:808-15.

- Ipek Ozunan Akil**, Dilek Ozmen, Aynur Cakmakci Cetinkaya, Prevalence of Urinary Incontinence and Lower Urinary Tract Symptoms in School-Age Children. *Urology Journal* ,2014; Vol11,No3
- Tryggve Nevéus**, Göran Läckgren, Torsten Tuvemo, Enuresis - Background and Treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 206: 1–44, 2000
- Sally Longstaffe**, Michael E. K. Moffatt, Jeanne C. Whalen, Behavioral and Self-Concept Changes After Six Months of Enuresis Treatment: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* Vol. 105 No. 4 April 2000
- Von Gontard A**, Freitag CM, Seifen S, Pukrop R, Röhling D, Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(9):744
- Akin Iscana**, Yasar Ozkul, Dogan Unal, Abnormalities in event-related potential and brainstem auditory evoked response in children with nocturnal enuresis. *Brain & Development* 24 (2002) 681–687
- Freitag CM**, Röhling D, Seifen S, Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006, 48: 278–284
- Hiroki Watanabe** and Yuji Azuma A Proposal for a Classification System of Enuresis Based on Overnight Simultaneous Monitoring of Electroencephalography and Cystometry *Sleep* 12(3):257-264,1989
- Henrik Arnell**, Kelm Hjalmas, Martin Jagervall, The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Gens* 1997;34:360-365
- B. Loeys**, P. Hoebeke, A. Raes, Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU International* (2002), 90, 76–83
- Stephen A. Koff**, Estimating Bladder Capacity in Children. *Urology* 1983; Vol 11 : No3
- Johan Vande Walle**, Soren Rittig, Stuart Bauer, Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr* (2012) 171:971–983
- Akihiro Kawauchi**, Yoshiyuki Tanaka, Bladder Capacity At The Time of Enuresis. *Urology* 61: 1016-1018,2003
- C.K. Yeung**, Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU International* (2002), 90, 302–307

Paul Eggert, Tryggve Neveus, Jonathan Evans Evaluation of and Treatment for Monosymptomatic Enuresis: A Standardization Document From the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology* Vol.183,441-447,2010

A. Pomeranz, G. Abu-Kheat, Z. Korzets, B. Wolach, Night-time Polyuria and Urine Hypo-osmolality in Enuretics Identified by Nocturnal Sequential Urine Sampling: Do they Represent a Subset of Relative ADH-deficient Subjects? *Scand J Urol Nephrol* 34: 199–202, 2000

Søren Rittig, Henriette Lassen Schaumburg, Charlotte Siggaard, The Circadian Defect in Plasma Vasopressin and Urine Output is Related to Desmopressin Response and Enuresis Status in Children With Nocturnal Enuresis. *The Journal of Urology* Vol.179,2389-2395,2008.

Akihiro Kawauchi, Hiroki Watanabe, and Kunio Miyoshi, Early morning urine osmolality in nonenuretic and enuretic children. *Pediatr Nephrol* (1996) 10: 696– 698

Koen Van Hoeck, AN Bael, Hildegard Lax, Urine Output Rate and Maximum Volume Voided in School-Age Children with and without Nocturnal Enuresis. *J Pediatr* 2007;151:575-80 (*J Pediatr* 2007;151:575-80)

T Neve'us, J Hetta, S Cnattingius , S Cnattingius Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent Children *Acta Pediatr* 88: 748±52. 1999

NM Wolfish, RT Pivik and KA Busby, Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Psdiatr* 86: 381 -4. 1997

Chung K. Yeung, Mei Diao, Biji Sreedhar, Cortical Arousal in Children with Severe Enuresis. *The Journal of Medicine*, 2008;173:281-7

Joinson C, Heron J, Butler R, Von Gontard A, A United Kingdom population-based study of intellectual capacities in children with and without soiling, daytime wetting, and bed-wetting. *Pediatrics*. 2007;120(2):e308.

Michael W. Mellon, Brooke E. Natchev, Slavica K, Incidence of Enuresis and Encopresis Among Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a Population-Based Birth Cohort. *Acad Pediatr*.2013;13(4)

Bauer SB, Special considerations of the overactive bladder in children. *Urology*, 2002 Nov; 60(5) Suppl 1: 43-8

Paul F. Austin, Stuart B. Bauer, Wendy Bowe, The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. The Journal of Urology Vol. 191, 1863-1865, June 2014

Nijman RJ, Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. Urology, 2004; 63(3):45-50

Jae Min Chung, Sang Don Lee, Dong Il Kang, Prevalence and Associated Factors of Overactive Bladder in Korean Children 5-13 Years Old: A Nationwide Multicenter Study. Urology 73 (1), 2009

Hellström AL, Hanson E, Micturition habits and incontinence at age 17—reinvestigation of a cohort studied at age 7. Br J Urol 1999, 76(2):231

Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmsås K, Jodal U Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. Eur J Pediatr. 1990;149(6):434

Jae Min Chung, Sang Don Lee, Dong Il Kang, Prevalence and Associated Factors of Overactive Bladder in Korean Children 5-13 Years Old: A Nationwide Multicenter Study. UROLOGY 73: 63–69, 2009.

Feldman AS, Bauer SB, Diagnosis and management of dysfunctional voiding. Curr Opin Pediatr. 2006;18(2):139

Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe HB, Experience and Current Status Research in to pathophysiology of nocturnal enuresis. Br J Urology 1997, 79, 825-834

L. Dossche, J. Vande Walle, C. Van Herzeele, The pathophysiology of monosymptomatic nocturnal enuresis with special emphasis on the circadian rhythm of renal physiology Eur J Pediatr (2016) 175:747–754

Tryggve Neveus, Paul Eggert, Jonathan Evans, Evaluation of and Treatment for Monosymptomatic Enuresis: A Standardization Document From the International Children's Continence Society. The Journal of Urology, Vol 183,441-447,2010

Pelin Ertan, Bertan Karaboğa, Monosemptomatik noktürnal enürezis, Dicle Tıp Dergisi 2012; 39 (1): 145-152

Horowitz M, Misseri R. Diurnal and nocturnal enuresis. In: The Kelalis-King-Belman, Textbook of Clinical Pediatric Urology, 5th ed. London: Informa Healthcare UK Ltd, 2007;831-2.

- Liu X**, Sun Z, Uchiyama M, Li Y, Okawa M. Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis, and behavioral problems in Chinese children aged 6 through 16 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(12):1557-64.
- Nur Canpolat**, Selim Çalışkan, Çocuklarda İdrar İnkontinansı. *Türk Pediatri Arşivi* 2007;42: 133-5
- Cole EE**, Dmochowski RR. Office urodynamics. *Urol Clin N Am* 2005; 32: 353–70.
- Drew C. Baird**, Carl R. Darnall, Enuresis in Children: A Case-Based Approach Army Medical Center, Fort Hood, Texas *American Family Medicine*, 2014 Vol:80 ,No:8
- Neşe Alparslan**, Melahat Akgün Kostak, Enürezisli Çocuğa Yaklaşım. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2012: 11(5)
- Deshpande AV**, Caldwell PH. Medical management of nocturnal enuresis. *Paediatr Drugs*. 2012;14(2):71–7.
- ErsanArda, **BasriCakiroglu**, DavidT.Thomas, PrimaryNocturnalEnuresis: AReview. *NephrourolMon*. 2016;8(4):e35809.
- Patrick C.** Friman and Kevin M. Jones, Behavioral Treatment for Nocturnal Enuresis.*JIBI* Vol 2, No 4, 2005.
- Rappaport L.** Prognostic factors for alarm treatment. *Scand J Urol NephrolSuppl*. 1997;183:55–7.
- Glazener CM**, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2)
- 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(5):407–13.
- Deshpande AV**, Caldwell PH. Medical management of nocturnal enuresis. *Paediatr Drugs*. 2012;14(2):71–7.
- HoutsAC**, BermanJS, AbramsonH, Effectiveness of psychologicaland pharmacological treatments for nocturnal enuresis.*JConsult Clin Psychol*. 1994;62(4):737–45.[PubMed: 7962877
- Blum NJ.** Nocturnal enuresis: behavioral treatments. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):499–507. doi: 10.1016/j.ucl.2004.04.003. [PubMed: 15313059]
- Canbulat N**, Yıldız S, Enüreziste güncel bilgiler. *Güncel Pediatri Dergisi*. 2009; 7: 83-89.
- Caldwell PHY**, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *CochraneDatabaseof SystematicReviews* 2013.

Tauris LH, Andersen RF, Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S. Reduced anti-diuretic response to desmopressin during wet nights in patients with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2012;8(3):285–90.doi: 10.1016/j.jpurol.2011.03.018.[PubMed: 21514237]

HjalmasK, ArnoldT, BowerW, CaioneP, ChiozzaLM, vonGontardA ,et al.Nocturnal enuresis:aninternationalevidencebasedmanagement strategy.*JUrol.* 2004;171(6Pt2):2545–61.[PubMed: 15118418].

Gokce MI, Hajiyev P, Suer E, Kibar Y, Silay MS, Gurocak S, et al. Does structured withdrawal of desmopressin improve relapse rates in patients with monosymptomatic enuresis?. *J Urol.* 2014;192(2):530–4.

KahanE, MorelD, AmirJ, ZelcerC, Acontrolledtrialof desmopressin and behavioral therapy for nocturnal enuresis. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(6):384–8.[PubMed: 9854601]

Robson WL, Leung AK, Norgaard JP. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. *J Urol.* 2007;178(1):24–30.

Glazener CM, Evans JH, Peto RE, Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD002117. doi: 10.1002/14651858.CD002117. [PubMed: 12917922]

de Gatta MF, Garcia MJ, Acosta A, Rey F, Gutierrez JR, DominguezGil A. Monitoring of serum levels of imipramine and desipramine and individualization of dose in enuretic children. *Ther Drug Monit.* 1984;6(4):438–43.[PubMed: 6515703]

Seyfhashemi M, Ghorbani R, Zolfaghari A. Desmopressin, Imipramine, and Oxybutynin in the Treatment of Primary Nocturnal Enuresis: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(7):16174.doi: 10.5812/ircmj.16174v2.[PubMed: 26421166].

BolducS, UpadhyayJ, PaytonJ, BagliDJ, McLorieGA, KhouryAE,etal, The use of tolterodine in children after oxybutynin failure. *BJU Int.* 2003;91(4):398–401.[PubMed: 12603422].

VanKampenM, BogaertG, AkinwuntanEA, ClaessenL, VanPoppelH, De Weerd W, Long-term efficacy and predictive factors of full spectrum therapy for nocturnal enuresis.*JUrol.* 2004;171(6Pt2):2599–602. [PubMed: 15118428]discussion2602.

Leebeek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van Der Heijden B. Efficacyof desmopressincombinedwithalarmtherapyformonosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol.* 2001;166(6):2456–8. [PubMed: 11696811].

Abedin Zadeh M, Moslemi MK, Kholaseh Zadeh G. Comparison between imipramine and imipramine combined with pseudoephedrine in 5-12-year-old children with uncomplicated enuresis: a double-blind clinical trial. *J Pediatr Urol*. 2011;7(1):30-33.

Lordelo P, Benevides I, Kerner EG, Teles A, Lordelo M, Barroso UJ. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation. *J Pediatr Urol*. 2010;6(5):486–9. doi: 10.1016/j.jpuro.2009.11.005. [PubMed: 20837326].

Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R, Kalyoncu A, Kaynak A, Kastarli C, et al. The effectiveness of transcutaneous electrical neural stimulation therapy in patients with urinary incontinence resistant to initial medical treatment or biofeedback. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):137 e1–5. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.10.016.[PubMed: 25824876].

But I, Varda NM. Functional magnetic stimulation: a new method for the treatment of girls with primary nocturnal enuresis?. *J PediatrUrol*. 2006;2(5):415–8. doi: 10.1016/j.jpuro.2005.09.006.[PubMed: 18947648].

But I, Conservative treatment of female urinary incontinence with functional magnetic stimulation. *Urology*. 2003;61(3):558–61. [PubMed: 12639647].

Yamanishi T, Sakakibara R, Uchiyama T, Suda S, Hattori T, Ito H, et al. Comparative Study of the effects of magnetic versus electrical stimulation on inhibition of detrusor overactivity. *Urology*. 2000;56(5):777– 81.[PubMed: 11068300]

Akashi S. Nocturnal enuresis treatment evidence. *Medico* 2007; 38: 75–8. Japanese.

Mika P. Tarvainen, David J. Cornforth, Herbert F. Jelinek, Principal Component Analysis of Heart Rate Variability Data in assessing Cardiac Autonomic Neuropathy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc Conf Proc* 2014;2014:6667-70.

K. C. CHUA, V. CHANDRAN, U. R. ACHARYA, Cardiac state diagnosis using higher order spectra of heart rate variability. *Journal of Medical Engineering & Technology*, Vol. 32, No. 2, 145–155, 2008

Terkelsen, A.J., Andersen, O.K., Mølgaard, H., Hansen, J., Jensen, T.S. (2004). Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta Physiol Scand* 180, 405– 414.

Bendixen, K.H., Terkelsen, A.J., Baad-Hansen, L., Cairns, B.E., Svensson, P. (2012). Experimental stressors alter hypertonic saline-evoked masseter muscle pain and autonomic response. *J Orofac Pain* 26, 191– 205.

- Paine, P.**, Worthen, S.F., Gregory, L.J., Thompson, D.G., Aziz, Q. (2009). Personality differences affect brainstem autonomic responses to visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 21, 1155–1e98.
- Chouchou, F.**, Pichot, V., Perchet, C., Legrain, V., Garcia-Larrea, L., Roche, F., Bastuji, H. (2011). Autonomic pain responses during sleep: A study of heart rate variability. *Eur J Pain* 15, 554–560.
- Brennan, M.**, Palaniswami, M. and Kamen, P., 2001, Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48, 1342–1347
- Chandran, V.** and Elgar, S., 1993, Pattern recognition using invariants defined from higher order spectra – one-dimensional inputs. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 41(1), 205–212
- Maria Teresa La Rovere**, Thomas Bigger, Frank I Marcus, Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*, 1998 14;351(9101):478-84.
- S. G. Priori**, E. Aliot, C. Blømstrom-Lundqvist, L. Bossaert, G. Breithardt, Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace* (2002) 4, 3–18
- Maria Teresa La ROVERE**, Heart Rate Variability. *IRCCS 2007*, Vol 5, No.1
- Gian Domenico Pinna**, MS; Roberto Maestri, MS; Andrea Mortara, Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* 2003;107:565-570.
- J. Thomas Bigger**, Richard C Steinman, Linda M rotzinsky, Power Law Behavior of RR – Interval Variability¹ in Healthy Middle Aged Persons, People With Recent Acute Myocardial Infarction and With Heart Transplants. *Circulation* 1996;93:2142-2151.
- Martial M. Massina**, Bénédicte Derkennea, Götz von Bernuth, Correlations between Indices of Heart Rate Variability in Healthy Children and Children with Congenital Heart Disease. *Cardiology* 1999;91:109–113
- Saime Akdemir Akar**, Sadık Kara, Vedat Bilgiç, Investigation of Heart Rate Variability in Major Depression Patients using Wavelet Transform Packets. *Psychiatry Reserch* 2016 ;238,326-332.
- J. Koenig, M.N.** Jarczok, R.J. Ellis, T.K. Hillecke¹ Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: A systematic review. *Europen Journal of Pain* 2013; 1532-2149

Muhammed Abid Azam, Joel Katz, Vina Mohabir, Individuals with Tension and Migraine Headaches Exhibit Heart Rate Variability During Post –Stress Mindfulness Meditation Practice but Decrease During Post Stress Control Condition-A Randomized Control Experiment. *International Journal of Psychophysiology* 110(2016) 66-74.

Joon Chul Kim, Kwan-Joong Joo, Jin Tae Kim, Alteration of Autonomic Function in Female Urinary Incontinence. *Int Neurourol J* 2010;14:232-237.

Hyun Wook Im, Myung-Deok Kim, Joon Chul Kim, Autonomous Nervous System Activity in Women with Detrusor Overactivity. *Korean J Urol* 2010;51:183-186

Mir Soheli Fazeli, Jean Paul Jullet, Andrew E, CAriac Autonomic System Activity in Children with Bowel and Bladder Dysfunction. *The Journal of Urology* 2016; Vol. 195, 1245-1249.

K. Srinivasan, M.V. Ashok, M. Vaz, Effect of Imipramine on Linear and Nonlinear Measures of Heart Rate Variability in Children. *Pediatr Cardiol* 25:20–25, 2004

Katelyne Hubeaux, Xavier Deffieux, Samer Sheikh Ismael, Autonomic Nervous System Activity During Bladder Filling Assessed by Heart Rate Variability Analysis in Women With Idiopathic Overactive Bladder Syndrome or Stress Urinary Incontinence. *The Journal of Urology* 2007;Vol. 178, 2483-2487

Cengiz Yakıncı, Bulent Mungen, Yasar Durmaz, Autonomic nervous system functions in children with nocturnal enuresis1Elsevier ScienceBrain & Development 19 (1997) 485–487

M. Rusen Dündaröz, Metin Denli, Mehmet Uzun, Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. *International Urology and Nephrology* 32: 393–397, 2001

P. Pame, S. F. Worthen, L. J. Gregory, Personality differences affect brainstem autonomic responses to visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* (2009) 21, 1155–e98

Murat Unalacak, Mustafa Aydın, Bahrı Ermis, Assesment of Cardiac Autonomic Regulation in Children With Monosymptomatic Nocturnal Enuresis by Analysis of Heart Rate Variability. *Thoku J Exp Med* 2004; 204, 63-69.

