



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROJEN MESANESİ OLAN HASTALARDA  
RENAL PARANKİM HASARINA NEDEN OLAN  
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YEŞİM KÜÇÜKKAĞNICI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. F. LALE SEVER

İSTANBUL 2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecince bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, sistematik düşünme yeteneğine hayran olduğum ve beraber bir çalışma içerisinde bulunmaktan son derece mutluluk duyduğum, çalışmamın yöneticisi sayın hocam Prof. Dr. Lale SEVER'e,

Bizlere iyi bir çalışma ortamı sunmaya çalışan, kendilerini mesleklerine adanmış, özverili tutumları ile en zor zamanlarda bile desteklerini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanlarımız sayın Prof. Dr. Ahmet ARVAS ve Prof. Dr. Salim ÇALIŞKAN'a,

Kendimi geliştirmemde çok büyük etkisi olan; gerek uzmanlık eğitimim süresince, gerekse bu çalışma içerisinde hevesimi, azmimi ve inancımı destekleyen; tarzı, kişiliği, bilgi ve tecrübesi ile her zaman benim için farklı bir yerde olacak olan Doç. Dr. Nur CANPOLAT'a,

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ni bir marka haline getiren, eğitimime katkısı olan ve asistanları olmaktan gurur duyduğum tüm hocalarıma ve değerli uzman hekimlere,

Tez sırasında çalışmama yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı başkanı, Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU'na,

Çocuk kliniğindeki asistanlık eğitimim süresince, hep yanımda olan, birlikte uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum Dr. Aida KOKA, Dr. Mine ÖZDİL, Dr. A. Pınar ÖZTÜRK, Dr. Feyza AYDIN başta olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan keyif aldığım, beni kendi evimde gibi hissettiren, ilk günlerden bu günlere desteklerini hep hissettiğim, Nihan BURTACENE, Hüseyin AKKUŞ, Gürkan KIRMAÇ başta olmak üzere, klinik-poliklinik tüm hemşire ve çalışanlarına,

Ve tabiki herşeyden önce;

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, yanımda oldukları için kendimi çok şanslı hissettiğim, eşim Onur KÜÇÜKKAĞNICI başta olmak üzere tüm aileme ve canımın içi oğlum, Toprak'ıma, şu küçük yaşında yaptığı fedakarlıklar için,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
KISALTIMA LİSTESİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Nörojen Mesane ve Miyelomeningosel.....	2
2.2. Eşlik Eden Problemler .....	3
2.2.1. İdrar yolu enfeksiyonu .....	3
2.2.2. Vezikoüreteral reflü (VUR) .....	4
2.2.3. İdrar İnkontinansı.....	5
2.2.4. Enkoprezis ve Konstipasyon.....	6
2.3. Tanı ve takipte gerekli yöntemler.....	6
2.3.1. Ultrasonografi (USG) .....	6
2.3.2. Videürodinami .....	7
2.3.3. DMSA sintigrafi .....	11
2.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi .....	12
2.4.1 Kreatinin Klirensi .....	12
2.4.2. Plazma Sistatin C düzeyi .....	13
2.5. Tedavi Yöntemleri.....	13
2.5.1. Temiz Aralıklı Kateterizasyon (TAK).....	13

2.5.2. Antibiyotik Profilaksisi.....	14
2.5.3. Antikolinerjik Tedavi.....	14
2.5.4. Konstipasyon Tedavisi.....	14
2.5.5 Botox Tedavisi.....	15
2.5.6. Üroterapi .....	15
2.5.7. Cerrahi Tedavi .....	15
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>17</b>
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri ve etiyoloji .....	17
3.2. Dosya Bilgileri .....	17
3.3. Son Muayene Bulguları ve Laboratuvar Testleri .....	18
3.4. Hastaların Gruplandırılması .....	18
3.5. Kontrol Grubu .....	19
3.6. Sistatin C ölçüm yöntemi .....	19
3.7. İstatistiksel Değerlendirmeler ve Yöntemler.....	20
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>28</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>33</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>35</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri ve renal skar ilişkisi.....	21
Tablo 2. Lezyon seviyelerine göre dağılım ve renal skar ilişkisi.....	21
Tablo 3. Fizik muayene bulguları ve renal skar ilişkisi.....	22
Tablo 4. Ateşli idrar yolu enfeksiyon geçirme sıklığı ve renal skar ilişkisi.....	23
Tablo 5. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirme yaşına göre sıklık ve renal skar ilişkisi.....	23
Tablo 6. Ultrasonografi bulguları ile renal skar ilişkisi.....	24
Tablo 7. VUD parametreleri ile renal skar ilişkisi.....	25
Tablo 8. Temiz Aralıklı Kateterizasyon (TAK) uygulaması ve renal skar ilişkisi....	26
Tablo 9. Böbrek fonksiyon testleri ve renal skar ilişkisi.....	27

## KISALTMA LİSTESİ

<b>AİYE</b>	: Ateşli idrar yolu enfeksiyonu
<b>BLP</b>	: Bazal Basınç
<b>BMK</b>	: Beklenen mesane kapasitesi
<b>DMSA</b>	: Dimerkapto-süksinik asit sintigrafisi
<b>DSD</b>	: Detrüsör-sfinkter dissinerjisi
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HÜN</b>	: Hidroüreteronefroz
<b>ICSS</b>	: Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği
<b>LPP</b>	: Leak point (kaçırma) basıncı
<b>Max Pdet</b>	: Maksimum detrüsör basınç
<b>Max Pves</b>	: Maksimum vezikal basınç
<b>MDK</b>	: Mesane duvar kalınlığı
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MSK</b>	: Maksimal sistometrik kapasite
<b>OADK</b>	: Overaktif detrüsör kasılması
<b>PAP</b>	: Pelvis anteroposterior çap
<b>PMR</b>	: Postmiksiyonel rezidü
<b>PvesQmax</b>	: İşeme basıncı
<b>Qmax</b>	: Maksimum idrar akım hızı
<b>sUFM</b>	: Serbest üroflowmetre
<b>TAK</b>	: Temiz aralıklı kateterizasyon
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VCUG</b>	: Voiding sistoüretrografi
<b>VUD</b>	: Videoürodinami
<b>VUR</b>	: Vezikoüreteral reflü
<b>VP şant</b>	: Ventriküloperitoneal şant

## ÖZET

Küçükkağmıcı, Y. Nörojen mesanesi olan hastalarda renal parankim hasarına neden olan faktörlerin belirlenmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2016

**Amaç:** Nörojen mesanesi olan çocuklarda, videoürodinamik bulgular, ateşli idrar yolu enfeksiyon (AİYE) sıklığı, vezikoüreteral reflü (VUR), hidroüreteronefroz (HÜN) varlığı ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) uyumu irdelenerek renal parankim hasarının nedenlerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Beş yaşından önce takibe alınan, ilk videoürodinami incelemesi yapıldıktan sonra en az 1 yıl izlenmiş olan, nörojen mesane tanılı 53 çocuk çalışmaya alındı. Antropometrik ölçümler, spinal lezyon düzeyleri, şant varlığı, fiziksel aktiviteleri, AİYE sıklıkları, ultrasonografik bulgular ve ürodinamik parametreler kaydedildi. Renal skar, güncel DMSA (dimerkapto-süksinik asit) sintigrafisine göre belirlendi. Böbrek fonksiyonları plazma sistatin C düzeyi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Tüm hastalarda, nörojen mesane etiyolojisi miyelomeningoseldi. Başvuru yaşı  $18\pm 19$  ay ve ortalama takip süresi  $66\pm 34$  aydı. 9 hastada (17%), DMSA'da renal skar saptandı. Renal skar, 3'ün üzerinde AİYE geçirilmesi ve özellikle de 0-2 yaş arasındaki AİYE ile ilişkili bulundu (sırasıyla;  $p=0,008$ ;  $p=0,007$ ). Ayrıca, VUR varlığı, ölçülen mesane kapasitesinin/beklenen mesane kapasitesi oranının %65'in altında olması ve TAK uyumsuzluğu ile renal skar arasında ilişki saptandı. (sırasıyla,  $p= 0,001$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,002$ ). Renal skar ile yaş, cinsiyet, başvuru yaşı, spinal lezyon seviyesi, fiziksel aktivite, TAK başlama yaşı ve ürodinamik parametreler (kompliyans, overaktivite, maksimum idrar akım hızı, işeme basıncı, kaçırma basıncı, rezidüel idrar volümü) arasında ilişki yoktu.

**Sonuç:** Nörojen mesanesi olan hastalarda sık ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirilmesi, VUR varlığı, küçük mesane kapasitesi, TAK tedavisine uyumsuzluk renal skara yol açan risk faktörleri olarak belirlendi. Bu hastalarda AİYE önlenmesi, mesane kapasitesinin genişletilmesi, düzenli ve yeterli sayıda TAK uygulaması ile böbrek fonksiyonlarının korunabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Nörojen mesane, renal skar, miyelomeningosel

## ABSTRACT

Küçükkağncı, Y. Determination of Renal Parenchyma's Damage Due to Neurogenic Bladder Department of Pediatrics. Thesis. İstanbul. 2016

**Aim:** The aim of the present study was to search for reasons of renal parenchyma's damage by evaluating videourodynamic findings, febrile urinary tract infection's (UTI) frequency, vesicoureteric reflux (VUR), hydronephrosis and clean intermittent catheterization (CIC) compliance in children with neurogenic bladder.

**Patients and Methods:** Fifty-three children with neurogenic bladder who were presented before 5 years and followed at least one year after videourodynamic test, were enrolled in the study. Anthropometric indices, spinal lesion levels, shunt status, ambulatory ability, febrile UTI, ultrasound findings, urodynamic parameters were recorded. Renal scarring was defined from their current DMSA scans. Renal function was evaluated by plasma cystatin C levels.

**Results:** Etiology of neurogenic bladder was myelomeningocele. Mean presentation age was  $18\pm 19$  months and the mean duration of follow up was  $66\pm 34$  months. Nine patients (%17) had renal scarring in DMSA scintigraphy. Renal scarring was associated with recurrence of more than 3 febrile urinary tract infections (UTI), especially febrile UTI which was undergone at early age (0-2 years) (respectively,  $p=0,008$ ;  $p=0,007$ ). At the same time; renal scarring was related to VUR, current bladder capacity/estimated bladder capacity ratio below %65 and CIC noncompliance (respectively,  $p=0,001$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,002$ ). Renal scarring was not related to age, gender, presentation age, level of spinal lesion, ambulatory ability, initiating CIC early or urodynamic parameters (compliance, overactivity, urine flow rate, voiding pressure, leak point pressure and residual urine volume).

**Conclusion:** Risk factors for renal scarring were VUR, recurrence of more than 3 febrile UTI, low bladder capacity and CIC noncompliance in children with neurogenic bladder. It was suggested that renal functions could be preserved by prevention of febrile UTI, bladder capacity extension and CIC compliance.

**Keywords:** Neurogenic bladder, renal scarring, myelomeningocele

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nörojen mesane, mesaneyi innerve eden sinir iletimindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Çocuklarda nörojen mesane genellikle doğumsaldır. Çoğunlukla nöral tüp defektleri ve özellikle miyelomeningosele ikincil olarak ortaya çıkar. Miyelomeningosel hastalarının hemen hepsinde mesane disfonksiyonu vardır; idrarı depolamada ve boşaltmada problem yaşarlar. Bu hastalarda, videoürodinamik (VUD) incelemelerde, alt üriner sistemdeki anormallikler: gevşek mesane, yüksek basınçlı mesane, aşırı aktif detrüsr, aşırı aktif eksternal ve/veya internal sfinkter, detrüsr- sfinkter dissinerjisi (DSD) şeklinde görülebilir (1). Olguların %30-40'ında üst üriner sistem de etkilenir; farklı derecelerde böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı gelişir (2).

Miyelomeningosele ikincil böbrek hasarının doğal seyrini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Mesane basıncının yüksekliği, detrüsr-sfinkter dissinerjisi, ikincil vezikoüreteral reflü (VUR) ve tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonlarının böbrek hasarı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (2-6).

Nörojen mesanenin tedavisinde hedef, böbrek fonksiyonlarını korumak ve hastanın yaşına uygun kontinansı sağlamaktır. Bu nedenle temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ile, mesanenin boşaltılması, mesane içi basıncın düşürülmesi ve idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesi amaçlanır. Tedavi uzun sürelidir, hatta çoğu defa ömür boyu sürer. Multidisipliner yaklaşım ile hasta ve aileleriyle iyi bir iş birliği gerektirir.

Bu çalışmada, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalının da katkısıyla yürütülen "Nörojen Mesane Polikliniği" nden izlenen hastalarda, renal parankim hasarına neden olan faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Videoürodinamik bulgular, ateşli idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, VUR ve hidroüreteronefroz varlığı ve TAK uyumu irdelendi. Renal parankim hasarı, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ile, böbrek fonksiyon bozukluğu ise plazma sistatin C düzeyi ölçülerek ortaya konuldu.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nörojen Mesane ve Miyelomeningosel

Çocuklarda nörojen mesane, konjenital ve edinilmiş patolojiler sonucu gelişebilen bir durumdur. Çocuklarda nörojen mesane etiyojisinde en sık görülen patoloji nörospinal disrafizmdir. Bu patoloji açık spinal disrafizm (miyelomeningosel) olabileceği gibi, kapalı (gizli) spinal disrafizm (lipomiyelosel, meningosel, dermal sinüs, gergin kord) olarak da karşımıza çıkmaktadır. Sakral agenezi, gerilmiş spinal kord ile ilişkili kitleler (lipom, tümörel oluşumlar), spinal kord yaralanmaları, serebral palsi ve santral sinir sistemi patolojileri, daha nadir görülmelerine rağmen, çocuklarda nörojen mesane etiyojisinde önemli yeri olan diğer etkenlerdir (7).

Sağlıklı bir mesanede, detrüör kası, mesane boynu ve eksternal sfinkter sinerjik olarak fonksiyon göstermektedir. Mesanenin görevi, idrarı depolamak ve işeme hissi ortaya çıkınca, kişinin isteği ile kontrollü şekilde idrarı boşaltmaktır. İdrar depolanırken, detrüör kası gevşek, sfinkter kasılı, mesane boynu kapalı durumdadır. İdrar boşaltılırken detrüör kasılı, sfinkter gevşek, mesane boynu açık durumdadır. Mesanenin bu faaliyeti sinir sisteminin kontrolü altındadır. Mesane dolmaktayken, gerekli bilgiler, sinir lifleri ile spinal sinirlere ve oradan beyine ulaştırılır. Dolum esnasında, beyinden detrüör kasının gevşek kalması ve sfinkterin kasılı kalması emri gelir. Bu sayede idrar depolanır. Mesanenin dolduğuna dair bilgi sinirler vasıtası ile beyine iletiildiğinde ise beyinden detrüör kasının kasılması, sfinkterin ise gevşemesi emri verilir. Bunun sonucu işeme gerçekleştirilir. Bu uyumun bozulması, idrarın hiç tutulması ya da boşaltımda güçlüklerle sonuçlanır. Mesane ile beyin işeme merkezi arasındaki sinir sisteminin herhangi bir yerinde bir hasar olduğunda bu işlevler yerine getirilemez. Sinirlere ait bir hastalık nedeni ile mesanenin idrarı yeteri kadar depolayamaması ve/veya boşaltamaması durumu ortaya çıkar. Normal görevini yapamayan böyle bir mesaneye nörojen mesane denir (8).

Miyelomeningosel en sık rastlanılan nöral tüp defektidir. Omurga kanalının açıklığı sonucunda, omuriliğin bir kısmının meningeal yapıları ile birlikte kese şeklinde dışarıya çıkması ile karakterizedir. Spinal kanal gelişimi hamileliğin 18. gününde başlayıp, 35. günü itibariyle sefalik bölgeden kaudal bölgeye doğru kapanarak sonlanmaktadır. Önce lomber 2 ve 3 seviyesinde olan spinal kordun alt ucu, fetusun büyümesi ile L1 seviyesine kadar yükselir, ancak meningosel kesesi içinde bulunan dokular bu yükselmeye uyum sağlayamamakta ve gerilmektedir. Bu aşamada oluşan sinir hasarı, alt motor fonksiyon kayıplarının yanı sıra, barsak ve mesane disfonksiyonuna da neden olur (9).

## **2.2. Eşlik Eden Problemler**

### **2.2.1. İdrar yolu enfeksiyonu**

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı, tam idrar tahlili analizinde; mikroskopta her alanda lökositüri (>5 lökosit) saptandığında, uygun alınmış kültürde,  $5 \times 10^4$  bin CFU/ml üzerinde, tek bir üropatojene ait koloni üremesi ile konur (10). Escherichia coli (e.coli), idrar yolu enfeksiyonunda görülen en sık bakteriyel etkindir. Üriner enfeksiyonların yaklaşık %80'inde saptanır (11). Diğer patojenler arasında; gram negatif bakterilerden klebsiella, proteus, enterobakter, citrobakter; gram pozitif bakterilerden ise stafilokokkus saprophyticus, enterokoklar ve az olarak da stafilokokkus aureus vardır. Ayrıca virüsler (adenovirüs, enterovirüs, coxsackievirüs, echovirüs) ve mantarlar (candida spp, aspergillus spp, cryptococcus neoformans, endemik mikozlar) sık görülmeyen patojenler arasındadır (12,13). Mantar enfeksiyonları için immunsupresif alınması, uzun süreli antibiyotik kullanılması ve kalıcı üriner kateterin olması risk oluşturur (14). 9 çalışmanın verilerini gösteren 1280 hastayı (0-18 yaş) içeren bir meta analizde, E.coli dışı etkenlerin renal skar açısından artmış risk oluşturduğu saptanmıştır (15).

İdrar yolu enfeksiyonları, alt ve üst üriner sistem enfeksiyonları olarak iki grupta incelenir. Alt üriner sistem enfeksiyonları sıklıkla, sık idrara çıkma, dizüri, idrar renginde bulanıklaşma şikayetleri ile başvururken; üst üriner sistem enfeksiyonları ateş, bulantı, kusma, sırt ve karın ağrısı gibi semptomlarla gelirler.

Ateş bu semptomlar içinde, renal parankim hasarıyla beraber görülmesi açısından en önemli semptomdur (15).

Nörojen mesanesi olan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı artmıştır. Nedenler şu şekilde sıralanabilir;

- Üriner sistem drenajının bozulması ve bakteri translokasyonu
- Eşlik eden vezikoüreteral reflü (VUR) varlığı
- TAK
- Konstipasyon

### **2.2.2. Vezikoüreteral reflü (VUR)**

İdrarın mesaneden üreter ve böbreğe geri akımı olarak tanımlanabilir. Primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Mukoza ile detrüör kası arasındaki submukozal tünelin kısa olması primer olarak VUR'a neden olabilir. Nörojen mesane gibi artmış mesane içi basınca sebep olan hastalarda ise sekonder olarak VUR görülür. Üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocukların %30'unda VUR görülür (16). VUR'un 5 evresi vardır:

Evre 1: Dilate olmayan üreter distaline reflü

Evre 2: Dilate olmayan üst toplayıcı sistem içine reflü

Evre 3: Dilate üretere reflü ve/veya kalisiyel fornixlerde küntleşme

Evre 4: Ciddi dilate üretere reflü

Evre 5: Masif reflü, belirgin üreter dilatasyonu ve kıvrılma, papillanın kaybı

Reflü tanısı, işeme sistoüretrografisi (VCUG) veya nükleer yöntemler (radyonüklid sistogram) ile konur. Bu iki yöntem de invaziv girişimler gerektirdiği ve yüksek radyasyon riski taşıdıkları için gereksiz uygulamalardan kaçınmak gereklidir. Riskli gruplar belirlenmeli ve bu gruplar taranmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonu olan, mesane disfonksiyonu olan, ailede VUR'u olan ve prenatal hidronefrozu olan hastalar risk grubu içerisindedirler. Bu hastalar ilk olarak

ultrasonografiyle taranarak, reflüyü düşündürebilecek bulgular varlığında (Pelvis anteroposterior çapların artması, pelvikalisijel sistem ve üreterlerin genişlemesi, parankimde incelme, parankim ekojenitesinde artış gibi) VCUG yapılması düşünülebilir. Ancak ultrasonografik bulgular tamamen normal bile olsa, şüphe halinde VUR kesin tanı yöntemleriyle dışlanmalıdır.

Videoürodinamik çalışmalarda da reflü tanısı konabilir. Video ürodinamik çalışmalar mesaneye verilen sıvıya belli oranda opak madde ilave edilerek skopi eşliğinde yapılır. Floroskopik görüntüler alınarak dolum ve işeme fazlarında reflü net bir şekilde değerlendirilir.

VUR, idrar yolu enfeksiyonuna neden olarak veya bağımsız olarak renal skar oluşumuna sebep olabilir (8, 17). Skar riski VUR'lu çocuklarda daha fazladır. VUR derecesi arttıkça skar riski artar (8, 18). Antibiyotik profilaksisinin veya cerrahi girişimlerin renal hasarı önlediğini gösteren kesin bir kanıtı yoktur.

Nörojen mesanesi olan çocukların %25'inde doğumda reflü mevcuttur. Özellikle bu hastalarda görülen, yüksek intravezikal basınçlı reflü (detrüsör sfinkter dissinerjisi veya mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı olarak) enfeksiyon olmasa bile renal hasar ile sonuçlanabilmektedir (19).

### **2.2.3. İdrar İnkontinansı**

Uluslararası İnkontinans Derneği (ICS) miktarı ne olursa olsun, 5 yaşından sonra ayda en az 1 kere görülen ve en az 3 ay süren her türlü istemsiz idrar kaçırma durumunu üriner inkontinans olarak tanımlamıştır (20). Araya giren idrar yolu enfeksiyonları, yetersiz tuvalet eğitimi, psikolojik nedenler normal çocuklarda idrar inkontinansına sebep olabildiği gibi; altta yatan ciddi anatomik problemler ya da mesane depolama ve boşaltma sorunları idrar inkontinansı ile prezente olabilmektedir.

Nörojen mesanelerde, üriner sistemi kontrol eden sinir sisteminin lezyonları sonucu idrar inkontinansı gelişir. Nörojen mesanesi olan hastalarda idrar inkontinansını, detrüsör ve sfinktere bağlı sebepler olarak 2 grupta inceleyebiliriz. Detrüsöre bağlı sebeplere bakacak olursak; depolama fazında; detrüsör aşırı

kasılabilir, gelişen overaktif detrüör kontraksiyonları urge(sıkışma) inkontinansına sebep olabilir. Detrüör hipokontraktilitesi ya da arefleksif detrüör hem depolama hem de boşaltma fazında overflow (taşırma) inkontinansına sebep olabilir. Sfinktere bağlı sebeplere bakacak olursak; depolama fazında sfinkter innervasyonunda patoloji olması nedeniyle idrar inkontinansı görölürken; boşaltma fazında detrüör sfinkter dissinerjisine bağlı kaçırmalar görölabilir.

#### **2.2.4. Enkoprezis ve Konstipasyon**

Nörojen mesanesi olan hastalarda spinal kord lezyonunun seviyesine bağlı olarak, azalmış barsak motilitesi veya azalmış anorektal sensitivitesi ile ilişkili olarak nöropatik barsak disfonksiyonu oldukça sık eşlik etmektedir. Kronik konstipasyon ve fekal inkontinans en sık görülen semptomlardır (8).

### **2.3. Tanı ve takipte gerekli yöntemler**

#### **2.3.1. Ultrasonografi (USG)**

Ultrasonografi ile böbrek boyutları, parankim kalınlıkları, böbrek parankim ekojenitesi, kalisiyel ve üreteral sistem çapları, mesane kapasitesi, postmiksiyonel rezidü (PMR) ve mesane duvar kalınlıkları ayrıntılı şekilde değerlendirilir.

Sağlıklı bir üriner sistem görüntülemesinde, böbrek parankim kalınlığı yaşı uygun ölçülerde olmalıdır. Böbrek boyutları arasındaki fark 10 mm'den fazla olmamalı, ayrıca pelvikalisiyel sistem ve üreterler dilate olmamalıdır. Pelvis ve kalislerde genişleme derecesine göre hidronefroz evresi fetal üroloji derneğinin derecelendirme skalasına göre değerlendirilmektir (19).

Mesane kapasitesi 500 ml altında ise rezidü için MSK'nın (maksimal sistometrik kapasitenin) %10'u, kapasite 500 ml üzerinde ise 20 ml, rezidü için anlamlı kabul edilir. Mesane duvar kalınlığı ölçümleri kullanılan teknik ve ultrasonografiye bağlı olarak değişmekle beraber, dolu bir mesane için ön duvar kalınlığının üst sınırı 2 mm'dir (8).

Nörojen mesanesi olan hastalar, yılda en az 1 kere üriner sistem ultrasonografisi ile değerlendirilmelidir. Ayrıca araya giren enfeksiyonlarda, yeni gelişen kreatinin yüksekliklerinde ya da işeme inkontinansı durumlarında da ultrasonografi ek olarak istenilmelidir.

### **2.3.2. Videoürodinami**

Videoürodinamik çalışmalar, mesanenin dolması ve boşalması sırasında yapılan teknik ölçümlere dayanılarak değerlendirilir. İnvaziv ve non invaziv olarak 2 aşamada gerçekleştirilir.

Dolum sırasında yapılan bir değerlendirme olan dolum sistometrisi, invaziv bir işlemdir. Mesanenin duyusu, kapasitesi, kompliyansı, detrüör aktivitesi, değerlendirilebilir. Detrüör overaktivitesi, inkontinans varlığı ve inkontinanslar sırasındaki basınçlar dolum sistometrisi sırasında kaydedilir (21,22).

Mesanenin boşalması sırasında; serbest üroflovetri ile max işeme hızı (Qmax), işeme süresi, rezidü idrar, işeme paterni noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Pelvik taban elektromiyografisi (EMG) ile yine noninvaziv olarak eksternal sfinkter fonksiyonunu değerlendirebiliriz. İşeme sırasında basınç-akım çalışmaları ile de işeme basıncı (PvesQmax) ölçülebilir (21,22).

Videoürodinami çalışmaları sırasında alınan eş zamanlı floroskopik görüntüler sayesinde, mesane dolumu sırasında mesane konturları, reflü varlığı ve işeme sırasında mesane boynunun açılıp açılmadığı net bir şekilde değerlendirilebilmektedir (21-23).

**2.3.2.1 Dolum Sistometrisi:** Mesane dolumunu başlatan komut ile ürodinamist ve hastanın işeme kararı verdikleri nokta boyunca mesane içindeki sıvı hacmi ile mesane basınç ilişkisini ölçen yöntemdir (22). Dolum esnasındaki pompa hızı, beklenen mesane kapasitesinin 1/10'unu bir dakikada dolduracak şekilde ayarlanır (20,21,23). Ortalama 10 dakika içerisinde mesane doldurulur. Dolum sistometrisi sırasında ağrı duyulursa, detrüör basıncı 40 cm H<sub>2</sub>O'yu geçerse, işlem sonlandırılır (21). Bu sırada, 4 önemli nokta özellikle değerlendirilmelidir.

### 2.3.2.1.1. Mesane duyusu

- ❖ **Mesane duyusu:** Hastanın mesanesinin dolduğunu hissettiği ilk andır.
- ❖ **İlk işeme isteği:** Uygun bir zamanda işemesinin gerektiğini belirten histir
- ❖ **Kuvvetli işeme isteği:** Dolum sistometrisi sırasında idrar kaçırma korkusu olmaksızın devamlı olarak hissedilen kuvvetli işeme isteğidir.

ICSS'e göre bu duyular tuvalet eğitimi almış çocuklar ve adolesanlarda uygulanabilir (24). Küçük çocuklarda bu hisleri değerlendirmek doğru olmayacaktır. ICSS çocuklarda mesane duyusunu sadece iki şekilde belirtmemizi önermektedir.

- ❖ **Azalmış mesane duyusu:** Dolum sistometrisi dışında beklenen fonksiyonel kapasiteden sonra hissedilen işeme isteğidir.
- ❖ **Mesane duyusunun olmaması:** Dolum sistometrisi boyunca herhangi bir his olmamasıdır. (İşeme isteği oluşmadığı takdirde; mesane, beklenen mesane kapasitesinin en fazla 1,5 katı kadar sıvı ile dolduruluyor. İşeme isteğinin oluşmaması durumunda işlem sonlandırılır) (21).

### 2.3.2.1.2. Mesane detrüör aktivitesinin değerlendirilmesi:

Videoürodinami çekimi sırasında kullanılan çift lümenli transüretal kateter ile intravezikal basınç (Pves) ölçülür. Rektal bir kateter ile de abdominal basınç (Pabd) ölçülür. Detrüör basıncı da intravezikal basıncıdan abdominal basıncın çıkarılması ile hesaplanır (23).

Dolum sistometrisi sırasında, normalde detrüör basınçlarının sabit seyretmesi gerekmektedir. İşeme anına kadar basınç değişiklikleri <10 cm H<sub>2</sub>O olmalıdır (24).

İnkontinans sırasındaki detrüör basınçları, leak point pressure (LPP) olarak kaydedilir. LPP ölçümü 2 tipte olur. (Detrüör LPP, Abdominal LPP) Herhangi bir provakasyon olmadan (valsalva, gülme, öksürme gibi), kendiliğinden olan yüksek basınçlardaki kaçırmalar, azalmış mesane kompliansına bağlıdır. Bu durumlarda üst üriner sistem ciddi risk altındadır. Abdominal LPP'de ise; idrar kaçağını provake eden bir sebep vardır ve detrüör kasılması olmadan intravesikal basınç artar. Daha

düşük basınçlarda kaçırmaya sebep olurlar. Altta yatan patoloji zayıf üretral fonksiyondur (20).

Detrüsör dolum basıncı 40 cmH<sub>2</sub>O'nun üzerinde olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızında azalma, pelvikalisiyel ve üreteral drenajda bozulma ve sonucunda hidronefroz gelişme riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (25,26,27). Detrüsör basıncı, aralıklı veya devamlı olarak 40 cmH<sub>2</sub>O üzerinde olan çocuklarda üst üriner sistem bozuklukları, üriner sistem enfeksiyonları ve sonucunda renal yetmezlik riski artmaktadır. Uzun süreli yüksek basınçlı mesanelerde, zaman içerisinde detrüsör dekompanasyonu oluşabilmekte ve sonuçta arefleksif detrüsör gelişebilmektedir.

Dolum sonu mesane içi basınçlar 10 cm H<sub>2</sub>O'yu aşmamaktadır (24). Üreterlerdeki antireflü mekanizması, dolum sırasında 30-40 cm H<sub>2</sub>O basınca kadar dayanabilmektedir. Mesane basınçları bu değerlerin üzerine çıktığında VUR gerçekleşir. Basınçlar nadiren yükselirse düşük dereceli VUR, devamlı bu basınçların üzerinde ise yüksek dereceli VUR gelişmektedir (8).

- **Overaktif detrüsör kasılması (OADK):** Sistometride kendiliğinden ya da provakasyon ile olan idrar kaçırmaya da sebep olabilecek gerçek mesane içi basınç artışı ile karakterize durumdur. İşlem sırasında detrüsör trasesinin bulunduğu basınç değerinden 15 cmH<sub>2</sub>O üzerinde artış gösteren kontraksiyonlar overaktif detrüsör kontraksiyonu olarak değerlendirilir.

### **2.3.2.1.3 Komplians:**

Dolum fazında, mesane içerisindeki volüm değişikliklerinin mesane detrüsör basıncı ile olan ilişkisidir.  $\Delta V / \Delta P$  olarak hesaplanır ve değeri ml/ cmH<sub>2</sub>O olarak belirtilir (23). Mesane, idrar ile dolarken normalde detrüsör basıncı sabit seyretmelidir. Bu şekilde üst üriner sistem, yüksek basınçlı olmayan bir mesaneye idrarı rahatlıkla iletebilir. Komplians mesane kapasitesi ile ilişkilidir. Çocukların mesane kapasitesi yaşa göre değiştiğinden bir standart koymak mümkün olmamaktadır (22). Ortalama olarak yaşa göre komplians değeri belirtmek gerekirse; 3-5 yaş arası 5-10 ml/ H<sub>2</sub>O, 6-13 yaş arası 10-30 ml/ H<sub>2</sub>O, 13 yaş üstü 30-50 ml/ H<sub>2</sub>O kabul edilebilir.

Nörojen mesane hastalarında en sık rastlanılan patoloji hipokompliyen mesane yani esnekliği azalmış mesanedir. Bu durum üst üriner sistem için büyük risk oluşturur.

#### **2.3.2.1.4. Mesane kapasitesinin değerlendirilmesi:**

Hastanın işeme işlemini daha fazla erteleyemeceği ve işlemin sonlandırılmasını istediği noktadaki mesane hacmi maksimal sistometrik kapasitedir. Ölçülen kapasitenin, beklenen fonksiyonel kapasitenin altında veya üstünde olmasına göre yorum yapılabilir.

#### **Hjalmas formülü: (Beklenen mesane kapasitesi)**

2 yaşın altındaki çocuklar için,  $kg \times 7$

2 yaşın üstündeki çocuklar için,  $(yaş+1) \times 30$  olarak hesaplanır.

MSK/BMK  $< \%65$  ise, maksimal sistometrik kapasite, beklenenden düşük, olarak değerlendirilir (20).

#### **2.3.2.2. İşeme sistometrisi (Basınç Akım Çalışması)**

Normal işeme, istemli olarak başlatılan belirli bir zaman sürecinde mesanenin tamamen boşalmasını sağlayan devamlı detrüsör kontraksiyonları ile sağlanır. Küçük çocuklarda basınç akım çalışmaları sırasında detrüsör aktivitesi için iki tanımlama yapabilmekteyiz.

- **Azalmış detrüsör aktivitesi:** Mesane boşalmasının uzamasına ve/veya normal bir zaman aralığında mesanenin tam boşalamamasına sebep olan düşük basınçlı detrüsör aktivitesi.
- **Akontraktil detrüsör:** Çalışma boyunca detrüsör basıncında herhangi bir değişimin gözlenmemesidir.

**2.3.2.2.1. İşeme Basıncı:** Erkeklerde 55-80 cmH<sub>2</sub>O; kızlarda 30-65 cmH<sub>2</sub>O aralığındadır (24). Minimum işeme basıncı 20 cm H<sub>2</sub>O'dur. Maksimum işeme basıncının 100 cm H<sub>2</sub>O'nun üzerinde olması dekompanseasyona yol açabilir.

**2.3.2.2.2. Elektromiyografi (EMG):** Çocuklarda ve infantlarda üretral fonksiyonu değerlendirmek için pelvik taban elektromiyografisi (EMG) sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Basınç akım çalışmaları sırasında EMG aktivitesi saptanamamız gerekmektedir. Eğer EMG aktivitesi saptıyorsak bu eksternal sfinkterin istemsiz aralıklı kontraksiyonuna işaret eder. Basınç akım çalışmaları sırasında nörolojik olarak problemi olmayan çocuklarda bu bulguyu saptıyorsak disfonksiyonel işeme, nörolojik problemi olanlarda ise detrusör sfinkter dissinerjisi terminolojisini kullanılır. Eksternal sfinkter değerlendirilmesinde 2 yöntem kullanılmaktadır. EMG aktiviteleri değerlendirilirken bir yandan da skopi eşliğinde üretra değerlendirilmelidir. Videoürodinamide mesane boynu düzeyinde ‘spining top’ bulgusunu gözlememiz eksternal sfinkter kontraksiyonunun bir diğer tanı koydurucu bulgusudur (22).

**2.3.2.2.3. Serbest üroflovmetre (sUFM):** Hastanın işeme durumunu objektif olarak gözleme amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Tuvalet eğitimi almış çocuklarda değerlendirilebilir. İdrar volümü ve işeme zamanı hesaplayarak, volüm zaman eğrisini grafik olarak yansıtan bir cihaz kullanılır. Grafikte elde edilen işeme paterni, idrar akım hızı, maksimum idrar akım hızı (Qmax), işenen hacim, akım zamanı, maksimum akıma ulaşma zamanı gibi verilerdir.

**Qmax:** İşeme sırasındaki, maksimum akım hızıdır. Birimi ml/s’dir. Mesane çıkımındaki problemleri gösterir. Miksiyon anında ölçülen en yüksek akım hızı; (1-7 yaş: Her iki cinste de minimum 10 ml/s; 8-13 yaş: Erkeklerde min. 12 ml/s; kızlarda 15 ml/s).

### **2.3.3. DMSA sintigrafisi**

Renal kortikal hasarı ve böbrek fonksiyonlarını saptamada değerli bir görüntüleme yöntemidir. Kullanılan radyofarmakolojik ajan teknesyum 99 m ile işaretli dimerkaptosüksinik asittir. Nörojen mesanesi olan hastalarda, operasyon öncesi istenilen bazal DMSA, sonradan gelişebilecek komplikasyonları, başlangıçta var olan patolojilerden ayırmak açısından önemlidir. Böbrekte skar oluşumuna ve fonksiyon kaybına sebep olabilecek durumlarla karşılaşıldığında ya da böbrek

fonksiyon testlerinde ya da görüntüleme yöntemlerinde yeni gelişen patolojik durumlarda DMSA tekrarlanmalıdır (28). Bu durumlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Ateşli idrar yolu enfeksiyonlarından sonra, (enfeksiyondan hemen sonra yapılan DMSA piyelonefriti gösterirken, uzun dönemde renal skarı gösterir)
2. USG'de böbrek boyutlarında küçülme, parankimde incelleme, toplayıcı sistemde genişleme ve ekojenite artışı durumlarında,
3. VUR saptandığında ve özellikle yüksek dereceli (III-V) VUR varlığında,
4. Serum kreatininde yükselme saptanmış ise.

Nörojen mesanesi olan çocuklarda, mesanenin boşalması ile ilgili sorunlar görüldüğü için; gerek yüksek seyreden mesane içi basıncının üst üriner sisteme direkt olarak yansımalarının sonucu, gerek eşlik eden AIYE, VUR sıklığının artmış olması nedeni ile, böbrek parankim hasarı gelişebilecek bir sonuçtur (8).

## **2.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

### **2.4.1 Kreatinin Klirensi**

Hesaplanmış glomerüler filtrasyon değerinin (eGFR) ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir (29). 1970'lerde geliştirilen schwartz formülü çocuklarda ve adolesanlarda eGFR hesaplanmasında sıkça kullanılan bir formüldür. Orijinal formül; Jaffe yöntemi ile ölçülen kreatinin, boy ve yaşa göre değişen bir 'k' sabiti ile hesaplanır. [eGFR= k x boy (cm) / serum kreatinin (Jaffe yöntemi)]. Prematürelde k sabiti 0,33; term infantlarda 0,45; çocuklarda ve adolesan kızlarda 0,55; adolesan erkeklerde 0,7 olarak kabul edilir. Schwartz ve arkadaşları, 349 kronik böbrek hastalığı olan çocukta yaptıkları bir çalışmada ise, yeni geliştirilen bir formülde, enzimatik yöntemle ölçülen kreatinin değerini kullandılar. Bu çalışmada k sabitini 0,413 olarak belirlediler. Yeni formüle göre; eGFR= 0,413 x boy (cm) / Serum kreatinin (mg/dl) (enzimatik yöntem) olarak hesaplandı (30). eGFR'nin, 90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olması azalmış böbrek fonksiyonuna işarettir. 15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altındaki eGFR düzeyleri böbrek yetmezliğini gösterir (31).

Kreatinin, kas hücrelerinin yıkımı ile oluşan ve idrarla atılan endojen bir maddedir. Kreatinin glomerüllerden sebestçe filtre edilir, proksimal tübüllerden reabsorbe olmaz. Az miktarda tübülüslerden sekrete edildiği için, ölçülen kreatinin klirensi gerçek glomerüler filtrasyon değerinden daha fazladır. Kreatininin, kas kitlesinden etkilenmesi ve tübüler sekresyonunu etkileyen faktörlerin kreatinin klirensini değiştirmesi nedeni ile her zaman, her hasta grubunda glomerüler filtrasyon hızı hesabı için doğru bir tercih değildir (29).

Nörojen mesanesi olan çocuklarda azalmış kas kitleleri nedeniyle, kreatinin kullanılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbrek fonksiyonunu göstermesi açısından güvenilir değildir (29).

#### **2.4.2. Plazma Sistatin C düzeyi**

Sistatin C, çekirdekli tüm hücreler tarafından üretilen bir sistein proteinaz inhibitörüdür. İnsanlarda üretim hızı belirgin şekilde tüm hayat boyunca sabit kalmaktadır. Dolaşım sisteminden atılması hemen hemen tamamen glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. Bu nedenle sistatin C'nin serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve 1-50 yaş arasındaki yaş aralığından bağımsızdır. Bu nedenle GFR için plazma ve serumda sistatin C'nin daha duyarlı bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (32,33,34,35). İmmuno nefelometrik yöntem ve immuno turbidimetrik metodları ile ölçüm yapılabilir. Çalışmalarda referans olarak kabul edilen, en değerli yöntem immuno nefelometrik yöntemdir (36).

### **2.5. Tedavi Yöntemleri**

#### **2.5.1. Temiz Aralıklı Kateterizasyon (TAK)**

Nörojen mesane hastasında başlıca amaç, renal fonksiyonu korumaktır (37). Renal fonksiyonu korumanın en iyi yolu; mesaneyi boşaltarak, mesane içi basıncı düşük düzeylerde tutmak ve üriner sistem enfeksiyonlarını önlemektir (37,38,39). Özellikle mesane içi basıncının yüksek seyretmesine sebep olan, hipokomplan mesane, detrüsr hiperaktivitesi ve detrüsr sfinkter dissinerjisi olan hastalarda veya boşaltma fonksiyonu bozulmuş rezidüsü yüksek olan hastalarda, TAK ile mesane

basınçları düşürülerek, üst sistem korunmaya çalışılır. Erken dönemde temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) başlamak, tedavide en önemli noktalardan biridir. TAK, nörojen mesane hastalarında kontinansı geliştirmek, renal problemleri ve üriner sistem enfeksiyonunu azaltmak gibi yararlar sağlar. TAK kullanımının dezavantajı ise invaziv bir girişim olduğu için hijyen kurallarına da dikkat edilmediği takdirde enfeksiyon riskinin artmasıdır (39,40).

### **2.5.2. Antibiyotik Profilaksisi**

Nörojen mesanesi olan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalı bir konudur. Nörojen mesaneye eşlik eden vezikoureteral reflüsü olan hastalarda ise profilaksi alımına karşıt gelişmiş bir kanıt yoktur (1). Kateter kullanan hastalarda, semptom da yoksa, asemptomatik bakteriüri için tedaviye ihtiyaç yoktur.

Antibiyotik profilaksisinde, trimetoprim+sülfometoksazol veya nitrofurantoin, kullanılır. 2 ayın altındaki bebeklerde ampisilin kullanılır (8).

### **2.5.3. Antikolinergik Tedavi**

İdrar inkontinansı tedavisinde detrüsr aktivite inhibisyonu için antikolinergikler uygulanabilir. Oksibutin en sık kullanılan antikolinergik ajanlardandır. 0,3-0,5 mg/kg/g, 2 dozda yavaş doz arttırımı ile uygulanabilir. Oksibutin, detrüsr parasempatik innervasyonunu inhibe eder, düz kas üzerine direkt antispazmodik etki ile mesane kontraksiyonlarını inhibe eder. Overaktif detrüsr kasılmaları olan, mesane kapasitesi düşük hastalarda antikolinergik tedavi tercih edilirdir. Yan etkileri olan flushing, konstipasyon, ağız kuruluğu, çarpıntı ve baş ağrısı açısından aileler bilgilendirilmelidir. Yan etki durumunda, çocuklarda denenmiş olan ve oksibutinle benzer etki ve güvenilirlikte olan tolterodin kullanılabilir (8).

### **2.5.4. Konstipasyon Tedavisi**

Diyet tedavisi ile düzelmeyen konstipasyonlarda laksatifler, barsak düzenleyiciler verilebilir. Ciddi konstipasyon durumlarında düzenli lavman tedavileri

ve fayda görülmediği takdirde yüksek basınçlı lavman uygulamaları kullanılmaktadır (8).

### **2.5.5 Botox Tedavisi**

Son yıllarda popülerize olan botox (botulinum A toksini) enjeksiyonu nörojen mesane tedavisinde kullanılmaktadır. Anestezi altında, idrar kanalından endoskopi ile girilerek, kontrolsüz ve istemsiz şekilde aşırı kasılan ve gevşemeyen mesane kası içine veya sfinktere, trigon dışında birçok noktadan botox uygulanır. Trigona enjeksiyon vezikoüreteral reflüye neden olabileceği için, bu bölgeye botox uygulanmaz. Etkisi 2-6 hafta arasında başlar ve 3-6 aya kadar sürer (8).

### **2.5.6. Üroterapi**

Pelvik taban adelelerinin kasılmasının refleks veya istemli olarak detrüsör kasılmalarını inhibe ettiği mantığından yola çıkılarak üroterapi uygulanmaktadır. İyi bir üroterapi aşağıdaki özellikleri içermelidir (24):

- Bilgilendirme ve açıklama: Alt üriner sistem fonksiyonunu ve çocuğun normalden farklılıklarının anlatılması
- Normal işeme alışkanlıkları, işeme postürü, tutma manevraları konusunda ne yapması gerektiği konusunda eğitim
- Yaşam biçimi önerileri, sıvı alımının düzenlenmesi, kabızlığı önlenmesi
- Mesane günlüğü ve işeme sıklığı çizelgeleri kullanılarak, bulguların ve işeme alışkanlıklarının belgelenmesi
- Aile üzerinden destek ve cesaretlendirme

Bu amaçla kegel egzersizleri, biofeedback uygulanabilir. Hastalara davranış terapileri, mesane eğitimi, zamanlı işeme alışkanlık eğitimi verilir.

### **2.5.7. Cerrahi Tedavi**

Nörojenik mesanede konservatif tedavi yöntemleri başarısız olursa cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilir. Gevşeme özelliğini tamamen kaybetmiş mesane kası nedeniyle mesane kapasitesindeki aşırı azalma, mesane içindeki yüksek basınç hiçbir

tedaviye yanıt vermeyebilir. Mesane kapasitesinin çok azalması durumunda mesane büyütme (mesane augmentasyonu) ameliyatları yapılır. Detrüsör sfinkter dissinerjisi olanlarda ise hasta TAK yapamıyorsa sfinkterotomi veya vezikostomi gündeme gelir (8).



## 3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

### 3.1. Çalışmaya alınma kriterleri ve etiyojji

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı “Nörojen Mesane Polikliniği” nde izlenen hastaların dosyaları incelendi. Bunlar içinden:

- Nörojen mesane tanısı aldıktan sonraki ilk 5 yıl içinde polikliniğimizde izleme alınmış olan,

-İlk videoürodinami incelemesi yapıldıktan sonra en az 1 yıl süre ile izlenen,

-Son 6 ay içinde DMSA sintigrafisi incelemesi yapılmış olan olgular çalışmaya alındı.

Tanı aldıktan sonra 5 yıldan uzun süre başka merkezlerde izlenmiş olan, polikliniğimizdeki izlem süresi 1 yıldan kısa olan ve DMSA sintigrafisi bulunmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 53 hasta belirlendi. Bunların hepsinin nörojen mesane etiyojjsi miyelomeningoseldi.

### 3.2. Dosya Bilgileri

Hastaların dosyalarından;

- Cinsiyet ve yaşları, polikliniğimize ilk başvuru yaşları, izlem süreleri, spinal manyetik rezonans (MR) bulguları ve nöral tüp defektlerinin seviyesi,
- Geçirdikleri ateşli idrar yolu enfeksiyonları (AİYE),
- Başvuru anındaki ve izlem süresi 2 yılı dolduranların, 2. yılın sonundaki ultrasonografi bulguları (PAP çapları, kalisiyel dilatasyon ve üreter dilatasyonu varlığı, boş mesane duvar kalınlıkları) ve tüm ultrasonografiler göz önüne alındığında maximum pelvis anteroposterior (max PAP) çapları,
- İlk videoürodinami bulguları [overaktif detrüör kontraksiyonU (OADK), mesane ve detrüör bazal basınçları, kaçak sırasındaki mesane ve detrüör basınçları, dolum sırasındaki maksimum mesane ve detrüör basınçları, boşaltım sırasındaki maksimum detrüör basıncı, rezidü idrar volümü,

mesane boynunun açılabilirliği, idrar inkontinansı, inkontinans basıncı, VUR varlığı, komplians, maksimum işeme hızı (Qmax), işeme basıncı (PvesQmax)],

- TAK başlama yaşı, yıllara göre önerilen TAK sayısı,
- Son 6 ay içerisinde yapılan DMSA sintigrafisi bulguları (Rölatif renal fonksiyona katılma oranları, renal skar varlığı) kaydedildi.

### 3.3. Son Muayene Bulguları ve Laboratuvar Testleri

Hastaların Nörojen Mesane Polikliniği'ndeki son muayeneleri sırasında;

- VP şant varlığı, boy ölçümleri, bacak hareketleri, fiziksel aktiviteleri, bacak boyları, değerlendirildi.
- TAK uyumları sorgulandı.
- İlk başvuru sırasındaki ve güncel serum kreatinin değerleri kullanılarak her hasta için Schwartz formülüne göre 2 ayrı glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplandı (30).

$$\text{GFR} = 0,413 \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin ( mg/dl)}.$$

- Plazma Sistatin C düzeyleri için kan örnekleri alındı.

### 3.4. Hastaların Gruplandırılması

Kaydedilen parametreler ile hastalar;

- Lezyon seviyelerine göre; torakolumbal, lumbal, lumbosakral, sakral miyelomeningoseli olanlar olarak gruplandırıldı.
- Ateşli idrar yolu enfeksiyon toplam sıklıkları;  $\leq 3$  ve  $>3$  olarak gruplandırıldı. Ayrıca; enfeksiyonun 0-2 yaş, 2-5 yaş ve 5 yaş üzerinde geçirilmiş olma durumuna göre sınıflama yapıldı.
- Ultrasonografi bulguları, sağ ve sol taraf olmak üzere ayrıntılı kaydedildi. Hidronefroz, PAP çapı,  $\leq 10$  mm ve  $> 10$ mm olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı.

- Videoürodinamide, beklenen mesane kapasitesi (BMK) Hjalmas formülüne göre hesaplandı. [2 yaşın altındaki çocuklar için;  $\text{kg} \times 7 \text{ mL}$ ; 2 yaşın üstündeki çocuklar için;  $(\text{yaş (yıl)}+1) \times 30 \text{ mL}$ ] (20).

Mesane sistometrik kapasitesini (MSK) değerlendirmek üzere; MSK/BMK oranı kullanıldı. MSK/BMK  $< \%65$  ise, maksimal sistometrik kapasite, düşük olarak yorumlandı (20). Hastalar VUD bulgularına göre, VUR'u olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldı. Anatomik detay ortaya konulamadığından, reflü derecelendirmesi yapılmadı.

- Hastalar DMSA bulgusuna göre renal skarı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.
- Önerilen TAK sayısı; 0, 1-4, 5-8,  $>8$  olarak gruplandırıldı.
- “TAK uyumlu” hastalar; son 1 yıl süresince, önerilen TAK sayısını en az  $\%75$  ve üzerinde uygulayanlar olarak tanımlandı; daha az sayıda TAK yapanlar “TAK uyumu yok” olarak kaydedildi.
- Son fizik muayene bulgularına göre;  
Hastalar, bacak hareketleri, (İki tarafta hareket var, tek taraf hareketli, iki taraf hareketsiz) ve fiziksel aktivitelerine, (yürüyor, aletle yürüyor, yürüyemiyor) göre gruplandırıldı. Bacak boyları; eşit veya eşit değil şeklinde değerlendirildi.

### **3.5. Kontrol Grubu**

Kontrol grubu olarak; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlam Çocuk Polikliniği, Genel Poliklinik ve Adölesan Polikliniği'ne başvuran, kronik hastalığı olmayan, rutin muayene için gelen sağlıklı ve gönüllü 30 çocuk alındı. Bu çocukların yaşları, cinsiyetleri kaydedildi. Plazma sistatin C düzeyleri için kan örnekleri alındı.

### **3.6. Sistatin C ölçüm yöntemi**

Hastaların güncel plazma sistatin C düzeyleri, Siemens BN2 Garnet cihazı ile immünelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Birimi mg/L olarak kaydedildi.

### 3.7. İstatistiksel Değerlendirmeler ve Yöntemler

Hastaların cinsiyet, yaş, polikliniğe başvuru yaşı, izlem süresi, TAK başlama yaşı, önerilen TAK sayısı, AIYE sikliği, ultrasonografi bulgularından max PAP çapı ve boş MDK, videoürodinami parametreleri, eGFR, sistatin C düzeyi ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

DMSA sintigrafisinde, skarlı olan ve olmayan hastalar; cinsiyet, yaş, polikliniğimize ilk başvuru yaşı, takip süresi, nöral tüp lezyonlarının seviyesi, fizik muayene bulguları, VP şant varlığı, TAK başlama yaşı, önerilen TAK sayısı, TAK uyumu, AIYE geçirme sıklığı, ultrasonografi bulguları, videoürodinami parametreleri, eGFR, plazma sistatin C düzeyi açısından karşılaştırıldı. Ayrıca plazma Sistatin C düzeyleri kontrol ve hasta grubu arasında da karşılaştırıldı.

Çalışmamızda istatistiksel yöntem olarak IBM SPSS Statistics 21.0 kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzdeler şeklinde tanımlandı. İki grup arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki nominal değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ki kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı nörojen mesane tanısı ile izlenen, nörojen mesanesi olan 53 miyelomeningoselli hasta alındı. Hastaların %47'i kız, %53'ü erkekti. Olguların çalışma sırasındaki yaşları  $7.0\pm 3,6$  yıl idi. Polikliniğimize başvuru yaşları  $18\pm 19$  ay olarak hesaplandı. Polikliniğimizden takip süreleri  $66\pm 34$  aydı.

Hastaların 9'unda skar ( 6 olguda tek taraflı, 3 olguda çift taraflı) vardı, 44 hastada ise skar saptanmadı. Renal skarı olan ve olmayanlar arasında cinsiyet, yaş, başvuru yaşı ve takip süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri ve renal skar ilişkisi**

Değişkenler	Tüm hastalar (n=53)	Skar(+) (n=9)	Skar(-) (n=44)	P
Cinsiyet (E/K), n	28/25	5/4	23/21	0,857
Yaş, yıl (ort±ss)	7,0±3,6	8±4	7±3	0,297
Başvuru yaşı, ay (ort±ss)	18±19	28±24	16±18	0,110
Takip süresi, ay (ort±ss)	66±34	70±43	66±34	0,678

E: erkek, K: kız, ort±ss: ortalama±standart sapma

Hastaların %53'ünde lumbosakral, %25'inde ise lumbal miyelomeningosel vardı. Skarı olan ve olmayan hastalar arasında lezyon seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu. Lezyon seviyelerinin ayrıntılı dağılımı tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 2. Lezyon seviyelerine göre dağılım ve renal skar ilişkisi**

Lezyon seviyesi, n (%)	Tüm hastalar (n=53)	Skar(+) (n=9)	Skar(-) (n=44)	p
Torakolumbal	5 (10)	1 (11)	4 (9)	0,316
Lumbal	3 (24)	1 (11)	12 (27)	
Lumbosakral	28 (53)	7 (78)	21 (48)	
Sakral	7 (13)	0 (0)	7 (16)	

24 hastada (%45,3) ventriküloperitoneal (VP) şant varken; 29 hastada (%54,7) VP şant yoktu. VP şant açısından skarlı ve skarsız hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,956).

Hastaların 31'inde her iki bacak hareketli, 3'ünde tek bacak hareketli, 19'unda ise her iki bacak hareketsizdi. 22 hasta kendi başına, 7 hasta alet yardımıyla yürüyordu; 24'ü ise yürüyemiyordu. 31 hastanın bacak boyu eşit, 22 hastanın ise bacak boyları farklıydı. Bu fizik muayene bulguları, skar varlığı ile ilişkili bulunmadı (Tablo 3).

**Tablo 3. Fizik muayene bulguları ve renal skar ilişkisi**

Değişken, n(%)	Tüm hastalar (n=53)	skar(+) (n=9)	skar(-) (n=44)	P
<b>Bacak hareketi</b>				
Çift taraflı (+)	31 (58)	3 (33)	28 (64)	0,097
Tek Taraflı (+)	3 (6)	0 (0)	3 (7)	
Çift taraflı (-)	19 (36)	6 (67)	13 (30)	
<b>Fiziksel Aktivite</b>				
Yürüyor	22 (41)	33 (33)	19 (43)	0,259
Aletle yürüyor	7 (13)	0 (0)	7 (16)	
Yürüyemiyor	24 (45)	6 (67)	18 (41)	
<b>Bacak Boyları</b>				
Eşit	31 (58)	4 (44)	27 (61)	0,348
Eşit Değil	22 (41)	5 (56)	17 (39)	

Skarı olan ve olmayan hastalar arasında ateşli idrar yolu enfeksiyonu (AİYE) sıklığı açısından anlamlı fark saptandı. Skarlı hastaların %44'ü 3'den fazla AİYE geçirmişti. Bu oran skarı olmayanlarda %9 idi. AİYE sıklığı ile skar ilişkisi tablo 4'te gösterildi.

**Tablo 4. Ateşli idrar yolu enfeksiyon geçirme sıklığı ve renal skar ilişkisi**

AİYE, n(%)	skar(+) (n=9)	skar(-) (n=44)	P
≤ 3	5 (56)	40 (91)	
> 3	4 (44)	4 (9)	<b>0,008</b>

AİYE: Ateşli idrar yolu enfeksiyonu

Skarlı ve skarsız hasta gruplarında; 0-2 yaş, 2-5 yaş, 5 yaşın üzerinde geçirilen AİYE sayısı incelendiğinde; skarlı hastalarda 0-2 yaş arasında geçirilmiş olan AİYE sayısının, skarı olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. İki yaşından sonra geçirilen AİYE sıklığı gruplar arası farklı değildi (Tablo 5).

**Tablo 5. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirme yaşına göre sıklık ve renal skar ilişkisi**

AİYE, <i>ort±ss</i>	skar(+) (n=9)	skar(-) (n=44)	P
0-2 yaş AİYE	3,0±1,9	0,6±1,0	<b>0,007</b>
2-5 yaş AİYE	0,5±1	0,5±1	0,719
>5 yaş AİYE	0,5±0,5	0,5±1	0,98

AİYE: Ateşli idrar yolu enfeksiyonu, *ort±ss*: ortalama±standart sapma

İlk veya 2. yılın sonunda yapılan USG incelemesine göre; herhangi bir USG’inde tek veya çift taraflı PAP çapı 10 mm’den küçük hasta sayısı 41 (%77); 10 mm’den büyük hasta sayısı 12 (%23) idi. Hastaların tüm USG’leri dikkate alınarak, kaydedilen en yüksek PAP çapları ortalaması ve standart sapması 6±9 mm idi. Ortalama boş mesane duvar kalınlığı 1,8±1,3 mm olarak hesaplandı. Bu bulguların, skarlı olan ve skarlı olmayan hastalar arasındaki dağılımı tablo 6’da gösterildi. Hidronefroz ve üreter dilatasyonu saptanan hastalarda skar ortaya çıkarma riski yüksek bulundu. Skarlı olan ve olmayan hastaların boş MDK arasında fark yoktu (Tablo 6).

**Tablo 6. Ultrasonografi bulguları ile renal skar ilişkisi**

Değişken	Skar (+) (n=9)	Skar (-) (n=44)	P
PAP çapı, n(%)			
≤ 10 mm	4 (44)	37 (84)	<b>0,010</b>
>10 mm	5 (56)	7 (16)	
Kalisiyel sistem dilatasyonu, n(%)			
Yok	2 (22)	38 (86)	<b>0,000</b>
Var	7 (78)	6 (14)	
Üreter dilatasyonu, n(%)			
Yok	3 (33)	40 (91)	<b>0,001</b>
Var	6 (67)	4 (9)	
MaxPAP çapı, mm (ort±ss)	17±14	4±6	<b>0,002</b>
Boş MDK, mm (ort±ss)	2±1	2±1	0,2

PAP: Pelvis anteroposterior, MDK: Mesane duvar kalınlığı, ort±ss: ortalama±standart sapma

VUD parametrelerinden, overaktif detrüör kontraksiyon varlığı, mesane ve detrüör bazal basınçları, kaçak sırasındaki mesane ve detrüör basınçları, dolum sırasındaki maksimum mesane ve detrüör basınçları, boşaltım sırasındaki maksimum detrüör basınçları, rezidü değerleri, mesane boynunun açılabilirliği, idrar inkontinansı, inkontinans basıncı ve volümü, komplians, maksimum işeme hızı (Qmax), işeme basıncı (PvesQmax) açısından renal skarı olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Skar saptanan hastaların, %56'sında MSK/BMK oranı düşük iken; skarı olmayanlarda bu oran %11 idi. MSK/BMK oranı ile skar arasında anlamlı ilişki bulunmaktaydı (Tablo 7). VUR ile skar varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Skarı olanların %56'sında VUR saptanırken, skarı olmayanlar da bu oran %9 bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7. VUD parametreleri ile renal skar ilişkisi**

Değişken	skar(+) (n=9)	skar(-) (n=44)	p
VUD sırası yaş*, yıl	3,5±2,5	2,5±1,5	0,485
Overaktivite (+), n(%)	8 (89)	37 (84,1)	0,714
BMK*, ml	130±81	105±52	0,480
MSK*, ml	128±85	126±98	0,776
(MSK / BMK)*	1±1	1±0,5	0,209
BLP* (ves), cmH2O	1±1	5±11	0,370
BLP* (det), cmH2O	0,5±1	1±1	0,632
LPP* (ves), cmH2O	73±50	71±45	0,901
LPP* (det), cmH2O	58±45	54±36	0,887
Max Pves dolum*, cmH2O	113±65	112±58	0,866
Max Pdet dolum*, cmH2O	87±59	84±46	0,961
Max Pdet boşaltım*, cmH2O	71±47	77±40	0,472
Rezidü*, ml	79±68	83±95	0,975
İnkontinans volümü*, ml	71±50	88±92	0,608
İnkontinans basıncı*, cmH2O	64±52	68±45	0,713
Komplians*, ml/cmH2O	7±4	6±6	0,464
Qmax*, ml/s	4±1	5±2	0,462
İşeme basıncı*, cmH2O	36±13	70±35	0,057
(MSK/ BMK), n(%)			
< % 65	5 (56)	5 (11)	<b>0,002</b>
≥ % 65	4 (44)	39 (89)	
VUR, n(%)			
Yok	4 (44)	40 (91)	<b>0,001</b>
Var	5 (56)	4 (9)	

\*ort±ss: ortalama±standart sapma, VUD:Videoürodinami, BMK: Beklenen mesane kapasitesi,MSK: Maksimal sistometrik kapasite, BLP (ves): Vezikal bazal basıncı, BLP (det): Detrüsör bazal basıncı, LPP(ves): Leak point (kaçırma) sırasındaki vezikal basıncı, LPP(det): Leak point (kaçırma) sırasındaki detrüsör basıncı, Max Pves: Maksimum vezikal basıncı, Max Pdet: Maksimum detrüsör basıncı, Qmax: Maksimum idrar akım hızı, VUR: Vezikoüreteral reflü

Toplam 47 hastaya TAK önerilmişken, 6 hastaya önerilmemişti. TAK yapan ve yapmayan hastalar arasında, skar açısından anlamlı fark yoktu. TAK başlama yaşı, önerilen TAK sayısı ile renal skar arasında ilişki saptanmadı. Buna karşılık, TAK uyumu ile skar arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 8).

**Tablo 8. Temiz Aralıklı Kateterizasyon (TAK) uygulaması ve renal skar ilişkisi**

Değişken	Tüm hastalar (n=53)	skar(+) (n=9)	skar(-) (n=44)	p
<b>TAK, n(%)</b>				
Yapanlar	47 (89)	9 (100,0)	38 (86)	0,239
Yapmayanlar	6 (11)	0 (0)	6 (14)	
TAK başlama yaşı, yıl	2 ± 2	2,5 ± 2,5	2 ± 2	0,808
<b>Önerilen TAK sıklığı/gün, n(%)</b>				
0	6 (11)	0 (0)	6 (14)	
1-4	12 (23)	1 (11)	11 (25)	0,280
5-8	33 (62)	7 (78)	26 (59)	
>8	2 (4)	1 (11)	1 (2)	
<b>TAK uyumu, n(%)</b>				
≥ %75	38 (71)	4 (44)	34 (89)	
< %75	9 (17)	5 (56)	4 (11)	<b>0,002</b>

Hastalar ile kontrol grubu arasında plazma sistatin C düzeyleri anlamlı fark göstermiyordu (sırasıyla 0,6±0,1 mg/L, 0,6±0,1 mg/L; P=0,255) Buna karşılık skarlı hastalarda, sistatin C düzeyleri, skarı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Skarı olan ve olmayan hastalar arasında ilk başvuru sırasındaki ve güncel eGFR değerleri açısından fark yoktu (Tablo 9). Tüm hastalar içinde sadece ikisinin güncel eGFR düzeyleri 90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> 'nin altında bulundu (Bir hastada 87,13 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>; diğer bir hastada 56,03 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>)

**Tablo 9. Böbrek fonksiyon testleri ve renal skar ilişkisi**

Değişken, <i>ort±ss</i>	skar(+) (n=9)	skar(-) (n=44)	P
eGFR (1), ( <i>ml/dk/1.73 m<sup>2</sup></i> )	96 ± 35	114 ± 52	0,28
eGFR (2), ( <i>ml/dk/1.73 m<sup>2</sup></i> )	123 ± 34	141 ± 32	0,31
Sistatin C, <i>mg/L</i>	0,80 ± 0,20	0,63 ± 0,09	<b>0,03</b>

*ort±ss*: ortalama±standart sapma, eGFR(1): İlk başvuru sırasındaki hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, eGFR(2): Güncel hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı



## 5.TARTIŞMA

Miyelomeningosel, çocukluk çağındaki nörojen mesanenin en sık rastlanılan nedenidir. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin asıl sebebi renal fonksiyon bozukluğudur. Nörojen mesanesi olan çocuklarda; renal skarın önlenmesine, fonksiyonun korunmasına ve kronik böbrek hastalığının ilerleyişinin durdurulmasına odaklanılmalıdır. Son yıllarda yayınlanan makaleler, tedaviye erken başlamanın renal fonksiyonu koruduğuna işaret etmektedir (4-6,41,42).

Çalışmamıza nörojen mesane tanılı miyelomeningoselli 53 hasta alındı. Olgular, DMSA sintigrafisi bulgusuna göre renal skarı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup, demografik özellikler, AİYE sıklığı, USG ve VUD bulguları ile tedaviye uyumları açısından karşılaştırılarak böbrek hasarına yol açan nedenler araştırıldı.

Toplam 53 hastamızın dokuzunda (%17) renal skar saptandı. Kanaheswari ve Rizal (43), 56 spina bifidalı çocuğu kapsayan çalışmalarında 16 hastada (% 35,5), Kari ve ark. (44) 33 miyelomeningoselli hastalarının 12sinde (%36) renal skar bulduklarını ifade etmişlerdir. Bu çalışmalardaki hastaların başvuru yaşları ile çalışmaya alınma sırasındaki yaşları hastalarımıza benzemektedir. Serimizde, renal skarın daha az oranda görülmesi tedavi özellikleri ve en önemlisi de TAK uygulayan hastalarımızın yüksek oranda olması ile açıklanabilir.

Spina bifidalı kızlarda, renal skarın erkeklere göre daha yüksek oranda bulunduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi (5,6), renal skar açısından cinsiyet farkının saptanmadığı araştırmalar da vardır (43). Çalışmamızda, renal skar sıklığı açısından miyelomeningoselli kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kanaheswari ve Rizal (43) 6. aydan sonra refere edilen hastalarda skar oranının yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda renal skarı olan ve olmayan hastalar arasında çalışma ve başvuru sırasındaki yaşları, izlem süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Miyelomeningoselli hastalarımızın yarısından fazlasında lezyon lumbosakral bölgedeydi; torakolumbal, lumbal ve sakral seviyede lezyonu olanlar da vardı. Lezyon düzeyi ile renal skar arasında ilişki bulunmadı.

Hastalarımızda alt ekstremit motor fonksiyonları farklılık gösteriyordu. Her iki bacağında motor fonksiyonları etkilenmemiş olanların yanısıra, hiç yürüyemeyen hastalarımız da vardı. Bacak hareketliliği, skarlı olan ve olmayan hasta gruplarında farklı değildi. Lezyon düzeyi veya alt ekstremit motor fonksiyon bozukluğu ile renal skar ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Araştırmamızın sonuçlarına göre lezyon düzeyini ya da alt ekstremit motor fonksiyonlarını irdeleyerek renal hasarın öngörülemediğini söyleyebiliriz.

Genel olarak çocukluk çağında geçirilen idrar yolu enfeksiyonlarının renal skar ile ilişkili olduğu bilinmektedir; 1280 çocuğun verilerini içeren bir meta analizde geçirilen ilk AİYE'den 5 ay sonra yapılan DMSA sintigrafi incelemelerinde, %15,5 oranında renal skar bulunduğu saptanmıştır (15). Buna göre AİYE geçiren spina bifidalı çocuklarda da renal skar oluşumu beklenir. Kanaheswari ve Rizal (43) ile Özel ve ark. (6) spina bifidalı hastalarda semptomatik idrar yolu enfeksiyonunun renal skar gelişimi için risk faktörü olmadığını ileri sürmüşlerse de, çalışmamızda benzer hasta grubunda, AİYE sıklığının renal skar ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur: Üçten fazla sayıda AİYE geçiren toplam sekiz hastamızın dördünde (%50) skar saptanırken; AİYE sayısı 3 ve altında olan 45 hastanın, beşinde (%11) skar vardı. Hastaları ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirme yaşlarına göre gruplandırdığımızda, erken yaşta geçirilen enfeksiyonların, geç yaşta geçirilenlere göre, renal skar açısından daha yüksek risk oluşturduğunu saptadık. (Skarlı hastalarımızda, 0-2 yaş arasında geçirilen AİYE sayısı:  $3,0 \pm 1,9$  iken; skarlı olmayan hastalarda bu sayı  $0,6 \pm 1,0$  olarak hesaplandı). Bu bulgular, miyelomeningoselli hastalarda, idrar yolu enfeksiyonlarının ve özellikle erken dönemde enfeksiyonların önlenmesinin böbrek parankiminin korunması açısından önemli olduğunu düşündürmüştür.

Miyelomeningoselli hastalardaki mesane disfonksiyonu idrar boşaltımında güçlük, mesane içi basınç yüksekliği ve hidroüreteronefroza (HÜN) neden olabilir.

DeLair ve ark.(5), 272 spinal disrafizimli hastayı kapsayan çalışmalarında, hidronefrozu hastalarda kortikal hasara daha yüksek oranda rastlanıldığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, araştırmamızda da, 10 mm'nin üzerindeki PAP çaplarının, renal skar ile ilişkili olduğu saptandı. Bunun yanısıra, kalisiyel dilatasyon varlığı ve üreter dilatasyonu da skar oluşumu ile ilişkili bulundu. Bu bulgular, USG incelemesinde HÜN saptanan hastaların renal skar açısından yüksek risk taşıdığını düşündürmektedir.

Birçok çalışmada alt üriner sistem hastalığı olanlarda, mesane duvar kalınlığı ile üst üriner sistem hasarı arasında ilişki gösterilmiştir.(43,45,46) Kanaheswari ve Rizal (43), VCUG ile yapılan mesane görüntülemelemede trabekülasyonu dikkate alarak, bu bulguyu skar ile ilişkili olarak saptamışlardır. Tanaka ve ark. (45) ise mesane duvar kalınlığı 3,3 mm'nin üzerindeki olgularda, üst üriner sistem hasarı sıklığının artmış olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda USG ile değerlendirilen boş MDK ile renal skar ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Genel olarak, spina bifidalı hastalarda ürodinamik inceleme bulgularının prognoz açısından anlamlı bir değer taşıdığı kabul edilir. Mesane basıncı artmış, rezidüsü yüksek, kompliansı düşük olan hastalarda üst üriner sistemin zarar görme oranının yüksek olacağı düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda, videoürodinami parametreleri ile kortikal zedelenme arasında her zaman ilişki bulunmamıştır. Özel ve ark. (6) renal skar ile mesane kapasitesi, kompliansı, kaçak sırasındaki detrusör basıncı, detrusör- sfinkter dissinerjisi, rezidüel idrar varlığı, detrusör ve sfinkter overaktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, bunlardan sadece; detrusör-sfinkter dissinerjisi ile detrusör ve sfinkter overaktivitesi varlığının renal skar açısından risk oluşturduğunu ifade etmişlerdir. DeLair ve ark (5) ürodinami parametrelerinden; mesane kapasitesi, mesane dolum sonu basıncı ve kompliansı değerlendirerek bunların hiçbirinin renal skar açısından risk oluşturmadığını tespit etmişlerdir. Olgularımızda, dolum ve boşaltım sırasındaki mesane içi basınçları, overaktivite, komplians, Qmax, işeme basıncı ve rezidü varlığı renal skar ile ilişkili bulunmadı. Bu bulgularla; çoğunluğu, önerilen sayıda TAK uygulayan hastalarımızda, mesane içi

basınç yükselmesinin engellenmesi ve rezidüel idrarın ortadan kaldırılması ile kortikal hasarın önlenmesi düşünülür.

Tek başına mesane kapasitesinin kortikal hasar ile ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (5). Buna karşılık mesanenin depolama özelliğinin daha güvenilir bir göstergesi olan MSK/BMK oranının kortikal hasara etkisinin irdelendiği bir kaynağa rastlamadık. Araştırmamızda bu oranın düşüklüğünün renal skar ile ilişkili olduğu saptandı. Bu bulguyu, mesanenin depolama kapasitesi düşüklüğünün TAK tedavisi başarısını engelleyen bir faktör olduğu şeklinde yorumlayabiliriz. Sonuç olarak spina bifidalı hastalarda MSK/ BMK oranını %65'in üzerine çıkaracak antikolinergik tedavinin önerilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Vezikoüreteral reflü, nörojen mesaneli hastalarda sık rastlanılan bir problemdir. Kari ve ark. (44) 33 miyelomeningoselli hastanın %78'inde, DeLair ve ark. (5) ise 199 spinal disrafizmlı olgunun %45'inde VUR saptamışlarken; araştırmamızda bu oran %17 idi. Aradaki bu fark muhtemelen TAK tedavisi ile ilgilidir. Bizim serimizde olguların TAK uygulama oranı %89 iken diğer çalışmalarda bu oran daha düşüktür. Bu veriler TAK uygulamasının VUR'u engellediği sonucunu doğurmaktadır.

Vezikoüreteral reflü, renal skar için başlıca risk faktörlerinden biridir. Spina bifidalı çocukları irdeleyen çalışmalarda da vezikoüreteral reflü ile skar ilişkisi açıkça ortaya konulmuştur (5,43). Her iki çalışmada da VUR, VCUĞ ile değerlendirilmiş ve yüksek dereceli (Grade 3-5) VUR' un, renal skar açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir. Araştırmamızda, VUR'u videoürodinami incelemesi ile gösterdik. Bu nedenle derecelendirme yapılamadı. VUR saptanan dokuz hastanın beşinde ( %56) renal skar oluşurken; VUR'u olmayan 44 hastanın dördünde (%10) renal parankim hasarı oluşmuştu. Gruplar arasında, renal skar sıklığı açısından anlamlı fark vardı. Bu sonuçlarla, TAK tedavisi ile mesanenin basıncı düşürülerek, VUR oluşmasının önüne geçilebileceği ve renal parankim hasarının önlenilebileceği düşünülmüştür.

Bazı çalışmalarda, TAK başlama yaşı ile skar arasındaki ilişki araştırılmıştır. DeLair ve ark. (5), bir yaşından sonra TAK başlanılan hastalarla, bir yaşından önce

başlayanlar arasında renal skar açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Benzer olarak, araştırmamızda da TAK başlama zamanı ile renal skar arasında ilişki bulunmadı. Öte yandan, çalışmamızda, önerilen TAK tedavisine uyumu değerlendirdiğimizde, tedaviye uyumsuz olgularda renal skar riskinin arttığını saptadık. Önceki çalışmalarda irdelenmemiş olan bu noktanın çok önemli olduğunu düşünüyoruz; çünkü bu bulgu uygun TAK tedavisi ile renal kortikal hasarın önlenebileceğini ortaya koymaktadır.

Spina bifidalı hastalarda doğum sırasında böbrek fonksiyonları normal olduğu halde ilerki yaşlarda renal kortikal zedelenme ve kronik böbrek hastalığı ortaya çıkabilmektedir (47). Bu hastalarda, erken ürolojik tedavi yaklaşımları (özellikle TAK) ve antikolinerjik ilaç kullanımına rağmen ilerleyici böbrek hasarı gelişebilir (48). Bizim hasta serimizde ortalama yaşı yedi olan toplam 53 olgunun sadece ikisinde eGFR 90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> altında hesaplandı. Skarı olan ve olmayan hasta grupları arasında eGFR düzeyleri açısından fark saptanmadı. Standart eGFR, serum kreatinin düzeyine dayanan bir parametredir. Spina bifidalı hastalarda alt ekstremitelerde motor fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kas kitlesi azalmış olabilir. Kreatinin de kastan açığa çıkan bir madde olduğu için bu hastalardaki kan kreatinin düzeyi eGFR'yi olduğundan daha yüksek gösterebilir. Bu nedenle bu hastalarda, böbrek fonksiyonlarının kas kitlesi, yaş ve cinsiyetten etkilenmeyen plazma sistatin C düzeyi ile değerlendirilmesi daha uygundur. Nitekim skarı olan ve olmayan hasta gruplarımız karşılaştırıldığında eGFR düzeyleri arasında fark saptanmazken; plazma sistatin C düzeyi skarlı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, nörojen mesane tanılı miyelomeningoselli 53 hastanın incelendiği bu çalışmada, hastaların %17'sinde renal skar saptandı. Erken yaşlarda geçirilen AİYE sıklığı, HÜN ve VUR varlığı, düşük mesane kapasitesi ve TAK tedavisine uyumsuzluğun renal skar riskini arttırdığı gösterildi. Mesane kapasitesinin artırılması ve en önemlisi düzenli ve yeterli sayıda TAK uygulamasının hastalarda renal kortikal hasarı önleyebileceği düşünüldü.

## 6. SONUÇ

Çalışmamıza nörojen mesane tanısı ile izlenen 53 miyelomeningoselli hasta alındı. DMSA sintigrafisinde, skarı olan ve olmayan hastalar; cinsiyet, yaş, polikliniğimize ilk başvuru yaşı, takip süresi, nöral tüp lezyonlarının seviyesi, fizik muayene bulguları, VP şant varlığı, AİYE geçirme sıklığı, ultrasonografi bulguları, videoürodinami parametreleri, TAK başlama yaşı, önerilen TAK sayısı, TAK uyumu, eGFR, plazma sistatin C düzeyi açısından karşılaştırıldı:

- 1- Renal skar oranı %17 idi. Diğer çalışmalarda, bu oran daha yüksek hesaplanmıştı. Serimizde, renal skarın daha az oranda görülmesi tedavi özellikleri ve en önemlisi de TAK uygulayan hastalarımızın yüksek oranda olması ile açıklanabilir.
- 2- Cinsiyet, yaş, başvuru yaşı ve takip süresi açısından renal skarı olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- 3- Lezyon düzeyi, VP şant varlığı ve fizik muayene bulguları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuca göre, lezyon düzeyini ya da alt ekstremitte motor fonksiyonlarını irdeleyerek renal hasarın öngörülelemeyeceğini söyleyebiliriz.
- 4- Üçten fazla sayıda geçirilen AİYE ile renal skarın ilişkili olduğu saptandı. Özellikle de erken yaşta geçirilen enfeksiyonların, geç yaşta geçirilenlere göre, renal skar açısından daha yüksek risk oluşturduğu tespit edildi. Bu bulgular, erken dönemde AİYE'nin önlenmesinin böbrek parankiminin korunması açısından önemli olduğunu düşündürmektedir.
- 5- On milimetrenin üzerindeki PAP çaplarının, kalisiyel ve üreter dilatasyonu varlığının renal skar ile ilişkili olduğu saptandı. Bu bulgular, USG incelemesinde HÜN saptanan hastaların renal skar açısından yüksek risk taşıdığını düşündürmektedir.
- 6- Ultrasonografi ile değerlendirilen boş MDK ile renal skar ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 7- Videoürodinami parametrelerinden, dolun ve boşaltım sırasındaki mesane içi basınçları, overaktivite, komplians, Qmax, işeme basıncı ve rezidü varlığı renal skar ile ilişkili bulunmadı. Bu bulgularla; çoğunluğu, önerilen sayıda

TAK uygulayan hastalarımızda, mesane içi basınç yükselmesinin engellenmesi ve rezidüel idrarın ortadan kaldırılması ile kortikal hasarın önleniği düşünöldü.

MSK/BMK oranı %65'in altında saptanan hastalarda, renal skar sıklığı artmıştı. Bu bulgu, mesanenin depolama kapasitesi düşüklüğüne, TAK tedavisi başarısını engelleyen bir faktör olduğu şeklinde yorumlandı.

- 8- Vezikoüreteral reflüsü olan hastalarda renal skar sıklığı artmıştı. Bu bulgu, VUR'un engellenmesi ile renal parankim hasarının önlenebileceğini düşündürdü.
- 9- TAK başlama zamanı ile renal skar arasında ilişki bulunmadı. Önerilen TAK tedavisine uyumu değerlendirdiğimizde, tedaviye uyumsuz olgularda renal skar riskinin arttığını saptadık. Önceki çalışmalarda irdelenmemiş olan bu noktanın çok önemli olduğunu düşünüyoruz; bu bulgu uygun TAK tedavisi ile renal kortikal hasarın önlenebileceğini ortaya koymaktadır.
- 10- eGFR düzeyleri açısından, skarlı olan ve olmayan hasta gruplarımız arasında fark saptanmazken; plazma sistatin C düzeyi skarlı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- 11- Spina bifidalı hastalarda doğum sırasında böbrek fonksiyonları normal olduğu halde ilerki yaşlarda renal kortikal zedelenme ve kronik böbrek hastalığı ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda, erken yaşlarda geçirilen AİYE sıklığı, HÜN ve VUR varlığı, düşük mesane kapasitesi ve TAK tedavisine uyumsuzluğun renal skar riskini arttırdığı gösterildi. Mesane kapasitesinin artırılması ve en önemlisi düzenli ve yeterli sayıda TAK uygulamasının, hastalarda renal kortikal hasarı önleyebileceğini düşünöldü.

## 7. KAYNAKLAR

1. Baskin LS, Champeau A. Urinary tract complications of myelomeningocele (spina bifida). In: UpToDate, Patterson MC, Weisman L.E, Wilcox D (eds), UpToDate, Waltham, MA. Jan 21, 2015.
2. Müller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 479-84
3. Kaefer M, Pabby A, Kelly M et al. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162: 1068-71.
4. Hopps CV, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close follow-up. *J. Urol.*2003; 169: 305-8.
5. DeLair SM, Eandi J, White MJ, Nguyen T, Stone AR, Kurzrock EA. Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors. *J. Spinal Cord Med.* 2007; 30: 30-4.
6. Ozel SK, Dokumcu Z, Akyildiz C, Avanoglu A, Ulman I. Factors affecting renal skar development in children with spina bifida. *Urol. Int.* 2007; 79: 133-6.
7. Yazıcı CM, Yücel S. General evaluation of neurogenic bladder in children. *Turkish Journal of urology* 2010; 36(2): 160-6.
8. Berard E. Pediatric bladder disorders. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (eds). *Pediatric Nephrology*.NewYork: Springer; 2016.p.1780-814.

9. Duru S, Türkoğlu E. Miyelomeningosel. Türk Nöroşirürji Dergisi 2013; 23 (2): 226-32.
10. AAP Clinical Practise Guideline, Pediatrics, 2011
11. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. J Urol 2013; 190(1): 222-7
12. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infectins of the urinary tract. World J Urol 1999; 17: 410.
13. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.535-53.
14. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30: 14-8.
15. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. JAMA Pediatr 2014; 168: 893.
16. Smellie JM, Normard IC, Katz G. Children with urinsry infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. Kidney Int 1981; 20: 717-22.
17. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. J Pediatr 2000; 136(1): 2-4.

18. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126(6): 1084-91.
19. Elder JS. Nöropatik mesane. In: Kleigman RM, St. Geme JW, Schor N, Behrman RE, Stanton BF (eds). *Nelson Pediatri*. Philadelphia, PA: Elsevier 2015.p.1847.
20. Austin PF, Bauer SB, Wendy B, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the international children's continence society. *Journal of Urology*, 2014; 191: 1863-5.
21. Drzewiecki BA and Bauer SB. Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance. *The Journal of Urology*, 2011; 186: 1190-7.
22. Kilinc F. Videourodynamics studies in children. *J Clin Anal Med* 2013; 4(6): 514-7.
23. Bauer SB, Nijman RJM, Drzewiecki BA, Sillen U, Hoebeke P. International children's continence society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourology and Urodynamics*, 2015; 34: 640-7.
24. 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: 314-24.
25. Wang SC, Mc Guire EJ, Boom DA. A bladder pressure management system for myelodysplasia-clinical outcome. *J Urol* 1988; 140: 1499-502.

26. Steinhardt GF, Goodgold HM, Samuels LD. The effect of intravesical pressure on glomerular filtration rate in patients with myelomeningocele. *J Urol* 1988; 140: 1293-5.
27. Rickwood AM, Thomas DG, Philp NH, Spicer RD. Assessment of congenital neurovesical dysfunction by combined urodynamic and radiological studies *Br J Urol* 1982; 54: 512-8.
28. Aydın F, Güngör F. Renal cortical scintigraphy in urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. *Turk Urol Sem* 2011; 2: 91-5
29. Bleyer A. Reciprocal serum creatinine concentration and chronic kidney disease. In: UpToDate, Curhan GC, Sterns RH (eds), UpToDate, Waltham, MA. Jun 30, 2014.
30. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20: 629-37.
31. Andrassy KM, Comments on “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management Of Chronic Kidney Disease”. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 5-14.
32. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivelä SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004; 256: 70-8.
33. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb A. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
34. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.

35. Risch L, Drexel H, Huber AR. Differences in glomerular filtration estimates by two cystatin C-based equations . *Clinical Chemistry* 2005; 51: 2211-2.
36. Toprak AE, Kınaş BE, Uras AR. Serum sistatin C analizinde türbidimetrik yöntemin performans değerlendirmesi ve nefelometrik yöntemle karşılaştırılması. *Türk Biyokimya Derneği Dergisi*. 2013; 38(3): 239-42.
37. Jameela A. Kari et al. Neuropathic bladder as a cause of chronic renal failure in children in developing countries. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 517-20.
38. Johnston LB, Borzskowski M. Bladder dysfunction and neurological disability at presentation in closed spina bifida. *Arch Dis Child* 1999; 79: 33-8.
39. Borzyskowski M. Neuropathic bladder: identification, investigation, and management. In: Webb N, Postlethwaite R (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. New York: Oxford University Press; 2003.p.179-95.
40. Borzyskowski M, Mundy AR. The management of the neuroptic bladder in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 56-66.
41. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong- de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol*. 2006; 49: 908-13.
42. Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int. Urol. Nephrol* 2012; 44: 817-27.
43. Kanaheswari Y, Rizal AMM. Renal scarring and chronic kidney disease in children with spina bifida in a multidisciplinary Malaysian centre: *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015; 51: 1175-81.

44. Kari JA, Safdar O, Jamjoom R, Anshasi W. Renal involvement in children with spina bifida. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009; 20(1): 102-5.
45. Tanaka H, Matsuda M, Moriya K, Mitsui T, Kiitta T, Nonmura K. Ultrasonographic measurement of bladder wall thickness as a risk factor for upper urinary tract deterioration in children with myelodysplasia. *J Urol* 2008; 180: 312-6.
46. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelas MM, Vasconcelos R, Marino RP, Pires C, et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1891-6.
47. Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JHH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 817-27.
48. Edelstein A, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, Mandell J, Colodny AH, Retik AB (1995). The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol*. 1995; 154: 1500-4.