

# Nöropatik olmayan mesane disfonksiyonları ve tedavi yaklaşımları

Halil TUĞTEPE

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul

## Öz

Nörojen olmayan mesane disfonksiyonları çocuk ürolojisi poliklinik başvurularının yaklaşık %30-40'ını oluşturmaktadır. Nörolojik olarak normal çocuklarda alt üriner sistemin disfonksiyonu dolun veya boşaltım fazına göre ayrılır. Aşırı aktif mesane sendromu, fonksiyonel idrar kaçırma ve kıkırdama idrar kaçırması dolun fazıyla; disfonksiyonel işeme, az aktif işeme, Hinman sendromu ve işeme sonrası damlatma ise boşaltım fazıyla ilişkili alt üriner sistem disfonksiyonlarıdır. İstemsiz detrüör kontraksiyonlarının yol açtığı aşırı aktif mesane, en sık görülen üriner sistem disfonksiyonudur. Özelliği, sıkışma hissinin olmasıdır. Fonksiyonel idrar kaçırmada sfinkter mekanizması ile normal kontinans sağlanamaz. Kıkırdama inkontinansı genellikle tamamen kızlarda görülmekte ve kıkırdama ya da gülmeye sırasında istemsiz idrar kaçırma ile karakterizedir. Edinilmiş olduğu kabul edilen disfonksiyonel işeme mesane-sfinkter disfonksiyonu mevcut olup, işeme sırasında sfinkter mekanizması anormal şekilde kasılır. Az aktif ya da tembel mesanede detrüör aktivite kaybı mevcuttur ve işeme için Valsalva manevrasına gereksinim vardır. Hinman sendromu gizli nöropatik mesane olarak isimlendirilir ve işeme mekanizması tamamen dekompanse olur. İşeme sonrası damlatmada inkontinans işemeden hemen sonra görülür. Alt üriner sistem disfonksiyonunun tedavisinde birkaç seçenek bulunmaktadır. Üroterapi her hastada ilk basamak tedavi seçeneğidir ve iyi bir tuvalet eğitimi sağlanmasını amaçlar. Antikolinergik ilaçlar inhibe edilmemiş detrüör kasılmalarını azaltır veya önler. Alfa adrenerjik antagonistler detrüör düz kası ve sfinkter gevşemesini sağlayarak mesane çıkış direncini azaltırlar. Yinelenen İYE geçiren hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı yararı kanıtlanmıştır. Botulinum toksin A geri dönüşebilen bir gevşek kas paralizisine yol açarak etki eder. Biofeedback AAM, Dİ gibi detrüör-sfinkter koordinasyon bozukluklarında, hastanın pelvik taban kaslarını doğru ve etkin kullanmasını öğrenmesini amaçlayan bir modalitedir. Sakral sinir, perkütan tibial sinir stimülasyonu nöral yolların modülasyonunu sağlayarak etki eder. Nöropatik veya dekompanse olmuş mesanelerde veya işeme sonrası ciddi rezidü kalan hastalarda temiz aralıklı kateterizasyon da tedavi seçeneklerinden birisidir.

**Anahtar kelimeler:** Nöropatik olmayan, mesane sfinkter disfonksiyonu

**Alındığı tarih:** 17.10.2016

**Kabul tarihi:** 21.11.2016

**Yazışma adresi:** Dr. Halil Tuğtepe, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul

**e-mail:** htugtepe@yahoo.com

## Abstract

### **Non-neuropathic bladder dysfunctions, and treatment approaches**

Non neurogenic bladder dysfunctions make up around 30-40% of pediatric urology outpatient cases. In neurologically normal children, lower urinary tract dysfunction is divided into pathologies involving the filling or emptying phase. Overactive bladder, functional urinary incontinence and giggle incontinence involve the filling phase while dysfunctional voiding, lazy bladder, Hinman syndrome and dribbling after voiding involve the emptying phase of the lower urinary tract dysfunctions. The most frequently seen urinary system dysfunction is overactive bladder which is caused by involuntary detrusor contractions. It is characterised by urgency. In functional incontinence, normal continence can not be maintained by the sphincter mechanism. Giggle incontinence is almost always seen in girls and is characterised by involuntary incontinence seen during laughing or giggling. Dysfunctional voiding where the sphincter mechanism abnormally contracts during emptying due to a bladder-sphincter dysfunction, is generally accepted as being an acquired disorder. In lazy or hypoactive bladder, there is complete loss of detrusor activity and voiding requires application of Valsalva maneuver. Complete decompensation of the voiding mechanism is observed in Hinman syndrome which is also called hidden neuropathic bladder. There are several treatment options for lower urinary system dysfunctions. Urotherapy is the first-line treatment option in all patients and aims for good toilet training. Anticholinergic medications decrease or prevent uninhibited detrusor contractions. Alpha-adrenergic antagonists relax the detrusor smooth muscle and sphincter leading to decreased bladder outlet resistance. The benefit of prophylactic antibiotics has been proven in patients with recurrent UTI. Botulinum toxin A acts by leading to a reversible flaccid paralysis of muscles. In detrusor-sphincter coordination disorders such as OAB and DV, biofeedback is a modality that aims to teach the patient correct and effective use of pelvic floor muscles during voiding. Sacral nerve or percutaneous tibial nerve stimulation exerts its effect through modulation of neural pathways. Clean intermittent catheterisation is a treatment option in patients with neuropathic or decompensated bladders or where significant residual urine is left after voiding.

**Key words:** Non-neuropathic, bladder-sphincter dysfunction

## Giriş

Çocuk ürolojisi polikliniklerine başvuran çocukların yaklaşık % 30-40'ında, işeme veya idrar depolama sorunu, idrara sıkışma hissi, sık idrara gitme, gündüz idrar kaçırma, gece idrar kaçırma ve/veya sık idrar yolu infeksiyonları görülmektedir <sup>(1,2)</sup>. Birçok yayında da, çocukların % 6-30'unda idrar kaçırma görüldüğünü bildirmiştir <sup>(3,4)</sup>.

Üriner inkontinans hem çocuğu hem aileyi sosyal, duygusal ve davranışsal olarak etkilemektedir <sup>(5)</sup>. Çocuk; sosyal izolasyon, akran çatışması, alay ve sınıfta diğer çatışmalara maruz kalabilir <sup>(6)</sup>.

Nörolojik olarak normal olan çocuklarda alt üriner sistem disfonksiyonu mesane siklusuna göre adlandırılır:

- A. Dolum Fazı**
1. Aşırı aktif mesane sendromu
  2. Fonksiyonel idrar kaçırma
  3. Kıkırdama idrar kaçırma

- B. Boşaltım Fazı**
1. Disfonksiyone işeme
  2. Tembel mesane sendromu
  3. Hinman sendromu
  4. İşeme sonrası damlatma <sup>(7)</sup>

### A. Dolum Fazı

#### 1. Aşırı aktif mesane

Aşırı Aktif Mesane (AAM) veya aşırı aktif detrüör, çocuklarda en sık görülen işeme disfonksiyonudur. Pik insidansı 5 ile 7 yaşlar arasında görülür. Aşırı aktif mesane sendromunda istemsiz detrüör kasılmaları izlenmektedir. AAM, yeni ICCS tanımlarında "çocuklarda instabil mesane" tanımının yerine geçmiştir <sup>(8)</sup>.

Çocuklarda AAM, ani ve karşı konulmaz bir işeme hissi/dürtüsü ardından pelvik taban veya external manevralar tarafından acil üretral kompresyon ile sonuçlanır. Tutma manevraları, klasik olarak ayakları çaprazlama (Vincent curtsy) ve erkeklerin penisi tutması veya kızların topukları üzerine çömelme gibi üretranın external kompresyonudur <sup>(9)</sup>. Bu manevraların mesane inhibisyon mekanizmaları, pudental sinirlerin sempatik aktivasyonu sonucunda beta adrener-

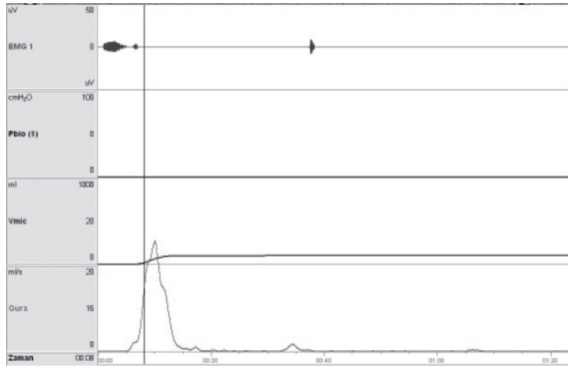
jik reseptör stimülasyonuna bağlı olarak detrüör düz kasının supresyonuna da bağlı olabilir <sup>(10)</sup>. Bu tutma manevralarına rağmen, çocuklarda sık idrar sızıntıları sonucu iç çamaşırda nemli alanlar izlenmektedir.

AAM'ın özelliği sıkışma duygusu olmasıdır ve bu nedenle acil işeme dürtüsü olan çocukların AAM sahip olduğu söylenmektedir. İdrar kaçırma ve artmış işeme sıklığı da çoğunlukla eşlik etse de, AAM tanısı için bu semptomlar şart değildir. Urge inkontinansı, acil işeme dürtüsü olan çocuklarda idrar kaçırmanın olmasını tarif ettiğinden, AAM olan çocukların çoğunda var olabilir <sup>(9,10)</sup>.

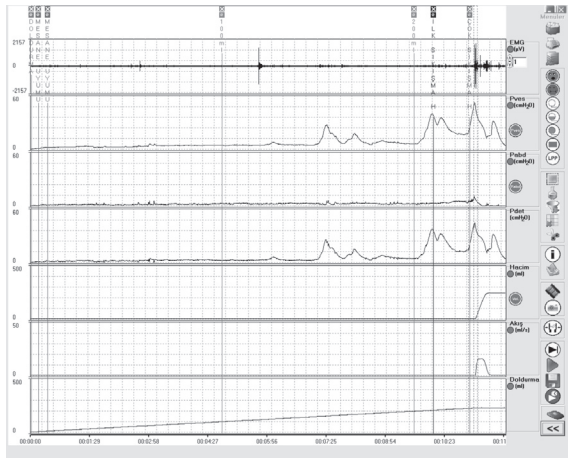
Urge inkontinansı genelde az miktarda idrar kaçırması ile meydana gelmektedir. Bu kaçırmalar genellikle öğleden sonra veya çocuğun oyun veya diğer aktivitelerle meşgul olduğunda izlenmektedir. Bu durumda dikkati başka yerde olduğundan, çocuk dürtüye pelvik tabanı kasarak yanıt verememektedir. Urge sendromu olan çocuklarda yaşa göre azalmış mesane kapasitesi izlenmekte, bu nedenle de sık tualete gitmeden ve sosyal utanç duygusundan kaçınmak için bu çocuklar su alımlarını kısıtlamaktadırlar <sup>(11)</sup>. AAM olan hastalarda bulgu ve semptomlar değişkenlik göstermekle birlikte, kontraksiyonların sıklığı ve gücüne, tutma manevralarının etkinliğine ve istemli pelvik taban kasılmalarına bağlıdır <sup>(7,11)</sup>.

Artan kanıtlar AAM'nin duysusal bir sorun olduğunu göstermekle birlikte, sorunun santral sinir sistemi veya mesane seviyesinde olduğu hâlâ tartışmalıdır <sup>(11)</sup>. Bu sendromda, kronik pelvik kas kontraksiyonları sonucu kabızlık da görülebilir. Bu çocukların takibinde her iki sistem disfonksiyonları tanınmalı ve ele alınmalıdır <sup>(12)</sup>. Ayrıca, VUR ve sık İYE olan çocukların 1/3'ünde görülmektedir <sup>(13)</sup>. AAM'nin antikolinergik ile tedavisinin İYE sıklığını azalttığı ve kontrollere göre VUR rezolüsyonunu arttırdığı bilinmektedir <sup>(12,14-16)</sup>.

Tanı koymak için ürodinamik incelemeye gerek yoktur. Yapılandırılmış anamnez, en az iki günlük işeme çizelgesi ve üroflovo-EMG, OAM tanısını koymada yeterlidir. Üroflovo kule şeklinde işeme ile kendini gösterir (Şekil 1). Hastanın öyküsünde İYE varlığında, detaylı üriner sistem USG istenmeli, herhangi bir hidronefroz varlığında da mesane sistoüretrogramı çekilmelidir. Ürodinamik inceleme çok önerilmese de



Şekil 1. Kule şekli işeme.



Şekil 2. AAM için örnek ürodinamik inceleme.

yapıldığında artmış detrüsrör aktivitesi (15 cmH<sub>2</sub>O' u geçen basınçlar) ve yaşa göre azalmış mesane kapasitesini görmekteyiz. Ürodinamiye genellikle tedaviye dirençli grupta başvurulmalıdır (Şekil 2).

## 2. Fonksiyonel idrar kaçırma

Anatomik olarak normal çocuklarda, sfinkter mekanizmalarının normal kontinansı sağlayamamasından kaynaklanır. Abdominal basıncın mesaneye iletimi sırasında sfinkter mekanizmalarının idrar akışına izin verecek derecede anatomik yetmezliğine bağlı gerçek stress inkontinansı çocuklarda enderdir (7). Genellikle belirgin ürodinamik anormallikler eşlik etmez. AAM'nin hafif formu gibi düşünülebilir. Küçük aşırı aktif detrüsrör kontraksiyonları ancak artmış intraabdominal basınçlarda veya provokasyonla görülebilir. Hastaların çoğunda idrar kaçağı miktarı genellikle az olduğundan, idrarın kaçırıldığı güçlüklerle ayırt edilebilir. Bu nedenden dolayı, bu durumun gerçek insidansı olduğundan düşük rapor ediliyor olabilir (11).

Stres inkontinansı genellikle obez kızlarda (17), adolesan kız atleterde (özellikle yoğun jimnastik yapan kızlar) ve kistik fibroz veya diğer solunumsal sorunu olan kızlarda daha sık görülür.

Sfinktere bağlı inkontinans halen başa çıkması zor bir durumdur ve bulging ajanlar, mesane boynu asılması ve periüretal sling prosedürleri gibi cerrahi operasyonlar önerilebilir.

## 3. Kıkırdama (giggle) inkontinansı

Bu ender durum genellikle tamamen kızlarda görülmekte, kıkırdama veya gülme sırasında istemsiz ve genellikle öngörülemeyen idrar kaçırma ile karakterizedir. Stres inkontinansa kıyasla kaçırılan idrar miktarı daha fazladır ve genellikle tüm mesanenin boşalması şeklindedir. Hastaların genellikle başka alt üriner sistem semptomu bulunmamakta, en dikkat çekici özelliği ise idrar akımı başladıktan sonra karakteristik olarak çocuğun akımı durduramamasıdır. Bu ender hastalığın tedavisi oldukça zordur ve etiyojisi hala tam olarak anlaşılmış değildir (8).

Detrüsrör aşırı aktivitesi görülebilir. Antikolinergik (18) veya botulinum A toxini (19) ile tedavisi bunu destekler. Bir metilfenidatın bazı semptomları azalttığını göstermesi, bu durumun bir katapleksi olabileceğini düşündürmektedir (20). Kıkırdama inkontinansı, santal sinir sisteminin aracılık ettiği bir olay sonucu pontin miktürasyon merkezinin aktivasyonu sonucu gelişiyor olabilir (21). Son zamanlarda PFMR'nin olası bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (22).

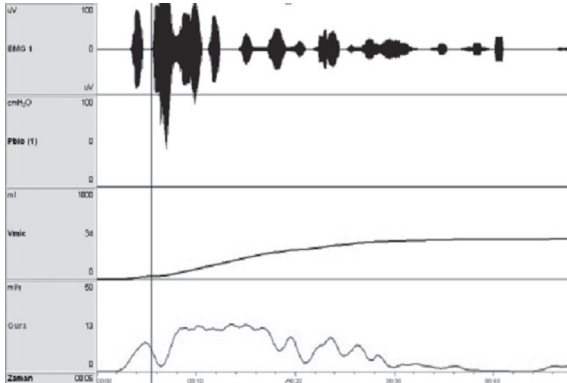
## B. Boşaltım Fazı

### 1. Disfonksiyonel işeme

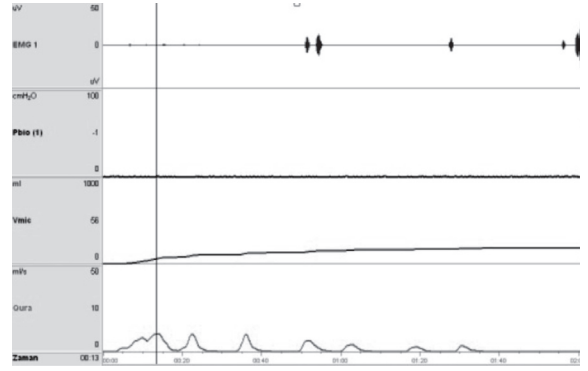
Disfonksiyonel işeme (Dİ), işeme sırasında istemli sfinkter mekanizmasının anormal kasılmasıdır. Edinilmiş olduğu ve mesane fonksiyonunun tamamen kaybı ile sonuçlanabileceği kabul edilmektedir (7). Fonksiyonel çıkış obstrüksiyonunun derecesi ve detrüsrör aktivitesine göre değişik paternlerde ortaya çıkabilir. Alta yatan mesane-sfinkter disfonksiyonu statik olmayabileceğinden, herhangi bir patern zaman içinde evrimleşip, başka bir patern haline gelebilir. Her patern, mesane fonksiyonunun gelişimi süresinceki kompleks olaylar dizisi süresince değişebilir

(11). AAM ve Dİ'yi ayrı ayrı tarif etme, bu iki durumun genellikle birlikte olması ve ayırımı yapmaktaki zorluk nedeniyle yapay bir ayırımdır. Bu nedenle, Dİ sıklıkla, uzun süren detrüsör aşırı aktivitesine karşı öğrenilen bir yanıt olarak görülmektedir. Çocuk, urge inkontinansı eksternal sfinkter ve pelvik taban kaslarını güçlendirmekle kontrol etmeyi öğrenmiştir. Dİ etiyojisi halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Daha önce de belirtildiği üzere, Dİ genellikle mevcut bir durumun daha ciddi bir eliminasyon bozukluğuna dönüşmesi olarak düşünülmektedir. Hafif formlarında, Dİ yalnızca, tuvalet eğitiminin tamamlanmış olması gereken yaşlardan sonra detrüsör-sfinkter koordinasyon mekanizmalarının basit olgunlaşma gecikmesi olarak düşünülebilir. İşeme disfonksiyonları ayıca, özellikle tuvalet eğitiminin yapıldığı yaşlarda, davranışsal sorunları neticesinde ortaya çıkabilir (23). Daha da önemlisi, herhangi bir nörolojik veya obstrüktif etiyojisi olmayan bir çocukta yeni başlayan işeme disfonksiyonu, cinsel istismar olasılığını da düşündürmelidir (24). OAM tanısında olduğu gibi Dİ tanısı içinde yapılandırılmış anamnez, en az iki günlük işeme çizelgesi, üroflo-EMG, detaylı üriner sistem USG, herhangi bir hidronefroz varlığında veya öyküde İYE varlığında mesane sistoüretrogramı çekilmelidir. Genellikle ürodinamik incelemeye tedaviye dirençli grupta başvurulmalıdır.

Uroflo çalışmaları stakkatto veya fraksiyone işeme paternleri izlenmektedir (Şekil 3, 4). Stakkatto işemede, idrar akımı genellikle detrüsör kontraksiyonlarından sonra gecikmiş ve aralıklı olarak kesilmektedir. Bunun sonucunda az az fışkırtmalar şeklinde idrar akımı izlenmektedir. Kesik işeme, işeme sırasında periyodik pelvik taban kas aktivitesinin



Şekil 3. Stakkatto işeme.



Resim 4. Fraksiyone (kesik kesik) işeme.

den kaynaklanmaktadır. Bu durum, işemenin aniden duraksamasına eşlik eden işeme basınçlarındaki ani artış veya sivrilikler ile izlenmektedir. İşeme zamanı genellikle artmıştır ve mesane boşaltımı çoğunlukla tamamlanmadığından işeme sonu rezidü ve buna bağlı da İYE yatkınlık olmaktadır. Fraksiyone işeme detrüsör inaktivitesine bağlı olarak seyrek ve yetersiz mesane boşaltımı ile karakterizedir. İşeme, küçük ve kesik fraksiyonlar hâlinde meydana gelir, işeme sonrası ciddi rezidü idrar kalır. Mesane boşaltımını arttırmak amacıyla abdominal kasılmalar genellikle eşlik eder (6,8,25).

Tuvalet eğitimi yaşından sonra, VUR hastalarında mesane disfonksiyonu insidansı %18 - %75 arası bildirilmekte, aksine, idiopatik mesane disfonksiyonu olan çocukların %14 - %47'sinde VUR izlenmektedir (15). VUR olan 143 çocuklu bir seride Koff ve ark. (26) %43 hastada DES yani seyrek işeme, kabızlık veya aşırı aktif mesane izlemiştir (23). Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışmasının Avrupa dalında, 310 VUR'lu hastada % 18 oranında mesane-sfinkter diskoordinasyonu izlenmiş ve sık İYE ile daha düşük spontan iyileşme oranı ile korelasyon gösterilmiştir.

Mesane disfonksiyonu ve VUR arasındaki ilişki tamamen anlaşılmamıştır. İnfantlarda, embriyolojik üreterik tomurcuk anormalliğine bağlı yüksek derece reflü, mesane disfonksiyonu ve ipsilateral renal displazi görülmesi düşünülebilir (12,15). Daha büyük çocuklarda VUR'un, nörojenik mesane disfonksiyonlarındaki gibi, yüksek dolum basıncına sekonder geliştiği varsayımında bulunulabilir (12).

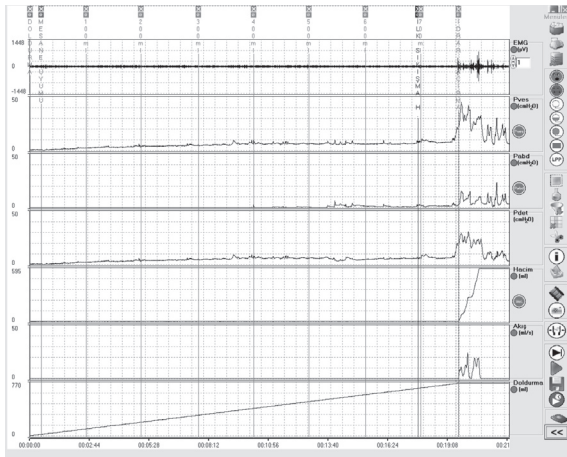
Pelvik tabanın anormal kasılmaları sonucu bu çocuklarda kabızlık sıklıkla görülmektedir. Pelvik tabanın



anormal kasılmaları sonucu ortaya çıkan işeme ve defekasyon sorunlarına topluca disfonksiyonel eliminasyon sendromu denilmektedir (23). Kabızlığın, idrar yolu disfonksiyonunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Büyük genişlemiş bir rektum, mesane posterior duvarına bası uygulamakta ve bu da detrüsrör instabilitesi ve mekanik obstrüksiyona yol açmaktadır (11). Bağırsak disfonksiyonunun VUR, İYE, breakthrough infeksiyonları, renal skar ve yeni skar oluşumu ile ilişkili olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır (27). DES tedavisinde kabızlığın tedavisi tartışmasız köşetaşımı oluşturmaktadır.

## 2. Underactive mesane

Eski tanımla tembel mesane. Underaktif mesane, mesanenin tamamen boşaltılması için Valsalva manevrasına gereksinim duyulan detrüsrör aktivite kaybıdır. Uzun süreli fraksiyone işemenin zamanla uzun süren işeme süreleri ile normal detrüsrör fonksiyonunun kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Genellikle uzun süren disfonksiyone işemenin son noktası olarak dekompanse bir sistemin sonucunda oluştuğu kabul edilmektedir. İşeme sonrası rezidü ve mesane kapasitesi progresif olarak artmakta ve sonuçta büyük, gevşek ve boşalamayan bir mesane oluşmaktadır. Çocuklar ender fakat büyük hacimlerde oldukça verimsiz işeme gerçekleştirirler. Ürodinami, artmış mesane kapasitesi, azalmış detrüsrör basınçları, işeme sırasında yüksek abdominal basınçlar ve üroflovdada da oldukça fraksiyone olmuş bir akım paterni göstermektedir (Şekil 4 ve 5). EMG genellikle pelvik taban kaslarında her abdominal kasılma ile birlikte artmış aktivite göstermektedir (8,12).



Şekil 5. Underaktif mesane ürodinamik inceleme.

## 3. Hinman sendromu

Gizli nöropatik mesane olarak sıklıkla isimlendirilir. İşeme mekanizmasının tam dekompanse olmasıdır. Bu sendrom, aşırı mesane disfonksiyonel işemesi ve nöropatik mesane gibi hem alt hem üst üriner sistem bozulması olan ender bir grup çocuğu da dahil eder (28). Non-nörojen nörojen mesane (NNNM) ilk defa Beer tarafından 1915'te nörolojik hastalığı olmamasına rağmen nörojen mesane gibi davranan mesaneli çocuklarda tanımlanmıştır (12). 1973'te Hinman ilk defa fonksiyonel nörojenik mesane ve psikolojik profil arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (29). Birkaç yıl sonra, Allen, bu çocuklarda edinilmiş ciddi detrüsrör-sfinkter koordinasyon kaybını göstermiştir (30).

Tuvalet eğitimi yaşından sonra gelişen edinilmiş bir durum olduğu kabul edilmektedir. Çocuklar genellikle gündüz ve gece inkontinansı, kronik İYE ve kronik kabızlık ile başvururlar (29). Sistogram, vertikalize olmuş, düzgün olmayan ve ağır trabekülasyon izlenen mesane gösterebilir (noel/yılbaşı ağacı mesanesi). Ürodinami, dolun sırasında inhibe edilmemiş detrüsrör aktivitesi, yüksek dolun basınçları, yüksek işeme sonrası rezidü ve işeme sırasında anormal pelvik taban kas aktivitesi göstermektedir (31). Görüntüleme genellikle anormal bulgular ve VUR'a sekonder HUN sıklıkla göstermektedir. Bu kötüleşme sonucunda kronik böbrek yetmezliği izlenebilir.

Nörolojik muayene ve araştırmalar normaldir. Çok küçük ve saptanamayan bir spinal kaynaklı lezyon olup olmadığı tartışma konusudur (11). Ochoa sendromu (urofasyal sendrom) bu hipotezi dolaylı olarak desteklemektedir. Bu sendrom NNNM'nin doğumsal formu olup, gülümseme sırasında yüz ifadesinde ilginç bir evrim izlenmektedir. Ochoa sendromu otozomal resessif kalıtım göstermekte ve aday genler 10. kromozomda yerleşmektedir (32). Yüz ifadesini kontrol eden nöral merkezler, pontin işeme merkezine çok yakın olduğundan, her iki nörolojik disfonksiyona ortak bir nörolojik lezyonun yol açtığı söylenebilir (11).

## 4. İşeme sonrası damlatma

Bu bozuklukta, inkontinans, miksiyondan hemen sonra gözükür. Bu sendrom kız hastalarda daha sık gözükmekte ve işeme sırasında vajene kaçan idrarın ayağa kalkınca sızmasına sekonder olduğu düşünül-

mektedir. Genellikle zararsız olduğu ve yaşla birlikte düzeldiği kabul edilmektedir. Genç kızlarda nerdeyse fizyolojik kabul edilmekte, daha kısa boylu, fazla kilo- lu, hipospadiak meatus, labial adhezyon veya AAM'de yüksek basınçlı akımı olan kızlarda daha siktir<sup>(7)</sup>.

En iyi tedavi, hastanın bacaklarını daha geniş açıyla açmasını sağlayan tuvalete ters yönde oturması olarak bildirilir. Bu pozisyonda daha net bir akışla idrar yapmayı öğrendikten sonra çocuğun normal oturma pozisyonunda idrar yapması sağlanabilir.

## Tedavi Seçenekleri

### 1. Üroterapi ve yaklaşımsal tedavi

İşeme fonksiyon bozukluğu olan çocuklara ilk önce iyi bir tuvalet eğitimi sağlanmalıdır. Bunun için çocukla vakit geçirilmeli, düzenli olarak işeme fizyolojisi-anatomisi hakkında bilgi verilmelidir. Aile konu hakkında bilgilendirilmeli ve hastanın ailesi tarafından baskı altında tutulması engellenmelidir. Okul öğretmeni de bilgilendirilmeli ve her tuvalete gitme istediğinden, çocuğa izin verilmesinin önemi anlatılmalıdır.

Gün içinde:

1. Ortalama 7 su bardağı su içmeli (düzenli aralıkla).
2. Diyetine dikkat etmeli, kabızlığa neden olacak yiyeceklerden ve mesane irritasyonu yapabilecek içeceklerden uzak durmalı.
3. Lifli yiyeceklere ağırlık vermeli.
4. Düzenli olarak 2 saatte bir tuvalete gitmeli.
5. Çamaşırını ısladığında mutlaka temizi ile değiştirmeli.
6. Klozete oturduğunda ayakları yere değmiyorsa çocuğun ayakları tabure veya sert bir cisim ile desteklenmeli.
7. Kız çocukları iç çamaşırlarını dizlerinin altına kadar indirmeli, bu şekilde uyluklarının iyice açılması sağlanmalı (Uylukların açık olması pelvik taban kaslarını çok daha iyi gevşetir).
8. Klozete otururken arkası dik ve öne doğru eğik pozisyon olmalı.
9. İşeme işlemi bittikten sonra çocukların aceleyle kalkmamaları ve biraz daha oturmaları sağlanmalı.
10. Çocuklar yatmadan önce, uyandıklarında kesinlikle tuvalete gitmeleri sağlanmalı.

Aileler ayrıca çocukları motive etmeli, zaman zaman ödüllendirme yöntemlerine gitmelidir.

## 2. İlaç Tedavisi

### A. Antikolinergik ilaç tedavisi

Muskarinik reseptör antagonistleri (anti-muskarinikler), etkileri ve tolere edilebilir olduklarından dolayı AAM'nin tedavisinin dayanak noktasını oluşturmaktadır<sup>(33)</sup>. Bu sınıftaki ilaçların (oksibutin, tolteridon, solifenasil, darifenasil, trospiyum ve fesoterodin) tümü, etkili bir şekilde tüm muskarinik reseptörleri bloke etmekte ama uygulama yolu, metabolize edilmiş yolları ve yan etki profilleri açısından farklılık göstermektedirler. Tümü, inhibe edilmemiş detrusör kasılmalarını azaltır veya önlerler.

AAM'de en sık kullanılan ilaç oksibutinindir. Yarı ömrü 90 dk. ve etki süresi 4 saat olduğundan, optimal etki için günde 3 kere verilmelidir. Yan etki olarak kabızlık, ağız kuruluğu ve yüzde sıcak basması görülebilir. Bu yan etkiler artan doz uygulaması ile aza indirilebilir. Normal dozu 0.4 mg/kg/gündür.

Tolteridon'un benzer etkinliği olmakta, bununla birlikte tükrük bezlerindeki muskarinik reseptörlere daha az etkisi bulunmakta, bu nedenle de yan etkileri daha az görülmektedir. Buna rağmen, çocuklarda kullanımıyla ilgili çok sınırlı veri vardır<sup>(34)</sup>.

Solifenasil, son derece seçici bir M3 antimuskarinik ilaçtır. Erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, solifenasil daha az sıklıkla kuru ağıza neden olmuş ve oksibutinine göre ilacı bırakma oranı daha düşük bulunmuştur<sup>(35)</sup>. Çocuklarda idrar kaçırma solifenasil kullanımı yakın zamanda değerlendirilmiştir. Oksibutin veya tolteridon tedavisine dirençli AAM'li ıslak çocuklar prospektif açık etiketli bir protokole alınmış ve solifenasil, 72 hastada 1.25 - 10 mg düzeltilmiş doz rejimlerinde kullanılmıştır<sup>(36)</sup>. Ortalama 15 aylık bir sürenin sonunda mesane kapasitesi 146 cc'den 311 cc'ye artmış, basınç ise 70 cmH<sub>2</sub>O'dan 20 cmH<sub>2</sub>O'ya düşmüştür. Tüm hastalarda kaçırma azalmış, 24 hasta kuru kalmış ve 42 hastada önemli ve 6 hastada kısmi azalma görüşmüştür.

Trospiyum klorür (TCl) bir antiparasympatik kuarterner amonyum türevi olup, mesane instabilitesi olan erişkinlerde yaygın olarak kullanılmış ve araştırılmıştır. Hemen salınan (günde 2 kere 20 mg) trospiyumun nispi etkinliği ve güvenliği yakın zamanda yayınlan-

mıştır<sup>(37)</sup>. Kan-beyin bariyerini geçmediği için santal sinir sistemi üzerine asgari oranda etki göstermesi avantaj olarak bildirilmiştir. Çocuklarla ilgili veriler çok sınırlı olsa da, tek prospektif plasebo ile karşılaştırmalı çalışma, TCI'ye klinik yanıtın %82 olduğu ve %74 oranında ürodinami bulgularında iyileşme olduğu gösterilmiştir<sup>(38)</sup>.

### B. Alfa adrenerjik antagonistleri

Alfa adrenerjik blokaj, detrüör düz kası ve sfinkter gevşemesi sağlayarak mesane çıkış direncini azaltmada katkıda bulunur. Böylelikle, selektif alfa blokaj terapisinin işeme diskordinansı olan hastalarda mesane boşaltılmasını iyileştirmektedir. Çocuk hastalarda alfa adrenerjik antagonist ilaçların kullanımı geniş çapta belgelenmemiş ve hala araştırılmaktadır.

Alfuzosin ve doxazocin alfa 1 reseptörleri seçici olarak bloke eder ve genellikle hem çocuk hem erişkinlerde kademeli dozaj artışında iyi tolere edilirler<sup>(39)</sup>.

### C. Profilaktik antibiyotik

Profilaktik antibiyotiklerin işeme sorunlarının yinelenen İYE'larına yol açtığı durumlarda kullanımının yararı kanıtlanmıştır. Buna ek olarak, kronik infeksiyonların detrüör aşırı aktivitesini şiddetlendirdiği ve mesane duygusunu değiştirdiği kabul edilmektedir. Trimetoprim tek başına (0.5 ml/kg/gün) veya sulfametaksazol ile kombinasyonu ile nitrofurantoin (1 mg/kg) çocuklarda güvenle kullanılabilir.

### D. Botulinum toxin A

Botulinum toksin A'nın (BTX-A) ürolojik kullanımı son dekada artmıştır 64/5. BTX-A Clostridium botulinum'dan elde edilen yedi serotip nörotoksininden biridir. BTX-A asetilkolin ve adenosin-trifostat (ATP) salınımını parasempatik presinaptik sinir terminallerinden engeller ve geri alınabilen kemodenervasyona bağlı flacid kas paralizine yol açar<sup>(40)</sup>.

Erişkin hastalarda, birçok büyük çok merkezli ve randomize plasebo kontrollü çalışmalar hem nörojenik hem idiyopatik idrar kaçırma, detrüör aşırı aktivitesinde ve AAM semptomlarında pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>(41,42)</sup>.

Çocuk hastalarda iki ana endikasyon tedaviye dirençli detrüör aşırı aktivitesi ve işeme disfonksiyonudur<sup>(43)</sup>. Çoğu çalışma, tedaviye dirençli (TAK ve antikolinergik) ve meningomyelosele bağlı nörojenik aşırı aktivitede, mesane kapasitesi ve detrüör hiperrefleksisi üzerine iyileştirici olduğunu göstermekte, erişkinlerde bu etkinin 6-9 ay sürdüğü bildirilmektedir. İdeal doz (5-12 IU/kg, maksimum 300 IU, detrüör içine 10-30 bölgeye) halen yeterli karşılaştırmalı çalışma olmadığından netleşmemiştir. Hoebeke ve ark.<sup>(44)</sup> tarafından yayınlanan çalışmada, 100 IU dozda %70 hastada kısmi veya tam yanıt bildirilmesi umut vericidir. Doza bağımlı PVR ve TAK kullanımını artışı bildirilmiştir. BTX-A'da plaseboya göre bildirilen advers etki artmış İYE sıklığı ve üriner retansiyondur.

Çocuklarda nörojen olmayan tedaviye yanıtız işeme disfonksiyonunda, intrasfinkterik 50-100 IU BTX-A enjeksiyonunun dissinerji ve mesane boşaltılmasına geçici olarak etki ettiği ve bunun da pelvik tabanın yeniden eğitime izin verecek süreyle detrüör sfinkter diskordinasyonunu engellediği gösterilmiştir<sup>(41,42,44)</sup>.

### 3. Biofeedback

Biofeedback 1970'li yıllarda hipertansiyon, migren ve fekal inkontinansın tedavisinde kullanılmaya başlanmışken, ürolojide ise ilk kez stabil olmayan mesanede kullanılmıştır. Günümüzde ise overaktif mesanese, işeme disfonksiyon bozukluklarında ve detrüör-sfinkter koordinasyon bozukluklarında kullanılmaktadır.

Amaç işeme kontrolünde önemli yer tutan pelvik taban kaslarının doğru ve etkin kullanılmasını sağlamaktır. Pelvik taban kasının gerginliği, yorgunluğu ve dayanma gücü tedavi öncesi ve sonrası kesinlikle değerlendirilmelidir.

Bilgisarda animasyonlu bir eğitimidir. Hastanın anüsünün saat 3 ve 9 hizalarına EMG yüzeysel elektrotları yerleştirilerek hastaya pelvik taban kaslarını kasma ve gevşetmesi söylenir. Kastığı zaman bilgisayar animasyonunda balık, kuş vb. hayvan yukarı doğru hareket eder, gevşettiğinde ise aşağı doğru yönelir. Bunu çişini tut veya yap komutları ile anlaması sağlanır<sup>(45)</sup>.

Kaye ve ark.<sup>(46)</sup>, animasyolu biofeedback tedavisinin animasyonsuz olanlara göre daha hızlı tedavi ettiğini göstermiştir. Kliniğimizde yapmış olduğumuz çalışmada da dirençli OAM ve Dİ gruplarına uyguladığımız biofeedback tedavisi sonrası hem klinik hem de üroflow parametrelerinde anlamlı düzelme saptanmıştır<sup>(47)</sup>. Süre olarak literatürde 3-6 ay arasında değişen haftada 1 kez 20-45 dakika olan seanslar bildirilmektedir.

## Sinir Stimülasyonu

### A. Sakral sinir stimülasyonu

Sakral sinir stimülasyonu (SSS), ABD FDA tarafından 1997 yılında, tedaviye yanıtız sık idrar yapma ve idrar kaçırma için kullanılmak üzere onaylanmıştır. SSS mekanizması halen tam olarak anlaşılmamakla birlikte, sakral sinir köklerini elektiriksel stimülasyonunun pelvik taban, mesane ve mesane çıkışı arasındaki afferent ve efferent nöral refleks yollarının modülasyonu sağladığı kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, özellikle dirençli mesane disfonksiyonları olan çocuklarda hem objektif hem de subjektif kriterlerde önemli gelişmeler görülmüş ve tedavi seçeneği olarak bu grup hastalarda yer almaya başlamıştır<sup>(48,49)</sup>. Tuğtepe ve ark.<sup>(49)</sup> yaptığı çalışmada, ilaç tedavisine dirençli mesane disfonksiyonlu hastalarda 3 ay SNS uygulanması sonrası, idrara gitme sıklığında, sıkışma duygusunda, İYE geçirme sıklığında ve kabızlıkta azalma saptamışlardır. Ayrıca üroflow parametrelerinde de istatistiksel olarak düzelmeye görmüşlerdir.

Ayrıca sinir stimülasyonu, kabızlığı ön planda olan hastalarda da kullanılmış ve haftalık gaita yapma sıklığının arttığı gösterilmiştir<sup>(50)</sup>.

### B. Perkütan tibial sinir stimülasyonu

Perkütan tibial sinir stimülasyonu 1990'lı yılların sonlarında sakral sinirler ve periferik sinir yollarının daha az invazif bir yöntemle stimülasyonunu sağlamak amacıyla geliştirilmiştir<sup>(51)</sup>. Bu terapide, küçük tek kullanımlık bir iğne, ayak bileğinde malleola yakını bölgeye yerleştirilmekte ve tibial sinir her seans 30 dk. sürecek şekilde 12 seans boyunca stimüle edilmektedir.

Peters ve ark.<sup>(52)</sup> bu yöntem ile hastalarının %54,5'inde (plasebo grupta %20.9) semptomlarda orta veya önemli ölçüde iyileşme saptamış.

### C. Nöromodülasyon

Sakral sinirlerin nöromodülasyonu, erişkinlerde işeme disfonksiyonu, idrar retansiyonu ve kronik pelvik ağrıda kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir. Kalıcı elektrod S3 sinir kökünün implante veya transkütanöz (TENS) elektiriksel stimülasyonu mesane innervasyonunu modüle etmekte ve sakral reflekslerin koordinasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Hoebeker et al, nörojen olmayan detrüör aşırı akvitesi olan 41 çocuğun 28'inde yanıt alındığını bildirmiştir<sup>(53)</sup>. Son zamanlarda, implante edilen cihazla yapılan sakral TENS'in ciddi DES olan çocuklarda çok etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(54)</sup>. Bu nedenle, sakral nöromodülasyon ciddi tedaviye yanıtız olgularda olası bir tedavi alternatif olarak ortaya çıkmaktadır.

## 4. Temiz aralıklı kateterizasyon

Öncelikli olarak nöropatik mesanenin yönetimi için tanımlansa da, TAK; dekompanse olmuş mesanelerde işeme disfonksiyonu ile semptomatik işeme sonrası rezidülerde ve antikolinerjilere (ve/veya BTX-A enjeksiyonuna) ek olarak hiperaktif, düşük komplianslı mesanelerde tedavide kullanılabilirliği açıktır. TAK çocuklarda oldukça iyi tolere edilir. Aşırı bakteriyel proliferasyona engel olmak için 4 saatte bir uygulanması önerilse de, bazı durumlarda gece drenajın yapılmaması tolere edilebilir.

## 5. Diğer yöntemler

Ciddi ve kötü kompliyansı olan nörojen olmayan mesanelerde, TAK, antikolinerjik ve/veya BTX-A'ya rağmen kötüleşme devam ediyorsa, mesane augmentasyonu gerekebilir. Daha da ender olarak bu hastalarda böbrek nakli de gerekebilir. DES'e bağlı inkontinansın tedavisinde çıkış direncinin güçlendirilmesi gereksiz hatta kontraendikedir. Ancak stress inkontinansın olduğu durumlarda mesane boynu askısı, sling yada periservikal şişirilebilir cihazlar kullanımı düşünülebilir.



## Kaynaklar

1. Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol* 2000;164 (3 Pt 2):1011-1015. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67239-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67239-4)
2. Robson LM, Leung AKC. An approach to daytime wetting in children. *Adv Pediatr* 2006;53(1):323-365. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2006.04.016>
3. Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP et al. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. *J Pediatr* 2001;137(6):814-818. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109196>
4. Joinson C, Heron J, Von Gontard A, the ALSPAC Study Team. Psychological problems in children with daytime wetting. *Pediatrics* 2006;118(5):1985-1993. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0894>
5. Thibodeau BA, Metcalfe P, Koop Priscilla et al. Urinary incontinence and quality of life in children. *J Pediatr Urol* 2013;9(1):78-83. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2011.12.005>
6. Kelleher RE. Daytime and nighttime wetting in children: a review of management. *J Soc Pediatr Nurs* 1997;2(2):73-82. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.1997.tb00063.x>
7. Ballek NK, McKenna PH. Lower urinary tract dysfunction in children. *Urol Clin N Am* 2010;37:215-228. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.03.001>
8. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314-324. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00305-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00305-3)
9. van Gool JD, de Jonge GA. Urge syndrome and urge incontinence. *Arch Dis Child* 1989;64:1629-1634. <https://doi.org/10.1136/adc.64.11.1629>
10. Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: pathophysiology. *J Urol* 2007;178 (3 Pt 1):761-768. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.014>
11. Yeung CK. Pathophysiology of bladder dysfunction, in Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (eds): *Pediatric Urology*, Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp: 453-469.
12. Leclair MD, Heloury Y. Non-neurogenic elimination disorders in children. *J Pediatr Urol* 2010;6:338-345. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.01.006>
13. Bauer SB. Special considerations of the overactive bladder in children. *Urology* 2002;60(Suppl5A):43-48. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01793-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01793-4)
14. Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B et al. Effects of oxybutynin on vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1985;134:1168-1171.
15. Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1703-1705.
16. Koff SA, Murtagh D. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983; 130:1138-1141.
17. Rubenstein AH. Obesity: a modern epidemic. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2005;116:103-111.
18. Chandra M, Saharia R, Shi Q et al. Giggle incontinence in children: a manifestation of detrusor instability. *J Urol* 2002;168:2184-2187. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64350-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64350-0)
19. Wefer B, Seif C, van der Horst C et al. Botulinum toxin A injection for treatment –refractory Giggle incontinence. *Urologe A* 2007;46:773-775. <https://doi.org/10.1007/s00120-007-1333-6>
20. Berry AK, Zderic S, Carr M. Methylphenidate for giggle incontinence. *J Uro* 2009;182:2028-2032 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.04.085>
21. Sher PK, Reinberg Y. Successful treatment of giggle incontinence with methylphenidate. *J Urol* 1996; 156 (2 Pt 2):656-658. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65776-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65776-8)
22. Richardson I, Palmer LS. Successful treatment for giggle incontinence with biofeedback. *J Urol* 2009;182:2062-2066. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.03.021>
23. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160:1019-1022. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62686-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62686-7)
24. Ellsworth PI, Merguerian PA, Copening ME. Sexual abuse: another causative factor in dysfunctional voiding. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):773-776.
25. Chase J, Austin P, Hoebeke P, et al. The management of dysfunctional voiding in children: A report from the standardisation committee of the international children's continence society. *J Urol* 2010;183:1296-1302. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.059>
26. van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Mobius T, et al. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The international Reflux study in children. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1699-1702.
27. Halachmi S, Farhat WA. Interactions of constipation, dysfunctional elimination syndrome and vesicoureteral reflux. *Adv Urol* 2008:828275. <https://doi.org/10.1155/2008/828275>
28. Perez LM, Rushton HG. A pragmatic approach daytime voiding disorders, in Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (eds): *Pediatric Urology*, Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp: 470-495.
29. Hinman Jr F. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) - 15 years later. *J Urol* 1986;136: 769-777.
30. Allen TD. The non-neurogenic bladder. *J Urol* 1977; 117:232-238.
31. Bauer SB, Yeung CK, Silhoe JD. Voiding dysfunction in children: neurogenic and non-neurogenic, in Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, et al (eds): *Campbell's Urology*, Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp: 3604-3655.
32. Wang CY, Davoodi-Semiromi A, Shi JD, et al. High resolution mapping and mutation analyses of candidate genes in the urofacial syndrome (UFS) critical region. *Am J Med Genet A* 2003;119A:9-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20042>
33. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;54:543-562. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.047>

34. Dmochowski RR, Gomelsky A. Update on the treatment of overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2011;21:286-290.  
<https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283468da3>
35. Herschom S, Pommerville P, Stothers L, et al. Tolerability of solifenacin and oxybutynin immediate release in older and younger patients with overactive bladder: sub-analysis from a Canadian, randomized, double-blind study. *J Curr Med Res Opin* 2011;27:375-382.  
<https://doi.org/10.1185/03007995.2010.541433>
36. Bolduc S, Moore K, Nadeau, et al. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol* 2010;184:1668-1673.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.124>
37. Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010;64:1535-1540.  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02493.x>
38. Lopez-Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, et al. Trospium cholride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol* 2003;170:1978-1981.  
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000085667.05190.ad>
39. Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, et al. Can alfa-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. *J Urol* 2015;174:1612-1615.  
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000179241.99381.5e>
40. Srakman JS, Smith CP, Staskin DR. Surgical options for drug-refractory overactive bladder patients. *Rev Urol* 2010;12:e97-e110.
41. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510-515.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.12.004>
42. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 2007;177:2231-2236.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.130>
43. dasGupta R, Murphy FL. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int* 2009;25:19-23.  
<https://doi.org/10.1007/s00383-008-2260-3>
44. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 2006;176:328-330.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00301-6)
45. Kibar Y, Yağcı S, Dayanaç M. İşeme fonksiyon bozuklukları, in Dayanaç M (ed): Güncel Çocuk Ürolojisi, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2004, pp: 117-144.
46. Kaye JD, Palmer LS. Animated biofeedback yields more rapid results than nonanimated biofeedback in the treatment of dysfunctional voiding in girls. *J Urol* 2008;180(1):300-305.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.078>
47. Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R, et al. Comparison of biofeedback therapy in children treatment-refractory dysfunctional voiding and overactive bladder. *Urology* 2015;85(4):900-904.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.12.031>
48. Schober MS, Sulkowski JP, Lu PL, et al. Sacral nerve stimulation for pediatric lower urinary tract dysfunction: Development of a standardized pathway with objective urodynamic outcomes. *J Urol* 2015;196(6):1721-1726.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.090>
49. Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R, et al. The effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy in patients with urinary incontinence resistant to initial medical treatment and biofeedback. *J Pediatr Urol* 2015;11(3):137e1-e5
50. İsmail KA, Chase J, Gibb S et al. Daily transabdominal electrical stimulation at home increased defecation in children with slow-transit constipation: a pilot study. *J pediatr Surg* 2009;44:2388-2392.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.07.063>
51. Stoller ML. Afferent nerve stimulation for pelvic floor dysfunction. *Eur Urol* 1999;35:132-135.
52. Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the Overactive Bladder Innovative trial. *J Urol* 2009;182(3):1055-1061.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.045>
53. Hoebeke P, van Laecke E, Everaert K et al. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol* 2001;166:2416-2419.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65605-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65605-4)
54. Roth TJ, Vandersteen DR, Hollaatz P et al. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single centre experience with 20 children. *J Urol* 2008;180:306-311.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.033>