

Çocuklarda Aşırı Aktif Mesane Tedavisi

Gökhan ECER, Mehmet Giray SÖNMEZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim dalı, Konya, Türkiye

Özet

Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği' (ICCS) nin tanımına göre aşırı aktif mesane (AAM) ; ani işeme hissi (urgency), sık idrara çıkma (frequency) ve gece idrara çıkma (nokturi) gibi semptomlarla karakterize olan; tanısı idrar yolu enfeksiyonu ve semptomları oluşturabilecek diğer patolojilerin dışlanması ile konulan bir hastalıktır. Çocuklarda ise erişkinlerdeki kadar sık olmamakla birlikte pediatri pratiğinde de görülen, özellikle idrar kaçırmanın eşlik ettiği, çocuklar ve ailelerinde psikososyal olarak olumsuz etkilere neden olabilen bir hastalıktır. Tedavinin başarılı kabul edilmesi için hastanın objektif olarak semptomlarında azalma görülmesi gerekmektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da basamaklı tedavi yöntemi kullanılmalıdır. Öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri ve davranışçı terapi uygulanmalı, yanıt alınamayan hastalarda medikal tedaviler ve en son basamak olarak invaziv yöntemler tercih edilmelidir. Bu derlemede AAM Sendromu ile kılavuzlar eşliğinde tedavi protokollerini belirlemeye ve ilgili literatürdeki güncel bilgileri sizlere aktarmayı planladık.

Anahtar Kelimeler: aşırı aktif mesane, nokturi, pollaküri, inkontinans

GİRİŞ

Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği' (ICCS) nin tanımına göre aşırı aktif mesane; ani işeme hissi (urgency), sık idrara çıkma (frequency) ve gece idrara çıkma (nokturi) gibi semptomlarla karakterize olan; tanısı idrar yolu enfeksiyonu ve semptomları oluşturabilecek diğer patolojilerin dışlanması ile konulan bir hastalıktır (1). En sık görülen semptomu sık idrara çıkma (%85) olmakla birlikte bunu ani sıkışma (%54) ve idrar ka-

çırma (% 36) takip eder (2). Çocuklardaki prevalansı küçük yaşlarda %5-12 arasında iken yaş arttıkça 16-17 yaş arası adölesanlar da bu sıklık %0,5 'e kadar düşmektedir (3-4).

Hastalığa bağlı oluşan üriner semptomlar çocukta sosyal olarak çekingenlik ve psikolojik strese neden olabilir (5).

Bu derlemede AAM Sendromu ile kılavuzlar eşliğinde tedavi protokollerini belirlemeye ve ilgili literatürdeki güncel bilgileri sizlere aktarmayı planladık.

PATOFİZYOLOJİ

Mesane kontraksiyonları adrenerjik, kolinerjik ve non-adrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilir. Mesane boşaltımında esas sorumlu sistem parasempatik sistem, ana nörotransmitter asetilkolindir. $\alpha 1$ adrenoreseptörlerin ($\alpha 1A$ ve $\alpha 1D$) uyarılmasıyla mesanede kasılma meydana gelir (6). Bazı çalışmalarda detrüsör aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde α -adrenoreseptör yoğunluğunda artış olduğu tespit edilmiştir (6,7). β reseptörler ise insan mesanesinde gevşemeden sorumlu reseptörlerdir. Detrüsör kasında 3 tip β adrenoreseptör vardır. ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$). Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme $\beta 3$ adrenoreseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir (6, 8). Mesanedeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında β adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederler ve cAMP artar. cAMP protein kinaz A'yı aktive eder ve detrüsör kasında gevşeme ortaya çıkar (6, 9). Muskarinik reseptörler mesane kasılmasından sorumludur. 5 tip muskarinik reseptör bulunur.(M1, M2, M3, M4, M5) En sık M2 reseptörler görülmekle birlikte M3 reseptörler işlevsel olarak daha baskındır. Muskarinik reseptör yoğunluğu mesane kubbesinde en fazla, mesane boynunda en azdır (6, 9, 10). M2 ve M4 reseptörler Gi protein yoluyla adenilat siklazı inhibe ederler. M1, M3 ve M5 reseptörler ise Gq proteinleri ile fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol fosfat döngüsünü indükler ve hücre içi kalsiyum dengesini sağlar. M3 reseptörlerinin uyarılmasıyla hücre içi kalsiyum seviyesi artar ve detrüsör kasında kasılmaya neden olur. M2 reseptörlerinin uyarılmasıyla da detrüsör kasılması oluşur. Ancak, bu kasılma β -adrenoreseptörlerinin uyarılması sonucu cAMP aracılı oluşan gevşemenin inhibisyonu yolu ile olmaktadır (6, 11, 12).

DEĞERLENDİRME

AAM'li çocukların semptomlarını değerlendirirken kapsamlı bir tıbbi öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Öykü ve fizik muayenede AAM'nin patognomonik semptomlarını tanımlamak ve anatomik kanıtları tespit etmek önemli yer tutmaktadır. Anamnez alınırken öncelikle tuvalet eğitimi ve idrar kaçırmının eşlik edip etmediği önemlidir. İdrar kaçırmaya olan hastalarda nokturnal enurezis de sorgulanmalıdır. İdrar kaçırmaya sıklığı ve eşlik eden diğer şikayetler hastaya ve ebeveynlere sorularak öğrenilmelidir. İdrar kaçırmaya öncesi bacağı çarpraz yapma ve eğilme gibi manevraların varlığı değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede karın palpasyonu ile çocuktaki kronik konstipasyon gibi bir durum tespit edilebilir. Bunun için direk grafiden de yararlanılabilir. Ayrıca sakral disrafizm gibi bir durumun varlığını saptamak için mutlaka dikkatli inspeksiyon yapılmalıdır (1-4).

Özgeçmiş sorgulamasında geçirilmiş cerrahiler ve daha önce kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Ayrıca daha önce tanısı konulmuş özellikle nörolojik hastalıklar varsa kaydedilmelidir. Soygeçmiş sorgulamasında; kardeşler ve ebeveynler gibi yakın aile üyelerinde nöropsikiyatrik sorunların tanımlanması bir diğer önemli faktördür. Bunu yaparak hekim, geleneksel tedavilere yanıt vermeme riski olan hastaları hemen belirleyebilir ve bu sorunlara yönelik müdahaleler hastaların işeme disfonksiyonunu düzeltebilir. İdrar tahlili ve/veya idrar kültürü yapılarak idrar yolu enfeksiyonunu dışlanması kritik öneme sahiptir.

Rezidü idrar ölçümü mesane disfonksiyonu açısından uyarıcı olabilir. Nörojen mesaneden şüphelenilen durumlarda ise daha invaziv bir tetkik olan ürodinamiden yararlanılabilir. 2000 yılından bu yana, mesane disfonksiyonu olan çocukların klinik durumunu göstermek için düzenlenmiş onaylanmış anketler geliştirilmiştir. Bu anketler, literatürde bildirilen verilerin standartlaştırılmasında yardımcı olmakla birlikte klinisyenin sonuçları kantitatif olarak ölçmesine yardımcı olur. Birçok hastada birden fazla AÜSS bir arada bulunur ve hastalar tedaviden kısmi fayda görebilir. Bu nedenle anketler tedavinin genel etkinliğinin değerlendirilmesini de sağlar (5-10).

TEDAVİ

A-DAVRANIŞSAL VE KONSERVATİF TEDAVİLER

Tedaviye başlamadan önce çocuk ve ailesi, tedavi beklentileri ve farklı tedavi yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir. Zamanlı işeme ve konstipasyonun önlenmesi çocukta AAM'nin davranışçı tedavisi için en önemli iki bileşendir (13, 14, 15). Ebeveyn ve okul işbirliği bu rutininin oluşturulması için kritik öneme sahiptir ve ödülleri ile pozitif pekiştiriciler bunun güçlendirilmesi için faydalı olabilir. Miksiyon esnasında çocuk, bacakları birbirinden ayrılmış şekilde durmalı ve gerekliyse, çocuğun zemine değmesi için bir tabure kullanılmalıdır (16). Literatürde davranış terapisinin, hastalardaki frequency ve urgency semptomlarında %50 ile %81 oranında düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (17, 18, 19). Sıvı alımı gün içinde düzenli olmalı gün sonuna doğru

miktarı azaltılmalıdır. Kafein, çikolata veya turunçgiller gibi aciliyet ve sıklık belirtilerini tetikleyebilecek gıdalardan ve gazlı içeceklerden uzak durulmalıdır (16).

Kabız çocuklarda şişmiş rektumun mesane duvarına bastığı ve detrusor instabilitesine neden olabilecek bir mesane çıkış tıkanıklığına neden olduğu öne sürülmektedir (20, 21, 22). Üriner sistem enfeksiyonları, kabız kızlarda erkeklerde olduğundan daha sıktır. (%33 vs %3) Kabız çocuklarda en sık etken E.Coli'dir (22). Konstipasyonun tedavisi için bol sıvı alımı ve lifli gıdalardan zengin beslenmek tedavinin temelini oluşturur. Laksatif ve lavman kullanımı gerekli hastalarda kullanılabilir.

Biofeedback, farkında olunmayan ve kişiye ait normal veya anormal fizyolojik olaylar hakkında, görsel ve işitsel sinyaller üreterek bilgi veren, kişinin vücut fonksiyonlarının farkında olmasını ve istemli olarak değiştirebilmesini sağlayan bir tedavi yöntemidir. Biofeedback 1970'li yıllarda hipertansiyon, migren ve fekal inkontinansın tedavisinde kullanılmaya başlanmışken, ürolojide ise ilk kez stabil olmayan mesanede kullanılmıştır. Günümüzde ise AAM, işeme disfonksiyon bozukluklarında ve detrüsr-sfinkter koordinasyon bozukluklarında kullanılmaktadır (23). Çocuklarda animasyonlu biofeedback terapilerinin animasyonsuz olanlarla kıyaslandığında benzer başarı oranları gösterilmiş olsa da animasyonlu biofeedback terapisi uygulanan çocuklarda %50 daha az zamanda tedaviden yanıt alınmıştır (24).

B- FARMAKOTERAPİ

Antikolinergik tedaviler;

Standart üroterapi yöntemleri çocuklarda kontinansı sağlamakta her zaman başarılı olamamaktadır. Bu hastalarda üroterapi yanında antikolinergik tedavi verilmesi gerekmektedir. Antikolinergik ajanlar mesanedeki M2 / M3 reseptörlerini bloke eder, böylece mesane kasılmasını baskılar. Diğer organlardaki aynı muskarinik reseptörlerin blokajı, ağız kuruluğu, kızarma, taşikardi, konsantrasyon sorunları, kabızlık ve bulanık görme gibi yan etkilere neden olabilmektedir (25).

Oksibutinin

Oksibutinin, FDA tarafından onaylanmış çocuklarda aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılabilen tek antikolinergik ilaçtır. Önerilen günlük doz 0.3-0.6 mg/kg/gün'dür (toplamda maksimum 15 mg / gün). Oksibu-

tinin, yan etkileri azaltmak için yavaşça artan dozlarda titre edilmelidir. Uzamış salınımlı oksibutininde (ER Oksibutinin), kalın bağırsakta emilim ile sonuçlanan, böylece karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını atlayarak daha uygun bir tolerabilite sağlayan yeni bir salınım sistemi kullanılmaktadır. Oksibutinin transdermal formu ise ilk geçiş etkisini azaltarak oksibutininin diğer formlarındaki yan etkilerin azaltılmasını sağlamaktadır (26).

Propiverin

Bazı ülkelerde propiverin çocuklarda kullanım için onaylanmıştır. Önerilen günlük doz, günde ikiye bölünmüş dozda 0.4-0.8 mg / kg / gün'dür. Propiverinin çocuklarda oksibutinin'den daha etkili ve daha iyi tolere edildiği ileri sürülmektedir (27). Ayrıca literatürde, trospiyum ve propiverinin kabul edilebilir yan etki oranlarıyla çocuklarda aşırı aktif mesane tedavisinde güvenle kullanılabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (27, 28).

Tolterodin

Yetişkinlerde detrüsr aşırı aktivitesinin tedavisi için daha yeni antimuskarinikler olsa da henüz çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. Bu nedenle, çocuklarda kullanımları endikasyon dışı ilaç olarak kabul edilmektedir. Bu ilaçlardan en sık üzerinde durulana tolterodindir. Tolterodin mukaririk reseptör antagonistidir. 2013'de yapılan bir derlemeye göre tolterodin, oksibutinin ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik oranlarına rağmen daha düşük yan etki oranlarına sahiptir (29). Erken salınımlı(IR) tolterodinin 1 ve 2 mg'lık formları olmakla birlikte, uzamış salınımlı tolterodinin(ER) 2 ve 4 mg'lık formları mevcuttur. Her iki form için yapılan çalışmalarda sıkışma sıklığı ve inkontinansa azalma bildirilmiştir.(ER tolterodin %71, IR tolterodin %60, plasebo %33 azalma) (30). Tolterodin, sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) ile aktif metaboliti olan, 5-hidroksimetil tolterodin'e (5-HMT) metabolize edilir. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir, bu nedenle bu metabolitin plazma konsantrasyonu, hastanın CYP2D6 genotipine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir, bu da tüm hastaların aynı oranda fayda görememesine neden olabilir (31).

Fesoterodin

Fesoterodin (Toviaz®) en yeni ER antimuskarinik ajan- dır ve 4 mg veya 8 mg'lık formları mevcuttur ve günlük

tek doz kullanılmaktadır. Etkinliği, tolterodin ile aynı aktif metabolite (5-hidroksi-metilolterodin [5-HMT]) dönüşmesine dayanır. Ancak daha az farmakokinetik değişkenliğe sahiptir (32). Çocuklarda fesoterodinin güvenliği ve tolere edilebilirliği kanıtlanmıştır; ancak etkinlik çalışmaları halen devam etmektedir. 2012 yılında yapılan bir çalışmada Malhotra ve arkadaşları, 25 kg'ın üzerindeki çocuklara günlük fesoterodin verilmesinin, yetişkinlerde görülenlere benzer 5-HMT plazma konsantrasyonları ürettiğini ve ilacın çocuklarda güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir (33).

Solifenasin

Solifenasin (Vesicare®) bir başka uzun etkili antimuskarinik moleküldür ve 5 mg veya 10 mg tablet formları mevcuttur. 23 ay boyunca solinefasin ile tedavi edilen 138 çocuğun incelendiği retrospektif bir çalışmada, hastaların %85'inde tedaviye yanıt alınmış, % 6,5'inde yan etkiler ortaya çıkmıştır (34). AAM'li çocukların tedavisinde solifenasin ve üroterapi ile plasebo ve üroterapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, solifenasin grubunda ortalama işeme hacminde anlamlı bir artış, idrar sıklığında ise önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir (35). Solifenasin çocuklarda etkin ve tolere edilebilir bir ilaçtır.

Trospiyum

Trospium, muskarinik reseptörlere bağlanan, hidrofilik yapıda olan ve kan-beyin bariyerini geçmeyen bir kuarterner amindir. Bu nedenle diğer ajanlarla görülen bilişsel yan etkiler daha az görülmektedir (36). Trospium pediatrik popülasyonda geniş çapta incelenmemiştir ve 2003 yılında 58 hastanın dahil edildiği çok merkezli, randomize kontrollü tek-kör çalışmada, hastaların % 82'sinin tedaviden fayda görmesine rağmen yeterli çalışma bulunmamaktadır.(28) 2015'te sunulan bir yayında daha önce başka antikolinergik tedavi alırken Santral Sinir Sistemi (SSS) yan etkileri nedeniyle trospiyuma geçilen hastalardan yalnızca 1 tanesinde SSS yan etkisi görülmüştür (37).

Beta agonistler;

Mirabegron son 5-6 yıldır piyasada olan Beta (β) 3 reseptör agonisti ilaçtır. β 3 reseptörler kardiyovasküler sistemde bulunmakla birlikte, santral sinir sisteminde bulunmamaktadır. Dolayısıyla antikolinergiklerde görülen santral sinir sistemi yan etkileri bu ilaçlarda

beklenmemektedir. Mirabegron'un solifenasin 10 mg hariç, inkontinans ataklarını azaltmada antimuskarinikler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (38). Yetişkinlerde etkinliği ve tolere edilebilirliği, beş büyük ölçekli, faz 3, randomize, kontrollü çalışma ile kabul edilmiştir (39). Mirabegronun pediatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. 2016'da yapılan 58 çocuk aşırı aktif mesane hastasının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, antimuskariniklerle tedavisi başarısız olan 58 çocuk mirabegron ile yaklaşık 11,5 ay tedavi edildikten sonra mesane kapasitesi ve kontinansa istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterilmiştir. 8 hastada hafif-orta derecede yan etki görülmüştür (40). 2020'de sonuçları yayınlanan İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise 70 tane mirabegron tedavisi alan çocuk 6 ay boyunca izlenmiştir. Monoterapi alan 30 hastada; nokturnal inkontinansa %35, gün boyu inkontinansa %58, sık idrara çıkma şikayetinde %60, urgency'de %38 düzelme izlenmiştir. 2 hastada ağız kuruluğu, 4 hastada başağrısı, 1 hastada baş dönmesi, 3 hastada bulantı-kusma, 1 hastada artmış nöbet ve 1 hastada da döküntü gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır (41). İlginç bir şekilde, mirabegronun, solifenasin gibi bir antikolinergik ile kombinasyon halinde kullanılması tek başına kullanılmasından daha siktir. Kombinasyon terapisi, çocuklarda refrakter AAM'de, artan yan etkiler olmadan % 34-52 arasında başarı oranları ile kullanılmıştır (42, 43). Mirabegron şu anda çocuklarda endikasyon dışı ilaç olarak kullanılabilmeyle birlikte yan etkiler nedeniyle antikolinergiklerle tedavi edilemeyen aşırı aktif mesaneli çocuklarda bir seçenek olabilir.

Alfa Blokerler;

Alfa-blokerler (α 1-adrenoseptör antagonistleri) non-nörojenik işeme disfonksiyonlarında artmış olan mesane boynu direncini azaltarak çocuklarda işeme disfonksiyonunu tedavi etmek için kullanılabilir. Mesane boynu disfonksiyonu ve idrar retansiyonu olan çocukların ve yetişkinlerin yönetiminde rol almasının yanı sıra, bu ajanlar bazı çocuklarda urge inkontinans semptomlarını iyileştirmede de yararlıdır (44).

Terazosin, non selektif bir alfa blokör olması ve kan beyin bariyerini geçme potansiyeli nedeniyle çocuklarda urgency ve idrar sıklığında artma görüldüğü durumlarda kullanılabilir. Ayrıca tamusolin veya alfuzosin gibi seçici alfa1 reseptör blokörleri, detrü-sör instabilitesine bağlı mesane boynu disfonksiyono-

nunun yönetimi için daha uygundur. Seçici olmayan α -blokerler, postüral hipotansiyona neden olabilir, bu nedenle bu ajanlar dikkatle kullanılmalıdır ve dozun kademeli titrasyonu gerekebilmektedir. Disfonksiyonel işeme nedeniyle tamsulosin tedavisi verilen çocukların değerlendirildiği bir çalışmada çocukların alfa blokör tedaviyi iyi tolere ettikleri gözlemlenmiştir (45). 2015'de yayınlanan mesanenin otonom inervasyonunun haritalandırıldığı bir çalışmada ise, alfa reseptörlerin mesane boynu ve eksternal sfinktere doğru daha yoğun bulunduğunu, bu yüzden mesane boynunun distalindeki işeme disfonksiyonlarında alfa blokörlerin daha etkili olabileceği vurgulanmıştır (46).

Antidepresanlar;

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar), glutamata bağlı olan işeme ve depolama reflekslerini düzenleyerek Onuf nukleusunda işlev gördüğü gösterilmiştir. Glutamat varlığında, SSRI'lar mesane depolaması için gelen sinyallerin etkilerini artırır ve dış üretral sfinkterin kasılmasını sağlar. SSRI'ların depolama fazındaki bu etkisi, bazı hastaların mesane aşırı aktivitesinin SSRI'larla nasıl iyileştiğini açıklayabilir. SSRI veya SNRI'lerle tedavinin, subklinik nöropsikiyatrik sorunları ve mesane boynu problemleri olan hastalarda etkili olduğu düşünülmektedir (47).

TSA: Trisiklik Antidepresanlar

İmipramin, muskarinik reseptörler ve α adrenoseptörler üzerinde etkileri olan, muhtemelen işeme refleksleri üzerinde merkezi etkilere sahip bir trisiklik antidepresandır (48). Enürezis nokturnası olan hastaların tedavisinde de kullanılmakla birlikte, aşırı doz ve diğer ilaçların kullanıma girmesi gibi nedenlerle enürezis nokturnada ilk tedavi olarak artık kullanılmamaktadır. Young ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce antimuskarinik tedavi verilen ve tedaviye dirençli olduğu saptanan bazı çocuklarda imipraminin, inkontinansın kontrol altına alınmasında etkili bir ajan olduğu bulunmuştur (49). İmipraminin ayrıca gıgile(kıkırdama) inkontinansı olan hastaları tedavi etmede yararlı olduğu bulunmuştur. Literatür incelendiğinde, imipraminin neden olduğu ölümlerin genellikle aşırı dozdan kaynaklandığı tespit edilmiştir (50). Amitriptilin, yetişkinlerde interstisyel sistit ve AAM tedavisi için daha sık kullanılmıştır, ancak çocuklarda kullanımı yan etkileri nedeniyle sınırlıdır.

C-İNVAZİV TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Botulinum toksini nöromusküler kavşaktaki presinaptik veziküllerden asetilkolin salınımını inhibe ederek hem istemsiz kontraksiyonları; hem de işeme sırasında detrusör basınçlarını azaltır. 2019 yılında yapılan 257 tane ilaca dirençli AAM tanılı çocuğun dahil edildiği retrospektif çalışmada 100 ü Botulinum toksin A'nın(BTA) mesaneye enjeksiyonu ile yapılan sonuçlar yayınlandı.11 aylık takiplerde hem inkontinans hem enürezis olan grupta hastaların %53.1'i parsiyel yanıt verirken, %23.1'i tam yanıt verdi. 1 hastada üriner retansiyon tespit edilirken, 3 hastada postop vezikoüreteral reflü saptandı (51). Peeraully R. ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada 52 AAM tanılı çocuk hasta dahil edildi. İlk enjeksiyondan sonra 40(%77) hastada semptomlarda iyileşme olurken, 17(%43) hastada tamamen kuruluk sağlandı. Yine ilk enjeksiyondan sonra semptomlardaki iyilik hali yaklaşık 7 ay devam etti (52). Yetişkinlerde OAB tedavisi için botulinum toksin A enjeksiyonları onaylanmış olsa da, şu anda çocuklarda sadece endikasyon dışı ve ikinci basamak bir seçenek olarak sunulmaktadır. Periferik motor nöropati hastalıkları, nöromusküler bozukluklar, tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu, düzeltilmemiş koagülopati gibi durumlarda kontrendikedir. 3 yaşından büyük çocuklara uygulanması önerilmekle birlikte kilograma 5-10 Ü olmak üzere toplamda 100 Ü enjeksiyonu önerilmektedir. Gerekirse doz 200-300 Ü'ye kadar çıkılabilir (53). Tekrarlayan BTA enjeksiyonları detrusora tekrarlayan travma ve skarlaşmaya, ardından mesane kompliyansının azalmasına neden olabilir (54). Ağrı, İYE, hematüri ve otonom disrefleksi gibi yan etkiler hastaların % 20'sinde görülür ve çoğunlukla prosedüre bağlıdır (55). Hastaların %2-9'unda üriner retansiyon görülmektedir (56). Hastalara ve ailelere işlem öncesi temiz aralıklı katater gereksinimi olabileceği mutlaka anlatılmalıdır.

Nöromodulasyon tedavisi, mesane fonksiyonunu kontrol eden spesifik sinirleri hedeflemek için elektrik stimülasyonunu içerir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir, ancak nöromodülasyonun mesane üzerinde doğrudan bir etkisi olabileceği veya beyindeki işeme merkezleri üzerinde merkezi bir etkisi olabileceği varsayılmaktadır (57, 58).

FDA henüz çocuklarda nöromodulasyonu onaylamamış olsa da, çocuk popülasyonunda kullanımı artmaktadır. Bu tedavi daha yaygın olarak kabul edildikçe ve onu destekleyen literatür güçlendikçe, başarı için sonuçlar daha kolay değerlendirilebilecektir.

Bu tekniklerin çoğu invaziv olduğu için çocuklarda daha az uygulanabilir. Posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS), sakral sinir pleksusu nöromodülasyonuna (SNM) göre pelvik taban kasları üzerine daha az invaziv şekilde nöromodülasyon sağlar.

Hoebeker ve ark, tedaviye dirençli AAM olan 31 çocukta PTNS'nin işeme sıklığı, üroflowmetri ve mesane kapasitesi üzerine olumlu bir etki bildirmişlerdir. Urgency ve inkontinanstaki iyileşme istatistiksel olarak anlamsızdı. Hastaların %84'ünde işeme sıklığı düzeldi. Ortalama mesane kapasitesi 185ml'den 279 mL'ye yükseldi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (59).

Sillén ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir çalışmada sadece üroterapi ile üroterapi ve TENS kombinasyonu karşılaştırılmış ve arada istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (60).

Mason ve arkadaşlarının yakın tarihli bir çalışmasında SNM(Sakral nöromodülasyon) uygulanan hastalarda hem yaşam kalitesi hem de semptom skorlarında anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Bu çalışmada düşük beden kitle indeksi, komplikasyonların oluşması için prediktör olarak gösterilmiştir (61). InterStim gibi implante edilebilir bir cihazla sakral nöromodülasyon, refrakter AAM olan yetişkinlerde yaygın olarak yapılmakla birlikte, pediatrik çalışmalar kısıtlıdır. 2015 yılında Schober ve arkadaşları, AAM'li 23 çocuktan oluşan bir grupta işeme disfonksiyon skorları ve ürodinamik parametrelerde anlamlı düzelme sağladılar (62).

SONUÇ

AAM, çocuklarda hem hastanın kendisini hem de ailesini psikososyal olarak etkileyen önemli bir hastalıktır. Çocuklardaki AAM, hastayı iyi değerlendirilerek konulması gereken bir tanıdır. Alt üriner sistem semptomları olan çocuklar değerlendirildikten sonra kabızlık gibi düzeltilen faktörler tanımlanmalı ve derhal giderilmelidir. AAM'li bir çocuğun tedavisinde ilk yapılması gereken konservatif önlemlerin alınmasıdır. Günümüzde FDA tarafından onaylanmış tek antikolinergik tedavi oksibutinine olmakla birlikte birçok alternatif farmakolojik ajan ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Şimdilik bu ilaçlar endikasyon dışı ilaç olarak kullanılabilir. Benzer şekilde, ciddi veya refrakter vakalarda mesaneye botulinum toksin enjeksiyonları ve nöromodülasyon önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, Ridder D, Freeman RM. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Soci-

- ety (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *NeuroUrol Urodyn* 2010; 29: 4-20.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760-766.
3. Kalo BB, Bella H. Enuresis: prevalence and associated factors among primary school children in Saudi Arabia. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1217-1222.
4. Butler RJ, Golding J, Northstone K. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU Int* 2005; 96: 404-410.
5. Liu X, Sun Z, Uchiyama M, Li Y, Okawa M. Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis, and behavioral problems in Chinese children aged 6 through 16 years. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2000; 39: 1557-1564.
6. Canda AE, Cross CR, Chapple CR. Pharmacology of the Lower Urinary Tract and Management of Overactive Bladder. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006; 7:146-57.
7. Restorick JM, Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. *Br J Urol* 1989; 63:32-5.
8. Morita T, Lizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of b3- adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res* 2000; 36:21-32.
9. Demirci DA, Canda AE. The Pathophysiology of the Overactive Bladder. *Turk Urol Sem* 2010; 1: 23-6.
10. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581-631.
11. Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 279-90.
12. Eglén RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996; 15: 531-65.
13. Nelson JD, Cooper CS, Boyt MA. 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: 1653-1656.
14. Nijman RJ. Classification and treatment of functional incontinence in children. *BJU Int* 2000; 85: 37-42.
15. Allen HA, Austin JC, Boyt MA. Initial trial of timed voiding is warranted for all children with daytime incontinence. *Urology* 2007; 69: 962-5.
16. Ramsay S, Bolduc S. Overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J* 2017; 11: S74-9.
17. Wiener JS, Scales MT, Hampton J. Long-term efficacy of simple behavioural therapy for daytime wetting in children. *J Urol* 2000; 164: 786-90.
18. Combs AJ, Glassberg AD, Gerdes D. Biofeedback therapy for children with dysfunctional voiding. *Urology* 1998; 52: 312
19. Kjolseth D, Knudsen LM, Madsen B. Urodynamic biofeedback training for children with bladder-sphincter dyscoordination during voiding. *Neurol Urodynam* 1993; 12: 211.
20. O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, Schick E. Constipation: a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child* 1986; 140: 260-261.
21. Fernandes E, Vernier R, Gonzalez R. The unstable bladder in children. *J Pediatr* 1991; 118: 831-837.
22. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100: 228-32.
23. Tugtepe H. Nöropatik olmayan mesane disfonksiyonları ve tedavi yaklaşımları. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016; 583: 592.

24. 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: 300-305.
25. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 987-1006.
26. Chang SJ, Van Laecke E, Bauer SB. Treatment of daytime urinary incontinence: A standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 43-50.
27. McKeage K. Propiverine: A review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 71-91.
28. Lopez P, Miguelez C, Caffarati J. Trosipium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol* 2003; 170: 1978-81.
29. Medhi B, Mittal N, Bansal D, Prakash A, Sarangi SC, Nirthi B. Comparison of tolterodine with standard treatment in pediatric patients with non-neurogenic dysfunctional voiding/ over active bladder: A systematic review. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013; 57: 343-53.
30. Van Kerrebroek P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A, Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: Superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414-421.
31. Olsson B, Szamosi J. Multiple dose pharmacokinetics of a new once daily extended release tolterodine formulation versus immediate release tolterodine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 227-235.
32. Malhotra B, Darsey E, Crownover P. Comparison of pharmacokinetic variability of fesoterodine vs. tolterodine extended release in cytochrome P450 2D6 extensive and poor metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 226-34.
33. Malhotra B, El-Tahtawy A, Wang EQ. Dose-escalating study of the pharmacokinetics and tolerability of fesoterodine in children with overactive bladder. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 336-42.
34. Hoebeke P, De Pooter J, De Caestecker K. Solifenacin for therapy resistant overactive bladder. *J Urol* 2009; 182: 2040-4.
35. Newgreen D, Bosman B, Sawyer W. Solifenacin in children and adolescents with overactive bladder: Results of a phase 3 randomized clinical trial. *Eur Urol* 2017; 71: 483-490.
36. Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2012; 29: 259-273.
37. Amend B, Hennenlotter J, Schafer T. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; 53: 1021.
38. Maman K, Aballea S, Nazir J. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: A systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol* 2014; 65: 755-765.
39. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313-20.
40. Blais A, Nadeau G, Moore K. Prospective pilot study of mirabegron in pediatric patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2016; 70: 9-13.
41. Fryer S, Nicoara C, Dobson E, Griffiths M, McAndrew HF, Kenny SE. Effectiveness and tolerability of mirabegron in children with overactive bladder: A retrospective pilot study. *J Pediatr Surg* 2020; 55: 316-318.
42. Veenboor PW, Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: A systematic review. *J Urol* 2014; 191: 1003-1008.
43. Mangera A, Chapple CR, Kopp Z. The placebo effect in overactive bladder syndrome. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 495- 503.
44. Franco I, Caglisotro S, Collett T, Reda E. In American Academy of Pediatrics Meeting (San Francisco, 2007).
45. 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: 817-822.
46. Spradling K. Redefining the autonomic nerve distribution of the bladder using 3D dimensional image reconstruction. *J. Urol* 2015; 194: 1661-1667.
47. Franco I. Can a simple question predict prolonged lag times in children? *J. Pediatr. Urol* 2016; 157: e1-e8.
48. Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol. Res* 2001; 29: 118-125.
49. Young R, Kwon E, Collett T, Reda E, Franco I. In American Academy of Pediatrics (Boston, 2008).
50. Goel KM, Shanks RA. Amitriptyline and imipramine poisoning in children. *Br.Med.J*1974; 1: 261-263.
51. Ringoir A, Dhondt B, De Bleser E, Van Laecke E, Everaert K, Groen LA. Intradetrusor onabotulinum-a toxin injections in children with therapy-resistant idiopathic detrusor overactivity. A retrospective study. *J Pediatr Urol* 2019 pii: S1477-5131(19)30437-1.
52. Peeraully R, Lam C, Mediratta N, Patel R, Williams A, Shenoy M, Fraser N. Intradetrusor injection of botulinum toxin A in children: a 10-year single centre experience. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 1321-1327.
53. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: A European consensus report. *Eur Urol* 2009; 55: 100-19.
54. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, Kramer G. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 784-791.
55. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E. 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.
56. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 2006; 176: 328-30.
57. Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation works. *Urol Clin North Am* 2005; 32: 11-8.
58. VanderPal F, Heesakkers JP, Bemelmans BL. Current opinion on the working mechanisms of neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 261-7.
59. Hoebeke P, Renson C, Petillon L. Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant non-neuropathic bladder sphincter dysfunction: A pilot study. *J Urol* 2002; 168: 2605-7.
60. Sillen U, Arwidsson C, Doroszkiewicz M. Effects of transcutaneous neuromodulation (TENS) on overactive bladder symptoms in children: A randomized, controlled trial. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 1100-5.
61. Mason MD, Stephany HA, Casella DP, Clayton DB, Tanaka ST, Thomas JC, et al. Prospective Evaluation of Sacral Neuromodulation in Children: Outcomes and Urodynamic Predictors of Success. *The Journal of urology* 2016; 195: 1239-44.
62. Schober MS, Sulkowski JP, Lu PL, Minnerci PC, Deans KJ, Teich S, et al. Sacral nerve stimulation for pediatric lower urinary tract dysfunction: Development of a standardized pathway with objective urodynamic outcomes. *J Urol* 2015; 194: 1721-7.