

Primer Nokturnal Enürezisli Çocuklarda Renal Tubuler Fonksiyonlar

Renal Tubular Functions in Children with Primary Nocturnal Enuresis

Süleyman Kalman, Onur Sakallıoğlu, Vural Kesik*, Faysal Gök

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Giriş: Primer nokturnal enürezis (PNE) etiolojisi multifaktöryeldir. Genetik faktörler, uyku bozuklukları, mesane fonksiyon bozukluğu ve hormonal faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Etkili faktörlerden biri de gece çıkarılan idrar hacmindeki artış ve ADH'nin sirkadiyen ritminin bozulmasıdır.

Amaç: PNE'li olgularda, renal tubuler fonksiyonları araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 18'i kız, 22'si erkek, yaş ortalaması 7,8±2,9 olan 40 PNE'li olgu alındı. Bu olguların gece ve gündüz idrarları toplanarak, dansite, fraksiyone sodyum atılımı (FENa), fraksiyone potasyum atılımı (FEK) ve tubular fosfor reabsorpsiyonu (TRP) düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Olguların gündüz ilk idrar dansitesi ortalaması 1020,12±7,38 bulunurken, gece idrar dansitesi 1013,20±7,11 bulundu ($p<0,05$), gündüz FENa'sı 0,50±0,48, gece FENa'sı 0,38±0,33, gündüz FEK 2,78±1,04, gece FEK 2,76±1,52, gündüz TRP'si 88,5±2,4, gece TRP'si 86,7±2,8 ($p>0,05$) saptandı.

Sonuç: İdrar dansiteleri PNE'li çocuklarda gece daha düşük saptandı. Ancak FENa, FEK ve TRP açısından bir fark bulunamadı. Renal tubuler fonksiyonların enürezisli olgulardaki yerini belirlemek açısından daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu kanısına varıldı. (*Haseki Tıp Bülteni 2012; 50: 10-3*)

Anahtar Kelimeler: Enürezis, Fe_{Na} , Fe_{K} , TRP, dansite

Abstract

Introduction: The etiology of primary nocturnal enuresis (PNE) is multifactorial. The effects of genetic and hormonal factors, sleep disorders, and bladder dysfunction have been claimed. The other factors include increased urine production at night and impairment of the circadian rhythm of antidiuretic hormone.

Aim: To investigate renal tubular functions in children with PNE.

Methods: Forty patients with PNE were included in the study. Urine density, FENa, FEK and TRP were analyzed in daytime and nighttime urine.

Results: The mean nighttime urine density was 1020.12±7.38 and the mean daytime urine density was 1013.20±7.11 ($p<0.05$). There was no significant difference between daytime and nighttime values of FENa (0.50±0.48 vs. 0.38±0.33), FEK (2.78±1.04 vs. 2.76±1.52) and TRP (88.5±2.4 vs 86.7±2.8) ($p>0.05$).

Conclusion: Urine density in children with PNE was lower at night. However, there was no difference in of FENa, FEK and TRP. Further studies are needed in order to investigate renal tubular functions in children with PNE (*The Medical Bulletin of Haseki 2012; 50: 10-3*)

Key Words: Enuresis, Fe_{Na} , Fe_{K} , TRP, density

Giriş

Enürezis nokturna, beş yaş ve üzerindeki çocuklarda uyku sırasında idrar kaçırma ile karakterize sık görülen bir antidedir (1). Ülkemizde prevalans %12,4-13 olarak rapor edilmiştir (2). Bebeklikten başlayarak hiç kuru kalma dönemi yoksa buna primer enürezis nokturna (PNE) denilir. PNE'li çocuklar genellikle monosemptomatiktir. Noktüri dışında alt üriner sistem semptomu ve mesane disfonksiyonu göstermezler (3).

Etiyolojide birden fazla faktör söz konusudur. Bunlar arasında genetik yatkınlık (4), uyku bozuklukları (5),

nöromotor gelişimde gecikme (6), mesane fonksiyon bozuklukları (7) ve antidiüretik hormonun (ADH) salınım ritminde anormallik (8) gibi etmenler öne çıkmaktadır.

Sağlıklı çocuklarda ve erişkinlerde geceleri ADH salınımının artması nedeniyle idrar miktarında azalma olduğu öne sürülmektedir. Enürezis nokturnalı çocukların bir bölümünde geceleri olması gereken ADH artışının olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu çocukların sağlıklı çocuklara oranla geceleri idrar osmolaritelerinin düşük olduğu, idrar miktarlarının da fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu durumun fonksiyonel mesane kapasitesini aşarak enürezise neden olduğu patogeneizde ileri sürülen görüşlerden biridir (9,10).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süleyman Kalman
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 304 43 66 E-posta: suleymankalman@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 10 Kasım 2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01 Aralık 2011

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Bazı çalışmalar, azalmış ADH düzeylerinin, geceleyin ortaya çıkan düşük idrar osmolaritesi ile birlikte olduğunu ortaya koymuştur (7,11). Ancak, bu primer rolü teyid etmeyen çalışmalar da vardır. De Guchtenaere ve arkadaşlarına göre diğer patogenetik mekanizmalar, renal sodyum tutulum bozukluğu, hiperkalsiüri, prostoglandin düzeylerinde yükselme ve/veya osmotik ekskresyon da patogeneze rol sahibi olabilir (12).

Bu çalışmada, etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen PNE'li çocuklarda, idrar dansitesi, fraksiyone sodyum atılımı (FENa), fraksiyone potasyum atılımı (FEK) ve tubuler fosfor reabsorpsiyonlarını (TRP) değerlendirerek, ADH'a yanıtın, renal sodyum ve potasyum tutulumunun ve tubular fonksiyonların bu antitedeki yerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 18'i kız, 22'si erkek, yaş ortalaması $7,8 \pm 2,9$ olan 40 primer enürezis nokturnalı olgu alındı. Bu olgulara, hafta sonunda iki gün boyunca 1800 ve 2000 kilo kaloriden oluşan iki farklı diyet verilerek günlük sodyum ve potasyum alımları sabit tutulmaya çalışıldı. Ayrıca bu iki gün boyunca hastaların diyetinde balık, kurubaklagiller, kepekli ürünler, kuru gıdalar, kuruyemişler, çikolata, kakao, enginar, patates, tere, roka ve muz olması yasaklandı. Olguların, gündüz idrarları toplandıktan sonra, saat 21:00-22:00 itibarıyla uyumalarını sağlayıp, 01:00-03:00 arasında gece idrarlarını aldık. Bu periyotta plazma ve idrar kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor düzeyleri Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. İdrar dansiteleri dansitometre ile belirlendi. $[FENa = \text{İdrar Sodyumu} \times \text{Plazma Kreatinin} / \text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Sodyumu}]$, $[FEK = \text{İdrar Potasyumu} \times \text{Plazma Kreatinin} / \text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Potasyumu}]$ ve $[TRP = 1 - \text{İdrar fosforu} \times \text{Plazma Kreatinin} / \text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Fosforu}]$ değerleri hesaplandı. Hastalarda idrar yolu infeksiyonu ve renal anomali ile mental gerilik, nörolojik bozukluk, metabolik hastalık, psikiyatrik bozukluk (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu v.d.) yoktu. Ayrıca, olgular PNE tanısıyla herhangi bir tıbbi tedavi almamaktaydı.

Çalışma için etik kurul onayı ve olguların ailelerinden onam formları alındı.

İstatiksel analizler SPSS 15,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Olguların gece ve gündüz sonuçları arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bulgular

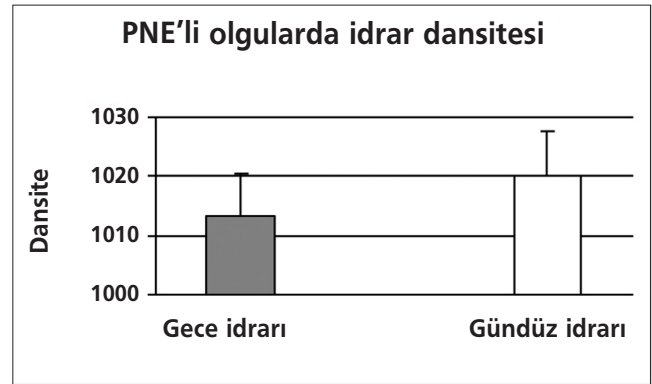
Olguların gündüz ilk idrar dansitesi ortalaması $1020,12 \pm 7,38$ bulunurken, gece idrar dansitesi $1013,20 \pm 7,11$ bulundu ($p < 0,05$). Olguların gündüz FENa $0,50 \pm 0,48$, gece FENa $0,38 \pm 0,33$, gündüz FEK $2,78 \pm 1,04$,

gece FEK $2,76 \pm 1,52$, gündüz TRP $88,5 \pm 2,4$, gece TRP $86,7 \pm 2,8$ olarak ($p > 0,05$) saptandı.

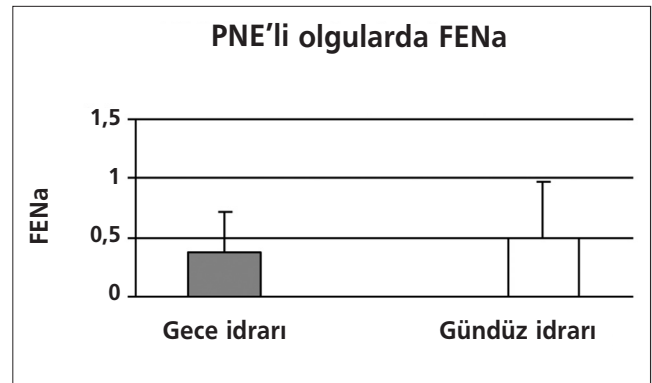
Gündüz ve gece idrarları FENa, FEK ve TRP sonuçları yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$). Sonuçlar, Şekil 1-4 ile gösterilmiştir.

Tartışma

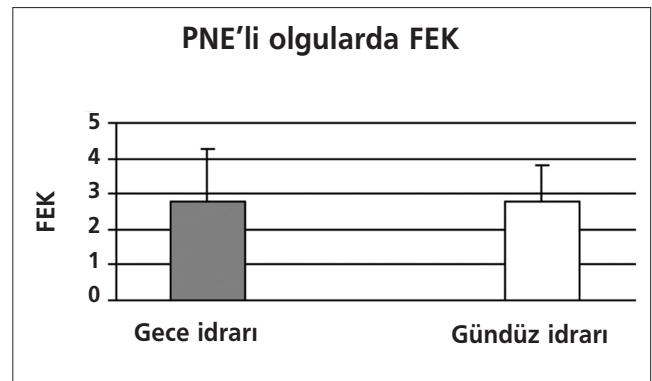
Enürezis nokturna çocukluk çağında sık görülen bir antite olmasına karşın etiolojisi net değildir ve patogeneze katkıda bulunan birçok etken vardır (1,2).



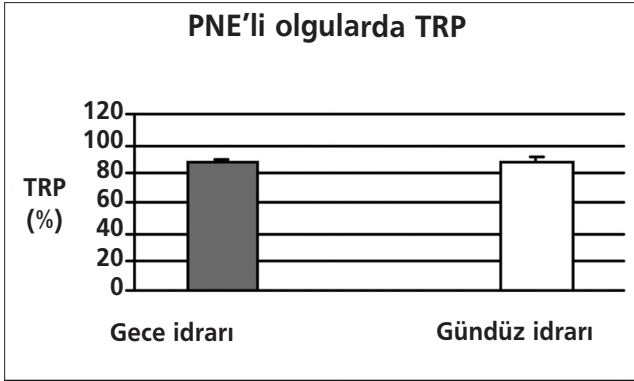
Şekil 1. PNE'li olgularda gece ve gündüz idrar dansitesi ($p < 0,05$)



Şekil 2. PNE'li olgularda gece ve gündüz FENa düzeyleri ($p > 0,05$)



Şekil 3. PNE'li olgularda gece ve gündüz FEK düzeyleri ($p > 0,05$)



Şekil 4. PNE'li olgularda gece ve gündüz TRP düzeyleri ($p>0,05$)

Bunlar arasında genetik etkenler, heterojen ve karışıktır. Anne-babada enürezis olması riski artırır. Her iki ebeveynin öyküsünde enürezis olması durumunda insidens %77'ye ulaşırken, tek bir ebeveynde olması durumunda insidens %44, her ikisinde de enürezis olmaması durumunda %15'tir. İkizlerden biri etkilendiğinde, hemen daima diğeri de etkilenmiştir. Bazı ailelerde otozomal dominant geçiş, kromozom 8, 12, 13 ve 22'deki genlerde tanımlanmıştır (4,13,14).

Enürezisin uyku bozukluklarıyla da ilgili olabileceği, derin uykuda ortaya çıktığı veya uyanma ile ilgili bir bozukluk olduğu ve bu olguların uyandırılma eşiklerinin yüksek olduğu uyku elektroensefalogramlarında gösterilmiştir (5,15).

Bu hastalarda etiyojide suçlanan en önemli faktörlerden biri de santral sinir sistemi maturasyonundaki gecikmedir. Bu durumun dil ve motor yeteneklerin gelişimindeki gerilikle de birlikte olduğu gösterilmiştir (11).

Mesane kapasitesinde azalma ve gece oluşan idrarı tutabilme yeteneğinin kaybı ile birlikte ADH salınım ritmindeki değişim enürezis etiopatogenezinde üzerinde en çok durulan faktörlerdendir. Böyle bir durumda görece bir nokturnal poliüri ADH'nın gece salınımındaki yetersizlikten kaynaklanabilir. Bazı olgulardaki fonksiyonel mesane kapasitesindeki nokturnal azalmanın desmopressin tedavisine yanıtızlığa neden olduğu bildirilmiştir (7,16).

Çalışmamızda, gece idrarlarının dansitelerini, olguların gündüz idrar dansitelerinden düşük bulduk. Bu durum PNE etiopatogenezinde ileri sürülen geceleri olması gereken ADH salınımındaki artışın ve idrar miktarında beklenen azalmanın olmaması yönündeki yayınlarla uyumlu bulundu. Bununla birlikte patogeneze renal sodyum tutulum bozukluğu, hiperkalsüri, artmış prostoglandin düzeyleri ve/veya osmotik ekskresyonun da etkili olabileceği bildirilmiştir (17). De Guchtenaere ve arkadaşları, PNE'li hastalarda ve nokturnal poliüride diürez ve sodyum ekskresyonu için olması gereken sirkadiyen ritimde ortaya çıkan defektin glomerüler filtrasyon hızındaki değişimle ilgili olabileceğini, bunun da ADH'nın patogeneze primer rolünü açıklamaktan çok, glomerüler ve/veya tubuler fonksiyonlardaki sirkadiyen ritm bozukluğu ve

sodyum tutulumundaki bozukluk ile açıklanabileceğini iddia etmişlerdir (12).

Bu nedenle, idrar dansitesindeki azalma ile birlikte renal tubuler fonksiyonları değerlendirme açısından FENa düzeyleri çalışıldı. Sodyumun günlük alımı bireysel farklılıklar gösterip, FENa sonucunu etkileyebileceğinden olgular için iki günlük sabit sodyum içeren diyet uygulandı. Glomerüler filtrata geçen sodyumun yaklaşık yarısı proksimal tubulde, %45'i Henle kulbunun çıkan kolunda, yaklaşık %5'i ADH'nın da su emilimine etki ettiği distal ve toplayıcı tubullerde geri emilmektedir (3,16). ADH'nın bu sürece etkisi sonucunda tubuler fonksiyonlarda sirkadiyen değişim veya PNE'li olgularda sodyum tutulumundaki bozulma açısından gece ve gündüz idrarlarında FENa sonuçlarını farklı bulmadık.

Potasyumun tubuler düzenlenmesinde ise hem emilim hem de sekresyon sözkonusudur. Glomerüler filtrattaki potasyumun yaklaşık yarısı proksimal tubulden emilirken, Henle kulbunun inen kolunda sekresyon da vardır. Kalan kısım Henle'nin çıkan kolunda ve distal tubullerde reabsorbe edilir (3,16,17). Distal nefrondaki potasyum atılımını daha çok transtubular potasyum gradyenti yansıtmakla birlikte, bizim çalışmamızda FEK kullanıldı. Ancak, enüretik hastaların gece ve gündüz idrarları arasında fark bulunamadı.

Tubuler etkilenmenin bir başka göstergesi olarak fosforun tubuler geri emilimini (TRP) değerlendirdiğimiz çalışmamızda, TRP sonuçları açısından gece ve gündüz idrarları arasında fark bulunmadı.

Renal tubuler fonksiyonları değerlendirmede, idrar aminoasit, ürik asit ve bikarbonat, atılımı, β -2 mikroglobulin, n-asetil glikozaminoglikan (NAG) düzeyleri de önemli göstergeler olmakla birlikte bunlar daha çok proksimal tubulle ilgili lezyonları yansıttıkları için çalışmamızda kullanılmamıştır (18).

Sonuç olarak, PNE'in etiopatogenezini multifaktöryeldir. Bu durum tedavinin başarısını da etkilemektedir. Gece idrar dansitelerinin düşük saptanması ADH'nın gece salınımındaki azalma veya tubuler yanıtta etkilenme sonucu olabilir. Etiopatogeneze, ADH salınımındaki azalma, nokturnal poliüri ve renal tubuler fonksiyonlar üzerine daha geniş hasta gruplarında kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Ramakrishnan K. Evaluation and treatment of enuresis. Am Fam Physician 2008;78:489-96.
2. Gur E, Turhan P, Can G, et al. Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in İstanbul, Turkey. Pediatr Int 2004;46:58-63.
3. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2006;176:314-24.

4. von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis: Clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1998;87:571-8.
5. Neveus T. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 2003;92:1118-23.
6. Hallioglu O, Ozge A, Comelekoglu U, et al. Evaluation of cerebral maturation by visual and quantitative analysis of resting electroencephalography in children with primary nocturnal enuresis. *J Child Neurol* 2001;16:714-18.
7. Kawauchi A, Yamao Y, Nazanishi H, et al. Relationships among nocturnal urinary volume, bladder capacity, and nocturia with and without water load in nonenuretic children. *Urology* 2002;59:433-7.
8. Wootton J, Norfolk S. Nocturnal enuresis: assessing and treating children and young people. *Community Pract* 2010;83:37-9.
9. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989;256:F664-71.
10. AbdelFatah D, Shaker H, Ismail M, Ezzat M. Nocturnal polyuria and nocturnal arginine vasopressin (AVP): a key factor in the pathophysiology of monosymptomatic nocturnal enuresis. *NeuroUrol Urodyn* 2009;28:506-9.
11. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004;171:2545-61.
12. De Guchteneere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, et al. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol* 2007;178:2626-9.
13. Amel H, Hjalmas K, Javergall M, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet* 1997;34:360-5.
14. Eilberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urol* 1998;33 Suppl 3:34-6.
15. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr* 1997;86:381-4.
16. Yeung CK, Sit FK, To LK, et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int*. 2002;90:302-7.
17. Vande Walle J, Vande Walle C, Van Sintjan P, et al. Nocturnal polyuria is related to 24-hour diuresis and osmotic excretion in an enuresis population referred to tertiary center. *J Urol* 2007;178:2630-4.
18. Kalman S, Atay AA, Sakallioğlu O, et al. Renal tubular function in children with beta-thalassemia minor. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:427-9.