

## ÇOCUKLARDA NÖROJENİK VE NON-NÖROJENİK İŞEME BOZUKLUKLARI

## NEUROGENIC AND NON-NEUROGENIC VOIDING DYSFUNCTION IN CHILDREN

Tarkan Soygür\*

### ÖZET

Bu derlemede çocuklarda görülen nörojenik ve non-nörojenik işeme bozuklukları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** İşeme bozukluğu, nörojenik, non-nörojenik, çocuk

### SUMMARY

In this article the neurogenic and non-neurogenic voiding dysfunction in children have been reviewed.

**Key words:** Neurogenic and non-neurogenic voiding dysfunction, children

### NÖROJENİK İŞEME BOZUKLUKLARI

Bu grup altında işeme disfonksiyonuna en sık yol açan patoloji nöral tüp defektleridir (spina bifida) (1). Ancak, komplet ya da parsiyel sakral agenezi, ürogenital sinus ya da kloakal anomaliler, veya kaudal regresyon sendromları ile seyreden lumbo-sakral patolojiler, travmalar, medulla spinalise bası yapan tümörler, serebral palsi gibi bir takım nörolojik hastalıklar da nörojenik işeme disfonksiyonuna yol açabilir (2). Nöral tüp defektleri aynı zamanda Meckel's sendromu, Trizomi 13 ve 18 ve kloakal ekstrofil hastalarda da birlikte görülebilir (3).

Spina bifida prevalansı değişik bölgelerde bazı farklılıklar göstermekle birlikte yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1'dir (1). Spina bifida, konjenital olarak kolumna vertebralisin kemik komponentlerinin posterior orta hatta birleşmemesinden kaynaklanır. Spina bifida genel olarak 2 grup altında incelenir: Açık spina bifida (aperta) ve kapalı spina bifida (cystica) (3).

**Açık spina bifida:** Bu grup içerisinde en sık karşılaşılan patoloji, *myelomeningoseal (myelodisplazi)* olup, tüm nöral dokular, kemik yapıların ve cildin tam kapanmaması nedeni ile, dışarıya açıktır ve bu son derece ciddi bir klinik tablo oluşturur (3).

**Kapalı spina bifida:** Bu grup içerisinde *meningoseal ve okült spina bifida*'lı hastalar bulunmaktadır (3). Meningoseal, medulla spinalisi çevreleyen zarların, nöral elemanlar içermeden, açık olan kemik defektten posteriora herniasyonu anlamına gelir.

*Okült spina bifida* ise basit ve kompleks olarak 2 gruba ayrılmaktadır (3). Bu grupta nöral elemanlarda ya da meninkslerde herniasyon söz konusu değildir. Basit olanlarda sadece tek bir vertebral seviye olaya iştirak eder. Genel popülasyonun %20'sinde saptanan bu durum bir nörolojik defisite yol açmaz. Bu hastalarda sırtta bir leke, nevüs ya da benzeri belirleyici de yoktur. Kompleks spina bifida okült ise daha önemli bir durumdur. Prevalansı yaklaşık %1'ler civarındadır. Birden çok vertebra seviyesinde simetrik ya da asimetrik şekilde tutulum

### **Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

Tarkan Soygür, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı Başkanı  
e-mail: Tarkan.Soygur@medicine.ankara.edu.tr

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

söz konusu olabilir. Meningeal yapılar bir dermal sinüse, nevüse ya da lipom içine protrüze olabilir. Bu grup içindeki önemli bir patoloji de *gergin medülla spinalis* dir. Herhangi bir nedenle (lipomeningosel, kalın filum terminale) konus medüllerinin kranial yönde migrasyonu engellenmiştir.

*Sakral agenezi* özellikle diabetik anne bebeklerinde karşılaşılabilen (1/100), komplet ya da parsiyel olabilen bir patolojidir. Birçok izole sakral agenezili olguda semptomların sadece mesane ya da barsak kontrolüne ait olabileceği unutulmamalıdır (5).

**Prenatal Yaklaşım ve Korunma:** Konjenital spinal disrafizimin kesin nedeni belli olmamakla birlikte, hamilelik döneminde alınan alkol ya da çinko gibi bir takım teratojenlerin ya da geçirilen yüksek ateşli hastalıkların etiolojide rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu konuda kabul gören konulardan bir tanesi hamile kalma olasılığı olan kadınların konsepsiyon öncesi 3. aydan itibaren günde 0.4 mg folik asit kullanmalarının %60'ın üzerinde spina bifida oluşumunu azaltacağıdır.

Daha önce spina bifidalı çocuğu olan bir annenin 2. çocuğunda spina bifida görülme olasılığı %4 iken, eğer ilk 2 çocukta spina bifida söz konusu ise bu oran %12'ye çıkmaktadır.

Hamilelik sırasında spina bifida taraması amniosentez sırasında bakılan alfa-fetoprotein seviyeleri ya da ultrason ile yapılmaktadır. Yirmidördüncü hafta öncesi bakılan alfa-fetoprotein seviyesinin normalin 3 katından daha yüksek olduğu olgularda %70 oranında nöral tüp defekti saptanmaktadır (4). Ancak, alfa-fetoprotein ölçümlerinin özellikle spesifitesinin düşük olması bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır. Ultrason tek başına bu tip olguların %65'ini yakalayabilmektedir (4). Ultrason ile alfa-fetoprotein ölçümlerinin kombinasyonu ile %80 sensitivite ve %99 spesifite ile nöral tüp defekti tanısı konulabilmektedir. Nöral tüp defekti tanısı olan olgulara in-utero cerrahi girişim uygulanıp, kalıcı nörojenik tablo gelişmeden sorunun çözümlenmesi fikri oldukça heyecan verici olmakla birlikte, sonuçlar çok yüz güldürücü olmamıştır (6). Chiari malformasyonuna ait patolojiler bir miktar azalmakla birlikte, mesane fonksiyonlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (6). Amerika Birleşik Devletlerinde in-utero cerrahinin güvenilirliğini ve faydalarını ortaya koyabilmek amacı ile, NIH sponsorluğunda, çok merkezli randomize bir çalışma başlatılmıştır. Bu çocukların doğumları söz konusu olduğunda, nöral travmayı azaltmak açısından tercih edilen yöntem sezaryen olmakla birlikte, bunun

normal vajinal doğumdan daha avantajlı olup olmadığı da bilinmemektedir.

### Erken Postnatal Yaklaşım

Spina bifidalı hastalarda çocuk ürologlarının temel görevi üst üriner istemin korunmasını sağlamaktır. Bununla birlikte, idrar kontinansının sağlanması ve defekasyonla ilgili sorunların çözülmesi hem hayat kalitesini artıracak hem de özellikle üriner sistem enfeksiyonlarını (ÜSE) azaltarak, üst üriner sistemin korunmasına yardımcı olacaktır.

Spina bifidalı çocuklar değerlendirilirken akılda tutulması gereken önemli noktalardan bir tanesi bu çocuklardaki *yüksek lateks* alerjisi insidansıdır (4). Bu hipersensitivite reaksiyonunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, lateks içeren ürünler ile hiç karşılaşmamış çocuklarda görülmemektedir. Her ne kadar lateks spesifik IgE varlığında aşırı duyarlılıktan şüphe artsa da, bu çocukların muayeneleri ve cerrahi dahil tüm girişimsel işlemler sırasında lateks içeren ürünlerden tamamen kaçınmak, ölüme dahi yol açabilecek bu ciddi komplikasyondan kaçınmanın tek yoludur.

Teorik olarak bu hastalara ürolojik yaklaşımın sırt defekti kapatılmadan önce yapılması gerektiği bilindiği halde bu pratikte mümkün olmamaktadır. Normal tuvalet kontrolü yaşına gelindiğinde spina bifidalı çocukların ancak %5 kadarının spontan olarak işeyebildiği bilinmektedir (6). Bu nedenle tüm bu çocuklar baştan nörojenik mesaneli olarak kabul edilmeli, sırt defekti kapatıldıktan sonra, çocuk stabil olur olmaz, en kısa zamanda ilk değerlendirim yapılmalıdır. Nörolojik defisit mesane fonksiyonları üzerindeki etkisinin çoğunlukla defektin seviyesi ve diğer nörolojik muayene bulguları ile korale olmadığı akılda tutulmalıdır. Ayrıca ilk spinal cerrahi sonrası, 4-12 hafta sürebilen bir spinal şok dönemi ve buna bağlı arefleks mesane ve idrar retansiyonu söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle bazıları ilk ürodinamik değerlendirmeyi spinal cerrahi sonrası 2. ayda önermektedir (7).

İlk incelemede, idrar tetkiki ve kültürü, serum kreatinin seviyesi, ultrason ve videoürodinami yapılmalıdır. Spinal cerrahi sonrası retansiyonda olan hastalara temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) başlanması faydalı olacaktır. Bu hastaların bir kısmı daha sonra spontan işeyebilmektedir. Ancak daha sonra değinileceği gibi yüksek riskli hastalarda erken dönemde başlanan TAK, üst üriner sistemin korunmasına, kuru kalmaya ve ailenin erkenden bu yöntemle adapte olabilmesine oldukça yardımcı olmaktadır. Ayrıca, erkek infantlarda TAK sırasında üretraya girişi kolaylaştırması açısından erken

sirkumsizyon faydalı olabilir. Bu hastaların ilk ultrason incelemelerinde, %7-30 kadarmında, üst üriner sistem dilatasyonu saptanmaktadır (8,9). Ancak bu dilatasyonun bir kısmı spinal cerrahi sonrası gelişen üriner retansiyona bağlı olup, daha sonra azalmaktadır. Benzer şekilde, ilk değerlendirmede %20 oranında veziko üreteral reflü saptanabilmektedir (8). Dilatasyonu ve özellikle reflüsü olan çocuklarda antibiyotik profilaksisi başlanması pyelonefrit ataklarının önlenmesi açısından önemlidir.

Myelodisplazili çocukların alt üriner sistemleri çok basit anlamda 4 alt gruba ayrılabilir (2):

- I. Hipokomplian, yüksek basınçlı mesane ve artmış çıkım direnci (sabit artmış çıkım direnci ya da disinerji)
- II. Hipokomplian, yüksek basınçlı mesane ve azalmış çıkım direnci (sfinkterik yetmezlik)
- III. Kompliansı yüksek, düşük basınçlı mesane ve artmış çıkım direnci (sabit artmış çıkım direnci)
- IV. Kompliansı yüksek, düşük basınçlı mesane ve azalmış çıkım direnci (sfinkterik yetmezlik)

Myelodisplazili çocukların yenidoğan dönemindeki ilk değerlendiriminden sonraki takiplerinde tanı anındaki alt üriner sistem disfonksiyonu göz önüne alınarak oluşturulan 2 yaklaşım mevcuttur. Bunlardan birincisinde hastalar alt üriner sistem disfonksiyonu açısından düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılır ve yüksek riskli hastalarda, hemen TAK ve antikolinergik tedavi başlanır. Tedaviye başlamak için üst üriner sistemde sekonder bir bozukluğun başlaması beklenmez. Burada yüksek risk grubu ile kastedilen mesane kompliansı düşük, yüksek depolama basıncına sahip ve özellikle artmış çıkım direnci bulunan (detrüsör-sfinkter dissinerjisi ya da fiks rezistans) olan hastalardır. McGuire ve arkadaşlarının 1981'de gösterdiği gibi dolun sırasında net detrüsör basınçları 40 cm-su basıncının üzerinde olan ya da detrüsör kaçırma basınçları 40 cm-su basıncının üzerinde olan hastaların üst üriner sistemleri belirgin risk altına girmektedir (10). Yüksek riskli gruba giren hastalarda 3 yaşına kadar hiç bir tedavi uygulanmadığı takdirde %50'den daha fazla bir oranda ateşli ÜSE, hidronefroz ya da reflü gelişme riski söz konusudur (9). Boston grubunun yaptığı benzer bir çalışmada ise, sadece gözlem ile izlenen yüksek riskli hasta grubunun %80'ninde üst üriner sistem hasarı meydana gelmiştir (11). Kaçırma basınçları düşük olan hastalarda üst üriner sistem çoğunlukla idrar inkontinansı pahasına korunmaktadır.

Diğer taraftan myelodisplazili hastaların sadece radyolojik incelemeler ile takip edilmesini ve ancak ateşli

üriner enfeksiyon, hidronefroz ya da reflü geliştiği takdirde gerekli girişimlerin yapılmasını öngören bir ikinci yaklaşım da söz konusudur (12). San Diego'dan Kaplan ve ekibinin öne sürdüğü bu yakın takip protokolünde üst üriner sistem hasarı başlar başlamaz hastalara müdahale edilmekte ve böylelikle üst üriner sistem hasarı riskinin %1-5'lere düştüğü belirtilmektedir (12). Böylelikle hastaların büyük kısmının TAK uygulamak ve antikolinergik tedavi kullanmak zorunda kalmadığı ileri sürülmektedir. Ancak son çalışmalar, yüksek riskli hasta grubunda çok erken başlanan TAK uygulamalarının ve antikolinergik tedavinin sadece üst üriner sistemi korumakla kalmayıp, mesane fonksiyonlarını da koruduğunu ve augmentasyon sistoplastisi gerekliliğini de %41'den %7'lere indirdiğini göstermektedir (13). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı'nda benzer şekilde erken TAK ve antikolinergik tedavi uygulayarak takip ettiğimiz yüksek riskli hasta grubunda da augmentasyon sistoplastisi gerekliliği %57.1'den %16.6 ya düşmüştür (14). Bu hastaların takibinde halen pek çok merkezde ürodinamik değerlendirim ve buna göre takip ve tedavi yaklaşımı esas alınmaktadır. Ancak mutlaka akıldaki bulundurulması gereken bir kaç nokta söz konusudur; Özellikle yenidoğan ve infantil dönemde yapılan ürodinamik çalışmalara ait normal değerler çok net değildir ve bu yaş grubunda myelodisplazili hastaların ürodinamik özelliklerini ortaya koyan çok az sayıda çalışma mevcuttur. McGuire ve ekibinin artık klasikleşen çalışmasında 7 yıllık takip sonucunda myelodisplazili hastaların çoğunda detrüsör arefleksisi gelişmekte, komplians belirgin azalmakta ve sfinkterik denervasyon nedeni ile sabit, ancak artmış bir çıkım direnci ortaya çıkmaktadır (10). Takipde unutulmaması gereken bir diğer nokta bu çocukların nöro-ürolojik özelliklerinin, özellikle ilk 12 ay içerisinde olmak üzere, hızla değişebileceğidir. Sillen ve ekibinin post-natal 1, 4 ve 10. ayda yaptığı ürodinamik çalışmalarında olguların %40'unda özellikle kompliansda azalma şeklinde bir değişikliğin gözlemlendiği belirtilmektedir (15). Bu değişiklikler genellikle çocuğun boyunun uzaması sırasında, medulla spinalisin (geçirilen cerrahiden kaynaklanan yapışıklıklar nedeni ile) gerilmesine bağlı olarak ortaya çıkmakta ve benzer şekilde boy uzamasının hızlı olduğu puberte döneminde de görülebilmektedir. Bazen ürodinamik değişiklikler gergin spinal kordun ilk bulguları olabilmekte ve Tarcan ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi, erken müdahale ile gerginlik düzeltildiği takdirde olguların %25 kadarmında alt üriner sistem fonksiyonları normale dönmektedir (16).

## TEDAVİ

İlk tanı anında düşük kaçırma basıncına sahip, yani yüksek riskli gruba girmeyen infantlar, TAK uygulanmadan takip edilebilirler. Bu hastalarda 6 ayda bir üriner ultrason ve yıllık ürodinamik takipler yapılmalıdır. Ultrasonda üriner sistem dilatasyonu saptanması, ateşli ÜSE ya da ürodinamide yüksek depolama ya da kaçırma basınçları saptandığında veya belirgin rezidüel idrar varlığında antikolinerjik tedavi ve/veya TAK başlanmalıdır.

Yüksek riskli hasta grubunda en erken dönemde TAK ve antikolinerjik tedavi başlanmalıdır. TAK sıklığı genellikle 3 saatte bir olarak ayarlanır. Ancak TAK ile boşaltılan idrar miktarının hastanın güvenli, yani düşük basınçla depolayabildiği idrar miktarından fazla olmaması gerekir. Başlanan tedavinin etkisini görmek amacı ile 6-8 hafta sonra kontrol ürodinamisi yapılmalı, beklenen yanıt alınmış ise 6. ayda ultrason ve yıllık ürodinamik takipler yapılmalıdır. Başlangıç video-ürodinamik değerlendirmesinde reflü saptanan olgularda mutlaka antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. TAK nedeni ile bu hastaların %60-80'ninde bakteriüri saptanmaktadır (6). Bu bakteriüri asemptomatik olduğu sürece ya da kültürde *E.coli* dışında, *Proteus*, *Pseudomonas*, veya *Klepsiella* gibi farklı bir bakteri üremedikçe tedavi edilmemelidir.

Antikolinerik tedaviye rağmen mesane içi basınçları düşmeyen, antikolinerjik alamayan ya da TAK uygulaması gereken, ancak ailenin TAK uygulayamadığı yenidoğan ya da infant hasta grubunda vezikostomi geçici bir çözüm sunması açısından iyi bir alternatif olabilir.

**Oral Farmakoterapi:** Antikolinerjik tedavide ilk alternatif 0.1-0.15 mg/kg, günde 3 doz şeklinde verilen *oksibutinin hidroklorid* dir. Yan etkisi nedeni ile bu ilacı alamayan hasta grubunda benzer etkiye ama daha düşük yan etkiye sahip *tolterodin tartrate* 0.1 mg/kg, gün dozu ile verilebilir. Tolterodin henüz çocuklarda kullanımı için FDA onayı olmamasına rağmen bu ilacın çocuklarda güvenli yan etki profili ile etkinliğini belirten çalışmalar mevcuttur (17). Ayrıca hem oksibutinin'in hem de tolterodin'in yavaş salınımlı uzun etkili formları erişkin hastalar için kullanıma girmiştir. Özellikle yavaş salınımlı oksibutinin, farmakokinetiği nedeni ile, günde 3 kez alınması gereken ve bu nedenle ailelerde uyum güçlüğüne yol açan standart oksibutinin ile aynı etkiye, ancak çok daha yüksek tolerabiliteye sahiptir. Bu, nörojenik olmayan işeme disfonksiyonlu 25 çocuk hastada retrospektif olarak yapılmış olan bir çalışma ile de gös-

terilmiştir (18). Düşük komplianslı yüksek basınçlı mesanelerde, kompliansı arttırmak ve basıncı düşürmek amacı ile daha birçok oral ilaç olup çoğu henüz, özellikle çocuk hasta grubunda, çalışma aşamasındadır. Özellikle *tropium hidroklorid* erişkin aşırı aktif mesanesinde randomize çalışmalar ile desteklenmiş ve uluslararası kontinans cemiyeti tarafından önerilen bir ilaçtır. İspanya'dan yapılan bir çalışmada, nörojenik olmayan işeme disfonksiyonlu çocuk hasta grubunda 2 eşit dozda (10-25 mg/gün) verilen oral tropium'un düşük yan etki profili ile etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (19).

**İntravezikal Tedavi:** Oral antikolinerjik tedaviyi hiçbir şekilde tolere edemeyen çocuklarda intravezikal tedavi denenebilir. Bu şekilde 5mg'lık oksibutinin tableti 30 ml izotonik solüsyon ile sulandırılıp sonda ile mesaneye verilebilir. Bu uygulama günde 3 kez tekrar edilir. İntravezikal oksibutinin'in hızla absorbe edildiği ve oral uygulamadan daha yüksek serum seviyeleri elde edildiği gösterilmiştir (20). Bu uygulama ile yan etkilerden sorumlu tutulan ve oral alım sonrası karaciğerde ortaya çıkan N-desetil oksibutinin ortaya çıkmadığı için ilaç hastalar tarafından çok daha iyi tolere edilmektedir (20). İntravezikal uygulama sırasında elektrik akımı uygulanarak ilacın intravezikal alımı artırılabilir (electromotive drug administration: EMDA) (21).

Her ne kadar spina bifida hasta grubunda uygulamaları ile ilgili pek literatür olmasa da vaniloid reseptör agonistleri olan *kapsaisin* ve özellikle *resiniferotoksin* mesanede myelinize olmayan C liflerini desensitize ederek etki ederler. Bu ilaçlar, gelecek için umut veren bir tedavi alternatifi olabilir.

İntravezikal olarak uygulanan diğer bir tedavi yöntemi, *Botulinum-A toksini* enjeksiyonlarıdır. Botulinum-A toksini sinir kas kavşağında asetil kolin salınımını selektif olarak engelleyerek etki göstermektedir. Önceki detrusör-sfinkter dissinerjili erişkin hastalarda dış sfinktere uygulanmış ve başarılı, ancak kalıcı olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Sonraki yıllarda bu tedavinin myelodisplazili çocuk hasta grubunda da uygulanabileceği gösterilmiştir. Yüksek basınçlı mesaneleri olan 17 myelodisplazili çocukta mesane içinde 30-40 noktaya, yaklaşık 300 ünite botulinum-A toksini enjekte edilmiş ve 2-4 hafta sonraki kontrol ürodinamilerinde kompliansda ve maksimal mesane kapasitesinde belirgin anlamlı artışlar tespit edilmiştir (22). Bu tedavi ile ilgili belirgin yan etki bildirilmemiştir. İntravezikal Botulinum-A toksini tedavisinin en önemli sorunu etkinin geçici olması ve tekrar uygulama gerekliliğidir. Ancak özellikle ciddi alt üriner sistem disfonksiyonu ve yüksek basınçlı mesaneleri olan, oral ya da intravezikal farmako-

terapiye yanıt vermeyen hasta grubunda yaş nedeni ile augmentasyon sistoplastisi için beklemek gerekiyorsa zaman kazanmak amacı ile uygulanabilecek bir tedavidir. Benzer şekilde çok yüksek riskli mesaneleri olan yenidoğan ve infant hasta grubunda oral alım yeterli değilse ya da aile uyumu oral tedavi için tam değilse intravezikal Botulinum-A toksini uygulaması zaman kazandıracak, faydalı bir tedavi alternatifi gibi durmaktadır.

**Nöromodülasyon, Elektriksel Stimülasyon:** Elektriksel stimülasyon istenen bir işlevin (çizgili sfinkter kontraksiyonu, detrüör kontraksiyonu) direkt aktivasyonu için uygulanır. İntra-anal elektrostimülasyon ile inhibitör nöronal yolların aktivasyonu sağlanarak artmış detrüör aktivitesinin ve buna bağlı inkontinansın tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Mesane izotonik solüsyon ile doldurulup, transüretal bir elektrokateter yardımı ile intravezikal stimülasyon yapılabilir. *Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)* sakral bölgenin transkütanöz stimülasyonu ile, inhibitör yolların aktivasyonunu sağlar. Aynı işlem anterior tibial sinirin stimülasyonu ile de sağlanabilir (*SANS: Stoller Afferent Nerve Stimulation*). Duyusal ve veya motor işlevlerin indirekt yoldan modifiye edilmesi ise nöromodülasyon olarak tanımlanır. Nöromodülasyonun direkt etki yolu bilinmemektedir. Kalıcı implantlar ile yapılan sakral sinir modülasyonu bu grup içerisine girmektedir. Nörostimülasyon/modülasyon tekniklerinin, özellikle myelodisplazili çocuk hasta grubunda, uzun dönem sonuçlarını bildiren kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle konservatif tedavi alternatiflerine yanıt vermeyen, cerrahi için aday hastalarda denenebilecek yöntemler olarak durmaktadır. Nörojenik işeme disfonksiyonu olan çocuklarda idrar kaçırma önemli bir problem teşkil etmekte ve hastanın hayat kalitesini belirgin olarak azaltmaktadır. Bu çocuklara yaklaşımda temel amaç üst üriner hasarının önlenmesi ise de çocuğun kontinans hale gelmesi de bir o kadar, hatta bazen aileler için çok daha fazla önem arz etmektedir. Burada önemli nokta idrar kaçırmanın nedeninin kesin olarak ortaya konmasıdır. Eğer idrar mesane içi basınçların yüksekliği nedeni ile yani mesane depolama fonksiyonunun bozukluğu nedeni ile kaçıyor ise, mesane basınçlarının düşürmeye yönelik tedaviler çok büyük olasılıkla kontinansı da sağlayacaktır. Eğer mesane düzgün boşal(tı)lmıyor ise bu durum da dolup taşma şeklinde bir inkontinansa yol açacaktır. Bu tip hastalarda düzenli TAK uygulamaları ile mesane boşaltılırsa kontinans da sağlanacaktır. İzole çıkım direnci, yani sfinkter yetersizliğine bağlı inkontinanslar nörojenik işeme disfonksiyonlu hastalarda tedavisi en zor olan bozukluktur. Mesane çıkım direncini arttıran bir takım ilaçlar örneğin alfa reseptör agonist-

leri (efedrin, pseudo-efedrin) denenebilir. Ancak başarı şansı düşüktür.

**Cerrahi Tedavi:** Nörojenik kökenli sfinkter yetmezliklerinde subüretal madde enjeksiyonları ile ilgili de yüz güldürücü sonuçlar bildirilmemektedir. Bu tip hastalarda kontinansı sağlayabilmek için çoğunlukla cerrahi girişimlere gerek kalmaktadır. Burada unutulmaması gereken çok önemli bir nokta; mesane çıkım direncini arttırmaya yönelik cerrahi uygulamalar sonrasında, mesane depolama fonksiyonunun artan çıkım direnci nedeni ile bir anda bozulabileceğidir. Bu durumun operasyon öncesi çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Buna rağmen nörojenik işeme disfonksiyonlu bir hastada mesane çıkış direncini arttıracak bir cerrahi planlanıyor ise en güvenli yöntem eş zamanlı mesane büyütme ameliyatı (*augmentasyon sistoplastisi*) yapmak olacaktır. Bu yazı dahilinde mesane çıkım direncini arttıran cerrahi tekniklerin detaylarına girilmeyecektir. Ancak çoğunlukla nörojenik kökenli sfinkter yetmezliklerinde kontinansı sağlayabilmek için mesane çıkımına (boynuna) daha agresif girişimler yapmak gerekmektedir. Bu bazı hallerde üretal yoldan TAK uygulamalarını ciddi anlamda zora sokmaktadır. Bu durumda kontinansdan fedakarlık yapılmadan gereken cerrahi teknik uygulanmalı, ancak mesaneye ya da augmente segmente kateterize edilebilen alternatif bir kanal yerleştirilmelidir. Oral ya da intravezikal tedaviye rağmen kompliansı artmayan, mesane içi basınçları düşmeyen, üst üriner sistemi risk altında bulunan hastalarda mesane kapasitesini arttırmak ve depolama basınçlarını düşürmek amacı ile cerrahi olarak mesane büyütme ameliyatları gerekli olmaktadır. Bu amaçla çok çeşitli teknikler tarif edilmiştir. Bunların detaylarından bu yazıda bahsedilmeyecektir. En klasik yöntem de-tübülerize bir gastrointestinal segmentin kullanılması ile yapılan augmentasyon ameliyatlarıdır. Bu amaçla en sık ileum, sigma, ileo-çekal segmentler ya da mide kullanılmıştır. Bugüne kadar yayınlanan birçok seride yeterli kapasiteye ve kompliansa ulaşılabildiği belirtilmektedir. Her segmentin kendine göre avantajı ve dezavantajı mevcuttur. En temel sorun bu segmentlerin, absorpsiyon ve sekresyon özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda birçok elektrolit bozuklukları ve metabolik değişiklikler [asidoz (ileum, sigma, ileo-çekal), alkaloz (mide) ] ortaya çıkabilir. Artan mukus sekresyonuna bağlı enfeksiyonlar ve taş oluşumu meydana gelebilir. Mide kullanıldığında az bir kısım hastada ciddi hematüri dizüri sendromu gelişebilir. Spontan ya da travmatik perforasyonlar ile karşılaşılabilir. Daha da önemlisi 10 yılı aşkın takibi olan serilerde augmente mesanelerde bir takım neoplastik değişikliklerin ortaya çıkabildiği belirtilmektedir. Ancak her za-

man olduğu gibi uygulanan yöntemin hasta için olası faydaları, olası zararlarının önüne geçiyor ise tercih edilecek olan cerrahi uygulamalardır.

Üretelyumun korunabildiği ve yukarıda bahsedilen sorunlardan uzaklaşılabilen diğer birkaç augmentasyon tekniği daha vardır: *Oto-augmentasyonda* detrüör üretelyum üzerinden diske edilerek çıkartılır ve adeta büyük bir mesane divertikülü yaratılır. Başarısı oldukça sınırlı bir yöntemdir. Mesane kapasitesi iyi kabul edilen, ancak yüksek depolama basınçları olan hastalarda, mesane içi basınçları düşürmek amacı ile tercih edilebilir. Temel sorun zaman ile bu divertiküler yapının kontrakte olması ve kapasite ve kompians kaybıdır. *Sero-müsküler kolosistoplastide*, mukozası sıyrılmış bir de-tübülerize sigmoid segmenti, detrüörü sıyrılmış divertiküle üretelyum üzerine dikilir. Böylece üretelyum korunduğu için, metabolik değişiklik beklenmez. Üretelyumun arkası, sero-müsküler barsak duvarı ile desteklendiği için de, üretelyumda kontraksiyon oluşmaz. Ancak son derece ideal gibi görünen bu yöntem ile ilgili iyi sonuçlar sadece bu tekniği tarif eden kişi ve ekibinden gelmektedir (23). *Üreterosistoplastide*, mesane kapasitesi de-tübülerize ureter kullanılarak arttırılır. Klasik teknikte, fonksiyon göstermeyen bir böbrek ve onun ureteri kullanılır. Augmentasyon amacıyla üretelyum ile dşşeli bir yapı kullanıldığı için metabolik komplikasyonu beklenmez. Kapasite ve kompiansda çoğunlukla yeterli artış sağlanır. Temel sorun her zaman afonksiyone böbrek ile birlikte olan uygun dilatasyonda ureter segmentlerinin olmayışdır. Son yıllarda mesane augmentasyonu için giderek gündeme oturan bir diğer yöntem ise Boston'dan Dr. Atala ve ekibinin öncülük ettiği doku mühendisliği ürünlerinin kullanılmasıdır (24). Bu teknoloji ile, kişinin kendi üretelyumundan alınan hücreler kültür ortamında çoğaltılmaktadır. Daha sonra bir takım polimerlere ekilen bu hücrelere, aynı şekilde çoğaltılan mesane kas hücreleri de eklenerek kompozit materyaller oluşturulabilmektedir. Köpek çalışmalarında son derece olumlu sonuçlar alınan bu yöntem ile ilgili, insanlardaki uygulamalara ait iyi sonuçlar da bildirilmeye başlanmıştır.

Nörojenik işeme disfonksiyonlu hastalarda, yüksek mesane basınçlarına bağlı reflü de birlikte izlenebilmekte ve pyelonefrit geçirme riskini arttırmaktadır. Çoğunlukla mesane depolama basınçlarının düşürülmesi ile reflü kendiliğinden düzelmektedir. Uygun yaklaşımlara rağmen spontan düzelmeyen reflülerde tek başına anti-reflü cerrahi, yüksek başarısızlık oranları nedeni ile tavsiye edilmemektedir. Bu hastalarda sub-üreterik enjeksiyon tekniği akılcı bir yaklaşım olarak görünmektedir. Augmentasyon gereken ve birlikte reflüsü olan olgular-

da da çoğunlukla augmentasyondan sonra reflü kendiliğinden düzelmekte, ve eş zamanlı anti-reflü cerrahiye gerek kalmamaktadır (25).

**Barsak Problemlerine Yaklaşım:** Nörojenik işeme disfonksiyonu olan hastaların hemen hepsinde eşlik eden barsak boşaltım problemleri de bulunmaktadır. Alt üriner sistem ile ilgili sorunlar değerlendirilirken mutlaka barsak problemleri de birlikte değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Genellikle ilk 2 yaşta çocuk bezli iken, bekle ve gör şeklinde bir yaklaşım izlenir. Bu çocukların çoğunda barsağın yeterli boşalmamasına, yani kronik konstipasyona bağlı, sızma tarzında bir gaita kaçırmaya öyküsü vardır. Eğer barsaklar belli bir düzende boşaltılabilirse, gaita kaçırmada çok belli oranda azalacaktır. Başlangıç yaklaşımı sıvı alımının regüle edilmesi ve fiberden zengin bir diyetle geçilmesidir. Her gün aynı öğünden sonra çocuğun tuvalete oturtulması defekasyonu kolaylaştıracak bir yaklaşımdır. İlk değerlendirmede fekal taşlaşma varsa bu manuel olarak boşaltılmalıdır. Daha sonra günlük rektal enemalar yardımı ile barsaklar boşaltılmaya çalışılmalıdır. Bir kez bu durum sağlandıktan sonra oral laksatif uygulamalarına geçilebilir. Oral uygulamada polietilen glikol içeren elektrolitsiz solüsyonlar ya da laktuloz kullanılabilir. Tüm konservatif yöntemlere rağmen, konstipasyonu devam eden çocuklarda Malon tarafından 1990'da tarif edilen ACE (antegrade continence enema) uygulanabilir (26). Bu yöntemde çekuma, sıklıkla apendiks kullanılarak, kateterize edilebilir bir kanal yerleştirilir ve bunun diğer ucu cilde ağzlaştırılır. Buradan musluk suyu ya da musluk suyu-gliserin karışımı gibi solüsyonlar verilerek günlük yıkamalar yapılarak barsakların boşalması sağlanır. ACE tek başına yapılabileceği gibi, çoğunlukla alt üriner sistem rekonstrüksiyonu gereken olgularda, bu aynı seansda gerçekleştirilebilir.

**Seksüel Fonksiyon ve Fertilite:** Nörojenik mesane disfonksiyonu ile doğan çocuklarda gerek nöroşirürjik ve ortopedik yaklaşım, gerekse ürolojik yaklaşımın ilerlemesi sonucu bu çocukların pek çoğu seksüel olgunluk yaşlarına gelmektedir. Bu çocukların %30 kadarında erken puberte izlenmektedir (4). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte eşlik eden hidrosefaliye bağlanmaktadır. Özellikle kızlarda menarş 10 yaş öncesinde bile izlenebilmektedir. Bu çocuklarda LH-RH analogları kullanılarak puberte geciktirilmektedir. Kızlarda reproduktif fonksiyon nöronal değil hormonal kontrol altında olduğundan çoğunlukla normal fertilite ve hamilelik söz konusudur. Kızlarda seksüel sensasyon ve orgazm nörolojik seviyeye bağlı olup korunmuş olabilir. Spina bifidalı bir annenin çocuğunda spina bifida olma olası-

lığı normalden daha yüksek olup mutlaka hamilelikten 3 ay önce profilaktik folik asit başlanmalıdır. Hamilelik söz konusu ise bu hastalarda deforme pelvik yapı nedeni ile sezaryen tercih edilmelidir. Eğer geçirilmiş bir alt üriner sistem rekonstrüksiyonu mevcutsa sezaryen sırasında bir üroloğun da bulunması faydalı olacaktır. Hamilelik döneminde, altta yatan mesane disfonksiyonu nedeni ile, bu kızlarda üriner sistem enfeksiyonu gelişme riski yüksek olup yakın takibi gerekmektedir. Erkeklerde ise ereksiyon ve ejakülasyon kompleks nörolojik kontrol altında bulunmakta ve myelodizplazili hastaların çoğunda ejakülasyon ve ereksiyon problemleri ortaya çıkmaktadır. Nörolojik lezyon seviyeleri Sakral-1 ve altında olan hastalarda bu sorunlara daha az rastlanmaktadır. Spina bifidalı 10 erektil disfonksiyonlu erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, elektro ejakülasyon ile elde edilen sperm örneklerinde azospermi ve testis biyopsi örneklerinde ise "Sertoli cell only" saptanmıştır (27). Ayrıca travmatik spinal lezyonları olan erkeklerde elektro ejakülasyon ile elde edilen sperm örneklerinde de sperm kalitesinin düşük olduğu bulunmuştur (28).

Spina bifidalı hastalardaki erektil disfonksiyon İntra-korporeal enjeksiyonlar gibi konvansiyonel yöntemlere cevap verebilmektedir (29). Uygun doz azaltımı ile birlikte Sildenafil kullanılabilir. Bir çalışmada hastaların %80'nin 50mg'a yanıt verdikleri, sadece bir hastada 100 mg'a çıkmak gerektiği bildirilmektedir (30).

Myelodizplazili hastalarda artmış lateks allerjisi söz konusu olup, korunma amaçlı prezervatif kullanılacak ise lateks içermemesine dikkat edilmelidir.

## NÖROJENİK OLMAYAN İŞEME BOZUKLUKLARI

İdrar kaçırma şikayeti, çocuk ürolojisi polikliniklerine başvuran hastaların çok önemli bir kısmında mevcuttur. Yedi yaşına kadar gelmiş kızların %6'sında, erkeklerin de %3.8'de gündüz idrar kaçırma problemi ile karşılaşılır (31). İdrar kaçırma inkontinans olarak adlandırılır. Burada belirli (küçük) bir miktar idrar kaçması söz konusudur. Normal miksiyon gerçekleşmemektedir. Anatomik (ekstrofi-epispadias, ektopik ureter, uretral valv vb.) ve nörojenik (myelodizplazi vb.) nedenler ekarte edildikten sonra, inkontinans genellikle mesane depolama ve/veya boşaltım fonksiyonlarındaki bir bozukluğa bağlıdır. İdrar kaçırma gece ya da gündüz meydana gelebilir. Bu grup hastalıklar genel olarak "*fonksiyonel işeme bozuklukları*" olarak adlandırılır. İnkontinans olmadan da, işeme ile ilgili şikayetler (sıkışma, sık ya da seyrek işeme, bekletme vb.) fonksiyonel işeme bozukluğunu düşündürmelidir. Fonksiyonel işeme bozukluk-

larının asıl önemi sıklıkla ÜSE ve veziko-üreteral reflü ile birlikte görülmesidir. Fonksiyonel işeme bozukluklarının varlığında normal alt üriner sistem dinamikleri bozulmakta ve buna sekonder ÜSE insidansı artmaktadır. Benzer şekilde tedaviye cevap vermeyen bakteriyel persistanslarda ya da rekürren ÜSE gelişiminde de altta yatan işeme bozuklukları önemli bir yer tutmaktadır. Reflü ile işeme bozukluğu arasında da bir birliktelik vardır. Olguların %15-50 kadarında reflü ve işeme bozukluğunun birlikte görüldüğü bildirilmektedir (32). İşeme bozukluğu -çok yüksek depolama ve boşaltım basınçlarına yol açmadıkça- sıklıkla reflüye yol açan esas sebep değildir. Bununla birlikte, marjinal yeterlilikteki ureter orifislerinde reflü gelişimini kolaylaştırmakta, daha da önemlisi reflünün spontan düzelme şansını belirgin olarak azaltmaktadır. İşeme bozukluğunun tedavisi reflünün spontan düzelmesini hızlandırmaktadır (33). Veziko-üreteral reflü varlığında, işeme bozukluğu ÜSE sıklığını da arttırdığı için, bu çocuklar daha sık pyelonefrit geçirmektedirler. Ayrıca, işeme bozukluğuna sıklıkla fekal boşaltım (eliminasyon) problemleri de eşlik etmektedir (burada neden-sonuç ilişkisi tartışmalıdır). İşeme bozukluğu ile birlikte, kronik konstipasyon varlığında, gastrointestinal floradaki potansiyel bakteri sayısı artmakta bu da enfeksiyonları kolaylaştırıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır. Bu bilgilerden de anlaşılacağı üzere fonksiyonel işeme bozuklukları sadece can sıkıcı olarak algılanabilecek gündüz altını ıslatma nedeni olmaktan çok, renal fonksiyon kaybına dahi yol açabilecek ciddi bir klinik tablodur.

**Fonksiyonel İşeme Bozuklukları:** Bu grup genel olarak mesane depolama ve boşaltım bozuklukları olarak ikiye ayrılarak değerlendirilir. Ancak pratikte çoğu zaman boşaltım bozuklukları depolama bozuklukları ile iç içe geçmiş durumdadır.

**Sıkışma sendromu ve sıkışma inkontinansı:** Depolama bozuklukları içerisinde bulunmaktadır. Gün içerisinde sık ve ani olarak ortaya çıkan işeme ihtiyacı ile karakterizedir. Çocuk bu sırada idrar kaçırmayı engellemek için bir takım idrar tutma manevralarına (çömelme, bacakları çaprazlama, perineye bası, penisi sıkma vb.) başvurur. Bu şekilde, idrar kaçırmayı pelvik taban kaslarını kasarak engellemeye çalışır. Eğer bu engellemeler yeterli olmazsa idrar kaçırma meydana gelir ki bu sıkışma inkontinansı olarak adlandırılır. Tipik olarak şikayetler, dikkatin azaldığı öğleden sonra akşam üzeri saatlerinde artar. Ürodinamik olarak artmış mesane aktivitesi ile karakterizedir. İşeme normal paternde olup, çoğunlukla rezidü yoktur. Ancak skopi altındaki incelemelerde artmış mesane aktivitesi sırasında sıklıkla me-

sane boynu da açılmakta, idrar hızla proksimal üretraya geçmekte, ancak pelvik taban kasları kullanılarak idrar kaçırma engellenmektedir. İşte bu sırada idrar dış sfinkter hizasından mesane içine geri dönmekte, üretral floradaki bakteriler adeta mesane içine sağılmaktadır (milk-back fenomeni). Ayrıca, ani artan mesane çıkım direnci mesane boynu ve üretral mukozada iskemiye yol açmaktadır. Bu durum ÜSE gelişimini son derece kolaylaştıran bir patofizyolojidir. Artmış pelvik taban kas aktivitesi daha önce de belirtildiği gibi defekasyonun geciktirilmesine ve konstipasyona yol açar. Konstipasyona bağlı zaman zaman oluşan gaita kaçakları nedeni ile, iç çamaşırlarda kirlenmelere rastlanabilir.

**Disfonksiyonel İşeme Sendromu:** Bu sendromda işeme sırasındaki detrüör kontraksiyonlarına artmış pelvik taban kas (sfinkter) aktivitesi ile yanıt verilir. Yani detrüör ve sfinkter arasında bir uyumsuzluk söz konusudur. Sıkışma sendromundan en önemli farkı artık normal işeme şeklinin bozulmuş olmasıdır. Bu durumun niçin geliştiği net değildir. Sıkışma sendromlu hastalar, sürekli kendilerini sıkarak istemsiz kontraksiyonları engellemeye çalıştıkları için bu tablo içine ilerleyebilirler. Ancak bu tek başına disfonksiyonel işeme sendromunun etiolojisini açıklamaya yetmemektedir. Bu sendrom dahilinde detrüörde yavaş-yavaş bir dekompanzasyon ortaya çıkabilmekte ve işeme kesikli hale gelmektedir. Bu seyirde sendrom bir takım alt başlıklar ile incelenir;

**Stakkato (kesikli) İşeme:** Detrüör kontraksiyonu yeterlidir ancak tekrarlayan pelvik taban kas (sfinkter) kontraksiyonlarına bağlı miksiyon kesikli olarak yapılır. Miksiyon eğrisi uzamıştır, ancak devamlılık gösterir, akım hiçbir zaman sıfıra düşmez. Rezidü kalabilir, ancak şart değildir.

**Fraksiyone (bölünmüş) İşeme:** Burada detrüör kontraksiyonlarında azalma söz konusudur. Sürekli artmış çıkım direncine karşı kasılan detrüörde dekompanzasyon başlamıştır. Tek bir defada miksiyonun bitirilmesi mümkün olmaz. Akım eğrisi sıfıra kadar düşer, daha sonra ikinci bir detrüör kontraksiyonu ile akım devam eder. Belirgin rezidü vardır.

**Tembel Mesane Sendromu:** Çoğunlukla yukarıdaki tablonun devamı şeklinde görülür. Çok seyrek işeme vardır. Detrüör kas gücünü yitirir. Miksiyon abdominal kas kontraksiyonu yardımı ile yapılır. Devamlı dolu olan mesanede, gerime bağlı afferent ileti ve idrar hissi azalır. Dolup taşma şeklinde idrar kaçırma vardır. Rezidüel idrar kuraldır. Sürekli rezidüel idrar nedeni ile ÜSE riski çok yüksektir. Bir çalışmada tembel mesane sen-

dromlu kızların %58'inde ÜSE geliştiği saptanmıştır (34).

**Hinmann Sendromu (Nörojenik olmayan nörojenik mesane):** Düşük kapasiteli ve komplianslı, yüksek basınçlı, aşırı aktif mesane ve belirgin detrüör-sfinkter uyumsuzluğu vardır. Disfonksiyonel işeme sendromunun en son noktası kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, fraksiyone işeme şekli ortaya çıktıktan sonra bazı çocukların detrüörlerinin tamamen dekompanze olarak tembel mesane sendromu geliştirdiklerini, bazı olgularda ise detrüörün sürekli artmış sfinkter aktivitesine karşı hipertrofiye uğrayarak Hinmann sendromuna ilerlediğini belirtirler. Ancak bu sendroma yol açan, henüz ortaya konulamayan, bir nörolojik defisitinin etiolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Daha sıklıkla görülen yukarıdaki sendromların dışında, daha nadir izlenen özellikli durumlarda da vardır.

**Vajinal İşeme:** Özellikle şişman, bacakları kapalı olarak işeyen kızlarda görülür. İdrar önce vajene dolar, sonra çocuk ayağa kalkınca iç çamaşırlar ıslanır. Bu çocukların alafrağı tuvalete ata biner gibi ters oturmalarının sağlanması bile çoğu olguda sorunu çözmeye yeter. Muayenede labial adezyon olmadığı ekarte edilmiştir.

**Gülme (Giggle) İnkontinans:** Neredeyse tamamen kızlarda görülen bu durumda gülme sırasında mesane aniden ve tamamen boşalır. Nedeni tam belli değildir. Sıkışma sendromu komponentleri eşlik edebilir. Bu durumda antikolinerjik tedaviden fayda görülebilir. Saf formunda ise aralarda hiç semptom yoktur. Bu olgularda zaman içerisinde spontan düzelmeye beklenir. Fonksiyonel olarak katapleksiye eşlik eden bir diğer formunda metil-fenidat gibi nörostimülanlar ile başarılı sonuçlar bildiren kontrolsüz çalışmalar mevcuttur.

## GENEL DEĞERLENDİRİM

Bu çocuklar değerlendirilirken iyi bir öykü, özellikle işeme öyküsü ve fizik muayene çok önemlidir. Mümkünse 2 ya da 3 günlük bir işeme çizelgesi tutulmalıdır. Bu çizelge çocuğun aldığı sıvı miktarını, bunun gün içindeki dağılımını, tuvalete gitme sıklığını ve idrar kaçırma saatlerini ve miktarını daha objektif olarak ortaya koymayı sağlayacaktır. İşeme öyküsü ile birlikte mutlaka, defekasyon alışkanlıkları, konstipasyon veya obstipasyon ve iç çamaşırlara gaita bulaşıp bulaşmadığı sorgulanmalıdır. Mesane için iritan olan gıda alımı (kafeinli içecekler, kola, çikolata, limon, portakal suyu vb) sorgulanmalıdır. İdrar bekletme alışkanlığı olup olmadığı üzerinde özellikle durulmalıdır. Fizik muayenede, rutin muayene



sonrası dış genitaler kontrol edilmelidir. Erkeklerde, meatal stenoz, fimozis, kızlarda labial adezyon olup olmadığı kontrol edilmelidir. İdrar kaçırmaya bağlı özellikle kızlarda perine hiperemik ve hassas olabilir. Bu sırada anal tonus ve refleksin kontrolü, sakral aksın bütünlüğü hakkında fikir verebilir. Sırt muayenesinde, lumbo-sakral bölgede kullanmada artma, pigmente nevus varlığı, lipom, dermal sinüs ya da gluteal yarıklarda asimetri, altta yatan okkült bir nörolojik patolojiyi düşündürülebilir. Şüpheli olgularda lumbo-sakral grafi ile kompleks spina bifida veya komplet ya da inkomplet sakral agenezi olup olmadığı araştırılabilir. Muayene sonrası idrar tetkik ve kültürü ile enfeksiyon varlığı kontrol edilmelidir. Spot idrarda bakılan kalsiyum-kreatinin oranı izole dizürisi olan olgularda altta yatan hiperkalsüriyi açığa çıkarabilir.

Tüm işeme bozukluğu olan çocuklar (tercih edilen çocuğun 4 yaşının üzerinde olmasıdır) idrar akım hızı ve rezidüel idrar ölçümleri ile incelenmelidir. Bu şekilde boşaltım eğrisinden işeme bozukluğunun tipi ve rezidü kalıp kalmadığı anlaşılabilir. Mümkünse bu inceleme 2 ya da 3 kez tekrarlanmalıdır. Başlangıçta yapılacak olan bir üriner sistem ultrasonu, üst üriner sistem dilatasyonu varlığı, mesane duvar kalınlığı, hatta konstipe çocuklarda rektum çapı hakkında bilgi verecektir. Üst üriner sistemi normal olan çocuklarda daha rahat bir yaklaşım mümkün olurken, dilatasyon söz konusu ise daha ileri basamaklara geçmek gerekli olacaktır. Şüpheli sırt muayenesi olan çocuklar, nörolojik kusur saptananlar veya direk grafide kompleks spina bifida ya da sakral agenezi saptanan olgularda medulla spinalisi değerlendirilebilmek amacı ile lumbo-sakral MR istenmelidir. Böylelikle, altta yatan bir gergin kord sendromu, intradural lipom ya da kalın filum terminale gibi patolojiler açığa çıkartılabilir (35). Nörojenik olmayan işeme disfonksiyonu şikayetleri ile başvuran çocuklarda rutin video-ürodinamik inceleme yapılması gerekliliği sıkça tartışılan konulardan bir tanesidir. Buradaki en önemli sorun, videoürodinamik incelemelerin çocuklar için oldukça invaziv olmasından kaynaklanmaktadır. Son çalışmalar, bu olgularda detaylı işeme öyküsü, idrar akım hızı ölçümleri ve ultrason ile elde edilen sonuçların, ürodinamik sonuçları ile korale olduğu ve bu olgular için ürodinamik incelemelerin tanı ve tedavide ek bir fayda sağlamadığı şeklindedir (36). Ancak, nörojenik işeme disfonksiyonu şüphesi varsa, konservatif tedaviye yanıt alınmıyor ise, üst üriner sistem hasarlanması söz konusu ise, herhangi invaziv bir girişim (intravezikal botulinum-A toksini enjeksiyonu vb) planlanıyor ise ya da akademik amaçlı çalışmalarda objektif veri elde edebilmek amacı ile kullanılacak ise video ürodinamik incelemelerin yeri tartışmalıdır.

## GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Sıkışma sendromlu ya da sıkışma inkontinanslı çocuklar antikolinerjik tedaviden fayda görmekteyler. Bu tedavi ile artmış mesane aktivitesi normale dönmektedir. Antikolinerjik tedavide kullanılan ajanlar ve uygulama yöntemleri nörojenik işeme disfonksiyonu başlığı altında detaylı anlatılmıştır. Önemli bir nokta antikolinerjik tedavinin yan etkileridir. Kabızlık, sıcak basması, ağız kuruluğu ve bir takım psöşik bozukluklar ortaya çıkabilir. Özellikle, kabızlık üriner enfeksiyon riskini de arttıracığı için dikkatli olunması gerekir. Ayrıca antikolinerjik tedavi alan hastalarda düzenli aralar ile rezidüel idrar miktarları da kontrol edilmelidir.

Disfonksiyonel işeme sendromlu hasta grubunda en önemli basamak artmış pelvik taban aktivitesini azaltabilmektir. Eğer bekletme alışkanlığı varsa bu mutlaka kırılmaya çalışılmalıdır. Enfeksiyon, hiperkalsüri ya da mesane için iritan gıda varlığında oluşan dizüri nedeni ile çocuk idrar bekletiyorsa bunlar tedavi edilmelidir. Zamanlı idrar yapma (2 saat'te bir kere) alışkanlığının kazandırılması çok önemlidir. Eğer rezidü varsa zamanlı idrar yapmaya ikili idrar yapma alışkanlığı da eklenmelidir. Çocuk tuvalette, bacaklarını açarak, kendini sıkmadan oturmalı ve ayakları yere ya da bir basamağa değebilmelidir. Disfonksiyonel işemeyi tetikleyen olayın sıkışma sendromu olduğu düşünülüyorsa tedaviye antikolinerjikler eklenebilir. Ancak dikkatli rezidü takibi yapılmalıdır.

"Bio-feedback", disfonksiyonel işeme tedavisinde oldukça başarılı ve kalıcı sonuçlar vermektedir. Burada amaç kişiye spesifik fizyolojik bir süreç ile ilgili anında bilgi verilmesidir. Tanımdan da anlaşılacağı üzere "bio-feedback" için uygun hastaların yeterli kognitif fonksiyona erişmiş yaşta olması gerekir. Bu amaçla idrar akım hızı, sfinkter EMG'si ya da detrüör basıncı kullanılabilir. En pratik yöntemlerden birisi çocuğa işerken pelvik taban kaslarını nasıl gevşetmesi gerektiğini öğretebilmek için eş zamanlı idrar akım eğrisinin (ya da sesini) kullanılmasıdır (37). Benzer şekilde pelvik taban kaslarını kullanmayı öğretmek için Kegel egzersizleri de tercih edilebilir (37). Bu amaçla interaktif bilgisayar oyunları da kullanılmaktadır.

Mesane çıkım direncini azaltmak amacı ile alfa-reseptör bloker'leri (örn;0.5-1 mg/gün doksazosin) de önerilmekte ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir (38). Ayrıca nöromodülasyon ile ilgili çeşitli literatür verileri de mevcuttur.

Rekürren enfeksiyon varlığında ya da reflü birliğinde mutlaka profilaktik antibiyotik tedaviye eklenmelidir.

## ENÜREZİS NOKTURNA

Tanım olarak *enürezis*, normal işeme döngüsünün sosyal olarak uygun olmayan bir ortamda meydana gelmesidir. Uluslararası çocuk kontinans cemiyetinin (ICCS) tanımına göre enürezis: "Beş yaş ve üzerindeki çocuklarda, ürodinamik açıdan normal bir işeme eyleminin uygun olmayan bir ortamda gerçekleşmesi" dir. Çocuklarda önce gece barsak sonra sırası ile gündüz barsak, gündüz idrar ve gece idrar kontrolleri kazanılır. Genel olarak 2 yaşa kadar gündüz ve 4 yaş sonuna kadar da gece idrar kontrolü sağlanır. *Nokturnal enürezis* genel olarak gece idrar kontrolünün başlaması gereken 5 yaş ve üzerinde, uyku sırasında meydana gelen enürezistir. Sekonder formunda arada yatak ıslatmadan geçen 6 ay ya da daha uzun bir süre varken, primer formda hiç kuru geçen böyle bir süreç yoktur. Enürezis *monosemptomatik* ise eşlik eden gündüz işeme şikayeti yok demektir. *Polisemptomatik* olgularda ise işeme disfonksiyonuna ait bulgular vardır. Nokturnal enüretiklerin %80-85 kadarı monosemptomatiktir (39). Monosemptomatik nokturnal enürezis erkeklerde kızlara göre 1.5-2 kez daha fazla görülür.

Enürezis nokturna ile ilgili klasik prevalans değerleri değişmemektedir: Beş yaşındaki çocukların %15'i yataklarını ıslatmaya devam ederler. Yıllık %15 kadar bir spontan düzelme oranı söz konusudur. Onbeş yaşındaki adölesanların %1'inde yatak ıslatma devam etmektedir.

Etiyolojide çok çeşitli görüş ve teoriler söz konusudur. En klasik kabul edilen ve birçok olguda az ya da çok iç-içe geçmiş olarak bulunan 3 teori, *gece yetersiz ADH salınımına bağlı nokturnal polüüri*, *azalmış fonksiyonel mesane kapasitesi* ve *uyku faktörüdür*. Yapılan prospektif, kontrollü bir çalışmada enüretik çocukların %25'inde anlamlı olarak azalmış gece vazopressin seviyeleri bulunmuştur (40). Monosemptomatik nokturnal enüretik çocuklar, gündüz şikayeti olan çocuklardan ayrı bir grup olarak incelendiklerinde fonksiyonel mesane kapasitelerinin normalden farklı olmadıkları görülmektedir. Bu çocukların gündüz yapılan sistometrilerinde %16 oranında instabilite saptanmış ve normalden farklı bulunmamıştır (41). Ancak gece sistometrileri incelendiğinde %50 oranında instabilite saptanmıştır (41). Kontrollü yapılan uyku çalışmaları enüretik çocukların normalden daha derin uyumadıklarını göstermektedir (41). Ancak son çalışmalarda bu çocukların uyandırılmalarının daha güç olduğu üzerinde durulmaktadır. Enürezis nokturnanın uyku apnesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Apne epizodlarının atri-

natriüretik peptid salınımını artırarak enürezise yol açtığı düşünülmektedir. Tonsillektomi ya da adenoidektominin bu gruptaki çocuklarda %76 oranında enürezisi durduğu bildirilmiştir (42). Ayrıca maturasyonel gecikme, artmış mesane aktivitesi ve psikojenik bir takım faktörler de enürezis etiyojisinde söz konusu olabilir. Anne ve babası enüretik olan çocukların %77'sinde, sadece anne ya da baba enüretik ise çocukların ise %44'ünde enürezis saptanmıştır (43). Ayrıca anne ya da babadaki düzelme yaşı da çocuktaki düzelme yaşını tahmin etmede belirleyici olabilir. Enürezis ile ilgili kromozom 8, 12q, 13q ve 22 üzerinde bulunan bir takım genlerin varlığı ortaya atıldıysa da henüz spesifik bir gen tespit edilememiştir.

Fonksiyonel işeme bozuklukları kısmında anlatıldığı gibi iyi bir anamnez, işeme çizelgesi ve detaylı fizik muayene çoğunlukla tanı koydurucu olur. İdrar tetkik ve kültürü, idrar dansitesini, eşlik eden enfeksiyonu ya da kristalüri varlığını gösterebilir. Eğer anamnez, muayene ve idrar tetkiki monosemptomatik nokturnal enürezis düşündürüyor ise bu noktadan sonra ileri tetkik önerilmemektedir. Ancak, idrar akım eğrisi ve rezidü idrar ölçümü disfonksiyonel bir işemenin olaya eşlik edip etmediğini ortaya koymak için oldukça faydalıdır. İşeme öyküsü ya da idrar akım eğrisi işeme disfonksiyonunu düşündürüyor ise üst ürener sitemin ultrason ile değerlendirilmesi önerilebilir.

**Tedavi:** Tedavi için en önemli 2 nokta, çocuğun 5 yaş ve üzerinde olması ve kuru kalmak için istekli olmasıdır. Aileye özellikle bu durumun her yıl %15-20 oranında kendiliğinden düzeleceği söylenerek güven verilmeli ve motivasyon sağlanmalıdır. Özellikle sekonder enüretik olgularda psikojenik faktörlerin önemli rol oynayabileceği ve bunların eliminasyonu söz konusu olmadan tedavinin mümkün olmayacağı unutulmamalıdır. Varsa, ÜSE tedavi edilmelidir. Konstipasyonun üzerinde önemle durulmalıdır.

**Genel yaklaşım:** Günlük sıvı alımının düzenlenmesi çok önemlidir. Sıvının 2/3'si gündüz saatlerinde alınmalı, sıvı gıdalar akşam saatlerinde giderek azaltılmalı ve yatmadan 1.5-2 saat kadar önce mümkünse kesilmelidir. Mesane irritasyonu yapabilecek kafeinli içecekler, limon ve portakal suları gibi iritan içecekler diyetten, en azında akşam saatlerinde, çıkartılmalıdır. Her ne kadar birçok yazıda kesinlikle önerilmese de, çocuk uyuduktan 1.5 saat kadar sonra uyandırılarak kaldırılması ve çişe tutulması bazı olgularda gece ıslatmalarını belirgin olarak azaltabilmektedir. Ancak çocuk kesinlikle gecede bir defadan fazla uyandırılmamalıdır.

Bugün nokturnal enürezis tedavisinde kontrollü çalışmalar ile etkinliği gösterilen ve önerilen 2 tedavi metodu vardır; Enüretik alarm ve Desmopressin. Bu 2 yöntemin dışında da birçok yöntem denenmiş ve bazılarının özel bir takım alt gruplarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bunlardan davranışsal tedavi, bio-feedback (üroterapi), mesane germe egzersizleri, hipnoz ve akupunktur farmakolojik olmayan yöntemler arasında sayılabilir. Trisiklik antidepresanlar, sempatomimetikler, prostaglandin inhibitörleri de denenmiş farmakolojik tedavi alternatifleridir. Özellikle fonksiyonel mesane kapasitesi azalmış olan ya da birlikte artmış mesane aktivitesi bulunan olgularda antikolinerjikler tek başına ya da kombinasyon tedavisi şeklinde faydalı olabilmektedir.

**Alarm Tedavisi:** Amaç şartlı refleks geliştirmek ve enürezis başladığı sırada çocuğu uyandırarak mesane doluluğunu algılamasını sağlamaktır. Böylelikle nokturnal fonksiyonel mesane kapasitesi de artacaktır. Alarm, kullanımı ve uyumu hasta için biraz zor bir tedavi yöntemi de olsa bugün tüm farmakolojik ve davranışsal tedaviler içinde uzun dönem başarısı en yüksek olanıdır. Başlangıç yanıtları (üst-üste kuru geçen 14-21 gece) %60-80 arasında verilmektedir (44). Tedavi bırakıldıktan sonra relaps oranı %30'lar civarındadır. Ancak alarm tedavisi kullanıp 1 yıl sonra hala kuru kalan çocukların oranı %56 olarak verilirken, başlangıç tedavisi olarak desmopressini seçenlerde bu oran %18 olarak bulunmuştur (44). Alarm tedavisi önerilirken, bu tedavi ile sonuç alabilmek için ortalama 4-12 haftalık bir sürenin geçmesi gerektiği ve hasta ve ailenin uyumsuzluk nedeni ile yüksek oranda tedaviyi bırakabilecekleri akılda tutulmalıdır.

**Desmopressin:** Arginin vazopressin'in daha uzun yarı ömre sahip sentetik bir analogudur. Islak geçen gecelerdeki azalma oranı %10 ile 90 arasında bildirilmekle birlikte ilacı kullanırken kuru kalma oranı %25'i geçmektedir (41). Relaps oranı yüksek bir ilaçtır. Kısa sürede etki ettiği için, semptomatik amaç ile kullanılabilir ancak çoğunlukla küratif değildir.

Nokturnal poliürisi gösterilenlerde, gecede 1 kez ve haftada 3 gecedan daha az ıslatanlarda, ve yaşa göre gündüz mesane kapasitesi normal olanlarda daha iyi yanıt alınmaktadır. Oral tablet ya da nazal sprey olmak üzere 2 formu vardır. İlaç yatmadan 1 saat önce kullanılmalıdır. Nazal spreynin başlangıç dozu 20 mikro-gr (sağ ve sola 10 mikro-gr) olup, bu 40 mikro-gr'a kadar yükseltilebilir. Tabletler 0.2 mg'lık olup, başlangıç dozu 0.2mg dur. Bu doz 0.6-0.8 mg'a kadar arttırılabilir. Tedaviye yanıt alınan hastalarda genellikle tedaviye 6 ay

devam edilir ve doz tedrici olarak azaltılarak tedavi kesilir. Tedavi sonrası relaps gelişecek olur ise ikinci bir 6 ay daha denenebilir. Desmopressin, alarm tedavisi başlanan çocuklarda başlangıç döneminde çocuğun kuru kalmasını sağlamak amacı ile alarm ile kombine kullanılabilir. Gece fonksiyonel mesane kapasitesi düşük olan ya da instabilitesi gösterilen olgularda antikolinerjikler ile birlikte uygulanabilir. En sık yan etkileri; sprey formunda ortaya çıkabilen nazal irritasyon, bulantı ve baş ağrısıdır. Çok nadir, ancak daha ciddi yan etkisi ise dilüsyonel hiponatremidir. Desmopressin kullanan çocukların akşam sıvı kısıtlamasına dikkat etmeleri gerekir. Aksi takdirde, desmopressin su tutulumunu arttıracığı için hiponatremiye bağlı epiletiform ataklar görülebilir.

**İmipramin:** Uzun yıllardır enürezis tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Zayıf antikolinerjik etki ile mesane kapasitesini arttırdığını, direk düz kas gevşetici etkisi olduğunu, sempatomimetik benzeri etki ile mesane çıkım direncini arttırdığını gösteren farklı çalışmalar mevcuttur. Ayrıca ADHD seviyelerini arttırdığı da belirtilmektedir. Başlangıç yanıt oranı %50, uzun dönem küratif etkisi %25 oranında bildirilmektedir (41). Relaps oranı oldukça yüksektir. En önemli yan etkisi doz aşımına bağlı, öldürücü olabilen, kardiyak aritmilerdir. Kişilik değişiklikleri, anksiyete, uyku bozuklukları yapabilir. Bu yan etkilerine ve yüksek relaps oranlarına bağlı olarak özellikle ilk basamak ilaç olarak kullanım sıklığı giderek azalmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Aslan AR, Kogan B: Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol*, 12: 473-477, 2002.
2. Nijman RJM: Neurogenic and non-neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol*, 11:577-583, 2001.
3. Feng WC, Churchill BM: Dysfunctional elimination syndrome in children. *Pediatr Clin North Am*, 48(6): 1489-1504, 2001.
4. Bogart GA: Congenital neurogenic bladder dysfunction. *ESPU educational committee pediatric urology course book*, pp 97-102, 2003.
5. Braren V, Jones W: Sacral agenesis: diagnosis, treatment and follow-up of urological complications. *J Urol*, 121: 543-547, 1989.
6. Snodgrass WT, Adams R: Initial urologic management of myelomeningocele. *Urol Clin North Am*, 31: 427-434, 2004.
7. De Jong TPVM: Neurogenic bladder, modern treatment. *ESPU educational committee pediatric urology course book*, pp 113-116, 2003.
8. Wu HY, Baskin LS, Kogan BA: Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol* 157(6): 2295-2297, 1997.

9. Hopps CV, Kropp KA: Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol*, 169(1): 305-8, 2003 .
10. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*, 126(2):205-209, 1981.
11. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, Mandell J, Colodny AH, Retik AB: The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol*, 154(4):1500-1504, 1995.
12. Teichman JMH, Scherz HC, Kim KD, Kaplan EW: An alternative approach to myelodysplastic management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol*, 147: 444-446, 1992.
13. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB: Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol*, 162(3 Pt 2):1068-71, 1999.
14. Arıkan N, Soygür T, Kılıç Ö: Nörojenik mesane disfonksiyonlu çocuklarda konservatif yaklaşım. *Türk Üroloji Dergisi, Kongre Özel Sayısı: SP 103*, 2004.
15. Sillen U, Hanson E, Hjalmas K, Jodal U: Development of the urodynamic pattern in infant with myelomeningocele. *BJU Int*, 78: 596-601, 1996.
16. Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, Khoshbin S, Kelly M, Darbey M: Long-term follow-up of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: is follow-up necessary? *J Urol*, 165: 564-567, 2001.
17. Goessl C, Sauter T, Michael T: Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urol*, 55: 414-418, 2000
18. Youdim K, Kogan BA: preliminary study of the safety and efficacy of extended release oxybutinin in children. *Urol*, 59:428-432, 2002.
19. Lopez Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, Estornell F, Anguera A: Trosipium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol*, 170(5):1978-1981, 2003.
20. Massad CA, Kogan BA: The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutinin chloride. *J Urol*, 148: 595-597, 1992.
21. Di Stasi SM, Giannantoni A, Navarra P, Capelli G, Storti L, Porena M, Stephen RL: Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. *J Urol*, 166(6):2232-2236 2001.
22. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH: Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urol* 59(3):325-328, 2002.
23. Jednak R, Schimke CM, Barroso U JR, Barthold JS, Gonzalez R: Further experience with seromuscular colocolostomy lined with urothelium. *J Urol*. 164(6): 2045-2049, 2000.
24. Atala A: Tissue engineering in urologic surgery. *Urol Clin North Am*, 25(1): 39-50, 1998.
25. Soylet Y, Emir H, Ilce Z, Yesildag E, Buyukunal SN, Danismend N: Quo vadis? Ureteric reimplantation or ignoring reflux during augmentation cystoplasty. *BJU Int*. 94(3):379-80, 2004.
26. Malone PS, Ransley PG, Kiely EM: Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet*, 17;336(8725):1217-1218, 1990.
27. Glass C, Soni B: Sexual problems of disabled patients. *Br Med J*, 318: 518-521, 1999.
28. Lue TF, Tanagho EA: Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol*, 137: 829-836, 1987.
29. Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CE: Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *J Urol*, 164: 958-961, 2000.
30. Woodhouse CRJ, Reilly JM, Bahadur G: Sexual function and fertility in patients treated for posterior urethral valves. *J Urol*, 142: 586-588, 1989.
31. Hellstrom AL, Hanson E, Hjalmas K, Jodal U: Micturition habits and incontinence in 7 year old Swedish school entrance. *Eur J Pediatr*, 149: 434-437, 1990.
32. Sillen U, Hjalmas K, Hanson E, Hansson S: Pronounced detrusor hypercontractility in infant with gross bilateral reflux. *J Urol* 148: 598-599, 1992.
33. Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Komdan Jones C: Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics* 103:e31, 1999.
34. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, Vanda Walle J: 1000 videourodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int*, 87: 575-580, 2001.
35. Arıkan N, Soygur T, Selcuki M, Erden I, Gogus O: Role of magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: retrospective analysis of 81 patients. *Urology*. 54(1):157-161, 1999.
36. Soygur T, Arıkan N, Tokatli Z, Karaboga R: The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int*, 93(6):841-843, 2004.
37. Schulman SL: Voiding dysfunction in children. *Urol Clin North Am*, 31: 481-490, 2004.
38. Austin PF, Homsy YL, Cain MP, Casale AJ, Rink AJ: alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and non-neuropathic voiding dysfunction. *J Urol*, 162: 1064-1067, 1999.
39. Lawles MR, McElderry DH: Nocturnal enuresis: current concepts. *Pediatr Rev*, 22(12) 339-407, 2001.
40. Steffens J, Netzer M, Isenberg E et al: Vazopressin deficiency in primary nocturnal enuresis: results of a controlled prospective study. *Eur Urol* 24(3): 366-370, 1993.
41. Mammen A, Ferrer FA: Nocturnal enuresis: medical management. *Urol Clin North Am* 31: 491-498, 2004.
42. Weider DJ, Sateia MJ, West RN: Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 105 (3): 427-432, 1991.
43. Bakwin H: The genetics of enuresis. In: Kolvin I, Meadow Sr, editors. *Bladder control and enuresis*. London. 73-77, 1973.
44. Blum NJ: Nocturnal enuresis: behavioral treatments. *Urol Clin North Am*. 31:499-507, 2004.