

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

NÖROJENİK VE ANATOMİK OLMAYAN İŞEME DİSFONKSİYONLU
ÇOCUKLARDA İLK TEDAVİ OLARAK ANTİKOLİNERJİK İLAÇ VE DAVRANIŞ
TEDAVİSİ KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ

Dr. Kahraman TOPSAKAL
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
ŞUBAT-2006

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

NÖROJENİK VE ANATOMİK OLMAYAN İŞEME DİSFONKSİYONLU
ÇOCUKLARDA İLK TEDAVİ OLARAK ANTİKOLİNERJİK İLAÇ VE DAVRANIŞ
TEDAVİSİ KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Kahraman TOPSAKAL

Tez Danışmanı: . Doç. Dr. Semih AYAN

SİVAS
ŞUBAT-2006

TEŞEKKÜR

Bu tezin yazımındaki yardım ve önerileriyle her türlü desteği sağlayan tez danıőmanım Üroloji AD. Öğretim üyesi Doç.Dr. Semih AYAN'a, katkılarından dolayı Prof.Dr.E.Yener GÜLTEKİN'e, Doç.Dr. Gökhan GÖKÇE'ye, istatistiksel değerlendirmedeki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

ÖZET

Disfonksiyonel işeme, pediatrik ürolojide sık karşılaşılan bir klinik problemdir. Çocuklarda kontinansın ve istemli işemenin oluşması sinir sisteminin maturasyonu ve işemenin öğrenilmesi ile oluşur. Bunu engelleyen birçok faktör işeme disfonksiyonuna neden olabilir. Disfonksiyonel işemede, altta yatan herhangi bir nörolojik veya anatomik bir bozukluk yoksa invaziv girişimlerin yapılmasının hastalığın tedavi sürecine ve tedaviden alınan yanıtta çok fazla bir etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle disfonksiyonel işemeli çocuklara ilk başta invaziv girişim yapmadan tedavini başlanması önerilebilir. Bu çocuklara başlanacak medikal tedaviye, sıkı bir davranış terapisinin eklenmesi tedavide vazgeçilmez bir unsurdur. Bu çalışmada nörolojik ve anatomik olmadığı düşünülen işeme disfonksiyonlu çocuklarda invaziv inceleme öncesi antikolinergik ile kombine edilen davranış tedavisinin etkinliği, tek başına davranış tedavisi ve plasebo ile kombine edilen davranış tedavilerinin etkinlikleri ile prospektif olarak karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası her üç grupta da semptom skorlarında, tedavi öncesi semptom skorlarına göre tedaviye iyi yanıtı gösteren anlamlı azalma olmasına rağmen, antikolinergik alan grupta elde edilen skor azalması diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazla olarak bulunmuştur.

SUMMARY

Efficacy of tolterodine as a first-line treatment for non-neurogenic and non-anatomic voiding dysfunction in children.

Dysfunctional voiding is one of the most frequently seen clinical entities in pediatric urology practice. Although the precise pathophysiology of dysfunctional voiding is not clear, uninhibited bladder contractions, pelvic floor overactivity and poorly learned voiding are the main preceding factors. Anticholinergic medication and strict behavioral modification are the cornerstones of the treatment of functional voiding disorders and incontinence in the pediatric population. The results of many recent studies support that routine urodynamics, radiological evaluation and cystoscopy do not change therapy and influence final outcome in the majority of children with voiding dysfunction; and these modalities may not be necessary provided that a thorough history is taken and physical examination is performed. Lack of a universally accepted objective means for detecting and monitoring the effect of therapeutic modalities is another negative factor that hampers reporting the standardized outcomes of pediatric voiding dysfunction studies. In this study we assessed the effect of antimuscarinic treatment with tolterodine combined with behavioral modification as a first line treatment before invasive investigation in children without obvious anatomical or neurogenic cause and the results of this group was compared with the group which was maintained only behavioral modification and with the group which administered placebo and behavioral modification combination. For quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children, the dysfunctional voiding scoring system (DVSS) proposed by the group from The Hospital for Sick Children, Toronto was used. At the end of first month of treatment, all three groups revealed a statistically significant decrease in the symptom scores. Decrease in the tolterodine group combined with behavioral modification was more prominent than those of other groups. At the end of third month decrease was still ongoing and statistically significant as compared to the score of first month.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
TABLOLAR.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1.1. Çocukta işeme fizyolojisi.....	3
1.2. Nörolojik olmayan işeme disfonksiyonu.....	5
1.3. Nörolojik olmayan işeme disfonksiyonunda tedavi modaliteleri	8
GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
2.1. İstatistiksel yöntem.....	12
BULGULAR	12
TARTIŞMA	18
KAYNAKLAR.....	21

METİNDE YER ALAN TABLO VE ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Disfonksiyonel işeme semptom skoru(DİSS)	2
Tablo 2: Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı	12
Tablo 3: Gruplardaki bireylerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skorları değerlerine göre karşılaştırılması	13
Tablo 4: Grupların kendi içinde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3. aya ait hesaplanmış semptom skorlarının karşılaştırılması	16
Tablo 5: Tolterodin+davranış tedavisi verilen gruptaki kız ve erkek çocukların, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skoru karşılaştırılması	16
Tablo 6: Sadece davranış tedavisi verilen gruptaki kız ve erkek çocukların, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skoru karşılaştırılması	17
Tablo 7: Plasebo verilen gruptaki kız ve erkek çocukların, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skoru karşılaştırılması	17
Şekil 1: Tedavi öncesi grupların hesaplanan semptom skorları yönünden karşılaştırılması	14
Şekil 2: Tedavi sonrası 1. ay hesaplanan semptom skorlarının karşılaştırılması	14
Şekil 3: Tedavi sonrası 3. ay hesaplanan semptom skorlarının karşılaştırılması	15

Giriş ve Amaç

Disfonksiyonel işeme, pediatrik ürolojide sık karşılaşılan bir klinik problemdir. Çocuklarda kontinansın ve istemli işemenin oluşması sinir sisteminin maturasyonu ve işemenin öğrenilmesi ile sağlanır¹. Pediatrik ürologlara başvuran çocukların yaklaşık % 40'ını disfonksiyonel işeme şikayetleri olanlar oluşturur^{2,3}. Semptomlar, gündüz veya gece idrar kaçırmaya bağlı ıslaklık, ani sıkışma (urgency), sık idrar yapma (frequency) veya idrar yapma aralıklarının uzun olması (infrequency), konstipasyon veya fekal tasma inkontinansını içerir. Bu hastalarda üriner trakt enfeksiyonu da oldukça sık olarak gözlenir⁴⁻⁶. Çocuklarda fonksiyonel işeme bozukluklarının ve idrar kaçırmının tedavisinde davranış tedavisi ve/veya antikolinergik ilaç tedavisi ile başarı sağlanabilmektedir^{2,7}. Erişkin popülasyonda, aşırı aktif mesane ve üriner inkontinansın tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılan antikolinergik ajan tolterodin, yayımlanan son çalışmalarda daha eski bir antikolinergik olan oksibütinin'e göre, çocuklarda daha az yan etki profiline sahip, etkili ve güvenli bir ajan olarak bildirilmiştir⁸⁻¹².

Disfonksiyonel işemenin tanısal kriterleri ve izlenmesi üzerinde henüz bir görüş birliğine varılamamıştır. Öykü, fizik muayene, işeme günlüğü ve üroflowmetri eğrisi ile birlikte rezidüel idrar ölçümü tanı için en sık kullanılan yöntemlerdir¹³. Ürodinamik değerlendirme ve radyolojik veya sistoskopik değerlendirmenin gerekliliği konusunda bir uzlaşma yoktur¹⁴⁻¹⁷. Yeni çalışmaların çoğunda, detaylı öykü alınması ve fizik muayene ile nörolojik ve/veya anatomik anomaliye ait şüphe yoksa, ürodinamik çalışmaların, detaylı radyolojik değerlendirmenin ve sistoskopi yapılmasının işeme disfonksiyonlu çocukların büyük çoğunluğunda tedaviyi ve tedaviden alınan sonucu değiştirmedeği bildirilmektedir^{16,17}. Tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve takip için genel olarak kabul edilmiş objektif değerlerin eksikliği de işeme disfonksiyonu ile ilgili çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesini ve farklı tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin karşılaştırılmasını güçleştiren önemli bir faktördür. Bu çalışmada işeme disfonksiyonu semptomlarını skorlayarak şiddetini objektifleştirmeye yönelik olarak tasarlanmış bir skollama sistemi kullanılmıştır¹³ (Tablo1).

Bu çalışmanın amacı, anatomik veya nörolojik bir sebebe bağlı olmayan işeme disfonksiyonlu çocuklarda, invaziv bir girişimden önce verilen antimuskarinik ajan tolterodin

ve davranış tedavisinin etkinliğini, plasebo ve davranış tedavisi ve tek başına davranış tedavisinin etkinlikleri ile karşılaştırmaktır.

Tablo1: Disfonksiyonel işeme semptom skoru (DISS).

Geçen 1 ay boyunca	Hemen hemen hiç	Yarısından az	Yarı yarıya	Hemen her zaman	Yanıt alınamıyor
Gündüz çamaşırlarımı ıslattım	0	1	2	3	NA
Çamaşırımın ıslaklığı çok fazlaydı	0	1	2	3	NA
Gayta kaçırmam oluyor	0	1	2	3	NA
Gayta yapmak için zorlanıyorum	0	1	2	3	NA
Günde sadece 1-2 kez tuvalete gidiyorum	0	1	2	3	NA
İdrarımı bacaklarımı sıkarak(çaprazlayarak)ve kalçamı kıvrarak tutabiliyorum	0	1	2	3	NA
İdrar yapmam gerektiğinde bekleyemiyorum	0	1	2	3	NA
İdrar yaparken ıkınmam gerekli	0	1	2	3	NA
İdrar yaparken canım yanıyor	0	1	2	3	NA
*Aileye sorulmak üzere	Hayır=	0		Evet =	3
Total					

* Yeni bebek

Okul problemleri

Özel olaylar(doğum günü)

Yeni ev

İstismar(seksüel, fiziksel)

Kaza/yaralanma

Yeni okul

Ev problemleri

Diğer

Genel Bilgiler

1.1. Çocukta İşeme fizyolojisi

Alt üriner sistemin embriyolojik gelişiminde, gestasyonun 33. gününe kadar, ortak boşaltıcı kanallar (üreter tomurcuğunun orifisinin distalinde bulunan mezonefrik kanalların parçaları) genişler ve ürogenital sinüs içine emilirler¹⁸. Sağ ve sol boşaltıcı kanallar genel ortak orta hatta üçgensel bir bölge olarak birleşerek primitif trigonu oluştururlar. Onuncu haftaya kadar mesane, gevşek bağ dokusu ile sarılmış tek tabakalı küboid hücrelerle döşeli silindir şeklinde bir tüptür. Apeks, allantois ile devamlı olan urakus şeklindedir. Onikinci haftaya kadar urakus fibröz bir bant olacak şekilde involusyona uğrar ve median umbilikal ligaman adını alır. Mesane epitel 7–12. haftalar arasında çift tabakalı küboid epitelyumdur. Yirmibirinci haftaya kadar 4-5 hücre tabakasından oluşan üroepitelyum gelişir. 7–12. haftalar arasında ilk düz kas lifleri oluşmaya başlar¹⁸. Mesane kompliyansı'nın erken gestasyonda çok düşük olduğu daha sonra aşamalı olarak arttığı bulunmuştur¹⁹. Gestasyon sırasında mesane duvar kaslarının kalınlığı artar ve buna bağlı kollajen içeriği azalır, elastik lif oranı artar. İdrar üretiminin artması da kompliyansın artışına yardımcı olur²⁰.

Alt üriner sistem, parasempatik, sempatik ve somatik (pudental sinir) sistemlerden oluşan periferik sinirler tarafından innerve edilir. Pelvik parasempatik sinirler spinal kord'un sakral seviyesinden çıkar, mesaneyi kasar ve üretrayı gevşetir. Lumbar sempatik sinirler mesane gövdesini inhibe ederken, mesane tabanı ve üretrayı kasar. Pudental sinir eksternal üretral sfinkterin istemli olarak kasılmasına aracılık eder^{21,22}.

Beyin ve spinal kanalda mesane ve üretra arasında koordinasyonu ayarlayan birçok refleks yollar mevcuttur. Beynin frontal lobu ile spinal segmentler arasında yer alan poststaki işeme merkezi, işeme için gerekli olan koordinasyonu sağlar. Eksternal sfinkter aktivasyonunun inhibisyonu, mesane gövdesinin ve çıkımının parasempatik aktivasyonu ve sempatik inhibisyonu ve üretra çıkımının parasempatik aktivasyonu sonrasında işeme gerçekleşir^{23,24}. İşeme başlangıcında, hassas mesane afferentleri spinal koruma reflekslerini

inhibe eden pontin işeme merkezini aktive eder. İşeme için gerçekleşen ilk olay sfinkter elektromyografisinde tam elektrik sessizlik olarak görülen çizgili sfinkterik kasın ani ve tam gevşemesidir²⁵. Hemen ardından detrüör basınç artışı ve eşlik eden üretral basınç düşüşü gerçekleşir²⁶. Mesane boynu ve üretra açılarak işeme gerçekleşir. Akımın istemli durdurulması, refleks mekanizmayla detrüör kontraksiyonunu inhibe eden ani çizgili periüretral kas kontraksiyonu ile sağlanır.

Yeni doğan mesanesi, idrar depolayan bir organdan çok gelip geçmesine izin veren bir tüp gibidir. Tarihsel olarak, yenidoğan mesanesinde bastırılmayan spinal kord refleksi nedeni ile sürekli devam eden kasılmalar olduğuna inanılırdı. Buna göre, mesaneyi biraz gelecek kadar idrar geldiğinde parasempatik spinal refleks arkının afferent kolunun uyarıldığı, periüretral çizgili kas sfinkterinin bu refleksle tamamen uyum içinde olduğu ve detrüör kontraksiyonları başladığında düşük basınçlı tam bir boşalmayı kolaylaştıracak şekilde gevşediği düşünülmekte idi. Ancak güncel çalışmalar yenidoğan ve küçük çocuklardaki işeme alışkanlıklarının ve ürodinamik fonksiyonların büyük çocuk ve erişkin mesane fonksiyonunun minyaturize bir versiyonu olmadığını gösterdi. Sağlıklı preterm ve termde doğan yenidoğanlar, genellikle saatte bir olmak üzere ve beslenme ile daha çok stimüle olan düzenli bir eşeme paterni göstermektedir. Yenidoğan günde ortalama 16 saat uyduğuna göre işemelerin üçte ikisi uykuda olmaktadır. Bununla birlikte işemelerin yarısından fazlası tam bir boşalmanın sağlanmadığı ve detrüör ile sfinkter arasında uyumun olmadığı işemelerdir. Genellikle her işemeden sonra mesane kapasitesinin %30 kadarı artık idrar olarak kalmaktadır. Ürodinamik çalışmalar normal yenidoğanda bu diskoordine işeme paterninin varlığını teyid ederken, normal yenidoğan ve çocuklarda mesane insitabilitesinin nadir olduğunu (yenidoğanda %5-18, 8 yaştan büyüklerde %5-8) ve küçük çocukların özellikle de erkeklerin yetişkinlere göre çok daha yüksek bir basınçla işediğini gösterdi²⁷⁻³⁰.

Çocuk büyüdükçe mesane şekli ve fonksiyonunun gelişiminde en azından üç ayrı olayın gidiş şekli önemlidir³¹. Birincisi, yeterli bir rezervuar olarak fonksiyon görmesi için mesane kapasitesinin artmasıdır. Kapasite arttıkça günlük işeme sıklığı da azalır. İki yaşında ortalama işeme sayısı onbirdir³¹. Mesane kapasitesi puberteye kadar yılda yaklaşık 30 mL artar ve kapasite (mL) = (yaş+2)x30 formülü kapasiteyi tahmin etmede kullanılabilir³². Başarı ile tamamlanması gereken ikinci olay işemenin başarılı bir şekilde başlatılması ve bitirilmesine izin veren periüretral çizgili kas sfinkteri üzerindeki istemli kontrolün sağlanmasıdır. Genellikle 3 yaşında olur. Üçüncüsü de çocuğun detrüör kontraksiyonunu istemli olarak başlatılabilmesi ya da inhibe edebilmesi için detrüör düz kasını kontrol eden spinal refleks üzerindeki kontrolün gelişmesidir. 4 yaş civarında gerçekleşen bu gelişme

üriner kontrolün en karmaşık aşamasıdır. Dört yaşın sonunda, çocukların çoğunda üriner sistem fonksiyonu tamamlanmış yetişkin tip işeme paterni ve kontinans'ı sağlanmış olur. Yani mesane dolumu sırasında anstabil ya da aninhibe detrüsör kontraksiyonlarının olmaması ve işemeye istemli olarak başlayana kadar sfinkterin kaçırmaya izin vermemesi ve istendiğinde detrüsör kontraksiyonları ile birlikte düşük basınçlı bir işeme için sfinkterin eşzamanlı refleks relaksasyonu olur.

1.2. Nörolojik Olmayan İşeme Disfonksiyonu

Anatomik bir üriner sistem obstrüksiyonu ya da nörolojik bir hastalığı olmayan bir grup çocukta üriner obstrüksiyon tablosuna ve üropatolojik değişikliklere yol açabilecek fonksiyonel hastalıklara rastlanabilir. Bu “disfonksiyonel üriner boşaltım” sendromlarının klinik spektrumu çok geniş bir alana yayılmıştır. Bu spektrumun en ağır ucunda Hinman sendromu da denilen non-nörojenik nörojenik mesane yer alır^{33,34}. Fonksiyonel üriner obstrüksiyon tablosu mesane anatomisini bozacak ve üst üriner sistemde genişleme ve skarlar oluşturacak kadar ağırdır. Daha hafif olan ve çok daha geniş bir grup çocukta karşımıza çıkan tabloda ise genellikle tamamlanamamış bir tuvalet eğitimi öyküsü ile birlikte, gece ve gündüz üriner kontrol yetersizliği mevcuttur. Genellikle mesanenin yalnızca dolum fazı esnasında ortaya çıkan stabil olmayan kontraksiyonlar ve bu sırada sfinkterin kasılma ile koordinasyon sağlayamadığı bu tabloda üriner sistem ile ilgili potansiyel risk fazla değildir. Bunların dışında “gülme inkontinansı”, “işeme sonrası damlama”, “gündüz idrar sıklığı sendromu” ve “noktürnal enürezis “ olmak üzere semptomları açısından işeme disfonksiyonu gibi görünen bir grup hastalık daha vardır; ancak bunlar üropatolojik değişikliklere neden olmadıklarından değerlendirme ve tedavileri “disfonksiyonel üriner boşaltım” sendromlarından ayrı tutulmalıdırlar.

İnfantil tip üriner kontrolden erişkin tipe geçiş esnasında, bir çok çocuk işeme bozuklukları ve üriner inkontinans atakları geçirir. Bunlar sürekli ya da tekrarlayıcı olmadıkça dikkatle izlem dışında tedavi gerektirmeyen fizyolojik bir süreç olarak algılanmalıdırlar. Tuvalet eğitimi döneminden sonra sebat eden semptomlar patolojik değişikliklere neden olacak potansiyel bir durumu gösterir ve anatomik, nörolojik ya da fonksiyonel bir neden araştırmayı gerektirir³¹.

Uluslararası çocuk kontinans birliğinin (International Children's Continence Society- ICCS) klasifikasyon sistemine göre, fonksiyonel üriner inkontinans herhangi bir anatomik

veya nörolojik sebebe bağlı olmadan meydana gelen üriner inkontinans olarak tanımlanmıştır⁴. ICSS'e göre dolum fazı esnasında mesane aktivitesi ile üriner inkontinans oluyorsa buna sıkışma (urge) inkontinansı ya da sıkışma sendromu denir. Mesanenin çeşitli dolum seviyelerinde ani idrar yapma isteği ile karakterlidir^{35,36}. Sıkışma sendromunda yapılan ürodinamik çalışmalar, dolum fazı esnasında oluşan detrusör kontraksiyonlarının ardından pelvik taban kaslarında istemli kontraksiyon olduğunu göstermiştir. Pelvik taban kasları işemeyi engellemek için ya da kaçırılan idrarın ıslaklığını azaltmak amacıyla kasılıyor olabilir. Bu çocuklar çeşitli idrar tutma mekanizmaları geliştirebilirler; çömelme, dizlerini çaprazlama gibi. Sıklıkla bu çocuklarda idrar kaçırma günün ilerleyen saatlerinde gözlenir. Bunda çocuğun yorulması ve konsantrasyon kaybının etkisi vardır. İşeme fazı genellikle normaldir, idrar akımı da güçlü olabilir. Fonksiyonel kapasite ise genellikle azalmıştır. Eğer pelvik taban kasları aşırı kasılırsa, pelvik tabanın sebep olduğu aralıklı fonksiyonel obstrüksiyon olabilir. Bunun sonucu olarak çocukta pelvik ağrı ve üriner enfeksiyon sıklığında artış gözlenebilir^{35,36}.

Detrusör ve eksternal sfinkter ve/veya pelvik taban arasındaki koordinasyon eksikliğine bağlı anormal işeme ICCS tarafından disfonksiyonel işeme olarak sınıflandırılmıştır. Disfonksiyonel işeme genellikle inkontinans, üriner trakt enfeksiyonu ve konstipasyon ile birlikte gözlenir. Disfonksiyonel işemenin 3 tipi tanımlanmıştır. 1- Kesik kesik idrar yapılan tip: İşeme esnasında pelvik taban aktivitesinde ani güçlü artışlar olur. İşeme zamanı uzamıştır ve bazı vakalarda artık idrar da bulunabilir. 2- Fraksiyone (aralıklı) idrar yapılan tip: İnkompakt ve az miktarda idrar yapılmasıyla karakterlidir. Miksiyon çok sayıda bölünmüş parçalar şeklinde yapılır. Mesane kapasitesi tipik olarak artmıştır ve rezidüel idrar sıklıkla bulunur. Ürodinamik olarak devamlı olmayan kontraksiyonlar görülür^{33,37}. Detrusör kontraksiyonları normaldir fakat pelvik taban kaslarındaki oldukça güçlü kontraksiyonlar disfonksiyonel işemeye sebep olur. 3- Tembel mesane sendromu (Lazy bladder syndrome): Sıklıkla ayrı bir hastalık gibi değerlendirilir. ICCS tarafından disfonksiyonel işemenin bir alt tipi olarak tanımlanmıştır. Bu sendromda, işeme sıklığı azalmış ve kapasitesi artmış bir mesane vardır. Mesane kompliyansı normaldir fakat detrusör işeme esnasında kasılmaz. Abdominal basınç işeme için gerekli gücü sağlar. Rezidüel idrar, idrar kaçırma ve üriner trakt enfeksiyonu bu hastalarda sık rastlanan semptomlardır^{35,36}.

Ürodinamik değerlendirmenin kullanıldığı iki çalışmada sıkışma inkontinansının fonksiyonel inkontinansa en yaygın rastlanan (%52 ve %58) semptom olduğu gözlemlenmiştir^{7,15}. İkinci sıklıkla disfonksiyonel işeme saptanmış, tembel mesane sendromunun ise daha az sıklıkla (%4) görüldüğü tesbit edilmiştir¹⁵.

İsveç'te 7 yaşındaki çocuklar ile yapılan geniş olgu sayılı bir çalışmada (n=3556) ani sıkışmanın çocuklar arasında oldukça yaygın olduğu tesbit edilmiştir³⁸. Ailelere yönelik anket sorularından elde edilen yanıtlara göre kızların %21'inde ve erkeklerin ise % 18'inde ani sıkışma hissinin varlığı tespit edilmiştir. Bu çocukların bir kısmında pozisyonla idrar kaçağını engellemeye çalışırlar. Squatting pozisyonu bunlar için tipiktir, çocuk çömelerek bir ayağının topuğunu perineye bastırır. İşeme disfonksiyonu olan çocukların öyküsünde ve ilk değerlendirmesinde üriner sistem enfeksiyonu'na rastlandığı bilinmektedir³⁵. Bir çalışmada işeme disfonksiyonu olan çocukların voiding sistoüretrografi ile değerlendirmesinde veziköüretal reflü % 20 oranında tesbit edilmiştir⁷. Hoebeke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise videoürodinamik değerlendirmede reflü oranı %14–15 olarak bildirilmiştir¹⁵.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu işeme esnasında gergin bir pelvik tabana ve buna bağlı bozuklukların ilk adımı olabilir. Ancak ağır işeme disfonksiyonu'nun çok küçük çocuklarda bile görülebilmesi bu teoriyi desteklemektedir. Seksüel suistimal, özellikle kızlarda, yeni başlayan işeme disfonksiyonunda başka herhangi bir kolaylaştırıcı faktör bulunamamışsa akla gelmelidir. Bir merkezde işeme disfonksiyonu için araştırılan çocukların % 6'sında seksüel suistimal tesbit edilmiş ve çoğunluğunu kız çocuklarının (%89) oluşturduğu bildirilmiştir³⁷.

Dikkatli bir öykü alınması ve fizik muayene, üriner inkontinanslı çocuklarda invaziv tanısal girişim uygulanmasını çoğunlukla engeller. Aileden tuvalet eğitimini tamamlama, üriner sıklık ve inkontinansın şekli hakkında bilgi alınmalıdır. Konstipasyon üriner problemlerli çocuklarda nadir olmayan şekilde gözlenir¹⁵. Pelvik duvar kaslarının artmış sıklıkta istemli kontraksiyonu, defekasyonun geciktirilmesi, konstipasyon ve fekal taşmaya sebep olabilir³⁵. Az sıvı alımı da bunu artırabilir. Hastadan işeme ile ilgili öykü alınırken barsak alışkanlığı da sorgulanmalıdır. Çocuklar ıslaklığı azaltmak amacıyla az sıvı alabilecekleri için, inkontinans tek başına öne çıkan semptom olmayabilir³⁷. Çocuklar normal sıvı alımında sıklıkla aşırı aktif mesane semptomlarını gösterirler. Gün boyunca ani sıkışma ve sık idrara gitme gözlenir. Hasta ve ailesinden işeme günlüğü ve sıvı alımı hakkında bilgi alınmalıdır.

Fizik muayenede, alt ekstremitelerin değerlendirilmesi, nörolojik değerlendirme yanında hastanın sırtı ve perine bölgesi mutlaka muayene edilmelidir. Eğer nörolojik muayenede şüpheli bir bulgu varsa ve nörojenik mesaneden şüphelenilirse invaziv ürodinamik değerlendirme yapılmalıdır. Kesin bir nörolojik hastalık yoksa minimal ürodinamik değerlendirme (üroflowmetri+EMG) yapılabilir. Üroflowmetri akım grafiği ile infravezikal obstrüksiyon tanınabilir. Detrüsör sfinkter diskoordinasyonu, üroflowmetri eğrisinde obstruktif bulgular varken aynı anda artmış sfinkterik EMG aktivitesi ile tanınabilir¹⁴.

1.3. Nörolojik Olmayan İşeme Disfonksiyonunda Tedavi Modaliteleri

Davranış ve geribesleme (biofeedback) tedavisi : Geribesleme tedavisi öğretilme güçlüğü, donanım gereksinim göstermesi ve anne-baba uyumu ile ilgili potansiyel sorunları nedeni ile yaygın kullanım alanı bulamasa da davranış tedavisi tek başına ya da diğer modalitelerle birlikte işeme disfonksiyonu tedavisinin değişmez bir parçasıdır. Sıvı alımının düzenlenmesi, zamanlı işeme, pelvik taban egzersizleri ve pelvik tabanın tam gevşekliğiyle işemenin öğrenilmesini içerir. Fonksiyonel işeme bozukluğunda davranış tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, gündüz altını ıslatan 48 çocukta yapılan değerlendirmede davranış tedavisinin başarı oranı %74 olarak bildirilmiştir³⁹. Diğer bir çalışmada, persistan sıkışma inkontinanslı (n=95) çocuklarda miksiyon alışkanlıkları için 10 gün hasta kontrol altında tutularak geribesleme ile birlikte davranış tedavisi uygulanmış ve araştırmacılar %68,4 çocukta iyi sonuç, %12,6 çocukta ortalama düzelme, % 19 çocukta ise hiç düzelme olmadığını saptamışlardır⁴⁰.

İşeme disfonksiyonlu çocuklarda multiple tedavi modalitelerini araştıran bir çalışmada, 280 hastanın % 59'una antibiyotik profilaksisi, %49'una antikolinerjik medikasyon, %25'ine geribesleme ve %15'ine ise davranış tedavisi verilmiş. Gündüz ıslaklığı olan 222 çocuk en az 6 ay takip edilmişler. 100 tanesinde (%45) tam bir kür elde edilmiş (tüm medikasyonların kesilmesine rağmen ıslaklık yok), 82(%37) gündüz ıslaklıkta azalma (ilaç alırken, semptomlarda % 50'den fazla düzelme) ve tekrar yapılan voiding sistoüretrografide 30 hastanın 16'sında (%53) vezikoüreteral reflünün kaybolduğu gözlenmiştir⁷.

Nörostimülasyon: İnvaziv bir teknik olduğu için çocuklarda deneyim sınırlıdır. Transkutanöz stimülasyonun uygulanabilmesi ile nöromodülasyon çocuklarda umut vaad eden tedavi modalitesi olmuştur. Araştırma çalışmalarında, urge sendromu ve gösterilmiş detrusör hiperaktivitesi olan 41 çocuğa (ortalama yaşları 10–11) sakral 3 seviyesine 2 Hz stimülasyon 2 saat boyunca uygulanmış, 1 ay sonra 28 çocukta (%68,3) yanıt alınmış, 6. ayda bu yanıt alınan grupta mesane kapasitesinde anlamlı artış gözlenmiş, işeme sıklığı azalmış ve inkontinans epizotları azalmıştır. Araştırmacılar herhangi bir yan etkinin olmadığını ve 1. yılda 21 hastada (%51) kür bildirmişlerdir⁴¹.

Perkütan elektriksel sinir stimülasyonunun 2 yılı aşkın süreyle uygulanan üroterapi ve/veya farmakoterapi sonrasında başarısız olunan nörojenik olmayan mesane sfinkter disfonksiyonu olan 32 hasta (ortalama yaş: 11,7) üzerinde uygulandığı bir çalışmada haftada bir, 30 dakika boyunca 20 Hz frekansında pulsasyon verilmiş, çocuklar her 6 haftada bir değerlendirilmiş, 28 çocuğun 7'sinde ani sıkışmalar kaybolmuş, 10 tanesinde ise azalmıştır.

İnkontinans 19 çocuğun 4'ünde kaybolmuş, 12'sinde ise azalmış ve 19 çocuğun 16'sında işeme sıklığı değişmiş ve normal işeme sıklığına ulaşılmıştır (günde 4–6). Ortalama mesane kapasitesi anlamlı şekilde artmış ve tedavi öncesi anormal üroflow'u olan 21 çocuğun 9'unda tedavi sonrası üroflowmetri eğrisi normalleşmiştir⁴².

Antikolinergik tedavi: İstemsiz detrusör kontraksiyonları muskarinik reseptör stimülasyonu ile oluşur^{9,43}. Antikolinergik ajanlar bu nedenle detrusör artmış aktivitesi olan hastalarda sıklıkla kullanılmıştır⁴³. Lokal anestezi özelliği de bulunan antimuskarinik kas gevşetici oksibutinin, geleneksel olarak tercih edilen ilaç olmuştur. Ancak sık gözlenen yan etkileri, çocuklarda kullanımını kısıtlamaktadır. Jonville ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, çocuklarda oksibutinin'in yan etkilerinin erişkinlerden 4 kat daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir⁴⁴. Bir diğer çalışmada, 84 çocuk güvenli kullanım açısından değerlendirilmiş; 52 tanesinde atropinik semptomlar gelişmiş, 20'sinde cilt veya alerjik reaksiyonlar ve 15'inde diğer yan etkiler görülmüş. Bunların %14'ünde hastaneye yatmayı gerektirecek yan etkiler gözlenmiş³⁵. Oksibutinin tedavisi sırasında sık görülen tükürük salgısının azalmasıdır ve bu durum dış çürümelerini kolaylaştırır ve işeme disfonksiyonuna eşlik edebilen konstipasyonu daha da kötüleştirir^{35,36}. Bundan başka, oksibutinin kan beyin bariyerini geçer ve çocuklarda psikolojik ve davranışsal değişikliklere sebep olabilir. Myelomeningoselli hastalarda anekdotal raporlarda, ilaç kesildikten sonra okul başarılarının dramatik olarak arttığı bildirilmiştir³⁵⁻³⁶. Sıkışma inkontinanslı ve disfonksiyonel işemeli çocuklarda (n=220; ortalama yaş: 6–12) henüz yayınlanmamış çift kör Avrupa mesane disfonksiyon çalışmasının erken verilerine göre; plasebo, geribesleme ve 0,4 mg/kg oksibutinin verilen çocuklarda etkinlik açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak devam eden çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu ile ilgili pürüzler olduğu (hastaların %80'inin kız olması ve %67'sinin üriner trakt enfeksiyonuna sahip olması) utulmamalıdır⁴⁵.

Tolterodin tartarat yeni geliştirilmiş, mesane üzerine daha seçici etkili antimuskarinik ajandır. Detrusör inhibisyonunda oksibutinin ile etkinliğinin eşit düzeyde olduğu ve tükürük salgısına daha az etkisi olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, kobay dokusunda yapılan bir çalışmada radyoligand bağlanma verilerine göre, tolterodin paratiroid dokusunda oksibutinin'den 8 kat daha az potent olarak bulunmuştur⁴⁶. Bundan dolayı, tolterodinin yan etki profilinin oksibutinin'den daha iyi olduğu söylenebilir.

Küçük bir çalışmada (n=22) nörojenik detrusör aşırı aktivitesi olan çocuklara (detrüsör hiperrefleksi) tolterodin verilmiş, mesane kapasitesi, detrusör kompliyansı ve detrusör basıncında anlamlı düzelme tesbit edilmiş ve etkinliği oksibutinine eşit bulunmuştur¹². Aşırı aktif mesane semptomları ve nonnörojenik diürenal inkontinans öyküsü olan 132 çocuk

üzerinde yapılan yeni bir çalışmada ise, uzun salınlı oksibutin ile uzun etkili ve orta derecede salınım süresi olan tolterodin karşılaştırılmış, santral veya periferik sinir sistemi üzerinde antikolinergik yan etkiler bakımından tüm gruplar benzer bulunmuştur. Fakat etkinlik uzun salınlı oksibutininde daha iyi bulunmuştur⁴⁷. Bir diğer küçük çalışmada, üriner ani sıkışma ve idrar sıklığı ve/veya sıkışma inkontinansı olan 33 çocuğa 0,5, 1 veya 2 mg günde 2 kez tolterodin verilmiş, tüm gruplarda rezidüel idrar miktarı başlangıç seviyesine göre farklılık göstermemekle birlikte işeme günlüğü analizi sonucunda işeme sıklığı ve inkontinansda tüm dozlarda az miktarda azalma saptanmıştır. Tolterodin ile ilgili ciddi güvenlik problemi saptanmayan bu çalışmada, 13 ilaç bağımlı olması muhtemel yan etki gözlenmiş (10 tanesi 2 mg verilen grupta) ve günde 2 kez 1 mg verilecek doz optimal olarak önerilmiştir⁹.

Munding ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada; detrüör aşırı aktiviteli disfonksiyonel işemesi olan 30 çocuğa (> %66 kız), tolterodin 1, 2 ve 4 mg günde 2 kez verilmiş ve sadece 4 tanesinde yan etki gözlenmiştir. Islaklık epizotları 10 hastada tamamen düzelmiş, 12 hastada azalmış, 8 hastada ise değişmemiştir. Bu nedenle bu çalışmada tolterodin erişkin dozunda çocuklarda etkili ve güvenli kullanılabilecek bir ajan olarak belirtilmiştir⁸. Bolduc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, oksibutin'in ciddi yan etkilerinden dolayı ilaç değiştirilmiş detrüör aşırı aktiviteli 34 çocuk değerlendirilmiştir. Tolterodin 1 veya 2 mg günde 2 kez verilmiş ve 23 çocukta > %90 ıslaklık epizotunda azalma saptanmış ve kür olarak kabul edilmiş, 5 çocukta >%50 azalma saptanmış, 6 çocukta ise <%50 ıslaklık epizotunda azalma saptanmıştır. 20 hastada hiçbir yan etki saptanmamış, 6 hastada tolere edilebilir yan etkiler gözlenmiş ve 8 hasta ise yan etkiden dolayı ilacı bırakmak zorunda kalmıştır⁴³. Son zamanlarda oksibutin ve tolterodine alternatif olabilecek yeni antikolinergik ajanlar klinik kullanıma girmektedir, ancak bunların hiçbirinin çocukta detrüör insitabilitesinin tedavisi ile ilgili yeterli etkinliği ve güvenilirliği kesinleşmiş değildir.

Bu tedavi yöntemleri dışında alfa reseptör blokörleri aşırı aktif pelvik taban kasları ve sfinkter kaslarının gevşemesine yol açarak işeme disfonksiyonunda yararlı etkisi umulan diğer farmakolojik ajanlardır. Nonnörojenik ve nörojenik sebeplere bağlı üriner boşaltım disfonksiyonu olan çocuklarda doksazosin kullanılarak işeme sonrası artık idrar miktarında önemli azalma olduğu bildirilmiştir⁴⁸.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Mart 2004-Şubat 2006 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji kliniğine başvuran, herhangi bir nörolojik veya anatomik patolojisi olmayan işeme disfonksiyonlu hastalarda prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya yaşları 4–12 arası olan ve disfonksiyonel işeme semptom skoru kızlarda 6 ve üzeri erkeklerde ise semptom skoru 9 ve üzerinde olan hastalar dâhil edilmiştir. Hastalar rastgele 3 gruba ayrılmışlardır :

1. Grup: Tolterodin+davranış tedavisi grubu
2. Grup: Sadece davranış tedavisi verilen grup
3. Grup: Plasebo+ davranış tedavisi grubu

Tedavi öncesinde hastaların tümünden detaylı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi tüm hastaların işeme günlüğü değerlendirilip disfonksiyonel işeme semptom skoru hesaplandı. Çalışmaya renal ultrasonografisi normal ve ultrasonografi ile bakılan artık idrarı yok ya da önemsiz seviyede olan hastalar alındı. Tüm hastaların tam idrar analizleri doğal ve idrar kültürleri steril idi. Çalışmaya alınan hastaların nörolojik ve sırt muayeneleri normaldi ve öykülerinde febril üriner sistem enfeksiyon atağı yoktu. Çocukların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skorları hesaplanıp kayıt edildi. Her 3 grubun kendi içinde ve gruplar arasında semptom skorları yönünden farklılık ve bu farklılığın cinsiyet için önemli olup olmadığı değerlendirildi. Tolterodin grubuna 1 mg günde 2 kez Tolterodin (Detrusitol ®) verildi, ayrıca davranış tedavisi anne ya da babaya anlatıldı. Plasebo grubundaki hastalara günde 1 kez yatmadan 2 saat önce 20 cc su içinde 0,5 gr glukoz verildi ve davranış tedavisi öğretildi. Davranış tedavisi grubuna ise sadece beslenme ve barsak alışkanlıklarını düzenleme, zamanlı işeme, ikili işeme, rahat bir tuvalet ortamının sağlanması, işeme süresinin uzun tutulması, işeme esnasında pelvik taban kaslarının gevşetilmesi, yatmadan 1 saat öncesinde sıvı kısıtlanması ve gece uykusunun başlangıcından iki saat sonra tuvalete kaldırma önerildi.

2.1. İstatistiksel yöntem

Çalışmanın verileri, SPSS (Ver:10.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde; varyans analizi, Tukey testi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, en küçük fark yöntemi ve Mon Whitney U testi ve Khi-Kare testi kullanılmıştır. Veriler tablolarda aritmetik ortalama, \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilmiş olup yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Ölçüm değerleri dağılımı normal dağılıma uygun bulunduğu için varyans analizi kullanılmıştır.

Bulgular

1. grupta (Tolterodin+davranış tedavisi) 31 çocuk, 2. grupta (davranış tedavisi) 20 birey ve 3. grupta (plasebo grubu) 20 çocuk çalışmaya alındı. 1. grupta 16 kız 15 erkek, 2. grupta 7 kız 13 erkek, 3. grup olan plasebo grubunda 8 erkek 12 kız çocuk vardı. Tüm gruplardaki çocukların yaşları 4-12 arasında değişmekte idi. Her üç gruptaki çocuklar yaş yönünden karşılaştırıldıklarında gruplar arası farklılık önemsizdi ($p>0.05$). Her üç gruptaki çocuklar cinsiyet yönünden karşılaştırıldıklarında gruplar arası farklılık önemsizdi ($p>0.05$) (Tablo:2).

Gruplar	Yaş	Cinsiyet				Toplam
	\bar{x} \pm S	s	Kız%	s	Erkek %	
1	9,09 \pm 2,59	16	51,6	15	48,4	31
2	8,65 \pm 2,30	7	35,0	13	65,0	20
3	8,25 \pm 1,86	12	60,0	8	40,0	20
	F= 8,21 p= 0,444 p>0,05 (önemsiz)	X ² = 2,61 p= 0,270 p> 0,05 (önemsiz)				71

s: Hasta sayısı \bar{x} : Aritmetik ortalama \pm S: Standart sapma

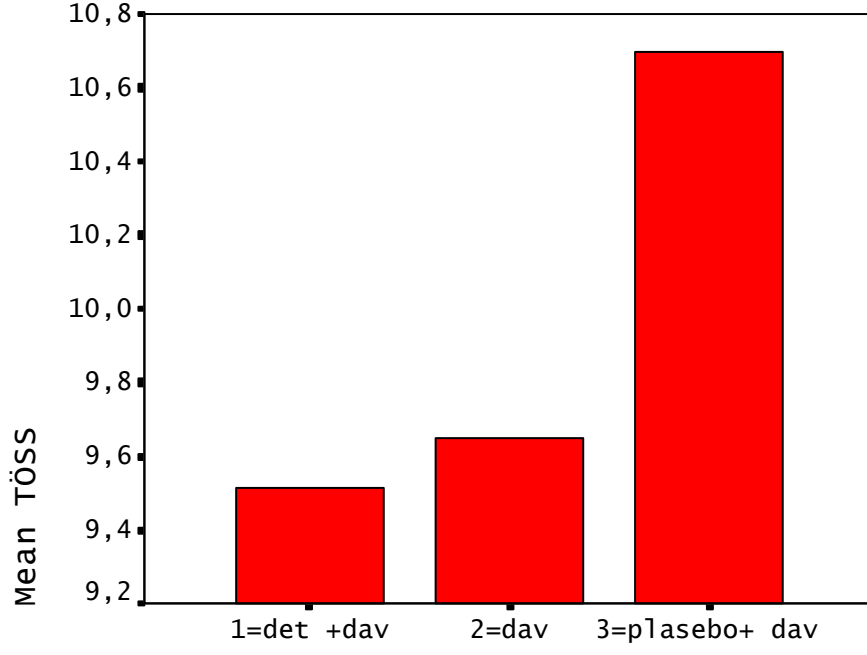
Tablo 2 : Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Her üç gruptaki bireylerin tedavi öncesi semptom skorları karşılaştırıldığında farklar önemsizdi ($p>0,05$) (şekil 1). Gruplardaki bireylerin 1. aya ait semptom skorları

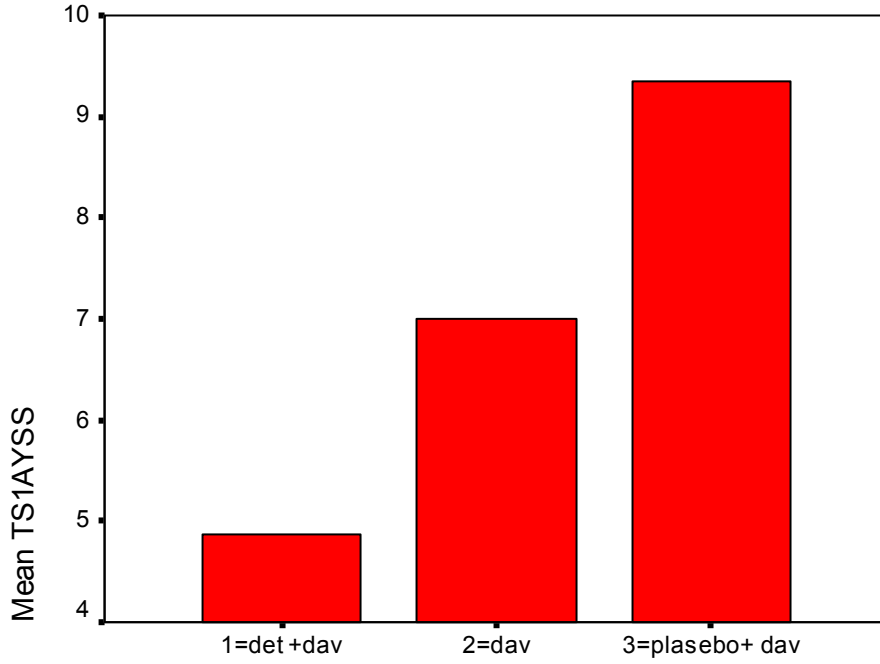
karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Birinci ayda tedaviye en iyi yanıtın (semptom skorundaki en fazla azalmanın) tolterodin + davranış tedavisi grubunda olduğu gözlemlendi (şekil 2). Gruplara ait semptom skorları ikişerli olarak karşılaştırıldığında 1. grupta 2. grup, 1. grupta 3. grup ve 2. grupta 3. grup arasındaki fark anlamlı bulundu. Tedavi sonrası 3. ayda da tedaviye en iyi yanıtın tolterodin + davranış grubunda olduğu izlendi (şekil 3). Fakat semptom skorundaki düşüş oranının en fazla 1. ayda olduğu izlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplardaki bireylerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skorları değerlerine göre karşılaştırılması.

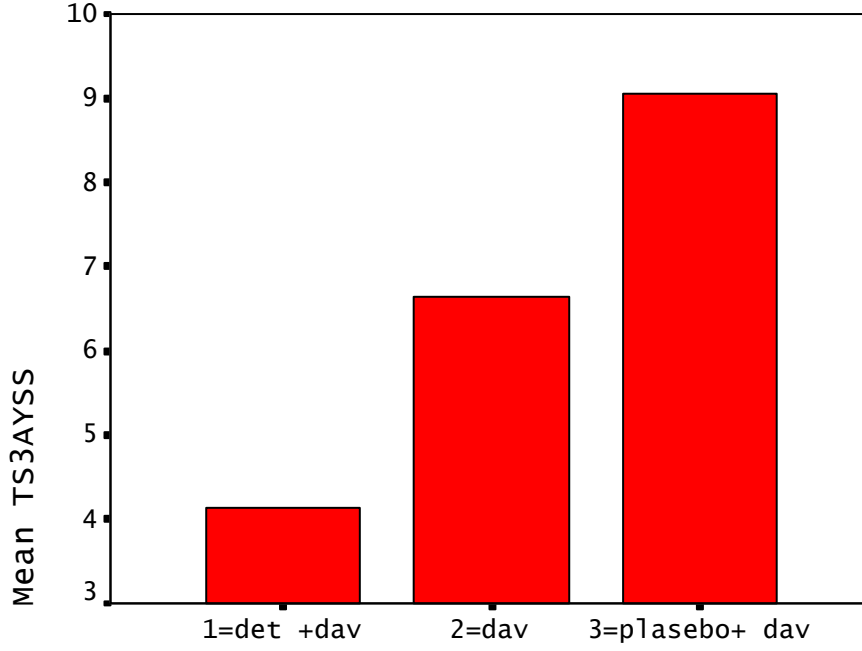
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 1. ay	Tedavi sonrası 3. ay
Gruplar	\bar{x} \pm S	\bar{x} \pm S	\bar{x} \pm S
1	9,51 \pm 2,77	4,87 \pm 1,87	4,12 \pm 1,78
2	9,65 \pm 2,08	7,00 \pm 2,05	6,65 \pm 1,69
3	10,70 \pm 2,51	9,35 \pm 2,36	9,05 \pm 2,45
	F= 1,45 p=0,240 p>0,05 (önemsiz)	F= 28,62 p=0,00 p<0,05 (önemli)	F= 38,41 p=0,00 p<0,05 (önemli)



Şekil 1: Tedavi öncesi grupların hesaplanan semptom skorları yönünden karşılaştırılması



Şekil 2: Tedavi sonrası 1. ay hesaplanan semptom skorlarının karşılaştırılması



Şekil 3: Tedavi sonrası 3. ay hesaplanan semptom skorlarının karşılaştırılması

Tolterodin + davranış tedavisi grubundaki bireylerin; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. aya ait semptom skorları karşılaştırıldığında ölçüm skorları arasındaki farklılık anlamlı idi ($p < 0,05$). Semptom skorları ikişerli olarak karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasındaki farklar anlamlı bulundu.

Sadece davranış tedavisi verilen gruptaki bireylerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay değerleri karşılaştırıldığında hesaplanan semptom skorları arası farklılık anlamlı idi ($p < 0,05$). Semptom skorları ikişerli olarak karşılaştırıldığında tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), tedavi sonrası 1. ay ile 3. ay arasındaki fark önemsiz idi ($p > 0,05$).

Plasebo grubundaki bireylerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay değerleri karşılaştırıldığında hesaplanan semptom skorları arası farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Semptom skorları ikişerli olarak karşılaştırıldığında tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$), tedavi sonrası 1. ay ile 3. ay arasındaki fark önemsizdi ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Grupların kendi içinde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3. aya ait hesaplanmış semptom skorlarının karşılaştırılması

	tolterodin+davranış tedavisi $\bar{x} \pm S$	Sadece davranış tedavisi $\bar{x} \pm S$	Plasebo $\bar{x} \pm S$
Tedavi öncesi	9,51 ± 2,77	9,65 ± 2,08	10,70 ± 2,51
Tedavi sonrası 1. ay	4,87 ± 1,87	7,00 ± 2,05	9,35 ± 2,36
Tedavi sonrası 3. ay	4,12 ± 1,78	6,65 ± 1,69	9,05 ± 2,45
	F= 105,69 p=0,000 p<0,05 (önemli)	F= 131,53 p=0,000 p<0,05 (önemli)	F= 33,86 p=0,000 p<0,05 (önemli)

Tolterodin+davranış tedavisi verilen gruptaki kız ve erkeklerin; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skorları karşılaştırıldığında kız ve erkekler arası semptom skorlarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$)(Tablo 5).

Tablo 5: Tolterodin+davranış tedavisi verilen gruptaki kız ve erkek çocukların, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skoru karşılaştırılması

	Tedavi öncesi $\bar{x} \pm S$	Tedavi sonrası 1. ay $\bar{x} \pm S$	Tedavi sonrası 3. ay $\bar{x} \pm S$
Kız n:16	10,50 ± 3,34	4,87 ± 2,02	4,12 ± 1,62
Erkek n: 15	8,46 ± 1,50	4,86 ± 1,76	4,13 ± 1,99
	p=0,130 p>0,05 (önemsiz)	p=0,968 p>0,05 (önemsiz)	p=0,920 p>0,05 (önemsiz)

Sadece davranış tedavisi verilen gruptaki kız ve erkeklerin; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skorları karşılaştırıldığında kız ve erkekler arası semptom skorlarındaki farklılık anlamsızdı ($p>0,05$)(Tablo 6).

Tablo 6: Sadece davranış tedavisi verilen gruptaki kız ve erkek çocukların, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skoru karşılaştırılması

	Tedavi öncesi $\bar{x} \pm S$	Tedavi sonrası 1. ay $\bar{x} \pm S$	Tedavi sonrası 3. ay $\bar{x} \pm S$
Kız n: 7	10,14 \pm 2,19	7,57 \pm 2,50	7,28 \pm 2,21
Erkek n: 13	9,38 \pm 2,06	6,69 \pm 1,79	6,30 \pm 1,31
	p=0,311 p>0,05 (önemsiz)	p=0,399 p>0,05 (önemsiz)	p=0,293 p>0,05 (önemsiz)

Plasebo verilen gruptaki kız ve erkeklerin; tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skorları karşılaştırıldığında kız ve erkekler arası semptom skorlarındaki farklılık anlamsız bulundu (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7: Plasebo verilen gruptaki kız ve erkek çocukların, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay semptom skoru karşılaştırılması

	Tedavi öncesi $\bar{x} \pm S$	Tedavi sonrası 1. ay $\bar{x} \pm S$	Tedavi sonrası 3. ay $\bar{x} \pm S$
Kız n: 7	10,41 \pm 2,10	9,08 \pm 1,92	9,00 \pm 1,95
Erkek n: 13	11,12 \pm 3,13	9,75 \pm 3,01	9,12 \pm 3,22
	p=0,753 p>0,05 (önemsiz)	p=0,843 p>0,05 (önemsiz)	p=0,815 p>0,05 (önemsiz)

Tolterodin+davranış tedavisi grubunda 1 hasta el ve ayaklarda şişme şikayeti ile tedaviyi kesti ve bu hasta çalışma dışı bırakıldı. 3 hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen konstipasyon gelişti ve medikal tedavi ile düzeltildi. 1 hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen flushing gelişti. 5 hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek düzeyde ağız kuruluğu gelişti.

Tartışma

Çocuklarda gözlenen işeme disfonksiyonunun tedavisi ve değerlendirilmesi için genel olarak kabul edilmiş bir yaklaşım yoktur. Tek başına davranış tedavisinin yanısıra, farmakolojik tedavi ve biofeedback yöntemi de kullanılmaktadır^{15,39,49,50}. İşeme disfonksiyonlu çocuklar, anatomik veya nörolojik sebep araştırılmak için sıklıkla radyolojik, ürodinamik veya sistoskopik incelemeye maruz kalırlar¹⁶. Bununla beraber, son zamanlarda bu metodların hastalığın tanısı, tedavisi ve sonuç üzerindeki etkileri tartışılır duruma gelmiştir¹³⁻¹⁷. İlave olarak, disfonksiyonel işemenin değerlendirilmesi için bazı yazarlarca sınıflandırmada yararlı olacağı için desteklenen videoürodinamik çalışmaların yapılmasının gerekliliği de nörojenik olmayan işeme disfonksiyonu için artan bir şekilde tartışılmaktadır^{5,16,51}. Soygür ve arkadaşlarının çalışmasında, nörojenik olmayan işeme disfonksiyonlu çocuklarda videoürodinamik değerlendirmenin kullanımı gerekli bulunmamıştır. Bu çalışmada, videoürodinaminin genel olarak planlanan tedaviyi değiştirmedeği, detaylı öykü, işeme günlüğü ve fizik muayenenin doğru tanı için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır¹⁷. Parekh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁶, disfonksiyonel işeme bozukluğu olan 1153 çocuğun verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bu çocuklara yapılan rutin radyolojik inceleme ve sistoskopik değerlendirme sonucunda üst üriner trakt değişikliklerinin ve pozitif anatomik bulguların oldukça az gözleendiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada standart işeme disfonksiyonu tedavisine yanıtız ve pozitif radyolojik ve sistoskopik bulguları olan 40 hastada videoürodinamik değerlendirme yapıldığında, bunun uygulanan tedaviyi değiştirebileceğini tesbit etmişlerdir¹⁶. İşeme disfonksiyonu ile vezikoureteral reflünün birlikteliği iyi tanımlanmıştır. Bazı gruplar bu oranı %50'nin üzerinde olarak bildirmişlerdir⁵²⁻⁵⁵. Bununla beraber, Parekh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, afebril üriner trakt enfeksiyonu saptanan işeme disfonksiyonlu hastalarda yüksek dereceli vezikoureteral reflü saptanma insidansı önceki çalışmalardan farklı olarak önemsenmeyecek kadar az oranda bulunmuştur(0,4%)¹⁶. Parekh'in serisinde mesanede trabekülasyon ve dilate posterior üretra gibi diğer pozitif anatomik bulguların oranı da oldukça düşük bulunmuştur, (yaklaşık 10%)¹⁶.

Disfonksiyonel işemenin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamışsa da, inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları, pelvik taban aşırı aktivitesi ve işemenin tam öğrenilememesi asıl nedenler gibi durmaktadır. Hiperaktif mesanenin tedavisi için ilaç

kullanılmaya başlandığından beri, antikolinergik ilaç tedavisi ilk seçenek olarak kabul görmüştür. Tolterodinin çocuklarda kullanımı ile ilgili birkaç yayın mevcuttur. Goessl ve arkadaşları¹² tolterodin'in detrusör hiperrefleksili çocuklarda kullanımı ile ilgili ilk çalışmayı yayınlamışlardır ve bu çocuklarda tedavi esnasında mesane kompliyansının düzeldiğini rapor etmişlerdir. Munding ve arkadaşlarının çalışmasında, işeme disfonksiyonlu çocuklarda, ağır bir yan etki gözlenmeden tolterodin'in ıslaklık epizotlarını azalttığı gösterilmiştir⁸. Hjalmas, farmakokinetik verileri yayınlamış ve çocuklardaki aşırı aktif mesane için gelecekteki potansiyel ilacın tolterodin olabileceğini rapor etmiştir⁹. Raes ve arkadaşları, detrusör hiperaktiviteli çocuklarda, tolterodin'in etkinliği ve tolerabilitesini değerlendirmişler ve tolterodinin çocuklarda iyi tolere edilen ve selektif olmayan antimuskarinik ajanlara göre yan etki bakımından daha uygun bir tedavi seçeneği olduğunu göstermişlerdir¹¹.

Bu çalışmada biz, işeme disfonksiyonlu çocuklarda, tolterodin'in disfonksiyonel işeme için etkinliğini disfonksiyonel işeme semptom skoru kullanarak değerlendirdik. Bu skorlama sistemi ilk kez 2000 yılında Kanada'dan bir pediatrik üroloji grubu tarafından çocuklardaki işeme disfonksiyonu yakınmalarının şiddetini objektif hale getirmek için önerildi¹³. Daha sonra bu grubun validasyon amacı ile yaptığı bir çalışmada, disfonksiyonel işeme ile başvuran 104 hastada semptom skorlarının, normal işeme öyküsü olan benzer yaştaki 54 adet çocuktan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur. Sonrasında, testi cevaplayan ve davranış terapisi verilen bu 104 hastanın 48'inde skorun, işeme semptomlarındaki düzelmeye iyi bir belirteci olduğunu bildirdiler⁵⁶. Ayrıca disfonksiyonel işemeli ve vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda, disfonksiyonel işeme semptom skorunun kullanılmasının reflünün rezolüsyonunu öngörmede yararlı olduğu da bildirilmiştir⁵⁷. Bizim çalışmamızda semptom skorlamasının ilk önerilen şekline uyularak¹³ eşik skor değeri olarak erkeklerde 9, kızlarda 6 alınmıştır ve çalışmaya alınan erkeklerdeki tedavi öncesi ortalama semptom skorunun (SD) 9,65 (2,23), kızlarda ise (SD)10,35 (2,54) olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, bu çalışmada erkekler ve kızlar arasındaki tedavi öncesi semptom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi sonrası hesaplanan ortalama semptom skoru bu grubun ilk yayınında, tolterodin verilen çocuklarda, erkekler için 6,03 kızlar için 9,02 olarak belirtilmiştir¹³. Bizim çalışmamızda, tolterodin tedavisi sonrası hesaplanan ortalama semptom skoru tedavinin 1. ayında kızlar için 4,87, 3. ayında ise 4,12 olarak bulunmuştur ve erkekler için ise, tedavinin 1. ayında ortalama değer 4,86 ve 3. ayında ortalama değer 4,13 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda semptom skorunda gözlenen keskin düşüşün tedavinin 1. ayında ortaya çıktığı görüldü. Daha önce kliniğimizde yapılan ve bu çalışmaya temel teşkil

eden çalışmada⁵⁸ sadece tolterodin verilen hastalar değerlendirmeye alındı ve tek gruplu bir çalışmada antikolinergik tedavi ile kombine edilen davranış tedavisinin öncesinde ve sonrasında semptom skorlarına bakılarak fark olup olmadığı araştırıldı. Tedavi sonrası önemli düzelmenin gözlemlendiği bu çalışmada varılan sonucu tartışmalı hale getiren konu, nörolojik ve anatomik nedene bağlı olmayan işeme disfonksiyonunun, antikolinergik tedavi olmadan sadece davranış değişiklikleri ile de tedavi edilebilme olasılığının ekarte edilmemiş olması idi. Karşılaştırmalı bir çalışmada, sadece antikolinergik tedavi verilen ve davranış tedavisi önerilmeyen bir grubun bulunması etik olarak kabul edilemeyeceğinden, şimdiki çalışmada tolterodin ile kombine edilen davranış tedavisi grubu, tek başına davranış tedavisi grubu ve plasebo ile kombine edilen davranış tedavisi grubu ile karşılaştırılmıştır. Her üç grupta da tedavi öncesi ve sonrası skorlar arasında anlamlı bir fark olması, davranış düzenlenmesinin nörolojik ve anatomik nedene bağlı olmayan işeme disfonksiyonu tedavisindeki yararını açıkça göstermektedir. Ancak birinci ayın sonunda elde edilen skor azalması en fazla tolterodin ile davranış tedavisinin kombine edildiği grupta olmakla birlikte, diğer 2 grupta birinci ayın sonunda elde edilen yarar üçüncü ayın sonundaki ile aynı kalmıştır.

Sonuç olarak, işeme disfonksiyonlu, nörolojik ve anatomik bir rahatsızlığı olmayan çocuklarda, invaziv bir değerlendirme öncesi ilk tedavi seçeneği olarak, çocukların iyi tolere ettikleri tolterodinin davranış tedavisi ile birlikte verilmesinin uygun olduğunu tesbit ettik. Bununla birlikte tek başına davranış tedavisi ile antikolinergik kombinasyonuna göre daha az ancak tedavi öncesine göre anlamlı farkı olan yanıt alınıyor olması, sadece davranış tedavisini başka bir çalışmada saptanacak bir semptom skoru limit değerine sahip çocuklarda ilk tedavi seçeneği haline getirebilir.

Kaynaklar

- 1- De Groat WC: Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am.* 20: 383–401. 1993.
- 2- Rushton HG: Wetting and functional disorders. *Urol Clin North Am.* 22: 75–93. 1995.
- 3- Snodgrass W: Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology* 38: 341–344. 1991.
- 4- Norgaard JP, Van Gool JD, Hjalmas K et al: Standardization and definition in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol.* 81(suppl 3): 1–16. 1998.
- 5- Van Gool JD, Vijverberg MA, Dejong TP: Functional daytime incontinence: Clinical and urodynamic assessment. *Scand J Urol Nephrol. (Suppl.)* 141: 58–69. 1992.
- 6- Van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Mobiius T et al: Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. International Reflux Study in Children. *J Urol.* 148: 1609–703. 1992.
- 7- Schulman SL, Quinn CK, Plachter N et al: Comprehensive management of voiding dysfunction. *Pediatrics* 103: E31. 1999.
- 8- Munding M, Wessells H, Thornberry B, Riden D: Use of tolterodin in children with dysfunctional voiding: An initial report. *J Urol.* 165: 926–928. 2001.
- 9- Hjalmas K, Hellstrom AL, Mogren K, Lackgren G, Stenberg A: The overactive bladder in children: A potential future indication for tolterodin. *BJU Int.* 87: 569-74. 2001.
- 10- Nijman RJ: Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology* 63: 45–50. 2004.
- 11- Raes A, Hoebeke P, Segaert I, Van Laecke E, Dehoorne J, Vande Walle J: Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder. *Eur Urol.* 45: 240–244. 2004.
- 12- Goessl C, Sauter T, Michael T, Berge B, Staehler M, Miller K: Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology* 55: 414–418. 2000.
- 13- Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G et al: The dysfunctional voiding scoring system. quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol.* 164: 1011–1015. 2000.

- 14- Glazier DB, Murphy DP, Fleisher MH, Cummings KB, Barone JG: Evaluation of the utility of video-urodynamics in children with urinary tract infection and voiding dysfunction. *Br J Urol.* 80: 806-808. 1997.
- 15- 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 Int.* 87: 575–580. 2001.
- 16- Parekh DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW 3rd: The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. *J Urol.* 165: 215–218. 2001.
- 17- Soygur T, Arikan N, Tokatli Z, Karaboga R: The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int.* 93: 841–843. 2004.
- 18- John M, Park: Normal and anomalous development of the urogenital system; In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein Aj (eds): *Campbell's Urology*, 8th ed. W.B. Saunders Comp. Vol 3. Chap.49. pp 1748–1752. 2002.
- 19- Kim KM, Kogan BA, et al: Collagen and elastin in the normal fetal bladder. *J Urol.* 146: 524–527. 1991.
- 20- Baskin L, Meaney D, et al: Bovine bladder compliance increases with normal fetal development. *J Urol.* 152: 692–695; discussion 696–697. 1994.
- 21- Wein Aj: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): *Campbell's Urology*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp 573-642. 1992.
- 22- Sugaya K, Roppolo JR, Yoshimura N, et al: The central neural pathways involved in micturition in the neonatal rat as revealed by the injection of pseudorabies virus into the bladder. *Neurosci Lett* 223: 197. 1997b.
- 23- De Groat WC: Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res* 87: 201. 1975.
- 24- De Groat WC, Douglas JW, Glass J, et al: Changes in somato-vesical reflexes during postnatal development in the kitten. *Brain Res.* 94: 150. 1975.
- 25- Blavias JG: The neurophysiology of micturition: A Clinical study of 550 patients. *J Urol.* 127: 958. 1982.
- 26- Yalla SV, Rossier AB, Fam BA, et al: Functional contribution of autonomic innervation to urethral striated sphincter: Studies with parasympathomimetic, parasympatholytic and alpha adrenergic blocking agents in spinal cord injury and control male subjects. *J Urol.* 117:494. 1977.
- 27- Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellstrom AL, Hjalmas K, Sillen U: Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol.* 156(5): 1809-1812. 1996.

- 28-** Yeung CK, Godley ML, Duffy PG, Ransley PG: Natural filling cystometry in infants and children. *Br J Urol.* 75(4): 531-537. 1995.
- 29-** Wen JG, Tong EC: Cystometry in infants and children with no apparent voiding symptoms. *Br J Urol.* 81(3): 468-473. 1998.
- 30-** Jansson UB, Hanson M, Hanson E, Hellstrom AL, Sillen U: Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol.* 164(6) : 2050-2054. 2000.
- 31-** Goelmer MH, Ziegler EE, Fomon S: Urination during the first three years of life. *Nephron* 28: 174-178. 1981.
- 32-** Koff SA: Estimating bladder capacity in children. *Urology* 21(3) : 248. 1983.
- 33-** Hinman F, and Baumann FW: Vesical and ureteral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. *J Urol.* 109: 727–732. 1973.
- 34-** Allen TD, Bright TC 3rd: Urodynamic patterns in children with dysfunctional voiding problems. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 69: 12-14. 1977.
- 35-** Nijman RJM: Classification and treatment of functional incontinence in children. *BJU Int.* 85(supp 3): 37–42. 2000.
- 36-** Nijman RJM: Neurogenic and non-neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol.* 11: 577–583. 2001.
- 37-** Ellsworth PI, Merguerian PA, and Copening ME: Sexual abuse: another causative factor in dysfunctional voiding. *J Urol.* 153: 773–776. 1995.
- 38-** Hellström A-L, Hanson E, Hansson S, et al: Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr.* 149: 434–437. 1990.
- 39-** Wiener JS, Scales MT, Hampton J, et al: Long-term efficacy of simple behavioral therapy for daytime wetting in children. *J Urol.* 164: 786–790. 2000.
- 40-** Vijverberg MA, Elzinga-Plomp A, Messer AP, et al: Bladder rehabilitation: the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *Eur Urol.* 31: 68–72. 1997.
- 41-** Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, et al: Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol.* 166: 2416-2419. 2001.
- 42-** Hoebeke P, Renson C, Petillon L, et al: Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. *J Urol.* 168: 2605–2608. 2002.
- 43-** Bolduc S, Upadhyay J, Payton J, et al: The use of tolterodine in children after oxybutynin failure. *BJU Int.* 91: 398–401. 2003.
- 44-** Jonville AP, Dutertre JP, Barbellion M, et al: Adverse effect of oxybutynin chloride in pediatrics [in french]. *Arch Fr Pediatr.* 50: 27–29. 1993.

- 45-** Rien J. M. Nijman: Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology* 63(Suppl. 3A): 45-50. 2004
- 46-** Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al: Tolterodine: a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol.* 327: 195–207. 1997.
- 47-** Reinberg Y, Crocker J, Wolpert J, et al: Therapeutic efficacy of extended release oxybutynin chloride, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. *J Urol.* 169: 317–319. 2003.
- 48-** Austin PF, Homsy YL, Masel JL, et al: Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *BJU Int.* 162: 1064–1067. 1999.
- 49-** Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR: The Relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* 160: 1019-1022. 1998.
- 50-** Snodgrass W: The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 160: 1823-1825. 1998.
- 51-** Ewalt DH, Bauer SB: Pediatric neurourology. *Urol Clin North Am.* 23: 501-509. 1996.
- 52-** Lyon RP, Tanagho EA: Distal urethral stenosis in little girls. *J Urol.* 93: 379-382. 1965.
- 53-** Kendall AR, Karafin L: Urinary tract infection in children. fact and fantasy. *J Urol.* 107: 1068-72. 1972.
- 54-** Immergut M, Culp D, Flocks RH: The urethral caliber in normal female children. *J Urol.* 97: 963-965. 1967.
- 55-** Tanagho EA, Mccurry E: Pressure and flow rate as related to lumen caliber and entrance configuration. *J Urol.* 105: 583-585. 1971.
- 56-** Farhat W, McLorie GA, O'Reilly S, Khoury A, Bagli DJ: Reliability of the pediatric dysfunctional voiding symptom score in monitoring response to behavioral modification. *Can J Urol.* 8: 1401-1405. 2001.
- 57-** Upadhyay J, Bolduc S, Bagli DJ, McLorie GA, Khoury AE, Farhat W: Use of the dysfunctional voiding symptom score to predict resolution of vesicoureteral reflux in children with voiding dysfunction. *J Urol.* 169: 1842-1846. 2003.
- 58-** Ayan S, Kaya K, Topsakal K, Kılıcarslan H, Gokce G, Gultekin Y: Efficacy of tolterodine as a first-line treatment for non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int.* 96: 411–414. 2005.

