

## Pediatric Nörojen Mesane Yönetimi

Tunç OZAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

### Özet

Son yıllarda tıbbi tanı metotlarının gelişmesi ile pediatrik üroloji kliniklerinde nörojen mesanesi olan çocuk hastaların sayısının arttığı gözlenmektedir. Pediatric hasta grubunda görülen nörojen mesane patolojisi sıklıkla int-rauterin dönemde oluşan nöral tüp defektlerinin sonucu olarak ortaya çıkmakta ve serebral palsi, spinal disrafi, spinal kord yaralanması gibi santral sinir sistemi lezyonları veya tümör ve anorektal malformasyonlar gibi pelvik patolojilere sekonder gelişmektedir. Bu gruptaki hastalara zamanında tanı konulması ve uygun tedavinin uygulanması, nörojen mesanenin neden olabileceği olumsuz sonuçları engellemektedir. Tedavideki ana amaç alt ve üst üriner traktın korunması ile çocukluk ve ergenliğe geçiş döneminde yaşam kalitesinin mümkün olan en yüksek seviyeye getirilmesi ve organ hasarını engelleyerek yaşam süresinin uzatılmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal Disrafizm, Nörojen Mesane, Pediatric Üroloji

Nörojen mesane (NM) santral veya periferik sinir sistemine etki edebilen çeşitli patolojiler sonucu gelişen bir alt üriner sistem disfonksiyonu durumudur. Bu durum pediatrik hasta grubunda öncelikle altını ıslatma bulgusuyla kliniğe yansıyan, nörojenik ve nörojenik olmayan etiyolojik nedenlere ikincil, mesanenin dolun ve miksiyon fazlarını ilgilendirebilen normal dışı detrüsör-sfinkter işleyişini tanımlamaktadır (1). NM idrarın sağlıklı ve güvenli bir şekilde depolanmasını ve mesanenin verimli bir şekilde boşaltılmasını olumsuz olarak etkileyebilmektedir. NM' li olgularda erken yönetim ilkesi, mesanenin depolama fonksiyonunun uygun hale getirilmesi ile alt veya üst üriner sisteme yönelik hasarın engellenmesi temeline dayanmaktadır.

Sfinkterik kontrol sağlama yaşında olan çocuklarda bu temel prensiplere ek olarak üriner kontinansın sağlanarak yaşam kalitesinin artırılması ve erişkinliğe geçiş döneminde mesane kontrol özgürlüğünün kazandırılması da bulunmaktadır. Normal çalışan bir üriner sistem, alçak basınçlı bir dolun ve bununla koordine ve istemli çalışan mesane boşaltım mekanizmalarından oluşmaktadır. Mesanenin nöral kontrolünün kompleks yapısı nedeniyle sempatik, parasempatik ve somatik sistemi etkileyebilecek periferik veya santral sinir sistemi lezyonlarının alt üriner sistem üzerine bir çok etkileri görülebilmektedir. Çocuklarda görülen NM, sıklıkla serebral palsi, spinal disrafi, spinal kord yaralanması gibi santral sinir sistemi lezyonları veya tümör ve ano-

rektal malformasyonlar gibi pelvik patolojilere sekonder gelişmektedir (2).

## Mesane İnnervasyonu, Fizyolojisi ve Pediatrik Yaş Grubunda Fonksiyonel Gelişimi

### Otonom-Somatik İnnervasyon

Parasempatik innervasyon sakral spinal kord mediolateral gri cevherden (detrüsör nükleus) köken alır, pelvik sinirler aracılığıyla mesane, trigon, mesane boynu ve üretraya ulaşır.

Sempatik innervasyon alt torakolomber korddaki (T11-L2) intermediolateral gri cevherden köken alır, hipogastrik sinirlerle trigon, mesane boynu, proksimal üretra ve tüm mesaneye ulaşır.

Somatik innervasyon S2-S4 ön boynuz hücrelerinden pudental sinirlerle eksternal üretral sfinkter ve ürogenital diyaframa uzanır.

### Duyusal İnnervasyon

Mesane duvarı gerilimi pelvik sinirle, mesane mukozası nosisepsiyonu pelvik ve hipogastrik sinirlerle, üretral mukozaya duyusu (ağrı, soğuk-sıcak, idrarın geçişi) pudental sinir üzerinden taşınır.

### Supraspinal

Frontal korteks istemli kontrolün sağlanmasında rol oynar. Ponstaki işleme merkezi koordinasyon merkezi olarak görev yapar. Ponstaki işleme merkezine ulaşan uyarılar aracılığıyla veya direkt sakral segmentle ilişkili bağlantılar medial frontal lob, korpus kallosum, limbik sistem, hipotalamus, bazal ganglionlar ve serebellumdur (3).

### Mesane Fizyolojisi

#### Depolama

Gerilim reseptörlerinden kalkan uyarılar pelvik sinirler, posterolateral funikulus üzerinden ponsdaki miksiyon merkezine ve duyuya ilgili kortikal bölgelere ulaşır. Korteks (frontal, singulat girus) pontin miksiyon merkezini inhibe eder, ventral retikülo spinal traktus aracılığıyla torakolomber korddan hipogastrik sinirlerle sempatik iletiyi gerçekleştirir. Noradrenalin deşarjlarıyla alfa-adrenerjik reseptörler içeren trigon, mesane boynu kontraksiyonu sırasında beta adrenerjik reseptörler içeren fundus gevşeyerek düşük basınçta retan-

siyon sağlar. İstirahatte belli bir tonusu olan ve primer kontinansı sağlayan eksternal sfinkterin pudental sinir üzerinden istemli olarak tonusu artar.

#### Boşaltma

İdrar hissi geldikten sonra kortikal merkezler uygun miksiyon ortamı sağlandığında fasilatör uyarılarla pontin miksiyon merkezine uyarı gönderir. Torakolomber kordda inhibisyon gelişir ve internal sfinkter gevşer.

Sakral miksiyon merkezlerinden parasempatik uyarılarla yeterli detrüsör kontraksiyonu sağlanır. Trigon kontrakte olur ve üreterovezikal bileşke üzerinde gerginlik artarak üreterlerde oklüzyon sağlar ve böylelikle idrar yaparken artan intravezikal basınç etkisiyle veziköüretal reflü (VUR) gelişmesi engellenir. Bu sırada trigon kontrakte olur mesane boynunun posterior kısmı proksimale doğru hareket ederek boşaltma işlemine katkıda bulunur. Somatik uyarılar sonucu eksternal sfinkterde gevşeme oluşarak fizyolojik boşalma gerçekleşir (4). Yenidoğan ve infantlarda hacim 50-100 ml. değerine ulaşınca boşalan refleks mesane mevcuttur. Bir yaş üzeri çocuklarda mesane boşaltımına üst merkezli uyarılar katılır ve çocuk istemli olarak sfinkteri kasarak boşalma sürecini kısa bir süre erteleyebilir. Yaşı 4-5 yıla ulaşmış çocukların %90'ında detrüsör refleksin üst merkezlerce inhibe edilişi ile normal üriner kontrol gelişmiş olur (5).

## Pediatrik Mesane Disfonksiyonu ve İşeme Bozukluklarının Fonksiyonel Sınıflaması

### Depolama Bozukluğu

Mesane kası kaynaklı: Hiperaktif veya hipokomplian detrüsör kası

Mesane çıkışı kaynaklı: Denerve eksternal sfinkter ve pelvik diyafram, mesane boynu yetersizliği

### Boşaltma Bozukluğu

Mesane kası kaynaklı: Akontraktıl detrüsör, hipokontraktıl detrüsör

Mesane çıkışı kaynaklı: Detrüsör-sfinkter dissinerjisi (eksternal sfinkter ve mesane boynu düzeyinde), gevşemeyen dış sfinkter, mekanik obstrüksiyon (4).

## İşeme Bozukluklarının Pratik Sınıflandırılması

1. Normal mesane fonksiyonu: Hasta tarafından tamamı kontrol edilebilen, uygun sıklıkta gerçekleştirilen, yaşa göre uygun miktarda, yakınma oluşturmeyen işeme.

2. İşeme mevcut, fakat normal sınırlarda değil: Çocuk periyodik olarak idrar yapıyor, fakat işeme hacmi normal değil:

(A) Artmış işeme sıklığı. Az hacimlerde idrar miktarının artmış sıklıkta boşaltılması. Hacim < % 65 Total mesane kapasitesi (TMK) ve günlük işeme sayısı > 8. Frequency ve urgency semptomları var (Aşırı aktif mesane).

(B) Azalmış işeme sıklığı. Azalmış ve büyük hacimlerle sporadik olarak işeme. Hacim > % 150 TMK ve günlük işeme sayısı <3 (Tembel mesane).

(C) Farklı miktarlarda düzensiz işeme. Disfonksiyonel işeme ve belirgin postmiksiyonel rezidü (PMR) miktarı (TMK' nın %10-20 si civarı).

Mevcut tüm bu durumlara alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve/veya üriner sistem enfeksiyonları eşlik edebilmektedir.

3. Hiç idrar yapılamaması: Özellikle disrafik malformasyonları olan çocuklarda motor ve sensoriyel yollar ve spinal merkezlerdeki mesane ve sfinkter fonksiyonları ile ilgili efferent ve afferent lifler ileri derecede zarar görmüştür. Bu nedenle mesane dolumu ve üretral basınca yönelik hissi olmayan veya çok azalmış çocuklarda sıklıkla istemli ve kontrollü miksiyon görülmemekte, boşaltım daha çok taşma inkontinansı şeklinde görülmektedir (6).

### Çocuklarda Spesifik Nörojen Mesane Nedenleri

Spinal Disrafizm: Çocuklarda spinal disrafizm (SD) bin doğumda 0.3-0.45 oranında görülmektedir. Böbrek hasarı ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi SD'li çocuklardaki nöropatik mesanenin en önemli komplikasyonudur ve önemli bir mortalite nedenidir. Mesane dinamiklerinin değişkenliğine göre farklılık göstermekle beraber üst üriner sistem hasarı ve üriner inkontinans bu hastaların ana sorunu olarak tanımlanmaktadır (7).

Açık-Miyelodisplazi %85  
Kapalı - Occult Disrafizm % 8  
Lipoma  
Lipomeningosel  
Diastematomiyeli  
Kalın filum terminale  
Anterior meningesel  
Sakral agenez %1  
Sendromlar %1

Imperfore anüs (40%)  
Merkezi sinir sistemi hasarları  
Serebral palsy %3  
Spinal kord travması  
Tümörler

### Pediyatrik Nörojen Mesane Olgularının Değerlendirilmesi

Çocuklarda mesane fonksiyonunun değerlendirilmesine minimum 3 gün süre boyunca kaydı tutulmuş bir işeme günlüğü (İG) düzenlenmesi ile başlamalıdır. İG işeme ya da kateterizasyon sıklığını, zamanını ve idrar hacmini içermelidir. Bu günlük hekime özellikle bazı ana parametrelerin belirlenmesi açısından büyük yardım sağlar. Bu parametreler 24 saat içinde işenen ya da boşaltılan idrar miktarı, mesanenin anatomik ve fonksiyonel kapasitesi konusunda bilgi veren maksimum işenen idrar miktarıdır. Literatürde pediyatrik yaş grubunda beklenen mesane kapasitesinin (BMK) yenidoğanda yaklaşık 30ml olduğu belirtilmektedir. Bir yaş sonrası BMK Hjalmas tarafından önerilen formül ile  $y=30+(30x)$  hesaplanmaktadır ( $y=$  kapasite,  $x=$ yaş) (8-10).

### Öykü

Pediyatrik yaş grubunda optimal olmamakla birlikte primer hastalık (nörolojik, metabolik hastalıklar, konjenital anatomik defektler, doğum travması, yaralanma tipi vs.), komorbiditeler (travmatik beyin hasarı, üriner sistem travması, enfeksiyon varlığı), ilaç kullanımı (baklofen, karbamazepin vs.), şikayet (idrar yapamama, idrar kaçırma, kesik kesik idrar yapma), semptomlar (pollaküri, noktüri, urgency, hesitancy, idrar akım projeksiyon ve kalibrasyonu, tam olmayan boşalma hissi, terminal damlama) sorgulanması gereken parametrelerdir (3).

### Fizik Muayene

NM' den şüphelenilen infantın öncelikli olarak genito-üriner ve nörolojik sistem olmak üzere fizik muayeneleri yapılmalıdır. Özellikle miksiyon özellikleri kontrol edilmeli, spontan veya pubic bölgeye bası uygulandıktan sonra idrar akışı olup olmadığına dikkat edilmelidir. Kateter uygulaması durumunda üretra hissini değerlendirilmesi için çocuğun işlem sırasında verdiği reaksiyon dikkatle gözlemlenmeli ve mutlaka anal tonus muayenesi yapılmalıdır. Çocuğun yaşına uygun

persentiller dahilinde mental durum, duyuusal seviye, sakral segmentlerde duyu, anal sfinkter istemli kontrolü ve tonusu (S2-S4), bulbokavernöz refleksi (S2-S4), kremasterik refleksi (L1-L2), el fonksiyonları değerlendirilmelidir (3).

### Laboratuvar

Nörojen mesaneli olgularda üst üriner sistem hasarı değerlendirmesine yardımcı olması açısından böbrek fonksiyon testleri (serum üre, kreatinin) ve tam idrar tetkiki istenmesi uygundur. Üriner enfeksiyon varlığında idrar kültürü ve antibiyogram istenmesi tedavi düzenlenmesi açısından önem arz etmektedir (2).

### Radyolojik ve Ürodinamik İncelemeler

NM araştırmasında güncel opsiyonlar üriner ultrasonografi, floroskopi, nükleer tıp incelemeleri ve ürodinamidir. Spina bifida kaynaklı NM ile ilgili güncel literatürlerde optimal bir değerlendirmede amacın uygun zamanlamanın gözetilmesi, fazla invaziv testlere başvurulmaması ve hastanın radyasyon maruziyetinin minimize edilmesi olduğu konusu tartışılmıştır. Bu tartışma yapılan her testin prognostik değerine dikkat çekmekte ve nükleer tıp uygulamalarına karşı öncelikli olarak üst üriner sistemin USG ile değerlendirmesi, tethered cord serbestlemesi yapılan çocuklarda ürodinami ve mesane duvarının değerlendirilmesinde ise önceliğin non invaziv yöntemlere verilmesini önermektedir (2).

### Üst Üriner Sistem Değerlendirmesi

#### DMSA, USG ve VCUG

Renal skar varlığının araştırılmasında amaç ileride böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açacak üst üriner sistem değişikliklerinin ortaya konması ve böbrek fonksiyonlarının uzun dönemde korunmasıdır. Miyelodisplazili çocuklarda yapılmış olan çalışmalarda %10-32 arasında DMSA ile renal skar ve/veya fonksiyon kaybı görülmüştür (11-14). Bu araştırma sonrasında spina bifidalı 122 erişkinin olduğu başka bir çalışmada da renal skar durumu DMSA ve USG ile incelenerek bir referans değer belirlenmesi tartışılmıştır. Yapılan incelemede renal skar yakalama oranı USG ile %10, DMSA ile % 46 olarak gösterilmiştir (15). Febril üriner sistem enfeksiyonlarını sonrası optimum düzeyde görüntüleme seçeneklerini inceleyen güncel literatürde de rutinde sıklıkla kullanılan USG incelemesinin renal

parankim patolojileri ve VUR varlığını göstermede düşük prediktif değeri olduğu bildirilmektedir (16). Her ne kadar yapılan çalışmaların çoğu nörojen mesanesi olmayan çocukları içeriyor olsa da (17), USG görüntülemenin renal korteks kaybı ve vezikoüreteral reflüyü (VUR) belirlemedeki düşük sensitivitesi özellikle ilgi konusu olmuştur ve VUR şüphesi olan NM'li çocuklarda özellikle de erken evre reflüyü göstermesi açısından işeme sistoüretrografisi (VCUG) önerilmektedir (11-14).

Ürodinami Ürodinamik inceleme mesane ve üretral sfinkter disfonksiyonunu tanımlamak açısından önemlidir. Bu incelemeler çocuk hastalarda, yetişkin hastalara göre farklı özelliklere sahiptir. Üroflowmetri, günlük pratikte en sık kullanılan ve anamnezi objektif hale getiren bir inceleme yöntemidir. Bunun yanında sistometri ve basınç-akım çalışmalarının invaziv doğası, seçilmiş olgularda uygulanmalarını gerektirmektedir, bu nedenle, mesane fonksiyonu hakkında bilgi verebilecek anamnez, muayene ve görüntüleme yöntemleriyle elde edilen verilerin dikkatle değerlendirilmesi ve klinik yaklaşımı değiştirme ihtimali bulunan durumlarda invaziv ürodinami yapılması büyük önem taşımaktadır. Öte yandan, ürodinamik testlerin uygulanması ve sonuçların yorumlanması sırasında, çocuk hastanın uyum sorunlarının ve yaşa göre değişen anatomi ve fizyolojisinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çocuklarda mesane basıncı ölçümü için çift lümenli 6 Fr. sistometri kateteri üretral yoldan, karın içi basıncının ölçümü için 6 Fr. PVC kateter anüsten rektum kateterizasyonu yoluyla uygulanmaktadır. Perine bölgesine, saat 3 ve 9 hizasına ve sağ uyluk üstüne yüzeysel elektromiyografi (EMG) elektrodu yerleştirilip inceleme çocuklarda oturur pozisyonda yapılmaktadır. Uygulamada mesane, oda sıcaklığında steril % 0,9 NaCl ile, çocuğun yaşına göre beklenen kapasitesinin 1/10 ml/dk. hızla ardışık üç kez doldurularak sistometri+basınç-akım çalışması şeklinde yapılmaktadır. Çoğunlukla ilk iki akım çalışması üretral kateter varlığında, üçüncüsü ise kateter çıkarıldıktan sonra serbest akım şeklinde yapılmaktadır ve her akım çalışması sonunda artık idrar miktarı (AİM) ölçülmektedir. Olguların kateterli ve katetersiz işemelerinde idrar akım bulgularından maksimum idrar akım hızı (Qmax) ve idrar akım eğrisi hesaplanmaktadır. Bunlara ek olarak multi semptomatik NM vakalarında sistometri, işeme sistometrisi ve video ürodinami gibi daha komplike testler kullanım bulmaktadır (18, 19).

## Pediyatrik Nörojen Mesanede Tedavi

Nörojen mesanesi bulunan pediyatrik olguda tedavi çoğunlukla konservatiftir. Tedavide amaç depolama esasında güvenli basınç sınırının korunması ve işeme ya da kateterizasyon yoluyla gerekli boşaltımın sağlanmasıdır. Konservatif tedavinin en önemli 2 elemanı temiz aralıklı kateterizasyon ve fonksiyonel bozuklukların düzeltilmesine yönelik farmakoterapidir (20).

NM yönetiminde temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) kullanımı öncesi uzun dönemde sıklıkla renal yetmezlik ve ürosepsis morbidite ve mortalite nedeni olarak görülmekte iken Amerikan Ulusal Spina Bifida Kayıtlarında nörojen mesanesi olan miyelomeningoselli 2172 hastanın % 74'ünde endikasyon verilmiş TAK uygulamaları, VUR, hidronefroz, enfeksiyon, renal hasar, ogmentasyon sistoplasti (OS) ve postoperatif mortalite oranları açısından incelendi ve pediyatrik nörojen mesane tedavisinde günümüzdeki TAK kullanım algoritmasına uzanan bir pencere açmış oldu (21-24). Günümüzde halen başlangıç TAK uygulamasından hangi hasta grubunun fayda göreceği, medikal tedavi ve cerrahi girişim için en uygun zaman konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Farmakolojik Tedavi İlaç tedavisinde öncelikli olarak artmış mesane aktivitesinin inhibisyonu amaçlanmaktadır ve ilk başvuru ajanlar antikolinergik grup ilaçlarıdır. Farmakolojik ajanların bazıları pediyatrik olgularda kullanılsa da küçük çocuklar ve bebekler için resmi olarak onaylanmış bir ajan yoktur. Eğer olguda mesane çıkış obstrüksiyonu mevcutsa, antikolinergik tedaviye ek olarak alfa adrenerjik reseptör blokörler de kullanılmaktadır. Oral farmakolojik tedaviye dirençli aşırı aktif mesane olgularında ise göreceli olarak invaziv olan botulinum toksini enjeksiyonu seçeneği son yıllarda ön plana çıkmaktadır (1).

### Antikolinergik tedavi:

Antikolinergikler detrusor düz kas liflerinde bulunan M2 ve M3 muskarinik reseptörleri inhibe ederek detrusör kontraksiyonunu engellerler. Bundan dolayı aşırı aktif mesane vakalarında başvuru ilk tedavi seçeneği antikolinergik ajanlardır. Antikolinergik tedavide kullanılan 6 farmakolojik ajan vardır. Bunlar oksibütinin, tolterodin, propiverin, trospium, darifenasin, ve solifenasin'dir. Hepsinin aşırı aktif mesanede tedavi edici etkileri gösterilmiş olmakla birlikte farmakokinetik özellikleri ve yan etki profilleri; molekül yapılarındaki farklılıklara, muskarinik reseptör alt gruplarına olan afi-

nitelerine, organ selektivitelerine göre değişiklik gösterir. Çocuk yaş grubu literatüründe oksibütinin, tolterodin, propiverin ve trospiumun kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

### Oksibütinin

Pediyatrik aşırı aktif mesanede en sık kullanılan farmakolojik ajan oksibütinindir. Oksibütinin hidroklorit yüksek derecede absorpsiyona uğrayan tersiyer bir amindir ve hepatik sitokrom P450 enzimi üzerinden metabolize olmaktadır. M3 ve M1 muskarinik reseptörlere yüksek afinitesi mevcuttur (25,26). Çocuklardaki aşırı aktif mesane tedavisinde FDA onayı olan tek antikolinergik ajan oksibütininin kısa ve uzun etkili formları mevcuttur. 2014 yılında Momper ve ark. FDA'ye gönderilen raporlar üzerinde yaptıkları analizlerinde sadece oksibütininin pediyatrik NM hastalarında etkinliği olduğunu bildirmişlerdir (27). Oksibütininin antikolinergik ve lokal anestezi etkisi mevcuttur. Günlük kullanım dozu 0.3-0.5 mg/kg olarak önerilmektedir. Oral alımdan 3-6 saat sonra ilaç serum pik değere çıkmakta ve kararlı konsantrasyonu 6-10 saat sürmektedir. Bu farmakolojik özellik nedeniyle günlük dozun 3 eşit parça halinde 8 saat arayla uygulanması önerilmektedir. Uzun etkili formu ise tek doz halinde uygulanabilir. Yan etkileri olarak yüz ve boyun cildinde belirgin olan flushing, terlemede azalma, ağız kuruluğu ve konstipasyon sayılabilir. Ağız kuruluğu pediyatrik yaş grubunda sıklıkla dış çürüklerine sebep olabilmekte, uzun süreli oksibütinin kullanımı nörojenik ve nörojenik olmayan mesane disfonksiyonu ile birlikte görülen konstipasyonun tedavisini oldukça güçleştirmektedir. Merkezi sinir sistemine yönelik yan etki olarak sersemlik hissi, kişilik değişiklikleri ve psikolojik sorunlar sayılabilir. Yan etkiler çocuklarda erişkin hasta grubuna göre daha sık görülmektedir ve yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma zorunda kalan olguların oranı % 10 civarındadır. Oksibütinin NM'li pediyatrik hasta grubu için güvenli ve etkin bir ilaçtır. İlacın oral süspansiyon, hızlı ve yavaş salınımlı tablet, transdermal flaster ve intravezikal enjeksiyon için solüsyon formları bulunmaktadır (28, 29).

### Tolterodin

Tersiyer amin yapısında bir antimuskarinik moleküldür. Kolinerjik reseptör alt gruplarına selektif etki göstermemesine ve oksibütinine eşdeğer detrusör inhibisyonu sağlamasına rağmen tükürük bezlerine afinitesi azdır ve bu nedenle ağız kuruluğu yan etki profili daha

düşüktür. Kısa etkili formu 12 saatlik aralıklarda günde 2 doz halinde, uzun etkili formu ise günde tek doz olarak kullanılmaktadır. Pediatrik yaş grubunda önerilen doz 0.1 mg/kg'dır. Reddy ve ark.'nın NM'li çocuklarla yaptığı bir çalışmada tedavide günlük 4 ay- 4 yaş arası grupta 0.2-2 mg, 5-10 yaş grubunda 0.5-4 mg dozlarda oral tolterodin solüsyonu, 11-16 yaş grubunda 2, 4, 6 mg dozda yavaş salımlı kapsül formu kullanılmış ve her 2 form da efektif ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (30). NM'li çocuklarla yapılan başka bir çalışmada ise günlük 0.1 mg/kg oral tolterodin uygulamasının eşdeğer efektif dozdaki oksibütinine göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (31). Yine 5-11 yaş grubunda NM'li hastalarda çok merkezli çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada da tolterodinin oksibütinine göre uzun dönemde daha iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir (32).

### Propiverin

Antikolinergik ve kalsiyum kanal blokaj etkili bir ilaçtır. Çocuklardaki kullanımı bazı Avrupa Birliği Ülkelerinde onaylanmıştır. Pediatrik yaş grubunda Propiverin ile ilgili raporlar daha çok nörojenik etiyojijiye bağlı mesane disfonksiyonları üzerinedir, diğer antikolinergiklere dirençli pediatrik vakalarda etkinliği bildirilmiştir ve yan etki insidansı oldukça düşüktür (< % 1.5) (33). Sıkışma inkontinansı olan çocuklarda Propiverin'in 0.4 mg/kg, 2 dozda kullanıldığı bir çalışmada 12 haftalık period sonunda vakaların %41'inde tam cevap alındığı bildirilmiştir. Yan etki açısından çalışmaya alınan 70 çocuktan sadece birinde akomodasyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca NM'li çocuklarda uzun döneme yönelik yapılan başka bir çalışmada günlük 0.7-0.8 mg/kg dozun yüksek derecede etkinlik gösterdiğini ve oksibütinine göre daha iyi tolere edilebildiğini göstermiş ve bu sonuç benzer birçok çalışma ile desteklenmiştir (20).

### Trospium

Trospium klorür 20 yılı aşkın bir süredir Avrupa'da kullanılmakta olan bir ajandır. Yapısı kuaterner amin olup karaciğerde p-450 sitokrom tarafından metabolize edilemediğinden yaklaşık %60'ı değişmeden aktif madde olarak idrarla atılır. Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada detrusor kontraksiyonlarını inhibe edici etkisi ve düşük yan etki profili bildirilmektedir. Molekül yapısının kan beyin bariyerinden az miktarda geçmesi nedeniyle merkezi sinir sistemi yan etkilerinin düşük

olduğu öne sürülmektedir. Lopez Pereira ve ark. aşırı aktif mesanesi olan 58 pediatrik olguyu içeren bir çalışmalarında 10, 15, 20, veya 25 mg dozlarda trospiyum hidroklorür kullanımının plaseboya göre etkin olduğunu göstermiş ve iyi tolere edildiği gözlenen ilacın kullanımında vakaların %10'unda yan etki bildirilmiştir (34). Başka bir çalışmada 14 pediatrik nörojen mesane hastasında günlük 3x 15-45 mg trospiyum hidroklorür kullanılarak ürodinamik incelemede mesane kapasitesinde belirgin bir artış izlendiği ve ilacın iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Şu an için literatürde olan data trospiyum hidroklorürün çocuklarda kullanımı için net bir öneri oluşturmak için yetersizdir. Fakat mevcut bulgular ilacın ileri dönemde çocuklar açısından potansiyel avantajları olabileceğine dikkat çekmektedir (35).

### Solifenasin

Solifenasin tersiyer amin yapısında bir ajan olup biyoyararlanım oranı çok yüksektir. Ajanın yarılanma ömrü uzundur ve M3 subtip reseptör selektivitesi nedeniyle düşük yan etki profiline sahiptir (36). Solifenasinin etkinliği Nadeau ve ark. tarafından yapılan non-randomize ve kontrollü olmayan bir çalışmada, oksibütinin ve trospiyuma dirençli non-nörojen detrusör aşırı aktivitesi ve NM bulunan 244 olguda 1.25-10 mg dozlarda uzun dönemde denenmiş ve sonuçlar ilacın etkinliğini desteklemiştir. Çalışmadan çıkan çok ilginç bir gözlem ise çalışmaya dahil edilen hastaların yarısından fazlasının ancak erişkin dozunda solifenasine cevap vermesi ve yan etki profilinin oldukça az sıklıkta, şiddette ve az süreli gözlenmiş olmasıdır (20).

### Fesoterodin ve Darifenasin

Malhotra B ve ark. 21 pediatrik AAM hastasında yaptıkları çalışmada fesoterodinin iyi tolere edildiği ve yan etki profilinin kabul edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (20). Darifenasinin pediatrik hasta grubunda kullanımına yönelik literatürde bir çalışma görülmemiştir. Bu nedenle fesoterodin ve darifenasin ajanlarının pediatrik kullanıma öneri oluşturmaya yönelik henüz yeterli miktarda data olmadığından pediatrik tedavi kılavuzlarda henüz yer almamaktadırlar.

### Antimuskarinik Ajanların Alternatif Yollar Üzerinden Uygulanması

#### **Intravezikal Oksibütinin İnstilasyonu**

Alternatif yollar olarak intravezikal ve transdermal oksibütinin kullanımı ilacın karaciğerdeki metabolizmasını

azaltarak biyoyararlanırlığını ve efikasitesini korurken yan etki profilini azaltmak açısından klinik olarak incelenmiştir ve intravezikal kullanım için formu mevcuttur. NM' si olan çoğu çocuk TAK kullandığı için, o çocuklarda idrar boşaltımı sonrası aynı kateterle uygulaması kolay olacağından tedavi seçeneği olarak düşünülebilir, fakat idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklara önerilmediği gibi, özellikle VUR olan çocuklarda bu uygulamadan kaçınılmalıdır. Bazı çalışmalar intravezikal yol ile uygulanan oksibütininin muskarinik reseptör blokajı dışında inkomplet nörojenik lezyonu ve detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda C lifleri ile oluşan mesane refleksini de inhibe ettiğini göstermektedir (37). Çoğu çalışmada MN' li pediatrik hasta grubuna üretral kateter yoluyla günlük 10-20 mg arasında dozlarda oksibütinin verilmiş ve bu tedavinin oral antimuskarinik ajanlara cevap vermeyen veya yan etkileri tolere edemeyen pediatrik hastalarda efektif ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında kognitif bozukluklar intravezikal uygulama sonrasında da görülmüştür ve söz edilen bozuklukların oral kullanım sonrası ortaya çıkanlardan daha farklı bir karakterde olabilmesi nedeniyle bu hastaların yakından takip edilmesi önerilmiştir(20).

### **Intravezikal Atropin Kullanımı**

Atropin ucuz ve kolay elde edilebilir antikolinergik bir ajandır (38). Ekström 1993' de 18 NM' li pediatrik hasta ile yaptığı çalışmasında intravezikal atropin uygulaması sonrasında 6 hastada düzelme gözlendiğini bildirmiştir. Başka çalışmalarda da intravezikal atropin uygulamasının yan etki görülmezsizin etkili olduğu gösterilmiştir (39,40). Multiple sklerozu olan NM' li 57 hasta ile yapılmış bir çalışmada da intravezikal atropin uygulamasının oral oksibütinin kullanımı ile aynı etkiyi oluşturduğu ve yan etki profilinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (41).

### **Transdermal Uygulama**

Transdermal uygulama yüksek düzeyde hasta uyumunun yanında yeterli etkinlik sağlayan bir tedavi yöntemidir. Form olarak her 3-4 günde bir değiştirilerek yenisi uygulanan flaster tipinden, günlük uygulama yapılacak jel saşe formuna ve günlük doz uygulaması sağlayan doz ayarlı pompaya kadar birçok seçenek mevcuttur. Ortalama yaşları 8 olan AAM' li 35 çocuk hastayla yapılan bir çalışmada % 97 oranında semptom düzelmesi sağlandığı gösterilmiştir. Aynı çalışma-

da en sık yan etki olarak % 35 oranında cilt iritasyonu gözlenmiş ve % 20 hasta bu nedenle tedaviyi bırakmıştır (20).

### **b3-Adrenoreseptör Agonisti–Mirabegron**

Mirabegron detrusör düz kasını depolama fazında b3 reseptör aktivasyonu ile gevşeten bir ajandır ve mesane kapasitesini arttırmaktadır (42,43). Blais ve ark. ortalama yaşın 10.1 ve ortalama tedavi süresinin 11.5 ay olduğu 58 hastadan oluşan randomize çalışmalarında 25 ve 50 mg mirabegron tabletlerinin urgency ve inkontinans ataklarına plaseboya oranla daha etkili olduğunu göstermişlerdir (44). Antikolinergiklere cevapsız olan pediatrik hasta grubunda mirabegronun güvenli ve efektif bir alternatif olduğu düşünülmektedir ama tedavi kılavuzlarında öneri düzeyinde yer alabilmesi için halen sürmekte olan klinik çalışmaların sonuçlanması beklenmektedir.

### **İkili Antikolinergik Tedavi**

Tedaviye cevapsız AAM' li olgularda ikili antikolinergik tedavi etkin ve önemli bir alternatiftir. Oksibütinin ve/veya solifenasin ve/veya trospiyum ve/veya tolterodin kombinasyonlarının çalışıldığı bir çok çalışma mevcuttur (20). Monoterapiye cevapsız NM' li 33 çocukla yaptığı çalışmalarında Bolduc ve ark. 10-30 mg oksibütinin, 4 mg tolterodin ve/veya 5-10 mg solifenasin kombinasyonları ile tüm hastalarda semptomsuzluk bildirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 16 hastada hafif, 5 hastada orta derecede yan etki gözlenmiştir. Ayrıca solifenasin tedavisine mirabegron eklenmesi de çocuklarda tedaviye cevapsız AAM' de güvenli bir alternatif olarak gösterilmiştir (45).

### **Botulinum Toksin-A**

Botulinum toksininin (BTX) etkisi NM' li veya non-nörojen işeme disfonksiyonu olan erişkin hastalarda yeterli derecede gösterilmiştir, fakat pediatrik yaş grubuna yönelik çalışma sayısı daha nadirdir. Ürolojide BTX sıklıkla AAM' li hasta grubunda kullanılmakla birlikte aşırı aktif sfinkterde de bir tedavi alternatifidir. Botulinum toksini presinaptik kolinerjik alanda asetil kolini inhibe ederek etki gösterir. Asetilkolinin bu şekilde inhibe edilmesi aynı bölgede düz kas kasılmasını önler ve kas atrofisine yol açar. Toksinin etkisi geri dönebilir özelliktedir, presinaptik blokaj 3-9 ay süre ile etkili olur. Mesane kasına yapılan enjeksiyonlarla artmış detrusör aktivitesi ortadan kaldırılır. Presinaptik

asetilkolin inhibisyonu postsinaptik adrenerjik etkiyi de ortadan kaldırdığı için mesane boynu düz kas dissinerjisi ve eksternal sfinkter dissinerjisinde de etkilidir. Dolayısıyla literatürde de detrüsör aktivitesinin ortadan kaldırılması ve detrüsör sfinkter dissinerjisinin tedavisi olmak üzere iki kullanım alanı vardır. Çalışmaların büyük çoğunluğu nörojenik mesane disfonksiyonu olan hasta grubunu kapsar. Tedavide kullanılan BTX preparatları çeşitlilik göstermektedir. Onabotulinum (Botox) AAM ve NM tedavisinde sistoskopik uygulama için kayıtlı tek formdur. Çocuk hastalarda abobotulinum (Dysport) enjeksiyonu ile ilgili çalışmalar olsa da çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar onabotulinum ile yapılmıştır (46-48). NM ve AAM' li çocuk hastalarda BTX mesanede 20-30 noktaya uygulanır. Pediatrik yaş grubunu içeren çalışmalarda Botulinum A toksini 100-500 ünite dozunda kullanılmıştır. Genel olarak önerilen doz 10-12 ünite/kg (maksimum doz 300 Ü) dir (20). Yayınlar da önemli yan etki olmadığı belirtilmektedir. Endoskopik BTX uygulaması AAM' de oral antikolinergik tedaviye direnç gelişmesi ya da tedavinin yan etki nedeniyle tolere edilememesi durumunda tercih edilmektedir ve ileri vakalarda cerrahi için alternatif oluşturmaktadır (sistostomi, intestinal mesane augmentasyonu).

### Alfa Adrenerjik Blokör Ajanlar

Disfonksiyonel işeme NM' li çocukta en sık rastlanan patolojidir. Otonom sinir sisteminin sempatik bölümü mesanedeki kontinansın sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Sfinkter ve mesane boynunda alfa 1 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır ve aktivasyonları sfinkter mekanizmasının kasılmasını sağlarken inaktivasyonları işlemeyi sağlamaktadır (49,50). İşeme disfonksiyonunda kullanılan bir farmakolojik ajan grubu da alfa adrenerjik blokörlerdir. Alfa blokörlerin çocuklardaki boşaltım fazı disfonksiyonlarındaki kullanımına yönelik literatür gözden geçirildiğinde alfa blokörlerin bu endikasyonla kullanımlarını kuvvetli olarak desteklememektedir. Bunların dışında alfa blokörlerin; davranış terapileri, biofeedback, antikolinergikler gibi diğer yöntemlerle bir arada kullanılması etkinlik alanlarının belirlenmesinin güçleştirmektedir. Alfa blokörlerin çocuklardaki boşaltım fazı disfonksiyonlarında kullanılacağı grubu tarif eden çalışma Donahoe'nin primer mesane boynu dissinerjisindeki alfa blokör etkinliğini araştıran çalışmasıdır. Bu çalışmada primer mesane boynu dissinerjisi olan hastalar tanımlanmış ve bu ol-

guların 26' sı terazosin, doksazosin veya tamsulosin ile tedavi edilmiş ve hastaların tümünde klinik düzelme saptanmıştır (20). Bir yandan işeme disfonksiyonlu ve belirgin PMR' si bulunan 60 çocukta yapılan karşılaştırmalı, non placebo kontrollü bir çalışmada oral doksazosin tedavisi davranışsal tedavi ile karşılaştırılmış ve iki tedavi yöntemi arasında belirgin fark gösterilememişken (51) diğer yandan Golebiewski' nin non-nörojenik işeme disfonksiyonu olan 208 çocuk hastada yaptığı doksazosin tedavisi çalışmasında tedavi sonrası PMR değerlerinde belirgin azalma bildirilmiştir (52). Tamsulosin, alfuzosin ve terazosin ajanları ile de bir çok çalışma yapılmış ve doksazosin ile yapılanlara benzer sonuçlar elde edilmiştir (20).

### Cerrahi Tedavi

Medikal ve intravezikal tedaviler başarısız veya yetersiz kaldığında düşük intravezikal depolama hacmi sağlanması ve üriner inkontinansın engellenmesi için cerrahi tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulabilmektedir. Güncel cerrahi yönetim TAK adayı olmayan vakalarda inkontinan diversiyon veya ogmentasyon sistoplasti (OS), mesane boynu rekonstrüksiyonu (MBR), sling, artifisiel üretral sfinkter (AÜS) veya mesane boynu kapatımı (MBK) ve kateterize edilebilecek bir kanal oluşturulması kombinasyonlarını içermektedir (53).

### Ogmentasyon Sistoplasti Sonuçları

OS üst üriner sistemi reflüden ve yüksek intravezikal basınçtan korumak için mesane kapasitesini artırmak amacıyla yapılan bir rekonstrüksiyon tekniğidir. En sık spina bifidaya bağlı olarak ortaya çıkan; medikal tedaviye dirençli nörojenik detrüsör hiperaktivitesinde endikedir. Literatür incelendiğinde OS için en sık kullanılan doku kaynaklarının otolog ileum veya kolon olduğu görülmektedir. Enterosistoplasti (ES) her ne kadar mesane kapasitesini ve kompliyansını artırıyor olsa da, kısa ve uzun süreli morbidite ile yakın ilişkilidir ve yaşam boyu ürolojik takip gerektirmektedir. American College of Surgeons' National Surgical Quality Database (NSQIP) kayıtları incelendiğinde appendikovezikostomi uygulanmış ve uygulanmamış ES operasyonu geçiren çocukların yaklaşık % 30' unda ilk 30 gün içerisinde herhangi bir komplikasyon görülmüştür. En sık komplikasyonlar idrar yolu enfeksiyonu (% 9.6-10.7), yara yeri komplikasyonu (% 7.4-8.7), kan transfüzyonu gereksinimi (% 6-6.1) ve sepsis olmuştur (% 2.8-3.5). Hastaların ortalama hastanede yatış süresi



8 gün ve ilk 30 gün içinde yeniden cerrahi gereksinim oranı % 13' dür (54,55). ABD pediatrik sağlık bilgi sisteminde yapılan 2831 OS uygulanmış hastaya yönelik bir araştırmada uzun dönem morbidite sebebi olarak mesane ruptürü (% 2.9-6.4), ince barsak obstrüksiyonu (% 5.2-10.3), mesane taşı (% 13.3-36) ve piyelonefrit (% 16.1-37.1) sayılmıştır. Sekonder cerrahi uygulaması en sık sistolitopaksi (% 13.3-35.1) ve re-ogmentasyon (% 5.2-13.4) olarak bildirilmiştir. Risk faktörleri incelendiğinde OS ile eş zamanlı mesane boynuna yönelik işlemler ve stoma oluşturulması mesane ruptürü ve mesane taşı oluşumu için yüksek risk oluşturmuştur (56). Tüm bu sonuçlar incelendiğinde OS sonrası ortaya çıkan yaşam boyu ürolojik takip gerekliliği alternatif tedavi stratejilerine yönelme ihtiyacı oluşturmuştur. Günümüzde biyomühendislik uzmanlarınca özellikle de aselüler matriks geftleri gibi doku alternatifleri üzerine birçok araştırma yapılmış olsa da bu dokular da erken vaskülarizasyon sağlanamaması, geniş greft alanı elde etme güçlüğü ve artmış fibrozis nedeniyle beklenen başarıyı getirmemiştir (57) ve günümüzde halen otolog barsak segmentine alternatif doku araştırmaları devam etmektedir.

### Rekonstrüktif Prosedürlere Robotik Yaklaşım

Son dekatta popülerize olan robot yardımcı cerrahi bu operasyonların oldukça uzun olan öğrenme eğrilerini kısaltmıştır. Buna rağmen literatürdeki deneyim henüz sınırlıdır bazı deneysel çalışmalarla birlikte az sayıda seri ve olgu raporları bulunmaktadır (58,59). Wille ve ark.'ları 2010'da 3 Prune-Belly hastasındaki appendikovezikostomi (Mitrofanoff tekniği) deneyimlerini rapor etmişlerdir (60). Bu seride intraoperatif komplikasyon ya da açığa dönüş belirtilmemiştir. Postoperatif dönemde bir hastada yara yeri enfeksiyonu görülmüştür. Nguyen ve ark.'ları 10 hastalık nörojenik veya miyojenik mesane nedeni ile yapılan appendikovezikostomi serisinde 1 hastada appendiksin yetersiz olması nedeniyle açığa geçiş, bir hasta da; postoperatif idrar kaçağı nedeniyle açık revizyon gerektiğini bildirmişlerdir (61). Hastaların ikisinde minör idrar kaçırma durumu gelişmiş; bunlardan birisi dekstromamer/hyalunarik asit enjeksiyonuyla; diğeri ise kendiliğinden düzelmiştir. Literatürde 13 açık OS vakası ile 15 robotik ileosistoplasti vakasını karşılaştıran bir çalışmada ortalama operasyon süresi robotik cerrahide belirgin olarak artmış (623' e karşı 287 dakika), ortalama hastanede yatış süresi ise azalmış olarak (6

güne karşı 8 gün) bulundu. Postoperatif mesane kapasitesi, narkotik analjezik kullanımı ve komplikasyon oranları arasında fark görülmemiştir (62). Komplikasyonları inceleyen başka bir çalışmada ise robotik serilerde daha yüksek oranda Clavien 2-3 derecesinde komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca Gundeti ve ark.'ları spina bifida nedeniyle nörojen mesanesi bulunan 6 hastada robot yardımcı enterosistoplasti serisini yayınlamışlardır (63). Bu hasta grubunda, 1 hastada açık cerrahiye geçilmiş, 3 hastada postoperatif komplikasyon (yara yeri enfeksiyonu, alt ekstremitte venöz tromboz ve unilateral alt ekstremitte geçici parestezi) gelişmiştir. Sonrasında 3 hastanın stomalarında cilt seviyesinde darlık nedeniyle revizyon gerekmiş; ancak tüm hastalar kontinan olarak bildirilmiştir. Sonuçta, günümüzde robot yardımcı enterosistoplasti deneyimi sınırlıdır. Açık cerrahiye oranla başarı oranı ve avantajlarını (iyileşme süresi, postoperatif ağrı ve estetik görünüm) kıyaslayabilmek için uzun dönem takipleri olan çalışmalara ihtiyaç vardır (64).

### Sonuç

Pediatrik NM tedavisindeki ana amaç üst ve alt üriner traktın korunması ve çocukluk ve ergenliğe geçiş döneminde yaşam kalitesinin mümkün olan en yüksek seviyeye getirilmesidir. Literatürde de belirtildiği gibi hastalığa yönelik yönetim teknikleri ve gerek medikal gerek cerrahi yaklaşımlar gelişmektedir. Sürmekte olan araştırmalar öncelikle tedavi sonuçlarını anlamaya ve her farklı tedavi stratejisine en uygun olan hasta tipini belirlemeye yöneliktir.

### KAYNAKLAR

1. Ziylan O. Pediatrik Alt Üriner Sistem Fonksiyon Bozukluklarında Kullanılan Farmakolojik Tedavi Yöntemleri. Klinik Gelişim 2008; 21: 33-37.
2. Sturm MR, Cheng EY. The Management of the Pediatric Neurogenic Bladder. Curr Bladder Dysfunct Rep 2016; 11: 225-233.
3. Ersöz M. Pediyatrik Medulla Spinalis Yaralanmalarında Nörojen Mesane ve Nörojen Barsak. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008; 54: 75-80.
4. Cardenas DD, Mayo ME. Management of bladder dysfunction. In: Braddom RL, editor. Physical Medicine and Rehabilitation. 3rd ed. Chapt 29. Philadelphia: Elsevier inc. 2007. p. 617-35.
5. Vogel LC, Betz RR, Mulcahey MJ. Pediatric spinal cord disorders. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA, editors. Spinal Cord Medicine. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2002. p. 438-70.
6. Kroll P, Zachwieja J. Complications of untreated and ineffectively treated neurogenic bladder dysfunctions in children: our own practical classification. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 1229-37.

7. Gündoğdu G, Taşkınlar H, Avlan D, Delibaş A, Taşdelen B, Naycı A. Doğumsal nöropatik mesaneli olgularda kalıcı böbrek hasarına neden olan faktörlerin analizi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2010; 24: 121-125.
8. Wen JG, Tong EC. Cystometry in infants and children with no apparent voiding symptoms. *Br J Urol* 1998; 81: 468-73.
9. Hjalmas K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988; 114: 20-7.
10. 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. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 471-81.
11. Shiroyanagi Y, Suzuki M, Matsuno D, Yamazaki Y. The significance of 99m technetium DMSA renal scan in children with spina bifida during long-term followup. *J Urol* 2009; 181: 2262-6.
12. Cohen RA, Rushton HG, Belman AB, Kass EJ, et al. Renal scarring and vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol* 1990; 144: 541-5.
13. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelos MM, Vasconcelos R, et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1891-6.
14. De Lair SM, Eandi J, White MJ, Nguyen T, Stone AR, Kurzrock EA. Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors. *J Spinal Cord Med* 2006; 30: 30-4.
15. Veenboer PW, Hobbink MG, Ruud Bosch JL, Dik P, van Asbeck FW, Beek FJ, et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 513-8.
16. Bush NC, Keays M, Adams C, Mizener K, Pritzker K, Smith W, et al. Renal damage detected by DMSA despite normal renal ultrasound in children with febrile UTI. *J Pediatr Urol* 2015; 1: 126e.1-7.
17. Logvinenko T, Chow JS, Nelson CP. Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG. *J Pediatr Urol* 2015; 11: 176.e1-7.
18. Akyol İ. *Pediyatrik Ürodinami. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2010; 3: 4-8.
19. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 541-51.
20. Kroll P. Pharmacotherapy for Pediatric Neurogenic Bladder. *Pediatr Drugs* 2017; 19: 463-478.
21. McGuire EJ, Woodside JR, Bordin TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 136: 205-9.
22. Bauer SB, Hallet M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 1984; 252: 650-65.
23. Stein R, Assion C, Beetz R, Bürst M, Cremer R, Ermer A et al. Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Meningomyelozele. *Urologe A* 2015; 54: 239-53.
24. Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E. Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients. *J Urol* 1992; 147: 416-8.
25. Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol* 1997; 157: 1093-7.
26. Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of oxybutynin: in vitro pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 562-7.
27. Momper JD, Karesh A, Green DJ, Hirsch M, Khurana M, Lee J et al. Drug development for pediatric neurogenic bladder dysfunction: dosing, endpoints, and study design. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 1239-46.
28. Lee JH, Kim KR, Lee YS, Han SW, Kim KS, Song SH et al. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: a retrospective, multicenter, observational study. *Korean J Urol* 2014; 55: 828-33.
29. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, Domurath B, Henne T, Körner I et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2009; 103: 776-81.
30. Reddy PP, Borgstein NG, Nijman RJ, Ellsworth PI. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 428-33.
31. Goessl C, Sauter T, Michael T, Berge B, Staehler M, Miller K. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology* 2000; 55: 414-8.
32. Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Siggaard C. Long-term tolerability of tolterodine extended release in children 5-11 years of age: results from a 12-month, open-label study. *Eur Urol* 2007; 52: 1511-7.
33. Grigoleit U, Murtz G, Laschke S, Schuldt M, Goepel M, Kramer G, Stöhrer M. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity: a retrospective study. *Eur Urol* 2006; 49: 1114-20.
34. Lopez Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, Estornell F, Anguera A. Trospium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol* 2003; 170: 1978-81.
35. Bürst M, Wolf A. Efficacy and safety of trospium chloride use in children with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: an overview of available data. *Urotoday Int J* 2011; 4: 17.
36. Malhotra B, El-Tahtawy A, Wang EQ, Darekar A, Cossons N, Crook TJ, Scholfield D, Reddy P.J. Dose-escalating study of the pharmacokinetics and tolerability of fesoterodine in children with overactive bladder. *Pediatr Urol* 2012; 8: 336-42.
37. Van Meel TD, De Wachter S, Wyndaele JJ. The effect of intravesical oxybutynin on the ice water test and on electrical perception thresholds in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 391-4.
38. Deaney C, Glickman S, Gluck T, Malone-Lee JG. Intravesical atropine suppression of detrusor hyperreflexia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 957-8.
39. Ekström B, Andersson KE, Mattiasson A. Urodynamic effects of intravesical instillation of atropine and phentolamine in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1993; 149: 155-8.
40. Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ. Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder. A preliminary study. *Paraplegia* 1995; 33: 36-9.
41. Fader M, Glickman S, Haggart V, Barton R, Brooks R, Malone-Lee J. Intravesical atropine compared to oral oxybutynin for neurogenic detrusor overactivity: a double-blind, randomized crossover trial. *J Urol* 2007; 177: 208-13.
42. Yamaguchi O, Chapple CR. b3-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 752-6.
43. Eltink C, Lee J, Schaddelee M, Zhang W, Kerbusch V, Meijer J. Single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of mirabegron, a b3 adrenoceptor agonist for treatment of overactive bladder. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 838-50.
44. Blais AS, Nadeau G, Moore K, Genois L, Bolduc S. Prospective pilot study of mirabegron in pediatric patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2016; 70: 9-13.
45. Bolduc S, Moore K, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; 182: 2033-8.

46. Hsieh PF, Chiu HC, Chen KC, Chang CH, Chou EC. Botulinum toxin A for the treatment of overactive bladder. *Toxins* 2016; 8: 59.
47. Hassouna T, Gleason JM, Lorenzo AJ. Botulinum toxin A's expanding role in the management of pediatric lower urinary tract dysfunction. *Curr Urol Rep* 2014; 15: 426-32.
48. Schulte-Baukloh H, Michael T, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2003; 44: 139-43.
49. Nørðling J. Relationship of the sympathetic nervous system to lower motor neurone lesions and the bladder. *Clin Sci* 1986; 70: 51-5.
50. Khanna OP. Disorders of micturition. Neuropharmacologic basis and results of drug therapy. *Urology* 1976; 8: 316-28.
51. Kroll P, Jazdzewska A, Mackowiak J. A comparative study of selective  $\alpha$ -1-blockers (doxazosin) and behavioural therapy for treating discoordinated voiding in children. *BJU Int* 2004; 93: 66.
52. Gofebiewski A. Selective  $\alpha$ -blockers for treating dysfunctional voiding in children. *BJU Int* 2004; 93: 67.
53. SnowLisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. *J Urol* 2015; 194: 288-96.
54. Mcnamara ER, Kurtz M, Schaeffer AJ, Logvinenko T, Nelson CP. 30-Day morbidity after augmentation enterocystoplasty and appendicovesicostomy: a NSQIP pediatric analysis. *J Pediatr Urol* 2015; 11: 209.e1-6
55. Du K, Mulroy E, Wallis MC, Zhang C, Presson AP, Cartwright PC. Enterocystoplasty 30-day outcomes from National Surgical Quality Improvement Program Pediatric 2012. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1535-9.
56. Schlomer BJ, Copp HL. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 1043-50.
57. Osborn SL, Kurzrock E. Bioengineered bladder tissue—close but yet so far! *J Urol* 2015; 194: 619-20.
58. Passerotti CC, Nguyen HT, Lais A, et al. Robot-assisted laparoscopic ileal bladder augmentation: defining techniques and potential pitfalls. *J Endourol* 2008; 22: 355-60.
59. Marchetti P, Razmaria A, Zagaja GP, Gundeti MS. Management of the Ventriculo-Peritoneal Shunt in Pediatric Patients During Robot-Assisted Laparoscopic Urologic Procedures. *J Endourol* 2011; 25: 225-9.
60. Wille MA, Jayram G, Gundeti MS. Feasibility and early outcomes of robotic-assisted laparoscopic Mitrofanoff appendicovesicostomy in patients with prune belly syndrome. *BJU Int* 2012; 109: 125-129.
61. Nguyen HT, Passerotti CC, Penna FJ. Robotic assisted laparoscopic Mitrofanoff appendicovesicostomy: preliminary experience in a pediatric population. *J Urol* 2009; 182: 1528-1534.
62. Murthy P, Cohn J, Seliq RB, Gundeti MS. Robot-assisted laparoscopic augmentation ileocystoplasty and mitrofanoff appendicovesicostomy in children: updated interim results. *Eur Urol* 2015; 68: 1069-75.
63. Gundeti MS, Acharya SS, Zagaja GP, Shalhav AL. Paediatric robotic-assisted laparoscopic augmentation ileocystoplasty and Mitrofanoff appendicovesicostomy (RALIMA): feasibility of an initial experience with the University of Chicago technique. *BJU Int* 2011; 107: 962-969.
64. Önal B, Doğan Ç. Pediatrik Robotik Üroloji. *Endoüroloji Bülteni* 2014; 7: 51-56.