

# Pediatric Disfonksiyonel İşeme Sendromlarının Tedavisi

Haluk Şen

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

## Özet

Disfonksiyonel işeme (Dİ) sendromları alt üriner sistem ve intestinal sistemin disfonksiyonlarını içeren geniş spektrumlu non-nörojenik bir patolojidir. Dİ; işeme sırasında pelvik taban kaslarının veya üriner sfinkterin tam gevşemesinde bir yetersizliğe işaret eder. Altta yatan nörolojik bir bozukluk yoktur. Dİ sendromlarının tedavisinde; üroterapi, pelvik taban kasları rehabilitasyonu, biofeedback, barsak yönetimi, farmakoterapi, botulinum toksin enjeksiyonu, nöromodülasyon, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK), ve cerrahi yaklaşımlar gibi seçenekler bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İşeme disfonksiyonları, non-nörojenik, üriner inkontinans, tedavi

## Disfonksiyonel İşeme Sendromları

Alt üriner sistem ve intestinal sistemin disfonksiyonunu içeren geniş spektrumlu non-nörojenik bir rahatsızlıktır (1). Başka bir deyişle disfonksiyonel işeme (Dİ); işeme sırasında pelvik taban kaslarının veya üriner sfinkterin tam gevşemesinde bir yetersizliğe işaret eder. Altta yatan nörolojik bir bozukluk yoktur. Dİ'si olan çocuklar genellikle; inkontinans, üriner sistem enfeksiyonu, kabızlık, aralıklı veya fluktasyon paterni içeren staccato işeme gibi semptomlarla başvururlar (2). Çocuklarda tuvalet eğitimi yıllarında, pelvik taban kaslarını gevşetme öğrenimindeki yetersizlikler neden olarak gösterilebilmektedir (3). Çocuğun çevre koşulları, özellikle tuvalet eğitimi durumu ve gizlilik konuları işeme disfonksiyonunu tetikleyebilir veya arttırabilir (4). Bazı kız çocuklarında eksternal üretral meatusa ait anatomik anomalilerden dolayı işeme disfonksiyonu görülebilmektedir. İdrar akımı öne doğru yönelir ve bulbus kavernoza kaslarının refleks aktivasyonuna neden olarak intermitant işeme ile sonuçlanabilmektedir (5).

Dİ sendromlarının (Tablo 1) tedavisinde; üroterapi, pelvik taban kasları rehabilitasyonu, biofeedback, barsak yönetimi, farmakoterapi, botulinum toksin enjeksiyonu, nöromodülasyon, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK), ve cerrahi yaklaşımlar gibi seçenekler bulunmaktadır.

## 1. Aşırı Aktif Mesane

İşeme disfonksiyonu olan çocuklarda 5-7 yaşlarında insidansı pik yapan yaygın bir patolojidir. Aşırı aktif mesane (AAM)'de inhibe edilemeyen detrusor kontraksiyonları, kortikal inhibisyonadaki bir geçikmeden kaynaklanmaktadır. Klinikte bu durum kendini en iyi sıkışma sendromu şeklinde gösterir. Dolum fazındaki mesanenin aşırı aktivitesine bağlı olarak aşırı bir sıkışma hissi gerçekleşir, sık ve ani ataklarla seyredir. Vincent Curtsy bulgusu (idrar kaçırmayı engellemek için bacaklarını kapatıp çömelme pozisyonu gibi postur değişiklikleri) birçok hastada görülür. Oyun ve benzeri etkinliklere katılım sırasında bu çocuklar pelvik taban kaslarını yeterince kontrakte edemezler. Az miktarda idrar kaçırmaya meydana gelebilir (6).

## Antikolinerjikler

Medikal tedavinin temel hedefi mesane kontraksiyonu ile ilgili olan reseptörler ve iyon kanallarıdır. Bunlar başlıca muskarinik reseptörler ve L-tipi kalsiyum kanallarıdır (7). AAM tedavisinin temelini yıllardır antikolinerjikler oluşturmuştur, ancak son yıllarda bu durum değişmeye başlamıştır. Tedavi planına barsak yönetimi, biofeedback ve zamanlı işeme rejimleri eklenmiş ve başarı oranları artmıştır (8).

Standart üroterapi programında sıkışma ortaya çıkmadan önce çocuğa yeterli destek ile eğitim verilmeli ve zamanlı

**Tablo 1. Disfonksiyonel işeme sendromları**

Aşırı aktif mesane
Giggle inkontinans
Stres inkontinans
İşeme sonrası damlama
Sıradışı gündüz işeme sıklığı
Disfonksiyonel eliminasyon sendromu (Hinman sendromu)
Underaktif bladder
Urofasyal sendrom (Ochoa sendromu)
Staccato ve fraksiyonel işeme
Primer enürezis nokturna

işemeye teşvik edilmelidir. Mesaneyi irrite edici içeceklerin (kafein gibi) diyetten uzaklaştırılması önerilere eklenmelidir. Karbonatlı içecekler, aspartam ve diğer yapay tatlandırıcıların mesane instabilitesine yol açtığı ve detrusor kontraksiyonlarını tetiklediği bilinmektedir (1).

Non-nörojenik AAM'si olan 171 hastada yapılan randomize bir çalışmada; anti-muskarinik ile plasebo karşılaştırılmış, antimuskariniklerin fonksiyonel mesane kapasitesini arttırmada ve inkontinans ataklarını azaltmada üstün olduğu gösterilmiştir (9). Şu anda, oksibutinin IR (Intermediate Release) ve oksibutinin ER (Extended Release) AAM semptomları tedavisinde onaylanmış tek antimuskariniktir. Bu nedenle bu ajan AAM farmakolojik tedavisinde kullanımı geniş yer bulmuştur. Tavsiye edilen doz 0.3 mg/kg'dır. Azalmış tükrük üretimi ile beraber oluşan ağır kuruluğu çok yaygın rapor edilen yan etkisidir. Bu durum oksibutinin IR'de %17-97, oksibutinin ER'de %23-68 ve transdermal oksibutininde ise %4-39 oranlarında görülmektedir (10). Bu durum aynı zamanda dış çürümelerine de neden olabilmektedir (11). Kabızlık genellikle 2. sık görülen rahatsızlıktır. Oksibutinin IR'de %4-50 iken transdermal oksibutininde bu oran %1-21 olarak rapor edilmiştir. Kabızlık üriner semptomlara neden olabilir veya şiddetlendirebilir. Oksibutininin kan beyin bariyerini geçer. Kişilik ile ilgili veya psikolojik dengesizliklere yol açabilir. Yüzde kızarıklık, taşikardi, uyku hali ve baş ağrısı diğer yan etkileridir. Bu yan etkiler nedeniyle %10 hasta tedaviyi bırakabilmektedir (10). Jonville ve ark. (12) tarafından yapılan bir çalışmada oksibutininin yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakma, çocuk hasta grubunda yetişkinlerden 4 kat fazla olarak rapor edilmiştir.

Son zamanlarda yetişkin AAM tedavisinde birçok yeni ajan geliştirilmiştir. Ancak bunların hiç birisi çocuklarda kullanım için onay almamıştır. Bu ajanlardan birisi mesane selektif

ajan olarak bilinen tolterodindir. Kimyasal yapısı itibarıyla kan beyin bariyerini daha az geçtiği EEG çalışmalarıyla gösterilmiştir. Günde 2 mg dozda alınan tolterodin oksibutinine eşit etkinlikte olup, daha az yan etki profiline sahiptir (13). Goessl ve ark. (14) çocuklarda tolterodinin kullanımıyla ilk çalışmayı yayınlamışlar ve bu çalışmada hiperrefleksili çocuklarda tolterodinin, oksibutinine eşit etkinlikte olduğunu ve daha iyi tolere edildiğini rapor etmişlerdir. Raes ve ark.'nın (15) AAM'li 256 çocuğu değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında; Tolterodin'in çocuklarda iyi tolere edilen ve AAM tedavisinde daha etkili, yan etkisi az olan bir ilaç olduğunu vurgulamışlardır.

### Botulinum Toksin A

Botulinum toksin (BTX) presinaptik kolinerjik kavşakta asetilkolin salınımını inhibe ederek kas gevşemesine neden olan güçlü bir nörotoksindir. Gram pozitif anaerobik bakteri olan Clostridium botulinumdan elde edilir (16). Botulinum toksin Tip A (BTX-A) yetişkinlerde; nörojenik detrusor aşırı aktivitesi, detrusor-sfinkter dissinerjisi, nörojenik olmayan detrusor aşırı aktivitesi ve kronik prostatitte uygulanabilmektedir (16,17). Botoxun mesaneye enjeksiyonu sonrası, maksimum etkinliğe 2-6 hafta içinde ulaşır, bu etkinlik yaklaşık 6-9 ay sürmektedir (18-20). BTX-A tedavisi iyi tolere edilmekte, çalışmaların hiçbirinde sistemik yan etki bildirilmemiştir (18-22).

Pediyatrik popülasyonda BTX-A enjeksiyonu için başlıca 2 ana endikasyon bulunmaktadır; refrakter detrusor aşırı aktivitesi ve işeme disfonksiyonu (23). Meningomyeloseli olan refrakter AAM'li çocuklarda botox uygulanarak 6-9 aylık detrusor hiperrefleksisi ve mesane kapasitesi üzerine pozitif yanıtlar alınmıştır. Çocuklarda optimal doz için yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 5-12,5 IU/kg gibi geniş bir dağılım mevcuttur (1). Hoebeke ve ark. (24) yaptıkları çalışmada, non-nörojenik refrakter AAM olan çocuklarda; botulinum toksin A enjeksiyonu ile %70'e varan tam veya parsiyel yanıt rapor edilmiştir. Non-nörojenik refrakter işeme disfonksiyonlu çocuklarda intra-sfinkterik 50-100 IU BTX-A'nın mesane boşalması ve dissinerji üzerine geçici etkileri olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25).

### Alfa-adrenerjik Antagonistler

İlk kez Austin ve ark. (26) nörojenik-nörojenik işeme bozukluğu ve AAM'si olan çocuklarda selektif alfa-1 adrenerjik antagonist olan doksazosini başarılı bir şekilde kullandıklarını bildirmişlerdir. Kramer ve ark. (27) ise işeme disfonksiyonu olan çocuklarda alfa adrenerjik antagonistin (doksazosin) pri-

mer tedavi olarak uygun olup olmadığını belirlemek için çift kör plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, doksazosinin objektif yararını gösterememişlerdir. Ancak işeme disfonksiyonu semptom skorlarında ve ebeveyn algısında; subjektif bir gelişme olduğunu rapor etmişlerdir.

Selektif alfa adrenerjik antagonist tedavisi; AAM ve inkontinansı olan, artmış rezidüel idrarı bulunan ve tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan çocuklarda mesane boşaltımında etkilidir. Çeşitli çalışmalarda selektif alfa adrenerjik antagonist alan çocukların %50'sinde semptomatik iyileşme olduğu bildirilmektedir (28-30). Günümüzde doksazosin (başlangıç dozu; 0,5 mg/gün, maksimum doz; 4 mg/gün), tamsulosin (başlangıç dozu; 0,2 mg/gün, maksimum doz; 0,8 mg/gün) ve terazosin pediatrik hastalarda kullanılabilen alfa blokerlerdir (26,27,31,32). Kullanılan alfa bloker tipinden bağımsız olarak gece yatarken kullanılırsa tedavi daha iyi tolere edilmektedir. Asteni ve hipotansif semptomlar (yorgunluk ve kas güçsüzlüğü) daha az görülmektedir (31). Ancak Donohoe ve ark. (33); terazosin veya doksazosin'in %75 oranında orta derecede baş ağrısı, sersemlik ve bulantı gibi santral sinir sistemi yan etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Alfa adrenerjik antagonistler, detrusor kasını ve sfinkter relaksasyonunu tetikleyerek mesane çıkım direncini azaltırlar. Dolayısıyla selektif alfa adrenerjik antagonist tedavisi işeme disfonksiyonu olan hastalarda mesaneyi boşaltmak için önerilebilir. Ancak alfa adrenerjik antagonistler çocuklarda kullanımını hala onay almamıştır. Araştırma ve ruhsatlandırma için çalışmalar sürmektedir (34).

### Nöromodülasyon Tedavisi

Pediatrik nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda Guys ve ark. (35) nöromodülasyonun fonksiyonel mesane kapasitesi, kaçırma noktası basıncı ve kompliyans üzerine olumlu etkilerini göstermişlerdir. Non-nörojenik detrusor hiperaktivitesi olan çocuklarda nöromodülasyonun cevap oranını 28/41 olarak bildiren Hoebeke ve ark. (36) bu sonuçların gelecek için umut verici olduğunu rapor etmişlerdir. Dwyer ve ark. (37) 105 hastalı serilerinde, disfonksiyonel işeme sendromlu çocuklarda 10 yıllık tek merkezli serilerini yayınlamışlardır. Buna göre medikal tedavi ve alternatif tedavilerden fayda göremeyen hastalarda re-operasyon riskine rağmen sakral nöromodülasyonun düşünülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Son zamanlarda çocuk hastalarda implante edilebilir elektrotlar ile başarılı sakral sinir stimülasyonu sonuçları görülmektedir (38-41).

### Biofeedback

Biofeedback terapisi 1990'ların ortalarında kronik alt islatan çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır. Teknolojinin gelişimi ile oyunlar eşliğinde bilgisayarlı sistemlerde kuş, araba, yunus balığı gibi ikonlar kullanılarak pelvik taban relaksasyonunda düzelme sağlanması biofeedback terapisinin temelini oluşturmaktadır. Biofeedback terapisi, bu işlemi sürdüren sağlık personeli ile çocukların kooperasyon yetenekleri ile sınırlanmıştır. Özellikle 5 yaşından küçük çocuklar biofeedback için uyum sağlayamamaktadır (8,42).

Biofeedback mesanenin hem dolum fazı (detrusor aşırı aktivitesi), hemde boşaltım fazı bozukluklarının (pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesinden dolayı) tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilir. Biofeedback çocuğun pelvik taban kasları nasıl gevşetebileceğini öğrenmeye veya istemsiz detrusor kasılmalarını tanımaya yardımcı olmaktadır (42). Richardson ve Palmer. (43), biofeedback tedaviyi giggle inkontinansının tedavisinde başarılı bir şekilde kullandıklarını rapor etmişlerdir. Bu çocukların biofeedback ile eksternal sfinkterlerinin farkına vararak, idrar kaçırmayı güçlü ve hızlı bir şekilde önlemeyi öğrendikleri bildirilmektedir. Desantis ve ark.'da (44) benzer şekilde disfonksiyonel işemesi olan çocukların yaklaşık %80'inde biofeedback terapisinin başarılı olduğunu rapor etmişlerdir.

### 2. Giggle İnkontinans

Diğer adı enuresis risoria olarak da bilinir. Gülme sırasında mesanenin tamamen boşaltılmasıyla sonuçlanan inkontinanstır. Nadir bir durumdur ve tedavisi zordur. Stres inkontinansa benzer şekilde hastaların sistometri normal, nadiren ise aşırı detrusör aktivitesi görülebilmektedir. Detrusor aşırı aktivitesi durumunda antikolinergik tedaviden veya BTX-A'dan fayda görebilmektedirler (45).

### 3. Stres İnkontinans

Sfinkterik inkontinans malformatik ve nöropatik durumlardan ayrı olarak çocuklarda görülen nadir bir durumdur. Stres üriner inkontinans daha çok obez kız çocuklarında, yoğun jimnastik yapan adölesan kız atletlerde, kistik fibrozis veya diğer respiratuvar bozukluğu olan hastalarda daha yaygın görülmektedir. Tedavide altta yatan patolojilerin düzeltilmesi, mesane boynu enjeksiyonları ve periüretal sling prosedürleri gibi çeşitli cerrahi seçenekler önerilebilir (46).

### 4. İşeme Sonrası Damlama

İşeme sonrası bir kaç damla idrar kaçırma, nispeten çocuklarda yaygın bir durumdur. İşeme sonrasında üretrada birikmiş idrar-

dan kaynaklanan benign bir durumdur. Kız çocuklarında daha yaygındır ve genellikle işeme sırasında idrarın vajinal reflüsünden kaynaklanmaktadır. Kızlarda görülen bu durum fizyolojik olarak düşünülür ve daha sık olarak kısa boylu, aşırı kilolu ve labial yapışıklık bulunan çocuklarda meydana gelir. Bu çocuklara işeme sırasında bacaklarını uygun şekilde açması, dizlerini maksimum seviyede kırmaması önerilmektedir (1).

### 5. Sıradışı Gündüz İdrar Sıklığı

Sebebi açıklanamayan, gündüz işeme sıklığının artması olarak tanımlanan bir durumdur. Fizyolojik problemler, enfeksiyon, hiperkalsüri ve emosyonel stres muhtemel nedenleridir (1). Altta yatan sebeplerin düzeltilmesi tedavide etkili olacaktır.

### 6. Disfonksiyonel Eliminasyon Sendromu (DES)

Çocuklarda işeme sırasında eksternal sfinkterin relaksasyonundaki yetersizlikten kaynaklanan ve altta nörolojik bir anomalinin olmadığı bir patolojidir. "Non-nörojenik nörojen mesane" veya "Hinman-Allen Sendromu" olarak da bilinen bu durum, ilk kez Hinman ve Bauman tarafından açıklanmıştır. DES'li çocuklar daha çok üriner trakt enfeksiyonu, inkontinans, konstipasyon, sıkışma, sık idrara çıkma gibi şikayetlerle hekime başvurmaktadır. Bazen de yüksek dereceli vezikoüretal reflü (VUR), hidronefroz, piyelonefrit ve sekonder kronik böbrek yetmezliği saptanabilir. DES'li çocuklara; davranışsal yöntemlerden antikolinergik tedaviye, nöromodulasyon, vesikostomi, TAK, ogmentasyon sistoplasti gibi birçok tedavi yöntemi uygulanabilmektedir. Bunlara arasında biofeedback tedavisi de vardır, ancak etkinliği ilgili tartışmalar halen sürmektedir (44).

Konstipasyon için yüksek lifli diet (taze sebze, meyve ve tahıllar), dışkı yumuşatıcılar (laktuloz 1-3 mg/gün), laksatifler (magnezyum sitrat, polietilen glikol elektrolit solüsyonları), supposatuvarlar veya enemalar önerilebilir (1). Seçilmiş olgularda eksternal üriner diversiyon ile üst idrar yollarını korumak gerekli olabilir. Hinman sendromlu olgular uzun süreli tedavi ve yakın gözetim altında tutulmalıdır (47).

### 7. Underactive Bladder

Underactive bladder (UB) eskiden tembel mesane (lazy bladder) olarak bilinen patolojidir. Çocuklarda detrusor kontraktilesi bozuktur, bu yüzden işemeyi gerçekleştirebilmek için intraabdominal basıncı arttırırlar. Mesane disfonksiyonu olan bu çocuklarda, mesane kapasitesi artmış ve rezidü idrar miktarı fazladır. Beraberinde idrar yolları enfeksiyonu sık rastlanan bir durumdur. Tedavide üroterapi önerilir. Üroterapide; sıvı alımının düzenlenmesi, işeme postürünün ve işeme rejiminin

ayarlanması, pelvik taban kaslarını gevşetme ve ikili işeme gibi konservatif yöntemler yer almaktadır. TAK üst üriner sistemin dilate olduğu ve mesane dekompanasyonunda önerilir. Bu rejimlere son yıllarda biofeedback'te eklenmiştir (48,49).

### 8. Urofasyal Sendrom (Ochoa sendromu)

Bu sendromda çocuklarda; üriner inkontinans, sık tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonları, VUR, üst üriner sistem bozukluğu da dahil olmak üzere tüm klasik disfonksiyonel işeme patolojileri görülebilir, bunlara ilaveten gülümserken acılı ve ağlamaklı bir yüz ifadesi sergilerler. Tedavide; üriner enfeksiyonlarda antibiyoterapi, inkontinans ve mesane disfonksiyonu için antikolinergikler ve alfa adrenerjik antagonistler kullanılır. Rezidü idrar varlığında TAK gerekebilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğunu yavaşlatmak veya önlemek için mesane ogmentasyonu gibi cerrahi seçenekler uygulanabilmektedir (50).

### 9. Staccato ve Fraksiyonel İşeme

Staccato işemede; idrar yaparken akım, sıklıkla detrusor kontraksiyonlarının başlamasından sonrasına ertelenir. Bunun sonucunda kesik kesik birkaç idrar fıskırması şeklinde miksiyon devam eder. Kesintili işemeye, miksiyon sırasındaki pelvik taban kası aktivitelerindeki patlamalar sebep olur ve bu durum boşaltım basıncının ani yükselişlerine neden olarak idrar akışının paradoksal bir şekilde durmasıyla aynı ana denk gelir. İşeme uzun sürer ve genellikle tam boşaltım olmaz. İdrar sonrası kalan rezidü idrar enfeksiyona eğilimi arttırır (7).

Fraksiyone işemede ise; detrusorun inaktivasyonuna sekonder olan, az ve sürekli olmayan fraksiyonlar şeklinde bir boşaltım söz konusudur. Rezidü idrar önemli miktarda mesanede mevcuttur. Ancak hastalar sık idrar yapmazlar ve daha çok ıkınma şeklinde idrarlarını boşaltmaya çalışırlar. Bu da paradoksal bir etkiyle intravezikal basıncı arttırır ve reflex mekanizmayla pelvik taban kas aktivitesinin artmasına neden olur. Böylece taşma inkontinansı sık görülür. Her iki durumda da rezidü idrar için ikili işeme, düzenli aralıklarla işemeye teşvik, rahat bir idrar akımı sağlamak için düzgün bir oturuş pozisyonu, sıvı alımının düzenlenmesi ve biofeedback önerilir (7).

### 10. Primer Enürezis Nokturna

Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği, altı aydan uzun ve sürekli uykuda altını ıslatma sorunu olan çocukların rahatsızlığı için; Primer Nokturnal Enürezis (PNE) terimini kullanmaktadır. Tedavide; gün içinde düzenli işeme programı, uyumadan birkaç saat önce yemek ve sıvı alımından kaçınma, yerli zaman dilimleriyle uyumaya teşvik etme yer almaktadır. Yine öğle ve akşam yemeklerinin düşük kalsiyum ve sodyum

içerikli olması önerilmektedir. Çocukların altını ıslatmadığı geceleri, takvime işaretlemek gibi ek motivasyon yöntemleri ile %18'lik bir başarı elde edilebilmektedir (51). Alarm tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, tedavide oldukça etkindir. Başarı oranları başlangıçta ve uzun dönemde sırasıyla; %70-90 ve %50-70 olarak bildirilmektedir (52,53). Butler, alarm tedavisinin etkinliğini değerlendirmede, ilk başarıyı; 16 haftalık alarm tedavisiyle minimum 14 gece kuruluk, nüksü; 2 haftada 2 gece ıslaklık, başarının devamını; ilk başarının ardından 6 ay boyunca nüksetmeme, tam başarıyı; ilk başarının ardından 2 yıl içerisinde hiç bir nüks olmaması şeklinde tanımlamışlardır (54).

Farmakolojik tedavide önerilen desmopressin, bir vasopressin analogudur. Antidiüretik hormondan farklı olarak vazopressör etki göstermeksizin, antidiüretik etkiyi artırır. Yarı ömrü 1,5-3,5 saattir, günlük dozu 0,2-0,6 mgr oral ve 10-40 µg intranazaldır. İlaç kullanımı sırasında sıvı alımı kısıtlanmalıdır. Desmopressin ile yapılan birçok çalışmada hastaların %60-70'inde anlamlı yanıt (%50'nin üzerinde düzelme) alınmıştır. Rando-mize, plasebo karşılaştırılmalı 14 çalışmanın 13'ünde başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (55). İlaç kesildikten sonra nüks oldukça sıktır ve uzun süreli tedaviler en iyi sonucu vermektedir. İsveç Enürezis Çalışmasına 399 enüretik çocuk kaydedilmiş (SWEET), başlangıçta %61'i iyi yanıt vermiş, yanıt verenlerin de %61'i tedavi sonrası 1 yıl kadar kuru kalmıştır (56).

Oksibutinin PNE'de ilk tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir. Küçük mesane kapasiteli enüretik çocuklarda, gündüz inkontinansı veya aşırı aktivitesi bulunan hastalarda, genellikle kombine tedavilerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. İmipramin, kardiyotoksik yan etkileri, yüksek dozda ölüm riski ve psikofarmakolojik etkilerinden ötürü tercih edilme özelliği ni yitirmiştir (57).

### Kaynaklar

1. Leclair MD, Heloury Y. Non-neurogenic elimination disorders in children. *J Pediatr Urol* 2010; 6: 338-45.
2. Abidari JM, Shortliffe LMD. Urinary incontinence in girls. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 661-75.
3. Ellsworth PI, Merguerian PA, Copening ME. Sexual abuse: another causative factor in dysfunctional voiding. *J Urol* 1995; 153: 773-6.
4. Cooper CS, Abousally CT, Austin JC, Boyt MA, Hawtrey CE. Do public schools teach voiding dysfunction? Results of an elementary school teacher survey. *J Urol* 2003; 170: 956-8.
5. Hoebeke P, Van Laecke E, Raes A, Van Gool JD, Vande Walle J. Anomalies of the external urethral meatus in girls with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int* 1999; 83: 294-8.
6. Franco I. Overactive bladder in children. part 1: pathophysiology. *J Urol* 2007; 178: 761-8.
7. Yeung CK, Shioe JDY. Non-neuropatic dysfunction of the lower urinary tract in children. 2010; p. 3411-30.
8. Franco I. Over active bladder in children. part 2: management. *J Urol* 2007; 178: 769-74.
9. Marschall-Kehrel D, Feustel C, Perssonde Geeter C, Stehr M, Radmayr C, Sille'n U, et al. Treatment with propiverine in children suffering from non-neurogenic over active bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo- controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol* 2009; 182: 2022-6.
10. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 987-1006.
11. Nijman RJ. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology* 2004; 63 (Suppl 1): 45-50.
12. Jonville AP, Dutertre JP, Barbellion M, Autret E. Adverse effects of oxybutynin chloride (Ditropan) in pediatrics. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 27-9.
13. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 636-44.
14. Goessl C, Sauter T, Michael T, Bergé B, Staehler M, Miller K. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology* 2000; 55: 414-8.
15. Raes A, Hoebeke P, Segaeert I, Van Laecke E, Dehoorne J, Vande Walle J. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45: 240-4.
16. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 40: 317-27.
17. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003; 44: 165-74.
18. Dmochowski R, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007; 99: 247-62.
19. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 156-64.
20. Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E. Do repeat intradetrusor botulinum toxin type a injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2007; 52: 1729-35.
21. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, et al. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol* 2008; 15: 407-15.
22. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol* 2006; 50: 684-709.
23. DasGupta R, Murphy FL. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 19-23.
24. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant over active detrusor. *J Urol* 2006; 176: 328-31.
25. Radojicic ZI, Perovic SV, Milic NM. Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin? *J Urol* 2006; 176: 332-6.

- 108
26. Austin PF, Homsy YL, Masel JL, Cain MP, Casale AJ, Rink RC. Alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol* 1999; 162: 1064-7.
  27. Kramer SA, Rathbun SR, Elkins D, Karnes RJ, Husmann DA. Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonists (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. *J Urol* 2005; 173: 2121-4.
  28. Nelson JD, Cooper CS, Boyt MA, Hawtrey CE, Austin JC. Improved uroflow parameters and post-void residual following biofeedback therapy in pediatric patients with dysfunctional voiding does not correspond to outcome. *J Urol* 2004; 172: 1653-6.
  29. Yang SS, Wang CC, Chen YT. Effectiveness of alpha1-adrenergic blockers in boys with low urinary flow rate and urinary incontinence. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 551-5.
  30. Vanderbrink BA, Gitlin J, Toro S, Palmer LS. Effect of tamsulosin on systemic blood pressure and nonneurogenic dysfunctional voiding in children. *J Urol* 2009; 181: 817-22.
  31. Husmann DA. Use of sympathetic alpha antagonists in the management of pediatric urologic disorders. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 277-82.
  32. Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Akman S, Melikoglu M, et al. Can alpha-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. *J Urol* 2005; 174: 1612-5.
  33. Donohoe JM, Combs AJ, Glassberg KI. Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents II: results of treatment with alpha-adrenergic antagonists. *J Urol* 2005; 173: 212-6.
  34. Cain MP, Wu SD, Austin PF, Herndon CD, Rink RC. Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention. *J Urol* 2003; 170: 1514-5.
  35. Guys JM, Haddad M, Planche D, Torre M, Louis-Borrione C, Breaud J. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. *J Urol* 2004; 172: 1673-6.
  36. Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, Renson C, De Paepe H, Raes A, et al. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol* 2001; 166: 2416-9.
  37. Dwyer ME, Vandersteen DR, Hollatz P, Reinberg YE. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a 10-year single-center experience with 105 consecutive children. *Urology* 2014; 84: 911-8.
  38. Hagstroem S, Mahler B, Madsen B, Djurhuus JC, Rittig S. Transcutaneous electrical nerve stimulation for refractory daytime urinary urge incontinence. *J Urol* 2009; 182 (Suppl): 2072-8.
  39. Roth TJ, Vandersteen DR, Hollatz P, Inman BA, Reinberg YE. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single center experience with 20 children. *J Urol* 2008; 180: 306-11.
  40. McGee SM, Routh JC, Granberg CF, Roth TJ, Hollatz P, Vandersteen DR, et al. Sacral neuromodulation in children with dysfunctional elimination syndrome: description of incisionless first stage and second stage without fluoroscopy. *Urology* 2009; 73: 641-4.
  41. Humphreys MR, Vandersteen DR, Slezak JM, Hollatz P, Smith CA, Smith JE, et al. Preliminary results of sacral neuromodulation in 23 children. *J Urol* 2006; 176: 2227-31.
  42. Hoebeke P, Vande Walle J, Theunis M, De Paepe H, Oosterlinck W, Renson C. Outpatient pelvic-floor therapy in girls with daytime incontinence and dysfunctional voiding. *Urology* 1996; 48: 923-7.
  43. Richardson I, Palmer LS. Successful treatment for giggle incontinence with biofeedback. *J Urol* 2009; 182(Suppl): 2062-6.
  44. Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, Barrowman NJ, Guerra LA. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. *J Pediatr Urol* 2011; 7: 342-8.
  45. Wefer B, Seif C, vander Horst C, Jünemann KP, Braun PM. Botulinum toxin A injection for treatment refractory giggle incontinence. *Urologe A* 2007; 46: 773-5.
  46. Nixon GM, Glazner JA, Martin JM, Sawyer SM. Urinary incontinence in female adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002; 110: e22.
  47. Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: *Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Philadelphia:WB Saunders, 2004:1811.
  48. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, 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: 1863-5.
  49. Kaye JD, Palmer LS. Animated biofeedback yields more rapid results than nonanimated biofeedback in the treatment of dysfunctional voiding in girls. *J Urol* 2008; 180: 300-5.
  50. Newman WG, Woolf AS, Stuart HM. *Urofacial Syndrome*. Seattle (WA):Seattle, 2013. p.1993-2015.
  51. Glazener CM, Evans JH. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003637.
  52. Evans J. Evidence based management of nocturnal enuresis. *BMJ* 2001; 323: 1167-9.
  53. Butler RJ, Robinson JC. Alarm treatment for childhood nocturnal enuresis: an investigation of within-treatment variables. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 268-72.
  54. Butler RJ. Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 267-71.
  55. Moffatt ME, Harlos S, Kirshen AJ, Burd L. Desmopressin acetate and nocturnal enuresis: how much do we know? *Pediatrics* 1993; 92: 420-5.
  56. Hjalmas K, Hanson E, Hellström AL, Kruse S, Sillen U. Long-term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. *Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. Br J Urol* 1998; 82: 704-9.
  57. Tekgöl S, Dogan HS, Erdem E, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman JM. Guidelines on Paediatric Urology 2015; p: 1-110.