

Suvremeni pristup noćnom mokrenju u djece

Andrea Cvitković Roić¹, Iva Palčić¹, Alemka Jaklin Kekez¹, Goran Roić²

Primarna noćna enureza je čest poremećaj u dječjoj dobi. Etiologija joj je multifaktorska, uz jaku genetičku predispoziciju, u uzrocima dominiraju noćna poliurija, manji funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura i djetetov čvrst san. Novija istraživanja pokazuju da psihičke promjene nisu uzrok, već posljedica noćne enureze. Uzevši u obzir fiziološko sazrijevanje i uzroke, danas se preporuča aktivno liječenje noćnog mokrenja nakon navršene pete godine života. U članku su iznesene dosadašnje spoznaje o etiologiji primarne noćne enureze u djece, kao i o dijagnostici i suvremenim terapijskim metodama.

Ključne riječi: noćna enureza; dijete

UVOD

Primarna noćna enureza (PNE) čest je poremećaj u dječjoj dobi. Otprije dvadesetak godina brojna istraživanja su pokazala da je PNE multifaktorske etiologije. Uzrokovana je prvenstveno nesrazmjerom između noćnog stvaranja mokraće i funkcionalnog kapaciteta mokraćnog mjehura, što je obično udruženo i s djetetovim čvrstim snom. Nekad se smatralo da je noćno mokrenje posljedica psihičkih čimbenika, no novija istraživanja pokazuju da psihičke promjene nisu uzrok već posljedica noćnog mokrenja. Ove spoznaje posljednjih su godina promijenile pristup djeci s enurezom i danas se preporuča liječenje noćnog mokrenja nakon navršene pete godine života (1-3).

DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Prema *International Children's Continence Society* (ICCS) noćno mokrenje ili enureza definira se kao nehوتيčno mokrenje u krevet tijekom sna u djece iznad pet godina (2, 3). Noćno mokrenje može biti jedini simptom i tada govorimo o monosimptomatskoj noćnoj enurezi. Kod djece koja uz noćno mokrenje imaju simptome poput frekvencije, urgencije, inkontinencije, rijetkog mokrenja, otežanog započinjanja ili naprezanja pri mokrenju, slabog ili isprekidanog mlaza, kažemo da imaju nemonosimptomatsku noćnu enurezu (2, 3). Enurezu možemo podijeliti u primarnu i sekundarnu. Dijete koje je uspostavilo kontrolu mokrenja i bilo suho u kontinuitetu minimalno 6 mjeseci, nakon čega je ponovo počelo mokriti u krevet ima sekundarnu noćnu enurezu, dok dijete

koje nikad nije postiglo suhoću tijekom noći u kontinuitetu duljem od šest mjeseci ima primarnu noćnu enurezu (2, 3). Kod djece se najčešće najprije danju uspostavlja kontrola mokrenja. Od druge godine života razvija se voljna sposobnost relaksacije vanjskog uretralnog sfinktera i inicijacije mikcije, čak i bez nagona na mokrenje. Do oko četvrte godine života sva djeca s normalnom funkcijom mjehura razvijaju ovu mogućnost.

Učestalost noćnog mokrenja sa pet godina je oko 15%, sa sedam godina oko 10% a sa 10 godina još oko 5% djece mokri u krevet (4, 5). U odrasloj dobi enurezu ima oko 0,5-2% osoba (6). Publicirane su brojne studije koje istražuju prevalenciju noćne enureze kod drugih članova obitelji djeteta s enurezom. Oko 56% očeva, 36% majki te oko 40% braće i sestara ove djece ima u anamnezi također enurezu. Noćno mokrenje ima oko 43% djece enuretičnih očeva, 44% djece enuretičnih majki i oko 77% djece čija su oba roditelja imala enurezu (7).

Enureza se obično nasljeđuje autosomno dominantno. Locus na kromosomu 22 povezan je s enurezom u jednoj danskoj obitelji 1999. godine. Opisano je nekoliko obitelji u koji-

¹ Poliklinika za dječje bolesti "Helena", Svetice 36, 10000 Zagreb

² Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Poliklinika za dječje bolesti "Helena"; Svetice 36; 10000 Zagreb;
e-mail: iva.palcic@yahoo.com

Primljeno/Received: 2. 10. 2015., Prihvaćeno/Accepted: 27. 10. 2015.

ma se enureza povezuje s lokusima na kromosomima 8, 12 i 13 (8, 9). Smatra se da geni na tim lokusima kontroliraju patofiziološke čimbenike u nastanku enureze poput buđenja, noćne poliurije ili kapaciteta mjehura.

UTJECAJ NA RAZVOJ DJETETA

Novije studije pokazuju da enureza značajno utječe na psihološki razvoj djeteta. Pokazano je da je enureza uzrok, a ne posljedica psiholoških problema u djetetovom životu. PNE utječe na razvoj djetetova samopoštovanja i djeca s noćnim mokrenjem imaju češće poremećaje ponašanja. Osjećaju se drukčije od svojih vršnjaka, osjećaju ljutnju, stid, promjenjivog su raspoloženja, ne mogu sudjelovati u uobičajenim dječjim aktivnostima poput školskih izleta, maturlnih putovanja ili kampiranja. Roditelji katkad nisu tolerantni prema noćnom mokrenju i primjenjuju metode kažnjavanja.

Neki osjećaju krivnju ili stid, a dio roditelja i strah zbog moguće bolesti kao uzroka enureze. Dodatni teret za obitelj je učestalo pranje posteljine i donjeg rublja te kupovanje pelela. Studije pokazuju da uspješno liječenje PNE-e pridonosi povratku djetetovog samopoštovanja i uklanja važan uzrok stresa u obitelji (10-13).

UZROCI I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NOĆNOG MOKRENJA

Otprije dvadesetak godina problem noćnog mokrenja intenzivno je proučavan. Iako je obrazac spavanja kod djece s PNE-om normalan, istraživanja pokazuju da mnogi imaju poremećaje buđenja uz puni mokraćni mjehur. Kod ovih bolesnika ne dolazi do buđenja kao reakcije na punoću mjehura, što određuje više međusobno povezanih anatomskih područja, uključujući cerebralni korteks, retikularni aktivacijski sustav (RAS), lokus ceruleus (LC), hipotalamus, centar za mokrenje u ponsu (PMC), spinalnu moždinu i mokraćni mjehur. RAS kontrolira dubinu spavanja, LC kontrolira buđenje, PMC inicira naredbu za kontrakciju detruzora. Pritom su uključeni različiti neurotransmiteri, uključujući norepinefrin, serotonin i antidiuretski hormon (ADH) (14-17).

Noćna poliurija jedan je od uzroka enureze kod djece (1). Razlozi poliurije mogu biti: 1. povećan unos tekućine u popodnevnim i večernjim satima, 2. nedostatak izlučivanja ADH-a u večernjim satima, 3. povećano noćno izlučivanje topivih tvari zbog povećanog unosa krute hrane u večernjim satima.

Stvaranje urina kontrolira nekoliko čimbenika, uključujući ADH, koji izravno utječe na apsorpciju vode, kao i atrijski natriuretski peptid (ANP) i aldosteron koji kontroliraju izlučivanje elektrolita i tako neizravno utječu na izlučivanje vode (18-20). Kod zdravih osoba postoji cirkadijalno izlučivanje

ADH-a koji se pojačano izlučuje u večernjim satima i tako noću dovodi do stvaranja manjeg volumena urina veće osmolalnosti.

Norgaard i sur. su prvi upozorili na nedostatak očekivanog noćnog porasta izlučivanja ADH-a kod odraslih s enurezom (18). Slijedi niz radova koji upućuju na to da je smanjeno noćno izlučivanje ADH-a prisutno kod nekih, ali ne i svih bolesnika s enurezom (19, 20). Kod neke djece s enurezom povećano je izlučivanje kalija i natrija u urinu, iako nije u potpunosti jasan uzrok (21).

Druga skupina bolesnika ima manji funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura. Ovi ne moraju imati nikakve dnevne simptome, osim češćeg mokrenja ako unose više tekućine (22).

Jedan od češćih uzroka sekundarnog noćnog mokrenja su infekcije mokraćnog sustava. Upala mokraćnog mjehura uzrokuje neinhibirane kontrakcije detruzora, što može dovesti do dnevne ili samo noćne enureze. Kod sekundarne enureze manji dio bolesnika može imati psihološki uzrok noćnom mokrenju poput rođenja brata ili sestre, rastave roditelja, smrt u obitelji, preseljenja, problema u vrtiću ili školi. *Gontard i sur.* su našli da djeca sa sekundarnom enurezom imaju češće poremećaje ponašanja i češće žive u kontinuiranom psihološkom stresu od one s primarnom enurezom (23).

Opstipacija može uzrokovati i primarnu i sekundarnu enurezu, te može pridonositi enurezi kod svih drugih sekundarnih uzroka. Iako mehanizam nije dokraja jasan, smatra se da zadržavanje stolice u silaznom kolonu i rektumu vrši kompresiju mjehura i smanjuje mu kapacitet, te da peristaltika kolona tijekom noći može potaknuti neinhibiranu kontrakciju detruzora (1-3). Stoga prije početka liječenja bilo kojeg uzroka primarne ili sekundarne noćne enureze treba najprije tretirati opstipaciju te normalizirati konzistenciju i učestalost stolice.

Poremećaj disanja tijekom spavanja (engl. *sleep-disordered breathing -SDB*) poremećaj je povezan s poteškoćom buđenja i enurezom, a najčešći je razlog hipertrofija adenoida. Noćna poliurija je dokazana kod bolesnika s opstruktivskom apnejom za vrijeme spavanja (engl. *obstructive sleep apnea -OSA*). Najvjerojatniji razlozi noćne poliurije kod ovih bolesnika su smanjeno noćno izlučivanje ADH-a i povećano izlučivanje ANP-a (24).

Neurogeni mjehur je stanje u kojem postoji neurološka lezija na bilo kojem dijelu živčanog sustava, uključujući cerebralni korteks, leđnu moždinu i periferne živce. Najčešći uzroci neurogenom mjehuru su mijelomeningokela, svi oblici spinalnog dizrafizma, *tethered cord* sindrom, tumori, trauma leđne moždine. Ovi bolesnici mogu imati noćno mokrenje kao jedini ili češće kao jedan od simptoma sa strane mokraćnog sustava. Važno ih je što ranije prepoznati, jer nelije-

čeni mogu dovesti do teških oštećenja bubrežne funkcije, vezikoureteralnog refluksa i ponavljanih uroinfekcija (25-27).

DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM

Dijagnostički algoritam kod djece s noćnim mokrenjem počinje detaljnom anamnezom kojom se moraju ispitati postojanje simptoma dnevne inkontinencije, hitnosti, opstipacije, uroinfekcija i drugih nefrološko-uroloških, neuroloških i endokrinih bolesti kod kojih noćna enureza može biti samo jedan od simptoma (1-3, 28).

Anamnestički je u prvom kontaktu s roditeljima važno saznati koliko i kada dijete pije te koju vrstu napitaka, način prehrane, obrazac dnevnog mokrenja, broj mokrih noći tjedno, vrijeme i broj javljanja enuretičnih epizoda tijekom noći, obrazac spavanja te djetetov karakter i emocionalni status (2, 3, 13, 14, 28-30).

Zatim tražimo simptome koji mogu upućivati na druge uzroke enureze poput uroinfekcije, funkcionalnih poremećaja mokraćnog sustava, opstipacije, neurogenog mjehura, opstrukcije uretre, ektopičnog uretera, dijabetes melitusa ili insipidusa. Važan nam je podatak o snazi mlaza i prisutnosti dnevne inkontinencije urina (25, 26, 28).

Slijedi detaljan fizički pregled koji uključuje procjenu razvoja (masa i visina djeteta), mjerenje krvnog tlaka, pregled spolovila, palpaciju abdomena te detaljan neurološki status što uključuje inspekciju kralježnice, palpaciju lumbosakralne regije, procjenu donjih ekstremiteta, tonusa, refleksa, uključujući bulbokavernozni i anokutani. Pritom je važno uočiti eventualne znakove okultnog spinalnog dizrafizma koji mogu biti nakupina masnog tkiva, promjena pigmentacije kože, udubina, čuperak dlake i slično u lumbosakralnoj regi-

ji. Takav nalaz može upućivati na neurogenu disfunkciju mokraćnog mjehura (2, 3, 25, 26, 28).

Svatom djetetu treba napraviti 48-satni dnevnik pijenja i mokrenja, u kojem se kroz dva dana bilježi unos tekućine, uključujući vrijeme i vrstu napitka, te vrijeme i količinu svake mikcije (Slika 1). Dnevnik pijenja i mokrenja dobar je pokazatelj motivacije cijele obitelji za liječenje kao i djetetovih navika koje se moraju korigirati u procesu liječenja. Iz dnevnika možemo saznati koliko puta dijete mokri danju, koji je funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura te jesu li noćne porcije urina veće od dnevnih, što nas upućuje na noćnu poliuriju (1-3, 28-30). Kapacitet mjehura računa se po nekoliko formula od kojih se najčešće u praksi primjenjuje ona Koffova: $(\text{dob u godinama} \times 30) + 30 \text{ mL}$ (31). Uredan funkcionalni kapacitet smatra se kapacitet za dob $\pm 20\% \text{ mL}$.

Osim dnevnika svakome treba napraviti urin i urinokulturu. U većini zapadnih zemalja terapija se započinje na razini primarne zdravstvene zaštite, nakon uvida u uredan nalaz urina, urinokulture i dnevnik pijenja i mokrenja. Ako dijete ima ikakva odstupanja u anamnezi ili kliničkom statusu, ili ne reagira na terapiju, upućuje se užem specijalistu iz pedijatrijske nefrologije ili urologije. Tada se najprije obavi kompletna neinvazivna obrada, koja uključuje ultrazvuk bubrega i mjehura te mikciometriju (*uroflow*). Ultrazvučno je važno tražiti eventualno zadebljanje stijenke mjehura, koje može upućivati na upalu mjehura, funkcionalne poremećaje poput pretjerano aktivnog detruzora (*overactive bladder*), disfunkcijsko mokrenje ili neurogeni mjehur (32, 33). Mikciometrija je neinvazivna metoda koja znači skrining funkcije mjehura. Dijete s urednom funkcijom ima tzv. zvonoliki oblik krivulje mokrenja, uredno relaksira sfinkter i nema rezidualnog urina (2, 3) (Slika 2). Pretraga se izvodi tako da dijete dođe s punim

MOJ PRVI DAN					
NAPITAK I KOLIČINA		MOKRENJE DANJU		KOLIČINA MOKRAĆE	
NAPITAK	SATI	SATI	MILILITARA	MILILITARA	
1.	ml				ml
2.	ml				ml
3.	ml				ml
4.	ml				ml
5.	ml				ml
6.	ml				ml
7.	ml				ml
8.	ml				ml
9.	ml				ml
10.	ml				ml
11.	ml				ml
12.	ml				ml
13.	ml				ml
14.	ml				ml
15.	ml				ml
16.	ml				ml
17.	ml				ml
18.	ml				ml
19.	ml				ml
20.	ml				ml

IZNOS..... MILILITARA

MOKRENJE NOĆU		KOLIČINA MOKRAĆE	
SATI		MILILITARA	
			ml
			ml
			ml
			ml
			ml

SLIJEDEĆI DAN NAKON LISTAJANJA

SATI		MILILITARA	

IZNOS..... MILILITARA

MOJ DRUGI DAN					
NAPITAK I KOLIČINA		MOKRENJE DANJU		KOLIČINA MOKRAĆE	
NAPITAK	SATI	SATI	MILILITARA	MILILITARA	
1.	ml				ml
2.	ml				ml
3.	ml				ml
4.	ml				ml
5.	ml				ml
6.	ml				ml
7.	ml				ml
8.	ml				ml
9.	ml				ml
10.	ml				ml
11.	ml				ml
12.	ml				ml
13.	ml				ml
14.	ml				ml
15.	ml				ml
16.	ml				ml
17.	ml				ml
18.	ml				ml
19.	ml				ml
20.	ml				ml

IZNOS..... MILILITARA

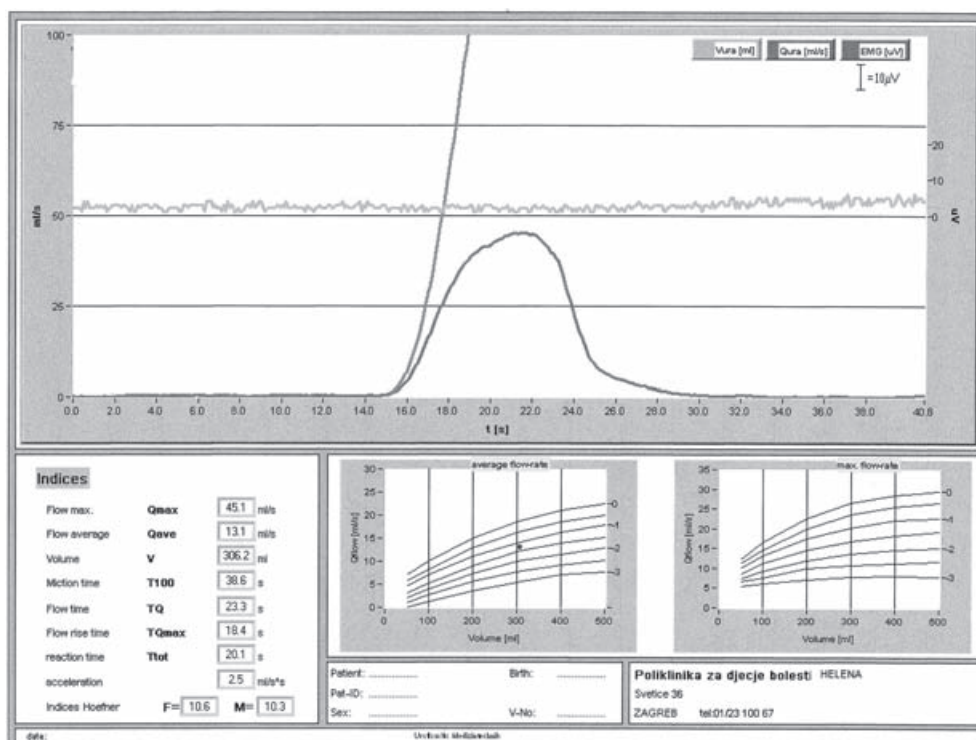
MOKRENJE NOĆU		KOLIČINA MOKRAĆE	
SATI		MILILITARA	
			ml
			ml
			ml
			ml
			ml

SLIJEDEĆI DAN NAKON LISTAJANJA

SATI		MILILITARA	

IZNOS..... MILILITARA

SLIKA 1. 48 satni dnevnik pijenja i mokrenja



SLIKA 2. Mikciometrija

mjehurom, pa kod nagona na mokrenje mokri u uređaj koji mjeri više parametara od kojih su nam najvažniji kapacitet mjehura, snaga mlaza, vrijeme mokrenja i rezidualni urin nakon mokrenja. Ako dijete ima urednu anamnezu, klinički pregled i uredan nalaz urina, urinokulture, ultrazvuka bubrega i mokraćnog mjehura i mikciometrije, te rezidualni urin ispod 10 mL, daljnja dijagnostička obrada, posebice invazivna, nije indicirana (1-3, 28).

Kod djece koja imaju u anamnezi dnevni bijeg mokraće, slabi isprekidani mlaz urina, naprezanje, uroinfekcije ili imaju patološki nalaz ultrazvuka urotakta ili mikciometriju, potrebno je proširiti dijagnostički protokol (32-35). U tom se slučaju najčešće rade urodinamika, cistografija (rengenska ili ultrazvučna) i magnetska rezonancija lumbosakralne kralježnice. Urodinamsko ispitivanje je zlatni standard u procjeni funkcije donjeg urotakta i daje nam precizne informacije o osjetu, kapacitetu i rastezljivosti mokraćnog mjehura, o prisutnosti kontrakcija detruzora, funkciji vanjskog sfinktera uretre za vrijeme punjenja i pražnjenja mjehura, tlaku mokrenja, snazi mlaza i rezidualnom urinu. Kako je metoda invazivna, odnosno uključuje kateterizaciju mjehura i rektuma, indicirana je samo u slučaju nejasne kliničke slike, patoloških nalaza ultrazvuka i mikciometrije, kod sumnje na opstrukciju uretre ili neurogenu disfunkciju mjehura (2, 3, 25-28, 32, 33). Cistografija će nam dati podatke o konfiguraciji mjehura, prisutnosti vezikoureteralnog refluksa i izgledu uretre. Magnetska rezonancija kralježnice indicirana je kod

ovih bolesnika ako imaju vidljivu promjenu lumbosakralne kralježnice, odstupanja u neurološkom statusu, trijas simptoma koji uključuje dnevnu inkontinenciju, enkoprezu i poremećaj hoda ili ako dugotrajno ne reagiraju na terapiju (25, 26). Važno je što prije postaviti indicaciju za daljnje pretrage, jer kod neurogenog mjehura, anatomskih suženja uretre ili funkcijskih poremećaja mokrenja sekundarno mogu nastati vezikoureteralni refluks, ponavljane upale mokraćnog sustava te u konačnici i oštećenja bubrežnog parenhima (25-27).

LIJEČENJE NOĆNOG MOKRENJA

Heterogenost uzroka PNE-a nameće potrebu za različitim terapijskim pristupima. Prema patofiziološkim mehanizimima danas su u svijetu najčešće prihvaćena dva oblika terapije PNE-a: dezmpresin i noćni alarm aparati (36-38). U literaturi se navode i drugi oblici terapije kao što su različiti treninzi mokraćnog mjehura, antikolinergici, hipnoza, akupunktura i neuromodulacija (39). Triciklički antidepresivi više se ne primjenjuju u terapiji noćnog mokrenja zbog mogućih teških nuspojava pa i publiciranih smrtnih slučajeva (40).

Terapijski pristup započinje detaljnim objašnjenjem uzroka noćnog mokrenja, potporom i demistificiranjem cijelog problema. Djeca i roditelji prolaze edukaciju o režimu pijenja i mokrenja, važnosti redovite defekcije i promjeni prehrambenih navika (28-30, 34, 36). Važno je unositi dovoljnu količinu tekućine tijekom jutra i popodneva te mokriti u razmaci-

ma od 1,5 do maksimalno 2-3 sata, ovisno o djetetovoj dobi i kapacitetu mjehura (41). U našoj ustanovi smo prije dvije godine, prema zapadnoeuropskom modelu, uveli "Školu mokrenja" (engl. *Voiding school*), koja se u Europi i svijetu pokazala kao najuspješniji model liječenja svih oblika poremećaja mokrenja u dječjoj dobi (42). U školi mokrenja djeca i roditelji uče se vještinama i postupcima postizanja kontinencije, raspoznavanju je li riječ o jednostavnom noćnom mokrenju ili dijete ima kompliciraniji oblik poremećaja, koji zahtjeva širu dijagnostičku obradu i kompleksnije liječenje. Škola mokrenja provodi se u malim skupinama na način prilagođen djeci i roditeljima (41, 42). Program obuhvaća edukaciju o anatomiji i fiziologiji mokraćnog sustava, individualizirani režim pijenja i mokrenja, a kod neke djece animirani biofeedback zdjelčnih mišića, kako bi dijete prepoznalo podražaje iz vlastitog tijela i pokušalo ih voljno korigirati. Prema potrebi uvodi se dnevna ili noćna terapija alarmom, kognitivna terapija, fizikalna terapija abdominalne i zdjelčne muskulature, a u posljednje se vrijeme sve više primjenjuje TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) živaca, koji sudjeluju u kontroli mokrenja, te psihologijska potpora (43). U najvećim svjetskim centrima uspjeh takve kombinirane i individualizirane terapije je i do 90%. Školu mokrenja vode visokoeducirane medicinske sestre uroterapeuti, usko specijalizirani dječji nefrolozi ili urolozi te fizioterapeuti i psiholozi.

U većini centara se smatra da ako promjena režima pijenja i mokrenja ne dovede do poboljšanja unutar tri mjeseca, započinje se terapija alarm aparatom ili lijekovima, od kojih se najčešće primjenjuje dezmpresin (36-38, 44).

Alarm aparat prvenstveno je indiciran kod djece s manjim funkcionalnim kapacitetom mjehura. Smatra se da djeluje tako da poboljšava noćni kapacitet mjehura ili poboljšava buđenje uz puni mjehur. Ne utječe na noćno stvaranje urina. Postoji više vrsta alarm aparata. Svima je zajedničko da imaju senzor za vlagu, koji se postavlja na djetetovo donje rublje ili pidžamu, i kućište koje je žicom ili bežično spojeno sa senzorom. Kod liječenja alarm aparatom važno je da dijete i roditelji budu motivirani i dobro educirani za ovakav oblik terapije. Kad se alarm oglasi, roditelj mora probuditi dijete do potpune svjesnosti. Ono mora samo otići u nužnik i dokraja se izmokriti. Djeca se nakon 2-4 tjedna terapije počinju buditi sama kod punog mjehura, prije nego se pomokre u krevet, ili prespavaju noć suhi uz puni mjehur. Cochranova analiza 56 randomiziranih studija sa 3257-ero djece pokazala je da je terapija alarm aparatom korisna (37). Oko 2/3 djece postane suho, no kod 29-66% dolazi do relapsa. Važno je napomenuti i da s alarm terapijom treba nastaviti oko mjesec dana nakon postizanja potpune suhoće, a ako je dijete enuretično oko tri mjeseca od početka liječenja, potrebna je promjena terapije.

Posljednjih dvadesetak godina publiciran je veći broj radova o liječenju noćnog mokrenja dezmpresinom (DDAVP ili antidiuretski hormon) (34, 36, 38). Terapija dezmpresinom, koji se primjenjuje uvečer prije spavanja, djeluje kao nadomjestak smanjenog izlučivanja te tako reducira noćno stvaranje mokraće. Cochranova analiza 47 randomiziranih studija pokazala je da dezmpresin smanjuje učestalost noćnog mokrenja. Djeca liječena dezmpresinom imala su prosječno 1,3 manje mokrih noći na tjedan i čak do 70% djece postaje suho nekoliko dana nakon početka primjene lijeka (38). Osnovni mehanizam djelovanja je smanjenje noćnog volumena mokraće. Dezmpresin je analog vazopresina i na tržištu se nalazi u obliku spreja za nos, tableta i melt oblika tableta. Zbog rizika od teške hiponatremije intranazalni sprej se više ne upotrebljava za liječenje PNE-a (45). Naši stariji rezultati s tabletama dezmpresina pokazuju da su one djelotvorne kod većine djece. Čak njih 73% imalo je potpuni prestanak enureze ili značajno smanjenje broja mokrih noći (34). Kod većine djece terapijski odgovor je brz, odnosno nastupa već unutar nekoliko dana od početka liječenja. Liječnici i bolesnici koji primjenjuju ovaj lijek moraju biti upoznati s mogućnošću intoksikacije vodom i razvojem hiponatremije, stoga je izrazito važno upozoriti roditelje i djecu da se lijek ne smije predozirati te da se izbjegava uzimanje tekućine jedan sat prije i osam sati nakon primjene lijeka (45). Posljednjih godina na našem je tržištu registriran i melt oblik dezmpresina, kojemu je prednost da se uzima bez vode i da se s manjom dozom od 120µg postiže ista učinkovitost kao s tabletom od 200µg (46, 47). Početna doza lijeka je 120 µg a maksimalna preporučena doza je 360 µg. Lijek se primjenjuje pola do jedan sat prije spavanja. Kod dugotrajnog davanja preporuča se pokušati ukinuti lijek svaka tri mjeseca pa ako mokrenje perzistira liječenje se može nastaviti. Najveći problem je da su nakon prestanka terapije česti recidivi i da samo oko 30% djece dugotrajno u potpunosti postane suho bez terapije. Stoga se danas pokušava postupno smanjivati doze lijeka, kako bi se smanjio broj recidiva i postigla trajna suhoća nakon potpunog ukidanja terapije dezmpresinom (48).

Dezmpresin se može kombinirati s alarm aparatom ili s antikolinergicima kod bolesnika s rezistentnom enurezom ili enurezom multifaktorskog uzroka (49).

Kod neke se djece u liječenju enureze primjenjuju i antikolinergici, najčešće *oxybutynin chloride*, *tolterodine* ili *propiverin chloride*. Mogu se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s dezmpresinom i alarm aparatom (50). Ovi lijekovi u kombinaciji povećavaju uspješnost liječenja kod bolesnika s kombiniranim uzrocima enureze.

ZAKLJUČAK

Suvremeni pristup noćnoj enurezi u djece temelji se na novijim spoznajama da su uzroci PNE-a najčešće noćna poliu-

rija i manji funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura, a ne psihički čimbenici. Psihičke promjene nisu uzrok već posljedica noćnog mokrenja. Stoga se danas ova djeca ne upućuju primarno psihologu ili psihijatru, već se najčešće liječe primjenom režima pijenja i mokrenja uz alarm aparat ili dez-mopresin. Kod ove djece treba izbjegavati primjenu invazivnih dijagnostičkih metoda, posebice uporabu ionizirajućeg zračenja, jer se dobro uzetom anamnezom, kliničkim pregledom, mikciometrijom i ultrazvukom kod većine djece može postaviti točan uzrok ovog poremećaja i tako usmjeriti liječenje. Važno je prepoznati i onu djecu kod koje je noćno mokrenje samo jedan od simptoma drugih kompleksnijih poremećaja jer ćemo ranim liječenjem spriječiti posljedice kao vezikoureteralni refluks i oštećenje bubrežnog parenhima.

Kratice:

PNE - primarna noćna enureza
 ICCS - *International Children's Continence Society*
 ADH - antidiuretski hormon
 RAS - retikularni aktivacijski sustav
 LC - lokus ceruleus
 PMC - centar za mokrenje u ponsu
 ANP - atrijski natriuretski peptid
 SDB - *sleep-disordered breathing*

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hijalmas K, Stenberg A. Enuresis-background and treatment. *Scan J Urol Nephrol.* 2000;206:1-44. doi:10.1080/003655900750071309
2. Nevéus 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. doi:10.1016/S0022-5347(06)00305-3
3. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. 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. *J Urol.* 2014;191:1863-65. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.110
4. 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 schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol.*2002;36:354-62. doi:10.1080/003655902320783863
5. Tai HL, Chang YJ, Chang SC, Chen GD, Chang CP, Chou MC. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis and its severity in primary school children in Taiwan. *Acta Paediatr.* 2007;96:242-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00025.x
6. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, Bower WF, Sreedhar B, Lau J. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int.* 2004;93:341-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04612.x
7. Bayoumi RA, Eapen V, Al-Yahyaee S, et al. The genetic basis of inherited primary nocturnal enuresis: a UAE study. *J Psychosom Res.* 2006;61:317-20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.05.010>
8. Von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis: linkage to a locus on chromosome 22. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1999;202:76-80. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.040.
9. Arnell H, Hjalmas K, Jagervall 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. doi: 10.1002/ajmg.a.32215.
10. Moffatt M. Nocturnal enuresis: psychological implications of treatment and nontreatment. *J Pediatr.* 1989;114:697.
11. Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, Verté S, Van Hoecke E, Vande Walle J. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *J Urol.* 2004;171: 2576-9. doi: 10.1097/01.ju.0000108665.22072.b2.
12. Norgaard JP, Andersen TM. Nocturnal enuresis-a burden on family economy. *Scand J Urol Nephrol.* 1994;163:49-54. doi:10.1111/j.1651-2227.1997.tb15183.x
13. Joinson C, Heron J, Emond A, Butler R. Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: A UK population-based study. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:605-16. doi: 10.1093/jpepsy/jsl039
14. Watanabe H. Sleep patterns in children with nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol.* 1995;173:55-8.
15. Watanabe H, Kawachi A. Locus coeruleus function in enuresis. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;202:14-7.
16. Stone J, Malone PS, Atwill D, McGrigor V, Hill CM. Symptoms of sleep-disordered breathing in children with nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2008;4:197-202. doi: 10.1016/j.jpurol.2007.11.011
17. Neveus T. Enuretic sleep: a polysomnographic study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999;202:27. doi: 10.1080/003655999750016230.
18. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol.* 1985;134:1029-31. doi:10.1016/j.ejmhg.2015.02.006
19. Eggert P, Kühn B. Antidiuretic hormone regulation in patients with primary nocturnal enuresis. *Arch Dis Child.* 1995;73:508-11. doi:10.1136/adc.73.6.508.
20. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Gregersen H, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal variation of plasma atrial natriuretic peptide in normals and patients with enuresis nocturna. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991;51:209-17. doi: 10.3109/00365519109091109
21. Mattsson S, Lindstrom S. Diuresis and voiding pattern in healthy schoolchildren. *Br J Urol.* 1995;76:783-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.1995.tb00775.x
22. Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, McGuire EJ. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol.* 1993;149:1087-90. doi:10.4236/health.2013.511237
23. Von Gontard A, Mauer-Mucke K, Pluck J, Berner W, Lehmkuhl G. Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatr Nephrol.*1999;13:662-7.
24. Brooks Lj, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003;142:515-8. doi: 10.1067/mpd.2003.158

25. Cvitković A, Bastić M, Bahtijarević Z, Fattorini I. Neurogeni mokraćni mjehur u djece - naša iskustva. Paediatr Croat. 2003;47:199-202.
26. Cvitković A. Neurogeni mokraćni mjehur u djece. Medix. 2004;54/55:146-7. doi:10.1097/01.mou.0000039447.39928.7b
27. Cvitković Roić A, Roić G, Valent Morić B, Palčić I. Vezikoureteralni refluks i poremećaji funkcije donjeg mokraćnog sustava. Paediatr Croat. 2014;58:47-50. doi: http://dx.doi.org/10.13112/PC.2014.8
28. Neveus T. Nocturnal enuresis-theoretic background and practical guidelines. Pediatr Nephrol. 2011;26:1207-14. doi: 10.1007/s00467-011-1762-8
29. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1996;179:47-53. doi:10.1097/NNR.0b013e3182159cc7
30. Hansen MN, Rittig S, Siggaard C, et al. Intra-individual variability in nighttime urine production and functional bladder capacity estimated by home recordings in patients with nocturnal enuresis. J Urol. 2001;166:2452-5. doi: 10.1016/j.juro.2013.11.020
31. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. Urology. 1983;21:248. doi: 10.1016/0090-4295(83)90079-1
32. Cvitković A, Brkljačić B, Ivanković D. Sonographic measurement of detrusor muscle thickness in healthy children. Pediatr Nephrol. 2001;16:1122-5. doi: 10.1007/s004670100042
33. Cvitković A, Brkljačić B, Ivanković D, Grga A. Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. Eur Urol. 2002;22:1-6. doi: 10.1016/S0302-2838(01)00023-9
34. Cvitković Andrea, Pavić V. Dezmpresin u liječenju noćnog mokrenja u djece. Medix. 2004;53:132-3.
35. Cvitković A, Bahtijarević Z, Bastić M, Marić Š, Fattorini I. Funkcionalni poremećaji donjeg mokraćnog sustava kod djece s inkontinencijom urina. Paediatr Croat. 2001;45:123-7.
36. Robson WL. Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. N Engl J Med. 2009;360:1429-36. doi: 10.1056/NEJMcp0808009.
37. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005;CD002911. doi: 10.1002/14651858.CD002911.pub2
38. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD002112. doi: 10.1002/14651858.CD002112
39. Kiddoo D. Nocturnal enuresis: non-pharmacological treatments. BMJ Clin Evid. 2015;2015. pii: 0305.
40. Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2000;10:32-25. doi:10.2165/00128072-200103080-00006
41. Robson LM, Leung AK. Urotherapy recommendations for bedwetting. J Natl Med Assoc. 2002;94:577-80. doi:10.1097/01.ju.0000111504.85822.b2
42. Glad Mattsson G, Brannstorm M, Eldh M, Mattsson S. Voiding school for children with idiopathic urinary incontinence and/or bladder dysfunction. J Pediatr Urol. 2010;6:490-5. doi: 10.1016/j.jpuro.2009.11.004
43. Lordelo P, Benevides I, Kerner EG, Teles A, Lordelo M, Barroso U Jr. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nervestimulation. J Pediatr Urol. 2010;6:486-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2009.11.005
44. Onol FF, Guzel R, Tahra A, Kaya C, Boylu U. Comparison of long-term efficacy of desmopressin lyophilisate and enuretic alarm for monosymptomatic enuresis and assessment of predictive factors for success: a randomized prospective trial. J Urol. 2015;193:655-61. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.088
45. Robson WL, Nørgaard JP, Leung AK. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. Eur J Pediatr. 1998;155:959-62. doi: 10.1007/BF02282887
46. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, et al. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. Int J Clin Pract. 2007;61:1454-60. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01493.x.
47. De Bruyne P, De Guchteneere A, Van Herzele C, et al. Pharmacokinetics of desmopressin administered as tablet and oral lyophilisate formulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. Eur J Pediatr. 2014;173:223-8. doi: 10.1007/s00431-013-2108-2
48. Ohtomo Y, Umino D, Takada M, Fujinaga S, Nijima S, Shimizu T. Gradual tapering of desmopressin leads to better outcome in nocturnal enuresis. Pediatr Int. 2015;57:656-8. doi: 10.1111/ped.12614.
49. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Cople DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2008;122:1027-32. doi: 10.1542/peds.2007-3691
50. Nevéus T, Läckgren G, Stenberg A, Nørgaard JP. Anticholinergic treatment for nocturnal enuresis: current understanding and future expectations. Dialogues Pediatr Urol. 2005;26:9-11.

SUMMARY

Current approach to nocturnal enuresis in children

A. Cvitković Roić, I. Palčić, A. Jaklin Kekez, G. Roić

Primary nocturnal enuresis is a common disorder in childhood. The etiology is multifactorial with a strong genetic predisposition. Most common causes are nocturnal polyuria, decreased functional capacity of the bladder and disorder of arousal from sleep. Recent studies show that psychological changes are not the cause, but the consequence of nocturnal enuresis. Given the physiological maturation and causes, today is advised active treatment of nocturnal enuresis after the age of five. This paper summarizes the current knowledge about the etiology of primary nocturnal enuresis in children, as well as diagnostics and current therapeutic approaches.

Keywords: nocturnal enuresis; child