

PRİMER MONOSEMPTOMATİK ENÜREZİS NOKTURNA ETYOPATOGENEZİNDE İDRARDA PGE2 VE İYON ATILIMININ ROLÜ

Emel TÜRK¹, Çiğdem YENİSEY², Ferah SÖNMEZ³

**¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Aydın**

**²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,
Aydın**

**³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Aydın**

- **Enürezis nokturna, ICSS (2010), DSM-IV-TR (2000)**
 - **5 yaş ve üzerindeki çocuklarda en az 3 ay süreyle olmak üzere haftada en az iki kez uykuda yatağına işeme**
- **Herhangi bir alt üriner traktus semptomu olmayan, gündüz semptomlarının eşlik etmediği, önceden mesane işlev bozukluğu olmayan → Monosemptomatik**
 - **Primer → Doğumdan itibaren gece mesane kontrolünü sağlayamamış ve kuru kalmamış**
 - **Sekonder → 6 aydan uzun süre kuru kalma dönemi sonrası**



ETYOLOJİ

- **Gelişimsel gecikme**
- **Antidiüretik hormon (ADH) gece salınmasının azlığı**
- **Santral sinir sisteminin işlevsel olgunlaşmasının gecikmesi**
- **Genetik**
- **Uyku bozuklukları**

GÜNCEL PATOLOJİK

MEKANİZMALAR

- **Gece mesane hiperaktivitesi ve mesane kapasitesinde işlevsel azalma**
- **Yüksek uyanma eşiği**
- **Gece poliürisi (Nocturnal poliüri)**



PMEN' DE İDRAR SODYUM ATILIMI

- **Nokturnal poliürisi olan çocuklarda özellikle Na başta olmak üzere gece iyon atılımında artış**
- **Birçok çalışmada noktürnal poliüri ve artan sodyum atılımı olan hasta grupları**
- **Gece boyunca artan çözünmüş atılım, artmış 24 saatlik sodyum yüküne veya sodyum kullanımının anormal sirkadiyen ritmi**



PMEN' DE İDRAR KALSİYUM ATILIMI

- **Hiperkalsiüriyi, önemli bir patojenik faktörü olarak kabul eden çalışmalar**
- **İlk olarak Pace ve arkadaşları**
- **Neveus ve ark. yaptığı çalışmada;**
 - *İdrar kalsiyum atılımının, enüretik ve sağlıklı çocuklar arasında farklılık yok*
- **Kamperis ve ark. yaptığı çalışmada;**
 - *Enürezisli çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların Ca atılımı arasında anlamlı bir fark yok*
- **Monosemptomatik enüreziste hiperkalsiürinin rolü ile ilgili bazı raporlar olmasına rağmen yetersiz**



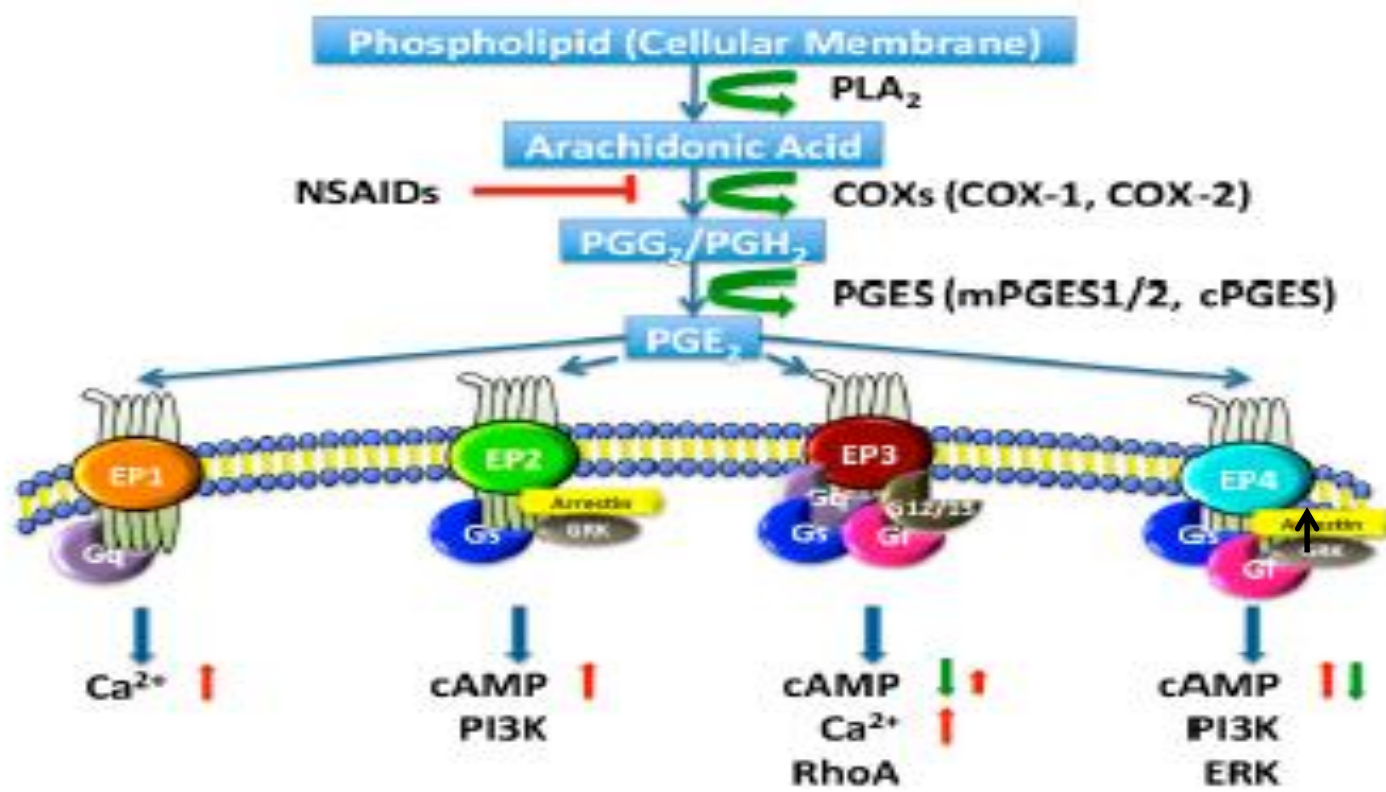
PMEN' DE İDRAR PROSTAGLANDİN ATILIMI

- **PG;**
 - Renal, vesikal, üretral ve sempatik sinir sistemleri üzerinde çeşitli etkiler
 - ADH 'ı inhibe ederler
- **PG sentezinin baskılanması sonucu;**
 - Serbest su atılımının sınırlandığı
 - Na atılımının, böbrek kan akışının ve glomerüler filtrasyon oranının azaldığı
- **Mesane mukozası detrusor kasının tonusunu arttıran ve mesane kasları üzerinde kuvvetli bir kasılma etkisine sahip olan çok miktarda PG**



- **AVP dışında, toplayıcı kanallarda, su dengesinin sağlanmasında rol oynayan lokal faktörler konusunda çalışmalar**
- **Toplayıcı kanallardaki lokal faktörlerden biri pGE2**
- **Özgün Gp proteinine bağlı reseptörler (EP1-4) aracılığıyla farklı intraselüler sinyal yolları oluşturarak su transportu**
- **Toplayıcı kanallardaki her bir EP reseptörü su geri emilimi için özgün**





EP1 reseptörü

- Gq-proteini ile hareket
- Aktivasyonu, fosfolipaz C ve daha sonra protein kinaz C stimülasyonu
- Hücre içi Ca²⁺ 'yı ↑
- Daha çok toplayıcı kanallarda

EP2 reseptör

- G-uyarıcı (Gs) proteinlerine bağlanma
- Hücrede cAMP ↑, bu da PKA aktivasyonu
- Esas olarak böbreğin vasküler ve interstisyel kompartmanlarında

EP3 reseptör

- Gq'ye bağlanır, hücre içi Ca²⁺ ↑ ve / veya (Gi'ye bağlanır) cAMP üretimini ↓
- Henle'nin çıkan kulpu ve toplayıcı kanallarda, düşük miktarda distal tübül, glomerül, makula densada

EP4 reseptör

- Adenil siklaz ve cAMP üretimini uyaran Gs-bağlı bir reseptörü
- Afferent arterioller, glomerulus ve toplayıcı kanallar gibi hemen hemen tüm renal hücre tiplerinde düşük ancak saptanabilir düzeyde

AMAÇ

**Sık görülen fakat etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen PMEN
etyopatogenezinde idrarda Na, Ca osmolalite ve PGE2
atılımının rolünün araştırılması**



GEREÇ VE YÖNTEMLER

- **Çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi genel pediatri ve çocuk nefroloji polikliniğine doğuştan beri mevcut gece altını ıslatma şikayeti ile başvuran ve başka bir hastalığı saptanmayan, 5-17 yaş aralığında, rassal seçilen 51 PMEN li olgu**
- **Kontrol grubu benzer cins ve yaşta, başka hiçbir hastalığı ve gece işemesi olmayan rassal seçilen 40 olgu**



Çalışmaya alınmama kriterleri

- **Anamnezde gündüz semptomları olan ve mesane işlev bozukluğu olan hastalar,**
- **Altta yatan başka bir hastalığı, ürolojik patolojisi olan hastalar,**
- **5 yaşını doldurmamış gece altını ıslatma şikayetiyle başvuran çocuklar,**
- **Çalışmaya girmeden önceki 6 ay içinde enürezis nokturna ile alakalı tedavi almış olan hastalar**



- **Klinik deęerlendirmeleri**
- **Ayrıntılı fizik bakısı**
- **Tetkikler**
- **PMEN'lilerden bir haftalık gece işeme günlüğü ve iki günlük gündüz işeme çizelgesi**
- **Tahmini mesane kapasitesi ve maksimum işeme volümü**
 - Total mesane kapasitesi [(5-12 yaş) : Yaş (yıl)+1 x30]**
 - [(12 yaş üstü) : 30mL x yaş (yıl) +50]**
- **Bilgilendirme onam formu**



- **Hastalar Adnan Menderes Üniversitesi çocuk nefroloji servisi**
- **30 mg/kg/gün sıvı ve 3 mmol /kg/ gün sodyum şeklinde diyet**
- **Sıvının 2/3' ü saat 16:00'dan önce, 1/3'ü 16:00' dan sonra**
- **Saat 08:00 - 20:00 arası toplanan idrar volümü 'gündüz idrar volümü' saat 20:00-08:00 arası toplanan idrar volümü 'gece idrar volümü'**
- *Nokturnal poliüri, total mesane kapasitesinin % 130'undan fazlasını aşması*



- **Gündüz ve gece idrarında**
 - **Osmolalite**
 - **Sodyum (ISE yöntemi)**
 - **Kalsiyum (spektrofotometri yöntemi)**
 - **pGE2 (ELİSA yöntemi)**
- **Sonuçların istatistiksel analizleri**
 - **Ki-kare testi,**
 - **Mann Whitney U testi,**
 - **Eşleştirilmiş t testi,**
 - **Wilcoxon**
 - **Korelasyon testleri**





BULGULAR

PMEN'lilerin;

- *%31,4'(s=16) 2 ve daha fazla gece idrar kaçırma*
- *%35,3 (s=18) akşam fazla miktarda sıvı tüketimi*

öyküsü

- *%23,5 (s=12) nokturnal poliüri*



PMEN'Lİ VE KONTROL GRUBUNDA İDRARDA GÜNDÜZ VE GECE SODYUM, KALSİYUM, OSMOLALİTE VE PGE2 DEĞERLERİ

	PMEN	Kontrol	p ^a
Gündüz Na (mEq/gün)	58,3±39,6	53,6±37,5	0,731
GeceNa (mEq/gün)	39,8±30,2	27,5±22,2	0,007
Gündüz Ca (mEq/gün)	29,0±21,0	32,9±48,0	0,889
Gece Ca (mEq/gün)	23,1±21,7	19,5±31,3	0,080
Gündüz Osmolalite (mOsm/L)	585,3±234,7	620,3±253,7	0,522
Gece Osmolalite (mOsm/L)	666,5±212,2	624,4±253,1	0,308
Gündüz PGE2 (pg/ml)	396,8±213,1	213,5±145,3	<0,001
Gece PGE2 (pg/ml)	628,1±617,3	286,8±180,7	<0,001

^a Mann Whitney U Testi



PMEN'Lİ OLGULARDA NOKTURNAL POLİÜRİYE (NP) GÖRE GÜNDÜZ VE GECE İDRARLARINDAKİ NA, CA, OSMOLALİTE VE PGE2 DEĞERLERİ

	NP (+) (n=12)	NP (-) (n=39)	p
Gündüz Na (mEq/gün)	56,9±29,1	58,7±42,7	0,625 ^b
Gece Na (mEq/gün)	62,7±43,5	32,8±20,8	0,004 ^b
Gündüz Ca (mEq/gün)	30,8±18,4	28,4±21,9	0,609 ^b
Gece Ca (mEq/gün)	39,1±31,3	18,1±15,2	0,007 ^b
Gündüz Osmolalite (mOsm/L)	459,3±179,3	624,0±237,9	0,032 ^a
Gece Osmolalite (mOsm/L)	481,7±125,5	723,4±201,4	<0,001 ^a
Gündüz PGE2 (pg/ml)	273,8±107,9	435,6±224,1	0,020 ^a
Gece PGE2 (pg/ml)	459,2±216,5	681,4±691,8	0,247 ^b

^a Student T testi, ^b Mann Whitney U Testi



PMEN'LİLERDE GECE İŞEME SIKLIĞINA GÖRE GÜNDÜZ VE GECE İDRAR NA, CA, OSMOLALİTE VE PGE2 DEĞERLERİ

	< 2 İşeme (s=35)	≥ 2 İşeme (s=16)	p
Gündüz Na	65,5±42,4	42,7±27,6	0,040 ^a
Gece Na	42,6±33,8	33,4±19,5	0,384 ^b
Gündüz Ca	33,2±23,0	19,7±11,3	0,003 ^a
Gece Ca	25,6±25,0	17,6±10,4	0,052 ^b
Gündüz Osmolalite	592,0±235,6	570,6 ±239,6	0,983 ^b
Gece Osmolalite	652,0±204,3	698,2±232,3	0,730 ^b
Gündüz PGE2	375,2±142,3	442,6±317,1	0,006 ^a
Gece PGE2	532,8±273,2	830,5±1008,2	0,034 ^a

^a Student T Testi, ^b Mann Whitney U Testi



SONUÇ OLARAK

- **PMEN oluşmasında idrarla Na ve pGE2 atılımının rolü olduğu, idrarla Ca ve osmolalitenin etkisi olmadığı**
- **PMEN etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen mesane düz kaslarındaki düzensiz kasılmalara böbrek toplayıcı kanallarından ve/veya mesaneden salgılanması artan pGE2'nin yol açmış olabileceği**
- **Nokturnal poliürisi olan PMEN'li olgularda nokturnal poliüri gelişmesinde gece idrarla atılan Na ve Ca'un etkisi olabileceği**
- **PMEN etyopatogenezini aydınlatmak için daha kapsamlı çok sayıda kontrollü çalışmaya gereksinim**

