

Enürezisde Serum ve İdrar Oksidatif Stres Düzeyleri

Oxidative Stress Levels of Serum and Urine in Enuresis

Hüseyin Kurku^{1*} ve Mustafa Soran²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Konya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Enürezis, çocuğun benlik saygısını, yaşam kalitesini etkileyen, çocukluk çağının en sık karşılaşılan psikososyal sorunlarından biridir. Bu çalışmada serum ve idrar oksidatif stres düzeyi beraber değerlendirilerek, primer enürezisde sistemik ve lokal oksidan-antioksidan dengenin birlikte değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya primer enürezis tanısı konan, 36 komplike nokturnal enürezis (Komplike NE), 35 basit nokturnal enürezis (Basit NE) ve 35 sağlam kontrol grubu olmak üzere 8-18 yaş aralığında toplam 106 kişi alındı. Tüm katılımcıların serum ve idrar Total Oksidant Status (TOS) ve Total Antioksidant Status (TAS) düzeyleri ve idrar örneklerinden kreatinin düzeyi çalışıldı. Tüm örneklerde oksidatif stres indeksi (OSI) ve idrar örneklerinde TOS/kre, TAS/kre değerleri hesaplandı.

Bulgular: İdrar TOS/kre sonuçlarında Komplike NE (2.459 ± 2.441) ve Basit NE (1.982 ± 1.402) gruplarının değerleri, kontrol (1.251 ± 0.916) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır ($p=0.019$). İdrar OSI sonuçları karşılaştırıldığında; Komplike NE (0.196 ± 0.153) ve Basit NE (0.192 ± 0.192) idrar OSI değerleri kontrol grubundan (0.123 ± 0.155) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.04$).

Sonuç: Bu çalışmada enüretiklerde serum oksidatif stres düzeyi değişmeden idrar oksidatif stres düzeyini artmış bulmamız bize, enürezisde mesaneye ait lokal faktörlerin daha önemli olduğunu düşündürmekte ve mesane problemlerinin ileride daha fazla soruna zemin hazırlayabileceğini söyleyebiliriz. Bu nedenle enürezisde destek tedavisine çok daha erken başlanması ve daha etkili yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi gerektiğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Primer enürezis, oksidatif stres, idrar total oksidant status, idrar total antioksidant status, idrar oksidatif stres indeksi

ABSTRACT

Objective: Enuresis is one of the most frequent psycho-social problems affecting self-esteem and life quality of child in childhood period. In this study, it was aimed to evaluate both systemic and local oxidant-antioxidant balance in primary enuresis by assessing oxidative stress level of serum and urine together.

Material and Method: A total of 106 individuals (36 patients with polysymptomatic nocturnal enuresis (polyNE), 35 patients with monosymptomatic nocturnal enuresis (monoNE), and 35 healthy controls), who were aged between 8-18 years and diagnosed with primary enuresis, were included in the study. Serum and urine Total Oxidant Status (TOS) and Total Antioxidant Status (TAS) levels and creatinine levels from urine samples of all participants were studied. Oxidative stress index (OSI) in all samples and TOS/cre and TAS/cre values in urine samples were calculated.

Results: In urine TOS/cre results, values of polyNE (2.459 ± 2.441) and monoNE (1.982 ± 1.402) groups were higher than control (1.251 ± 0.916) group ($p=0.019$) in a statistically significant manner. When urine OSI results were compared; it was found that polyNE (0.196 ± 0.153) and monoNE (0.192 ± 0.192) urine OSI values were higher than control group (0.123 ± 0.155) ($p=0.04$) in a statistically significant manner.

Conclusion: In this study, we found that urinary oxidative stress level increased without any change in the serum oxidative stress level in enuretics which makes us think that local factors related to bladder in enuresis are more important and we can assert that bladder problems may trigger more problems in the future. Therefore, we believe that supportive treatment in enuresis should be started much sooner and more effective new treatment methods should be developed.

Key Words: Primary enuresis, oxidative stress, urine total oxidant status, urine total antioxidant status, urine oxidative stress index

Giriş

Enürezis, çocuğun benlik saygısını, yaşam kalitesini etkileyen, yaşla birlikte azalma eğilimi gösteren (5 yaşında %15-20, 17 yaşında %1-2 arasında görülen), çocukluk çağının en sık karşılaşılan psikososyal sorunlarından biridir. Uluslararası Çocuk Kontinans

Cemiyeti'nin (International Children's Continence Society, ICCS) tanımına göre enürezis; 5 yaşını geçmiş, uygunsuz yer ve zamanda, istemli ya da istemsiz, yineleyici, ardışık en az 3 ay süreyle gündüz ve/veya gece idrar kaçırması olarak tanımlanır (1, 2). Primer enürezisde, doğumdan itibaren mesane kontrolü hiçbir zaman sağlanamamıştır ve vakaların

%80'ini oluşturur. Sekonder enürezis ise en az 6 ay boyunca kuru kalmış ve tekrar idrar kaçırmaya başlayan enüretikleri tanımlar. Sadece geceleri altını ıslatanlar basit (monosemptomatik) nokturnal enürezis (Basit NE), gece enürezisine ek olarak gündüz sıkışma, sık idrar yapma ve idrar kaçırma gibi aşırı aktif mesane semptomları olanlar ise komplike (polisemptomatik) nokturnal enürezis (Komplike NE) olarak tanımlanır (2-4).

Primer enürezisin etyolojisi açık değildir, birçok faktör araştırılmış ve çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Etiyolojide bir ya da birden çok faktör rol oynayabilir ve daha çok multifaktöryel etiyoji düşünülmektedir. Ancak üç ana faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar; artmış gece idrar miktarı, gece düşük mesane kapasitesi ya da detrussor kası aktivite artışı ve uyanma bozukluğudur (2, 5).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Günümüzde, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler, nörolojik hastalıklar, ateroskleroz, çeşitli böbrek hastalıklarının ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (6, 7).

Literatürü taradığımızda bu konuda idrar oksidan-antioksidan denge üzerine çalışmaya rastlamadık. Biz çalışmamızda hem serum hem de idrar oksidan-antioksidan denge ile enürezisi değerlendirerek, enürezisi olan çocuklarda hem sistemik hem de lokal oksidatif stresi araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Temmuz 2015 -Haziran 2016 tarihleri arasında yapıldı. Enürezis şikayeti ile Pediatrik nefroloji polikliniğine başvuran ve primer enürezis teşhisi konulan 71 hasta (Basit NE:35 ve Komplike NE:36) ve yine aynı polikliniğe herhangi bir nedenle müracaat eden ancak kendisinde hiçbir hastalık tespit edilmeyen 35 sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışmaya alınan çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildi, gönüllü onay formu imzalatıldı ve çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm çocukların detaylı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm katılımcılara idrarda strip tetkiki ve kültür analizi yapıldı ve normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun tüm bilgileri (laboratuvar tetkikleri, üriner sistem ultrasonografisi) dosyalarından alındı. Herhangi bir kronik sistemik hastalık, ilaç kullanımı, üriner sisteme yönelik cerrahi öyküsü, idrar yolu enfeksiyonu, hipospadias, epispadias, nörojenik mesane, nörolojik hastalık, diabetes mellitus,

psikiyatrik bozuklukları olan vakalar ve sekonder enüresizi olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (27/05/2014-2014/161) alındı.

Hasta ve kontrol grubundan yaklaşık 12 saat açlık sonrası 08:00-12:00 saatleri arasında rutin biyokimya tüplerine (jelli, vakumlu) 5 mL venöz kan ve steril idrar tüplerine idrar örnekleri alındı. Örnekler 3000g'de 10 dakika santrifüj edildi ve üst fazları ayrıldı. Ayrılan serum ve idrar örnekleri -80 °C de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü örnekler çalışılmadan önce numunelerin homojenizasyonu için birkaç dakika vorteksle karıştırıldı, tekrar aynı şekilde santrifüj edildi ve çalışmaya başlandı. Toplanan Örneklerden TAS, TOS, ayrıca idrar örneklerinden standardizasyon amacı ile kreatinin düzeyi çalışıldı. İdrar TAS ve TOS sonuçları gram kreatinin atılımı ile oranlandı ve TAS/kre, TOS/kre sonuçları hesaplandı. Total Oxidant Status (TOS) ve Total Antioksidant Status (TAS) ticari kitleri (Rel Assay Diagnostics, Megatıp Sanayi ve Ticaret Ltd. şti. Gaziantep, TÜRKİYE), kreatinin ticari kiti (PZ Cormay S.A, Lomianki, POLAND) Prestige 24i (Tokyo BoekiLtd.,Chuo-ku, Tokyo, JAPAN) klinik kimya otoanalizörüne apliance edildi ve örnekler çalışıldı. Örneklerden TAS, TOS düzeyleri çalışılırken test linearite sınırının üstünde çıkan numuneler deiyonize su ile dilüe edildi, sonuçlar dilüsyon katsayısı ile çarpıldı ve net sonuçlar elde edildi.

Oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması (8); Numunelerin TOS değerleri yüzde cinsinden TAS değerlerine oranlandı ve OSI değerleri hesaplandı.(OSI (arbitrary unit, AU) = ((TOS, µmol H₂O₂ eq/L)/(TAS, µmol Trolox eq/L)). Ayrıca idrar TAS ve TOS sonuçları gram kreatinin atılımına göre oranlandı ve TAS/kre, TOS/kre sonuçları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde uygun test istatistiğine karar verebilmek için öncelikle Kolmogorov-Smirnov test istatistiği uygulanarak verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı test edilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler için yaş ve çalışılan parametreler açısından Basit NE, Komplike NE ile kontrol grup ortalamaları arasında fark olup olmadığını test etmek için OneWay ANOVA test istatistiği ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni test istatistiği, normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma test istatistiği uygulanmıştır. Parametreler arasındaki anlamlı bir ilişkinin olup olmadığını belirlemek amacıyla Spearman's rho katsayısına bakılmıştır. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (sd) olarak verildi ve p değeri <0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Komplike NE, Basit NE ve Kontrol grubunun yaş, serum-idrar kreatinin, TAS, TOS ve OSİ değerleri ve idrar dansite, TAS/kre, TOS/kre değerleri

	Komplike NE n=36 (E:18, K:18)	Basit NE n=35 (E:18, K:17)	Kontrol n=35 (E:18, K:17)
Yaş (yıl)*	11.25 (±1.99)	12.03 (±2.38)	12.57 (±2.06)
Serum Kreatinin (mg/dL)*	0.629 (±0.092)	0.639 (±0.105)	0.626 (±0.104)
Serum TAS (mmolTroloxEquiv./L)*	0.946 (±0.170)	0.943 (±0.142)	0.985 (±0.136)
SerumTOS (µmol H2O2 equiv/L)*	16.26 (±11.85)	14.98 (±6.86)	14.02 (±8.45)
Serum OSİ (AU)*	1.717 (±1.229)	1.574 (±0.677)	1.395 (±0.805)
İdrar Kreatinin (mg/dL)*	82.9 (±47.6)	79.7 (±41.4)	87.0 (±40.5)
İdrar Dansitesi*	1.022 (±0.007)	1.021 (±0.005)	1.020 (±0.007)
İdrar TAS (mmolTroloxEquiv./L)*	9.03 (±4.55)	8.59 (±3.83)	9.81 (±3.76)
İdrar TOS (µmol H2O2 equiv/L)*	14.36 (±9.16)	13.48 (±11.62)	11.15 (±10.96)
İdrar TAS/kreat.*	1.272 (±0.684)	1.270 (±0.601)	1.239 (±0.446)
İdrar TOS/kreat.*	2.459 (±2.441) ^a	1.982 (±1.402) ^a	1.251 (±0.916)
İdrar OSİ (AU)*	0.196 (±0.153) ^b	0.192 (±0.192) ^b	0.123 (±0.155)

*değerler mean(sd) olarak verilmiştir.

^a:Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklıdır (p=0.019, Kruskal-Wallis test).

^b:Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklıdır (p=0.004, Kruskal-Wallis test).

Bulgular

Çalışmaya Komplike NE grubu olarak; yaş ortalaması 11.25 (±1.99) olan 36 kişi (E:18, K:18), Basit NE grubu olarak; yaş ortalamaları 12.03 (±2.38) olan 35 kişi (E:18, K:17) ve kontrol grubu olarak; yaş ortalaması 12.57 ±2.06) olan 35 sağlıklı gönüllü (E:18, K:17) olmak üzere 8-18 yaş aralığında toplam 106 kişi (E:54 (%50.9), K:52 (%49.1)) kabul edildi. Her üç grubun yaş, cinsiyet, serum kreatinin, idrar kreatinin ve idrar dansitesi sonuçları açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05).

Çalışmada her üç grubun serum değerleri karşılaştırıldığında; serum TAS değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.384).

Komplike NE grubunun Serum TOS ve serum OSİ değeri diğer iki gruptan daha yüksek çıkmış ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (sırasıyla p=0.614 ve p=0.434).

İdrar değerleri karşılaştırıldığında; idrar TAS ve idrar TAS/kre değerleri benzer çıkmıştır (sırasıyla p=0.420 ve p=0.95). İdrar TOS değerlerinde Komplike NE grubunun sonuçları diğer iki gruptan yüksek çıkmış ancak aralarında istatistiksel bir fark çıkmamıştır

(p=0.079). İdrar TOS/kre değerleri Komplike NE (2.459±2.441) ve Basit NE (1.982±1.402) gruplarının değerleri, kontrol (1.251±0.916) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (p=0.019). İdrar OSİ sonuçları karşılaştırıldığında; Komplike NE (0.196±0.153) ve Basit NE (0.192±0.192) değerleri kontrol grubundan (0.123±0.155) istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (p=0.04). Hasta ve kontrol gruplarının yaş, serum-idrar kreatinin, TAS, TOS ve OSİ değerleri ve idrar dansite, TAS/kre, TOS/kre sonuçlarının ortalama ve standart sapmaları tablo.1'de gösterilmiştir.

Bu sonuçlar bize bu çalışmada, Komplike NE ve Basit NE grubunda kontrol grubuna göre idrar TOS/kre ve idrar OSİ düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir.

Tartışma

Yüzyıllardır yoğun çalışmalar yapılmış olmasına rağmen primer enürezisin etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Enürezis çocuğun benlik saygısını ve yaşam kalitesini etkileyen, çocukluk çağının en sık karşılaşılan psikososyal sorunlarından biridir. Çocuğun kendine güvenini azaltır, utanç duymasına, psikolojik

sorunlara ve çocuğun sosyal izolasyonuna neden olabilir. Hastayı, ailesini ve çevresini etkileyen önemli bir problemdir (9,10). Ülkemizde okul çağında %20 gibi yüksek oranlarda enürezis görüldüğüne dair çalışmalar vardır (11,12).

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde birçok molekül ve yöntem geliştirilmiştir. Ancak bu belirteçlerin ayrı ayrı ölçülmesi örnekteki sadece o molekül hakkında bilgi vermektedir. Moleküllerin hepsini ölçmeye çalışmak hem zaman alıcı hem de masraflıdır. Çeşitli çalışmalar TAS ve TOS parametrelerinin oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar için yararlı noninvaziv belirteçler olabileceğini bildirmektedir. Bu nedenle son yıllarda örnekteki net oksidan ve antioksidan durumu ve bunların dengesini belirlemek için TOS, TAS ölçülmekte ve OSI'nin hesaplanması önerilmektedir (8, 13-16).

Abuhandan ve ark. (17) primer enürezisli çocuklarda yaptığı çalışmada serum TAS sonuçlarını kontrole göre değişmemiş ancak serum TOS ve OSI değerlerinde ise anlamlı artış bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, çocuklarda bir aylık motivasyon çizelgesi ve desmopressin tedavisi sonrası serum TAS, TOS ve OSI değerleri, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında fark bulmamışlar. Bu çalışmada biz de serum TAS değerlerini benzer şekilde her üç grupta da değişmemiş bulduk. Biz o çalışmadan farklı olarak serum TOS ve OSI değerlerinde özellikle Komplike NE grubunda diğer iki gruptan yüksek bulmamıza rağmen bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi. Literatür taradığımızda başka çalışmaya rastlamadık. İki çalışmanın sonuçlarını karşılaştırdığımızda; bizim çalışmamızın diğer çalışmadan gerek katılımcı sayısının yüksek oluşu gerekse diğer çalışmada tedavi öncesi ile tedavi sonrasının değişmemiş olması nedeniyle, biz primer enürezisli çocuklarda serum TAS, TOS ve OSI değerlerinde değişme olmadığını düşünüyoruz. Ancak bu konuda daha büyük serilerle yeni çalışmalar yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Literatürü taradığımızda enürezisde idrar oksidatif stres parametreleri ile ilgili çalışmaya rastlamadık. Biz çalışmamızda standardizasyon amacıyla katılımcıların tamamının idrarlarında kreatinin çalıştık ve idrar TAS, TOS değerlerini kreatinin ile oranladık. Çalışmamızda idrar TAS/kre değerini her üç grupta aynı bulduk. Komplike NE ve Basit NE, TOS/kre değerini kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksek bulduk. Kısaca TOS'un TAS'a oranı olarak ifade edilebilen OSI'nin, net oksidatif stres etkisini belirlemede yardımcı olduğu bildirilmektedir (16,18). Biz de çalışmamızda idrar OSI değerlerini hesapladık, Komplike NE ve Basit NE grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulduk. Bu sonuçlar bize hem Komplike NE hem de Basit NE grubunda yani enürezisde idrar oksidatif stres yükünün arttığını

göstermektedir. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinin sorumludur (6). Bu nedenle enüreziste artan idrar oksidatif stresin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda serum oksidatif stres değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine çalışma bulgularımızda hasta ve kontrol grubunun serum kreatinin değerlerinin normal çıkması, gruplar arası serum kreatinin değerlerinde fark olmaması bize idrar oksidatif stres düzeyi artışının böbrek kaynaklı olmadığını düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında sonuçlarımızı değerlendirecek olursak; enürezisde artmış idrar oksidatif stres düzeyinin mesaneye ait lokal faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Serbest radikaller hücrenin normal metabolizması sırasında daima oluşmakta ve çeşitli antioksidan sistemler tarafından hücreden ve ortamdaki uzaklaştırılmaktadır. Hücrenin metabolizması arttıkça ve/veya hipoksi-iskemi sonrası reoksijenasyon gibi durumlarda oksijen kullanımı ve serbest radikal üretimi artmaktadır. Özellikle komplike NE'de daha belirgin olmak üzere enürezisde mesane kaslarında aşırı ve/veya düzensiz kasılmalar olabilmektedir. Bu nedenle enürezisde mesane kas hücrelerinin aktivite artışına veya minimal hipoksi sonrası oluşan reoksijenasyona bağlı idrarda oksidatif stresin artmış olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmanın sonuçlarına göre enürezisin aslında basit bir işeme problemi olmadığını, mesane problemlerinin ileride daha fazla soruna zemin hazırlayabileceğini söyleyebiliriz. Bu nedenle enürezis hastasına yaklaşımda çok daha hızlı davranış değişiklikleri ve etkili tedavi yöntemleri geliştirilmesi gerektiğine inanmaktayız. Enüreziste mesane üzerine ve tedaviye antioksidan eklenmesi konusunda yeni çalışmalar yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Kefi A, Tekgül S. Nokturnal Enürezis. Türk Üroloji Dergisi 2006; 32 (1): 99-105.
2. Arda E, Cakıroğlu B, Thomas, DT. Primary Nocturnal Enuresis: A Review. Nephrourol Mon. 2016; 8(4): e35809.
3. Dönmez O. Çocuklarda Nokturnal Enürezis. Güncel Pediatri 2004; 2: 134-136.
4. Schultz-Lampel D, Steuber C, Hoyer PF, Bachmann CJ, Marschall-Kehrel D, Bachmann H. Urinary

- incontinence in children. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(37): 613-620.
5. Avanoğlu A, Baskın E, Söylemezoğlu O, Tekgül S, Ziyılan O, Zorludemir Ü. Türkiye enürezis çalışma grubu. *Türkiye Enürezis Tedavi Kılavuzu* 2010; 1-16., <http://cocuknefroloji.org/images/TEK.pdf> (ET: 22.03.2017)
 6. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6 (3): 331-336.
 7. Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Ivanisevic J, et al. Oxidative status parameters in children with urinary tract infection. *Biochem Med (Zagreb)* 2014; 24(2): 266-272.
 8. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas F, Selek S ve ark. Insulin resistance in *H pylori* infection and its association with oxidative stres. *World J Gastroenterol* 2006; 12(42): 6865-6868.
 9. Alparslan, N, Kostak MA. Enresisli Çocuğa Yaklaşım. *TAF Prev Med Bull* 2012; 11(5): 639-646.
 10. Solanki AN, Desai SG. Prevalence and risk factors of nocturnal enuresis among school age children in rural areas. *Int J Res Med Sci* 2014; 2(1): 202-205.
 11. Oğra MS, Ağlamış E, Yücel MÖ. Monosemptomatik enürezis nokturnal hastalarda tedavi ve takip sonuçlarımız. *Dicle Medical Journal* 2013; 40: 410-413.
 12. Ekşi A. Çocukluk ve adölesan döneminde ruhsal kökenli organik belirtiler ve davranış bozuklukları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri II. Cilt*, İstanbul: Nobel Tıp kitabevi, 1990:1469-1475.
 13. Özgün E, Sayılan Özgün G, Eskiocak S, Yalçın Ö, Süer Gökmen S. Deneysel kolitte L-karnitin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine ve oksidatif duruma etkisi. *Turk J Biochem* 2013; 38(2): 145-153.
 14. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(3): 431-444.
 15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38(12): 1103-1111.
 16. Kurku H, Gencer A, Pirgon O, Buyukinan M, Aslan N. Increased oxidative stres parameters in children with moderate iodine deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(10): 1159-1164. doi: 10.1515/jpem-2016-0077. PubMed PMID: 27710914.
 17. Abuhandan M, Kandemir H, Geter S, Karababa F. Primer enürezis nokturnal çocuk ve ergen hastalarda oksidatif durumun değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41 (1): 123-127.
 18. Pirgon Ö, Bilgin H, Çekmez F, Kurku H, Dündar BN. Association between insulin resistance and oxidative stres parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J ClinRes Pediatr Endocrinol* 2013; 5(1): 33-39.