

## ENÜREZİS NOKTURNA | ENURESIS NOCTURNA

**Enürezis Nokturnada Güncel Medikal Tedavi Alternatifleri**  
Current Medical Treatment Options for Enuresis NocturnaÖmer Acar<sup>1</sup>, Nihat Uluocak<sup>2</sup><sup>1</sup>Doğanşehir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Malatya<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat

## Özet | Abstract

Monosemptomatik enürezis nokturna, çocuk ve ailesi için problem oluşturmaya başladıysa ve çocuk 6 yaşından büyükse tedavi edilmelidir. Genel yaşam tarzı değişikliklerine ilişkin öneriler dışında enüretik alarm ve desmopresin monosemptomatik enürezis nokturna tedavisinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Desmopresin kullanan hastalarda %70 oranında olumlu yanıt alınmaktadır. Tedavi kesildiği zaman bulguların nüks etmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Desmopresin kullananlarda hiponatremi riskini azaltmak için sıvı tüketimi düzenlenmelidir. Antimuskarinik etkiye sahip ilaçlar, standart tedavi yaklaşımları başarısız olduğu zaman tercih edilmelidir. Antikolinergik önerilen hastalarda; kabızlığın önüne geçilmesi, postmiksyonel rezidüel idrar miktarının düzenli aralıklarla monitorize edilmesi önemlidir. Bu yaklaşımların faydasız olduğu hastalarda, kardiyotoksik yan etkiler göz önüne alınarak, imipramin seçeneği gündeme gelebilir. Fakat olumsuz yan etki profili nedeniyle imipramin'in üçüncü basamak tedavide ve yalnızca referans merkezlerinde kullanılması önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Antikolinergik ilaçlar, desmopresin, imipramin, ilaç tedavisi, monosemptomatik enürezis nokturna

Monosymptomatic nocturnal enuresis should be treated actively when it becomes problematic for the family and the child if he or she is older than 6 years of age. Apart from advice on general lifestyle, alarm treatment and desmopressin constitute the first step in management. Desmopressin was shown to provide a favorable response in 70% of patients. However, relapse is the major concern following treatment cessation. Fluid intake should be regulated to decrease the risk of hyponatremia while the patient is using desmopressin. Anticholinergic agents should be considered only when initial treatment options fail. The treating physician should be aware of constipation and post-void residual urine which should be regularly monitored. Due to safety concerns and side effects imipramine is only relevant as third line therapy at tertiary care facilities.

**Key words:** Anticholinergic drugs, desmopressin, imipramine, medical therapy, monosymptomatic enuresis nocturna

**Giriş**

Monosemptomatik enürezis nokturna (MEN) tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerine dair öneriler öncelik oluşturmaktadır. İşemenin düzenlenmesi, geceleri sıvı tüketiminin kısıtlanması, kabızlığın önlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, ebeveynlerin ve hastanın sorun hakkında bilgilendirilip, tedavi süresince motive edilmesi her hasta için uygulanması gereken tedbirlerdir.

Enürezis nokturna, çocuk ve ailesi için ciddi bir problem oluşturmaya başladıysa ve çocuk 6 yaşından büyükse aktif tedavi gündeme getirilmelidir. Öncelikle başvurulması gereken tedavi yöntemleri enüretik alarm veya ilaçlardır. Kullanım kolaylığı ve hızlı etki başlangıcı nedeniyle, medikal tedavi günümüzde en çok tercih edilen yöntemdir. Desmopresin, antikolinergik ajanlar ve imipramin medikal tedavi alternatiflerini oluşturmaktadır.

**Desmopresin**

Arjinin vazopressin (AVP), hipotalamus tarafından üretilip, hiperosmolarite veya hipovolemi durumunda hipofiz bezinden dolaşıma salınan, 9 amino asitin oluşturduğu, polipeptid yapısında bir hormondur. AVP, toplayıcı kanallar ve distal tübüllerdeki V2 reseptörleri ile etkileşime girerek suyun geri emilimini sağlar.(1) V2 reseptörünün, AVP tarafından uyarılması sonucunda hücre zarına aquaporin-2 su kanalları entegre olur.(2) V2 reseptör aktivasyonu aynı zamanda sodyum reabsorpsiyonunu arttırarak renal medullada hipertonic bir ortam oluşmasına ve böylelikle suyun daha fazla geri emilmesine neden olur.(2) Damar duvarında bulunan V1 reseptörü ise, AVP'nin vazokonstriktör etkisinden sorumludur. Desmopresin (dDAVP), polipeptid zincirde ilk sırada bulunan sistein'in deaminasyonu ve sekizinci sırada bulunan L-arjinin'in D-arjinin ile yer değiştirmesi sonu-

cunda oluşan, sentetik vazopressin analogudur. AVP yapısındaki bu değişiklikler, vazokonstriktör etkinin ortadan kaybolmasına, antidiüretik aktivitenin artmasına ve uzamasına neden olmaktadır. Etki mekanizmasını özetlemek gerekir; desmopresin selektif V2 reseptör agonistidir ve V1 reseptörü üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Desmopresin'in yarılanma ömrü 1.5-3.5 saat arasında değişmektedir.(1) Antidiüretik etkinin hemen ortaya çıkması beklenir. Desmopresin, oral tablet, hızlı emilen sublingual oral liyofilizat ve burun spreyi formunda kullanılabilir. Tablet, gece yatmadan en az 1 saat önce, oral melt formunun ise gece yatmadan 30-60 dakika önce kullanılması önerilmektedir. Tablet ve melt formunun önerilen tedavi dozları sırasıyla 0.2-0.4mg ve 120-240µg'dır. İlaç dozu, hastanın kilosuna ve yaşına göre değişkenlik göstermez. Yüksek doz ile tedaviye başlayıp kademeli olarak dozu azaltmak mümkün olduğu gibi, düşük doz ile tedaviye başlayıp yanıt alınamaması durumunda dozu arttırmak denenebilir.(3)

Monosemptomatik nokturnal enürezisi (MNE) olan çocukların büyük bir kısmında, normal sirkadian döngününün bir parçası olan nokturnal vazopressin artışı gözlenmektedir. Bunun sonucunda geceleri, idrar yeteri kadar konsantre edilememekte ve gündüze göre daha yüksek miktarda sudan zengin idrar üretilmektedir. Nokturnal idrar üretimi, mesane'nin depolama kapasitesini aştığında çocuk uyanamazsa enüretik atak yaşanmaktadır. Bu mekanizma, desmopresin'in niye etkili bir ilaç olduğuna açıklık getirmektedir.(4)

Nokturnal poliüri ve mesanenin depolama fonksiyonunun normal olması, desmopresin tedavisinin başarısını öngören iki önemli klinik bulgudur. Nokturnal poliüri, nokturnal idrar üretiminin yaşa göre öngörülen mesane kapasitesinin %130'undan fazla olması olarak tanımlanmıştır. Maksimum işlenen hacmin, yaşa göre öngörülen mesane kapasitesinin %70'inden fazla olması ise mesanenin yeteri kadar idrar depolayabildiğini göstermektedir. Bunların dışında, alarm tedavisinin başarısız olduğu, alarm tedavisi için gerekli klinik uyumu gösteremeyen ya da alarm tedavisini kabul etmeyen hastalara desmopresin önerilebilir.(3)

Tedavinin başlangıcında, desmopresin'e olumlu yanıt, ıslak gece sayısının en az %50 oranında azalması olarak değerlendirilir. Devam eden tedavi sürecinde ise kısmi yanıt, ıslak gece sayısında %50-90 arasında değişen bir azalmayı, tam yanıt ise ıslak gece sayısında %100 azalma olmasını tanımlar.(5) Desmopresin, plasebo kontrollü çalışmalarda üstünlüğünü kanıtlamıştır. Desmopresin kullananların, plaseboya göre 4.6 kat daha yüksek bir ihtimalle ardışık 14 gece boyunca kuru kalabildikleri ortaya konmuştur.(6) Yapılan çalışmalarda, genel olarak hastaların %30'unda tam yanıt, %40'ında ise kısmi yanıt elde edildiği bildirilmiştir.(3) Olumlu yanıt oranları ise %60-70 arasında değişmektedir.(5) Bazı hastalarda enüretik etkinin hemen ortaya çıkmayacağı ihtimali göz önüne alınarak, 2-3 aylık bir tedavi sürecinden sonra ilacın etkinliği değerlendirilmelidir.(3)

Fakat desmopresin küratif bir tedavi alternatifi olmaktan uzaktır. Bunun nedeni, vakaların %50-95'inde tedavinin sonlandırılmasından sonraki 2 ay içerisinde bulguların nüks etmesidir.(7) Kür şansının artırılabilmesi için aralıklı tedavi protokolleri gündeme gelmiştir. Üç ay süren desmopresin (0.2mg veya 0.4mg) tedavisi süresince kuru kalıp, tedavi sonlandırıldıktan 2 hafta sonra bulguları nüks eden hastalara aralıklı (bir gün arayla) desmopresin tedavisinin önerildiği bir çalışmada, kısmi ve tam yanıt oranları, 0.2mg'ı aralıklı kullanan grupta %95, 0.4mg'ı aralıklı kullanan grupta ise %61.5 olarak hesaplanmıştır.(8) Yapılandırılmış tedavi sonlandırma protokolleri de benzer şekilde olumlu enüretik etkinin sürekliliğini hedeflemiştir. Toplam 487 monosemptomatik enüretik hastanın ele alındığı çok merkezli bir çalışmada, desmopresin tedavisinin aniden sonlandırıldığı grupta (n=173) kısmi ve tam yanıt oranları sırasıyla %27 ve %44.1 ölçülmüştür. Yapılandırılmış tedavi sonlandırma protokolünün (dozu azaltmadan, ilaç kullanılan gece sayısını seyrelterek; ilk 2 hafta boyunca bir gün arayla, ikinci 2 hafta haftada iki defa, sonrasında hasta kuru kalana kadar haftada bir defa ilaç verilmiştir.) uygulandığı diğer grupta ise (n=314) kısmi ve tam yanıt oranları sırasıyla %24 ve %66.8 ölçülmüştür.(9) Desmopresin tedavisinin nasıl ve ne zaman sonlandırılacağı konusunda henüz kesin bir görüş birliği sağlanamamış olmakla beraber, ilaca hala gerek olup olmadığını anlamak açısından tedavi süresince düzenli olarak ilaçsız dönemler sağlamak düşünülebilir. Günlük ilaç kullanımı veya sadece önemli geceler öncesinde ilaç kullanmak arasındaki tercihin ebeveynlere bırakılabileceği de akıldan tutulması gereken bir alternatiftir.(3)

Genel olarak desmopresin güvenilir bir ilaçtır. Desmopresin kullananlarda dikkat edilmesi gereken tek yan etki hiponatremidir. Desmopresin tedavisi süresince fazla sıvı tüketilirse su intoksikasyonu gelişebilir. Bu da hiponatremiye neden olur. Hiponatreminin klinik bulguları başağrısı, bulantı, kusma ve konvülsiyon olarak sıralanabilir.(10) Enürezis nokturna tedavisinde kullanılan desmopresin için optimal doz, 8-11 saatlik antidiürez sağlayan dozdur. Çünkü bu süre 6-18 yaş arasındaki çocukların ortalama uykusu süresidir. Antidiüretik etkinin daha uzun sürmesi hiponatremi riskini de beraberinde getirir. Sonuç olarak güvenilirlik açısından, etki süresi 12-16 saatten fazla olmamalıdır. Böylelikle vücut, geri emilen fazla suyu 8-12 saatlik arta kalan süre içerisinde tüketebilir. Yapılan çalışmalarda hiponatremi riskinin intranasal formülasyonda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni bazı çocuklarda intranasal desmopresin'in 24 saate varan bir süre boyunca etki göstermesidir. İntranasal formülasyon bu yüzden birçok ülkede tercih edilmemektedir. Bu bulgulardan çıkartılacak bir diğer sonuç ise, polidipsinin desmopresin tedavisi için bir kontrendikasyon oluşturduğudur.(11)

Hiponatremi riskini azaltmak için desmopresin kullananlarda sıvı tüketimini düzenlemek gerekmektedir. Bu konu ile ilgili olarak aileye pratik bilgiler verilebilir. Örneğin, akşam

yemeğinden sonra 200ml'yi geçmeyecek şekilde sıvı tüketilebilir. Fakat yatağa girmeden 2 saat öncesinden başlamak üzere sabaha kadar hiç sıvı tüketilmemelidir.(3)

### Antikolinerjikler

Antimuskarinik etkiye sahip ilaçlar, enürezis nokturna tedavisinde ancak ilk basamakta kullanılan tedavi yaklaşımları (alarm veya desmopresin) başarısız olduğu zaman tercih edilmelidir. Gündüzleri alt üriner sistem semptomu tarif etmeyen fakat noktürnal detrusor aşırı aktivitesi nedeniyle mesane kapasitesi kısıtlanmış olan hastalarda antikolinerjiklerden olumlu etki beklenebilir.(3, 5) Enüretik çocukların yaklaşık olarak %35'inde noktürnal sistometri ile detrusor aşırı aktivitesi lehine bulgular elde edilmiştir.(12, 13) Ayrıca, enüretik hastaların bir kısmında fonksiyonel mesane kapasitesinin gündüzleri normal olup, geceleri azalabildiği ortaya konmuştur.(13, 14) Bazı vakalarda da enürezis nokturna'ya eşlik eden aşırı aktif mesane bulguları ilk değerlendirmede gözden kaçmış olabilir. Bu tür bulgular ilk önerilen tedavi başarısız olduğunda tekrarlanan sorgulama neticesinde ortaya çıkabilmektedir. Böyle durumlarda antikolinerjik tedaviye geçmek veya desmopresin tedavisine antikolinerjik eklemek düşünülebilir.(5)

Alt üriner sistem semptomlarının eşlik etmediği monosemptomatik primer noktürnal enüreziste (PNE) antikolinerjik tedaviden tek başına fayda beklemek doğru olmayacaktır. Monosemptomatik PNE'de oksibutinin monoterapisinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada Lovering ve arkadaşları, oksibutinin'in plasebo'dan daha üstün olmadığını göstermişlerdir.(15)

Çocuklarda kabul edilebilir etki ve yan etki profili sahip antikolinerjik ilaçlar oksibutinin, tolterodin ve propiverindir. Önerilen antienüretik doz, tolterodin için 2mg, oksibutinin için 5mg, propiverin için ise 0.4mg/kg'dır. Yanıt alınmaması durumunda doz iki katına çıkartılabilir. Bu ilaçların gece yatmadan hemen önce alınması önerilmektedir. Antienüretik etki, desmopresin'in aksine 2 ay içerisinde ortaya çıkar.(3)

Genel olarak hastaların %40'ında olumlu etki sağlandığı gösterilmiştir.(16) Desmopresin'e dirençli vakalarda tek başına oksibutinin veya desmopresin ile beraber oksibutinin kullanılması başarılı sonuçlar doğurmuştur. Neveus ve arkadaşları, desmopresin monoterapisinin başarısız olduğu 28 monosemptomatik PNE olgusunda, desmopresin ve oksibutinin kombinasyonunun hastaların %71'inde ıslak gece sayısında %50 ve üzerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. (16) Austin ve arkadaşları ise, desmopresin'e dirençli 34 monosemptomatik PNE vakasını ele aldıkları çalışmalarında, tam veya kısmi yanıt oranlarını, desmopresin+plasebo grubunda %31, desmopresin+uzun etkili tolterodin grubunda ise %44 olarak hesaplamışlardır.(17) Aynı çalışmada elde edilen bir diğer önemli bulgu ise, yanıtızlık oranlarının plasebo grubunda %44, tolterodin grubunda ise %16.5 ölçülmüştür.(17)

Antikolinerjik tedavinin en çok dikkat edilmesi gereken yan etkisi kabızlıktır. Konstipasyon giderilmeden antimuskarinik tedavi başlanmamalıdır. Tedavi süresince kabızlık gelişmesi durumunda detrusor aşırı aktivitesi nüks edebileceğinden antienüretik etki zayıflayabilir. Bununla beraber, postmiksyonel rezidüel idrar miktarının artması üriner enfeksiyonlar için zemin hazırlayabilir. Bu nedenlerden ötürü, antikolinerjik önerilen hastalarda; işeme alışkanlıklarının düzenlenmesi, kabızlığın önüne geçilmesi, postmiksyonel rezidüel idrar miktarının düzenli aralıklarla monitorize edilmesi ve ailenin üriner enfeksiyon bulguları hakkında bilinçlendirilmesi önemlidir. Tedaviye olumlu yanıt alınan vakalarda, 3 aylık aralarla tedaviyi sonlandırmak denenmelidir.(3)

### İmipramin

Bir trisiklik antidepresan olan imipramin, enürezis nokturna tedavisi için denendiği birçok randomize çalışmada plaseboya üstünlüğünü kanıtlamıştır. İmipramin, 1960'lardan bu yana enürezis nokturna tedavisinde kullanılmıştır.(3) Antikolinerjik ve düz kas için miyorelaksan etkileri olduğu bilinen imipramin'in detrusor aşırı aktivitesini baskılayarak ve mesane kapasitesini arttırarak etki ettiği düşünülmektedir. Bununla beraber santral noradrenerjik stimülasyon ile, REM uykusunu baskıladığı ve uyanmayı kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Son olası etki mekanizması ise vazopressin salınımını arttırarak noktürnal idrar üretimini azalttığıdır.(18-21) Genel olarak hastaların %50'sinde olumlu etki sağlandığı gösterilmiştir.(5) Tedavinin sonlandırılmasından sonra bulguların nüks etmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Bir çalışmada, imipramin kullandığı süre boyunca kuru olanların sadece %17'sinin tedavi bittikten sonraki 6 ay süresince kuru kaldığı bildirilmiştir.(22) Özellikle standart tedavi yaklaşımlarının (alarm, desmopresin, antikolinerjikler) başarısız olduğu vakalarda etkinliğini ortaya koymuştur. Fakat olumsuz yan etki profili nedeniyle imipramin'in günümüzde sadece üçüncü basamak tedavide ve referans merkezlerinde kullanılması önerilmektedir. Antienüretik etkinlik için önerilen doz gece yatmadan hemen önce 25-50mg'dır.(3) Enüretik çocuklardaki plazma konsantrasyonu, erişkinlerde antidepresan etki için gereken miktardan 3-5 kat daha düşüktür. Enürezis nokturna tedavisinden günde tek doz kullanılırken, antidepresan etki için günde 3 doz önerilmektedir. Olumlu etki 1 ay içerisinde değerlendirilmelidir.(5) Kısmi yanıt alınanlarda, tedaviye desmopresin eklenebilir. Tedavinin başarılı olduğu hastalarda, tolerans riskini azaltmak için doz kademeli olarak düşürülmeli ve her 3 ayda bir en az 2 haftalık ilaçsız dönemler planlanmalıdır. İmipramine kullanımı ile ilgili en önemli sorun kardiyotoksik yan etkileridir. Yüksek dozda kullanım ölümle sonuçlanabilir.(23) Çocukta çarpıntı veya senkop öyküsü varsa ya da ailesinde ani kardiyak ölüm, aritmi gibi kardiyak hastalıklar mevcutsa, imipramine tedavisine başlamadan önce olası "uzun QT sendromu" tanısı elektrokardiyografi ile ekarte edilmelidir.(3)

Dirençli enüretik vakalarda kullanılabilir ve toksisite profili imipramin'e göre daha kabul edilebilir olan antidepresanlar (Reboxetin) ile ilgili çalışmalar sürmektedir.(24)

### Uluslararası Çocuk Kontinans Birliği'nin (ICCS) MEN İçin Önerdiği Medikal Tedavi Yaklaşımları

Genel yaşam tarzı değişikliklerine ilişkin öneriler dışında enüretik alarm ve desmopresin monosemptomatik enürezis noktürna tedavisinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Noktürnal poliürisi olan ve depolama fonksiyonları normal bir mesaneye sahip çocuklar desmopresin tedavisi için ideal hasta grubunu oluşturmaktadır. Alarm tedavisinin başarısız olduğu, alarm tedavisini kabul etmeyen ya da alarm tedavisinin gerektirdiği motivasyona sahip olmayan hastalara da desmopresin önerilebilir.

Hangi tedavi yaklaşımının benimseneceği konusunda karar verirken iki farklı yol izlenebilir. Birincisi, her iki tedavi alternatifini hakkında detaylı bilgi verildikten sonra enüretik alarm veya desmopresin arasındaki tercih aileye bırakılabilir. Bir diğer seçenek ise işeme günlüğünde elde edilen bulgulara göre noktürnal poliürisi olan ve fonksiyonel mesane kapasitesi normal olarak değerlendirilen hastalara desmopresin önerip, bu bulgulara sahip olmayan hastaları enüretik alarma yönlendirmektir. Enüretik alarm tedavisinden fayda görmeyenlere desmopresin, desmopresin tedavisinden yararlanamayanlara ise alarm kullanımı önerilebilir.

İlk basamak tedaviden (alarm veya desmopresin) fayda görmemiş olan hastaların büyük çoğunluğu non-monosemptomatik enürezis noktürna grubuna girmektedir. Bu çocuklar tekrar detaylı bir şekilde sorgulandıklarında, birçoğunda gündüz şikayetleri (sık idrara gitme, sıkışma, idrar kaçırma) olduğu anlaşılmaktadır. Alarm ve/veya desmopresin'in faydasız olduğu hastaların bir kısmı da gerçekten monosemptomatik olabilir. Bu durumda, önerilen tedavinin doğru bir şekilde uygulanıp uygulanmadığı kontrol edilmelidir. İşeme günlüğü ilk değerlendirme esnasında doldurulmadıysa mutlaka doldurulup, noktürnal/diurnal idrar üretimi hakkında detaylı bilgi sahibi olunmalıdır. Tedaviye direncin nedeni olabilecek durumlar (detrusor aşırı aktivitesi, konstipasyon, psikiyatrik hastalıklar) tekrar sorgulanmalıdır.

Antikolinerjik ajanlar, ikinci basamak tedavide önerilebilecek ilaç alternatifini oluşturmaktadır. Bu ilaçların kullanımı ile ilgili en önemli husus, konstipasyon'un olmaması veya varsa tedavi edilmiş olmasıdır. Antikolinerjik ajanlar optimal etki için desmopresin ile kombine edilebilir. Bu yaklaşımların faydasız olduğu hastalarda, kardiyotoksik yan etkiler göz önüne alınarak, imipramin seçeneği gündeme gelebilir.

Dirençli olgularda alarm tedavisi tekrar denenebilir. İlk basamakta işe yaramamış olması, tedavinin, tekrar denendiğinde başarısızlıkla sonuçlanacağı anlamına gelmez. Alarm tedavisinin tekrarlandığı durumlarda, özellikle noktürnal poliürisi olan çocuklar için, desmopresin ile kombine edilmesi başarıyı arttırabilir.(3)

### Sonuç

Enürezis noktürnanın medikal tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaç desmopresindir. Kabul edilebilir kısmi ve tam yanıt oranları sağlamakla beraber, tedavi sonlandırıldıktan sonra bulguların nüks edebileceği unutulmamalıdır. Desmopresin'in sağlamış olduğu antienüretik etkinin kalıcı olabilmesi için çeşitli tedavi sonlandırma ve aralıklı tedavi protokolleri geliştirilmektedir. Desmopresin kullananlarda geceleri sıvı tüketiminin düzenlenmesi hiponatremi riskini azaltacaktır. Antikolinerjik ilaçlar desmopresin'e yanıt alınmayan enüretiklerde tek başına veya desmopresin ile beraber kullanılabilir. İşeme alışkanlıklarının düzenlenmesi, kabızlığın tedavi edilmesi ve postmiksyonel rezidüel idrar miktarının monitorizasyonu antikolinerjik başarısını etkileyen faktörlerdir. Trisiklik antidepresanlar, diğer medikal tedavi alternatiflerinin başarısız olduğu durumlarda, referans sağlık kuruluşlarında denenebilir.

### Kaynaklar

1. Richardson DW, Robinson AG. Desmopresin. Ann Intern Med 1985;103:228-39.
2. Palm C, Gross P. V2-vasopressin receptor antagonists mechanism of effect and clinical implications in hyponatremia. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2559-2562.
3. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S et al. Evaluation and treatment for monosymptomatic enuresis: A standardization document from the international children's continence society. J Urol 2010;183:441-7.
4. Neveus T, Lackgren G, Tuveno T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis: Background and treatment. Scand J Urol Nephrol suppl 2000;206:1-44.
5. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, Gontard AV et al. Nocturnal enuresis: An international evidence based management strategy. J Urol 2004;171:2545-61.
6. Glazener CMA, Evans JHC. Desmopresin for nocturnal enuresis in children (Cochrane review). Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD002217.
7. Gimpel GA, Warzak WJ, Kuhn BR, Walbrun JN. Clinical perspectives in primary nocturnal enuresis. Clin Pediatr 1998;37:23-9.
8. Akbal C, Ekici S, Erkan I, Tekgül S. Intermittent oral desmopresin therapy for monosymptomatic primary nocturnal enuresis. J Urol 2004;171:2603-6.
9. Kehrel DM, Harms TW. Structured desmopresin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. J Urol 2009;182:2022-7.
10. Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Muller D. Desmopresin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors? J Urol 2005;174:294-8.
11. Robson WLM, Leung AKC, Norgaard JP. The comparative safety of oral versus intranasal desmopresin for the treatment of children with nocturnal enuresis J Urol 2007;178:24-30.
12. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. J Urol 1999;162:1049-54.
13. Yeung CK, Sit FK, To LK. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. BJU Int 2002;90:302-7.

14. Kawauchi A, Tanaka Y, Naito Y. Bladder capacity at the time of enuresis. *Urology* 2003;61:1016-8.
15. Lovering JS, Tallett SE, McKendry JB. Oxybutynin efficacy in the treatment of primary enuresis. *Pediatrics* 1988;82:104-6.
16. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Olsson U, Stenberg A. Desmopresin resistant enuresis: pathogenetic and therapeutic considerations. *J Urol* 1999;162:2136-40.
17. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopresin and anticholinergic medication for nonresponders to desmopresin for monosymptomatic nocturnal enuresis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:1027-32.
18. Al-Waili NS. Carbamazepine to treat primary nocturnal enuresis: double-blind study. *Eur J Med Res* 2000;5:40-4.
19. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD002117.
20. Siracusano S, Tomassi PA, Mandras R, Dilitala G, Monni AM, Belgrano E. Effects of imipramine hydrochloride on urinary function and serum parameters in enuretic children. *Prog Urol* 1996;6:269-73.
21. Vertucci P, Lanzi C, Capece G, Fano M, Gallai V, Margari L. Desmopresin and imipramine in the management of nocturnal enuresis. A multicentric study. *Br J Clin Pract* 1997;51:27-30.
22. Gepertz S, Neveus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: A retrospective evaluation. *J Urol* 2004;171:2607-10.
23. Swanson JR, Jones GR, Krasselt W. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: A review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci* 1997;42:335-9.
24. Neveus T. Reboxetine in therapy resistant enuresis: results and pathogenetic implications. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:31-4.