

**T. C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TEMİZ ARALIKLI KATETERİZASYON  
YAPILAN NÖROJEN MESANELİ ÇOCUKLARDA KIRMIZI YABAN  
MERSİNİ KULLANIMININ İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VE PİYÜRİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Hatice MUTLU**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**2011**

**T. C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TEMİZ ARALIKLI KATETERİZASYON  
YAPILAN NÖROJEN MESANELİ ÇOCUKLARDA KIRMIZI YABAN  
MERSİNİ KULLANIMININ İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VE PİYÜRİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Hatice MUTLU**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zelal EKİNCİ**

**Anabilim Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü HATUN**

**Etik Kurul Onay Tarihi: 29.09.2009 KKA EK-2009/1**

**2011**

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>1</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>3</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ.....</b>	<b>4</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>5</b>
<b>EKLER DİZİNİ.....</b>	<b>6</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>7</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>8</b>
2.1. Spina bifida.....	8
2.2. Normal işeme fizyolojisi.....	10
2.3. Nörojen mesanede işeme patofizyolojisi .....	12
2.4. Nörojen mesane ve tedavi.....	15
2.4.1. Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK).....	15
2.4.2. Antikolinerjik ajanlar .....	16
2.4.3. Koruyucu antibiyotik tedavisi.....	17
2.4.4. Kırmızı yaban mersini.....	17
2.4.5. Botulinum toksini.....	19
2.4.6. Sistoplasti augmentasyonu.....	20
2.5. Nörojen mesane ve idrar yolu enfeksiyonu.....	20
2.6. Nörojen mesane ve kırmızı yaban mersini.....	22
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>23</b>
3.1. Çalışma grubunun seçimi.....	23
3.2. Ürodinamik değerlendirme.....	23
3.3. Terminolojinin tanımlanması.....	24
3.4. Diğer değerlendirmeler.....	25
3.5. Kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımı.....	25
3.6. İdrar yolu enfeksiyonu ile gelen hastanın değerlendirilmesi.....	25
3.7. İdrar yolu enfeksiyonunda tedavinin planlanması.....	25
3.8. İzlem protokolü.....	26

3.9. İstatistiksel değerlendirme.....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>37</b>
<b>7. TÜRKÇE ÖZET.....</b>	<b>39</b>
<b>8. İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>41</b>
<b>9. EK-1 (Anne-baba bilgilendirme formu).....</b>	<b>43</b>
<b>10. EK-2 (Katılımcı bilgilendirme ve onam çizelgesi).....</b>	<b>44</b>
<b>11.KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki destekleri ve eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kurucu Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökcalp ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Hatun'a, tez çalışmamın her aşamasında desteğini gördüğüm değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zelal Ekinci'ye ve uzmanlık eğitimimdeki ilgi, katkı ve desteklerinden ötürü anabilim dalımızın diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Emin Sami Arısoy, Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy, Prof. Dr. Nazan Sarper, Doç. Dr. Gülcan Türker, Doç.Dr. Funda Çorapçıoğlu, Doç. Dr. Kadir Babaoğlu, Doç.Dr. Bülent Kara, Doç.Dr. Metin Aydoğan, Doç. Dr. Filiz Çizmecioğlu, Doç.Dr. Ayla Günlemez, Doç. Dr. Kenan Bek, Doç. Dr. Zeynep Seda Uyan, Yard.Doç. Dr. Ayşen Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Selim Öncel ve tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin etik değerlere uygunluğunun sağlanmasındaki katkılarından dolayı Tıp Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nermin Ersoy'a ve ürodinami ünitesi veri tabanından benzer özellikteki hastaların seçimi aşamasındaki yardımlarından dolayı Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Cüneyt Özkürkçügil'e, hastalara ücretsiz ilaç teminini sağlayan Kocaeli Dolphin GNC Şubesine teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak her zaman ve her koşulda yanımda olan aileme vermiş oldukları destek için teşekkür ederim.

Dr. Hatice Mutlu

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>DMSA:</b>	dimerkaptosuksinik asit
<b>ESR:</b>	eritrosit sedimentasyon hızı
<b>İYE:</b>	idrar yolu enfeksiyonu
<b>MH:</b>	methenamin hippurat
<b>TAK:</b>	temiz aralıklı kateterizasyon
<b>USG:</b>	ultrasonografi
<b>VCUG:</b>	voiding sistoüretrografi
<b>VUR:</b>	vezikoüreteral reflü

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Miyelomeningoselde spinal lezyon seviyesi.....	9
<b>Tablo 2.</b> Temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojen mesaneli hastaların özellikleri.....	28
<b>Tablo 3.</b> Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi ve sonrası enfeksiyon hızları.....	29
<b>Tablo 4.</b> Temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojen mesaneli hastaların kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi ve sonrası mesane tiplerine göre piyüri varlığı.....	30

## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Resim 1.</b> Spina bifidalı çocuk.....	8
<b>Resim 2.</b> Normal mesane koordinasyonu.....	11
<b>Resim 3.</b> Kırmızı yaban mersini meyvesi.....	18



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1. Nörojen mesane tipleri.....	12
Şekil 2. Nörojen mesanede patofizyoloji.....	13

## **EKLER DİZİNİ**

### **Sayfa No**

**Ek 1.** Anne-baba bilgilendirme formu.....43

**Ek 2.** Katılımcı bilgilendirme ve onam çizelgesi.....44

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), nörojen mesanesi nedeniyle temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) yapılan çocukların önemli ve sık görülen bir sorunudur (1-5). Çalışmalarda bu çocukların idrarında sürekli bir kolonizasyon olduğu ve özellikle *Escherichia coli* üremesinin sık olduğu gösterilmiştir (6-12). Son zamanlarda yayımlanan çalışmalara göre koruyucu antibiyotik kullanımı dirençli bakteri gelişimine yol açtığından artık tercih edilmemektedir (3, 12-20). Bu hastalarda tekrarlayan İYE gelişimini önlemek amacıyla son yıllarda kırmızı yaban mersini suyu veya kapsülünün kullanımından söz edilmektedir (21-23).

Kırmızı yaban mersininin, idrardaki asit miktarını artırarak bakterilerin mesanede üremesini ve tutunmasını önleyerek İYE gelişimini önlediğine ilişkin bilgiler yayınlanmıştır. Kırmızı yaban mersini kullanımı ile İYE sıklığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak sonuçlar tartışmalıdır.

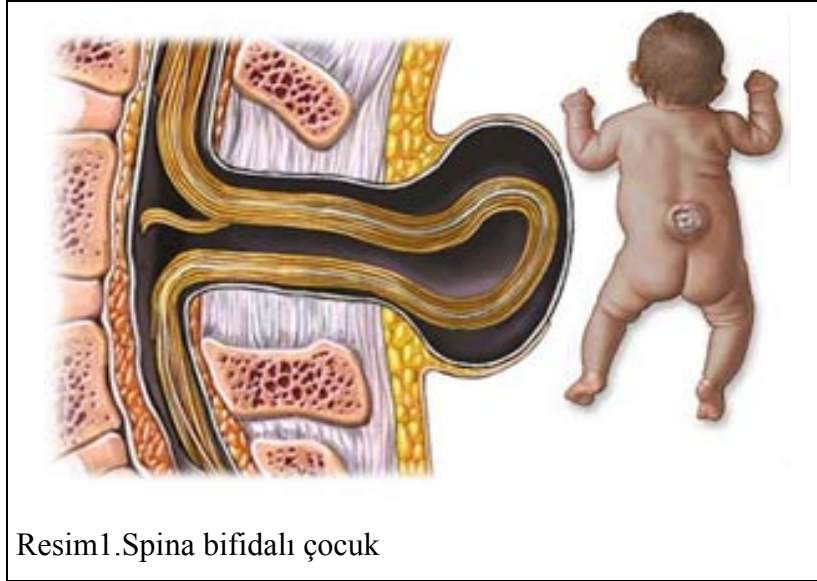
Bu çalışmadaki amaç, miyelomeningoseli nedeni ile nörojen mesanesi olan ve ürodinamik çalışması yapılarak TAK ve antikolinergik tedavi ile izlenmekte olan çocukların İYE sıklığını ve piyüri varlığını belirleyerek, daha sonra kırmızı yaban mersini kullanımı sırasında İYE sıklığı ve piyürinin etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek ve kırmızı yaban mersininin bu hastalarda istatistiksel olarak koruyucu bir etkisi olup olmadığını göstermektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spina bifida

Spina bifida, meningesel ve miyelomeningeseli içeren ve spinal kordun fonksiyonunu etkileyen doğumsal nöral krestin parsiyel tübularizasyon defektidir (24, 25).

Spinal kanal gelişimi, embriyolojik olarak gestasyonun 18. gününde başlar ve 35 günde tamamlanır. Mezodermal gelişim yetersizliği sonucu açık lezyon oluşur ve bu lezyon daha çok lumbosakral bölgede olmak üzere azalan sıklıkla torasik ve servikal bölgelerde de görülür (Tablo 1, Resim 1) (26).



Resim1.Spina bifidalı çocuk

Folik asid desteği ve antenatal görüntüleme yöntemleri ile insidansının azaldığından söz edilmektedir. Ancak Avrupa'da bile, prenatal görüntüleme ve folik asid kullanımına rağmen her 2000 doğumda 1, çocuklar spina bifida oculta ya da aperta ile doğmaktadır (24).

Postnatal dönemde, ürolojik, nörolojik, ortopedik ve yaşam kalitesi açısından önemli bir morbidite nedenidir. Yol açtığı sorunlar açıklığın yeri ve genişliğiyle

bağlantılıdır. Hastaların çoğunda bacaklarda güçsüzlük görülmektedir. Daha ağır olgularda ise tam bacak felçlerine rastlanır. Bu hastaların ancak %20-50 sinde yürüme şansı vardır (24).

L2 seviyesinin altında lezyonu olan hastalarda normal seksüel aktivite vardır ve bu hastalar fertildir, ancak bunların çocuklarında da nöral tüp defekti gelişme riski fazla olduğundan gebelikten 3 ay önce ve ilk trimesterde koruyucu folik asid kullanımı gerekmektedir (24-26).

Tablo 1. Miyelomeningoselde spinal lezyon seviyesi (26).

<b>Lokalizasyon</b>	<b>insidans (%)</b>
<b>Servikal-üst torasik</b>	<b>2</b>
<b>Alt torasik</b>	<b>5</b>
<b>Lomber</b>	<b>26</b>
<b>Lumbosakral</b>	<b>47</b>
<b>Sakral</b>	<b>20</b>

Bu hastalarda, fizik muayenede özellikle nörolojik ve ürolojik değerlendirme yapılmalıdır.

- presakral gamzelenme,
- o bölgede kıllanma,
- yağ yastığı ve
- asimetrik gluteal katlantı gibi örtülü spinal disrafizm bulguları açısından hastanın sırtı muayene edilmelidir.

Nörolojik muayenede ise;

- motor gücü,
- derin tendon refleksleri,
- perineal duyu,
- yürüme ve koordinasyona bakılmalıdır.

Ürolojik muayenede;

- üretral açıklığın ve
- dış genital organların inspeksiyonu gereklidir.

Spina bifidalı hastalar ciddi barsak ve mesane sorunları yaşayabilir, çünkü ilgili işlevleri kontrol eden omurilik bölümleri tutulmuştur. İntestinal ve mesane paralizisi olduğundan barsak veya mesanenin boşalamaması en sık görülen sorunlardır.

Nöropatik mesane disfonksiyonu, bu sorunların en önemli kısmını oluşturur. Çocuklarda da nöropatik mesanenin en sık görülen nedeni miyelomeningosele ikincil gelişen nörojen mesanedir ve %90'dan daha fazla olguda neden olarak görülür. Spinal kordun edinsel hastalıkları ya da travması ise çok daha az sıklıkla görülmektedir.

Nöropatik mesane disfonksiyonunun en önemli ürolojik sonuçları;

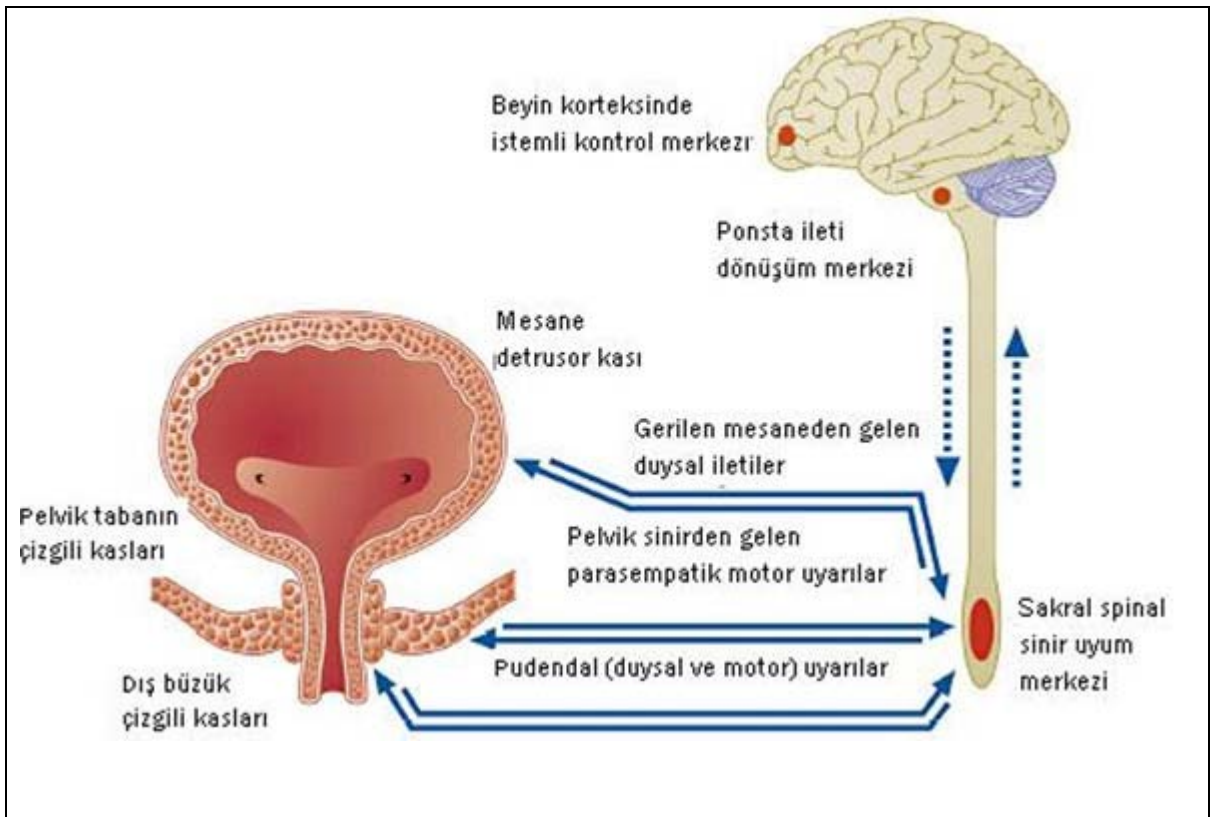
- üriner inkontinans,
- üriner sistem enfeksiyonları,
- veziköüreteral reflünün neden olduğu hidronefroz,
- detrüör sfinkter disinerjisidir (24).

Bu hastalarda erken yaşta morbiditenin en önemli nedeni, piyelonefrit ve yol açtığı böbrek fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen böbrek yetmezliğidir. Böbrek yetmezliği tüm yaş gruplarında en yaygın ölüm nedenidir. Bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişimi lezyonun yerine göre değişmektedir. L4'ün aşağısındaki ve T10'un yukarısındaki lezyonlarda böbrek yetmezliği nadir görülür. Buna rağmen spina bifida occulta gibi minör nöral tüp defektlerinde de böbrek yetmezliği görülebilmektedir (27).

## **2.2. Normal işeme fizyolojisi**

Normal işeme siklusu; düşük basınçlı ve yeterli mesane dolum hacmini takiben mesanenin tam boşaltılmasıyla sonuçlanan iki farklı işlemdir (27, 28). Mesanenin dolumu, mesane kontraksiyonunun inhibisyonu ve idrar sfinkter tonusunun artışı

gerektirmektedir. Mesane tam doluluğa eriştiğinde, mesane duvarındaki gerilim reseptörleri afferent sinirleri uyarır ve işeme için gerekli sinyalleri gönderir. İstemli işeme, sfinkter kontraksiyonunun gevşemesi ve mesane düz kasının koordineli kontraksiyonlarını kapsar (27). Aktivasyon, koordinasyon ve mesane-sfinkter kompleksi, sakral parasempatikler (pelvik sinir), torakolomber sempatikler (hipogastrik sinir) ve sakral somatik sinirler (pudental sinir) aracılığıyla olur (Resim 2) (29).



Resim 2. Normal mesane koordinasyonu.

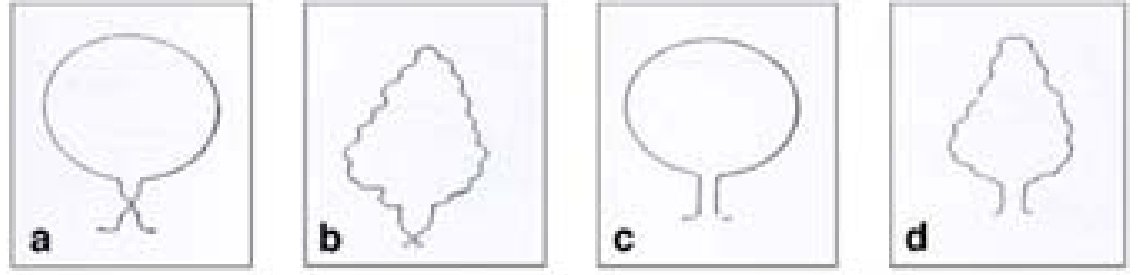
Normal bir mesanede, boşken ve dolu durumdayken mesane basıncı arasındaki fark 10-15 cm H<sub>2</sub>O'dan azdır (29).

Normal işeme basınçları, kız ve erkekler için sırayla 50-80 cm H<sub>2</sub>O ve 40-65 cm H<sub>2</sub>O arasında değişmektedir (29).

### 2.3. Nörojen mesanede işeme patofizyolojisi

Nörojen mesanede işeme patofizyolojisi 4 major alt grup ile açıklanmaktadır (Şekil 1) (30):

- Sfinkter overaktivitesi ve detrüör yetersiz aktivitesi (tip A)
- Sfinkter overaktivitesi ve detrüör overaktivitesi (tip B)
- Sfinkter ve detrüör yetersiz aktivitesi (tip C)
- Sfinkter yetersiz aktivitesi ve detrüör overaktivitesi (tip D)



Şekil 1. Nörojen mesane tipleri.

A tipi nörojen mesane patolojisinde, mesane dolum basıncı yüksektir ve üriner retansiyon sonucu sürekli idrar kaçırma mevcuttur. Bu tipte, tek başına TAK etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

B tipi nörojen mesane patolojisinde, yüksek dolum ve yüksek işeme basıncı mevcuttur. Bu hastalarda TAK ile antikolinergik ilaç tedavisi birlikte uygulanmalıdır.

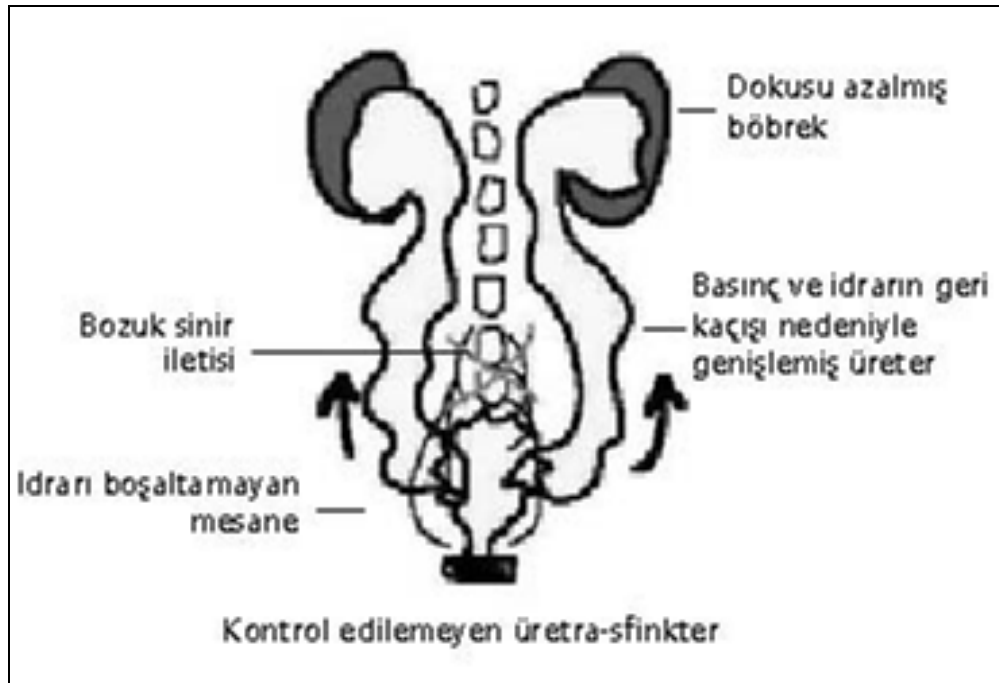
C tipi nörojen mesane patolojisinde, TAK inkontinans derecesini azaltmakla beraber ilerleyen yaşlarda sfinkter cerrahisi gerekmektedir (sling operasyonu gibi).

D tipi nörojen mesane patolojisinde, detrüör insitabilitesine bağlı idrar kaçakları görülür, buna ikincil gelişen mesane duvar değişiklikleri, detrüör hipertrofisi ve



mesane kompliyans kaybı görülmektedir. Bu patolojide TAK, antikolinergik ilaçlar ve mesane dışı cerrahi tedavileri uygulanmaktadır.

Tedavi edilmeyen nörojen mesanesi olan hastaların %20'si yaşamın ilk yılında böbrek yetmezliğinden kaybedilirken, %100'üne yakın kısmında böbrekte hasar oluşur (Şekil 2). Gelişmekte olan ülkelerde kronik böbrek yetmezliğinin önlenabilir nedenleri arasında en önemli yeri tedavi edilmemiş nörojen mesane oluşturmaktadır. Bundan dolayı, bu hastaların böbrek hasarının önlenmesi amacıyla doğumdan hemen sonra, ürolojik ve nefrolojik tedavi açısından derhal değerlendirilmelidirler (24).



Şekil 2. Nörojen mesanede patofizyoloji

Mesane kompliyansı; ml/cm H<sub>2</sub>O cinsinden ifade edilen mesane hacmindeki birim değişiklik başına mesane basıncındaki değişiktir. Kompliyans genellikle başlangıçtaki Pdet işeme öncesi basıncından (izovolumetrik kasılmadan hemen önceki Pdet, dolun fazı basıncı olarak da adlandırılır) çıkartılıp hacmindeki değişikliğe bölünerek elde edilir (31).

Kompliyans mesanenin viskoelastik özelliklerinin bir yansımasıdır. Bu özellikler normal şartlarda idrarın giderek artan hacimlerinin düşük basınçlarda depolanmasına izin verir (31).

Anormal ya da azalmış kompliyans (belirli bir hacim için artmış basınç) genellikle altta yatan nörolojik sorunları olan, kronik kateterizasyon yapılan ya da bazı enflamatuvar durumları olan hastalarda oluşur. Azalmış kompliyans genellikle 20 ml/cm H<sub>2</sub>O olarak kabul edilir ve uyumu kötü olan bir mesaneyi düşündürür. Kompliyansın mutlak değeri muhtemelen işeme öncesi basınçtan daha önemlidir. Tipik olarak dolunun sonundaki Pdet 6-10 cm H<sub>2</sub>O'dur (31).

Klinik olarak mesanenin uzun süreler boyunca yüksek basınçlarda idrar depolayıp depolamadığına karar vermek en önemli unsurdur.

Detrüsör kasılmaları; dolun ya da depolama fazı sırasında istemsiz detrüsör kasılmalarının ürodinamik olarak gözlenmesi detrüsör aşırı aktivitesi olarak adlandırılır. Detrüsör aşırı aktivitesi fazık ya da terminal olabilir (maksimum sistometrik kapasite) (31).

Detrüsör aşırı aktivitesi her zaman olmasa da genellikle işeme isteğiyle birlikte ve sıkışma ya da inkontinans ile ilişkilidir. İnkontinans istemsiz detrüsör kasılmaları ile birlikte oluşursa detrüsör aşırı aktivitesi inkontinansı olarak bilinir. Bir semptom olan sıkışma inkontinansının aksine detrüsör aşırı aktivitesi inkontinansı ürodinamik bir gözlemdir (31).

Detrüsör aşırı aktivitesi olan hastalarda böbrek hasarı, genellikle mesane kontraksiyonu sırasında sfinkter relaksasyonunun yetmezliği sonucu gelişir. Bu disinerji,

- mesane çıkışında fonksiyonel obstrüksiyon olması,
- yüksek intravesikal basınç (>40 cm H<sub>2</sub>O),
- mesane kas hipertrofisi (ultrasonografi ile yapılan ölçümde, mesane duvar kalınlığının, boş mesanede >5 mm ve dolu mesanede >3 mm olması) ve trabekülasyonu,
- üst üriner sistemde basıncın artması, hidronefroz ve renal skar ile sonuçlanır (32).

## 2.4. Nörojen mesanede tedavi

### 2.4.1. Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK)

Tüm konjenital ve edinsel nörojen mesaneli hastalar, erken teşhis ve tedavi ile dönüşümsüz böbrek hasarından korunmalıdır. Bu hastaların en büyük problemi işeme kontrolünün kaybı, üriner retansiyon ve mesane distansiyonu sonucu üst üriner sisteme reflü olması ve böbreklerde skar gelişmesidir. Bu amaçla, detrüör sfinkter dissinerjisi olan, işeme basıncının 40 cm H<sub>2</sub>O'dan düşük ve/veya grade 3-5 reflüsü olan hastalarda TAK, güvenli ve etkili bir yöntem olarak böbrek yetmezliğine gidişi ve İYE nedeniyle antibiyotik kullanımını azaltmaktadır. TAK ilk olarak 1972 yılında uygulanmaya başlanmıştır (4, 33).

TAK'a geç başlanan hastalarda ultrasonografide mesane duvar kalınlaşmasının sıklığının arttığı gösterilmiştir (32, 34).

Vezikoüreteral reflüsü olan hastalarda, TAK mesane içi basıncın düşürülmesini sağlar, bu tedaviye antikolinergik tedavinin eklenmesi ile detrüör basıncı da düşer ve TAK ile beraber üriner retansiyona neden olmadan mesane dolum basıncını azaltır. Düşük dolum ve boşaltım basıncı bu hastalarda faydalıdır ve böylece %30-50 hastada, 2-3 yıl içinde reflü geriler (34-37).

TAK'ın, nörojen mesaneli hastalarda gün içinde 4-6 kez yapılması gerekmektedir, TAK'ın gün içindeki sıklığı sıvı alımı, mesane kapasitesi ve mesane dolumu/işeme basıncına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Bebeklerde beslenme zamanına bağlı olarak gün içinde 6 kez, okul çağındaki çocukta gün içinde 5 kez yapılmalıdır. Az sıklıkla yapılan kateterizasyon, İYE gelişimini artırmaktadır. Uygun aralıklarla yapılan kateterizasyon ile çapraz enfeksiyonlardan ve komplikasyonlardan korunulur. Ancak TAK'ın da düşük oranda komplikasyonu vardır. Piyüri riskini artırmakla beraber semptomatik İYE sıklığını azaltmaktadır (33, 38, 39).

Uygun kateterizasyon, doğumdan hemen sonra ve bebeklerde kendinden jelli 8 Fr, daha büyük çocuklarda 12-14 Fr silikon kateterler ile asepsi koşullarına uygun

olacak şekilde ve her defasında 400 ml'den az idrar boşalacak kadar beklendikten sonra yapılmalıdır. Kateterin büyüklüğü hastanın yaşına göre değişmekle beraber, optimal mesane boşalmasını sağlamak amacıyla uygun olan en büyük kateteri kullanmak en doğru yoldur (33).

#### **2.4.2. Antikolinerjik ajanlar**

Mesane kontraksiyonları primer olarak muskarinik reseptörler üzerindeki kolinerjik aktivite aracılığıyla gerçekleşir. Beş farklı muskarinik reseptör alt tipi vardır ve M3 reseptörü esas olarak detrusör kontraksiyonundan sorumludur. Diğer reseptörlerin blokajı yan etkiler oluşturabilir. Antikolinerjik etkisi nedeniyle ürolojik amaçlı oksibutin kullanımı ilk olarak 1972'de tanımlanmıştır ve hem M1, hem de M3 reseptör alt tiplerine karşı yüksek afiniteye sahiptir. Ayrıca antispazmodik, lokal anestetik ve kalsiyum kanal blokleri etkisi de mevcuttur (30, 40). Böylece artmış mesane aktivitesini azaltır ya da inhibe eder. İstemsiz düz kas hücre kontraksiyonu eşik seviyesini artırır, mesane dolum basıncını azaltır, nörojenik mesane kapasitesini artırır. Böbrek fonksiyonunu korur (30, 36, 41, 42). Aşırı aktif detrusörü olan hastalarda kullanılır. Geleneksel olarak ilk tercih edilen ilaç oksibutinindir ve uzun dönem güvenli bir şekilde kullanılabilir (30, 43). Genellikle 0,3 – 0,6 mg/kg/gün, 2-3 dozda başlanır.

Doz sıklıkla tedavi etkinliği ve yan etki toleransına göre ayarlanır. Çocuklarda oksibutininin yan etkileri erişkinlere göre daha fazla olabilir ve tedaviye uyumda azalma veya tedavinin bırakılması ile sonuçlanabilir. Oksibutininin yan etkileri arasında ağız kuruluğu, yüz kızarması (flushing), kabızlık ve sıcak iklimlerde ateş yükselmesi sayılabilir. Eğer görmede bulanıklık veya hallüsinasyon oluşursa doz azaltmak gerekebilir (27).

Diğer mesane gevşetici ilaçlar; propiverin (10-15 mg/gün, 2 ya da 3 dozda), trospiyum (20 mg, 2 dozda, erişkin dozu) ve tolterodin (0,25-1 mg/gün, 2 dozda, erişkin 1-2 mg/gün, 2 dozda) dir.

### **2.4.3. Koruyucu antibiyotik tedavisi**

Nörojen mesaneli hastalarda antibiyotik, semptomatik İYE olan hastalarda kullanılmaktadır. Daha önceki yıllarda kullanılan koruyucu antibiyotikler, günümüzde dirençli enfeksiyon gelişimini artırdığından artık tercih edilmemektedir (3, 12-20).

### **2.4.4. Kırmızı yaban mersini**

Kuzey Anadolu'da 2700 m yüksekliklere kadar yetişmektedir. Sürekli ıslak çayırlarda, çam ormanları boşluklarında gölge yerlerde, bataklıklarda toplu halde görülür. Gövdesi yeşil, köşeli ve çok dallıdır. Yapraklar yumurta şeklinde ve kenarları dişlidir. Mayıs - temmuz arası yeşilimsi ve üzerleri soluk kırmızı renkli çizgili çiçekler açar. Olgunlaşmış meyveleri bezelye iriliğinde olup mavi - siyah renktedirler (Resim 3).



Resim3. Kırmızı yaban mersini meyvesi.

Taze meyvesi ekşimsi tatlıdır. Kuru meyvenin tadı daha bir keskindir. Kokusu çok azdır.

Kırmızı yaban mersini, *Ericaceae* ailesinden bir bitki türü olup *Vaccinium Macrocarpon*, *V. Oxycoccus* ve *V. Eruthrocarpum* olarak bilinir. Yaban mersini meyveleri bir bioflavonoid olan antosiyanidinler (*anthocyanosides*) denilen, biyolojik-aktif ve antioksidan olan bir grup bileşik içermektedir. Bu bileşikler antosiyan (*anthocyan*) türevleri olup, meyve ve çiçeklerdeki kırmızı, mavi ve mor renklerinden sorumlu pigmentlerdir. Yaban mersini meyveleri, antosiyanidin'lere ilave olarak %7'ye kadar tanen, çeşitli alkaloidler (*myrtine* ve *epimyrine* gibi), 12 farklı fenolik asit (*phenolic acid*) ve 3 glikozid (*quercitrin*, *isoquercitrin*, *hyperoside*) içermektedir (23).

Kırmızı yaban mersininin üriner sistemdeki antibakteriyel etkisi, ilk kez 1923 yılında, Blatherwick ve Long (44) tarafından bildirilmiş ve kırmızı yaban mersininin idrar asidifikasyonunu artırarak etki gösterdiği açıklanmıştır.

Kırmızı yaban mersini, içeriğindeki anthosiyanidin/proanthosiyanidin ile üropatojenlerin tip 1 ve p-fimbriyalarının, mesane duvarına, üroepitelyuma adezyonunu inhibe ederek etki gösterir. Ayrıca hippurik asid atılımını artırarak

idrarın asidifikasyonunu sağlar, bakteriyostatik etki yapar ve de idrar miktarını artırarak mesanenin yıkanmasına neden olur (23).

Soboto ve ark. (45) 1984 yılında kırmızı yaban mersini ekstresi kullanarak yaptıkları çalışmada, sağlıklı 9 erkek ve 13 kız hastada üroepitelyal hücrelere *E.coli* tutunmasının %68 oranında azaldığını göstermişlerdi.

Howell ve ark. (46) 2002 yılında, P-fimbriyası bulunan üropatojenik *E.coli*'nin neden olduğu İYE ile takip edilen 39 kadın hastada yapmış olduğu çalışmada, kırmızı yaban mersininin antibakteriyel ve antiadezif olarak etki ettiğini ve İYE'yi engellediğini rapor etmişlerdi.

Yine Howell ve ark. (47, 48) 2005 yılında 2 erkek ve 4 kız olmak üzere toplam 6 hastada, kırmızı yaban mersininin antiadezif etkisi olduğunu göstermiş ve etkisinin sekiz saat sürdüğünü bildirmişti.

Tong ve ark. (49) ise 750 ml kırmızı yaban mersini ekstresi kullanan sağlıklı 5 erkek ve 5 kız gönüllüde plasebo ve kırmızı yaban mersini kullanımı sonrası üriner sisteme bakteriyel yayılımda belirgin fark olmadığını rapor ettiler.

Valentova ve ark. (50) ise, 19 ile 28 yaşları arasındaki 65 sağlıklı kadında 8 hafta süren çalışmalarında bir gruba 400 mg/gün, bir gruba 1200 mg/gün kırmızı yaban mersini ekstresi ve üçüncü bir gruba da plasebo vermiş ve çalışma sonunda 1200 mg/gün kırmızı yaban mersini ekstresi verilen grupta mesanede *E.coli* tutunmasında belirgin azalma olduğunu bildirmişti.

Kırmızı yaban mersini kapsülleri, 500 mg/kapsül halinde ticari olarak satılmaktadır ve 1-3 kapsül/gün dozunda önerilmektedir.

#### **2.4.5. Botulinum toksini**

Botulinum toksini periferik afferent sinir terminallerinden nörotransmitter salınımını bloke eder ve efferent sinir aracılı mesane kasılmalarını inhibe eder. Pediatrik inkontinans için botulinum toksin enjeksiyonu esas olarak, TAK ve antikolinerjik tedaviye yanıtız nörojenik detrusör aşırı aktivitesinde çalışılmıştır (25).

#### 2.4.6. Sistoplasti augmentasyonu

Detrüsör aşırı aktivitesi durumlarında, antikolinergik tedavi yanı sıra tekrarlayan botulinum toksin A injeksiyonu ve medikal tedaviye yanıtız durumlarda sistoplasti augmentasyonu da yapılabilir (25).

Detrüsör nonkompliyansı durumunda da sistoplasti augmentasyonu uygulanır.

#### 2.5. Nörojen mesane ve idrar yolu enfeksiyonu

Spinal kord hasarı ve nörojen mesane, İYE gelişimi için en büyük risk faktörüdür (32, 51, 52). TAK'a rağmen bu hastaların idrar örneklerinde sıklıkla bakteriüri-piyüri saptanmaktadır (32, 51, 53-56). En sık görülen etken *E.coli*' dir. Bu hastalarda asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir. Yalnızca semptomatik İYE tedavi edilmelidir. Aksi takdirde tekrarlayan antibiyotik kullanımı nedeniyle dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonlar oluşur (3, 12-20).

1992 yılında, "*National Institute on Disability and Rehabilitation Research Statement*" 'ın spinal kord zedelenmesi olan hastalarda İYE'yi tanımlamak için ölçütler belirledi. Buna göre İYE semptomları "bölüm 1" ve "bölüm 2" olarak ikiye ayrıldı ve "bölüm 1" 'den 1 semptom ya da "bölüm 2" 'den 2 semptom ile semptomatik İYE kararı verilmesi önerildi (57).

"Bölüm 1" semptomları:

a. Ateş;

Rektal ateşin 38°C'den daha yüksek olması

Aksiller ateşin 37,5°C'den daha yüksek olması



- b. Yeni otonomik disrefleksi bulgularının ortaya çıkması; flushing veya terleme veya baş ağrısı, diyastolik veya sistolik kan basıncının normalin %25'den fazla artışı

"Bölüm 2" semptomları:

- a. Spastisite ya da kas spazmı sıklığında artış olması
- b. Her zamanki üriner inkontinans kontrolünde bozulma (mesane spazmında artma, kateter etrafından sızma)
- c. Diğer patolojilerle açıklanamayan yeni abdominal rahatsızlık bulguları
- d. İdrara sıkışma (Urgency)
- e. Düşük volümlerle işeme
- f. Dizüri
- g. Suprapubik ağrı
- h. Yan ağrısı

Nörojen mesaneli çocuklarda semptomatik İYE tanısı koyarken tercih edilen ölçütler 1990 yılında, "*American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine*"'in tanımladığı ölçütlerdir (54). Bu ölçütlere göre idrar kültüründe üremeye beraber ateş, karın ağrısı, kontinans paterninde değişme ya da idrar renginde veya kokusunda değişiklik şikayetleri olan hastalar semptomatik İYE olarak kabul edilir.

Nörojen mesaneli TAK yapan hastaların en büyük problemi olan piyüri; asemptomatik bakteriüriyi semptomatik enfeksiyondan ayırt edemez (10, 11). Periüretretra kolonize olan gastrointestinal sistem kökenli enterik bakteriler, kateterizasyon sırasında mesaneye taşınır ve bu organizmalar nedeniyle idrar kültüründe üreme olur. Bu patojenlerden en sık görülen etken ise *E.coli*'dir (10, 11). Bu nedenle, bu çocuklarda, semptomatik enfeksiyon ayırımı için, duyu kusuru yok ise; dizüri, urgency ya da karın ağrısı dikkate alınır (6). Duyu kusuru olan çocuklarda mevcut enfeksiyon durumunu açıklayacak başka bir patoloji olmadığı sürece sistemik enflamatuvar yanıtın varlığı semptomatik İYE olarak değerlendirilir. Bunlar ateş, beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'de yükselmez. Ayrıca semptomatik İYE'de, patojen bakterilerin üroepitelyuma adezyonu veya invazyonu sonucu sitokinlerin salınımı da sistemik cevabı başlatır (6). En sık görülen patojenler;

*Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* ve grup B streptokoklardır. Nonpatojen bakteriler arasında ise; koagülaz negatif stafilokok,  $\alpha$ -hemolitik veya nonhemolitik streptokok ve *Corynebacterium spp.* vardır (54).

## **2.6. Nörojen mesane ve kırmızı yaban mersini**

Nörojen mesaneli hastalarda, İYE gelişimini önlemek için, koruyucu antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerle olan enfeksiyon sıklığını artırdığından günümüzde tercih edilmemektedir (3, 12-20). Bunların yerine bitkisel kökenli kırmızı yaban mersini preparatlarının kullanımı bazı çalışmalarda söz konusu olmuştur. İdrar asidifikasyonunu artırarak bakteri tutunmasını azaltması, TAK sonucu oluşan bakteriyel kolonizasyonu azaltması bazı çalışmalarda gösterilmiştir (23). Spinal kord zedelenmesi olan erişkin hastalarda başarısız sonuçları olan birkaç randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Ancak miyelomeningoselli çocuk hastalarda bu konuda mevcut veri yoktur.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Eylül 2009 – 1 Ekim 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma prospektif nitelikte yürütülmüş bir tez çalışmasıdır.

#### 3.1. Çalışma grubunun seçimi

Çalışma grubu oluşturulurken miyelomeningosel nedeniyle nörojen mesanesi olan çocuklarda en sık görülen iki temel ürodinamik bulguyu izole olarak taşıyan hastaların seçilmesi planlandı. Bu amaçla çocuklarda en sık görülen ve böbrek hasarına en çok neden olan iki temel ürodinamik bulgu olan aşırı aktif detrüör ve hipokompliyan mesane gruplarından onar hasta seçilerek 20 hastalık araştırma grubu oluşturulmaya karar verildi. Bu gruptan amaç enfeksiyon hızına etki eden diğer mesane patolojilerine bağı potansiyel değişiklikleri azaltmaktır.

Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve ürodinamik çalışması yapılarak TAK ve antikolinergik tedavi ile izlenmekte olan hastalar ürodinami laboratuvarındaki veri tabanından çalışma için seçildi.

#### 3.2. Ürodinamik değerlendirme

**Ürodinamik çalışma:** "International Continence Society" ' nin kurallarına göre görevli bir teknisyen tarafından, bilgisayarla yönetilen bir ünite ile çok kanallı test şeklinde yapıldı. Hastalar yaşlarına göre oturarak ya da supin pozisyonda yerleştirildi. Mesane basıncı 6-Fr kateter ile kaydedildi ve rektal basıncı MMS bilgisayar sistemi ile ölçüldü, her ikisi de eksternal basınç dönüştürücülere bağlandı.

Detrüsör basıncı (Pdet), mesane basıncından (Pves) karın basıncının (Pabd) çıkarılması ile hesaplandı.

**Dolum hızı:** yaşa göre tahmin edilen mesane kapasitesi×10/100/dakika olarak kullanıldı.

**Tahmini mesane kapasitesi:** Koff formülü ile hesaplandı: (yaş+2)×30

### 3.3. Terminolojinin tanımlanması

**Detrüsör aşırı aktivitesi:** Dolum ya da depolama fazı sırasında oluşan spontan ya da provakasyon ile ortaya çıkan istemsiz detrüsör kontraksiyonları ile karakterize ürodinamik bir bulgudur.

**Mesane kompliyansı:** Volüm değişimini aynı sırada oluşan basınç değişimine bölerek hesaplanır. Birimi ml/cm H<sub>2</sub>O olarak verilir. Azalmış kompliyans genellikle 20 ml/cm H<sub>2</sub>O olarak kabul edilir.

**Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (sempomatik İYE):** 1990 yılında, Orlonda, Fla'da, "*American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine*" topluluğunun nörojen mesanede İYE'nin semptomlarını belirleyen protokolüne göre tanımlandı (54). Bu protokole göre semptomatik İYE; idrar kültüründe üreme ile birlikte ateş, karın ağrısı, işeme paterninde değişiklik veya idrar renk veya kokusunda değişiklik bulunması olarak tanımlandı.

**Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (tekrarlayan İYE):** Altı ayda iki, yılda üç enfeksiyon olarak tanımlandı.

### **3.4. Diğer değerlendirmeler**

Hastalar voiding sistoüretrografide (VCUG) vezikoüreteral reflünün ve DMSA sintigrafide skarın varlığına göre değerlendirildi.

### **3.5. Kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımı**

Bir yıllık izlem döneminde hastalar kendi içlerinde ardışık kontrol grupları oluşturacak şekilde 6 aylık sürede herhangi bir tedavi uygulanmaksızın diğer 6 aylık sürede kırmızı yaban mersini alarak takip edildi. Tekrarlayan semptomatik İYE'si olan hastalara, İYE'yi önlemek amacıyla (1 kapsül/gün, kırmızı yaban mersini kapsülü / *General Nutrition Centers -GNC-*) 6 ay süreyle verildi.

### **3.6. İdrar yolu enfeksiyonu ile gelen hastanın değerlendirilmesi**

Hastaların İYE ile başvurusunda kan basıncı, nabız ve solunum sayıları kaydedilerek yaşamsal fonksiyonları değerlendirildi. Enfeksiyon sırasında hastaların beyaz küre, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, böbrek fonksiyon testleri, idrar sedimenti değerlendirildi ve idrar kültürü alındı.

### **3.7. İdrar yolu enfeksiyonunda tedavinin planlanması**

Ateş, karın ağrısı, kontinans paterninde değişiklik veya idrar renk veya kokusunda değişiklik saptanan hastalar semptomatik İYE olarak değerlendirildi ve

İYE tanısı konulan bu hastalardan idrar kültürü ve diğer rutin kan testleri (tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri) alındıktan sonra ampirik olarak 75 mg/kg/gün seftriakson başlandı. 48 saat sonraki kontrollerinde idrar kültür sonuçlarına göre tedavisi düzenlendi.

### **3.8. İzlem protokolü**

Veri tabanından seçilen hastalarla çalışma grubu oluşturulduktan sonra hastalar tek tek telefonla davet edilerek aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı. Çalışma anlatıldı. Aylık kontrollerle 1 yıl süreyle hastalar izlendi. Bu sürenin ilk 6 ayında kırmızı yaban mersini almadan, ikinci 6 ayında ise kırmızı yaban mersini alarak izlenen hastalar İYE semptomları olduğunda ayrıca başvurmaları konusunda da eğitildiler.

### **3.9. İstatistiksel değerlendirme**

Hastaların kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi ve sonrası yıllık enfeksiyon hızı hesaplandı. Sonuçlar SPSS 16,0 (*Statistical Package for Social Scienses Statistical Software*) programı ile analiz edildi ve tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ SD ve ortanca olarak gösterildi. Sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığı için bağımlı grup karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile gerçekleştirildi,  $p<0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Araştırma grubunu oluşturan 20 çocuğun 13'ü kız, 7'si erkek, yaş ortalaması  $7,25 \pm 3,49$  (4, 18) yıldır. Aşırı aktif detrusör ve hipokompliyant mesane gruplarının her biri 10'ar hastadan oluşuyordu ve her iki grup da kırmızı yaban mersini kapsülü almadan 6 ay, alarak 6 ay izlendiler. Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Kırmızı yaban mersini almadan önceki enfeksiyon hızı, aşırı aktif detrusörlü mesaneye sahip çocuklarda hipokompliyant mesane grubundaki çocuklardan yüksekti ( $p=0,045$ ). Tüm hasta grubu, hipokompliyant mesane grubu, aşırı aktif detrusörlü mesane grubu, kız grubu, VUR'u olmayan grup, skarlı olmayan grup ve mesanesinde trabekülasyon olmayan gruplarda kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızı ile kırmızı yaban mersini kullanımı sonrası enfeksiyon hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ , Tablo 2).

Piyüri açısından yapılan değerlendirmede tüm hasta grubu, hipokompliyant mesane grubu ve aşırı aktif detrusörlü mesane grubunda, kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ , Tablo 3).

Tablo 2. Temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojen mesaneli hastaların özellikleri.

<b>Hasta sayısı</b>	<b>20</b>
Ortalama yaş (min, mak), yıl	7,25 ± 3,49 (4, 18)
Kız / Erkek	13 / 7
Toplam takip süresi (ay)	12
Kırmızı yaban mersini öncesi enfeksiyon hızı (min, mak) (ortanca)	0,7 ± 0,92 (0, 3) 0,5
Kırmızı yaban mersini sonrası enfeksiyon hızı (min, mak) (ortanca)	0,45 ± 0,82 (0, 2) 0
<b>Aşırı aktif detrusörlü mesaneye sahip hasta sayısı</b>	<b>10</b>
Ortalama yaş (min, mak), yıl	6,2 ± 1,93 (4, 10)
Kız / Erkek	6 / 4
Toplam takip süresi (ay)	12
Kırmızı yaban mersini öncesi enfeksiyon hızı (min, mak) (ortanca)	1,1 ± 0,99 (0, 3) 1
Kırmızı yaban mersini sonrası enfeksiyon hızı (min, mak) (ortanca)	0,1 ± 0,31 (0, 1) 0
<b>Hipokompliant mesaneye sahip hasta sayısı</b>	<b>10</b>
Ortalama yaş (min, mak), yıl	8,3 ± 4,42 (4, 18)
Kız / Erkek	7 / 3
Toplam takip süresi (ay)	12
Kırmızı yaban mersini öncesi enfeksiyon hızı (min, mak) (ortanca)	0,8 ± 1,22 (0, 3) 0,5
Kırmızı yaban mersini sonrası enfeksiyon hızı (min, mak) (ortanca)	0,4 ± 0,69 (0, 2) 0



Tablo 3. Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi ve sonrası enfeksiyon hızları.

	Kırmızı yaban mersini öncesi enfeksiyon hızı ort±SD (ortanca)	Kırmızı yaban mersini sonrası enfeksiyon hızı ort±SD (ortanca)	P*
<b>Tüm hasta grubu</b>	0,7±0,92 0,5	0,45±0,82 0	0,012*
<b>Hipokompliyant mesane</b>	0,8±1,22 0,5	0,4±0,69 0	0,036*
<b>Aşırı aktif detrusörlü mesane</b>	1,1±0,99 1	0,1±0,31 0	0,035*
<b>Kız</b>	1,07±1,18 1	0,3±0,63 0	0,008*
<b>Erkek</b>	0,42±0,53 0	0,28±0,48 0	0,655
<b>VUR(+)</b>	0,5±0,57 0,5	0,0±0,0 0,5	0,157
<b>VUR(-)</b>	0,93±1,12 0,5	0,37±0,61 0	0,029*
<b>Skar(+)</b>	0,84±1,06 1	0,23±0,43 0	0,033*
<b>Skar(-)</b>	0,85±1,06 0	0,42±0,78 0	0,180
<b>Mesanede Trabekülasyon(+)</b>	0,93±1,12 1	0,31±0,60 0	0,013*
<b>Mesanede Trabekülasyon(-)</b>	0,5±0,57 0	0,25±0,5 0,5	0,564

Tablo 4. Temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojen mesaneli hastaların kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi ve sonrası mesane tiplerine göre piyüri varlığı.

	Kırmızı yaban mersini öncesi				Kırmızı yaban mersini sonrası				p
	Piyüri yok		Piyüri var		Piyüri yok		Piyüri var		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Aşırı aktif detrüsoürlü mesane</b>	2	20	8	80	10	100	0	0	0,005
<b>Hipokompliyant mesane</b>	2	20	8	80	8	80	2	20	0,014
<b>Tüm hasta grubu</b>	4	20	16	80	18	90	2	10	0,0

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında sık tekrarlayan İYE ve VUR'a geleneksel olarak koruyucu antibiyotik tedavisi verilirdi. Son 10 yılda çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda hafif/orta derecede VUR'u olanlarda koruyucu antibiyotiğin tekrarlayan İYE ve böbrek hasarı gelişimini önlediğine dair kanıtlar elde edilememiştir (58). Hatta koruyucu antibiyotiklerle dirençli enfeksiyonlar geliştiğini rapor eden çalışmalar söz konusudur (3, 12-20). Aynı bağlamda nörojen mesaneli çocuklar için de yaygın bir şekilde koruyucu antibiyotik kullanma alışkanlığı söz konusuydu. Bu çalışma bu geleneksel davranış eleştirisinden yola çıkarak bu konuda öncelikle teorik verileri toparlamayı amaçlamış, ardından korunmada daha az zarar verecek bir yöntemi test ederek sonuçlarının çocuk sağlığı için kullanılabilir olmasını hedeflemiştir.

Miyelomeningosele ikincil nörojen mesanesi olan çocuklarda mesane fonksiyon bozukluğu nedeniyle mesane boşaltımı kendiliğinden olmayıp, boşaltım TAK ile gerçekleştirilmektedir. TAK sonucunda, perincede yer alan bakteriler mesane içine taşınır (33).

Schlager ve ark. (54)'nin 1994 yılında yaptığı çalışmada, TAK yapılan yaş ortalaması 9,8 olan 14 hasta seçilerek (10'u miyelomeningosele, 4'ü spinal kord hasarına ikincil nörojen mesaneye sahipti) her hafta evlerinde ziyaret edildi ve idrarlarına bakıldı. Hastaların idrar kültürlerinde en yaygın patojen olarak *E.coli* ve *Klebsiella* izole edildi. Koagülaz negatif stafilokok ve *cornebacterium* ise predominant ortakçı organizma olarak bulundu. Kolonizasyon, periüretal bölgede, gaitada bulunan bakteriler olarak değerlendirildi ve buna göre TAK yapılan hastalarda bakteriüri-piyürinin kaçınılmaz bir durum olduğu gösterildi. Shekarriz ve ark. (53)'nin 1999 yılında yaptığı çalışmada ise ortalama yaşları 10 olan, TAK yapılan nörojen mesaneli toplam 69 hasta ürodinami öncesi değerlendirilmiş, 46'sında bakteriüri olduğu ve 23'ünün idrarının ise steril olduğu saptanmıştı. Ürodinami öncesi tümünden idrar kültürü alınmış ve koruyucu antibiyotik başlanmıştı. TAK yapılan bu hastalarda asemptomatik bakteriüri hızı yüksek bulunmuştu. Sonuç olarak ürodinamik çalışma öncesi rutin idrar kültürü ve koruyucu

antibiyotik kullanımının asemptomatik bakteriüri varlığını etkilemediği ve yapılmasının endike olmadığı sonucuna varılmıştı (59).

Nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan hastalarda enfeksiyon gelişimini etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi için 1996 yılında Bakke ve ark. (4) 7 yıllık prospektif bir çalışma yaptı. Bu çalışmada, ortalama yaşları 8,8 olan toplam 170 hasta izlendi. Bu hastalarda, İYE gelişimini etkileyen ana nedenler; cinsiyet, mesane kateterizasyon hacmi ve düzenli TAK uygulaması olarak bulundu. Kız cinsiyette enfeksiyonun daha sık olduğu, kateterizasyon volümü düşük tutulan hastalarda ise enfeksiyon gelişiminin daha az olduğu görüldü. Bu çalışmada antibiyotik kullananlarda %46 oranında bakteri üremesi saptanmıştı ve bakteriyel florada daha önceden de rapor edildiği gibi istenmeyen bir değişim olduğu görülmüştü. TAK yapılan hastalarda antibiyotik kullanımının daha fazla bakteriüriye ve daha fazla dirençli mikroorganizma gelişimine neden olduğu önceki raporlarda bildirildiği gibi bu raporda da gösterildi. Bu nedenle TAK yapılan hastalarda koruyucu antibiyotik kesinlikle önerilmemektedir (56, 60-62). Kateterizasyon sayısının artırılmasının bu hastalarda bakteriüriyi azalttığı bu çalışmada da kanıtlanmıştır. Kateterizasyon sayısının gün içinde 4'ten fazla yapılması ve her kateterizasyon hacminin <400 ml tutulmasının semptomatik İYE'yi azalttığı özellikle kanıtlanmıştır (4). Schlager ve ark. (11)'nin 1998 yılında yaptığı çalışmada, yaşları 1-18 arasında olan 13'ü kız, 12'si erkek 25 nörojen mesaneli hasta toplam 6 ay izlenmiş, 14 hastaya koruyucu verilmezken, 11'ine koruyucu antibiyotik (nitrofurantoin, trimethoprim sulfomethataksazol) verilmişti. Bu çalışmada koruyucu alan grupta bakteriüri ve semptomatik İYE hızı daha düşük bulunmamıştı. Bu çalışmada her iki gruptaki hastalarda periütrada ve idrarda *E.coli*'nin haftalarca semptomatik İYE'ye neden olmadan sebat ettiği de bildirilmişti.

Schlager ve ark. (14)'nin 1998 yılında yaptığı çalışmada ise, 2-18 yaş arası nörojen mesaneli TAK yapılan 15 hasta 11 ay, çift kör plasebo kontrollü olarak izlenmiş, bizim çalışmamızda olduğu gibi 5 ay nitrofurantoin almış, 1 ay yıkanma döneminden sonra 5 ay plasebo almışlardı. Sonuç olarak rutin nitrofurantoin koruyucusunun nörojenik mesanede bakteriüriyi eradike etmede etkili olmadığını üstelik dirençli mikroorganizma oranının 3 kat arttığını göstermişlerdi.

Leoni ve ark. (51)'nin 2003 yılında yazdığı gözden geçirmede spinal kord zedelenmesi olan hastalarda, inkomplet mesane boşalması, artmış mesane basıncı ve kateter kullanımı semptomatik İYE için artmış risk faktörleri olarak bildirilmiş, sık antibiyotik kullanımı ise dirençli enfeksiyon gelişimi için risk olarak tanımlanmıştır. Asemptomatik bakteriürilerin antibiyotiklerle tedavi edilmemesi özellikle önerilmiştir.

Kırk yıldan fazla bir zamandan beri kullanılmakta olan TAK'la birlikte koruyucu antibiyotik kullanılmayacağına dair görüldüğü gibi çok sayıda çalışma mevcuttur ve bu bilgi artık dünyada kabul görmüştür. Bu konuda 2005 yılında randomize kontrollü son çalışma ise 85 hasta üzerinde yapılmıştır ve bir gruba sürekli antibiyotik verilirken diğerine verilmemiştir. Sürekli antibiyotik alan grupta İYE insidansı anlamlı oranda artmış bulunmuş, etkili olan bakteri de *E.coli* olarak belirlenmiştir. Yazarlar sonuç olarak TAK yapılan çocuklarda koruyucu antibiyotik kullanılmasını önermemektedirler. Koruyucu antibiyotiklerle enfeksiyon hızlarının arttığını ve dirençli organizmalarla enfeksiyonların oluştuğunu bildirmektedirler (12).

Bizim ünitemizde de bu bilgiler ışığında nörojen mesaneli çocuklarda koruyucu antibiyotikler kullanılmamaktadır ve İYE'leri ancak semptomatik olduğunda antibiyotiklerle tedavi edilmektedir. Ancak yine de TAK ve antikolinergik tedaviye karşın bu hastalarda İYE karşımıza normal popülasyondan daha sık olarak çıkmaktadır. Bu nedenle son yıllarda İYE'den korunmada kullanımı gündeme gelen kırmızı yaban mersini kapsülünün kullanımından bu hastalar içinde yararlanmayı düşündük.

Cochrane meta-analizi, orta yaş kadınlarda ve gençlerde tekrarlayan İYE'den korunmada kırmızı yaban mersini ürünleri kullanılmasını önermektedir. Buna rağmen klinik çalışmaların heterojenitesi, kullanım dozajında ve formülasyonda belirgin uzlaşının bulunmaması, kırmızı yaban mersininin tekrarlayan İYE'nin rutin kullanımında tercih edilmemesine neden olmaktadır (63). Super ve ark. (21)'nin, yaş ortalaması 10,3 olan ve tekrarlayan İYE'li bir grup çocuğun ailesi ile görüşerek yaptığı çalışmada, kırmızı yaban mersininin tekrarlayan İYE'yi önlediği ancak geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmişti. Bu çalışmada ailelerin geri bildirdiği yan etki yoktu, yalnızca 1 aile bulantı şikayetinden bahsetmişti. Kontiokari ve ark. (22)'nin yaptığı 3 aylık çalışma ise ortalama yaşları 4,3 olan,

kırmızı yaban mersini kullanan 18 ve plasebo alan 11 hastada çalışılmış; kırmızı yaban mersininin İYE'yi ve bakteriüri gelişimini önlediği görülmüştü. Bu çalışma ile çocuklarda 5 ml/kg kırmızı yaban mersini ekstresi, kapsülü ya da tozunun kullanımı ile İYE gelişiminin önlediği gösterilmişti.

Bu bilgiler ışığında kırmızı yaban mersini, son yıllarda giderek daha sıklıkla, İYE'den özellikle korunmada kullanılmaktadır. Cochrane meta-analizi, kırmızı yaban mersini ile ilgili randomize kontrollü 7 çalışmayı kapsamaktadır. Bu meta-analizde kadınlarda plasebo kontrollü kırmızı yaban mersininin, 12 ay kullanımı sonucu İYE'yi azalttığını gösteren iki iyi randomize kontrollü çalışma vardır. Keza kırmızı yaban mersini tableti veya ekstresi arasında İYE açısından belirgin fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çocuklar ve yaşlı kadın ve erkeklerde ise etkinliği ile ilişkili yeterli bilgi bu meta-analizde mevcut değildir (64).

Kırmızı yaban mersininin oral antibiyotik koruyucusunun farmakokinetiğini değiştirmedeğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (65). Ayrıca trimetoprim kullanımının kırmızı yaban mersinine göre çok sınırlı avantajları olduğu, buna karşılık daha fazla yan etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (58). Çocukluk çağında tekrarlayan İYE olguları üzerinde yapılan randomize bir çalışmada hastalar, kırmızı yaban mersini, laktobasillus veya kontrol grubu olarak üç kola ayrılmış ve 6 ay boyunca takip edilmişler. Çalışmanın sonunda, çocuklarda kullanılan kırmızı yaban mersini ekstresinin tekrarlayan semptomatik İYE'yi önlediği sonucuna varılmıştır (66).

Nörojen mesaneli TAK yapılan çocuklarda kırmızı yaban mersini kullanımının etkisi ile ilgili ilk önemli çalışma 1999 yılında yayımlanmıştı. Bu çalışma çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaydı. 15 çocuk kırmızı yaban mersini konsantresi veya plaseboyu üçer ay süreyle dönüşümlü olarak almıştı. Haftalık ev ziyaretleri ile izlenen hastalar hem semptomlar hem de idrar örnekleri ile izlenmişlerdi. İzlem sürecinde kırmızı yaban mersini ve plasebo dönemlerinde İYE ve bakteriüri açısından her iki grup arasında fark olmadığı görüldü (67).

Spinal kord zedelenmesi olan nörojen mesaneli iki ayrı hasta grubu üzerinde 2004'te yapılan yine prospektif, çift kör, plasebo kontrollü iki ayrı çalışmada da benzer sonuçlar elde edildi (68, 69).

Benzer bir sonuç 2007’de 543 spinal kord zedelenmesi olan hasta üzerinde elde edildi (70).

Spinal kord zedelenmesi olan hastalarda yine çift kör, plasebo kontrollü benzer bir çalışma da 2008 yılında yapıldı. 47 olgu çalışmayı bitirdi. Ancak bu çalışmada ilk kez diğerlerinden farklı olarak kırmızı yaban mersini tabletlerinin spinal kord zedelenmesi olan hastalarda İYE’nin önlenmesinde önemli bir etkisi olduğu, İYE sıklığını yılda 1’den yılda 0,3’e azalttığı rapor edildi (71).

Kırmızı yaban mersininin spinal kord zedelenmesi olan hastalarda kullanımı ile ilgili bir meta-analiz yayımlayan Opperman (72) sözünü ettiğimiz bu çalışmaları değerlendirerek spinal kord zedelenmesi olan hastalarda kırmızı yaban mersini kullanımının İYE’den korumada etkili olduğunu söylemenin mümkün olmadığını ancak bu konudaki çalışmaların da yeterli olmadığını bildirdi.

Görüldüğü gibi kırmızı yaban mersini ile yapılan çalışmaların hemen tümü spinal kord zedelenmesi olan erişkin hastalar üzerindedir. Miyelomeningosele olan çocuklar üzerinde hiç çalışılmamıştır. Bu çocukların İYE’den korunması çok daha önemlidir. Çünkü doğumdan itibaren böbrekleri enfeksiyon ve yüksek basınca maruz kalmaktadır.

Biz ünitemizde miyelomeningosele bağlı sık tekrarlayan İYE olan hastalara kırmızı yaban mersini kapsülünü koruyucu amaçla veriyoruz. Retrospektif olarak 50 hastanın topladığımız sonuçlarını değerlendirdiğimizde kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi 4,36/yıl olan enfeksiyon hızının kırmızı yaban mersini kullanımı sonrası 1,07/yıl’a düştüğünü saptayarak rapor etmiştik ( $p<0,005$ ) (73).

Bu bağlamda daha güvenilir sonuçlar elde etmek amacıyla bu tez çalışması planlandı.

Miyelomeningosele bağlı nörojen mesanesi olan çocuklarda prospektif kontrollü bir çalışma olarak 20 hasta üzerinde yürüttüğümüz bu çalışma bu nitelikleri ile bildiğimiz kadarı ile literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır. Her hasta kendi kontrolünü oluşturacak şekilde planlanan bu çalışmada sonuçta enfeksiyon hızını etkileyebilecek olası başka potansiyel faktörlerden kaçınılmaya çalışılmıştır. Tüm grupta, kırmızı yaban mersini kullanımı sonrası enfeksiyon hızının kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızına göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Yine çocukluk çağında böbrek hasarlanmasında en çok rol oynadığı

bilinen aşırı aktif detrüörlü mesane ve hipokompliyan mesane gruplarının her birinde de enfeksiyon hızının kırmızı yaban mersini kullanımını ile anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.

Bu çalışmada biz, önceki çalışmalarda söz edilmeyen piyüri varlığını da izledik. İlginç bir şekilde kırmızı yaban mersini kullanımını ile piyürisi olan hastaların sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı.

Sonuç olarak kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımının, miyelomeningosele bağılı nörojen mesanesi olan çocuklarda sık tekrarlayan İYE'nin önlenmesinde umut vaad eden ve yan etkisi olmayan bir seçenek olarak kullanılabilereği sonucuna vardık.



## 6. SONUÇLAR

- 6.1. Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan çocuklarda İYE hızı ortancası 0,5/yıl olarak saptandı.
- 6.2. Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan aşırı aktif detrusörlü mesanesi olan çocuklarda İYE hızı ortancası 1/yıl olarak saptandı.
- 6.3. Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan hipokompliyant mesanesi olan çocuklarda İYE hızı ortancası 0,5/yıl olarak saptandı.
- 6.4. Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan çocuklarda günlük kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımı ile İYE hızı ortancası 0/yıl olarak saptandı. Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızına göre bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,012$ ).
- 6.5. Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan aşırı aktif detrusörlü mesanesi olan çocuklarda günlük kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımı ile İYE hızı ortancası 0/yıl olarak saptandı. Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızına göre bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,035$ ).
- 6.6. Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan hipokompliyant mesanesi olan çocuklarda günlük kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımı ile İYE hızı ortancası 0/yıl olarak saptandı. Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızına göre bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,036$ ).

- 6.7.** Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan kız çocuklarda kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızı ortancası 1/yıl olarak saptandı. Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızına göre bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,008$ ).
- 6.8.** Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan VUR'u olan çocuklarda kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızı ortancası 0,5/yıl olarak saptandı. Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi enfeksiyon hızına göre bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,157$ ).
- 6.9.** Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve TAK yapılan çocuklarda %80 olan piyüri, kırmızı yaban mersini kullanımı sonrası %10'a geriledi ve bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 6.10.** Aşırı aktif detrusörlü mesanesi olan grupta kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi %80 olan piyüri, kırmızı yaban mersini kullanımı sonrası %0'a geriledi ve bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 6.11.** Hipokompliyant mesanesi olan grupta kırmızı yaban mersini kullanımı öncesi %80 olan piyüri, kırmızı yaban mersini kullanımı sonrası %20'ye geriledi ve bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## 1. TÜRKÇE ÖZET

### **Amaç**

Bu prospektif nitelikteki çalışmanın amacı; miyelomeningosele bağlı nörojenik mesanesi olan çocuklarda tekrarlayan İYE'nin önlenmesinde kırmızı yaban mersininin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

### **Hastalar**

Miyelomeningosel nedeni ile nörojen mesanesi olan ve ürodinamik çalışması yapılarak TAK ve antikolinergik tedavi ile izlenmekte olan hastalar ürodinami laboratuvarındaki veri tabanından çalışma için seçildi. Çocuklarda en sık görülen ve böbrek hasarına en çok neden olan iki temel ürodinamik bulgu olan aşırı aktif detrusör ve hipokompliyant mesane gruplarından onar hasta seçilerek 20 hastalık araştırma grubu oluşturuldu. Bu gruptan amaç enfeksiyon hızına etki eden diğer mesane patolojilerine bağlı potansiyel değişiklikleri azaltmaktır.

Bir yıllık izlem döneminde hastalar kendi içlerinde ardışık kontrol grupları oluşturacak şekilde 6 aylık sürede herhangi bir tedavi uygulanmaksızın diğer 6 aylık sürede kırmızı yaban mersini alarak takip edildiler. Tekrarlayan semptomatik İYE'si olan hastalara, İYE'yi önlemek amacıyla kırmızı yaban mersini kapsülü 6 ay süreyle verildi.

### **Bulgular**

Bu çalışma grubu, 13'ü kız, 7'si erkek, yaş ortalaması  $7,25 \pm 3,49$  (4, 18)/yıl olan 20 nörojen mesaneli çocuktan oluşmaktaydı. Tüm grupta İYE ortancası 0,5/yıl olarak saptandı. Kırmızı yaban mersini kullanımı öncesinde aşırı aktif detrusör ve

hipokompliyan mesanesi olan gruplar arasında enfeksiyon huzu farklı bulundu. Kırmızı yaban mersini kullanımı ile enfeksiyon hızında azalma tüm grupta ( $p=0,012$ ), aşırı aktif detrüör grubunda ( $p=0,035$ ), hipokompliyan mesane grubunda ( $p=0,036$ ) ve reflüsü olmayan hastalar grubunda ( $p=0,029$ ) anlamlı bulundu.

## **Sonuç**

Sonuç olarak; kırmızı yaban mersini kullanımının, miyelomeningosele bağlı nörojen mesanesi olan çocuklarda sık tekrarlayan İYE'nin önlenmesinde umud vaad eden ve yan etkisi olmayan bir seçenek olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Nörojen mesane, idrar yolu enfeksiyonu, kırmızı yaban mersini.

## 7. İNGİLİZCE ÖZET

### **Objectives**

The aim of this prospective study is to evaluate the efficacy of cranberry capsules for prevention of recurrent urinary tract infection (UTI) in children with neurogenic bladder caused by myelomeningocele.

### **Materials and Methods**

To be eligible for this study, patients had to have been diagnosed and followed up as myelomeningocele and urodynamic evaluation has been done. Ten patients with overactive detrusor (OAD) and ten patients with hypocompliant bladder (HB) were elected as homogeneous groups, to eliminate the potential differences which could affect the risk of infection rate according to bladder pathology. Patients were grouped to receive 6 months nothing, and then cranberry extract tablets for an additional 6 months sequentially. Infection rate for each patient was calculated before and after cranberry capsule usage as a number of infections per year.

### **Results**

The study population included 20 (F/M: 13/7) patients with neurogenic bladder (OAD/HB: 10/10) with the mean age of  $7.25 \pm 3.49$  (4, 18) years. The median UTI rate were 0.5/year in the overall group. The infection rates between patients with OAD and patients with HB was significantly different before cranberry usage. Decrease in infection rate is significant with cranberry capsule usage in the overall group ( $p=0.012$ ), OAD group ( $p=0.035$ ), HB group ( $p=0.036$ ) and patients without reflux ( $p=0.029$ ).

## **Conclusion**

We concluded that cranberry capsule could be a good option for the prevention of recurrent UTI in children with neurogenic bladder caused by myelomeningocele.

**Key words:** Neurogenic bladder, urinary tract infection, cranberry extract.

8. EK-1

## Hasta ve Ebeveyn Bilgilendirme Formu

❖ *Ne zaman doktora başvurmalıyım?*



✓ karın ağrısı olduğunda!

✓ idrarda pis koku, bulanıklaşma ve renk değişikliği olduğunda!



✓ kusma olduğunda!



✓ ateş yüksekliği (>38 derece) olduğunda!

## *beklemeden doktoruma başvurmalıyım!!!*

### 9. EK-2

#### KATILIMCI BİLGİLENDİRME ve ONAM ÇİZELGESİ

- 1. Çalışmanın adı:** Kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımının nörojen mesaneli (omurilik zedelenmesi olan çocuklardaki mesane) çocuklarda enfeksiyon hızına etkisi.
- 2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları:** Arş. Gör. Dr. Hatice Mutlu 0 506 596 62 77 / Prof. Dr. Zelal Ekinci 303 7227
- 3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:** Kırmızı yaban mersini, Amerika ve Avrupa da doğada yetişen bir bitki olup C, D vitaminleri, potasyum ve demir içeriyor, mesane iltihaplanmasına iyi geliyor. Bu yüzden temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojen mesaneli çocuklarda sık enfeksiyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak kırmızı yaban mersininin İYE gelişmesini önlediğini gösteren yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada çocuğunuza kırmızı yaban mersini verilmeden enfeksiyon geçirme hızının ne olduğu belirlenecek ve sonra kırmızı yaban mersini verilerek enfeksiyon hızının azalıp azalmadığı izlenecek. Çalışma sonunda kırmızı yaban mersini kullanımının İYE gelişmesini önleyip önlemediği saptanmış olacak.
- 4. Neden ben seçildim?** İdrar yolu enfeksiyonu geçirme riski yüksek olan nörojen mesaneli temiz aralıklı kateterizasyon yapan çocuklarımız arasında yapılan bir çalışma olduğu için.
- 5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?** İstedığınız anda çalışmadan ayrılabilirsiniz.



- 6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?** Zaten yapılmakta olan düzenli kontrollerin tek hekim tarafından yapılması sağlanacak. Bu kontrollerde idrar incelemeleriniz ve enfeksiyon durumu ya da idrarda enfeksiyon hücreleri görülmesi durumunda ileri inceleme yapılarak gerekirse tedaviniz başlatılacak, her geliş sonunda çocuklarımıza ikram yapılacak. ( süt gibi )
- 7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?** Araştırmanın herhangi bir dezavantajı yoktur, aksi halde de herhangi bir enfeksiyon varlığında erken teşhis ve tedaviniz yapılacaktır.
- 8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?** Aylık kontrolleriniz olacak, idrar takipleriniz yapılacak, Kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımı ve kesimi sırasındaki takiplerdeki enfeksiyon sıklığınız araştırılarak size uygun korunma yöntemleri uygulanacak, gereksiz yere kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımı varsa bu engellenmiş olacak, ya da sizin idrar yolu enfeksiyonundan korunmanızdaki Kırmızı yaban mersini kapsülünün yeri öğrenilerek idrar yolu enfeksiyon sıklığınız azaltılacak.
- 9. Araştırma masrafları:** Sizin ve kurumunuzun ödeyeceği herhangi bir ücret yoktur.
- 10. Araştırmada ters giden bir şey olursa?** Olası bir terslik beklentisi yoktur. Zaten rutinde yapılan uygulamalardır. Takibiniz esnasında görülen tıbbi problemleriniz bizim tarafımızdan tedavi edilecektir.
- 11. (Tedavi edici araştırmalarda) Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir?** İdrar ve serum incelemeleri ile ortaya konan idrar yolu enfeksiyonu sıklığı belirlenecek ayrıca enfeksiyon gelişme hızına kırmızı yaban mersini kapsülü kullanımının nasıl katkısı olduğu saptanmaya çalışılacak.

**12. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** alışma sırasında ve sonrasında isminiz gizli tutulacaktır.

**13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?** Evet.

**14. Araştırma sonuçlarına ne olacak?** Sonuçlar tüm insanlığın yararına olacak şekilde dünyada yayınlanacak.

**15. Daha ayrıntılı bilgi için,** Arş. Gör. Dr Hatice Mutlu 0 506 596 62 77

**16. Teşekkür:** Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

**17. İAEK onayı:**

**18. şikyet için başvuru adresi;** KOÇ Yerel Etik Kurulu, Prof. Dr Nermin Ersoy  
303 81 21

## ONAM ÇİZELGESİ

**Araştırmanın Adı:**

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

## 10. KAYNAKLAR

1. Perakash I, Giroux J. Prevention, treatment, and management of urinary tract infections in neuropathic bladders. *J Am Paraplegia Soc* 1985; **8**:15-7.
2. Moloney PJ, Doyle AA, Robinson BL, Fenster H, McLoughlin MG. Pathogenesis of urinary infection in patients with acute spinal cord injury on intermittent catheterization. *J Urol* 1981; **125**:672-3.
3. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, Vickrey BG. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; **83**:129-38.
4. Bakke A, Digranes A, Høisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7- year study. *Br J Urol* 1997; **79**:85-90.
5. MacLellan DL. Management of pediatric neurogenic bladder. *Curr Opin Urol* 2009; **19**:407-11.
6. Guidoni EB, Dalpra VA, Figueiredo PM, da Silva Leite D, Mímica LM, Yano T, Blanco JE, Toporovski J. E. coli virulence factors in children with neurogenic bladder associated with bacteriuria. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**:376-81.
7. Schlager TA, Johnson JR, Ouellette LM, Whittam TS. Escherichia coli colonizing the neurogenic bladder are similar to widespread clones causing disease in patients with normal bladder function. *Spinal Cord* 2008; **46**:633-8.
8. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, Wilson RA, Bhang J, Grady R, Stapleton A. Expression of virulence factors among Escherichia coli isolated from the periurethra and urine of children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**:37-41.
9. Trautner BW, Hull RA, Thornby JI, Darouiche RO. Coating urinary catheters with an avirulent strain of Escherichia coli as a means to establish asymptomatic colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**:92-4.

10. Guidoni EB, Dalpra VA, Figueiredo PM, da Silva Leite D, Mímica LM, Yano T, Blanco JE, Toporovski J. E. coli virulence factors in children with neurogenic bladder associated with bacteriuria. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**:376-81.
11. Schlager TA, Hendley JO, Wilson RA, Simon V, Whittam TS. Correlation of periurethral bacterial flora with bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *Clin Infect Dis* 1999; **28**:346-50.
12. Clarke SA, Samuel M, Boddy SA. Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization? A randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2005; **40**:568-71.
13. Laurie B, Penny M. Antibiotic prophylaxis may not reduce recurrent febrile urinary tract infection. *Pediatrics* 2008; **122**:1064-1071.
14. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr* 1998; **132**:704-8.
15. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000; **163**:523-9.
16. Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001; **138**:868-74.
17. Galloway A. Prevention of urinary tract infection in patients with spinal cord injury--a microbiological review. *Spinal Cord* 1997; **35**:198-204.
18. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol* 2006; **21**:5-13.
19. Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002; **17**:506-10.
20. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; **298**:179-86.

21. Super EA, Kemper KJ, Woods C, Nagaraj S. Cranberry use among pediatric nephrology patients. *Ambul Pediatr* 2005; **5**:249-52.
22. Kontiokari T, Salo J, Eerola E, Uhari M. Cranberry juice and bacterial colonization in children--a placebo-controlled randomized trial. *Clin Nutr* 2005; **24**:1065-72.
23. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009; **69**:775-807.
24. Jack S. Elder. Neuropathic bladder. Robert M. Kliegmen, Hal B. Jenson, Richard E. Behrman, Bonita F. Stanton. *Nelson Textbook of Pediatrics* (18 th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; **542**:2246-2249.
25. Henrik A Steinbrecher, Pdraig S Malone, Anthony MK Rickwood. Neuropathic bladder. Thomas David, Patrick G Duffy, Anthony Rickwood. *Essentials of Pediatric Urology* (2 nd ed.). United Kingdom: Informa HealyhCare Publications, 2008: 171-187.
26. Stuart B. Bauer. Neuropathic dysfunction of the lower urinary tract. John G. Gearhart, Richard C. Rink, Pierre D. E. Mouriquand. *Pediatric Urology*. (2 nd ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; **123**:3625-3653.
27. Hans G Pohl, C Gerry Henderson. İşeme bozuklukları. Aysun Karabay Bayazıt. *Klinik Pediatrik Nefroloji* (2.basım). Adana: Nobel Kitabevi, 2010; **34**:519-533.
28. Hjälmås K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988; **114**:20-7.
29. Neyhan Ergene. Miksiyon, Diüretikler ve Böbrek Hastalıkları. Hayrunisa Çavuşoğlu. *Tıbbi Fizyoloji* (9. basım). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; **31**:405-408.
30. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**:717-25.
31. Melissa C Fischer ve Victor W Nitti. Ürodinami. Ali Ergen. *Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme ve Tedavi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:63-73.
32. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelos MM, Vasconcelos R, Marino VP, Pires C, Pereira AC, Reis F, Oliveira EA, Lima EM. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2005; **22**:1891-6.

33. Stöhrer M, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kramer G, Mattiasson A, Wyndaele JJ. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Prog Urol* 2007; **17**:703-55.
34. Generao SE, Dall'era JP, Stone AR, Kurzrock EA. Spinal cord injury in children: long-term urodynamic and urological outcomes. *J Urol* 2004; **172**:1092-4.
35. Silveri M, Salsano L, Pierro MM, Mosiello G, Capitanucci ML, De Gennaro M. Pediatric spinal cord injury: approach for urological rehabilitation and treatment. *J Pediatr Urol* 2006; **2**:10-5.
36. Aslan AR, Kogan BA. Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol* 2002; **12**:473-7.
37. Kari JA, Safdar O, Jamjoom R, Anshasi W. Renal involvement in children with spina bifida. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; **20**:102-5.
38. Waller L, Jonsson O, Norlén L, Sullivan L. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: long-term followup of a hydrophilic low friction technique. *J Urol* 1995; **153**:345-8.
39. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002; **40**:536-41.
40. Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001; **19**:319-23.
41. 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* 1999; **162**:1068-71.
42. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 2006; **49**:908-13.
43. 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* 1995; **154**:1500-4.
44. Blatherwick NR, Long ML. Studies of urinary acidity. II: the increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biol Chem* 1923; **57**:815-8.

45. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984; **131**:1013-6.
46. Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002; **287**:3082-3.
47. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007; **51**:732-7.
48. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007; **177**:2357-60.
49. Tong H, Heong S, Chang S. Effect of ingesting cranberry juice on bacterial growth in urine. *Am J Health Syst Pharm* 2006; **63**:1417-9.
50. Valentova K, Stejskal D, Bednar P, Vostalova J, Cíhalík C, Vecerova R, Koukalova D, Kolar M, Reichenbach R, Sknouril L, Ulrichova J, Simanek V. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem* 2007; **55**:3217-24.
51. García Leoni ME, Esclarín De Ruz A. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect* 2003; **9**:780-5.
52. Zegers BS, Winkler-Seinstra PL, Uiterwaal CS, de Jong TV, Kimpen JL, de Jong-de Vos van Steenwijk CC. Urinary tract infections in children with spina bifida: an inventory of 41 European centers. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**:783-8.
53. Shekarriz B, Upadhyay J, Freedman AL, Fleming P, Barthold JS, González R. Lack of morbidity from urodynamic studies in children with asymptomatic bacteriuria. *Urology* 1999; **54**:359-61.
54. Schlager TA, Dilks S, Trudell J, Whittam TS, Hendley JO. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr* 1995; **126**:490-6.
55. Elliott SP, Villar R, Duncan B. Bacteriuria management and urological evaluation of patients with spina bifida and neurogenic bladder: a multicenter survey. *J Urol* 2005; **173**:217-20.
56. Penders J, Huylenbroeck AA, Everaert K, Van Laere M, Verschraegen GL. Urinary infections in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003; **41**:549-52.



57. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research consensus statement. January 27-29, 1992. *SCI Nurs* 1993; **10**:49-61.
58. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; **117**:626-32.
59. Fried GW, Goetz G, Potts-Nulty S, Solomon G, Cioschi HM, Staas WE Jr. Prospective evaluation of antibiotic prophylaxis prior to cystometrogram and/or cystogram studies: oral versus intramuscular routes. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; **77**:900-2.
60. Mohler JL, Cowen DL, Flanigan RC. Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder. *J Urol* 1987; **138**:336-40.
61. Stickler DJ, Chawla JC. An appraisal of antibiotic policies for urinary tract infections in patients with spinal cord injuries undergoing long-term intermittent catheterisation. *Paraplegia* 1988; **26**:215-25.
62. Kuhn W, Rist M, Zaech GA. Intermittent urethral self-catheterisation: long term results (bacteriological evolution, continence, acceptance, complications). *Paraplegia* 1991; **29**:222-32.
63. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; **23**(1):CD001321.
64. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD001321. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001321. *J Urol* 2005; **175**:111.
65. Santillo VM, Lowe FC. Cranberry juice for the prevention and treatment of urinary tract infections. *Drugs Today* 2007; **43**:47-54.
66. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* 2009; **43**:369-72.

67. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* 1999; **135**:698-702.
68. Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, Kirshblum S, Stock JA, Millis SR. Evaluation of cranberry supplement for reduction of urinary tract infections in individuals with neurogenic bladders secondary to spinal cord injury. A prospective, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Spinal Cord Med* 2004; **27**:29-34.
69. Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, DeVivo MJ. Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004; **27**:35-40.
70. Lee BB, Haran MJ, Hunt LM, Simpson JM, Marial O, Rutkowski SB, Middleton JW, Kotsiou G, Tudehope M, Cameron ID. Spinal-injured neuropathic bladder antisepsis (SINBA) trial. *Spinal Cord* 2007; **45**:542-50.
71. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla SV. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008; **46**:622-6.
72. Opperman EA. Cranberry is not effective for the prevention or treatment of urinary tract infections in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; **48**:451-6.
73. Bircan Z, Mutlu H, Tanriverdi S, Ozkurkcugil C. Do cranberry capsules prevent recurrent urinary tract infection in children with neurogenic bladder? *J Pediatr* 2010; **25**:1848.

