



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İŞEME DİSFONKSİYONU OLAN ÇOCUK HASTALARDA
TRANSKÜTANÖZ POSTERİOR TİBİAL SİNİR
STİMÜLASYONUNUN ETKİNLİĞİ**

Dr. Ruslan JAFAROV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA-2019



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İŞEME DİSFONKSİYONU OLAN ÇOCUK HASTALARDA
TRANSKÜTANÖZ POSTERİOR TİBİAL SİNİR
STİMÜLASYONUNUN ETKİNLİĞİ**

Dr. Ruslan JAFAROV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Hasan Serkan DOĞAN**

ANKARA-2019

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden, tamamlanmasına kadar olan süreçte gösterdiği ilgi, destek ve anlayıştan dolayı değerli tez danışmanım, sevgili ağabeyim Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hasan Serkan Doğan'a;

Tüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve her türlü desteğini sunan, tezimin planlanmasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Serdar Tekgül'e;

İdrar biyobelirteçleri için verilerin toplanmasından örneklerin çalışılmasınadək olan eşsiz katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeliha Günnur Dikmen'e;

Tez verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi sırasında yapmış olduğu önemli katkılardan dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erdem Karabulut'a;

Tıp fakültesinin sıralarından itibaren hayalini kurduğum cerrahi alanında bilgi, görgü ve deneyimimi artırmamı sağlayan tüm hocalarıma;

Bu tezin yapım aşamasında en az benim kadar çaba sarf eden Uzm. Dr. Erman Ceyhan'a;

Asistanlığım boyunca bana ağabeylik ve kardeşlik eden tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle de bu tezin yapımındaki katkılarından dolayı Dr. Oğuzhan Kahraman'a;

Bana her zaman güvendiği, desteklediği için değerli eşime, anneme, babama ve kardeşime;

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ruslan Jafarov

Ankara, 2019

ÖZET

JAFAROV R., İşeme Disfonksiyonu Olan Çocuk Hastalarda Transkütanöz Posterior Tibial Sinir Stimülasyonunun Etkinliği. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Üroloji Anabilim Dalı. Ankara 2019. Günümüzde işeme disfonksiyonu olan çocuk hastaların tedavisi için non-farmakolojik, farmakolojik ve invaziv tedavi yöntemleri uygulanmakta, bu hastaların tanı ve takibinde de non-invaziv ve invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Aynı zamanda yeni tanı, tedavi ve takip yöntemlerinin arayışı sürmektedir. Medikal tedaviye dirençli olgularda perkütan posterior tibial sinir stimülasyonu (PPTSS) bu hastalarda önerilen tedavi yöntemlerinden biridir. Literatürde tanı ve takip amaçlı idrar biyobelirteçlerinin rolünü göstermeye yönelik yapılmış ve NGF (Sinir büyüme faktörü), TGF-beta 1 (Transforme edici büyüme faktörü-beta 1), TIMP-2'nin (Metalloproteinazların doku inhibitörü 2) potansiyel yararlarını ortaya koymuş olan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenlerle işeme disfonksiyonlu çocuk hastalarda daha az invaziv ve dolayısıyla daha çok tolere edilebilir bir yöntem olan transkütanöz posterior tibial sinir stimülasyonunun (TPTSS) tedavide etkinliğini, idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) tanı ve takipte rolünü göstermek amaçlı prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma planlanmıştır. Bu amaçla 01.2018-09.2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran medikal tedaviye dirençli ve yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmış olan 6-15 yaş arası çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, kapalı zarf yöntemiyle test (N=20) ve sham (N=10) gruplarına ayrılıp test grubuna 12 hafta, haftada 1 kez, 30 dakikalık seanslarla, belli doz aralıklarında uyarı vererek TPTSS tedavisi uygulanmış ve sham grubuna da uyarı verilmeden aynı prosedür uygulanmıştır. Her iki gruba tedavi öncesi ve sonrasında idrar biyobelirteçleri, işeme bozukluğu semptom skoru (İBSS), işeme günlüğü, ürodinami veya üroflovetri testleri uygulandı. Bunun dışında idrar şikayetleri açısından sağlıklı 14 çocukta bir defaya mahsus İBSS ve idrar biyobelirteçleri bakıldı. Test grubunda tedavi sonrasında sıkışma sıklığı ($p<0,001$), gündüz inkontinans epizotları ($p<0,006$), genel İBSS skorları ($p<0,001$), gündüz İBSS skorları ($p<0,001$) ve hayat kalitesi skorunda ($p=0,019$) anlamlı azalma gözlemlendi. Sham grubunda da genel İBSS skorları ($p=0,007$), gündüz İBSS skorları ($p=0,005$) ve hayat kalitesi skorlarında ($p=0,040$) anlamlı azalma vardı. Tedaviden önce hasta ve sağlıklı grupta bakılan NGF ($p=0,199$), TGF-beta 1 ($p=0,480$), TIMP-2 ($p=0,940$) düzeyleri arasında fark yoktu. Tedavi başı ve sonunda test grubunda NGF, TGF-beta 1, TIMP-2 (sırasıyla $p=0,250$; $0,850$; $0,460$) ve sham grubunda NGF, TGF-beta 1, TIMP-2 (sırasıyla $p=0,580$; $0,580$; $0,650$) biyobelirteç düzeyi değişimi anlamlı değildi. Çalışmada TPTSS tedavisinin işeme disfonksiyonu olan çocuk hastalarda bazı parametrelerde anlamlı düzelme sağladığı gözlemlendi. Bu bulgular, standart medikal tedaviye cevap vermeyen çocuk hasta grubunda TPTSS'nin yeri olduğunu desteklemektedir. Bahsi geçen hasta grubunda fayda özellikle gündüz semptomlarında görülmektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim bulgularımıza göre idrar biyobelirteçleri (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) bu grup hastaların tanı ve takibinde katkı sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İşeme Disfonksiyonu, Transkütanöz Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu, İdrar Biyobelirteçleri, Sinir Büyüme Faktörü (NGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta 1 (TGF-beta 1), Metalloproteinazların Doku İnhibitörü 2 (TIMP-2).

ABSTRACT

Jafarov R., Efficacy of Transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation in Pediatric Patients with Voiding Dysfunction. Hacettepe University Faculty of Medicine. Department of Urology. Ankara 2019. Non-pharmacological, pharmacological and invasive treatment methods are used for the treatment of children with voiding dysfunction and non-invasive and invasive methods are used in the diagnosis and follow-up of these patients. At the same time, the search for new diagnostic, treatment and follow-up methods continues. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PPTNS) is one of the recommended treatment modalities in these patients. There are few studies in the literature to show the role of urine biomarkers in diagnosis and follow-up. Few studies have shown the potential benefits of NGF (nerve growth factor), TGF-beta 1 (transforming growth factor-beta 1), TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2). Thus a prospective randomized, controlled study was planned to demonstrate the efficacy of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation (TPTNS), which is a less invasive and therefore more tolerable method and to assess the role of urinary biomarkers (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) in the diagnosis and follow-up of children with voiding dysfunction. For this purpose, children between 6-15 years old who stopped treatment due to side effects and who were resistant to medical treatment between 01.2018-09.2018 were included to our study. Patients were divided into two groups; test (N=20) and sham (N=10) group by closed envelope method. TPTNS therapy was applied to the test group for 12 weeks, in 30 minute sessions once a week by stimulation given at certain dose intervals. The same procedure was applied to the sham group without any stimulation. Urine biomarkers, dysfunctional voiding and incontinence scoring system (DVISS), voiding diary, urodynamic or uroflowmetry tests were applied to both groups before and after treatment. In addition, to 14 healthy children without urinary complaints DVISS scores and urine biomarkers were evaluated for control group. In the test group, the frequency of urgency after treatment ($p < 0.001$), daytime incontinence episodes ($p < 0.006$), general DVISS scores ($p < 0.001$), daytime DVISS scores ($p < 0.001$) and quality of life score ($p = 0.019$) were significantly decreased. There were also significant decreases in general DVISS scores ($p = 0.007$), daytime DVISS scores ($p = 0.005$) and quality of life scores ($p = 0.040$) in the sham group. There was no difference between NGF ($p = 0.199$), TGF-beta 1 ($p = 0.480$), and TIMP-2 ($p = 0.940$) levels of patient and healthy volunteers group before treatment. Neither the NGF, TGF-beta 1, TIMP-2 levels in the test group ($p = 0.250$; 0.850 ; 0.460 , respectively) nor the NGF, TGF-beta 1, TIMP-2 levels in the sham group ($p = 0.580$; 0.580 ; 0.650 , respectively) changed significantly with the treatment. In our study, it was observed that TPTNS treatment provides significant improvement in some parameters of pediatric patients with voiding dysfunction. These findings support that TPTNS has a role in the treatment of pediatric patient group who does not respond to standard medical treatment. The benefit of TPTNS to the aforementioned patient group is observed especially in daytime symptoms. Further studies with greater number of patients are needed on this issue. According to our findings, urine biomarkers (NGF, TGF-beta1, TIMP-2) are not useful for diagnosis and follow-up of these patients.

Keywords: Voiding Dysfunction, Transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation, Urine Biomarkers, Nerve Growth Factor (NGF), Transforming Growth Factor-beta 1 (TGF-beta 1), Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 (TIMP-2).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	1
1.2. Hipotez.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane ve Sfinkter Kontrolünün Normal Gelişimi	3
2.2. Normal Değerler	5
2.3. İnkontinan Çocuklarda Değerlendirme	6
2.3.1. Alt Üriner Sistem Semptomları	6
2.3.1.1. İdrarın depolanması ile ilgili semptomlar	6
2.3.1.2. İdrarın boşaltılması ile ilgili semptomlar.....	7
2.3.1.3. İşeme sonrası ile ilgili semptomlar.....	8
2.3.2. Hikâye Alma	8
2.3.3. Fizik Muayene	9
2.3.4. İdrar Analizi.....	10
2.3.5. İdrar Biyobelirteçleri.....	10
2.3.6. Non-İnvaziv Teknikler	12
2.3.7. İdrar Kaçırma Miktarının Hesaplanması	14
2.3.8. İdrar Akışı	14
2.3.9. Alt ve Üst Üriner Sistemin Ultrason Görüntülemesi.....	17
2.3.10. İnvaziv Diyagnostik Teknikler	18

2.3.10.1. İşeme sistoüretrografisi (İSUG).....	18
2.3.10.2. Videoürodinami (VUD)	19
2.4. Gece ve Gündüz İnkontinansı Olan Çocuklar (Fonksiyonel İşeme Bozuklukları)	22
2.4.1. Prevalans.....	22
2.4.2. Klinik Değerlendirme	22
2.4.3. Sınıflandırma.....	23
2.4.3.1. Çocuklarda aşırı aktif mesane	24
2.4.3.2. Disfonksiyonel işeme	26
2.4.3.3. Detrüsör azalmış aktivitesi.....	27
2.4.3.4. İşemenin ertelenmesi.....	28
2.4.3.5. Giggle inkontinans (kıkırdama inkontinansı)	28
2.4.3.6. Vezikovajinal tuzak (vaginal reflü)	29
2.4.3.7. Mesane ve bağırsak disfonksiyonu (MBD)	29
2.4.4. Non-Farmakolojik Tedavi İlkeleri	30
2.4.4.1. Mesane rehabilitasyonu ve üroterapi.....	31
2.4.4.2. Biofeedback tedavisi.....	32
2.4.4.3. Temiz aralıklı kateterizasyon.....	32
2.4.4.4. Nörostimulasyon.....	32
2.4.4.5. Alarm tedavisi	34
2.4.5. Farmakolojik Tedavi	35
2.4.5.1. Antimuskarinik tedavi.....	35
2.4.5.1.1. Oksibutinin.....	36
2.4.5.1.2. Propiverin.....	36
2.4.5.2. Botulinum toksini	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Yöntem	39
3.2. İstatistik.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Tedavi Öncesi Hasta Özellikleri.....	44

4.1.1. Ek Hastalıklar ve Cerrahi Öyküsü.....	47
4.2. Tedaviden Sonra Test Grubundaki Hastalarda Olan Değişimler	48
4.3. Tedaviden Sonra Sham Grubundaki Hastalarda Olan Değişimler	51
4.4. Test ve Sham Gruplarının Tedaviden Fayda Görme Oranlarının Karşılaştırılması	53
4.5. Test ve Sham Grubundaki Hastalarda Tedavi Sürecinde Klinik Yanıtın Başlama Haftaları	56
4.6. Test ve Sham Grubunda Tedavi Sonrasında Gözlenen Üroflovetrik Patern Değişimleri	57
5. TARTIŞMA	59
5.1. Genel.....	59
5.2. Cinsiyet ve Yaş Özellikleri	60
5.3. İdrar Yolu Enfeksiyonu Öyküsü, Kabızlık Durumu ve Mesane Duvar Kalınlıkları.....	60
5.4. İBSS Bazında Değişimler	61
5.5. Sıkışma ve İdrar Kaçırma Sıklığındaki Değişimler.....	63
5.6. Ürodinamik Parametrelerdeki Değişimler	64
5.7. Üroflovetrik Parametrelerdeki Değişimler	66
5.8. Test ve Sham Grubundaki Hastaların Tedaviden Fayda Görme Oranları	68
5.9. Tedavinin Uygulama Dozları, Yanıt Başlama Haftaları, Yan Etkileri ve Uzun Dönem Takip Sonuçları	70
5.10. İdrar Biyobelirteçlerinin Test, Sham ve Kontrol Gruplarında Özellikleri.....	71
5.11. Çalışmanın Özgün Yönleri.....	72
5.12. Çalışmanın Kısıtlılıkları	73
6. SONUÇ.....	74
7. KAYNAKLAR	76
EKLER.....	87

KISALTMALAR

AAM	: Aşırı Aktif Mesane
AM	: Antimuskarinik
AÜS	: Alt Üriner Sistem
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BAÇ	: Basınç Akım Çalışması
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BTx-A	: Botulinum Toksin A
DAA	: Detrüör Aşırı Aktivitesi
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
Dİ	: Disfonksiyonel İşeme
DLPP	: Detrüör Kaçırma Noktası Basıncı
DMSA	: Dimerkaptosuksinik Asit
DVISS	: Disfonksiyonel İşeme ve İnkontinans Semptom Skorlaması
DVSS	: Disfonksiyonel İşeme Semptom Skorlaması
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
EMG	: Elektromiyografi
EN	: Enürezis Noktürna
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FİB	: Fonksiyonel İşeme Bozuklukları
HK	: Hayat Kalitesi
ICCS	: Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği
İBSS	: İşeme Bozukluğu Semptom Skorlaması

İSİ-P	: İnkontinans Semptom İndeksi-Pediatric
İSUG	: İşeme Sistoüretrografisi
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
MBD	: Mesane ve Bağırsak Disfonksiyonu
MÇO	: Mesane Çıkım Obstruksiyonu
MDK	: Mesane Duvar Kalınlığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSK	: Maksimum Sistometrik Kapasite
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
Pabd	: Abdominal Basınç
PAÜSS	: Pediatric Alt Üriner Sistem Semptom Skorlaması
Pdetr	: Detrüör Basınç
Pdetr maks	: Maksimum Detrüör Basıncı
PPTSS	: Perkütan Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu
PTS	: Posterior Tibial Sinir
PTSS	: Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu
PUV	: Posterior Üretral Valv
Pvez	: Mesane İçi Basınç
Pvez maks	: Maksimum Vezikal Basınç
PVR	: Post Voiding Rezidü
Qmaks	: Maksimum Akım Hızı
SNM	: Sakral Nöromodulasyon
SNS	: Sakral Nörostimülasyon
SS	: Standart Sapma

SSS	: Santral Sinir Sistemi
TAK	: Temiz Aralıklı Kateterizasyon
TESS	: Transkütanöz Elektrik Sinir Stimülasyonu
TGF-beta 1	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta 1
TIMP-2	: Metalloproteinazların Doku İnhibitörü 2
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TPTSS	: Transkütanöz Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu
USG	: Ultrasonografi
Vmaks	: Maksimum Sistometrik Kapasite
VUD	: Videoürodinami
VUR	: Vezikoüreteral Reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Fonksiyonel işeme bozukluğunun İYE, VUR ve bağırsak problemleri ile birlikteliği.....	1
Şekil 2.	Mesane-sfinkterik kompleksin innervasyonunun şematik gösterimi	3
Şekil 3.	Yenidoğan döneminden erken infant dönemine doğru işeme sıklığı ve işenen hacimdeki değişiklikler	4
Şekil 4.	Çan şekilli üroflovetri eğrisinin parametreleri.	15
Şekil 5.	Normal ve patolojik işeme eğrileri.	15
Şekil 6.	Ürodinamik çalışmada eşzamanlı perineal EMG izlemi ve video-sistoüretrografi ile tespit edilen DSD'ye bağlı kesintili işeme paterni	20
Şekil 7.	Çocuklarda inkontinans sınıflaması	23
Şekil 8.	İşeme disfonksiyonu olan çocuklarda uygulanan aşamalı tedavi yaklaşımı.....	31
Şekil 9.	Transkütanöz elektrik sinir stimülasyonu cihazı	40
Şekil 10.	TPTSS tedavisinde elektrotların uygulanma alanları (solda) ve ayak parmaklarının yelpaze gibi açılması bulgusu (sağda).....	41
Şekil 11.	Araştırmanın akış şeması.....	42
Şekil 12.	Tedavi sonrasında test grubundaki hastaların İBSS skorlarında olan değişimler	48
Şekil 13.	Tedavi sonrasında sham grubundaki hastaların İBSS skorlarında olan değişimler	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Fonksiyonel inkontinans alt sınıflarının klinik ve ürodinamik özellikleri.....	27
Tablo 2.	Tedavi öncesi test, sham ve kontrol gruplarının özellikleri	44
Tablo 3.	Tedavi öncesinde idrar biyobelirteçlerinin özellikleri	45
Tablo 4.	Hastaların enürezis noktürna eşlik etme, medikal tedavi alma, İYE öyküsü olma ve kabızlık durumuna göre gruplara dağılımı	45
Tablo 5.	Tedaviden önce test ve sham gruplarının özellikleri.....	46
Tablo 6.	Tedaviden önce test ve sham gruplarının üroflovetrik ve ürodinamik özellikleri	47
Tablo 7.	Tedaviden sonra test grubundaki hastaların idrar şikayetlerinde ve İBSS skorlarında olan değişimler.....	49
Tablo 8.	Tedaviden sonra test grubundaki hastaların ürodinamik parametreleri ve idrar biyobelirteç düzeylerinde olan değişimler.....	50
Tablo 9.	Tedaviden sonra sham grubundaki hastaların idrar şikayetlerinde ve İBSS skorlarında olan değişimler	51
Tablo 10.	Tedaviden sonra sham grubundaki hastaların ürodinamik parametreleri ve idrar biyobelirteç düzeylerinde olan değişimler.....	53
Tablo 11.	İBSS skor değişimi bazında test ve sham grubunda olan hastaların tedaviden fayda görme oranları.....	54
Tablo 12.	İnkontinans epizotlarındaki değişimlere göre test ve sham gruplarında tedaviden sonra kuruluk elde etme oranları.....	55
Tablo 13.	Tedaviden sonra sıkışma sıklığı değişimine göre test ve sham grubunda olan hastaların tedaviden fayda görme oranları	55
Tablo 14.	Tedaviden sonra inkontinans epizotlarındaki değişime göre test ve sham grubunda olan hastaların tedaviden fayda görme oranları.....	56
Tablo 15.	Tedaviden sonra test ve sham grubundaki hastaların sıkışma sıklığı ve inkontinans epizotlarındaki azalma oranları.....	56
Tablo 16.	Test ve sham grubundaki hastalarda tedavi sürecinde klinik yanıtın başlama haftaları	57
Tablo 17.	Test ve sham grubunda tedaviye yanıt başlama haftalarının karşılaştırılması	57

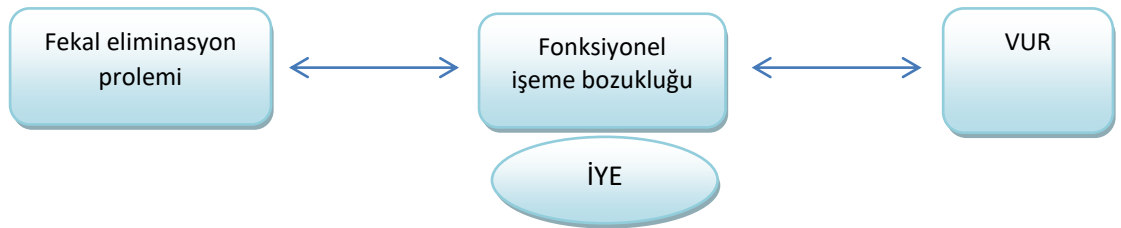
Tablo 18. Test grubunda tedavi sonrasında gözlenen üroflovmetrik patern değişimleri.....	58
Tablo 19. Sham grubunda tedavi sonrasında gözlenen üroflovmetrik patern değişimleri.....	58



1. GİRİŞ

1.1. Amaç

Çocuklarda idrar kaçırma, konjenital anatomik veya nörolojik anormalliklerden kaynaklanabilir. Ancak birçok çocukta inkontinansın bariz bir nedeni yoktur ve bu durum fonksiyonel mesane problemleri olarak değerlendirilir. Fonksiyonel işeme bozuklukları (FİB) anatomik, nörolojik sorunu olmayan çocuklarda görülen anormal idrar tutma ya da idrar kaçırma gibi işeme bozukluğu durumlarıdır. Bu çocuklarda idrar kaçırma olmadan da işeme problemleri olabilir. Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği (ICCS) çocuklarda tüm fonksiyonel mesane problemlerini gruplandırmak için gündüz alt üriner sistem (AÜS) hadiseleri teriminin kullanılmasını önermektedir. Toplumda çocuklar arasında genel prevalansı %1-20'dir (1). Çocuklarda AÜS hadiseleri, mesane dolum fazının, işeme fazının veya her ikisinin işlev bozukluğunun birleşiminden kaynaklanabilir. Esas olarak bu durum, aşırı aktif mesane (AAM) ve disfonksiyonel işeme (Dİ) olarak incelenebilir. İlki dolum fazı bozukluğu iken, ikincisi boşaltım fazı bozukluğudur (2). FİB olan, özellikle Dİ'li çocuklar, sfinkterik mekanizmanın ve pelvik taban kaslarının tam gevşememesi veya kasılması, oluşan mesane içi yüksek basınçlardan dolayı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), vezikoüreteral reflü (VUR) ve fekal eliminasyon problemlerine yatkındır (3). Bu çocuklarda işeme bozukluğunun tedavisi İYE, VUR ve bağırsak problemlerinin de rezolüsyonuna neden olabilir (Şekil 1). Bundan dolayı FİB'nin tedavisi ayrıca önem taşımaktadır.



Şekil 1. Fonksiyonel işeme bozukluğunun İYE, VUR ve bağırsak problemleri ile birlikteliği

Günümüzde FİB'nin tedavisinde non-invaziv veya minimal invaziv konservativ tedavi yöntemlerinden invaziv yöntemlere doğru adım adım tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Bu hastaların tanı ve takibinde de non-invaziv ve invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Aynı zamanda yeni tanı, tedavi ve takip yöntemlerinin arayışı sürmektedir. Ayak bileği bölgesine iğne elektrotlar uygulayarak posterior tibial sinirin (PTS) uyarıldığı perkütan posterior tibial sinir stimülasyonu (PPTSS) bu hastalarda önerilen tedavi yöntemidir (4). Ayrıca hastaya herhangi bir iğnenin batırılmadığı, ayak bileğine yapıştırılan elektrotlarla PTS'in uyarıldığı yöntem olan transkütanöz posterior tibial sinir stimülasyonunun (TPTSS) etkinliğini kanıtlayan yayınlar vardır (5, 6). Literatürde FİB olan ve nörojen mesaneli çocuk hastalarda tanı ve takip amaçlı idrar biyobelirteçlerinin rolünü göstermeye yönelik yapılmış ve NGF (Sinir büyüme faktörü), TGF-beta 1 (Transforme edici büyüme faktörü-beta 1), TIMP-2'nin (Metalloproteinazların doku inhibitörü 2) potansiyel yararlarını ortaya koymuş olan çalışmalar vardır (7, 8).

01.2018-09.2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na FİB nedeniyle başvuran çocuk hastalarda yapılmış, prospektif, randomize, kontrollü olarak dizayn edilmiş bu çalışmanın amacı işeme disfonksiyonlu çocuk hastalarda daha az invaziv ve dolayısıyla daha çok tolere edilebilir bir yöntem olan TPTSS'nin tedavide etkinliğini, diğer taraftan idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) tanı ve takipte rolünü göstermektir.

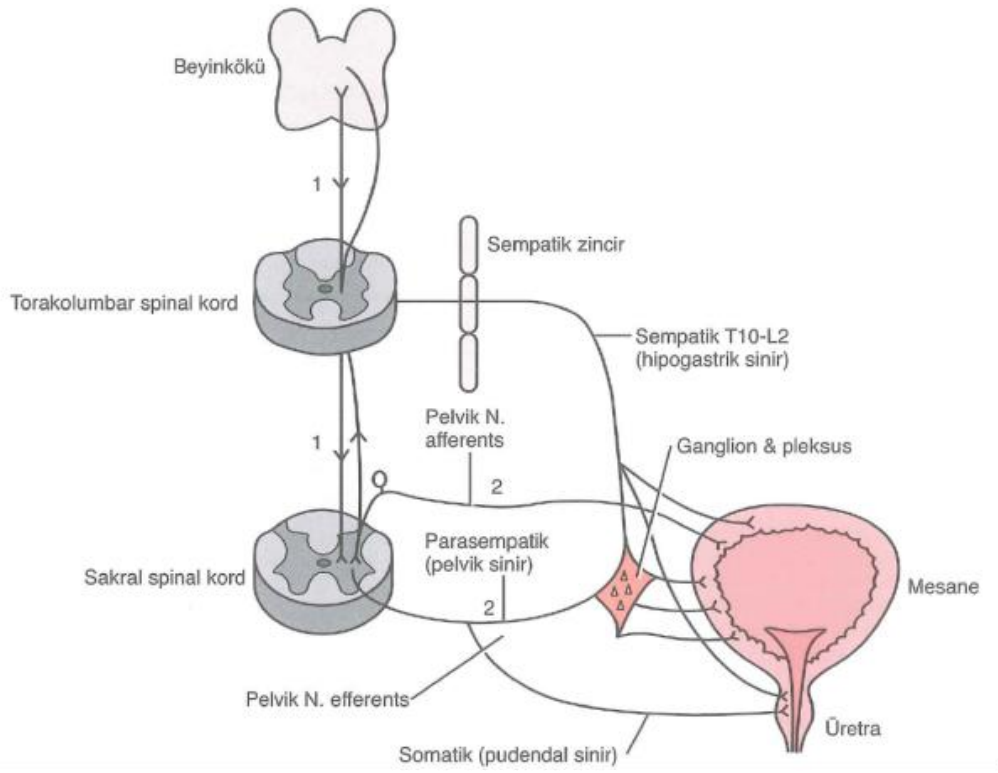
1.2. Hipotez

İşeme disfonksiyonu olan çocuk hastalarda TPTSS tedavisi etkin bir tedavi yöntemidir. Aynı zamanda idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) bu hasta grubunun tanı ve takibinde rolü olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane ve Sfinkter Kontrolünün Normal Gelişimi

Normal mesane depolaması ve işeme, düşük basınçta ve yeterli hacimde mesane dolumunu, ardından sfinkter kompleksinin yeterli gevşemesi ile birlikte mesane boşaltımına yol açan devamlı detrüsör kontraksiyonlarını içerir. Bu proses normal duyu ve normal mesane çıkış direncini gerektirir.



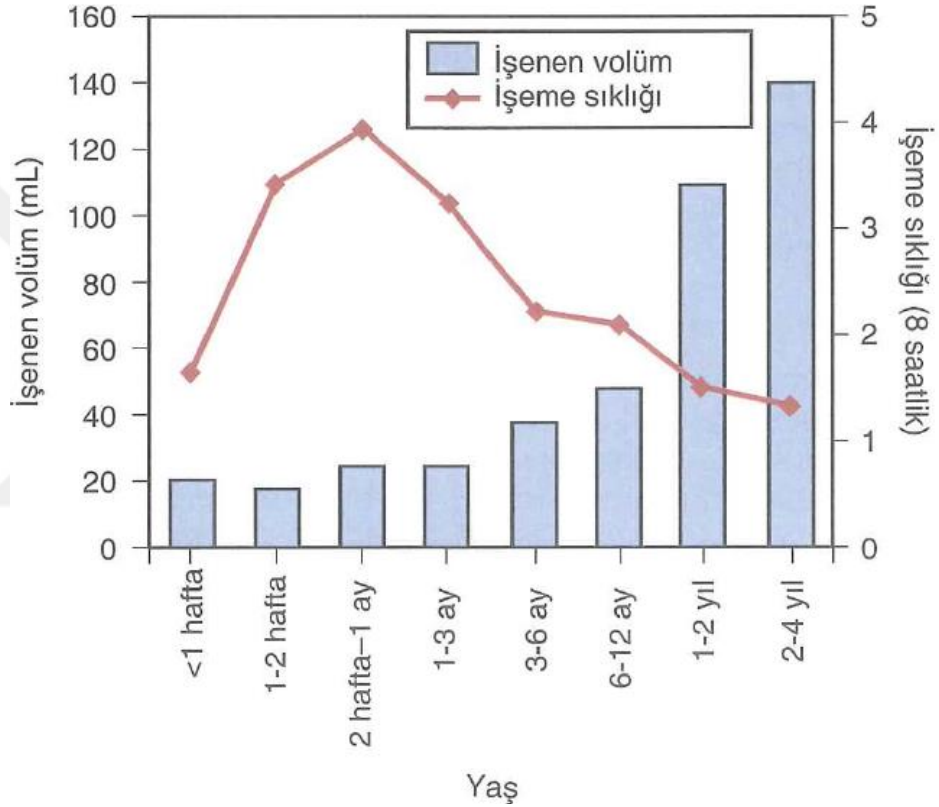
Şekil 2. Mesane-sfinkterik kompleksin innervasyonunun şematik gösterimi

(Yeung CK, Barker GM, Lackgren G, Pathophysiology of bladder dysfunction. Gearhart JP, Ring RC, Mouriquand PDE, editörler. Pediatric urology, 2. Baskı, Philadelphia: Saunders; 2010 p. 353-65.)

Normal mesane depolanması ve boşaltımında yer alan nörofizyolojik mekanizmalar, omurilik, beyin sapı, orta beyin ve kortikal yapılar arasındaki bir etkileşimle kontrol edilen sempatik, parasempatik ve somatik innervasyonun karmaşık bir entegrasyonunu içerir (9) (Şekil 2).

Eskiden yenidoğanlarda işeme eyleminin 'inhibe edilemeyen' proses olduğu ve spinal kord refleksi ile yönetildiği düşünülüyor iken, son çalışmalarda term bebek ve yenidoğanlarda bile santral bir kontrolün olduğu ortaya konulmuştur (10).

Yenidoğanlarda işeme sık intervallarla ve intermittent paternli olabilir. Fakat mesane boşaltımları genelde iyidir. İnfantlarda işeme basınçları erişkinlerden yüksektir. Bu basınçların erkek infantlarda kızlardan yüksek olduğu görülmüştür (11).



Şekil 3. Yenidoğan döneminden erken infant dönemine doğru işeme sıklığı ve işenen hacimdeki değişiklikler

(Alan JW, Louis RK, Alan WP, Craig AP, Campbell-Walsh urology, 11. baskı, Philadelphia: Elsevier; 2016 p. 3123)

Son trimesterde, intrauterin idrar üretimi postnatal dönemden (30 ml/saat) çok daha yüksektir ve işeme sıklığı her 24 saatte yaklaşık 30'dur. Doğumdan hemen sonra işeme sıklığı azalır. İlk miksiyon doğumdan 12 ila 24 saat sonra gerçekleşebilir. İlk haftadan sonra, frekans hızla artar ve 2 ila 4. haftada pik yapar (saat başı miksiyon). Altıncı aydan sonra 10-15 kez/gün'e kadar azalır. İlk yıldan

sonra 8-10 kez/gün'e dek azalırken, işeme hacimleri üç-dört kat artar (Şekil 3). Bundan sonra, aşamalı olarak günde ortalama 5 ± 1 kez işemeye dek indirgenir. Yedi yaşındaki çocuğun gün içinde işeme sıklığı 3 ila 7'dir (12).

1-2 yaş arasında, bilinçli mesane dolumu hissi gelişir. Herhangi bir mesane dolumunda gönüllü olarak mesaneyi boşaltma veya işemeyi engelleme yeteneği genellikle hayatın ikinci ve üçüncü yıllarında gelişir. Kontinansı elde etmek için merkezi inhibisyon çok önemlidir. Yaşamın ilk yıllarında erişkin tipli idrar kontrolünün gelişimi için intakt sinir sistemi ve aşağıdaki faktörler bulunmalıdır:

- Fonksiyonel dolum kapasitesinde progresif artış,
- Eksternal üriner sfinkter üzerindeki kontrol mekanizmasının matürasyonu,
- Çocuğun mesane-sfinkterik birim üzerinde istemli kontrolün başarılması, böylece çocuğun bir işeme refleksini gönüllü olarak başlatması veya inhibe etmesidir (13).

Çoğu çocukta 3-4 yaşlarında erişkin tip idrar kontrolü gelişiminin son aşamaları da gerçekleşmiş oluyor.

2.2. Normal Değerler

Mesane kapasitesi, yaşamın ilk 8 yılında kabaca yılda 30 ml artar, böylece yenidoğan döneminde ortalama 30 ml'lik bir kapasiteli mesaneye sahip olan bir çocuğun mesane hacmi Y (ml ile kapasite) = $30 + 30 X$ (yıl ile yaş) olarak hesaplanabilir (14).

Kaefer ve arkadaşları, lineer olmayan bir modelin yaş ve mesane kapasitesi arasındaki ilişkiyi en doğru bir şekilde yansıttığını göstermişler ve iki pratik lineer denklem belirlemişler:

$$Y = (2 X + 2) \times 28,35 \text{ ml} < 2 \text{ yıl}$$

$$Y = (X / 2 + 6) \times 28,35 \text{ ml} > 2 \text{ yıl}$$

$$(Y = \text{ml cinsinden kapasite, } X = \text{yıl ile yaş})$$

Çocuklarda mesane dinamikleri yaşla birlikte değişir. 2 yaşından sonra çocuklarda işeme sırasında detrusör basınçları yetişkinlere benzerdir, erkeklerde ortalama maksimum 66 cm H₂O ve kızlarda 57 cm H₂O (15). İnfantlarda bu basınçlar daha yüksektir (erkeklerde 118 cm H₂O ve kızlarda 75 cm H₂O).

Erişkinlerde olduğu gibi idrar akım hızları işenen hacimle doğru orantılıdır. Szabo ve arkadaşları akım hızı vs yaş nomogramları yayınlamışlardır. Fakat bu nomogramlardaki normal akım hızı değerleri tahmin edilen yaşa bağlı mesane kapasitesine yakın hacimlerde işendiği zaman uygulanabilir (16).

2.3. İnkontinan Çocuklarda Değerlendirme

2.3.1. Alt Üriner Sistem Semptomları

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) depolama semptomları, boşaltım semptomları ve işeme sonrası görülen semptomlar olmak üzere üç gruptan oluşmaktadır. Depolama semptomları arasında gündüz sık işeme (pollaküri), gece işemesi (noktüri), sıkışma (urgency) ve idrar kaçıрма (inkontinans) yer alır. Boşaltım semptomları ise zayıf idrar akımı, çatalı dağınık idrar akımı, kesintili idrar akımı (intermittancy), idrara geç başlama (hesitancy), zorlanarak idrar yapma, terminal damlamadır. İşeme sonrası görülen semptomları hasta tarafından dile getirilen mesanenin tam olmayan boşalma hissi ve işeme sonrası damlamadır (17).

2.3.1.1. İdrarın depolanması ile ilgili semptomlar

- Gündüz sık işeme (pollaküri): hastanın gündüz çok sık idrara gittiğini ifade etmesi.
- Gece işemesi (noktüri): hastanın bir veya daha fazla gece idrarını boşaltmak için uyanmak zorunda kalması.
- Sıkışma (urgency): aniden gelen, geciktirilmesi zor hatta mümkün olmayan idrar yapma duyumu.
- İdrar kaçıрма (üriner inkontinans): her türlü idrar kaçıрма yakınmasını içerir.

- * Stres tipi idrar kaçırma: bir güç sarf edilmesi, egzersiz, öksürmek veya hapşırma ile idrar kaçırması.
- * Sıkışma tipi idrar kaçırma: acil idrar boşaltma ihtiyacı duyulması ile birlikte veya bu duyumu hemen takiben görülen idrar kaçırması.
- * Karışık tipte idrar kaçırma: hem sıkışma duyumu hem de zorlamaya bağlı idrar kaçırma biçimlerinin bir arada bulunması.
- * Uykuda idrar kaçırma (enürezis noktürna): uykuya daldıktan sonra idrar kaçırma.
- * Devamlı veya sürekli idrar kaçırma: hastanın sürekli olarak idrar kaçırması.
- * Taşma tipinde idrar kaçırma (overflow inkontinans): bir semptom ya da durum olmayıp idrar retansiyonu ile ilgili idrar kaçırma ifadesidir.
- * Diğer idrar kaçırma tipleri değişik ortamlara bağlı olabilir. Örneğin, gülerken (gülme idrar kaçırması: giggle inkontinans) idrar kaçağı ortaya çıkar. Kişi hiçbir şey hissetmeden, herhangi bir zorlama olmadan idrar kaçırdığını ifade edebilir. Duyu olmaması nörolojik bir hastalığa bağlı olabilir (17).

2.3.1.2. İdrarın boşaltılması ile ilgili semptomlar

- Zayıf idrar akımı (idrar kalibrasyonu ve projeksiyonunda azalma): kişinin daha önceki idrar akımı veya diğer kişilerin idrar akımına göre daha zayıf idrar akımı olması.
- Çatallı, dağınık idrar akımı.
- Kesintili idrar akımı (intermittancy): işeme esnasında bir veya birkaç kez işemenin durup tekrar başlaması.
- İdrar geç başlama, tutukluk (hesitancy): işemeyi başlatmakta zorlanma ve işemenin başlatılmasında gecikme.
- Zorlanarak idrar yapma (straining): idrar boşaltımını başlatmak ya da boşaltma işlemini güçlendirmek için kas gücü kullanılması (ıkmama vs.).

- Terminal damlama (terminal dripling): idrar boşaltımının son evresinde idrar akımının iyice zayıflayarak damla damla boşalma şekline gelmesi (17).

2.1.1.3. İşeme sonrası ile ilgili semptomlar

- İdrar boşaltımının tam olmaması duyumu.
- İşeme sonrası damlama: işemeyi bitirdikten sonra tuvaletten kalkarken idrarın dışarıya akması (17).

2.3.2. Hikâye alma

Genel öykü alma, ailesel bozukluklar, nörolojik ve konjenital anormallikler ve önceki idrar yolu enfeksiyonları, davranış problemleri, ilgili cerrahi, menstrüasyon ve cinsel fonksiyonla (pubertal ve daha büyük çocuklarda) ilgili bilgileri içermelidir. Alt üriner sistemde bilinen etkileri olan ilaçlar hakkında bilgi edinilmelidir.

Çocuğun işeme sıklığını ve işeme hacimlerini belirlemek için işeme günlüğü zorunludur. İşeme günlüğü ve sıklık hacim çizelgesi evde doldurulabilir. Defekasyon ve fekal kirlenme ile ilgili anket formu kullanılarak bağırsak fonksiyonları da sorgulanmalıdır.

Semptom skorlama yöntemleri tanı, tedaviye yanıt ve takipte daha somut değerlendirmeyi sağlaması, sorgulamaya bir sistematiklik kazandırması, hızlı bir değerlendirmeyi yapmayı sağlaması açısından önemli araçlardır. Doğan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 212 sağlıklı ilkökul çocuğuna USG ile mesane duvar kalınlığı ölçümü, üroflovetri, idrar tahlili gibi non-invaziv testler uygulanmış, pediatrik alt üriner sistem semptom skorlaması (PAÜSSS) formu doldurulmuştur. Çalışmada non-invaziv testler asemptomatik çocuklarda belli aralıklarda değişkenlikler göstermiştir. Yazarlar çocuklarda işeme semptomlarının değerlendirilmesinde bu sapmaların gözönünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlar. Aynı zamanda %90 gibi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olma özelliği ile semptom skorlama sisteminin bu hususta umut verici bir araç olduğunu da göstermişler (18). Literatürde bu konuyla ilgili çeşitli skorlama yöntemleri mevcuttur. Bu sorgulama formlarının

içinden ülkemizde oluşturulmuş olması ve valide edilmiş olması nedeniyle Akbal ve arkadaşlarının ürettiği Disfonksiyonel İşeme ve İnkontinans Semptom Skorlama (DVISS) sistemini kullanmaktayız. Bu skorlama sistemi işeme semptomlarına dair 13 soruyu ve 1 adet hayat kalitesinin değerlendirilmesini amaçlayan soruyu içermektedir. Total skor 0 ile 35 arasında değişmekle birlikte yazarlar total skoru 8,5 ve üzeri olan çocuklarda %90 sensitivite ve spesifite ile işeme anormalliklerinin olduğunu, dolayısıyla bu skorlama yönteminin çocuklarda fonksiyonel işeme bozukluğunun tanı, tedavi ve takibinde objektif, güvenilir bir araç olduğunu göstermişler (19). Daha sonra yapılan bir çalışmada DVISS iki farklı semptom skorlama sistemi, İnkontinans Semptom İndeksi-Pediyatrik (İSİ-P) ve Disfonksiyonel İşeme Semptom Skorlama (DVSS) sistemleri ile karşılaştırılmış, hasta ve sağlıklı popülasyonun ayırımında DVISS sisteminin doğruluk oranının daha yüksek olduğu, fakat tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bu üç skorlama sisteminin de eşdeğer öneme sahip oldukları gösterilmiştir (20). Ayrıca defekasyon alışkanlıkları ve kabızlık için de çeşitli sorgulama formları mevcuttur. Bristol Dışkı Formu skalasına göre dışkı kıvamının not edilmesi, Roma III kriterlerine göre fonksiyonel konstipasyon durumunun değerlendirilmesi bu hastaların evaluasyonunda önemli bilgiler sağlamaktadır (21, 22).

2.3.3. Fizik muayene

Fizik muayene perineal duyumun değerlendirilmesini, S1-S4 sakral segment tarafından sağlanan perineal refleksi (ayak parmakları üzerinde durma, bulbokavernöz refleks) ve anal sfinkter tonusunun kontrolünü içermelidir. Genital bölgenin ve üretral meatusun muayenesine dikkat edilmelidir. Kalça, bacak veya ayaklarda asimetri ve lumbosakral bölgede (deri altı lipom, cilt renginde değişme, kıllanma ve anormal yürüyüş) gizli nörospinal disrafizm belirtileri özellikle araştırılmalıdır (23). Abdominal muayenede dolu sigmoid ve inen kolon palpasyonu konstipasyonla ilgili önemli bulgudur.

Ebeveyne çocuğun işeme alışkanlıkları ile bağlı gözlemlerini sorgulamalı, mümkünse direkt gözlemlenmelidir. Bu gözlemlerde tespit edilen vücut pozisyonu anormallikleri düzeltilerek işeme disfonksiyonunu ortadan kaldırılabilir.

2.3.4. İdrar Analizi

İdrar yolu enfeksiyonu, diabetes mellitus, diabetes insipidus, hiperkalsiüri durumunu tanımlamak için idrar analizi de yapılmalıdır.

2.3.5. İdrar Biyobelirteçleri

Fonksiyonel işeme bozukluğu (FİB) olan çocuklarda non-invaziv tedavi seçeneklerinden invaziv tedavi seçeneklerine doğru bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Bu hususta özellikle standart non-invaziv yöntemlere yanıt vermeyen hasta popülasyonu için invaziv tedavilere geçmeden önce başvurulabilecek tedavi yöntemlerinin arayışı devam etmektedir. Bu süreçte farklı nörostimülasyon yöntemleri tanımlanmıştır. Geleneksel Çin tıbbında kullanılan akupunktur tedavisinin bir türevi olan ve ilk kez 1980'lerin başlarında tanımlanan PPTSS yöntemi özellikle standart non-invaziv tedavilere yanıt vermeyen FİB olan çocuk hastalarda etkinliği kanıtlanmış, önerilen, minimal invaziv, kolay uygulanabilir, ancak zaman alıcı tedavi yöntemidir (24, 25). PPTSS'nin iğne elektrotlarla uygulanması tedavinin önemli dezavantajıdır. Özellikle çocuk hasta grubu söz konusu olduğu için bu konu ayrıca önem arz etmektedir. Bu tedavinin daha az invaziv alternatifi olabilecek, posterior tibial sinirin (PTS) iğne yerine yüzeysel elektrotlarla uyarıldığı TPTSS ile ilgili literatürde olumlu sonuçlar veren çalışmalar vardır (5, 6). Bu çalışmanın temel hedefi daha az invaziv ve dolayısıyla daha iyi tolere edilebilir bir yöntem olan TPTSS'nin FİB olan çocuk hasta grubunun tedavisinde etkinliğini göstermektir.

İşeme bozukluğu olan hastaların tanı ve takibinde non-invaziv ve invaziv yöntemler kullanılmaktadır. FİB olan çocuk hasta grubunda özellikle non-invaziv araçlar tercih edilmektedir. Gündelik pratikte kullanılan tanı ve takip araçları genelde hekime hastanın durumu ile ilgili subjektif bilgiler sunmaktadır (mesane günlüğü, farklı semptom skorlama sistemleri vb.). Bu alanda yeni non-invaziv, objektif tanı ve takip araçları arayışı sürecinde, zamanla idrar biyobelirteçleri gündeme gelmiştir.

Üriner sistem hastalıklarının tanı, tedavi ve takibinde kullanılmak üzere bir çok belirteçler çalışılmıştır. Biyobelirteçler, kan, idrar veya doku gibi vücudun bazı

kısımlarında saptanabilen ve ölçülebilen spesifik hücreler, enzimler, hormonlar, genler veya gen ürünleri olabilir. Son zamanlarda, idrar biyobelirteçlerine potansiyel olarak AAM tanısı, hastalık progresyonu ve tedaviye yanıtın izlenmesinde rol oynayacak bir araç olarak ilgi duyulmaktadır. Şimdiye kadar tanımlanan idrar biyobelirteçleri arasında NGF, TGF-beta 1, TIMP-2, BDNF (Beyin kaynaklı nörotrofik faktör), prostaglandinler, sitokinler ve C-reaktif protein bulunur (26, 27). NGF üzerine yapılan çalışmalar, idrar düzeylerinin AAM hastalarında daha yüksek olduğunu ve antimuskarinik ve botulinum toksin tedavisi ile azaldığını göstermiştir (28, 29). BDNF çalışmaları AAM'de ve akut sistit durumlarında artmış seviyeleri göstermiştir (30). Üriner prostaglandinlerin, sitokinlerin ve CRP'nin rolü, mevcut kanıtlara göre AAM hastalık sürecine özgü görünmemektedir. Şimdiye kadarki kanıtlara dayanarak, NGF ve BDNF, AAM'deki en umut verici biyobelirteçler olarak görünmektedir (31).

NGF Nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Nöroblast çoğalması, dorsal kök gangliyonu (sensorial nöron) olgunlaşması, akson büyümesi, sinaptik fonksiyonların kontrolü (hücre içi sinyal iletimi), nöronal yaşam morfolojisi ve farklılaşmasını sürdürmek için gereklidir. Literatürde nörodejenaratif hastalıklar, kanser, ağrı, retina hastalıkları yada diabet teşhis ve tedavisinde de NGF'nin önemli rolü belirtilmiştir (32, 33). İnterstisyel sistit, AAM, İYE, ürolitiazis, spinal kord hasarında idrar NGF düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (33, 34).

Disfonksiyonel işemeli 52 çocuk (test) ve idrar şikâyeti olmayan 48 çocuğun (kontrol) katıldığı prospektif randomize çalışmada test grubuna biofeedback uygulanmış, tedavi başında, bitiminde, 6. ay ve 12. ayda idrar NGF/kre oranı (kontrol grubunda bir defaya mahsus) bakılmıştır. Çalışma sonunda Dİ'li çocuklarda idrar NGF düzeylerinin yüksek olduğu, biofeedback tedavisi sonrası bu düzeylerin azaldığı, Dİ'li çocukların tanısı ve biofeedback tedavisinin başarısının değerlendirilmesi için idrar NGF düzeylerinin kullanılacağı sonucuna varılmıştır (7).

TGF-beta 1 sitokinlerin TGF-beta alt sınıfının polipeptid üyesidir. Hücre büyümesinin kontrolü, hücre çoğalması, hücre farklılaşması ve apoptoz dahil olmak üzere birçok hücresel işlev üstlenmektedir.

TIMP-2 metastaz süpressör bir proteindir. Ekstrasellüler matriksin metalloproteinazlarla yıkımını inhibe eder. Endotelyal hücre proliferasyonunu baskılar. Doku homeostazını korur.

TGF-beta 1 ve TIMP-2 idrar biyobelirteci olarak nispeten kısıtlı sayıda çalışmalarda test edilmiş, bu yönde bazı olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 80 miyelodisplazili çocuğa ürodinami, DMSA sintigrafi uygulanmış, USG ile mesane duvar kalınlığı (MDK) ölçülmüş, her hastadan idrar NGF, TGF-b1, TIMP-2 bakılmıştır. Bu çalışmada sintigrafide renal skarı olan ve yüksek detrüör kaçırma noktası basıncı (DLPP > 40 cm H₂O) olan riskli hasta gruplarında MDK ve idrar belirteçleri yüksek gözlenmiştir. Yazarlar bu idrar belirteçlerinin ve MDK'nın miyelodisplazili çocuklarda üriner sistem hasarı için prediktif ölçüm olabileceği, ürodinami ve renal sintigrafiye olan ihtiyacı azaltabileceği sonucuna varmışlar (8). Başka bir prospektif çalışmada nörojenik DAA olan 15 çocuğun mesanesine botulinum toksin A (BTx-A) enjeksiyonu yapılmış, tedaviden önce ve sonra idrar biyobelirteçleri (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) bakılmıştır. Tedavi sonrasında TGF-beta 1 ve NGF düzeyinde anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (p<0,050) (35).

Bu çalışmanın diğer bir hedef noktası bahsi geçen idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) FİB olan hastaların tanı ve takibinde objektif bir araç olarak yeri olup olmadığını göstermektir. Literatürde FİB olan hastaların yönetiminde TGF-beta 1 ve TIMP-2'nin rolünü araştırmaya yönelik bir çalışma yoktur. Bu anlamda da bu çalışma ayrıca önem arz etmektedir.

2.3.6. Non-İnvaziv Teknikler

Hastaların işemelerini ve belirtilerini birkaç gün kaydetmesi ile çok önemli bilgiler elde edilebilir. İşeme olaylarının kaydı 3 ana şekilde olabilir:

- İşeme zaman çizelgesi: yalnızca işeme zamanının gündüz ve gece en az 24 saat kaydeder (17).
- Sıklık hacim çizelgesi: işeme zamanına ek olarak işeme hacmini de gündüz ve gece en az 24 saat kaydeder (17).

- Mesane günlüğü: yalnızca sıklık ve hacim değil, aynı zamanda alınan sıvılar, sıkışma ve inkontinans ataklarını da kaydeder (17).

Sıklık hacim çizelgesi ve mesane günlüğü sayesinde şu bilgiler elde edilebilir:

- Gündüz işeme sıklığı
- Gece işeme sıklığı
- İşenen maksimum idrar miktarı
- 24 saatlik işeme sıklığı
- 24 saatlik idrar hacmi
- Gece boyu idrar hacmi (nokturnal poliüri: 24 saatlik idrar üretiminin 1/3'ten fazlasının gece olması) (17).

İdeal olarak, sıklık hacim çizelgesi 3 günü kapsamalıdır, ancak genelde aileler haftasonu boyunca uyguladığından kayıt 2 güne sınırlanır. Bu çizelgelerde kaydedilen işenen hacimler çocuğun yaşı ile koreledir, cinsiyet, inkontinans tipi veya pozitif aile öyküsü ile ilişkili değildir (12, 36). Tam bir bilgi elde etmek için, defekasyon sıklığı ve fekal kirlenme de sıklıkla kaydedilir. Bu kayıt mesane-bağırsak günlüğü olarak adlandırılır. Çocuğun bağırsak alışkanlıklarının tam anlaşılması için 14 günlük defekasyon sıklığı, lekelenmelerin kaydedilmesi, Bristol dışkı formu skalasına göre dışkı kıvamının not edilmesi ve Roma III kriterlerine göre konstipasyonun sorgulanması faydalı olabilir (22).

Bu hastalarda konstipasyonun araştırılması önemlidir. Bu hususta Roma III pediatrik kriterleri fonksiyonel konstipasyonun sorgulanmasında önerilen bir araçtır (21). İrritabl bağırsak sendromu tanısı ile uyumlu bulguları olmayan, gelişimsel yaşı ≥ 4 olan çocuklar bu kriterlerin ≥ 2 ile uyumlu ise fonksiyonel konstipasyon tanısı konulabilir:

- Haftada ≤ 2 kez defekasyon sayısı
- Haftada ≥ 1 kez fekal inkontinans
- Aşırı derecede istemli defekasyon erteleme hikayesi
- Ağrılı ve zor dışkılama hikayesi

- Rektumda büyük bir fekal kite varlığı
- Tuvaleti tıkayan geniş çaplı dışkılama hikayesi

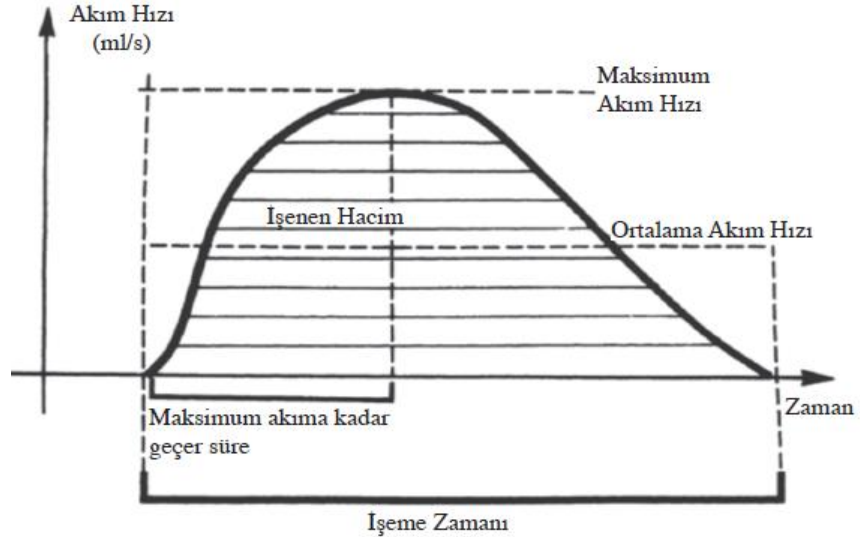
2.3.7. İdrar Kaçırma Miktarının Hesaplanması

İnkontinansın subjektif derecelendirilmesi, disfonksiyon derecesini güvenilir bir şekilde göstermeyebilir. Bu bakımdan 12 saatlik ped testi, sıklık hacim çizelgesi güvenilir araçlardır. Çocuklarda 12 saatlik ped testi sıvı alımı ile ilgili de bilgi vermelidir. Bu anlamda ped testi idrar kaçağının miktarından daha çok inkontinans sıklığı ve gün içerisindeki dağılımı ile ilgili bilgi içeren mesane günlüğüne tamamlayıcı tetkik sayılabilir.

Uykuda kaçırılan idrar miktarı, uyku öncesi ve sonrası çocuk bezi veya emici pedleri tartarak belirlenebilir. Noktürnal idrar çıkışı hesaplanması için uyku sırasında kaçırılan idrar miktarına sabah ilk işenen idrar hacmi eklenmelidir.

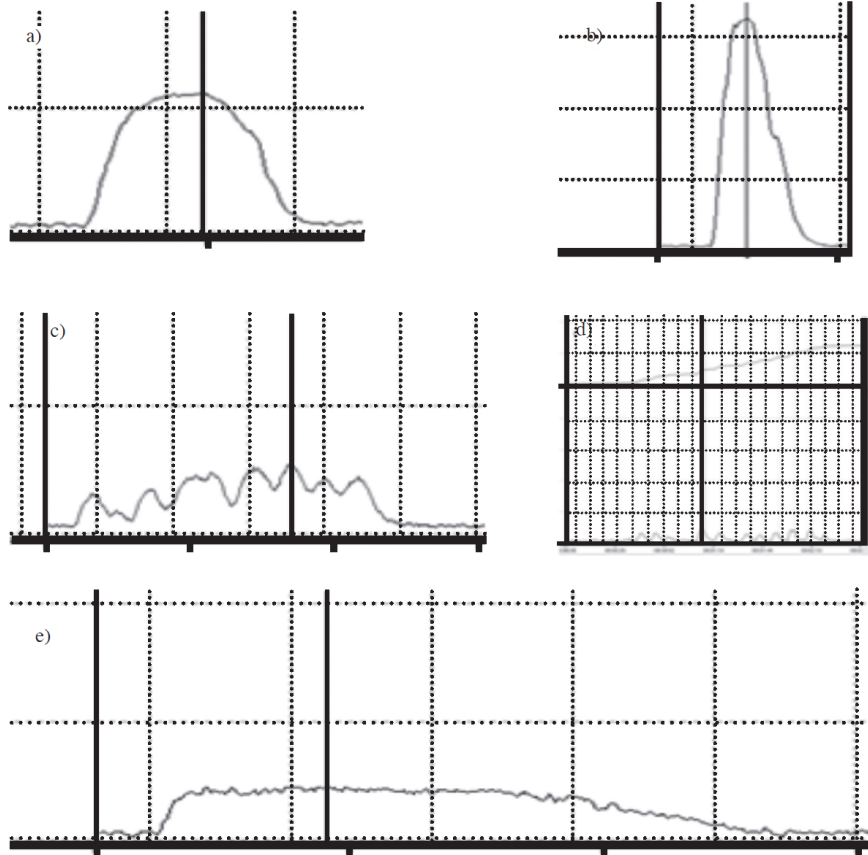
2.3.8. İdrar Akışı

Monosemptomatik enürezisli hastalar hariç (işeme paternlerinin normal olduğu düşünülür), inkontinan çocukların işemesi üroflovetri ile test edilir. Test sonucunun tutarlılığı için test bir kaç kez tekrarlanmalıdır (ideal olarak 3 kez yapılmalı, ancak 2 kez uygulanması doğruluk ve tutarlılığı sağladığından yeterli olacaktır). ICCS önerilerine göre beş farklı tipte işeme eğrisi görülebilmektedir. Bunlar; çan, kule, plato, staccato ve kesintili olarak adlandırılmakta olup, yalnızca çan şeklindeki işeme eğrisi normal kabul edilmektedir (Şekil 4; 5a).



Şekil 4. Çan şekilli üroflovetri eğrisinin parametreleri.

(Alan JW, Louis RK, Alan WP, Craig AP, Campbell-Walsh urology, 11. baskı, Philadelphia: Elsevier; 2016 p. 3128)



Şekil 5. Normal ve patolojik işeme eğrileri.

(Yagmur İ. Normal voiding curve. Journal of the Turkish Association of Pediatric Surgeons and The Society for Pediatric Urology in Turkey. 2016;30(100):571-4.)

Kule şeklindeki bir akım eğrisi kısa süreli ve yüksek genlikteki bir işeme eğrisini temsil etmekte olup, detrüsör aşırı aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir (Şekil 5b). Kesik kesik “staccato” şeklindeki bir eğri ise dış üretral sfinkter aşırı aktivitesini desteklemekte olup, devam etmekte olan bir akım eğrisindeki dalgalanmaları gösterir (Şekil 5c). Buradaki akım dalgalanmaları tipik olarak sıfır noktasına ulaşmaz, akım tamamen durmaz, fakat sfinkterin inkomplet gevşemesi nedeniyle dalgalanma gösterir. Kesintili “fractionated” şeklinde de yine akım eğrisinde dalgalanmalar mevcut olup, buradaki akım eğrisi staccatodan farklı olarak sıfır değerine ulaşmaktadır (Şekil 5d). Bu eğri şekli detrüsör yetmezliğini düşündürmekte olup, karın içi basıncın arttırılması yoluyla sağlanan işeme şeklini göstermektedir. Plato akım şekli ise mesane çıkım obstrüksiyonunu destekleyen düşük genlikteki eğri şeklindedir (Şekil 5e) (37).

Fonksiyonel kapasitenin %50'sinden daha az miktarda idrar yapıldıysa, üroflovetri testinin sonucu tutarlı sayılmaz. Öte yandan, mesanenin aşırı distansiyonu da anormal üroflovet kayıtları ile sonuçlanabilir (38). Testten önce ultrasonla mesanenin yeterli dolulukta olması kontrol edilebilir. Post Void Rezidüel (PVR) hacmin sonografik tahmini, değerlendirmeyi tamamlar. 6 yaşından büyük çocuklarda >20 ml tekrarlayan PVR veya mesane kapasitesinin %10'dan fazla bir miktar yüksek olarak kabul edilir. 7 yaşından büyük çocuklarda tekrarlayan PVR > 10 ml veya mesane kapasitesinin %6'sı kadar PVR yüksek olarak kabul edilir. Non-invaziv tanı araçlarının non-nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuk hastaların tedaviye yanıtı ile bağılı olası prediktif değerini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada artmış PVR'nin, non-invaziv testler arasında prognozla ilişkili olan tek araç olduğu ve bu nedenle daima üroflovetriden sonra yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (39).

Bu işeme paternleri tek başına işeme disfonksiyonu tanısı koydurmaz veya bu tanıyı ekarte ettirmez. Sağlıklı İsveçli ve İspanyol çocuklarda yapılan çalışmalarda, normal işeme şekli kabul edilen çan şeklinin görülme oranları sırasıyla %92,7 ve %90 olarak bildirilmiştir (40). Ek olarak anormal işeme eğrilerinin ve 20 ml'yi aşan PVR miktarlarının nadiren de olsa sağlıklı çocuklarda görülebileceğini bildiren

makaleler vardır (41). Bu nedenle pediatrik işeme disfonksiyonlu hastaları değerlendirirken klinik bilgiler ile testleri yinelemenin gerekliliği unutulmamalıdır.

1981 yılında Barrett ve Wein tarafından işeme süresince ve hemen öncesinde EMG (Elektromiyografi) ile pelvik taban kaslarındaki gevşemenin gösterilmesi sağlanmıştır (42). Üroflovetri + EMG şeklindeki bir kombinasyon ile işeme disfonksiyonun etiyojisi invazif olmayan bir kolaylıkla gösterebilir (42). Genelde AÜSS olan çocuklarda değerlendirme amaçlı başlangıçta tek başına üroflovetri uygulanmaktadır. Staccato paternin daha çok disfonksiyonel işeme, kesintili paternin ise detrusör azalmış aktivitesi ile ilişkisi bilinen antitelerdir. Yapılan bir çalışmada bu paternlere dayanarak konulan tanıların EMG’li üroflovetri sonuçları ile ne derecede korelasyon gösterdikleri test edilmiştir. EMG’li üroflovetri ile staccato paterni olan hastaların %33,3’ünde Dİ, kesintili paterni olanların ise %46,4’ünde detrusör azalmış aktivitesi tanısı konulmuştur. Yazarlar tek başına üroflovetri paternine esaslanan değerlendirmenin aşırı tanıya neden olabileceğini ve uygun hastalarda pelvik taban EMG’si ile eşzamanlı üroflovetri uygulanmasının tanı doğruluğunu arttırdığını vurgulamışlar (43).

2.3.9. Alt ve Üst Üriner Sistemin Ultrason Görüntülemesi

İnkontinanslı çocuklarda ultrason görüntülemesi rutin olarak kullanılmaktadır. Çift toplayıcı sistem, toplayıcı sistem dilatasyonu ve gross reflü nefropatisi gibi anormallikler saptanabilir. Alt üriner sistem anormallikleri, mesane duvarı kalınlığı değerlendirilebilir. Beklenen mesane kapasitesinin %50’si kadar dolulukta ölçülen mesane duvar kalınlığı 3-4 milimetreden fazla ise detrusör aşırı aktivitesinden şüphelenilir (44).

Küçük infantlar hariç, çocuk işediği zaman mesane tam boşalmalıdır. Huzursuz bir çocuk bilmediği bir ortamda işediği zaman, mesane kısmi dolu veya aşırı dolu ise PVR ölçümü yanlış sonuçlar verebilir. PVR ölçümü zamanı işenen hacim, işeme ile PVR ölçümü arasında geçen süre göz önüne alınmalıdır. Hasta diüretik fazda ise, yüksek dereceli veziköüretal reflüsü varsa, işeme eyleminin

hemen ardından mesane üreterden boşalan idrarla dolabilir, PVR ölçümü yanlış sonuçlanabilir. Bunun yanı sıra rezidüel idrarın olmaması mesane çıkım obstruksiyonunu veya sfinkter/pelvik taban aşırı aktivitesini ekarte ettirmez.

2.3.10. İnvaziv Diyagnostik Teknikler

Ürodinamik teknikler eğer sonucu tedavi kararını etkileyecekse veya invaziv bir tedavi yöntemi düşünülüyorsa uygulanabilir. İdrar yaparken zorlanma, manüel ekspresyonla işeme, zayıf idrar akımı, idrar yolu enfeksiyonu hikayesi, devamlı damlama şekline kaçırma, stress inkontinans, bilinen dilate VUR hikayesi invaziv teknikler için endikasyondur. Bunun dışında non-invaziv testlerde nörojenik detrüsr-sfinkter disfonksiyonu şüphesi varsa (okült spinal disrafizm), obstruksiyon (özellikle PUV), genitoüriner anomali (örn. Epispadias), ileri derece non-nörojenik detrüsr-sfinkter-pelvik taban disfonksiyonu, klinik önemli PVR'si olan hastalara da invaziv teknikler uygulanabilir.

2.3.10.1. İşeme Sistoüretrografisi (İSUG)

Bu test için uygun yerel arınımı takiben üretra kateterize edilir. Vücut ısısında, yavaş hızla, 40 cm H₂O basınçta, maksimum %30 konsantrasyonlu opak madde infüze edilir. Dolum ve işeme fazında alt ve üst üriner sistemi görüntüleyecek şekilde floroskopi ile çekimler yapılır. Hem reflü tanısı koymak, hem de işeme dinamiklerinin tanımlanması için işeme fazı kritik öneme sahiptir. İYE profilaksisi için tüm çocuklara antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır (özellikle anatomik anomalisi olanlara).

İSUG, invaziv bir prosedürdür ve sadece sonuç, yaklaşımı etkileyecekse yapılmalıdır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda reflü saptanması, ultrasonda dilate sistemli çocuklarda ve anormal akım paterni olan çocuklarda mesane çıkış anormalliklerini saptamak için kullanılır.

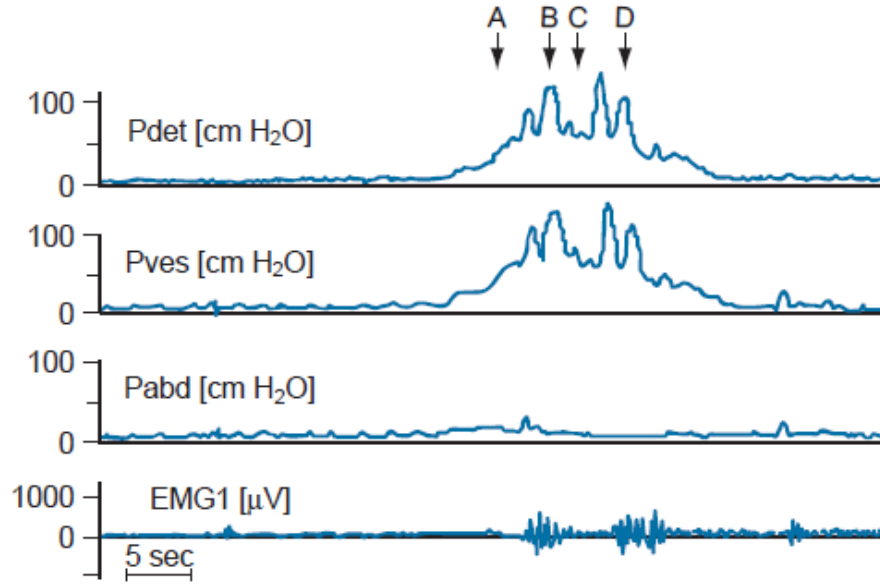
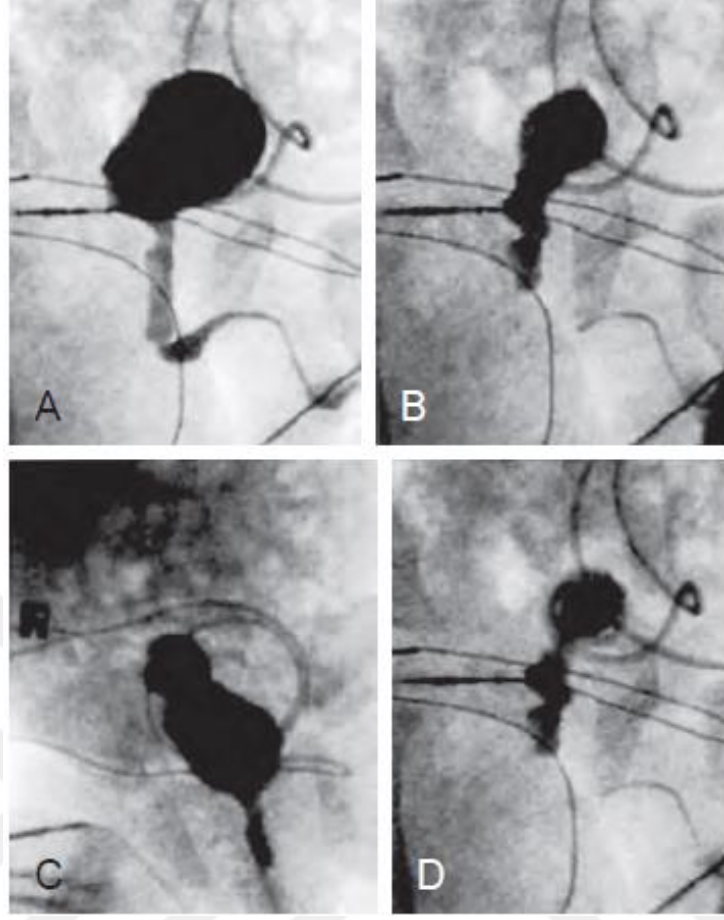
Non-nörojenik detrüör-sfinkter-pelvik taban disfonksiyonu olan çocuklarda ve nörojenik detrüör-sfinkter dissinerjisi olan çocuklarda proksimal üretra, dolum ve işeme sırasında detrüör ve eksternal sfinkterin eş zamanlı kasılması sonucunda 'topaç görünümü' konfigürasyonunu gösterebilir. Ürokinamde bunun anatomik değil (örn. distal üretral stenoz), fonksiyonel anomali olduğu ortaya konulabilir (45).

2.3.10.2. Videoürokinami (VUD)

VUD invaziv prosedürdür ve artefaktlar olabilir. Çocuklar bu test zamanı genelde endişelidir. Bundan dolayı ilk dolum fazında artefakt detrüör kontraksiyonları gelişebilir, pelvik taban kaslarının kontraksiyonları ve inkomplet relaksasyonu ise inkomplet işeme fazı ile sonuçlanabilir. İlk devirden sonra çocuk mesane dolum ve boşalımının ağırlı işlem olmadığına ikna olur ve sonraki devirler daha farklı sonuçlar verebilir. Onun için test en az 2-3 kez tekrarlanmalıdır. Sadece ilk dolum fazında detrüör kontraksiyonları yoksa, işeme fazı da hikâye ve üroflovetri ile uyumlu ise tekrar devire gerek olmayabilir (46). Test sürecinde çocuğun dikkatini dağıtmak gerekiyor. Çocuğun uyanık olması lazım. Anestezi, sedatif, mesane kontraksiyonunu etkileyecek ilaçlar verilmemelidir.

Çocuklarda dolum fazından işeme fazına geçiş yetişkinlerde olduğu kadar belirgin değildir. Bu önemli geçişi atlamamak için, pediatrik ürokinami çalışmalarında sistometri ve basınç akım/EMG ölçümleri tek bir çalışma halinde gerçekleştirilir. Çizgili üretral sfinkterin aktivitesini değerlendirmek için pelvik taban kaslarının elektromiyografisi (EMG) uygulanır. Çeşitli işeme bozukluklarını ortaya koyan EMG testi çocuklarda daha bir önem kesbetmektedir (Şekil 6).

Mesanenin dolumu diürezisle (doğal dolum sistometrisi) veya kateterden %0,9 salın vücut ısısında (kapasite ve detrüör aktivitesi sıvının temperaturundan etkilenebilir) retrograd yolla gerçekleştirilebilir. Çocuklarda yavaş dolum sistometrisi (her dakikada beklenen mesane kapasitesinin %5-10'u kadar veya <10ml/dak) önerilir. İstemsiz detrüör kontraksiyonları hızlı dolum, öksürme, yürüme, zıplama zamanı tetiklenebilir.



Şekil 6. Ürodinamik çalışmada eşzamanlı perineal EMG izlemi ve video-sistoüretrografi ile tespit edilen DSD'ye bağlı kesintili işeme paterni

(Yeung CK, Barker GM, Lackgren G, Pathophysiology of bladder dysfunction. Gearhart JP, Ring RC, Mouriquand PDE, editörler. Pediatric urology, 2. Baskı, Philadelphia: Saunders; 2010 p. 353-65.)

Mesane algılamasını (normal işeme istemi) çocuklarda değerlendirmek zordur. Bu sadece tuvalet eğitimi olan çocuklarda uygun parametre olabilir. Maksimum sistometrik kapasite (MSK), infantın veya çocuğun işemeye başladığı mesane hacmidir. MSK işenen hacim ve rezidüel hacmin toplamına beraberdır. Komplians hacim değişimindeki basınç değişimini gösterir. Nörojen mesaneli çocuklarda kötü kompliansın üst üriner sistem hasarı ile bağlantısı gösterilmiştir. Depolama sırasında üretral kapanma mekanizması normal veya yetersiz olabilir. Normal üretral kapanma mekanizması, dolum sırasında, artmış abdominal basınç varlığında veya detrüör aşırı aktivitesi durumunda bile pozitif bir üretral kapanma basıncı sağlar. Yetersiz bir kapanma mekanizması ise, detrüör kontraksyonunun yokluğunda bile idrar kaçığına izin veren bir sistem olarak tanımlanır. Ürodinamik stress inkontinans, intraabdominal basınç artışı, sıklıkla beraberinde düşük P üretra varlığında Pves'in Püretra'yı aştığı zaman görülür. Multipar kadınlarda yaygın olmasına rağmen, çocuklarda aşırı derecede nadirdir, ancak atletik olarak aktif genç kızlarda görülebilir (47).

Basınç akım çalışmasında (BAÇ) kaydedilen mesane çıkım obstruksiyonu (MÇO) anatomik ve fonksiyonel olabilir. Anatomik MÇO'da yüksek detrüör basınç ve üretral sfinkterin tam relaksasyonuna rağmen dar, sabit çaplı, genişlemeyen üretra veya mesane boynu vardır, akım paterni plato çizer, maksimum akım hızı düşük ve sabittir. Fonksiyonel MÇO'da idrar boşaltımı sırasında dar üretral segment oluşturan, sabit veya aralıklı obstruksiyona sebep olan üretral sfinkterin veya pelvik tabanın aktif kontraksiyonu söz konusudur. Anatomik ve fonksiyonel obstruksiyonun ayırımı için BAÇ'da işeme sırasında üretral sfinkterin EMG aktivitesi kaydedilmelidir. Üretral sfinkter aktivitesi ile korelasyon gösterdiği için pratikte pelvik taban veya eksternal anal sfinkter EMG aktivitesi kaydedilir. İnfant ve küçük çocuklarda işeme sırasında pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesi gözlenebilir. Bu gelişim sürecinin bir bulgusu olarak kabul edilir.

2.4. Gece ve Gündüz İnkontinansı Olan Çocuklar (Fonksiyonel İşeme Bozuklukları)

Fonksiyonel işeme bozuklukları (FİB) anatomik, nörolojik sorunu olmayan çocuklarda görülen anormal idrar tutma ya da idrar kaçırmaya gibi işeme bozukluğu durumlarıdır.

2.4.1. Prevalans

Haftada en az bir kez olacak şekilde gündüz, kombine gece ve gündüz inkontinansı, 7 yaşındaki çocukların yaklaşık %2-4'ünde görülür ve kızlarda erkeklere göre daha yaygındır. Genel olarak prevalans oranları %1-10 arasında değişmektedir, ancak 6-7 yaşındaki çocuklar için prevalans %2-4 arasındadır ve sonraki yıllarda hızlı bir şekilde azalmaktadır (48). Haftada en az bir kez kaçırmaya olan gündüz inkontinanslı çocuklarda 7 yaşından 17 yaşına dek semptomlar her yıl %0,2 kadar azalma eğilimi gösterir. Çoğu çocuk 3 yaşına kadar tuvalet eğitimi almaktadır. Genelde bu süreç 0,75 ile 5,25 yaş aralığında değişebilmektedir ve kız çocuklarının tuvalet eğitimi süreci daha erken tamamlanmaktadır. 2015'te Türkiye'de 1500 çocukta yapılan çalışmada ortalama kuru kalma yaşı 29 ay olarak gösterilmiştir (49). Organik nedenler olmadıkça, 5 yaşına gelindiğinde, çocuk normalde kendi isteği ile idrara çıkabilir ve sosyal kabul edilebilir bir şekilde çişini erteleyebilir. Bu yaştan sonra, gece ve gündüz istem dışı idrar kaçırmaya, sosyal bir sorun ve terapötik müdahale için bir neden haline gelir.

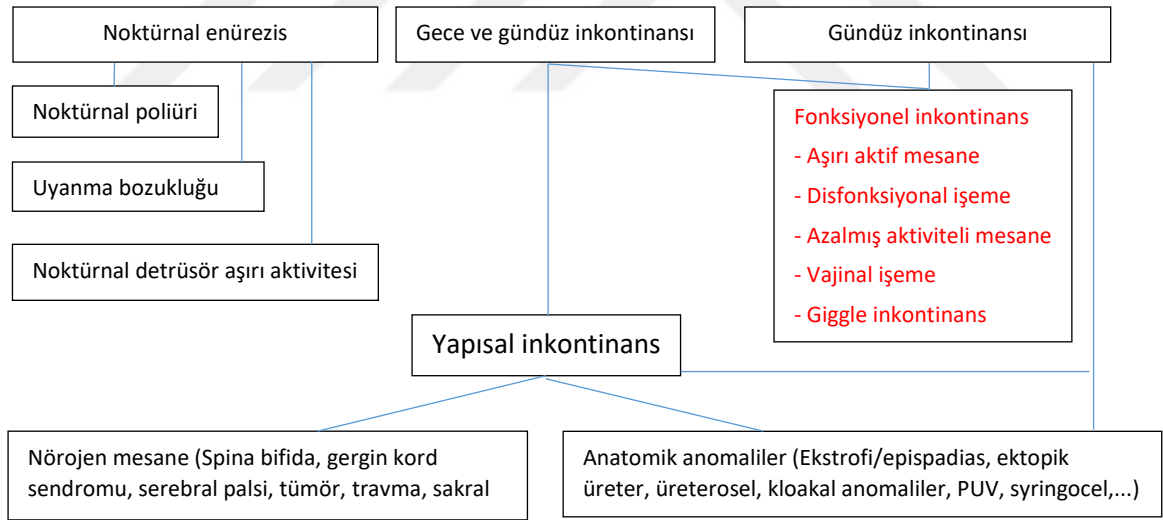
2.4.2. Klinik Değerlendirme

Gündüz ıslatmaların evaluasyonu, medikal ve işeme öyküsü, fizik muayene, idrar tahlili, mesane günlüğü, üroflovetri ve PVR'ye dayanmaktadır. Üst üriner sistem tekrarlayan infeksiyonları ve disfonksiyonel işemesi olan çocuklarda değerlendirilmelidir. Pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesini göstermek için üroflovetri pelvik taban EMG'si ile kombine edilebilir. Ürodinamik testler genellikle, tedaviye dirençli disfonksiyonel işemesi olan veya invaziv tedavi

düşünülen, tedaviye yanıt vermeyen hastalara uygulanır (50). Tedavi genellikle davranış terapisi, mesane eğitimi, fizyoterapi ve medikal tedavi gibi standart tedavilerin bir kombinasyonudur. Yapısal bir anomalinin yokluğunda gündüz idrar kaçırma tedavisi için cerrahi nadiren gereklidir. Pediatrik üriner inkontinansın tedavisinde nörostimülasyon, botulinum toksini ve intravezikal tedavilerin rolleri az tanımlanmıştır. Detrüsör düşük aktivitesine bağlı kötü mesane boşaltımı, fazlaca PVR'si olan, konservativ tedaviye yanıt vermeyen çocuklara temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gerekebilir.

2.4.3. Sınıflandırma

ICCS, gündüz AÜS hadiselerini, altta yatan patofizyoloji ile uyumlu gruplara ayırmıştır. Gruplar sıklıkla örtüşür ve idrar kaçırma, istemli işeme sıklığı, işeme hacimleri ve sıvı alımı gibi semptomlar baz alınarak düzenlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Çocuklarda inkontinans sınıflaması

- Sıkışma inkontinansını da içeren AAM
- Disfonksiyonel işeme
- Azalmış aktiviteli mesane (Detrüsör azalmış aktivitesi)

Semptom spesifik koşullar

- İşemenin ertelenmesi
- Vajinal reflü (vajinal işeme)
- Giggle inkontinans
- Sıradışı gündüz idrar sıklığı
- Eliminasyon sendromu

2.4.3.1. Çocuklarda aşırı aktif mesane

AAM terimi nörojenik hasar sonucu olmayan, sıkışma inkontinansı ile beraber olan veya olmayan sıkışmaya bağlı semptom kompleksini tanımlar. Kızlarda AAM semptomları erkeklerden daha sık görülür (Tablo 1).

Mesane kontrolü santral sinir sisteminin (SSS) etkisi altındadır. Pontin bölgesi, detrüör sfinkter koordinasyonundan sorumlu olarak kabul edilirken, kortikal alan, işeme refleksinin inhibisyonundan ve işeme aktının gönüllü başlatılmasından sorumludur (detrüör aşırı aktivitesi kontrolü). DAA kortikal kontrolün eksikliğine, Dİ ise koordinasyon maturasyonunun eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Eskiden alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) etyolojisinde vezikosentrik teoriye inanılırken son çalışmalar AAM'in izole mesane disfonksiyonundan ziyade multipl sistemleri etkileyen kortikosentral disfonksiyon sonucu olduğunu düşündürmektedir (51). DAA santral yerleşimli, mesane, bağırsak, seksüel fonksiyon, ruh hali ve davranışları etkileyecek disfonksiyonun bir semptomu olabilir. AÜSD ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) arasında bağlantı gösterilmiştir (52).

Sıkışma sendromu pelvik taban kaslarının kontraksiyonu (koruyucu refleks) ve çömelleme, makaslama gibi tutma manevraları ile önlenmeye çalışılan, sık tekrarlayan ani idrar yapma isteği ile karakterizdir. Sıkışma terimi normal bireylerin işeme istemine benzemeyen, aniden oluşan ve önlenmesi güç olan zorlayıcı idrar yapma isteğidir. İşeme fazı genelde normaldir, ancak işeme sırasında detrüör

kasılması aşırı derecede güçlü olabilir. Akış eğrisi kısa sürede maksimum hızına ulaşır ve hızlıca düzleşir (kule şekli).

Literatürde DAA ve Dİ ile artmış İYE arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar vardır. Bu hasta popülasyonunda artmış İYE insidansı için önerilen etiyojiler arasında pelvik taban kaslarının kasılması sırasında proksimal üretradaki bakterilerin mesaneye doğru itildiği fikrine dayanan bir geriye sıvazlama fenomeni yer alır. Alternatif olarak, istemsiz detrüör kasılmaları sırasında ve fonksiyonel obstruksiyona karşı işeme gibi artmış detrüör basıncı dönemlerinde azalan kan akımı ve rölatif hipoksi, geçici mesane mukozal hasarını indükleyebilir.

Ürodinamik anomali ile ilişkili detrüör disfonksiyonu ve VUR arasındaki ilişki ilk olarak Allen ve Koff tarafından tanımlanmıştır. Koff, DAA'nin tedavisinin enfeksiyon insidansını azalttığını ve reflü rezolusyon oranında 3 kat artışa neden olduğunu göstermiştir (53). Kombine mesane ve bağırsak disfonksiyonunun çocuklarda reflü ve enfeksiyonla ilişkisi, hastaların bir kısmında VUR'un üreterovezikal bileşkenin primer anatomik defektinden daha çok anormal detrüör fonksiyonuna sekonder bir bozukluk olduğunu desteklemektedir. Nörojenik mesane ve detrüör-sfinkter dissinerjisi olan çocuklarda TAK ve antikolinerjik tedavisinin çok sayıda hastada VUR'un rezolusyonuna yol açması da bu bulguyu kuvvetlendirmektedir. Buna detrüör aşırı aktivitesinin azalmasının, mesanenin düzenli ve tam boşaltılması sayesinde fonksiyonel kapasitenin temin edilmesinin neden olduğuna inanılmaktadır.

Tekrarlayan İYE ve VUR'u olan 'kuru' çocuklarda da AAM düşünülmelidir. Sıvı alımına ve idrar üretimine bağlı olarak, idrar kaçırma şikayetleri, yorgunluğa bağlı gün sonuna doğru daha da kötüleşir ve gece boyunca da ortaya çıkabilir. Çocuklar genellikle sıvı alımını azaltarak idrar kaçırmayı azaltmaya çalışır, bu durumda inkontinans ana semptom olmayabilir, ancak dikkatli sorgulamada sıkışma semptomları ortaya konabilir.

Pelvik taban kaslarının sık sık istemli kasılmaları da defekasyonun ertelenmesine yol açabilir. DAA olan çocuklarda kabızlık ve fekal inkontinans

(lekelenme) sık görülür (54). Kabızlık azalmış sıvı alımı ile şiddetlenir. Kabızlık, İYE riskinin artmasına katkıda bulunur ve detrüsör aşırı aktivitesini şiddetlendirebilir.

Günümüzdeki görüş, VUR'un, İYE'ye yatkınlık oluşturmadığıdır: ancak, mesanede bakteriüri varlığında böbrek tutulumunu kolaylaştırabilir (piyelonefrite neden olabilir). Yeni yapılan bir çalışmada, AÜS hadisesine sahip, İYE geçiren hastalarda reflü varlığının renal kortikal hasar oranını artırdığı gösterilmiştir (55). Bu nedenle, altta yatan işeme bozukluğunun agresif tedavisi, profilaktik antibiyotiklerin eklenmesi ve bağırsak alışkanlıklarına dikkat edilmesi, bu grup hastalarda İYE riskini azaltma çabası içinde uygulanmalıdır.

2.4.3.2. Disfonksiyonel işeme

Disfonksiyonel işeme, işeme sırasında üriner sfinkter veya pelvik taban kaslarının tamamen gevşememesini ifade eder. Altta yatan nörolojik anormallik yoktur. Fonksiyon bozukluğu olan çocuklar genellikle inkontinans, idrar yolu enfeksiyonları ve kabızlık ile birlikte görülürler ve tekrarlayan üroflovetri sırasında staccato akış olarak tanımlanan aralıklı veya dalgalanan bir patern gösterirler.

Disfonksiyonel işemesi olan çocuklarda görülen anormal işeme paternleri:

- Dalgalanma (Staccato) işeme: Pelvik taban aktivitesine bağlı akım hızında periyodik azalmalarla seyreden devamlı idrar akım paternidir. Boşaltım genellikle uzamış ve eksiktir.
- Kesintili işeme: Fraksiyonlarla, seyrek ve eksik idrar boşaltımı ile sonuçlanan sürdürülemeyen detrüsör kontraksiyonları ile karakterizedir. Mesane hacmi genellikle yaşa göre beklenen kapasiteden daha büyüktür. Rezidü idrar sıklıkla mevcuttur. Detrüör aşırı aktivitesi görülebilir fakat aynı zamanda da olmayabilir (56) (Tablo 1).

Tablo 1. Fonksiyonel inkontinans alt sınıflarının klinik ve ürodinamik özellikleri

	Klinik özellikler	Ürodinamik bulgu
Aşırı aktif mesane	- Sık sık idrar yapma - Ani sıkışma - Sıkışma inkontinansı	- Dolum aşamasında stabil olmayan detrüör kontraksiyonu
Disfonksiyonel işeme	- Gündüz idrar kaçırma - İYE	- Kesintili işeme - İşeme esnasında pelvik taban aktivitesinde artış
Detrüör azalmış aktivitesi	- Sıkışma hissi azalır, işeme sıklığı azalır - Oyun esnasında işemeyi reddetmek - Taşma inkontinansı - İYE	- Mesane kapasitesi artmış - Mesane boşalması zayıf - Detrüör kontraktilitesi azalmış - Kompliyans artmış
Giggle inkontinans	- Genelde kızlarda - Gülme ile ilişkili - Mesanenin ani boşalması	- Genellikle normaldir - Gülme ile idrar kaçırma

Devam eden işeme bozuklukları DAA ve yetersiz üretral relaksasyon gibi dolum fazı anormalliklerine yol açabilir. İYE'ler ve böbrek hasarı yaygın sekeldir. Zamanla, eksik boşaltıma bağlı gelişen mesane aşırı distansiyonu kronik üriner retansiyon ve kötü boşaltımla karakterize detrüör azalmış aktivitesine sebep olabilir. Disfonksiyonel işemede üriner semptomlar sıkışmalardan gece ve gündüz inkontinanslarındek bir aralıkta değişebilir. Disfonksiyonel işemeli çocukların işeme bozukluğu olmayanlara göre artmış rekürren İYE oranları ve yüksek derece VUR insidansları vardır (55). Dikkat eksikliği bozukluğu olan çocuklarda semptomlar daha yaygındır.

2.4.3.3. Detrüör azalmış aktivitesi

Detrüör azalmış aktivitesi olan çocuklarda düşük işeme sıklığı ve tek başına detrüör basıncını kullanılarak işeme eylemini tamamlamada yetersizlik görülebilir. İşeme aktı uzun süreli, düşük basınçlıdır, aralıktır ve sıklıkla karın gerginliği ile artar. Bu durumdaki çocuklarda genellikle İYE ve inkontinans görülür. Ürodinamik olarak, mesane normal kapasiteden daha büyüktür, işeme sırasında detrüör kontraksiyonu azalmış veya hiç yoktur. Abdominal basınç işeme için itici güçtür. Daha önce kullanılan “tembel mesane” terimi yanlıştır ve artık kullanılmamaktadır.

Doğru tanı sadece ürodinamik değerlendirme ile yapılabilir. Böbrek fonksiyon çalışmaları, böbrek ultrasonu ve İSUG böbrek hasarı ve reflü derecesini değerlendirmek için yapılmalıdır. Pelvik tabanın uzun süreli aşırı aktivitesi, bazı çocuklarda akontraktıl detrüsör gelişimine kadar ilerleyebilen detrüsörün dekompansasyonundan sorumlu olabilir. Ancak, bu teoriyi desteklemek için herhangi bir veri bulunmamaktadır (Tablo 1).

2.4.3.4. İşemenin ertelenmesi

İşemeyi erteleme, çocukların sıkışık durumda iken sıkışma inkontinansı ile sonuçlanacak olan işeme aktını erteleme durumudur. Tipik AAM ve işeme ertelenmesi olan çocukları karşılaştıran bir çalışma, işemeyi erteleyen grupta daha yüksek oranda davranışsal semptomların görüldüğünü, ertelemenin kazanılmış veya davranışsal bir bozukluk ortaya koymuştur (57). Karşı gelme bozukluğu oranları özellikle yüksektir. İşeme ertelenmesi olan bazı çocukların anormal üroflovo paternleri vardır. İşemeyi erteleme mevcut AAM zemininde gelişebilir. Ayrıca işemeyi erteleme AAM'yi tetikleyebilir. Bu nedenle farklı etiyolojiler olarak düşünölmelidir.

2.4.3.5. Giggle İnkontinans (kıkırdama inkontinansı)

Bazı çocuklarda kıkırdama genç yaşlarına, aralıklı olarak yetkinlik yaşınadek mesanenin kısmi veya tam boşalması ile sonuçlanan idrar kaçırmayı tetikleyebilir. Bu durum genelde kızlarda ve bazen erkeklerde görülür. Kıkırdama inkontinansının etiyolojisi tanımlanmış değil. Ürodinamik çalışmalar herhangi bir anormallik gösterememektedir, anatomik disfonksiyon yoktur, üst üriner sistem ultrasonda normal görünmektedir, idrar analizi normaldir ve nörolojik anormallikler yoktur (58) (Tablo 1).

Gölme, üretral relaksasyon ile seyreden genel hipotonik bir duruma neden olduğu ve böylece idrar kaçırmaya sebep olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber düz kas veya iskelet kası üzerinde etkisi gösterilememiştir. Gölmenin işeme

refleksini tetikleyerek ve merkezi inhibitör mekanizmaları baskılamasının da kıkırdama inkontinansına sebep olabileceği öne sürülmüştür.

2.4.3.6. Vezikovajinal tuzak (vaginal reflü)

İşeme aktının bitiminden kısa bir süre sonra ortaya çıkan, herhangi bir güçlü işeme arzusuyla ilişkili olmayan idrar kaçırma, vezikovajinal reflü sonucu olabilir (59). Labiyal yapışıklıklar, huni şeklinde bir kızlık zarı ya da tuvalet üzerinde uygunsuz bir pozisyon nedeniyle işeme esnasında idrar vajende hapsolabilir. Klasik prezentasyon, işeme sırasında bacaklarını birbirinden ayırmayan, klozet koltuğuna tam oturmayan, ileriye doğru klozetin ucuna yakın oturan bir kız çocuğudur. Obezite ilişkili bir risk faktörü olabilir. İşeme pozisyonundaki değişiklikler ve labiyal adhezyonların tedavisi genellikle idrar kaçağının rezolusyonuna neden olur.

2.4.3.7. Mesane ve bağırsak disfonksiyonu (MBD)

Bu, herhangi bir bağırsak ve mesane bozukluğu arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem birbirine bağlıdır, aynı embriyolojik köken, pelvik bölge ve sakral innervasyonu paylaşırlar. Her iki sistem disfonksiyonunun, anatomik ve nörolojik anormallik olmadığı durumda karşılıklı etkileşimde olduğu kabul edilmektedir. Ortak sinir yolları, pasaj için pelvik taban kaslarının ortak kullanımı, bu karşılıklı ilişkinin çevresel ve gelişimsel öğrenme sürecinde kazanılması teorisini ortaya koymaktadır (60).

MBD'li çocuklar gündüz idrar kaçırma, non-monosemptomatik nokturnal enürezis, tekrarlayan İYE, AAM semptomları görülebilir. MBD kızlarda daha sık görülür, sıklıkla VUR ve İYE ile beraber bulunur. Bu hastalarda agresif seyirli İYE'ler daha sık görülür. 5 yaşından büyük çocuklarda rekürren İYE'ler MBD ile ilişkilidir (61).

Defekasyon sırasında eksternal anal sfinkterin gevşememesi üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarının da eşzamanlı kontraksiyonlarına sebep olur. Her iki sistemde fonksiyonel obstruksiyon gelişir. Detrüsör kasların mesane çıkım

direncine karşı mükavemeti üriner sistemde yüksek basınçlara, detrüör hipertrofisine, DAA'ne, vezikoüreteral bileşke yetmezliğine sebep olur. Defekasyon bozukluğunun erken evrelerinde bağırsak boşaltımı inkomplet ve seyrekir. Disfonksiyon ilerledikçe dışkının şekil ve kıvamında anormal değişiklikler olur. Çocuğun rektum ve inen kolonunda zamanla distansiyon, duyu kaybı meydana çıkar ve kalıcı fekal inkontinans gelişir (62).

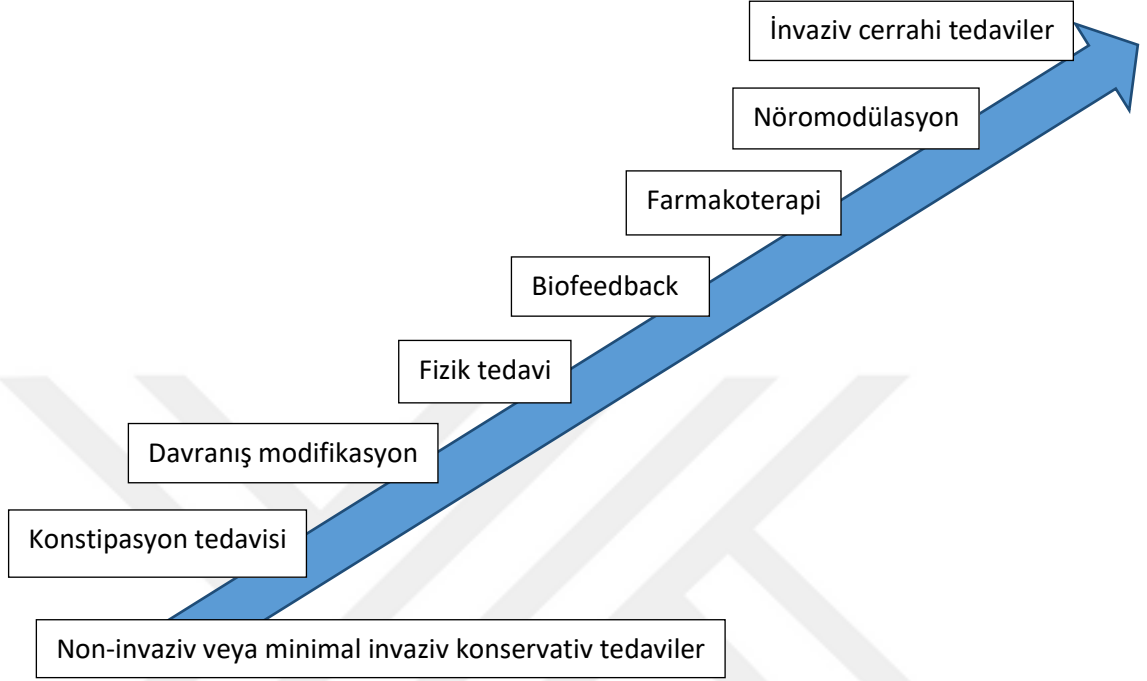
MBD evaluasyonu için, işeme disfonksiyonu değerlendirme testlerine ilaveten 2 haftalık bağırsak günlüğü ve ilgili semptom skoru eklenir. Ultrasonografik rektal çap ölçümü, eliminasyon sendromu olan çocuklar için ayırt edici olduğu gösterilmiştir. İdrar akım paterni, perineal EMG ve PVR izole olarak değerlendirildiğinde, eliminasyon sendromunun tanısı için yetersiz bilgi verir.

2.4.4. Non-Farmakolojik Tedavi İlkeleri

AAM'nin tedavisi için hem istemsiz detrüör kasılmalarına, hem de çocuğun buna karşı farkındalığına odaklanır. Gündüz idrar kaçırma alt tiplerinin ilk tedavisi, davranışsal ve kognitif bir yaklaşımı içerir. Üroterapi, tüm cerrahi olmayan ve farmakolojik olmayan müdahaleler için şemsiye terimdir. Çocuk ve ebeveynler normal mesane fonksiyonu ve sıkışmaya yanıt hakkında eğitilir. Çocuklara üretral basıncı artırmak için tutma manevralarını uygulamak yerine işeme duyumunu farketme ve normal merkezi inhibisyon ile işemeyi erteleme öğretilir. Disfonksiyonel işemeli çocuklara komplet gevşek pelvik taban kası ile işemeyi başlatma, abdominal basınç yerine detrüör kontraksiyonu ile idrar boşaltımı öğretilir. İşeme rejimleri kurulur ve İYE ve kabızlık sorunu ele alınır. Diyet değişiklikleri ve bağırsak rejimleri kabızlık tedavisi için uygulanır (63). Antibiyotik profilaksisi tekrarlayan İYE'leri önleyebilir. Tedavinin temel amacı, işeme paternini, mesaneyi ve pelvik taban aşırı aktivitesini normalize etmek, inkontinansı, enfeksiyonları ve kabızlığı tedavi etmektir.

Yaygın tedavi yöntemleri ebeveyn ve çocuğa güven verilmesi, mesanenin yeniden eğitilmesini (zamanlanmış tuvalet dahil), farmakoterapi, pelvik taban kas relaksasyonu ve inkontinans ile ilişkili detrüör basıncındaki artışları önlemek için

biofeedback kullanımını içerir. Diğer tedavi yöntemleri hipnotik terapi ve akupunkturdur (Şekil 8).



Şekil 8. İşeme disfonksiyonu olan çocuklarda uygulanan aşamalı tedavi yaklaşımı

2.4.4.1. Mesane rehabilitasyonu ve Üroterapi

AAM, işemeyi erteleme ve disfonksiyonel işemenin başlangıç tedavisinde non-farmakolojik yaklaşım uygulanır. Üroterapinin amacı, işeme paternini normalleştirmek ve oluşabilecek fonksiyonel bozuklukları önlemektir. Bu hastanın eğitimi, kognitif, davranışsal ve fizik tedavi yöntemlerinin kombinasyonu ile elde edilir.

Danimarkadan bir çalışma sonucuna göre gündüz inkontinansı olan 240 çocukta standart üroterapi ile 126 çocukta (%55) kuruluk elde edilmiştir. Alarm terapisi noktürnal enürezisin tedavisi için geleneksel yöntemdir, ancak son zamanlar gündüz inkontinans tedavisinde de etkileri araştırılmaktadır. Düzenli aralıklarla işemeyi hatırlatmak için bir alarm saati kullanıldığı zaman çocukların %70'inde kuruluk elde edilmiştir. Terapiye dirençli olgularda üroterapiye ek olarak zamanlı işemeyi temin edecek alarmlı saatin kullanılması başarı oranını artırmaktadır. Düşük

işeme sıklığı, beklenen mesane hacmine göre daha büyük işeme hacimleri ve daha az inkontinans atağı kuruluk elde edilmesi için prediktif bulgulardır (64).

2.4.4.2. Biofeedback tedavisi

Biofeedback fizyolojik aktivitenin monitorize edilip, işlenilip ve hastaya görsel veya akustik sinyaller olarak iletildiği bir tekniktir. Bu yolla hastaya fizyolojik süreçle ilgili bilgi sağlanır. Biofeedback temel olarak işeme fazı (pelvik taban kasının aşırı aktivitesine bağlı disfonksiyonel işeme) anormalliklerinin yönetimi için kullanılır (65). Biofeedback, çocukların pelvik taban kaslarını nasıl rahatlatacaklarını veya istemsiz detrüör kasılmalarını nasıl tanıyacaklarını belirlemelerine yardımcı olabilir.

Pelvik taban kas relaksasyonu, EMG biofeedback ve / veya gerçek zamanlı üroflovo kullanılarak öğretilir. Çocuk, akım göstergesine sahip bir tuvalet üzerinde oturur, bilgisayar ekranında hem akış eğrisini hem de EMG'yi izler ve idrarını tamamen boşalmaya çalışır. Çocuklar için biofeedback eğitimini daha çekici hale getirmek için interaktif bilgisayar oyunları yaygın olarak kullanılmaktadır. Biofeedback'le ilgili çalışma sonuçları genellikle pozitiftir, ancak genel olarak yüksek kaliteli standart üroterapiye üstün değildir.

2.4.4.3. Temiz aralıklı kateterizasyon

Detrüör azalmış aktivitesi olan çocuklarda mesane boşaltılması zamanlı ve çift işeme ile sağlanabilir. Eğer bu yöntem yetersiz kalırsa, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) denenebilir (66). TAK sıklığı sorunun şiddetine bağlıdır, günde dört kez ve yatmadan önce günde bir kez arasında değişebilir.

2.4.4.4. Nörostimulasyon

Nörostimulasyon için esas endikasyon AAM ve sıkışma inkontinansı durumudur. Sakral kökün (S3) yüzeysel elektrotlar ile transkütanöz stimülasyonu,

randomize kontrollü bir çalışmada ümit verici sonuçlar göstermiştir (67). Sakral bölgenin ve ayak bileğinin 10-25Hz frekans aralığında transkütan ve perkütan nörostimülasyonu DAA'li çocuklarda yardımcı tedavi yöntemi olarak kanıtlanmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Elektrik akımı SSS tarafından mesanenin kontrolünü sağlayan inhibitör ve eksitator impulsların yeniden dengelenmesine neden olur. Somatik sakral ve lomber afferent liflerin depolarizasyonu mesane aktivitelerini inhibe eder. Mesanenin preganglionik motor nöronlarının santral inhibisyonunu sağlar.

Daha önceki çalışmalar, tedaviye dirençli çocuklarda nörostimülasyonun kullanımını incelerken, sakral nörostimülasyonun (SNS), özellikle de TESS'in (Transkütanöz elektrik sinir stimülasyonu) birinci basamak tedavi olarak faydalı olduğu ortaya çıkmaktadır. 69 çocukta ilk basamak olarak nörostimülasyon tedavisi uygulanan prospektif çalışmada 20 seans sonrasında hastaların yarısından fazlasının (%55,1) tedaviye komplet yanıt verdiği görüldü (68). Nörostimülasyon tedavisi mesane fonksiyonunda bildirilen değişiklikleri içerir: önemli ölçüde artan mesane kapasitesi, sıkışma şiddetinin azalması, iyileşmiş kontinans ve idrar yolu enfeksiyonu sıklığında azalma. Mesane kompliyansında artış, istemsiz kontraksiyonların sayısında azalma, ilk detrusör kontraksiyonunda mesane hacmi gibi ürodinamik parametrelerde da anlamlı düzelme not edilmiştir.

SNS dışında ayak bileği bölgesinden posterior tibial sinirin uyarılması ile gerçekleştirilen posterior tibial sinir stimülasyonu (PTSS) yöntemi de tanımlanmıştır. Bu tedavi perkütan ve transkütan yolla uygulanır. PPTSS önerilen tedavidir. Ayak bileğinden perkütan yolla iğne elektrodlar yardımıyla tibial sinirin uyarılması ile gerçekleştirilir. TPTSS ise ayak bileğine yapıştırılan elektrodlarla posterior tibial sinirin uyarıldığı, hastaya herhangi bir iğnenin batırılmadığı bir yöntemdir. PTS (posterior tibial sinir) mesane ve pelvik taban ile aynı spinal segmentlerden orjin alan mikst sensoriyel ve motor bir sinirdir. PTS uyarımı sakral sinir pleksusuna retrograd uyarı sağlar. Bununla da, somatik, sakral ve lomber aferentleri depolarize ederek, mesane aktivitesini inhibe eder.

Antikolinergik tedaviye refrakter non-nörojenik AAM'li 40 çocuğun test ve sham grubuna randomize edildiği prospektif, sham kontrollü randomize çalışmada her iki grupta 12 hafta 30 dakikalık haftalık seanslar uygulanmıştır. Bu seanslarda test grubuna 0-10mA, 20Hz frekansla uyarı verilirken, sham grubuna uyarı verilmemiştir. AAM semptomları için test grubunda %66,7 kür ve %23,8 anlamlı iyileşme, sham grubunda %6,25 belirgin iyileşme sağlanmış, inkontinans için test grubunda %71,42 tam iyileşme, sham grubunda %12,5 tam iyileşme sağlanmıştır. Yazarlar non-nörojenik AAM tedavisinde TPTSS'nin plasebodan daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (5). Diğer bir çift kör, randomize, kontrollü çalışmada medikal ve davranışsal tedaviye yanıtız AAM'li 20 çocuk test (n=11) ve sham (n=9) gruplarına ayrılmış ve TPTSS uygulanmıştır. İşlem başında ve sonunda ürodinami ve 7 günlük inkontinans epizotlarına bakılmıştır. İki grup arasında TPTSS'nin etkinliğini destekleyen ürodinamik gelişmeler gözlenmiş, fakat klinik sonuçlar her iki grupta aynı kalmıştır (6).

Son zamanlarda çocuklarda sakral nöromodulasyon (SNM) için implante edilebilir elektrotlar ile ilgili ilk raporlar yayınlanmıştır. Yaşları 8 ile 17 arasında değişen 20 hastadan oluşan bir grupta, inkontinans epizotarı, sıkışma, işeme sıklığı, noktürnal enürezis ve kabızlık semptomları ile ilgili %88, %69, %89, %69, %71 iyileşme kaydedilmiştir. Komplikasyonlar %20 hastada görülmüştür (69). Etki mekanizmasını açıklayacak farklı nöroanatomik yollar tanımlanmıştır. İnvaziv sakral nörostimülasyon için üçüncü sakral (S3) sinir kökü, nörostimülasyon tedavisi için kullanılan ana hedef noktası olarak kalır. Gelişim sürecinde elektrod dislokasyonu, gerekli durumlarda MRG çekiminin kısıtlanması gözönüne alınarak çok genç yaşlarda SNM uygulamasından kaçınılmaktadır. ABD'de 16 yaşın altında SNM uygulaması FDA onayı almamıştır. Avrupa'da böyle bir kısıtlama yoktur.

2.4.4.5. Alarm tedavisi

Alarm tedavisi genelde enürezis noktürna tedavisi için kullanılmış ve nadiren gündüz ıslanmasında kullanılmıştır. Bu tedavi biçiminin etkinliğini belirlemek için

yalnızca bir randomize klinik çalışma yayınlanmıştır. Halliday ve ark., çocuğa belirli aralıklarla işemeyi hatırlatan koşulsuz bir alarm sistemi ile çocuk ısladığında devreye giren koşullu bir alarm sistemini karşılaştırmışlar ve kuruluk elde etme açısından gruplar arasında fark görmemişlerdir (70). Retrospektif derlemede alarm sistemi ile gündüz şikayetlerinde %35 kür sağlandığı gözlenmiştir.

2.4.5. Farmakolojik Tedavi

2.4.5.1. Antimuskarinik tedavi

Antimuskarinik (AM) tedavi, AAM / DAA için yaygın tedavi yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kullanımı, mesanedeki muskarinik reseptörlerin parasempatik aracılı stimülasyonunun, DAA'nin semptomlarından sorumlu olan detrüör kaslarının aşırı aktivitesine neden olduğu kavramına dayanmaktadır. AM ajanların nörojenik DAA'nde mesane kapasitesini arttırdığı, mesane kompliyansını arttırdığı ve detrüör kasılmalarını azalttığı gösterilmiştir. DAA'nin, çocuklarda fonksiyonel inkontinans, VUR ve İYE oluşumunda rol oynadığına inanılmaktadır (71). Genel olarak, davranış terapisi tatmin edici bir sonuç elde edemediğinde farmakoterapi uygulanır. Bazı klinisyenler, orta ila şiddetli gündüz inkontinansı olan çocuklarda ilk basamak olarak farmakolojik tedaviyi kullanır (72). AM tedavinin sık kullanılmasına rağmen, ilaç güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için çok az randomize çalışma vardır.

Aşağıdaki çocuklarda kullanılagelmiş antimuskarinikler kısaca sıralanmıştır:

Oksibutin: FDA ve EMA tarafından çocuklarda kullanımı onaylanmıştır.

Propiverin: EMA tarafından çocuklarda kullanımı onaylanmıştır.

Tolterodin: faz 3 klinik çalışmalarda test edilmiş, çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır.

Solifenasin: faz 3 klinik çalışmalarda test edilmiş, çocuklarda kullanımı için onay beklemektedir.

Terodilin: randomize plasebo kontrollü çalışmada incelenmiş, ciddi kardiyak yan etkileri nedeniyle terkedilmiştir.

Trospium klorür: çocuklarda küçük serilerde kullanılmıştır.

Fesoterodin: çocuklarda küçük serilerde kullanılmıştır.

2.4.5.1.1. Oksibutin

Günümüzde DAA olan çocuklarda en yaygın kullanılan farmakolojik tedavi oksibutinidir. Uzun etkili bir formu olan Oksibutin-XL, FDA tarafından çocuklarda kullanılmak üzere onaylıdır (73). Tarihsel olarak, oksibutin kullanımı, ağız kuruluğu, kabızlık, yüz kızarması ve santral sinir sistemi (SSS) etkileri gibi yan etkileri olan olumsuz etki profili ile sınırlandırılmıştır. Hem oral, hem de intravezikal uygulama için yan etkilerin görülme sıklığı dozla ilişkili görünmektedir (74). SSS etkileri, oksibutin kan beyin bariyerini geçme kabiliyeti ile ilgilidir. Oksibutin-XL, kalın bağırsakta emilim ile sonuçlanan yeni bir dağılım sistemi kullanır, böylece karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını atlayarak aktif metabolit miktarında bir azalmaya yol açar: bu daha uygun bir tolere edilebilirlik profili ile sonuçlanır. Bu uygulama sistemi sağlam bir tablet gerektirir ve bu nedenle yutmayı kolaylaştırmak için kesilemez veya ezilemez. Oksibutin verilmesinin bir başka yöntemi de intravezikal terapidir. Bu yöntemle ilaç ilk geçiş etkisinden kaçınır ve hızlı salınımlı oksibutin ile karşılaştırıldığında mevcut miktarda hedefe ulaşabilen ilaç oranının artmasına yol açar. Nörolojik intakt hastalarda kateterizasyon ihtiyacından dolayı bu yöntemin kullanımı kısıtlıdır (74).

2.4.5.1.2. Propiverin

Propiverin, EMA tarafından çocuklarda kullanım için onaylanmış ikinci antimuskarinik ilaçtır. 2008 yılında 5-10 yaş arası çocuklarda propiverin ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma bildirilmiştir. Plasebo ile

karşılaştırıldığında inkontinans epizotlarında, işeme sıklığında anlamlı azalma, işenen hacimde anlamlı artış gözlenmiştir (75).

Diğer antimuskarinikler (tolterodin, solifenasin, trospium vb.) ve beta-3 agonistlerle ilgili çocuk çalışmaları kısıtlı sayıdadır ve çocuklarda rutin kullanımı yoktur.

2.4.5.2. Botulinum toksini

Botulinum toksini, çocuklarda, özellikle nörojenik DAA'si olanlarda kullanılır. Çocuklarda ortalama 100-200 ünite, 30-40 noktaya enjekte edilir (76). VUR riski arttığından, trigona enjekte edilmemelidir. Etkisi yaklaşık 6-9 ay sürer. Botulinum toksini, çocuklarda sfinktere enjeksiyon için ruhsatlı değildir. Bu tür durumlar için endikasyon dışı kullanılır ve genel bir öneride bulunulmadan önce prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (77).

Hoebeke ve arkadaşlarının 21 çocuktaki prospektif kontrolsüz çalışması, tedaviye dirençli DAA olan çocukların %70'inde botulinum toksininin yararlı etkilerini göstermektedir (78). Onüç çocuğun dahil olduğu prospektif bir çalışmada botulinum toksini A uygulaması ile ürodinamik olarak detrüsör kontraksiyonlarında ve mesane kapasitesinde iyileşme olduğu kanıtlanmıştır (79). Leon ve arkadaşları, 2014 yılında olumlu sonuçları olan 8 çocuk üzerinde daha da küçük, kontrolsüz bir seri yayınlamışlardır (80). Diğer yayınlanmış çalışmaların tümü retrospektiftir.

Bu tedavi seçenekleri genel olarak değerlendirildiğinde, davranış tedavileri ve oral medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda invaziv olmayan nöromodulasyon tedavileri bir üst basamakta alternatif tedavi yöntemleri olacak şekilde yerini korumaktadır. İnvazivlik açısından bakıldığında ise TPTSS, PPTSS ve SNM yöntemlerine göre daha avantajlı gözükmektedir. Bahsi geçen başlangıç basamaklarından fayda görmeyen çocuk yaş grubu olgularda tedavi seçeneklerinin ve yapılabileceklerin bitmediğini göstermesi açısından TPTSS iyi bir aday olarak görülmektedir. Bu tedavi yöntemiyle çocuk yaş grubunda yeterli sayıda çalışma yoktur ve çalışmamızın bu konuda bir anlayış değişikliğine yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Yukarıda belirtilen idrar biyobelirteçleriyle de ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar olmakla beraber, nörojenik olmayan hastalarda bu belirteçlerin yeri yeterince değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda TPTSS'nin medikal tedaviden fayda görmemiş olgularda etkinliğini gözlemek dışında, etkinliğin semptom skorlama yöntemleri ve idrar biyobelirteçleriyle bir ilişki içinde olup olmadığının da test edilme imkânı olacaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Çalışma için gerekli olan etik kurul izni için, KA-17047 kodlu klinik araştırmalar etik kurulu çalışma protokolü hazırlanarak Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvuru yapılmış, 2018/04-59 numaralı karara esasen 06.04.2018 tarihinde çalışma onayı alınmıştır. Aynı zamanda Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formu ile Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna da başvuru yapılmış, 2017-067 konu numarası, 80977004-511.06-E.95332 sayı numarası ile 22.05.2018 tarihinde çalışmaya onay alınmıştır.

Çalışmaya 01.2018-09.2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvurmuş olan işeme disfonksiyonu ve idrar inkontinansı nedeni ile aldığı medikal tedaviden fayda görmemiş veya yan etkilerden dolayı tedaviyi yarım bırakmış 6-15 yaş arası çocuk hastalar dahil edilmiştir. Kontrol altına alınamayan sistemik hastalığı olanlar, nörolojik hastalığı olanlar (epilepsi vb.), nörojen mesaneli hastalar, kalp pili kullanan hastalar, miyokard hasarı veya aritmisi olan hastalar, vajina, anüs ve üriner alan enflamasyonlu hastalar, ateşli hastalığı veya enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya başlamadan önce katılımcılara çalışmanın içeriği ile ilgili bilgi verilmiş, her katılımcı için ebeveyn aydınlatılmış onam formu ve çocuk rıza formu imzalatılmıştır.

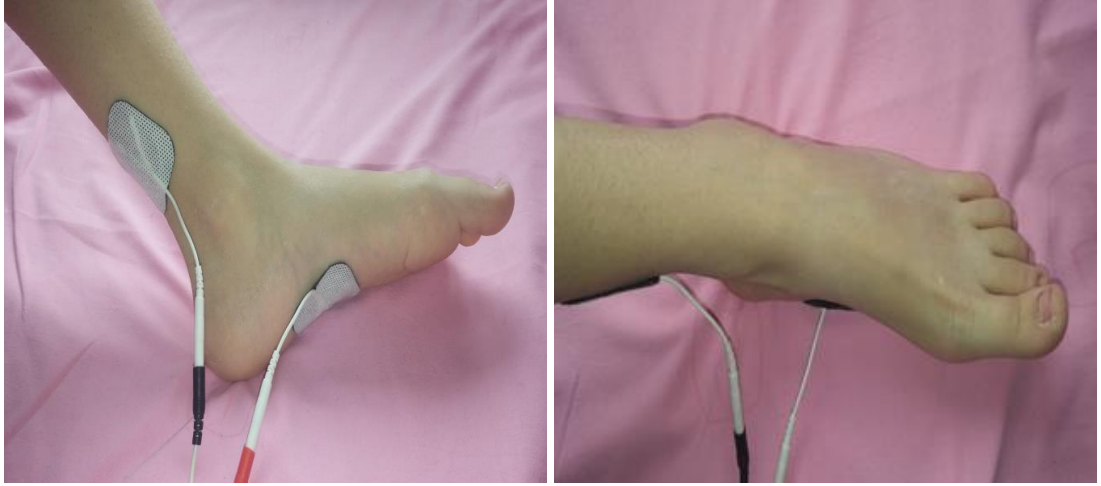
Çalışma randomize, kontrollü, kör ve prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmada taraflılığın minimuma indirilmesi için hastalar kodlanmış, hastaların gruplara dağılımı kapalı zarf yöntemi ile randomizasyon aracılığıyla yapılmıştır. Hastalar, ebeveyn ve idrar analizini yapan araştırmacılar hastanın hangi grupta olduğunu bilmemiştir.



Şekil 9. Transkütanöz elektrik sinir stimülasyonu cihazı

Çalışmaya katılan 20 adet hasta test grubuna dahil edilmiş, 12 hafta, haftada bir kez, 30 dakika süren seanslarla TPTSS uygulanmıştır, sham grubuna dahil edilmiş diğer 10 hastaya ise sadece TPTSS elektrodu yapıştırılarak 30 dakikalık seans uygulanmış, fakat uyarı verilmemiştir (Şekil 9). Çalışmaya katılan idrar şikayetleri açısından sağlıklı 14 çocuktan (kontrol grubu) sadece biyobelirteç tayini için idrar örnekleri alınmış, özgeçmişi, demografik verileri kaydedilmiş, İBSS anket formu doldurulmuştur (Şekil 11). TPTSS uygulama sırasında kullanılan 2 elektrottan biri medial malleolusun proksimaline, tibianın posterior marjini ile soleus kasının arasına, diğeri ise plantar bölgeye yapıştırılmıştır (Şekil 10). Uyarı verilirken cihazın gücü 1 mA aralıklarla yavaş yavaş arttırılmış, eğer çocuk ağrı duyarsa uyarı daha düşük güçte verilmiştir. Verilen uyarı gücünün alt değeri 10 mA, üst değeri 25 mA olmuştur. Bu uygulama sırasında elektrotların doğru pozisyonda olduğunu gösteren bazı bulgular vardır:

- Ayak baş parmağının fleksiyonu
- Ayak parmaklarının yelpaze gibi açılması
- Karıncalanma

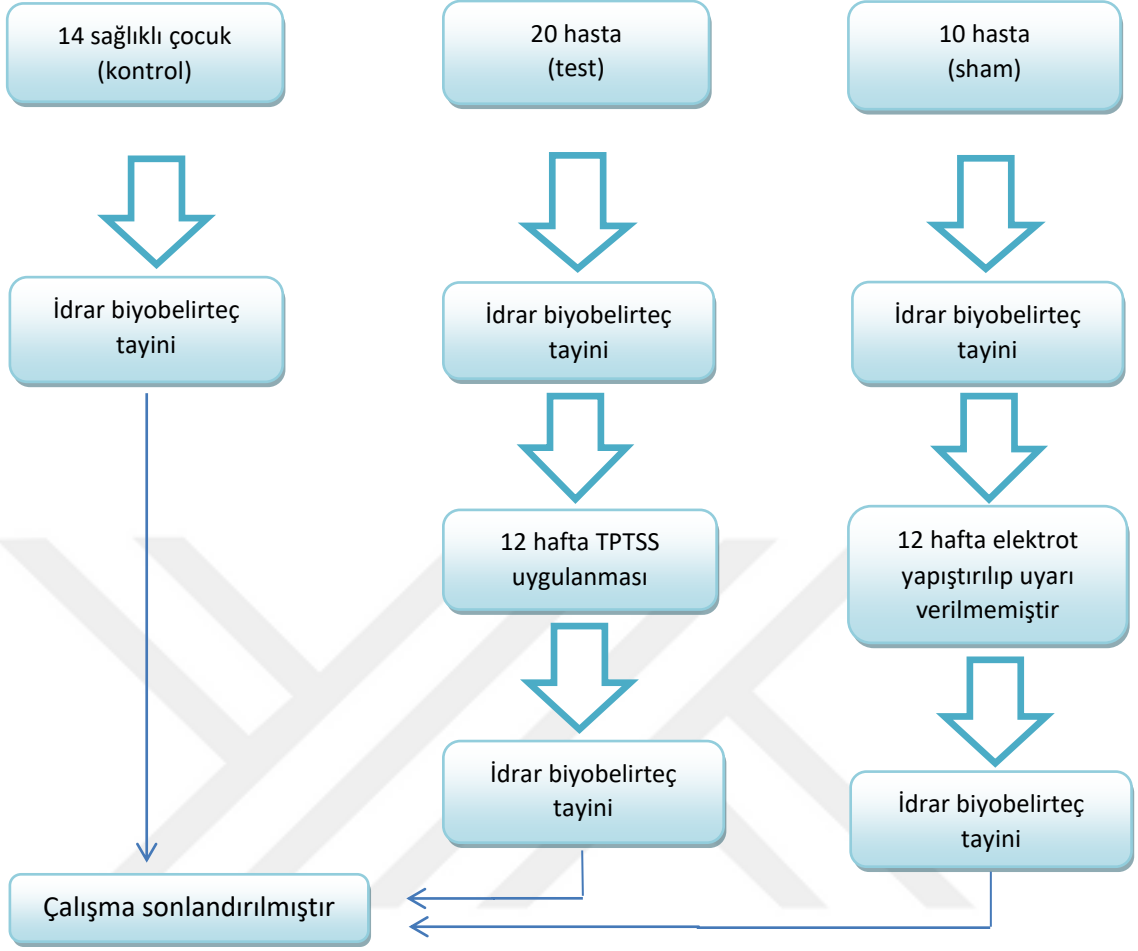


Şekil 10. TPTSS tedavisinde elektrotların uygulanma alanları (solda) ve ayak parmaklarının yelpaze gibi açılması bulgusu (sağda)

Bu uyarı sırasında çocukların hissettiği ağrı hafif bir baskı şeklinde olmuş, hemen ardından uyarı dozu düşürüldüğü için çalışma boyunca başka bir sıkıntı gözlenmemiştir. Bu çalışma sürecinde test ve kontrol grubundaki hastalar için yukarıda belirtilenlerin dışında maruz kaldığı risk veya rahatsızlık söz konusu olmamıştır.

Hastalara ait verilerin toplanması ve hasta takipleri üroloji polikliniğinde yapılmıştır. Çalışma kapsamında hastaların demografik verileri, özgeçmişi, önceki aldığı tedavileri, TPTSS öncesi ve sonrası hastaların İBSS skorları, semptomları, 2 günlük işeme günlükleri, idrar şikayetleri, üroflovetri, USG ile PVR tayini ve idrar tetkikleri (TİT), bir grup hastanın da ürodinamisi değerlendirilmiştir.

Biyobelirteç tayini için gönüllülerden ürodinamik değerlendirmeden önce, idrar steril iken (TİT ve idrar kültürü bakılarak İYE ekarte edilmiştir) random idrar örneği alınmış, örnekler 4°C, 3000 rpm, 4 dakikada santrifüj edilmiş, süpernatant atıldıktan sonra soğutucu taşıma sistemleri ile biyokimya laboratuvarına götürülmüş, -80 °C dondurucuda muhafaza edilmiştir. Eş zamanlı gönüllülerden spot idrar kreatinin de bakılmıştır. Örneklerin toplanması bittikten sonra biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile NGF, TGF-beta 1, TIMP-2 düzeyleri çalışılmış ve değerler spot idrar kreatinine oranlanmıştır.



Şekil 11. Araştırmanın akış şeması.

Çalışma sürecinde İBSS skorları ve idrar biyobelirteçlerinin değişimlerini görebilmek adına test grubunda olan 4 hastaya ve sham grubunda olan 10 hastaya TPTSS'nin 6. haftasında İBSS anket formu doldurtulmuş, random idrar örnekleri alınmıştır.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için bakılan parametreler:

- İBSS skoru
- Ürodinamik sonuçlar
- Üroflovetri ve PVR
- İşeme günlüğü

Tedavi sonrasında İBSS skorları, inkontinans epizotları ve sıkışma sıklığındaki değişimlere göre hastaların tedaviden fayda görme oranları belirlenmiştir:

- %80'den fazla düzelme: kür (tam yanıt)
- %50-80 düzelme: iyileşme, fayda görme (kısmi yanıt)
- <%50 düzelme: yanıtız, fayda görmeme

Araştırmanın primer sonlanım noktası: iki grup arasında TPTSS'nin tedavideki başarısını değerlendirmektir. Amaç TPTSS'nin etkinliğini değerlendirmek, TPTSS tedavi sonuçlarını biyobelirteçlerle objektif hale getirmek, biyobelirteçlerin bu tip hastalarda yüksek olacağı, hastalık tanı ve takibinde araç olarak kullanılabileceğini göstermektir.

Araştırmanın sekonder sonlanım noktası: idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta 1 ve TIMP-2) işeme bozukluğu tanısında ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde sağlayacağı faydaları belirlemek, transkütanöz yöntemin uygulanabilir olduğunu, tolere edildiğini, biyobelirteçlerin sağlıklı gönüllülerde normal olduğunu görmektir.

3.2. İstatistik

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenlerde, ortalama \pm standart sapma (Ort. \pm SS) ve ortanca (en küçük değer-en büyük değer) (Medyan, Min-Max), kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde verilmiştir. Test ve sham gruplarını karşılaştırırken kategorik değişkenler için ki kare testi uygulanmış, bu testin şüpheli sonuç verdiği küçük örneklem boyutlarında Fisher'in kesin testi uygulanmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenleri iki bağımsız grupta karşılaştırmak için non-parametrik testlerden Mann Whitney U testinden, üç bağımsız grubu karşılaştırmak için Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenleri iki bağımlı örneklem grubunda karşılaştırmak için ise non-parametrik testlerden Wilcoxon signed-rank test kullanılmıştır. Karşılaştırmalar yapılırken $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics 17.0 programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tedavi Öncesi Hasta Özellikleri

Çalışmaya 30 hasta ve idrar şikayetleri açısından sağlıklı 14 çocuk dahil edilmişti. Hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize edilerek 20'si (%66,6) test grubunda, 10'u (%33,3) sham grubunda incelemeye alınmıştı.

Tedavi öncesi özelliklere bakıldığında gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, cinsiyet, IBSS ve hayat kalitesi (HK) parametreleri açısından kontrol grubunun farklılık arz ettiği gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi öncesi test, sham ve kontrol gruplarının özellikleri

	Test	Sham	Kontrol	P değeri*
Cinsiyet (erkek/kız)	10/10	5/5	13/1	0,020^a
Yaş (ay)				
(Medyan, Min-Max)	101,5 (68-164)	101 (82-138)	96,5 (69-172)	0,952 ^b
(Ort. ± SS)	106,20 ± 28,30	106,60 ± 21,44	106,71 ± 32,35	
İBSS-önce				
(Medyan, Min-Max)	17 (5-26)	18 (7-31)	1 (0-6)	<0,001^b
(Ort. ± SS)	15,65 ± 6,72	17,30 ± 8,52	2,00 ± 1,79	
Hayat Kalitesi-önce				
(Medyan, Min-Max)	1,5 (0-3)	2,5 (1-3)	0 (0-1)	<0,001^b
(Ort. ± SS)	1,65 ± 0,98	2,30 ± 0,82	0,07 ± 0,26	

*a-Ki kare testi; b-Kruskal Wallis testi

Tedavi öncesinde idrar NGF, TGF-beta 1 ve TIMP-2 değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi öncesinde idrar biyobelirteçlerinin özellikleri

	Hasta (Test + Sham Grubu)	Sağlıklı Çocuklar (Kontrol Grup)	P değeri*
NGF-önce (pg/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	19,83 (6,59-418,30)	15,65 (7,95-45,66)	0,199
(Ort. ± SS)	56,96 ± 97,91	18,07 ± 10,25	
TGF-beta 1-önce (ng/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	0,48 (0,14-17,16)	0,46 (0,14-2,10)	0,480
(Ort. ± SS)	1,60 ± 3,79	0,61 ± 0,65	
TIMP-2-önce (ng/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	1,11 (0,24-54,76)	1,43 (0,13-9,94)	0,940
(Ort. ± SS)	3,37 ± 9,80	2,04 ± 2,47	

* Mann-Whitney U testi

TPTSS öncesi test ve sham grupları eşlik eden enürezis nokturna varlığı, medikal tedaviyle olan ilişki durumu, İYE öyküsü olma ve kabızlık durumlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların enürezis nokturna eşlik etme, medikal tedavi alma, İYE öyküsü olma ve kabızlık durumuna göre gruplara dağılımı

	Test Grubu (N=20)	Sham Grubu (N=10)	P değeri*
Enürezis Nokturna Eşlik Etme Durumu			
Enürezis Nokturna Eşlik Eden	11 (%55)	7 (%70)	0,350
Sadece Gündüz Semptomları Olan	9 (%45)	3 (%30)	
Medikal Tedavi Alma Durumu			
Medikal Tedaviye Dirençli	6 (%31,6)	1 (%10)	0,188
Yan Etki Nedeniyle Medikal Tedaviyi Bırakmış	13 (%68,4)	9 (%90)	
İYE Öyküsü Olma Durumu			
İYE Öyküsü Olan	7 (%35)	4 (%40)	0,550
İYE Öyküsü Olmayan	13 (%65)	6 (%60)	
Kabızlık Durumu			
Kabızlığı Olan	6 (%30)	2 (%20)	0,682
Kabızlığı Olmayan	14 (%70)	8 (%80)	

*Fisher'in Kesin Testi

TPTSS öncesi test ve sham grupları MDK, sıkışma ve idrar kaçırma sıklıkları, İBSS ve HK açısından değerlendirildiğinde farklılık görülmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Tedaviden önce test ve sham gruplarının özellikleri

	Test grubu (N=20)	Sham grubu (N=10)	P değeri *
Mesane Duvar Kalınlığı (mm)			
(Medyan, Min-Max)	4,35 (2,6-6,5)	3,8 (3,5-4,8)	0,211
(Ort. ± SS)	4,33 ± 0,89	3,96 ± 0,42	
Sıkışma Sayısı-önce			
(Medyan, Min-Max)	3,5 (0-18)	3 (0-18)	1,000
(Ort. ± SS)	4,85 ± 4,91	5,90 ± 6,85	
İnkontinans Epizotları-önce			
(Medyan, Min-Max)	1,5 (0-11)	1 (0-7)	0,553
(Ort. ± SS)	2,25 ± 2,80	1,50 ± 2,17	
Haftada İdrar Kaçırdıkları Gecelerin Sayısı-önce			
(Medyan, Min-Max)	1,5 (0-7)	1 (0-7)	0,546
(Ort. ± SS)	3,00 ± 3,24	1,80 ± 2,39	
İBSS-önce			
(Medyan, Min-Max)	17 (5-26)	18 (7-31)	0,746
(Ort. ± SS)	15,65 ± 6,73	17,30 ± 8,52	
Hayat Kalitesi-önce			
(Medyan, Min-Max)	1,5 (0-3)	2,5 (1-3)	0,109
(Ort. ± SS)	1,65 ± 0,99	2,30 ± 0,82	
İBSS_Gece-önce			
(Medyan, Min-Max)	4,5 (0-9)	5 (0-9)	0,817
(Ort. ± SS)	4,05 ± 4,03	3,80 ± 3,49	
İBSS_Gündüz-önce			
(Medyan, Min-Max)	11,5 (5-21)	13 (7-24)	0,376
(Ort. ± SS)	11,50 ± 4,20	13,50 ± 5,32	

* Mann-Whitney U testi

Tedavi öncesi üroflovetrik ve ürodinamik incelemelere bakıldığında işeme paternleri, maksimum sistometrik kapasite (Vmaks), maksimum detrüör basıncı (Pdetr maks) ve maksimum vezikal basınç (Pvez maks) parametreleri açısından fark olmadığı bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Tedaviden önce test ve sham gruplarının üroflovetrik ve ürodinamik özellikleri

	Test Grubu (N=20)	Sham Grubu (N=10)	P değeri *
Üroflovetri paterni			
Normal	8 (%44,4)	4 (%40)	1,000 ^a
Patolojik	10 (%55,6)	6 (%60)	
Vmaks-önce (ml)			
(Medyan, Min-Max)	215 (103-371)	290 (150-403)	0,243 ^b
(Ort. ± SS)	217,14 ± 79,89	283,25 ± 111,04	
Pdetr maks-önce (cm H2O)			
(Medyan, Min-Max)	34,5 (18-84)	20 (9-148)	0,338 ^b
(Ort. ± SS)	43,28 ± 22,87	49,25 ± 66,22	
Pvez maks-önce (cm H2O)			
(Medyan, Min-Max)	70 (14-161)	39,5 (12-162)	0,339 ^b
(Ort. ± SS)	68,93 ± 37,43	63,25 ± 68,28	

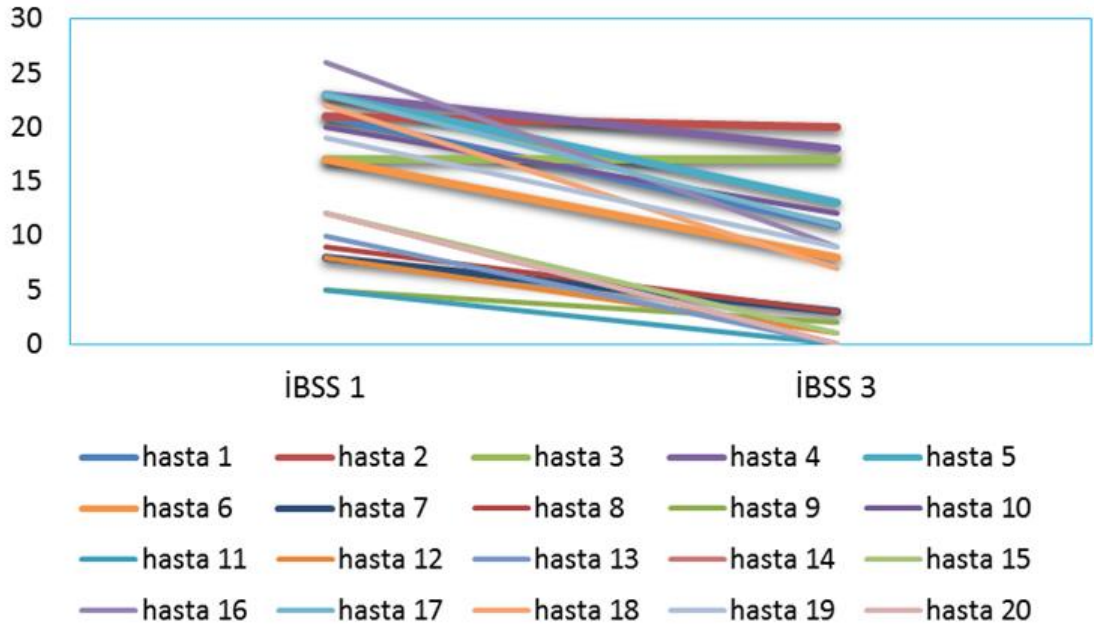
*a: Fisher'in kesin testi, b: Mann-Whitney U testi

4.1.1. Ek Hastalıklar ve Cerrahi Öyküsü

Çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde test grubunda olan 20 hastadan ikisi VUR tanısı ile takipli idi. Bu hastaların her ikisinin subüretal madde enjeksiyonu (sting cerrahisi) öyküsü vardı. Sham grubunda olan 10 hastadan ise biri VUR tanısı ile takipli idi. Kontrol grubuna dahil edilen idrar şikayetleri açısından sağlıklı 14 çocuğun üçü inmemiş testis nedeniyle opere edilmiş, iki çocuğa penil plikasyon uygulanmış, birine inguinal herni onarımı yapılmış, altı çocuğa da sünnet yapılmıştı.

4.2. Tedaviden Sonra Test Grubundaki Hastalarda Olan Değişimler

Test grubundaki hastaların 2 günlük mesane günlüğünde kaydedilen sıkışma sayısı ve inkontinans epizotlarının sayısı tedavi sonrasında anlamlı derecede azalmıştı. Gece idrar kaçırma sayısında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bunun yanında genel IBSS ve HK skorlarına bakıldığında anlamlı bir iyileşme olduğu görülmektedir (Tablo 7 ve Şekil 12). IBSS'nin alt bileşenlerine bakıldığında, tedavi sonrasında gündüz semptomlarını sorgulayan soruların puanlarında anlamlı azalma varken, gece semptomlarıyla ilgili puanlardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).



Şekil 12. Tedavi sonrasında test grubundaki hastaların İBSS skorlarında olan değişimler

Tablo 7. Tedaviden sonra test grubundaki hastaların idrar şikayetlerinde ve İBSS skorlarında olan değişimler

Test Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri*
Sıkışma Sayısı			
(Medyan, Min-Max)	3,5 (0-18)	1 (0-7)	<0,001
(Ort. ± SS)	4,85 ± 4,91	1,90 ± 2,27	
İnkontinans Epizotları			
(Medyan, Min-Max)	1,5 (0-11)	0 (0-4)	<0,006
(Ort. ± SS)	2,25 ± 2,80	0,70 ± 1,03	
Haftada İdrar Kaçırdıkları Gecelerin Sayısı			
(Medyan, Min-Max)	1,5 (0-7)	0,5 (0-7)	0,073
(Ort. ± SS)	3,00 ± 3,24	2,15 ± 3,01	
İBSS			
(Medyan, Min-Max)	17 (5-26)	7,5 (0-20)	<0,001
(Ort. ± SS)	15,65 ± 6,73	7,25 ± 6,55	
Hayat Kalitesi			
(Medyan, Min-Max)	1,5 (0-3)	1 (0-3)	0,019
(Ort. ± SS)	1,65 ± 0,99	1,15 ± 1,09	
İBSS-Gece			
(Medyan, Min-Max)	4,5 (0-9)	1 (0-9)	0,140
(Ort. ± SS)	4,05 ± 4,03	3,45 ± 3,94	
İBSS-Gündüz			
(Medyan, Min-Max)	11,5 (5-21)	2 (0-13)	<0,001
(Ort. ± SS)	11,50 ± 4,20	3,70 ± 4,01	

* Wilcoxon signed-rank test

Toplam 7 hastanın hem çalışma öncesi hem çalışma sonrası ürodinamikleri mevcuttur. Bu hastaların ürodinamik değerlendirmeleri yapıldığında ürodinamik parametrelerdeki (Vmaks, Pdetr maks, Pvez maks, Qmaks, PVR) değişimlerin anlamlı olmadığı anlaşılmıştır (Tablo 8).

Test grubunda tedaviden sonra idrar biyobelirteçleri (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) düzeylerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Tedaviden sonra test grubundaki hastaların ürodinamik parametreleri ve idrar biyobelirteç düzeylerinde olan değişimler

Test Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri*
Vmaks			
(Medyan, Min-Max)	215 (103-371)	245 (210-387)	0,128
(Ort. ± SS)	217,14 ± 79,89	271,57 ± 66,63	
Pdetr maks (cm H2O)			
(Medyan, Min-Max)	34,5 (18-84)	25 (11-119)	0,500
(Ort. ± SS)	43,28 ± 22,87	43,71 ± 38,02	
Pvez maks (cm H2O)			
(Medyan, Min-Max)	70 (14-161)	48 (20-148)	0,612
(Ort. ± SS)	68,93 ± 37,43	68,86 ± 54,72	
Qmaks (ml/san)			
(Medyan, Min-Max)	22 (11-34)	17,5 (6-31)	0,265
(Ort. ± SS)	22,00 ± 6,89	18,94 ± 7,23	
PVR (ml)			
(Medyan, Min-Max)	0,5 (0-65)	7 (0-58)	0,533
(Ort. ± SS)	14,33 ± 21,41	17,78 ± 20,88	
NGF (pg/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	14,14 (9,04-82,23)	18,07 (7,04-185,60)	0,250
(Ort. ± SS)	20,82 ± 16,53	32,92 ± 41,07	
TGF-beta 1 (ng/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	0,35 (0,14-0,95)	0,33 (0,06-2,56)	0,850
(Ort. ± SS)	0,42 ± 0,28	0,47 ± 0,54	
TIMP-2 (ng/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	1 (0,24-54,76)	0,95 (0,25-75,14)	0,460
(Ort. ± SS)	3,86 ± 12,02	5,08 ± 16,56	

* Wilcoxon signed-rank test

4.3. Tedaviden Sonra Sham Grubundaki Hastalarda Olan Değişimler

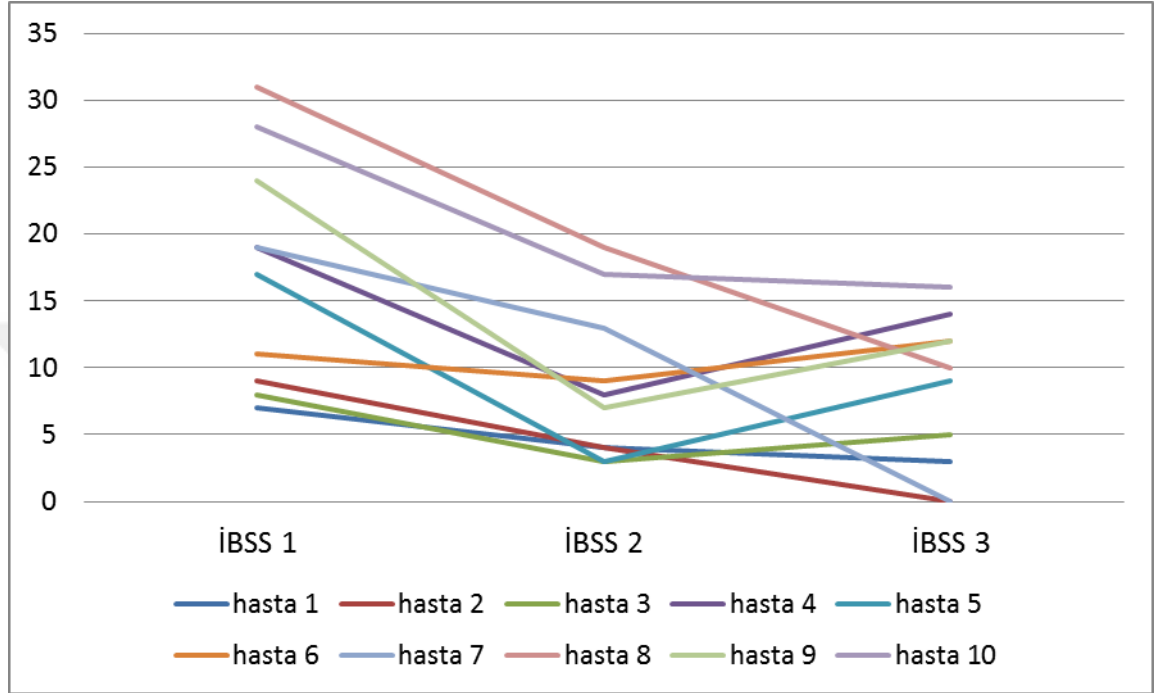
Sham grubunda hastaların tedavi sonrasında sıkışma sıklığı, inkontinans epizotları ve haftalık idrar kaçırdıkları gecelerin sayısındaki değişimler anlamlı değildi (Tablo 9).

Tablo 9. Tedaviden sonra sham grubundaki hastaların idrar şikayetlerinde ve İBSS skorlarında olan değişimler

Sham grubu	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri*
Sıkışma Sayısı			
(Medyan, Min-Max)	3 (0-18)	1,5 (0-17)	0,395
(Ort. ± SS)	5,90 ± 6,85	5,20 ± 6,66	
İnkontinans Epizotları			
(Medyan, Min-Max)	1 (0-7)	0 (0-5)	0,063
(Ort. ± SS)	1,50 ± 2,17	0,90 ± 1,59	
Haftada İdrar Kaçırdıkları Gecelerin Sayısı			
(Medyan, Min-Max)	1 (0-7)	1 (0-1)	0,102
(Ort. ± SS)	1,80 ± 2,39	0,60 ± 0,52	
İBSS			
(Medyan, Min-Max)	18 (7-31)	9,5 (0-16)	0,007
(Ort. ± SS)	17,30 ± 8,52	8,10 ± 5,76	
Hayat Kalitesi			
(Medyan, Min-Max)	2,5 (1-3)	1 (0-3)	0,040
(Ort. ± SS)	2,30 ± 0,82	1,20 ± 1,03	
İBSS-Gece			
(Medyan, Min-Max)	5 (0-9)	5 (0-5)	0,414
(Ort. ± SS)	3,80 ± 3,49	3,00 ± 2,58	
İBSS-Gündüz			
(Medyan, Min-Max)	13 (7-24)	5 (0-11)	0,005
(Ort. ± SS)	13,50 ± 5,32	5,10 ± 3,57	

* Wilcoxon signed-rank test

Sham grubunda tedavi sonrasında İBSS, hayat kalitesi skorlarındaki ve gündüz semptomlarına yönelik İBSS skorlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı. Gece semptomlarına yönelik İBSS skorlarındaki değişimler ise anlamlı bulunmadı (Tablo 9) (Şekil 13).



Şekil 13. Tedavi sonrasında sham grubundaki hastaların İBSS skorlarında olan değişimler

Sham grubunda tedaviden önce ve sonra ürodinami çalışması olan toplam 2 hasta vardır. Sham grubundaki hastalarda tedaviden sonra ürodinamik parametrelerin (Vmaks, Pdetr maks, Pvez maks, Qmaks, PVR) değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

Sham grubunda tedaviden sonra idrar biyobelirteçleri (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) düzeylerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Tedaviden sonra sham grubundaki hastaların ürodinamik parametreleri ve idrar biyobelirteç düzeylerinde olan değişimler

Sham Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri*
Vmaks			
(Medyan, Min-Max)	290 (150-403)	257 (207-307)	0,179
(Ort. ± SS)	283,25 ± 111,04	257,00 ± 70,71	
Pdetr maks (cm H2O)			
(Medyan, Min-Max)	20 (9-148)	97,5 (14-181)	0,655
(Ort. ± SS)	49,25 ± 66,22	97,50 ± 118,09	
Pvez maks (cm H2O)			
(Medyan, Min-Max)	39,5 (12-162)	126,5 (48-205)	0,655
(Ort. ± SS)	63,25 ± 68,28	126,50 ± 111,01	
Qmaks (ml/san)			
(Medyan, Min-Max)	18,5(11-30)	20(12-33)	0,440
(Ort. ± SS)	20,00 ± 6,32	22,00 ± 7,76	
PVR (ml)			
(Medyan, Min-Max)	0(0-40)	20(0-66)	0,176
(Ort. ± SS)	10,00 ± 16,50	24,55 ± 23,36	
NGF (pg/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	65,86 (6,59-418,3)	95,55 (6,36-320,98)	0,580
(Ort. ± SS)	129,25 ± 146,99	110,61 ± 104,45	
TGF-beta 1 (ng/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	1,15 (0,16-17,16)	1,44 (0,14-3,52)	0,580
(Ort. ± SS)	3,96 ± 6,08	1,57 ± 1,24	
TIMP-2 (ng/mg kre)			
(Medyan, Min-Max)	2,49 (0,46-6,26)	2,24 (0,80-7,52)	0,650
(Ort. ± SS)	2,40 ± 1,66	2,70 ± 2,00	

* Wilcoxon signed-rank test

4.4. Test ve Sham Gruplarının Tedaviden Fayda Görme Oranlarının Karşılaştırılması

Test ve sham gruplarının İBSS skorları, sıkışma sıklığı, inkontinans epizotları değişimi bazında tedaviden fayda görme oranlarının karşılaştırılması aşağıdaki kriterlere göre yapıldı:

- %80'dan fazla düzelme: kür (tam yanıt)
- %50-80 düzelme: fayda görme (kısmi yanıt)
- <%50 düzelme: fayda görmeme

Aynı zamanda bu sınıflandırmanı yaparken <%50 düzelme ‘fayda yok’, >%50 düzelme ise ‘fayda var’ olarak kabul edildi.

Gece ve gündüz kontinansı sağlama (kuruluk elde etme) açısından yapılan sınıflandırmada aşağıdaki kriterler baz alındı:

- İdrar kaçırma epizotları tedavi ile tamamen düzelmiş (hiç kaçırma yok): tam kuru
- İdrar kaçırma epizotlarında bariz azalma var: azalmış
- İdrar kaçırma epizotları hiç azalmamış, ya da çok az düzelme var: değişmemiş

iBSS skor değişimi bazında test ve sham grubunda genel tedaviden fayda görme oranı sırasıyla %70 ve %50, gündüz semptomlarında fayda oranı %70 ve %60, gündüz semptomlarında kür olma oranı %50 ve %20 olmasına rağmen genel tedaviye yanıt oranı, gündüz tedaviye yanıt oranları açısından bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca gruplar arasında gece semptomları açısından fayda görme oranları da istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 11).

Tablo 11. İBSS skor değişimi bazında test ve sham grubunda olan hastaların tedaviden fayda görme oranları

	Test Grubu	Sham Grubu	P değeri*
Genel Tedaviye Yanıt			
Fayda Görmeyen	6 (%30)	5 (%50)	0,696
Fayda Gören	8 (%40)	3 (%30)	
Kür Olan	6 (%30)	2 (%20)	
Toplam	20	10	
Gündüz Semptomlarında Yanıt			
Fayda Görmeyen	6 (%30)	4 (%40)	0,270
Fayda Gören	4 (%20)	4 (%40)	
Kür Olan	10 (%50)	2 (%20)	
Toplam	20	10	
Gece Semptomlarında Yanıt			
Fayda Görmeyen	9 (%82)	6 (%85)	1,000
Fayda Gören	1 (%9)		
Kür Olan	1 (%9)	1 (%15)	
Toplam	11	7	

*Fisher’in Kesin Testi

İnkontinans epizotlarındaki değişimlere göre test grubundaki hastaların %55'inde, sham grubundakilerin ise %40'ında gündüz tam kuruluk elde edilmişti. Fakat gündüz kuru kalma oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İnkontinans epizotlarındaki değişimlere göre gruplar arasında tedaviden sonra gece kuru kalma oranları da farklı değildi (Tablo 12).

Tablo 12. İnkontinans epizotlarındaki değişimlere göre test ve sham gruplarında tedaviden sonra kuruluk elde etme oranları

	Test Grubu	Sham Grubu	P değeri*
Gündüz Kuru Kalma			
Değişmemiş	3 (%15)	1 (%10)	0,728
Azalmış	6 (%30)	5 (%50)	
Tam Kuru	11 (%55)	4 (%40)	
Toplam	20	10	
Gece Kuru Kalma			
Değişmemiş	7 (%64)	3 (%43)	0,802
Azalmış	3 (%27)	3 (%43)	
Tam Kuru	1 (%9)	1 (%14)	
Toplam	11	7	

*Fisher'in Kesin Testi

Tedaviden sonra sıkışma sıklığı değişimi açısından fayda görme oranları test ve sham grubunda sırasıyla %72,2 ve %44,4, kür olma oranları ise sırasıyla %44,4 ve %33,3 olarak bulundu. Fakat istatistiksel olarak sıkışma sıklığı değişimine göre hastaların tedaviden fayda görme ve kür olma oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 13. Tedaviden sonra sıkışma sıklığı değişimine göre test ve sham grubunda olan hastaların tedaviden fayda görme oranları

	Test Grubu	Sham Grubu	P değeri*
Fayda Yok	5 (%27,8)	5 (%55,6)	0,162
Fayda Var	13 (%72,2)	4 (%44,4)	
Toplam	18	9	
Kür Olmayan			
Kür Olmayan	10 (%55,6)	6 (%66,7)	0,449
Kür Olan	8 (%44,4)	3 (%33,3)	
Toplam	18	9	

*Fisher'in Kesin Testi

Tedaviden sonra inkontinans epizotlarındaki değişime göre hastaların tedaviden fayda görme oranları test grubunda %76,9, sham grubunda ise %50 olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14. Tedaviden sonra inkontinans epizotlarındaki değişime göre test ve sham grubunda olan hastaların tedaviden fayda görme oranları

	Test Grubu	Sham Grubu	P değeri*
Fayda Yok	3 (%23,1)	3 (%50)	0,257
Fayda Var	10 (%76,9)	3 (%50)	
Toplam	13	6	

*Fisher'in Kesin Testi

Tedaviden sonra sıkışma sıklığında (sırasıyla %73,2 ve %33,3) ve inkontinans epizotlarındaki (sırasıyla %75,0 ve %47,5) azalma oranları test grubundaki hastalarda sham grubundan yüksek olsa da, istatistiksel olarak bu değişim doğrulanamadı (Tablo 15).

Tablo 15. Tedaviden sonra test ve sham grubundaki hastaların sıkışma sıklığı ve inkontinans epizotlarındaki azalma oranları

	Test Grubu	Sham Grubu	P değeri*
Sıkışma Sıklığındaki Azalma Oranları (% ile)			
(Medyan, Min-Max)	73,2 (0-100)	33,3 (0-100)	0,244
(Ort. ± SS)	64,3 ± 37,3	43,3 ± 45,9	
İnkontinans Epizotlarındaki Azalma Oranları (% ile)			
(Medyan, Min-Max)	75,0 (0-100)	47,5 (0-100)	0,653
(Ort. ± SS)	62,2 ± 39,0	49,2 ± 46,3	

* Mann-Whitney U testi

4.5. Test ve Sham Grubundaki Hastalarda Tedavi Sürecinde Klinik Yanıtın Başlama Haftaları

Klinik yanıt test grubundaki hastalarda özellikle ilk 6 haftada başladı. Sham grubundaki hastalar da benzer şekilde ilk 5 haftada yanıt görmeye başladılar (Tablo 16). Test grubunda tedaviye yanıtın başlama haftasının medyanı 3 (1-10), sham

grubunda ise 3 (2-9) olarak bulundu ($p=0,656$). Gruplar arasında tedaviye yanıtın başlama haftası açısından istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 17).

Tablo 16. Test ve sham grubundaki hastalarda tedavi sürecinde klinik yanıtın başlama haftaları

Seans Sayısı (hafta)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Yanıt Başlayan Hasta Sayısı	Test Grubu	1	4	5	3	3	2				1		
	Sham Grubu		4	2	1	2				1			

Tablo 17. Test ve sham grubunda tedaviye yanıt başlama haftalarının karşılaştırılması

	Test Grubu	Sham Grubu	P değeri*
Yanıt Başlama Haftası			
(Medyan, Min-Max)	3 (1-10)	3 (2-9)	0,656
(Ort. \pm SS)	3,84 \pm 2,06	3,70 \pm 2,21	

* Mann-Whitney U testi

4.6. Test ve Sham Grubunda Tedavi Sonrasında Gözlenen Üroflovetrik Patern Değişimleri

Test grubunda olan hastaların 2'sinin tedaviden önce, 2'sinin ise tedaviden sonra üroflovetri ölçümleri olmadığı için bu grupta karşılaştırma 16 hasta ile yapıldı. Test grubunda tedaviden önce patolojik üroflovetri paternleri olan 10 hastanın 3'ünde (%30) tedavi sonrasında normal patern gözlemlendi. 7'sinde (%70) ise tedavi sonrasındaki kontrol ölçümünde de patolojik patern izlendi (Tablo 18). Sham grubunda tedaviden önceki üroflovetri paterni patolojik olarak değerlendirilen 6 hastanın 2'sinde (%33,3) tedavi sonrasında normal patern gözlemlendi. 4'ünde (%66,6) ise tedavi sonrasında da patolojik işeme paterni izlendi (Tablo 19). Test ve sham gruplarının tedavi öncesindeki patolojik üroflovetri paternlerinin tedavi sonucunda iyileşme oranları farklı değildi (sırasıyla %30; %33,3).

Tablo 18. Test grubunda tedavi sonrasında gözlenen üroflowmetrik patern değişimleri

		Tedavi Öncesi		
		Normal	Patolojik	Toplam
Tedavi Sonrası	Normal	5 (%83,4)	3 (%30)	8
	Patolojik	1 (%16,6)	7 (%70)	8
	Toplam	6	10	

Tablo 19. Sham grubunda tedavi sonrasında gözlenen üroflowmetrik patern değişimleri

		Tedavi Öncesi		
		Normal	Patolojik	Toplam
Tedavi Sonrası	Normal	1 (%25)	2 (%33,3)	3
	Patolojik	3 (%75)	4 (%66,6)	7
	Toplam	4	6	

5. TARTIŞMA

5.1. Genel

Haftada en az bir kez olacak şekilde gündüz, kombine gece ve gündüz inkontinansının çocuklarda genel prevalans oranları %1-10 arasında değişmektedir, ancak 6-7 yaşındaki çocuklar için prevalans %2-4 arasındadır ve sonraki yıllarda hızlı bir şekilde azalmaktadır (48). Günümüzde FİB'nin çocuklarda İYE, VUR ve fekal eliminasyon problemleri ile olan yakın ilişkileri bilinen gerçeklerdir. Yapılan çalışmalar FİB olan İYE geçiren hastalarda reflü varlığının renal kortikal hasar oranını artırdığı gösterilmiştir (55). Bu nedenle, altta yatan işeme bozukluğunun agresif tedavisi, profilaktik antibiyotiklerin eklenmesi ve bağırsak alışkanlıklarına dikkat edilmesi, bu grup hastalarda İYE riskini azaltma çabası içinde uygulanmalıdır. Aynı zamanda FİB santral yerleşimli, mesane, bağırsak, seksüel fonksiyon, ruh hali ve davranışları etkileyecek disfonksiyonun bir semptomu olabilir. Yapılan çalışmalarda AÜSD ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (52). Sonuç olarak FİB olan çocukların tedavisi hem ileri dönemde oluşabilecek üriner sistem hasarını önlemek, hem de oluşabilecek psikososyal problemlerin profilaksisi ve tedavisi açısından önem arz etmektedir. Söz konusu çocuk yaş grubu olduğundan bu konuda invaziv olmayan tedavi yöntemleri daha öncelikli olarak tercih edilmektedir. Bu alanda yeni yöntemlerin arayışı sürmekle beraber tanımlanmış olan çeşitli standart tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu bağlamda PPTSS tedavisi özellikle medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda önerilen tedavi yöntemidir (25, 81, 82). Bu çalışmada yine posterior tibial siniri, fakat non-invaziv yöntemlerle uyararak etkinliğini ortaya koyan, daha tolere edilebilir, PPTSS'nin alternatifi olabilecek yöntem olan TPTSS tedavisinin etkinliği gözden geçirildi. Aynı zamanda objektif tanı ve takip aracı olabilecek idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) bu süreçteki rolü aydınlatılmaya çalışıldı.

5.2. Cinsiyet ve Yaş Özellikleri

Çalışmaya alınmış olan hastalar test ve sham gruplarına eşit oranda dağılmıştı (erkek/kız oranı sırasıyla 10/10 ve 5/5). Fakat idrar şikayetleri açısından sağlıklı olan çocuklardan oluşan kontrol grubuna gönüllüler kliniğimize başvuran AÜSS olmayan bireylerden seçildiği ve ağırlıklı olarak sünnet, penil kürvatür ve inmemiş testis hastaları bu kriterleri karşıladığı için kontrol grubunda erkek/kız oranı (13/1) hastalıklı gruptan farklı idi (0,020). Literatürde daha önceki çalışmalarda biyobelirteçlerin cinsiyete bağlı varyasyon gösterme durumu ile ilgili bir kanıt yoktur. Bundan dolayı hasta ve sağlıklı popülasyonda olan cinsiyet farkının çalışma sonucunu ne derecede etkilediğine dair bir fikir sahibi olunamadı.

Test grubundaki çocukların medyan yaşı 101,5 ay, sham grubunda 101 ay, kontrol grubunda ise 96,5 ay olarak bulundu. Gruplardaki çocukların yaşları farklı değildi.

5.3. İdrar Yolu Enfeksiyonu Öyküsü, Kabızlık Durumu ve Mesane Duvar Kalınlıkları

İşeme disfonksiyonları İYE'a yatkınlık oluşturma konusunda VUR'dan daha önemli bir yere sahiptir. Bu hastalarda mesanenin tam boşaltılamaması, eşlik eden kabızlık ve disfonksiyonel boşaltım sendromu gibi durumlar nedeniyle İYE'a meyil artmaktadır. Bu konuyla ilgili literatür incelendiğinde İD ile başvuran hastaların %33-62'sinde kabızlık durumunun ve kızlarda daha yüksek olmak üzere %11-62'sinde İYE'nun eşlik ettiği görülmektedir (54, 83-85). Test grubunda İYE öyküsü olan hasta sayısı 7 (%35), sham grubunda ise 4 (%40) idi. Kabızlık durumu ise test ve sham grubunda sırasıyla %30 ve %20 oranında idi. İYE öyküsü ve kabızlık durumu açısından hastaların gruplara dağılımı farklı değildi. Bakıldığı zaman hastalarımızın en az 1/3'ünde İYE hikayesi, 1/4'ünde de kabızlık durumu olduğu görülmekte ve bizim hasta grubumuzda da İYE'nun ve kabızlığın İD'un önemli bir komponenti olduğu anlaşılmaktadır.

İşeme disfonksiyonlu çocuklarda detrüör ve sfinkter arasındaki koordinasyondaki bozukluk nedeniyle detrüör aşırı çalıştığı için hipertrofiye uğramakta ve dolu durumlarda bile normalden kalın olmaktadır. Gerçekten de işeme disfonksiyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda USG'de ölçülen mesane duvarı kalınlığı (MDK) dolu ve boş mesane için sırasıyla >3 mm ve >5 mm olarak bulunmuştur ve bu hastalarda MDK'nın sağlam çocuk popülasyonundan daha kalın olduğu gösterilmiştir (86). FİB olan çocuklarda bu kriterler baz alınarak yapılacak MDK ölçümleri bu hastaların tanı ve takibinde araç olarak kullanılabilceğı, bu yöntem ile çocuklarda ürodinami kullanımının azaltılabileceğı vurgulanmıştır (86). Bizim çalışmamızda da işeme bozukluğu olan hastalarda dolu MDK'larının literatürdeki bulgularla uyumlu olduğu gözükmektedir. Test grubunda tedaviden önce dolu mesane ile USG'de ölçülen MDK'nın medyan değeri 4,35 mm, sham grubunda ise 3,8 mm olarak bulunmuştur.

5.4. İBSS Bazında Değişimler

Semptom skorlama yöntemleri tanı, tedaviye yanıt ve takipte daha somut değerlendirmeyi sağlaması, sorgulamaya bir sistematiklik kazandırması açısından önemli araçlardır. Literatürde bu konuyla ilgili çeşitli skorlama yöntemleri mevcuttur. Farhat ve arkadaşlarının Kanadada tasarlamış oldukları 0 ile 30 arası puanlama sistemine sahip olan, 10 sorudan ibaret disfonksiyonel işeme semptom skoru (DVSS) sisteminin kızlarda total skor 6'nın, erkek çocuklarda ise 9'un üzerinde ise FİB olan hastalara tanı koymada %80-90'larda sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar çocukların işeme alışkanlıklarının sayısal olarak derecelendirilmesine yönelik doğru ve objektif bilgi sağlayan bu sistemin FİB olan hastaların tanı ve tedaviye yanıtını değerlendirmede güvenilir bir araç olabileceğini belirtmişlerdir (87). Biz klinik pratiğimizde bu yöntemlerden ülkemizde oluşturulmuş ve Türk toplumuna uyarlanmış olması sebebiyle Akbal ve arkadaşlarının ürettiğı İBSS (DVSS) skorlama sistemini kullanıyoruz. İBSS işeme semptomlarına dair 13 soruyu ve 1 adet hayat kalitesinin değerlendirilmesini amaçlayan soruyu içermektedir. Total skor 0 ile 35 arasında değişmekle birlikte yazarlar total skoru 8,5 ve üzeri olan çocuklarda %90 sensitivite ve spesifite ile işeme anormalliklerinin olduğu

kanıtlanmıştır (19). Tedavi öncesinde İBSS medyan değerleri test grubunda 17, sham grubunda 18, kontrol grubunda ise bu değer 1 idi ($p<0,001$). Tedavi öncesi hayat kalitesi skorları medyan değerleri test grubunda 1,5, sham grubunda 2,5, kontrol grubunda ise 0 olarak bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunda İBSS ve hayat kalitesi skorlarının hastalarinkinden düşük olması beklenen bir durumdu. İBSS semptom skorlaması gibi objektif bir araçla elde edilen bu sonuçlar hedefe yönelik uygun gruplar oluşturulabilindiği şeklinde yorumlanabilir.

FİB olan hastaların gece ve gündüz şikayetlerinin altında yatan etyopatogenetik faktörlerin farklı olması gerekçesiyle hastaların gece ve gündüz semptomlarının TPTSS tedavisine yanıt oranlarını değerlendirmek için genel İBSS skorları dışında, onun gece ve gündüz semptomlarını sorgulayan alt bileşenlerine de bakıldı. Tedaviden önce test ve sham grupları arasında genel, gece ve gündüz İBSS skorları, haftalık idrar kaçırdıkları gecelerin sayısı ve hayat kalitesi skorları arasında anlamlı fark yoktu.

Test grubunda İBSS skorlarının medyanı tedavi sonrasında 17'den 7,5'e, gündüz semptomlarına yönelik İBSS skorları 11,5'ten 2'ye, hayat kalitesi skorları ise 1,5'ten 1'e azalma gösterdi (sırasıyla $p<0,001$; $<0,001$; 0,019). Test grubunda tedavi sonrasında İBSS, hayat kalitesi skorlarındaki ve gündüz semptomlarına yönelik İBSS skorlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı. Gece semptomlarına yönelik İBSS skorlarındaki değişimler ise anlamlı bulunmadı. Sham grubunda medyan değerler İBSS skorları için tedaviden sonra 18'den 9,5'e, gündüz İBSS skorları için 13'ten 5'e, hayat kalitesi skorları için 2,5'ten 1'e azalma gösterdi (sırasıyla $p=0,007$; 0,005; 0,040). Sham grubunda tedavi sonrasında İBSS, hayat kalitesi skorlarındaki ve gündüz semptomlarına yönelik İBSS skorlarındaki değişimler de istatistiksel olarak anlamlıydı. Gece semptomlarına yönelik İBSS skorlarındaki değişimler ise anlamlı bulunmadı. İBSS ve hayat kalitesi skorları değişimleri test ve sham gruplarında benzer istatistiksel sonuçlara neden oldu. Fakat p değerleri karşılaştırıldığı zaman test grubundaki genel İBSS skoru, gündüz İBSS skoru ve hayat kalitesi skorlarındaki değişimlerin sham grubuna nazaran daha kuvvetli, olumlu sonuçlar verdiği anlaşılmaktadır. Aynı zamanda sham grubundaki hastalarda tedavi sonrasında İBSS ve hayat kalitesi skorlarında olan anlamlı değişimler bize FİB

olan hastaların tedavi sürecinde psikolojik faktörlerin de katkısı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmalarla ilgili literatür incelendiğinde, bizim çalışmamız PTSS yapılan çocuk hastalarda sonuçların değerlendirilmesinde validasyonu olan İBSS'nin kullanıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

5.5. Sıkışma ve İdrar Kaçırma Sıklığındaki Değişimler

Hastaların işemelerini ve belirtilerini birkaç gün kaydetmesi ile çok önemli bilgiler elde edilebilir. Bu bakımdan mesane günlüğü işeme zaman çizelgesi ve sıklık hacim çizelgesi ile kıyasla hastanın durumu ile ilgili daha kapsamlı, detaylı bilgi sağlamaktadır. Şöyle ki, mesane günlüğü yalnızca sıklık ve hacim değil, aynı zamanda alınan sıvılar, sıkışma ve inkontinans ataklarını da kaydeder (17). İdeal olarak, bu çizelgeler 3 günü kapsamalıdır, ancak genelde aileler haftasonu boyunca uyguladığından kayıt 2 güne sınırlanır (12). AÜSS olan çocuklarda değerlendirme açısından 2 gün ve 3 gün kaydedilen mesane günlüklerini kıyaslayan bir çalışmada 2 günlük kayıtlarla mesane kapasitesi ve sıvı alımı ile ilgili yeterli bilgi sağlanabileceği, fakat sık idrara çıkma ile ilgili %16 oranında yalancı negatif sonuçlar söz konusu olabileceği belirtilmiştir (88). Bu çalışmada 2 günlük mesane günlüğü ile hastaların tedviden önceki ve sonraki idrar şikayetleri, sıvı alımı ve işeme alışkanlıkları ile ilgili bilgiler elde edilmeye çalışıldı. Tedaviden önce test ve sham grubundaki hastalar sıkışma sıklığı ve inkontinans epizotları bakımından benzer özelliklere sahipti.

FİB olan hastaların sadece gündüz semptomları olabilir veya gece ile gündüz semptomları birlikte seyredebilir. Çalışmada bu dağılımı görebilmek adına test ve sham grubunda hastalar gece semptomları olma durumuna göre ayrıldılar. Gündüz semptomlarına enürezis noktürna (EN) bulguları eşlik edenlerin sayısı test grubunda 11 (%55), sham grubunda ise 7 (%70) idi. Hastaların EN eşlik etme durumuna göre gruplara dağılımı test ve sham grubunda farklı değildi.

Bizim çalışmamızda test grubundaki hastaların 2 günlük mesane günlüğünde kaydedilen medyan sıkışma sayısı tedavi sonrasında 3,5'ten 1'e, idrar kaçırma

epizotlarının sayısı ise 1,5'ten 0'a azalma göstermişti (sırasıyla $p < 0,001$; $< 0,006$). Test grubunda tedavi sonrasında sıkışma sıklığında ve inkontinans epizotlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı. Haftalık idrar kaçırdıkları gecelerin sayısındaki değişimler ise anlamlı bulunmadı. Sham grubunda hastaların tedavi sonrasında sıkışma sıklığı, inkontinans epizotları ve haftalık idrar kaçırdıkları gecelerin sayısındaki değişimler anlamlı değildi. Bu sonuçlara göre TPTSS tedavisinin özellikle gündüz AAM semptomları (sıkışma semptomu, idrar kaçırmaya) açısından fayda sağladığı anlaşılmaktadır. İBSS skorları kullanılarak yapılan değerlendirmede hem test hem de sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüşse de daha objektif olan sıkışma ve inkontinans epizotlarındaki sayısal azalmaya bakıldığında azalma miktarının sadece test grubunda anlamlı olması tedavi etkinliği açısından test grubunu sham grubundan ayırmaktadır. Teorik olarak da bakıldığında zaman noktural enürezisin etyopatogenezinde 3 farklı neden vardır: noktural poliüri, uyanma bozukluğu ve noktural DAA (89, 90). TPTSS tedavisinin de somatik, sakral ve lomber afferentlerin depolarizasyonu ile mesane aktivitesini inhibe ederek, özellikle DAA'ne etkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla tedavinin ağırlıklı olarak gündüz semptomlarına etkili olabileceği beklenen bir durumdur ve çalışmamızdan çıkan sonuçlar da bu teoriyi bir daha desteklemektedir. Gece kaçırmaları farklı mekanizmalarla ilişkili olduğundan ve gece semptomları olan hasta sayısının da kısıtlı olmasından dolayı çalışmamızda bu tedavi yönteminin gece kaçırmalarındaki etkinliği ile ilgili tutarlı sonuçlar elde edilemedi. Fakat daha geniş popülasyonda, gece semptomları olan daha fazla sayıda hasta ile, bu hastaları altta yatan etyopatogenez doğrultusunda inceleyerek yapılacak çalışmalar ile bu konuda daha detaylı fikirler edinilebilir.

5.6. Ürodinamik Parametrelerdeki Değişimler

Ürodinami; üriner sistemde basınç, akım ve kuvvet ile ilişkili fiziksel ve matematik modellere dayanan ve tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilip kullanılmasını sağlayan çok özel bir alandır ve dört temel inceleme vardır. Bunlar:

1. Sistometri,
2. Flovmetri,
3. Üretral basınç profili,
4. Kombine çalışmalar (sistometri-EMG, flovmetri-EMG)'dir.

Sistometri sonucunda mesane içi basınç (Pves), abdominal basınç (Pabd) ve detrusör basıncı ($P_{det}=P_{ves}-P_{abd}$) elektronik olarak hesap edilir. Mesane duyumu, istemsiz detrusör kasılmaları varlığı, kompliyans (depolama basınçları) ve ölçülen mesane kapasitesi önemli sistometri parametreleridir. Sistometri sırasında sadece kısa bir süre içindeki mesane fonksiyonları değerlendirileceği için istemsiz kontraksiyon saptanamaması olasılığı yüksektir. Ambulatuvar ürodinami ile bu durumun çok daha sensitif olarak ortaya konulabileceği bildirilmiştir (91).

Çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada medikal ve davranışsal tedaviye yanıtız AAM'li 20 çocuk test (n=11) ve sham (n=9) gruplarına ayrılmış, TPTSS tedavisi uygulanmıştır. İşlem başında ve sonunda her bir hastaya ürodinami uygulanmış ve 7 günlük inkontinans epizotlarına bakılmıştır. Analizler sonucunda iki grup arasında TPTSS'nin etkinliğini destekleyen ürodinamik gelişmelerin gözlemlendiği, fakat klinik sonuçların her iki grupta aynı kaldığı sonucuna varılmıştır (6). Bizim çalışmamızda tedaviden önce test ve sham grupları ürodinamik parametreler (Vmaks, Pdetr maks, Pvez maks) açısından farklı değildi. Test grubunda tedaviden sonra hastaların Vmaks medyan değerlerinde 215 ml'den 245 ml'e artış, Pdetr maks medyan değerlerinde 34,5 cm H₂O'dan 25 cm H₂O'ya, Pvez maks medyan değerlerinde ise 70 cm H₂O'dan 48 cm H₂O'ya azalma kaydedildi. Hem test hem de sham grubunda tedaviden sonra ürodinamik parametrelerin (Vmaks, Pdetr maks, Pvez maks) değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Test grubunda tedavi sonrasında ürodinamik olarak kaydedilen olumlu gelişmeler istatistiksel olarak doğrulanamadı. İnvaziv bir işlem olması gerekçesiyle ailelerin ürodinami testini reddetmesi nedeniyle test grubundaki 7 hastaya, sham grubundan ise toplam 2 hastaya hem tedavi öncesinde hem de sonrasında ürodinami uygulayabilmiş olmamız bu duruma sebep olarak gösterilebilir. Karşılaştırılan tetkik

sayılarının kısıtlılığı bizde örneklem büyüklüğünün artırılması durumunda referans çalışmada olduğu gibi test grubundaki parametrelerle ilgili olumlu gelişmeleri istatistiksel rakamlarla da doğrulayabileceğimiz umudunu doğurmaktadır.

5.7. Üroflovetrik Parametrelerdeki Değişimler

Monoseptomatik enürezisli hastalar hariç (işeme paternlerinin normal olduğu düşünülür), inkontinan çocukların işemesi üroflovetri ile test edilir. Test sonucunun tutarlılığı için test bir kaç kez tekrarlanmalıdır. Fonksiyonel kapasitenin %50'sinden daha az miktarda idrar yapıldıysa, üroflovetri testinin sonucu tutarlı sayılmaz (38). ICCS önerilerine göre beş farklı tipte işeme eğrisi görülebilmektedir. Bunlar; çan, kule, plato, staccato ve kesintili olarak adlandırılmakta olup, yalnızca çan şeklindeki işeme eğrisi normal kabul edilmektedir (37). Doğan ve arkadaşlarının asemptomatik ilkokul çocuklarında işeme özelliklerinin değerlendirilmesi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada asemptomatik çocuklarda normal işeme şekli kabul edilen çan şeklinin görülme oranının %84,5 olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar üroflovetrik işeme paternlerinin mesane doluluğu ve çevresel faktörlerden etkilenebileceğini, işeme paternlerini yorumlarken asemptomatik çocukların %15'inde patolojik paternlerin rastlanabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlardır (18). Bu normal ve patolojik işeme paternleri tek başına çok anlamlı olmamakla birlikte günlük pratikte FİB olan çocukların tanı, tedavi ve takip sürecinde klinisyene değerli bilgiler sağlayabilmektedir (43). Bu çalışmada test grubundaki hastalarda tedaviden önce uygulanan üroflovetri paternlerinin 10'u (%55,6), sham grubunda ise 6'sı (%60) patolojikti. Tedavi öncesi normal ve patolojik üroflovetri paternlerinin oranı test ve sham grubunda benzerdi. Test grubunda patolojik üroflovetri paternleri olan hastaların 3/10'unda, sham grubunda ise 2/6'sında tedavi sonrasında normal patern gözlemlendi. Test ve sham gruplarının tedavi öncesindeki patolojik üroflovetri paternlerinin tedavi sonucunda iyileşme oranları farklı değildi (sırasıyla %30; %33,3). Elde edilen sonuç örneklem sayısının yetersizliğinden kaynaklanabilmekle beraber mevcut durum bize üroflovetrik eğrilerin FİB olan hastaların tedavisinde tek tanı ve takip aracı olarak kullanımının kısıtlı olabileceğini düşündürmektedir.

Üroflovetri ölçümünden elde edilen Qmaks maksimum akım hızını temsil eder. Üroflovetri eğrisindeki en yüksek hız değeridir. Erişkinlerde işeme fonksiyonunu değerlendirmede iyi bir parametre olmasına rağmen, çocuklarda aynı durum geçerli değildir (92). Qmaks değerinin işeme volümü ile arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Qmaks değeri işenen volümün kareköküne eşittir (93). İşenen hacim azaldıkça Qmaks değeri de azalmaktadır. ICSS'e göre çocuklarda işeme hacminin en az 50 ml olması gerekmektedir (94). PVR işeme sonrasında mesanede kalan idrar miktarını gösterir. İşeme sonrası hızlıca ölçülmelidir. Ultrasonografi, taşınabilir mesane tarayıcısı (bladder scanner) ve üretral katater ile ölçülmektedir. Üretral kateterizasyon invaziv olması nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir. Biz klinik pratiğimizde bladder scanner'i kullanmaktayız. Ardışık işemelerde farklı PVR değerleri görülebildiğinden, doğru değerlendirmenin yapılabilmesi için en az iki ölçüm yapılması önerilmektedir (92). Mesaneyi boşaltma gücü hakkında fikir sağlamakla birlikte işenen idrar hacmi ile toplandığında fonksiyonel mesane kapasitesini verir. Normal işeme fonksiyonuna sahip bireylerde önemsiz PVR olmakla birlikte, patolojik PVR miktarının tayini konusunda düşünce birliği bulunmamaktadır. Erişkinlerde mesane hacminin %10'unun üzerindeki değerler anlamlı kabul edilirken, çocuklarda böyle bir ilişki yoktur (95). Artmış PVR değerlerini detrusörün kasılma yetersizliği, mesane çıkım obstrüksiyonu, nörojenik nedenler ve VUR gibi durumlarda görebilmekteyiz. Jansson ve ark. yaptıkları çalışmada, sağlıklı çocuklardaki PVR değerlerinin yenidoğan döneminde ortalama 5 ml iken, 6 yaş civarında ortalama 2 ml'e gerilemekte olup, çocukların yaşları arttıkça da daha az PVR değerlerine sahip olduklarını belirtmişlerdir (96). PVR değerlerinin işeme sırasındaki mesane volümünden etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. Ek olarak anormal işeme eğrilerinin ve 20 ml'yi aşan PVR miktarlarının nadiren de olsa sağlıklı çocuklarda da görülebileceğini bildiren makaleler vardır (41). Bizim çalışmamızda hem test hem de sham grubunda üroflovetri ile elde edilen Qmaks ve PVR değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan analizlerden çıkardığımız sonuca göre, bu parametreler FİB olan hastaların ayırıcı tanısında klinisyene yardımcı veriler sunabilir. Fakat bu grup hastaların tedavi takibinde bir katkı sağlamamaktadır.

5.8. Test ve Sham Grubundaki Hastaların Tedaviden Fayda Görme Oranları

Tedavi başarısını test etmek için literatürde çeşitli subjektif ve objektif tanımlama kriterleri kullanılan çalışmalar vardır. PPTSS tedavisinin başarısını değerlendirmek için bazı çalışmalarda sıklık hacim çizelgesi, hayat kalitesi sorgulama anket formları kullanılmış, başarı kriterleri olarak da hayat kalitesinin yükselmesi ve tedaviye devam etme isteği gibi subjektif kriterler, sıkışma ve sıkışma inkontinansı epizotlarında $\geq\%50$ oranında azalma, gündüz ve gece işeme sıklıklarında $\%25$ oranında azalma gibi genel objektif başarı kriterleri kullanılmıştır (97). TPTSS tedavi başarısını değerlendirme amaçlı antikolinergik tedaviye refrakter non-nörojenik AAM'li 40 çocuğun test ve sham grubuna randomize edildiği prospektif, sham kontrollü, randomize çalışma yapılmıştır. Araç olarak AAM semptomlarındaki iyileşmede tam, kısmi yanıt ve yanıtızlık gibi subjektif kriterler, tedaviden önce ve sonra hafif, orta ve ciddi inkontinans epizotlarını karşılaştırma gibi yöntemler kullanılmıştır. TPTSS tedavisi ile AAM semptomları için test grubunda $\%66.7$ kür ve $\%23.8$ anlamlı iyileşme, sham grubunda $\%6.2$ belirgin iyileşme sağlanmış, inkontinans için test grubunda $\%71.4$ tam iyileşme, sham grubunda $\%12.5$ tam iyileşme sağlanmıştır. Yazarlar non-nörojenik AAM tedavisinde TPTSS'nin plaseboda daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (5). TPTSS etkinliği ile ilgili diğer bir çalışmada araç olarak ürodinamik parametreler ve inkontinans epizotlarındaki iyileşme oranlarının puanlama sistemi ile kötü, orta, iyi, çok iyi şeklinde derecelendirilmesi gibi yöntemlere başvurulmuştur (6). Bizim çalışmamızda test ve sham grubundaki hastaların tedaviden fayda görme oranlarını karşılaştırmak için araç olarak İBSS skorları, sıkışma sıklığı ve inkontinans epizotlarının tedaviden sonraki değişimleri test edilmiştir ve şu şekilde kategorize edilmiştir: $\%80$ 'dan fazla düzelme: kür (tam yanıt), $\%50-80$ düzelme: fayda görme (kısmi yanıt), $<\%50$ düzelme: fayda görmeme.

İBSS skor değişimi baz alındığında (genel tedaviye yanıt oranı) test grubunda hastaların $\%40$ 'ı fayda görmüş, $\%30$ 'u kür olmuş, sham grubunda ise $\%30$ 'u fayda görmüş, $\%20$ 'si kür olmuştu. Gündüz semptomlarında yanıt oranına bakıldığında test grubundaki hastaların $\%20$ 'si fayda görmüş, $\%50$ gibi yüksek bir oranı kür olmuş, sham grubunda ise $\%40$ 'ı tedaviden fayda görmüş, $\%20$ 'si ise kür olmuştu. İBSS

skor değişimi bazında genel tedaviye yanıt oranı, gece ve gündüz tedaviye yanıt oranları açısından test ve sham grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Fakat özellikle gündüz semptomlarının tedaviye yanıt oranlarına göre test grubundaki hastaların yarısı gibi büyük bir kesiminin kür olması durumu bize önekleme büyüklüğünü artırdığımız takdirde istatistiksel olarak da daha anlamlı sonuçlar elde edebileceğimize dair umut vaat etmektedir.

Test grubunda hastaların %30'unda tedaviden sonra gündüz idrar kaçıırma epizotlarının sıklığı azalmış, %55'inde gündüz tam kuruluk elde edilmişti. Sham grubunda ise bu sayılar sırasıyla %50 ve %40 idi. İnkontinans epizotlarındaki değişimlere göre tedaviden sonra gece ve gündüz kuruluk elde etme oranları açısından test ve sham grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Tedaviden sonra sıkışma sıklığındaki değişim açısından test grubunda %72,2'si, sham grubunda ise %44,4'ü tedaviden fayda görmüştür. Kür olan hasta oranları ise test grubunda %44,4, sham grubunda ise %33,3 idi. Sıkışma sıklığı değişimine göre hastaların tedaviden fayda görme ve kür olma oranları açısından test ve sham grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Fakat yine de istatistiksel anlamlı bir sonuç çıkmamasına rağmen test grubunda sıkışma sıklığı açısından tedaviden fayda gören ve kür olan hastaların oranı sham grubu ile karşılaştırıldığında azımsanamayacak derecede fazla idi.

Test grubunda mesane günlüklerinde idrar kaçırmaya dair kayıtları bulunan hastaların %76,9'u, sham grubunda %50'si tedaviden sonra idrar kaçıırma epizotlarındaki değişim açısından fayda görmüştü. Fakat yine de oransal olarak test grubunda fayda gören hastaların sayısında bir farklılık olmasına rağmen gruplarda inkontinans epizotlarındaki değişimlere göre hastaların tedaviden fayda görme oranları istatistiksel anlamlı bir fark ifade etmiyordu.

Tedaviden sonra sıkışma sıklığı (sırasıyla %73,2 ve %33,3) ve inkontinans epizotlarındaki (sırasıyla %75,0 ve %47,5) azalma oranları test grubundaki hastalarda sham grubundan yüksek olsa da, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. İBSS skorları, sıkışma ve idrar kaçıırma sıklığındaki değişimlere göre hastaların tedaviden fayda görme oranlarının, sıkışma ve

inkontinans epizotlarının azalma oranlarının sayısal olarak test grubunda yüksek bulunması, bize bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak analizlerde farkın istatistiksel olarak da ortaya konulabileceğini düşündürmektedir.

Antimuskarinik (AM) ilaçların DAA semptomlarının tedavisi, ürodinamik parametrelerin iyileşmesi için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır (98). Fakat kabızlık, ağız kuruluğu, yüzde kızarma, sıcak intoleransı gibi yan etkiler ciddi bir boyutta hem erişkin, hem de çocuk hastaların ilaç tedavisini bırakmasına neden olmaktadır (99). Kanıtlar, hastaların sadece <math><20\%</math>'sinin AM ilaç alımını 1 yıldan daha fazla sürdürebildiğini göstermiştir (100). Aynı zamanda hastaların %30'a kadarında AAM semptomları AM monoterapisine karşı direnç gösterir (101). Bu sebeplerden dolayı yeni tedavi yöntemlerinin arayışı özellikle bu grup hastalara alternatif tedavi yöntemlerinin sunulabilmesi açısından önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda test grubundaki medikal tedaviye dirençli hasta sayısı 6 (%31,5), sham grubunda ise 1 (%10) idi. Hastaların geri kalan kesimi ise yan etkiden dolayı medikal tedaviyi bırakmış olanlardı. Gruplar arasında medikal tedavi alma durumuna göre hastaların dağılımı farklı değildi. Test grubunda medikal tedaviye dirençli 6 hastadan 4'ü tedavi ile kür oldu, 1'i tedaviden fayda gördü. Sham grubunda medikal tedaviye dirençli olan 1 hasta tedaviden kısmi fayda gördü. Bu bulgular, özellikle standart medikal tedaviye cevap vermeyen çocuk hasta grubunda TPTSS'nin yeri olduğunu ve bu grup hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak sunulabileceği fikrini desteklemektedir.

5.9. Tedavinin Uygulama Dozları, Yanıt Başlama Haftaları, Yan Etkileri ve Uzun Dönem Takip Sonuçları

Tedavi sürecini takip etme adına test ve sham gruplarında tedaviye yanıtın başlama haftaları ve test grubundaki hastalara verilen uyarı dozlarının değerleri çalışma boyunca kaydedildi. Hastalara seans başına verilen uyarı dozları da değişmekle beraber kaydedilen efektif tedavi dozları 10-25 mA aralığında seyretmekte idi. Her iki grupta tedaviye yanıt ilk 6 haftada başlamakla birlikte test ve sham grubunda yanıt başlama haftasının medyanları 3 olarak bulundu. Gruplar arasında tedaviye yanıtın başlama haftası açısından istatistiksel fark gözlenmemesi

kaydedilen yanıt başlama haftalarının TPTSS tedavisine spesifik bir bulgu olmadığını, bu hadisede psikolojik etkenlerin de payı olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde PPTSS tedavisi ile ilgili çalışmalarda seyrek de olsa iğnenin batırıldığı alanda sebat eden ağrı, o alanda şişlik, minör kanama, ekimoz, ayakta sebat eden karıncalanma duygusu, hematüri, baş ağrısı, mide ağrısı gibi komplikasyonlar rapor edilmiştir (102). Literatürde TPTSS tedavisini araştıran çalışmalarda ise kayda değer bir yan etki bildirimine rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi ve takip sürecinde her hangi bir komplikasyon ve yan etki gözlenmemiştir.

Çocuklarda PPTSS tedavisinin uzun dönem etkinliği ile ilgili literatürde çok az çalışma vardır. Bir çalışmada PPTSS tedavisi sonrası 2 yıllık takipte Dİ ve AAM tanımlı çocuklarda sırasıyla %71 ve %41 oranlarında tedavinin yanıtlarının devam ettiği bildirilmiştir (82). Literatürde TPTSS tedavisinin uzun dönem etkinliğini araştıran bir çalışmaya rastlanılmadı. Bizim çalışmamızda da 12 haftalık tedavi süreci bitiminden hemen sonraki 2 hafta içerisinde hastaların kontrol verileri elde edildiği için hastalarımızın uzun dönem takibi ile ilgili bir fikir edinilemedi. Bu yönde gelecekte yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.10. İdrar Biyobelirteçlerinin Test, Sham ve Kontrol Gruplarında Özellikleri

FİB olan çocuk hastaların tanı ve takibinde yeni non-invaziv, objektif araçların arayışı sürecinde, zamanla idrar biyobelirteçleri gündeme gelmiştir. Bu bağlamda literatürde idrar NGF düzeyleri ile ilgili FİB olan hastalarda tanı ve takip aracı olarak umut verici sonuçlar gösterilmiştir (7). İdrar TGF-beta 1, TIMP-2 düzeylerinin nörojen mesaneli, üriner sistem hasarı açısından riskli olan çocuk hastalarda yüksek olduğunu, TGF-beta 1 düzeylerinin bu hasta grubunda botulinum toksin enjeksiyonu sonrasında azaldığını gösteren çalışmalar vardır (8, 35). Literatürde FİB olan hastaların yönetiminde TGF-beta 1 ve TIMP-2'nin rolünü araştırmaya yönelik bir çalışma yoktur. Bu anlamda da bu çalışma ayrıca önem arz etmektedir.

Çalışmamızda tedaviden önce hasta ve sağlıklı popülasyon arasında idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta 1, TIMP-2) düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca test ve sham grubunda tedaviden sonra idrar biyobelirteçleri düzeylerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre bahsi geçen idrar biyobelirteçleri FİB olan hastalarda tanı koydurucu özelliğe sahip bulunmamıştır, ayrıca tedavi sürecindeki takipte de katkı sağlamamaktadırlar. Özellikle TGF-1 ve TIMP-2 açısından bakıldığında, nörojen mesaneli ve üst üriner sistem hasarı açısından riskli hastalarda gösterilmiş olan ayırt edici özelliğinin bizim hasta popülasyonunda görülmemesi; bizim hastalarımızın gösterilebilmiş bir nörojenik etyolojiye ve belirgin üst üriner sistem hasarına sahip olmamalarıyla açıklanabilir.

5.11. Çalışmanın Özgün Yönleri

TPTSS tedavisinin FİB olan çocuklarda kullanımı halen kılavuzlarda standart bir tedavi yöntemi olarak yerini alamamıştır ve etkinliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızın konu ile ilgili prospektif, randomize, kontrollü, tek kör özelliklere sahip olması, çocuklarda TPTSS tedavisinin uygulanması ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma olması, bu alanda Türkiye’de daha önce yayınlanmış olan prospektif bir çalışmanın olmaması yapmış olduğumuz bu çalışmanın özgün değerini artıran sebeplerdir. Ayrıca çalışmamız literatürde PTSS yapılan çocuk hastalarda sonuçların değerlendirilmesinde İBSS’nin kullanıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu konu hakkında yapılmış çalışmalar bir araya getirilerek yapılacak olan meta analizler ileride bu yöntemin etkilerinin daha iyi anlaşılmasına neden olacaktır.

Araştırmış olduğumuz idrar belirteçlerinden NGF’nin literatürde daha önce işeme disfonksiyonu olan çocukların tanı ve takibindeki rolünü araştıran birkaç adet çalışma vardır. TGF-beta 1 ve TIMP-2 belirteçleri ise daha önce nörojenik işeme disfonksiyonu olan çocuklarda test edilmiş olup literatürde FİB olan çocukların tanı, tedavi ve takibinde bu belirteçlerin rolü ile ilgili yapılmış olan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan da yapmış olduğumuz bu çalışma özgün bir değer taşımaktadır.

5.12. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın idrar şikayetleri açısından sağlıklı kontrol grubunu kliniğimize başvuran çocuklar arasından oluşturduğumuz ve bu çocukların çoğunluğunun tarafımıza sünnet, penil kûrvatür ve inmemiş testis nedeniyle başvuran popülasyon olması sebebiyle kontrol grubunda dengesiz bir cinsiyet dağılımı olmuştur (E/K=13/1). İnvaziv olduğu gerekçesiyle bazı ailelerin ürodinami testine onay vermemesi nedeniyle tedavi sonrası bazı hastaların kontrol çalışmaları yapılamamıştır. Sayı yetersizliğinden dolayı da test grubundaki hastaların ürodinamik parametrelerinde gözlemlenen olumlu gelişmeler istatistik sonuçlarında doğrulanamamıştır. Aynı zamanda genel olarak sham grubundaki hasta sayısının az olmasının da istatistik sonuçlarını olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Hastaların takip süreleri çok kısa olduğu için TPTSS tedavisinin uzun dönem etkinliği ile ilgili bilgi edinilememiştir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süresi ile yapılacak olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

FİB olan çocukların tedavi şemasında, özellikle de medikal tedaviden yanıt göremeyen hastalarda yeni ve invaziv olmayan tedavi yöntemlerinin arayışı devam etmektedir. Bu bağlamda non-invaziv, çocuk hastalar tarafından kolaylıkla tolere edilebilen, herhangi bir komplikasyon veya yan etki profili içermeyen TPTSS tedavisi umut verici bir yöntem olarak görünmektedir. Fakat TPTSS zaman alıcı bir tedavi yöntemi olduğu için hasta seçiminde ailelerin bu süreçle ilgili uyumunun dikkate alınması gerekmektedir.

Bu çalışmada da TPTSS tedavisinin işeme disfonksiyonu olan çocuk hastalarda bazı parametrelerde (sıkışma sıklığı, inkontinans epizotları, genel ve gündüz İBSS skorları, hayat kalitesi skorları) anlamlı düzelme sağladığı gözlemlendi. Elde edilen bulgular, standart medikal tedaviye cevap vermeyen çocuk hasta grubunda TPTSS'nin yeri olduğunu desteklemektedir. Bahsi geçen hasta grubunda fayda özellikle gündüz semptomlarında görülmektedir.

Sham grubunda da tedavi sonrasında test grubundaki kadar anlamlı sonuçlar vermese de bazı parametrelerde (genel ve gündüz İBSS skorları, hayat kalitesi skorları) olumlu değişimler gözlenmesi, bize FİB olan hastaların tedavi sürecinde psikolojik faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

TPTSS tedavisinin uzun sürelik takip sonuçları belli değildir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süresi ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada idrar biyobelirteçlerinin (NGF, TGF-beta1, TIMP-2) düzeyleri açısından hasta ve sağlam popülasyonlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Tedavi sürecinde de test ve sham gruplarındaki hastalarda anlamlı bir değişim saptanamamıştır. Literatürde bahsi geçen idrar biyobelirteçlerinin nörojenik mesaneli hastaların evaluasyonunda öneme sahip olabileceğini gösteren kısıtlı sayıda çalışmalara karşılık bizim çalışmamızda bu idrar biyobelirteçlerinin FİB olan hastaların tanı ve takibinde faydalı ve ayırt edici bir özelliği olmadığı sonucuna

varılmıştır. Bu belirteçlerin işeme disfonksiyonu olan hastaların değerlendirmesindeki yerinin daha iyi anlaşılması için bu konuda daha geniş hasta gruplarında prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA, Ferreira AL, Magalhaes PG, Silva FM, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2012;27(4):597-603.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(4):471-81.
3. Chen JJ, Pugach J, West D, Naseer S, Steinhardt GF. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. *Urology*. 2003;61(2):442-6; discussion 6-7.
4. Fernandez N, Chua ME, Ming JM, Silangcruz JM, Zu'bi F, Dos Santos J, et al. Neurostimulation Therapy for Non-neurogenic Overactive Bladder in Children: A Meta-analysis. *Urology*. 2017;110:201-7.
5. Patidar N, Mittal V, Kumar M, Sureka SK, Arora S, Ansari MS. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in pediatric overactive bladder: A preliminary report. *Journal of pediatric urology*. 2015;11(6):351.e1-6.
6. Boudaoud N, Binet A, Line A, Chaouadi D, Jolly C, Fiquet CF, et al. Management of refractory overactive bladder in children by transcutaneous posterior tibial nerve stimulation: A controlled study. *Journal of pediatric urology*. 2015;11(3):138.e1-10.
7. Ergin G, Kibar Y, Ebiloglu T, Irkilata HC, Kopru B, Kaya E, et al. The role of urinary nerve growth factor for the diagnosis and assessment of the biofeedback success in children with dysfunctional voiding. *Journal of pediatric urology*. 2016;12(2):118.e1-6.
8. Sekerci CA, Isbilen B, Isman F, Akbal C, Simsek F, Tarcan T. Urinary NGF, TGF-beta1, TIMP-2 and bladder wall thickness predict neurourological findings in children with myelodysplasia. *The Journal of urology*. 2014;191(1):199-205.

9. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):327-96.
10. Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. *The Journal of urology*. 2007;178(3 Pt 1):761-8; discussion 8.
11. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *British journal of urology*. 1998;81(3):461-7.
12. Bower WF, Moore KH, Adams RD, Shepherd RB. Frequency-volume chart data from incontinent children. *British journal of urology*. 1997;80(4):658-62.
13. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellstrom AL, Hjalmas K, Sillen U. Four-hour voiding observation in healthy infants. *The Journal of urology*. 1996;156(5):1809-12.
14. Mellon MW, Whiteside SP, Friedrich WN. The relevance of fecal soiling as an indicator of child sexual abuse: a preliminary analysis. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2006;27(1):25-32.
15. Mattsson SH. Voiding frequency, volumes and intervals in healthy schoolchildren. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1994;28(1):1-11.
16. Szabo L, Fegyverneki S. Maximum and average urine flow rates in normal children--the Miskolc nomograms. *British journal of urology*. 1995;76(1):16-20.
17. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
18. Dogan HS, Akpınar B, Gurocak S, Akata D, Bakkaloglu M, Tekgul S. Non-invasive evaluation of voiding function in asymptomatic primary school children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(7):1115-22.
19. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *The Journal of urology*. 2005;173(3):969-73.

20. Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Mammadov E, Dogan HS, Tekgul S. Is There Any Difference Between Questionnaires on Pediatric Lower Urinary Tract Dysfunction? *Urology*. 2017;103:204-8.
21. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37.
22. Burgers RE, Mugie SM, Chase J, Cooper CS, von Gontard A, Rittig CS, et al. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of urology*. 2013;190(1):29-36.
23. Martinez-Lage JF, Niguez BF, Perez-Espejo MA, Almagro MJ, Maeztu C. Midline cutaneous lumbosacral lesions: not always a sign of occult spinal dysraphism. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2006;22(6):623-7.
24. de Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Research and reports in urology*. 2017;9:145-57.
25. Hoebeke P, Renson C, Petillon L, Vande Walle J, De Paepe H. Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2605-7; discussion 7-8.
26. Chuang Y-C, Tyagi V, Liu R-T, Chancellor MB, Tyagi P. Urine and Serum C-Reactive Protein Levels as Potential Biomarkers of Lower Urinary Tract Symptoms. *Urological Science*. 2010;21(3):132-6.
27. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1773-6; discussion 6.
28. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU international*. 2009;103(12):1668-72.

29. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to evolu botulinum toxin-A injection. *European urology*. 2009;56(4):700-6.
30. Oddiah D, Anand P, McMahon SB, Rattray M. Rapid increase of NGF, BDNF and NT-3 mRNAs in inflamed bladder. *Neuroreport*. 1998;9(7):1455-8.
31. Bhide AA, Cartwright R, Khullar V, Digesu GA. Biomarkers in overactive bladder. *International urogynecology journal*. 2013;24(7):1065-72.
32. Okragly AJ, Niles AL, Saban R, Schmidt D, Hoffman RL, Warner TF, et al. Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. *The Journal of urology*. 1999;161(2):438-41; discussion 41-2.
33. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology*. 2007;70(3):463-8.
34. Seki S, Sasaki K, Fraser MO, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, et al. Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. *The Journal of urology*. 2002;168(5):2269-74.
35. Top T, Sekerci CA, Isbilen-Basok B, Tanidir Y, Tinay I, Isman FK, et al. The effect of intradetrusor botulinum neurotoxin type A on urinary NGF, TGF BETA-1, TIMP-2 levels in children with neurogenic detrusor overactivity due to myelodysplasia. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(7):1896-902.
36. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C, Hagstroem S, Djurhuus JC. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society definitions. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1561-7.
37. Yađmur Ý. Normal voiding curve. *Journal of the Turkish Association of Pediatric Surgeons and The Society for Pediatric Urology in Turkey*. 2016;30(100):571-4.
38. Yang SS, Chang SJ. The effects of bladder over distention on voiding function in kindergarteners. *The Journal of urology*. 2008;180(5):2177-82; discussion 82.

39. Beksac AT, Koni A, Bozaci AC, Dogan HS, Tekgul S. Postvoidal residual urine is the most significant non-invasive diagnostic test to predict the treatment outcome in children with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Journal of pediatric urology*. 2016;12(4):215.e1-8.
40. Gutierrez Segura C. Urine flow in childhood: a study of flow chart parameters based on 1,361 uroflowmetry tests. *The Journal of urology*. 1997;157(4):1426-8.
41. Chang SJ, Yang SS. Variability, related factors and normal reference value of post-void residual urine in healthy kindergarteners. *The Journal of urology*. 2009;182(4 Suppl):1933-8.
42. Barrett DM, Wein AJ. Flow evaluation and simultaneous external sphincter electromyography in clinical urodynamics. *The Journal of urology*. 1981;125(4):538-41.
43. Wenske S, Combs AJ, Van Batavia JP, Glassberg KI. Can staccato and interrupted/fractionated uroflow patterns alone correctly identify the underlying lower urinary tract condition? *The Journal of urology*. 2012;187(6):2188-93.
44. Muller L, Bergstrom T, Hellstrom M, Svensson E, Jacobsson B. Standardized ultrasound method for assessing detrusor muscle thickness in children. *The Journal of urology*. 2000;164(1):134-8.
45. Saxton HM, Borzyskowski M, Robinson LB. Nonobstructive posterior urethral widening (spinning top urethra) in boys with bladder instability. *Radiology*. 1992;182(1):81-5.
46. Chin-Peuckert L, Komlos M, Rennick JE, Jednak R, Capolicchio JP, Salle JL. What is the variability between 2 consecutive cystometries in the same child? *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 2):1614-7.
47. Park JM, Bloom DA, McGuire EJ. The guarding reflex revisited. *British journal of urology*. 1997;80(6):940-5.
48. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *British journal of urology*. 1996;78(4):602-6.

49. Tarhan H, Cakmak O, Akarken I, Ekin RG, Un S, Uzelli D, et al. Toilet training age and influencing factors: a multicenter study. *The Turkish journal of pediatrics*. 2015;57(2):172-6.
50. Soygur T, Arikan N, Tokatli Z, Karaboga R. The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU international*. 2004;93(6):841-3.
51. Franco I. Pediatric overactive bladder syndrome: pathophysiology and management. *Paediatric drugs*. 2007;9(6):379-90.
52. von Gontard A, Equit M. Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *European child & adolescent psychiatry*. 2015;24(2):127-40.
53. Koff SA, Lapedes J, Piazza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *The Journal of urology*. 1979;122(3):373-6.
54. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*. 1997;100(2 Pt 1):228-32.
55. Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1564-7.
56. Bower WF, Yip SK, Yeung CK. Dysfunctional elimination symptoms in childhood and adulthood. *The Journal of urology*. 2005;174(4 Pt 2):1623-7; discussion 7-8.
57. Upadhyay J, Bolduc S, Bagli D, A McLorie G, E Khoury A, Farhat W. Use of the Dysfunctional Voiding Symptom Score to Predict Resolution of Vesicoureteral Reflux in Children With Voiding Dysfunction 2003. 1842-6; discussion 6; author reply 6 p.
58. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clinical pediatrics*. 2003;42(1):43-9.

59. Chandra M, Saharia R, Shi Q, Hill V. Giggle incontinence in children: a manifestation of detrusor instability. *The Journal of urology*. 2002;168(5):2184-7; discussion 7.
60. Chase JW, Homsy Y, Siggaard C, Sit F, Bower WF. Functional constipation in children. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 2):2641-3.
61. Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG, Veiga ML, Bastos Netto JM, Barroso U, Jr. Constipation and Lower Urinary Tract Dysfunction in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Frontiers in pediatrics*. 2016;4:101.
62. Chen JJ, Mao W, Homayoon K, Steinhardt GF. A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *The Journal of urology*. 2004;171(5):1907-10.
63. Erickson BA, Austin JC, Cooper CS, Boyt MA. Polyethylene glycol 3350 for constipation in children with dysfunctional elimination. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 2):1518-20.
64. Hagstroem S, Rittig S, Kamperis K, Djurhuus JC. Timer watch assisted urotherapy in children: a randomized controlled trial. *The Journal of urology*. 2010;184(4):1482-8.
65. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1296-302.
66. Pohl HG, Bauer SB, Borer JG, Diamond DA, Kelly MD, Grant R, et al. The outcome of voiding dysfunction managed with clean intermittent catheterization in neurologically and anatomically normal children. *BJU international*. 2002;89(9):923-7.
67. Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J, Marberger M. Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: a urodynamic-based study. *Urology*. 2000;56(5):766-71.
68. Veiga ML, Queiroz AP, Carvalho MC, Braga AA, Sousa AS, Barroso U, Jr. Parasacral transcutaneous electrical stimulation for overactive bladder in

- children: An assessment per session. *Journal of pediatric urology*. 2016;12(5):293.e1-.e5.
69. Roth TJ, Vandersteen DR, Hollatz P, Inman BA, Reinberg YE. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single center experience with 20 children. *The Journal of urology*. 2008;180(1):306-11; discussion 11.
 70. Halliday S, Meadow SR, Berg I. Successful management of daytime enuresis using alarm procedures: a randomly controlled trial. *Archives of disease in childhood*. 1987;62(2):132-7.
 71. Nijman RJ. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology*. 2004;63(3 Suppl 1):45-50.
 72. Hjalmas K, Passerini-Glazel G, Chiozza ML. Functional daytime incontinence: pharmacological treatment. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1992;141:108-14; discussion 15-6.
 73. Youdim K, Kogan BA. Preliminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children. *Urology*. 2002;59(3):428-32.
 74. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *The Journal of urology*. 1996;156(2 Pt 2):753-6.
 75. Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, Stehr M, Radmayr C, Sillen U, et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *European urology*. 2009;55(3):729-36.
 76. Kuo HC. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1908-12.
 77. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *European urology*. 2009;55(1):100-19.

78. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *The Journal of urology*. 2006;176(1):328-30; discussion 30-1.
79. Lahdes-Vasama TT, Anttila A, Wahl E, Taskinen S. Urodynamic assessment of children treated with botulinum toxin A injections for urge incontinence: a pilot study. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011;45(6):397-400.
80. Leon P, Jolly C, Binet A, Fiquet C, Vilette C, Lefebvre F, et al. Botulinum toxin injections in the management of non-neurogenic overactive bladders in children. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(9):1424-8.
81. De Gennaro M, Capitanucci ML, Mastracci P, Silveri M, Gatti C, Mosiello G. Percutaneous tibial nerve neuromodulation is well tolerated in children and effective for treating refractory vesical dysfunction. *The Journal of urology*. 2004;171(5):1911-3.
82. Capitanucci ML, Camanni D, Demelas F, Mosiello G, Zaccara A, De Gennaro M. Long-term efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation for different types of lower urinary tract dysfunction in children. *The Journal of urology*. 2009;182(4 Suppl):2056-61.
83. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, Van De Walle J. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU international*. 2001;87(6):575-80.
84. Fernandez-Ibieta M, Ayuso-Gonzalez L. Dysfunctional Voiding in Pediatrics: A Review of Pathophysiology and Current Treatment Modalities. *Current pediatric reviews*. 2016;12(4):292-300.
85. Lebl A, Fagundes SN, Koch VH. Clinical course of a cohort of children with non-neurogenic daytime urinary incontinence symptoms followed at a tertiary center. *Jornal de pediatria*. 2016;92(2):129-35.
86. Tafuro L, Montaldo P, Iervolino LR, Cioce F, del Gado R. Ultrasonographic bladder measurements can replace urodynamic study for the diagnosis of non-monosymptomatic nocturnal enuresis. *BJU international*. 2010;105(1):108-11.

87. Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *The Journal of urology*. 2000;164(3 Pt 2):1011-5.
88. Lopes I, Veiga ML, Braga AA, Brasil CA, Hoffmann A, Barroso U, Jr. A two-day bladder diary for children: Is it enough? *Journal of pediatric urology*. 2015;11(6):348.e1-4.
89. Lackgren G, Hjalmas K, van Gool J, von Gontard A, de Gennaro M, Lottmann H, et al. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1999;88(6):679-90.
90. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis--background and treatment. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 2000(206):1-44.
91. Yađmur Ý. Urodynamic equipment. *Journal of the Turkish Association of Pediatric Surgeons and The Society for Pediatric Urology in Turkey*. 2016;30(100):559-64.
92. Shei-Dei Yang S, Chiang I-N, Chang S-J. Interpretation of uroflowmetry and post-void residual urine in children: fundamental approach to pediatric non-neurogenic voiding dysfunction.
93. Hjalmas K. Urodynamics in normal infants and children. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1988;114:20-7.
94. Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *International Children's Continence Society. British journal of urology*. 1998;81 Suppl 3:1-16.
95. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of urology*. 2006;176(1):314-24.

96. Jansson UB, Hanson M, Sillen U, Hellstrom AL. Voiding pattern and acquisition of bladder control from birth to age 6 years--a longitudinal study. *The Journal of urology*. 2005;174(1):289-93.
97. de Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Research and reports in urology*. 2017;9:145-57.
98. Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, et al. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *The Journal of urology*. 2005;173(1):221-5.
99. Alloussi S, Murtz G, Braun R, Gerhardt U, Heinrich M, Hellmis E, et al. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in comparison to oxybutynin in children with urge incontinence due to overactive bladder: Results of a multicentre observational cohort study. *BJU international*. 2010;106(4):550-6.
100. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Doyle J, Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2008;14(3):291-301.
101. Appell RA. The newer antimuscarinic drugs: bladder control with less dry mouth. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2002;69(10):761, 5-6, 8-9.
102. Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(8):1206-16.

EKLER

Ek 1. Mesane günlüğü

Ne kadar sıvı aldığınızı ve tuvalete her gittiğinizde ne kadar idrar çıkardığınızı kaydetmek için bu günlüğü kullanın. Ölçüm kabı yardımı ile çıkardığınız idrar miktarını kolaylıkla ölçebilirsiniz. Ani idrar yapma isteği veya idrar kaçırma durumunuzu belirtiniz. Bu bilgiler semptomlarınızın giderilmesinde doktorunuza yardımcı olabilir.

Tarih:	Uyanma Zamanım:	Yattığım Zaman:				
Örnek	<i>Bir fincan çay – 200ml</i>	<i>500 ml</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
06:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
07:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
08:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
09:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
10:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
11:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
12:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
13:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
14:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
15:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
16:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
17:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
18:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
19:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
20:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
21:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
22:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
23:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
00:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
01:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
02:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
03:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
04:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır
05:00			Evet	Hayır	Evet	Hayır

Örnekte günlüğü nasıl kullanacağımız gösterilmektedir. Her gün yeni bir sayfa kullanın.

EK 2. İBSS anket formu

1. Çocuğunuz gündüz idrar kaçırıyor mu ?	Hayır Kaçılmaz	Bazen	Günde 1-2 kez	Her zaman
	0	1	3	5
2. Çocuğunuz gündüz idrar kaçırıyorsa ne şiddette idrar kaçırıyor ?	Damla-damla		Sadece külot ıslak	Pantolon tamamen ıslak
	1		3	5
3. Çocuğunuz gece idrar kaçırıyor mu ?	Hayır Kaçılmaz	Haftada 1-2 gece	Haftada 3-5 gece	Haftada 6-7 gece
	0	1	3	5
4. Çocuğunuz gece idrar kaçırıyorsa ne şiddette idrar kaçırıyor ?	Çamaşırı veya pijaması ıslanır.		Yatak ıslanır.	
	1		4	
5. Çocuğunuz günde kaç kere tuvalete çiş yapmaya gider?	7'den az		7'den fazla	
	0		1	
6. Çocuğunuz işerken ıknır mı ?	Hayır		Evet	
	0		4	
7. Çocuğunuz işerken ağrısı olduğunu söyler mi ?	Hayır		Evet	
	0		1	
8. Çocuğunuz işerken bir başlayıp bir durarak çişini yapar mı?	Hayır		Evet	
	0		2	
9. Çocuğunuz çışı bitince tekrar tuvalete gidip çişini yapar mı?	Hayır		Evet	
	0		2	
10. Çocuğunuz aniden çişinin geldiğini söyleyip hızla tuvalete koşuyor mu?	Hayır		Evet	
	0		1	
11. Çocuğunuz oyun sırasında bir kenara diz üstü çöküp idrarını tutmaya çalışıyor mu?	Hayır		Evet	
	0		2	
12. Çocuğunuz çışı geldiğinde tuvalete yetişmeden çişini altına kaçırıyor mu?	Hayır		Evet	
	0		2	
13. Çocuğunuzun kabızlığı var mı?	Hayır		Evet	
	0		1	
HAYAT KALİTESİ				
Çocuğunuzda yukarıda sayılan şikayetlerden bir veya birkaçı varsa bu aile, okul ve sosyal yaşantısını ne kadar etkiliyor?	Hayır Etkilemiyor	Evet az etkiliyor	Evet etkiliyor	Evet ciddi etkiliyor
	0	1	2	3