

Enürezis tedavisinde kullanılan ilaçların antibakteriyel etkinliğinin araştırılması

Özlem BOYBEYİ*, Teoman APAN**, Yasemin DERE GÜNAL*, Mustafa Kemal ASLAN*, Tutku SOYER***

*Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, **Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, ***Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Enürezis tedavisinde sıkça kullanılan desmopressin (DP), oxybutinin (OX), imipramin (IP) ve "doksazosin" in (DX) antibakteriyel etkinliğini in vitro değerlendirmek amacıyla bir çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya dâhil edilen ilaçlar *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus "epidermidis"*e karşı antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmek üzere brain hearth broth (BH) ve serum fizyolojik (SF) içeren steril tüplere dağıtılmıştır. BH içindeki örnekler 6 gün, SF içindeki örnekler 20 gün boyunca takip edilmiştir. İlaçlarının antibakteriyel etkileri in vitro Time kill Metoduna göre belirlenmiştir. Koloni sayıları CFU birim olarak ve bakteri büyüme eğrileri şeklinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: BH ağıda yapılan ekimlerde tüm bakteriler için ilaçların bakteri üremesine etkisi olmadığı gözlemlendi. *E.coli* ekilmiş SF'e DP, DX ve IP eklendiğinde bakteri üremesinin önce arttığı, 5. gün ise azaldığı gözlemlendi. İlaç içermeyen SF içindeki *E. coli* büyümesinin ise 5. günde devam ettiği görüldü. *S. epidermidis* ekilmiş SF'de DX ve IP eklendiğinde büyümenin önce artıp sonra azaldığı gözlemlendi. *P. aeruginosa* ekilmiş SF'de tüm ilaçlarla ve ilaçsız ortamda bakteri büyümesinin giderek arttığı görüldü.

Sonuç: DP, DX ve IP, *E.coli*'nin SF içinde in vitro üremesini 5. günde azaltmakta ancak tamamen önlememektedir. Enürezis tedavisinde kullanılan ilaçların bizim çalışmamızda kullanılan bakterilere karşı belirgin bir antibakteriyel etkilerinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Anti-bakteriyel etki, enürezis, in vitro

Summary

Investigation of antibacterial activity of drugs used in enuresis treatment

Objective: An in vitro study was designed to evaluate the antibacterial activity of desmopressin (DP), oxybutynin (OX), imipramine (IP), and doxazosin (DX), which are used commonly in enuresis treatment.

Material and Methods: To investigate the antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*; the drugs were dispensed to tubes with physiologic saline (PS) or brain-heart broth (BHB). BHB was followed for 6 days and PS for 20 days. Antibacterial activity was examined using in vitro Time-kill method. Bacteria colonies were counted daily from PS and BHB media as colony-forming units (CFU) and evaluated by bacteri-growth graphs.

Results: In BHB, none of the drugs affected growth of any bacteria. In PS, *E. coli* growth increased initially with DP, DX and IP and then decreased on the 5th day. Growth of *E. coli* was seen to continue in PS without drug on the 5th day. For DX and IP, *S. epidermidis* growth in PS first increased then decreased. In all PS media, growth of *P. aeruginosa* was seen to increase gradually.

Conclusion: DP, DX and IP decreased growth of *E. coli* in PS, but did not prevent bacterial growth completely. Drugs used in enuresis treatment have no antibacterial activity for the bacteria evaluated in the current study.

Key words: Antibacterial activity, enuresis, in vitro

Giriş

Gece altını ıslatma çocukluk çağının sık görülen bir sağlık sorunu olup, hekimlere başvurunun sık görülen

Bu çalışma 3. Ulusal Pediatrik Üroloji Kongresi'nde (2012, Bursa, Türkiye) sunulmuştur.

Adres: Yrd. Doç. Dr. Özlem Boybeyi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 71100-Kırıkkale

Alındığı tarih: 11.03.2013

Kabul tarihi: 29.10.2013

nedenlerindedir. Bu olguların tedavisi davranış tedavisi önerileri, alarm tedavisi ve ilaçlardan oluşmaktadır. Davranış tedavisine yanıt vermeyen enürezisli olgularda ileri inceleme yöntemlerine ve sıklıkla ilaç tedavisine gereksinim olmaktadır⁽⁹⁾. Enürezis tedavisinde en çok adı geçen ilaçlar desmopressin, imipramin gibi trisiklik antidepresanlar, oksibutinin ve doksazosindir^(1,5,8,9).

Enürezisli olguların bir kısmında idraryolu infeksiyonları da sık görülmekte ve böbrek skar gelişimini önlemek için antimikrobiyal tedaviye de gereksinim olmaktadır ⁽⁶⁾. Literatürde enürezis tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojik özellikleri hakkında çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen, bu ilaçların antibakteriyel etkinliklerini konu alan çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Esas olarak antibakteriyel özelliği olmayan bu ilaçların antibakteriyel özellikleri olduğu yönünde veriler sunan çalışmalarda bu etkinin mekanizması ortaya konamamıştır. Bu nedenle, enürezis tedavisinde kullanılan desmopresin (DP), oksibutin (OX), imipramin (IP) ve doksazosin'in (DX) üriner sistem infeksiyon etkenlerine karşı antibakteriyel etkinliğini değerlendirmek amacıyla in vitro bir çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya dâhil edilen ilaçların Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile Gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e karşı antibakteriyel etkinlikleri in vitro olarak araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan bakteriler Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarından elde edilmişlerdir (*E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 12228, *P. aeruginosa* ATCC 27853).

İlaçların antibakteriyel etkinliklerini değerlendirilmek üzere ilaçlar steril şartlarda pens ile ezilerek toz haline getirilmiştir. İlaçlar tedavi dozlarına uygun konsantrasyonlarda dilüe edilip (120 mcg DP, 5 mg OX, 1 mg DX, 10 mg IP) hazırlanmışlardır. Hazırlanan ilaç konsantrasyonları brain hearth infüzyon agarı (BHI) ve serum fizyolojik (SF) olarak iki farklı ortama dağıtılmıştır. Bu şekilde dağıtım yapıldığında pozitif kontrol (ilaçsız sadece bakteri ekim ortamı), negatif kontrol (bakteri ekimi yapılmayan kontrol grubu), DP, OX, DX ve IP olmak üzere 6 adet brain hearth infüzyon agarı (BHI) ekim ortamı ve 6 adet serum fizyolojik (SF) ekim ortamı sağlanmıştır. Toplam 12 çeşit olan bu ekim alanlarında mikrobiyolojik inceleme prospektif ve kör olarak yapılmıştır.

Serum fizyolojik eklenerek elektronik spektrofotometre ile ayrı ayrı 0.5 Mc Farland bulanıklığına getirilen mikroorganizmalar örnekleri bu 12 çeşit orta-

ma eklenmiştir. SF ve BHI agarda her ilaç ayrı ayrı tüm bakterilerle karıştırılmıştır. Kontrol grubu olarak ekim yapılmayan ve yalnızca bakteri ekimi yapılan SF ve BHI agarlar da çalışmaya dâhil edilmiştir. Böylece 12 çeşit ortamda 4 farklı mikroorganizma ekimi yapılarak toplam 48 adet ekim ortamı takibe alınmıştır. Bu ekim ortamları günlük takip edilerek örnek alınmış ve üreme durumları BHI gruplarında 6 gün, SF gruplarında 20 gün boyunca takip edilmiştir. Üreme olan ortamlardan alınan örneklerin koloni sayıları petri kapları 18-24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildikten sonra hesaplanmış ve CFU birimi ile belirtilmiştir.

İlaçlarının mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel etkisi Time Kill Metoduna göre serum fizyolojikte üremenin azalması ve brain hearth infüzyon agarda ise üremenin artması esas alınarak belirlenmiştir. Koloni sayıları CFU birim olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar toplam 12 çeşit ortamda her bir bakteri için büyüme eğrilerini gösteren grafiklerde verilmiştir. Büyüme eğrileri değerlendirmede esas alınıp, sonuçlar istatistik programına gerek olmaksızın grafiklerle değerlendirilmiştir.

Bulgular

Toplam 12 çeşit ortamda ekim yapılmış olan *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *P. aeruginosa* için tüm sonuçlar ayrı ayrı rakamsal olarak Tablo 1-4'de verilmiştir (Tablo 1-4). Bakteri ekimi yapılmayan ortamlarda üreme olmadığı (negatif kontrol) ve ilaçsız sadece bakteri ekimi yapılan ortamlarda ise normal bakteri çoğalmasının (pozitif kontrol) olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1. *E. coli*'nin BHI ve SF ortamlarında CFU değerinde çoğalma durumu.

E. coli	Günlere göre CFU değerleri						
	0	1	2	3	4	5	20
SF	5x10 ⁵	50x10 ⁵	40x10 ⁵	40x10 ⁵	40x10 ⁵	40x10 ⁵	0.05x10 ⁵
SF+Desmopresin	5x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	40x10 ⁵	5x10 ⁵	0
SF+Oksibutin	5x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	40x10 ⁵	10x10 ⁵	0
SF+Doksazosin	5x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	5x10 ⁵	0.002x10 ⁵	0
SF+Imipramin	5x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	50x10 ⁵	2x10 ⁵	5x10 ⁵	0
BHI	5x10 ⁵	10x10 ⁵	18x10 ⁵	18x10 ⁵	18x10 ⁵	18x10 ⁵	-
BHI+Desmopresin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Oksibutin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Doksazosin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Imipramin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-

SF: Serum fizyolojik, BHI: Brain-heart infüzyon agar

Tablo 2. *S. aureus*' un BHI ve SF ortamlarında CFU değerinde çoğalma durumu.

S. aureus	Günlere göre CFU değerleri						
	0	1	2	3	4	5	20
SF	5x10 ⁵	1x10 ⁵	0	0	0	0.001x10 ⁵	0
SF+Desmopresin	5x10 ⁵	5x10 ⁵	10	0	0	0	20
SF+Oksibutin	5x10 ⁵	0.005x10 ⁵	0	0	0	0.02x10 ⁵	0
SF+Doksazosin	5x10 ⁵	0.005x10 ⁵	0	0	0	0	0
SF+Imipramin	5x10 ⁵	0	0	0	0	0	0
BHI	5x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Desmopresin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Oksibutin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Doksazosin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Imipramin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-

SF: Serum fizyolojik, BHI: Brain-heart infüzyon agar

Tablo 3. *S. epidermidis*' in BHI ve SF ortamlarında CFU değerinde çoğalma durumu.

S. epidermidis	Günlere göre CFU değerleri						
	0	1	2	3	4	5	20
SF	5x10 ⁵	1x10 ⁵	0	0	0	0	0
SF+Desmopresin	5x10 ⁵	0.01x10 ⁵	10x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0	0	0
SF+Oksibutin	5x10 ⁵	5x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0
SF+Doksazosin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0
SF+Imipramin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	0.002x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0.001x10 ⁵	0
BHI	5x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	-
BHI+Desmopresin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Oksibutin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Doksazosin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Imipramin	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-

SF: Serum fizyolojik, BHI: Brain-heart infüzyon agar

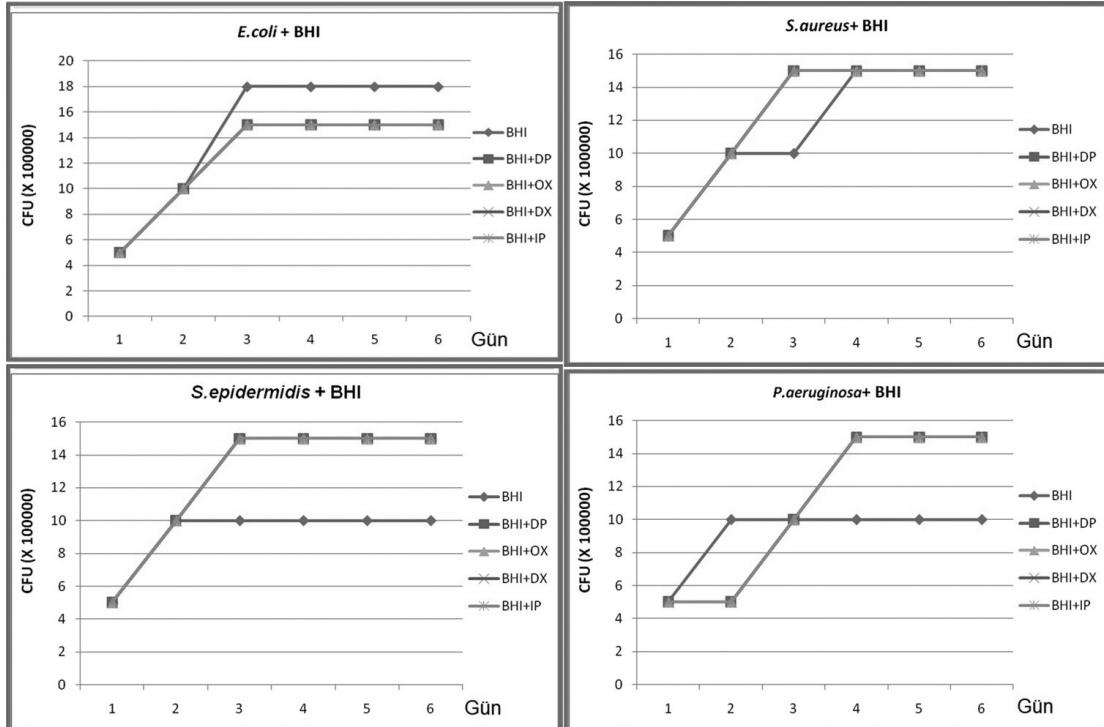
Tablo 4. *P. aeruginosa*'nın un BHI ve SF ortamlarında CFU değerinde çoğalma durumu.

P. aeruginosa	Günlere göre CFU değerleri						
	0	1	2	3	4	5	20
SF	5x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	0
SF+Desmopresin	5x10 ⁵	15x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20
SF+Oksibutin	5x10 ⁵	15x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	0
SF+Doksazosin	5x10 ⁵	15x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	0
SF+Imipramin	5x10 ⁵	15x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	20x10 ⁵	0
BHI	5x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	10x10 ⁵	-
BHI+Desmopresin	5x10 ⁵	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Oksibutin	5x10 ⁵	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Doksazosin	5x10 ⁵	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-
BHI+Imipramin	5x10 ⁵	5x10 ⁵	10x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	15x10 ⁵	-

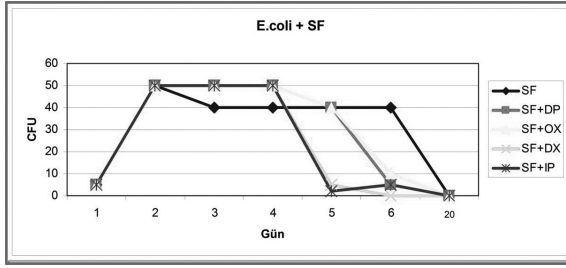
SF: Serum fizyolojik, BHI: Brain-heart infüzyon agar

BHI agarda yapılan ekimlerde tüm bakteriler için ilaçların bakteri üremesine etkisi olmadığı gözlemlendi (Şekil 1). Bakteri çoğalması 6. günde de artarak devam ettiğinden BHI ortamları için 20. gün takipler alınmadı.

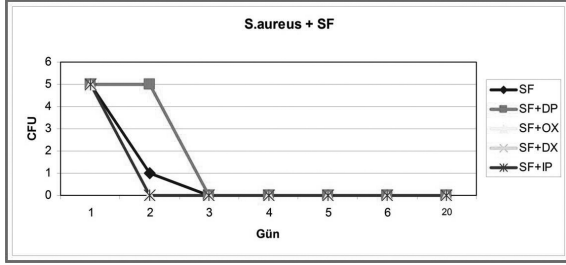
E. coli ekilmiş SF'e DP, DX ve IP eklendiğinde bakteri üremesinin önce arttığı ancak sonra 5. günde azaldığı gözlemlendi. İlaç eklenmemiş SF içinde ise 5. günde *E. coli* üremesi devam etmekteydi. OX eklendiğinde ise bu azalmanın daha yavaş olduğu görüldü (Şekil 2). SF ortamlarının 20. gün takiplerinde ilaç eklenen tüm ortamlarda *E. coli* üremesinin sıfırlandığı izlendi.



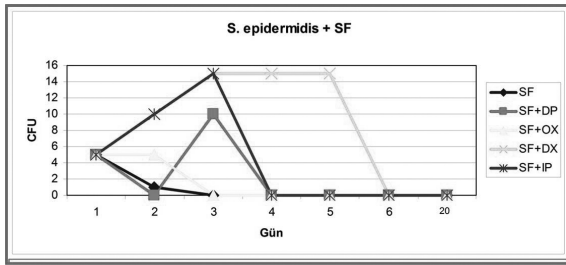
Şekil 1.



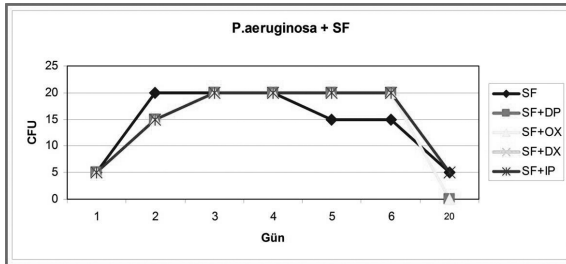
Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.



Şekil 5.

S. aureus ekilmiş SF'de tüm ilaçlarla ve ilaçsız ortamda benzer miktarda azalma gözlemlendi (Şekil 3). *S. epidermidis* ekilmiş SF'de DP ve OX eklenmiş ortamda ve ilaçsız ortamda benzer miktarda azalma gözlemlendi. Ancak, DX ve IP eklenenlerde bakteri üremesinin önce artıp sonra azaldığı görüldü (Şekil 4). *P. aeruginosa* ekilmiş SF'de tüm ilaçlarla ve ilaçsız ortamda bakteri büyümesinin giderek arttığı görüldü (Şekil 5).

Tartışma

Enüretik hastaların tedavi yaklaşımında davranış tedavisi ve alarm tedavisinin yanı sıra ilaç tedavisi de yer almaktadır (1,5,8,9). Enürezis medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar gerek mesanenin otonomik inervasyonuna gerekse uyku derinliğine etki ederek tedavide rol oynarlar (1,5,8,9). Enürezisli olguların idraryolu infeksiyonu gibi eşlik eden başka sorunları da olabilmektedir (6,11). Özden ve ark. yaptıkları çalışmada enürezisli olgularda enürezis olmayan olgulara göre idraryolu infeksiyonlarının daha fazla oranda görüldüğü belirtilmiştir (11). Bunun nedeni net olmamakla beraber, bu tür olgularda böbrek skar gelişimini önlemek için antimikrobiyal tedaviye de gereksinim duyulmaktadır. Bu da hastaları günde birden fazla ilaç kullanmak zorunda bırakmaktadır. Enürezis ve antimikrobiyal tedavileri bir ilaçta birleştirebilmek, hastaların doktor tavsiyelerine uymalarını kolaylaştıracaktır. Ancak, enürezis tedavisinde kullanılan ilaçların antimikrobiyal özelliklerini konu alan çok sınırlı sayıda çalışma vardır. Buradan yola çıkarak, bu ilaçların bakterisidal etkinliklerini araştırmak için in vitro bir çalışma kurgulanmıştır.

Mevcut çalışmada ilaçların hiçbirinin BHI'daki bakteri üremesine etkisi olmamıştır. Ancak SF içindeki ekimlerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. BHI bakteri için kuvvetli bir çoğalma ortamı iken, serum fizyolojik normal koşullarda steril olan idrar örneğine daha yakın bir ortamdır. Bu nedenle SF ortamındaki sonuçlar esas alınmıştır. *P. aeruginosa*'nın SF içindeki üremesi tüm örneklerde artarak devam etmiştir. Bu durum bakterinin su içinde bile üreyebilme yeteneğine bağlanabilir. *S. epidermidis* ve *S. aureus*'un SF içindeki büyüme eğrilerinde ilaçlar eklendiğinde bir değişiklik gözlenmemiştir. *S. aureus* ve *P. aeruginosa* üremeleri ile ilgili benzer sonuçlar Özdamar ve ark.'nın yaptığı çalışmada da gösterilmiştir (10). Ancak, *E. coli* üremesi DP, DX, IP eklenmiş SF içinde 5. günde azalmaya başlamıştır. İlaçsız SF içindeki *E. coli* üremesi ise 5. günde devam etmektedir. OX eklenmiş SF içindeki üremesi ise daha az bir farkla azalmıştır.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalardan biri Molnar ve ark.'nın imipraminin bakteristatik ve bakterisidal etkisini gösterdikleri çalışmadır (7). Bir başka çalışmada OX'nin *S. epidermidis* üzerinde biyofilm oluşumunu azaltıcı etkisi olduğu gösterilirken (4),

Bonney ve ark.'nın yaptığı çalışmada OX'nin infeksiyonun inflamatuvar etkilerini azalttığı gösterilmiştir⁽²⁾. Ayrıca bir çalışmada da OX'nin özellikle infeksiyonlu ratlarda renal pelvis basıncını belirgin azalttığı gösterilmiştir⁽³⁾. Bu ilaçların antibakteriyel etkinlikleri olduğu yönündeki bu raporlarda bu etkinin mekanizması ortaya konamamıştır. Dolayısıyla bu ilginç ve tartışmalı sonuçlar bu konuda yeni çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmada DP, DX ve IP'nin *E. coli* üremesini azalttığı gösterilebilmiş, ancak bakteri çoğalmasını engellediği gözlenmemiştir. Bu sonuçları destekleyecek ya da aydınlatacak, daha farklı dozda ilaçların kümülatif etkilerinin de araştırıldığı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, DP, DX ve IP, *E. coli*'nin in vitro üremesini 5. günde azaltmakta, ancak tamamen önlemektedir. Bu sonuçlar enürezis tedavisinde kullanılan ilaçların belirgin bir anti bakteriyel etkilerinin olmadığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Bak M, Bıçlıoğlu Y, Serdaroğlu E. Monosymptomatic nocturnal enuresis and treatment. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007; 16: 104-17
2. Bonney WW, Robinson RA, Theobald RJ. Topical effect of intravesical oxybutynin. *J Urol* 1993; 150: 1522-25
3. Cowan BE, Shortliffe LMD. Oxybutynin decreases renal pelvic pressures in normal and infected rat urinary tract. *J Urol* 1998; 160: 882-86
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62826-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62826-X)
4. Gedik A, Ersay A, Atmaca S, et al. Oxybutynin effects on Staphylococcus epidermidis biofilm production. *Southern Med J* 2008; 101: 236-9
<http://dx.doi.org/10.1097/01.smj.0000305885.23903.71>
5. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Treating nocturnal enuresis in children: Review of evidence. *J WOCN* 2004; 31: 223-34
<http://dx.doi.org/10.1097/00152192-200407000-00013>
6. Gunes A, Gunes G, Acik Y, et al. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis among boarding ad daytime school children in southeast of Turkey: a cross sectional study. *BMC Public Health* 2009; 9: 357
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-357>
7. Molnar J, Mandi Y, Holland IB, et al. Antibacterial effect, plasmid curing activity and chemical structure of some tricyclic compounds. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1977; 24: 1-6
8. Müftüoğlu YZ, Perk H, Serel T. Treatment of Enuresis nocturna with desmopressin. *Türk Tıp Araştırma* 1992; 10: 158-60
9. Neveus T, Eggert P, Evans J, et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: A standardization document from the international children's continence society. *J Urol* 2010; 183: 441-7
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.043>
10. Ozdamar A, Aras C, Ozturk R, et al. In vitro antimicrobial activity of silicone oil against endophthalmitis-causing agents. *Retina* 1999; 19: 122-6
<http://dx.doi.org/10.1097/00006982-199902000-00006>
11. Ozden C, Ozdal OL, Altinova S, et al. Prevalance and associated factors of enuresis in Turkish children. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 216-22
<http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382007000200013>