

## ÇOCUKLARDA AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU VE PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ YENİ GÖRÜŞLER

### NEW ASPECTS ON OVERACTIVE BLADDER SYNDROME AND ITS PATHOPHYSIOLOGY IN CHILDREN

Selçuk YÜCEL, Mehmet BAYKARA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANTALYA

#### ABSTRACT

**Introduction:** Urgency, frequent urination and daytime urinary incontinence are common complaint in children, however, this clinical folio has been recently defined as overactive bladder syndrome (OAB) in children. The prevailing thought of the possibility of childhood OAB complaints might precede adulthood OAB complaints has boosted the interest in OAB in childhood once again. In this review, a brand-new synthesis has been aimed by comparing novel and classical theories on OAB and its pathophysiology in childhood to adulthood.

**Key words:** Urgency, Urinary incontinence, Overactive bladder syndrome

#### ÖZET

Çocuklarda sıkışma hissi, sık idrar çıkma isteği ve gündüz idrar kaçırma sık gözlemlenen yakınmalardan olsa da bu tablonun çocuklarda da aşırı aktif mesane sendromu (AAM) olarak adlandırılması çok yenidir. Çocukluk çağı AAM yakınmalarının erişkin hayattaki AAM yakınmalarını da getirebileceği düşüncesi çocuklardaki AAM'ye ilgiyi tekrar alevlendirmiştir. Bu derlemede çocukluk çağı AAM ve patofizyolojisindeki klasik ve yeni düşünceler erişkin AAM ile karşılaştırılarak yeni bir harman yapılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sıkışma hissi, İdrar kaçırma, Aşırı aktif mesane sendromu,

#### GİRİŞ

Çocuklarda sık idrara gitme, ani idrara çıkma isteği (sıkışma) ya da sıkışma rahatsızlığını çeşitli vücut pozisyonları ile engelleme çabası (Vincent selamlaması – Vincent's courtesy), gündüz altını ıslatma yakınmaları oldukça sık rastlanan durumlar olsa da gerek hekimler gerek ise ebeveynler tarafından büyüyünce geçecek bir durum olduğu düşüncesi ile tedavi her zaman şiddetle aranmayabilir. Halbuki, erişkin hayatta benzeri yakınmalar hemen her zaman gerek hasta ve yakınları gerek ise hekimler tarafından çok ciddiye alınır ve hatta bazen tanı konması ve tedavi aşamasında da gerekli olandan çok daha fazlası yapılabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda çocukluk çağındaki sık işeme isteği, sıkışma ya da idrar kaçırma sorunlarının erişkin hayata da taşınabildiği gösterilmiştir.

Fitzgerald ve ark. çocuklukta sık işeme isteği yakınması olanların erişkin hayatta da sıkışma yakınması nedeniyle doktora başvurdıklarını gözlemlemiştir. Aynı çalışmada çocukluk çağında gündüz idrar kaçırmanın erişkin hayattaki sıkışma idrar kaçırması riskini iki kat arttırdığını da tespit edilmiştir<sup>1</sup>. Minassian ve ark. tarafından yapılan farklı bir çalışmada ise değişik işeme bozuklukları ve idrar kaçırma yakınmaları olan kadınların

çocukluk dönemlerinde de benzeri sorunları yaşadıkları tespit edilmiştir<sup>2</sup>. Benzeri çalışma Asya'dan Bower ve ark.'dan gelmiştir. Onlar tarafından da erişkin hayatta gece ve/veya gündüz idrar kaçırma ile beraber kabızlık yakınmaları olan kişilerin çocukluk döneminde de aynı yakınmaları olduğu rapor edilmiştir<sup>3</sup>. Tüm bu çalışmaların ışığında çocukluk çağındaki gündüz idrar kaçırma ve sıkışma yakınmalarının ve etkin tedavilerin erişkin hayattaki sıkışma, sık idrara çıkma ve sıkışma idrar kaçırması yakınmalarının büyük ölçüde engellenebileceği hiç de abartılı bir görüş değildir.

Aslında gelişmiş ülkelerde yapılan tarama çalışmaları ve anketlerde üretken çağlarda olan erişkinlerin %21'nin sık idrara çıkma veya sıkışma hissi nedeniyle toplantılarını kesmek zorunda kaldığı %3'ünün ise bu nedenle işinden ayrılmak zorunda kaldığı veya atıldığı belirlenmiştir. Sıkışma idrar kaçırma yakınmalarının bu yaştaki erişkinlerde sahip olacakları meslek seçimlerinde, çalışma saatlerinde ve hatta eş seçimlerinde önemli etkisi olduğu da rapor edilmiştir<sup>4,5</sup>. İdrar kontrolü sorunlarının şeker hastalığından daha yüksek oranda hayat kalitesini düşürdüğü bilinmektedir<sup>6-7</sup>. Diğer yandan idrar kontrolü sorunu olan erişkinlerde %30 oranında depresyon hastalığı olduğu ve diğer bir %28'inde

ise sosyal hayatlarında kendilerin aşırı baskı altında hissettikleri de saptanmıştır. Depresyonun sadece idrar kaçırma değil sıkışma hissi yakınması olanlarda da daha sık olması dikkat çekicidir<sup>8</sup>. Tüm bu bulgular aslında gelişmiş ülkelerde gündüz idrar kontrolü için yapılan çok yüksek harcamaların nedenini kolaylıkla açıklamaktadır. Öyle ki ABD’de 2000 yılında gündüz idrar yakınmaları nedeniyle kullanılan ilaçlar ve bakım harcamaları (direkt harcamalar) ve bu yakınmalar nedeniyle doğan iş gücü kaybı, sosyal kayıp ve ikincil tıbbi harcamalar (indirekt harcamalar) toplandığında yıllık 12,6 milyar Amerikan doları maliyet ortaya çıkmaktadır. Bu rakam artirit, devamlı idrar kaçırma, grip ve osteoporoz maliyetlerinden sonra beşinci sıradadır<sup>9-10</sup>. Benzer çalışma Avrupa kıtasında da yapılmış ve bu harcamanın 2020 yılında 5,2 milyar Euro olacağı öngörülmüştür. Ancak bu rakamın direkt harcamalar için öngörüldüğü düşünülürse indirekt harcamalar ile çok daha yüksek olabileceği sanılmaktadır<sup>11</sup>.

Eğer çocukluk çağındaki sıkışma, sık idrar gitme ve sıkışma idrar kaçırması yakınmalarını erişkin hayattada etkisini sürdürme etkisi varsa bu patolojinin çocukluk çağında çok iyi çalışılması, nedenlerinin açığa çıkarılması ve etkin tedavisinin yapılması önem kazanmaktadır. Bu derlemede çocukluk çağındaki bu tip idrar yakınmaları hakkındaki bilgileri toplayıp yorumlamayı ve güncel olan patofizyoloji teorilerini gözden geçirmeyi amaçladık.

### Tanımlama

Erişkinlerde sıkışma, sık idrara gitme ve/veya sıkışma idrar kaçırması belirtilerinin altında yatan bir enfeksiyon veya hastalık haricinde olması Uluslararası Kontinans Derneği’nin Standartizasyon Alt-komitesi (*Standardization Subcommittee of International Continence Society*) tarafından 2002 yılında Aşırıaktif Mesane Sendromu - AAM (Overactive Bladder Syndrome - OAB) olarak adlandırılmıştır<sup>12</sup>.

Benzeri yakınmalar aslında çocukluk çağında da izlense de bu belirtilerin erişkinlerde yapıldığı gibi standartizasyonu ne yazık ki 2006 yılında yapılabilmektedir. Bu tanımlamadan önce benzeri yakınmalar sıkışma sendromu, hiperaktif mesane sendromu, persistan infantile mesane, detrusor aşırıaktivitesi veya detrusor hipertoniisi olarak nitelen-

dirilmekteydi. Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği Standartizasyon Komitesi (Standardization Committee of International Children Continence Society) çocuklardaki sıkışma hissi ve/veya sıkışma idrar kaçırması belirtilerinin Aşırıaktif Mesane Sendromu - AAM olarak adlandırılmasına karar vermiştir<sup>13</sup>. Bu tanımlamanın erişkinlerden farkı belirtiler içine sık idrara çıkma belirtisinin alınmasıdır çünkü çocuklarda sıvı alımının derecesi bilinmeden idrara çıkma sıklığının patolojik ya da klinik bir öneminin olup olmadığına çok rahatlıkla karar verilemez.

Bu standart tanımlamanın çocuk ürolojisi ile ilgilenen üroloji uzmanları açısından en büyük faydası ebevyenler tarafından işeme eğitiminin en başında sıkışma ve/veya sıkışma idrar kaçırması düşüncesi ile tıbbi yardım aranan çocuk grubundadır. Zira tanımlama sadece mesane dolumunun ve boşaltılma zamanını çocuğun tam olarak bildirebileceği bir tuvalet eğitimi yaşı sonrasını veya genel olarak beş yaş sonrasını kapsamaktadır. Bu yaş gruplarından daha ufak olan çocuklarda hem ileri araştırmanın hem de ebeveynlerin baskısının gereksiz hatta bazen kötü sonuçlar doğurabileceği uzmanlardaki genel kanıdır.

### Prevalans

2002 yılında erişkinlerde AAM sendromunun tanımlaması sonrasında daha gerçekçi tarama çalışmaları yapılabilmektedir. Yine de yayınlarda iki geniş ölçekli araştırma vardır ki biri Avrupa’da diğeri ise ABD’de sürdürülmüştür. AAM tanımlamasından ne yazık ki daha önce yapılan Avrupa’daki çalışmada 6 Avrupa ülkesinde 40 yaş üstündeki erkek ve kadınlara telefon anketi uygulanmıştır. Sonuç olarak bugünkü AAM tanımlamasına uygun olan erişkin insidansı %9,2 olarak çıkarsanabilmiştir<sup>14</sup>. Amerika’daki Ulusal Aşırıaktif Mesane Değerlendirme Programı (*National Overactive Bladder Evaluation Programme*) dahilindeki çalışmada ise erkeklerde %16 kadınlarda ise %16,9 prevalans oranı bulunmuştur<sup>15</sup>. Ancak 2006 yılında belki de prevalansı değerlendirmede en değerli olan EPIC çalışması sonuçlandırılmıştır. Bu çalışmaya Kanada, Almanya, İtalya, İsveç ve İngiltere’den toplam 58.139 18 yaş üstü erkek ve kadın alınmış ve 19.165 kişinin sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuçta erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %12,8 oranında AAM sendromu prevalans oranı elde edilmiştir<sup>8</sup>.

Çocuklardaki AAM tanımılaması çok yeni olduğu için yayınlara prevalans çalışmaları henüz girmemiştir. Ancak çocukluk çağında sıkışma idrar kaçırmalarının kendi başına oldukça sık rastlanan bir durum olduğu rapor edilmiştir. Öyle ki 4 ve 8 yaş arası çocukların yaklaşık %20'sinde gündüz sıkışma idrar kaçırmaları vardır. Neyse ki sadece %3 çocuğun haftada iki kez veya daha çok sıkışma idrar kaçırmaları olmaktadır<sup>16</sup>. Ruarte ve Quesada 3 ve 14 yaş arası 383 sıkışma idrar kaçırmaları olan çocuğu ürodinamik olarak incelemiştir. Olgularının yaklaşık %60'ı kız çocuklardır ve en yüksek sıklık 5 ve 7 yaş arasındır. Ürodinamik incelemede ise olguların sadece %57,4'ünde detrusor instabilitesi saptanabilmiştir<sup>17</sup>. Yapılan bir başka çalışmada ise sıkışma, sık idrara gitme veya sıkışma idrar kaçırmaları oranının ilköğretim çağındaki çocuklarda %10'unda olduğu ve toplum içinde idrar kaçırmalarının çocuklar için ebeveyn kaybı ve körlükten sonra üçüncü sırada şiddetli endişeye yol açtığı gösterilmiştir<sup>18</sup>.

#### **Mesane Dolum ve Boşaltımında Çocuklarda Sinir Sistemi Etkileşimi**

Spinal kordda işeme merkezi S2-4 segmentinde yerleşmiş olup S3 özellikle önemlidir. Spinal kordun gri maddesi değişik zonlara ayrılır. Parasempatetik preganglionik motor nöronlar intermediolateral gri kolon içinde sıralanırlar. Sinir hücreleri beyaz ve gri madde arasında S2-4 arasında diklemesine uzanırken aynı zamanda bu segmentte yatay olarak da spinal kordun arka boynuzunun tabanında bulunurlar. Somatik sinir lifleri bu segmentte yer alan midventral gri madde içindeki Onufrowicz nukleusun orijin alırlar ki üretral sfinkterin innervasyonu ile beraber anal sfinkter innervasyonu da buradan sağlanır. Urotelyumdan alınan ağrı, sıcaklık, ya da dokunma eksteroseptif visceral duyuları spinotalamik yollar ile spinal kordda ulaşır ve ardından talamusda sinaps yaparak sensorimotor kortekste sonlanır. Diğer yandan ise detrusor ve üretral sfinkterden alınan propiseptif duyularda gri maddenin dorsal kısmına yani periaquaduktal gri alana girer ve arka kısımda devam ederek pontin mesensefalik retiküler oluşumda sinaps yapar<sup>19</sup>.

Dolayısı ile T10 ve L2 vertebra arasından orijin alan hipogastrik plexus uyarıldığında detrusor gevşerken üretral sfinkter kasılır. S2-4 arasındaki sempatik sinirlerin uyarılması ile de detrusor kası-

lırken üretral sfinkter kasları gevşer. Çocuklarda bu spinal yolların çok aktif olmasına bağlı olarak işemenin baskılanması için glansın ya da klitorisnin sıkılması sık olarak başvurulmuş bir manevradır. Çalışmalar bu manevra sayesinde pudendal sinir refleksi oluştuğunu ve böylece intravezikal basıncın birden düştüğünü göstermektedir. Pudendal refleks sadece glans ya da klitoris sıkılması ile değil pelvik taban üzerine baskı uygulanması ile de olur ki bu çocuklarda özellikle topuklarının üzerine oturma şeklinde gösterir. Bu pozisyon hatalı olarak işemenin engellenmesi için üretra üzerine topuk basısı yapıldığı düşünülse de gerçek durum pudendal refleks yaratılmasıdır. Pudendal sinir uyarılması ile inhibe edici nörotransmitterleri salgılayan spinal internöronların beta-adrenerjik üzerinden uyarılmasıyla detrusor aktivitesi baskılanarak işeme engellenir. Benzer şekilde sakral nöromodülasyon da spinal seviyede postganglionik nöronların internöronları sayesinde inhibe edilmesi ile işeme refleksinin engellendiği düşünülmektedir. Diğer bir yandan mesane ve üretral sfinkterden gelen bazı duyuların supraspinal seviyeye çıkmadan bastırılması da etkili olabilir. Görüldüğü gibi sakral modülasyon ile pelvik taban gücünün artırılmasından ziyade spinal inhibisyon mekanizmalarının çalıştırılması sıkışma ve sıkışma idrar kaçırmalarını engellemektedir<sup>20,21</sup>.

Benzeri durumu aslında bundan yaklaşık 50 yıl önce üroloji hekimliği yapan doktorlar tanımışlardır. Yaygın olarak inanılan ve hala bazı hekimlerce yapılmaya devam edilen kız çocuklardaki üretral buji dilatasyonunun AAM yakınmalarını azalttığı aslında belirgin bir klinik gözlemdir<sup>22</sup>. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda üretral aşırı-distansiyon uygulamasının nörojenik mesaneli çocuklarda detrusor hiperaktivitesini azalttığı ve hatta mesane kapasitesini de yükselttiği gösterilmiştir<sup>23,24</sup>. Altta yatan mekanizma muhtemelen aşırı-distansiyon esnasında üretral sfinkterden gönderilen bazı iletilerin refleks olarak spinal ya da kortikal düzeyde reorganizasyona neden olması ve detrusor hiperaktivitesini engellemesidir.

Supraspinal işeme merkezlerinin değerlendirilmesinde işlevsel manyetik rezonans ve pozitron emisyon görüntüleme tekniklerinin kullanılması yeni bir çığır açmıştır<sup>25-28</sup>. Mesane doluluğu esnasında ön mezensefalonda artmış aktivite gözlenmesi dikkat çekicidir. Mezensefalondan sinyaller

substansia nigra ile ilişkilendirilir ki bu da dopaminerjik sinir hücrelerinden oluşmuş bir yol olup direkt olarak beyin sapındaki işleme merkezine bağlanır. İlkinde yüksek aktivite izlenen yer de zaten pons ve medulla'daki işleme merkezidir. Diğer bir aktivite saptanan merkez ise kortekste ön ve arka singulat girustur. Ön ve arka singulat girusların işlevleri farklıdır. Ön mesane boşalma aktivitesini sağlarken arka önün bu görevini sosyal duruma göre denetler. Yani kişi eğer sosyal olarak uygun bir ortamda değilse mesaneden gelen sıkışma hissi arka singulat tarafından baskılanır ve kortikal alanda algılanmaz. Eğer singulat girus yeterli olarak çalıştırılmaz ise otonomik aktivite ile oluşan detrusor kasılması baskılanamayıp sıkışma hissedilir. Singulat girustaki işlev bozukluğu ya da frontal lob azalmış aktivitesi bazı ailevi AAM sendromlarını açıklayabilir. Diğer yandan dikkat eksikliği bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu, obsesif kompulsif bozukluklar, anksiyete bozuklukları, aşırı yemeye bağlı aşırı şişmanlık ve panik hastalık gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda AAM sendromu yakınmalarının görülmesi frontal lob bozukluğu ile de açıklanabilir<sup>29-33</sup>.

### **Mesane Dolum ve Boşaltımında Çocuklarda Nörotransmitterler**

Mesane dolum ve boşaltımı esnasında sentral ve periferik sinir sistemi ve son organlardaki terminallerde birçok değişik nörotransmitterler rol alır. Ne yazık ki bilmediğimiz yeni nörotransmitterler her geçen gün rapor edilmeye devam etse de uzun zamandan beri bilinen nörotransmitterlerin bile tam olarak işlevsel ve kendi aralarındaki etkileşimleri çözülmemiştir.

Son yıllarda özellikle işlevsel manyetik rezonans görüntülemenin gelişmesi ile sentral nörotransmitterlere ilgi artmıştır. Sentral sistemdeki serotonerjik aktivitenin sempatik sinir sistemi ile düzenlenen idrarın dolum fazını şiddetlendirdiği ve parasempatik sistemi baskılayarak işleme güdüsünü engellediği gösterilmiştir. Benzer şekilde sentral sistemde dopaminerjik yollarda mesanenin dolum ve boşaltım safhalarında etkilidir. D1 reseptörleri dolumu sağlarken D2 reseptörleri işleme refleksini harekete geçirirler. Gama-aminobutirik asit ve enkefalin gibi nörotransmitterler de detrusor kontraksiyonlarını inhibe ederler. Halen AAM tedavisinin sırtını yasladığı ana nörotransmitter asetilkolin'dir. Antimuskarinik tedavi ile asetikolinin hedef

detrusor kasındaki kontraksiyonu sağlaması kompetitif şekilde engellenmektedir. Ama yapılan çalışmalar kısmi denervasyon nedeni ile asetilkoline duyarlılığı artmış olan detrusorun üzerinde aslında ATP'nin nörotransmitter olarak daha etkin olabileceğini göstermiştir<sup>34</sup>.

Periferik sistemde etkin olan bir diğer nörotransmitter de norepinefrindir. Hipogastrik sinirden salınan norepinefrin detrusordaki Beta<sub>3</sub> adrenerjik reseptörleri etkileyerek relaksasyon yaptığı gibi mesane boynu ve üretral sfinkterdeki alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden mesane boynunu ve üretral sfinkteri kontrakte ederler<sup>19</sup>.

Mesanenin dolumunda sentral kaynaklı iletilerin iletilmesinde birincil etkili olan nörotransmitterin glutamat olduğu düşünülmektedir. Glutamat özellikle Onufrowicz çekirdeği bölgesinden salınır. Onufrowicz çekirdeğinde sentral sinir sisteminde uzanan aksyonlar pudendal sinir ile sinaps yaparlar. Bu nükleustaki sinapta glutamatın salgılanması pudendal siniri uyarıp üretral sfinkterin çizgili kas komponentini kontrakte eder. Onufrowicz çekirdeğinde serotonerjik (5-HT) ve adrenerjik (norepinefrin) reseptörler de çok yoğunur. Bu reseptörler de mesane dolumunu koordine eder ama ana görevleri üretral sfinkteri kontrakte etmekte glutamatın etkinliğini arttırmaktır. İşleme sırasında glutamat salınımı sentral olarak durur ve pudendal sinir aktivitesi kaybolur. Serotonerjik aktivitenin üretral sfinkter üzerindeki kontraksiyon etkisi nedeniyle ciddi depresyon tedavisinde uygulanan serotonin ve norepinefrin geri alımını engelleyen bazı ilaçların (duloxetine (Cymbalta®)) üriner inkontinans kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak asıl özelliği antidepresif olan bu ilaçların henüz çocuklarda güvenilirlilik çalışması yapılmamıştır<sup>35</sup>.

Ürotelyum ve detrusorda bulunan A-delta duyuşal sinir lifleri detrusorun kasılmasını ve gevşemesini hızlı bir şekilde hissederler. Benzer şekilde aynı görevi duyuşal C lifleri de yaparlar ama normal işleme sırasında C lifleri oldukça pasiftir. Miyojenik veya nörojenik nedenlere bağlı olan AAM'de C liflerinin duyarlılığının arttığı bilinmektedir. Bu afferent liflerin üzerinde birçok farklı reseptörler vardır. Bunlardan bazıları endojen anadamlar ve kapsaisin ile aktive edilebilen vanilloid reseptörler, ATP ile aktive edilebilen purinerjik reseptörler, P maddesi ve nörokinin A ile aktive edilebilen nörokinin reseptörler olarak sayılabilirler<sup>34-36</sup>.

### **Çocuklarda Aşırıaktif Mesane Patofizyolojisi**

AAM patofizyolojisi erişkinlerde bile henüz tam olarak açıklanamamıştır. Patofizyolojinin açıklanmasındaki temel zorluklar AAM hayvan modelinin olmaması, davranışsal değişikliklerin alt üriner sistem üzerindeki etkilerinin bilinmemesi ve her AAM hastasının aynı yakınma ile başvurmamasıdır. Bu nedenle genelde kabul gören eğilim bilimsel çalışmalarda elde edilen bazı verilerin kliniğe hipotetik çözümselleme ile yansıtılmasıdır<sup>37</sup>.

Temel olarak üç ana teori patofizyolojide kabul edilmektedir:

- a. Miyojenik Teori
- b. Nörojenik Teori
- c. Otonom Mesane Teorisi

Miyojenik veya kas ilişkili teoride detrusor istemsiz kasılmalarının oluşabilmesi için detrusor düz kasında bazı farklılaşmalar olması gerektiği düşünülür<sup>38</sup>. Prensipten etiyoloji ne olursa olsun detrusor düz kasının kısmi olarak denervasyonu kas hücrelerinin kolay ekzitasyonunu ve hücreler arası elektriksel değişimin hızlanmasını sağlar. Detrusorun herhangi bir alanda istemsiz bir kontraksiyonu tüm detrusor kasına kolayca yayılır ki bunun nedeni ultrastrüktürü değişmiş olan detrusor düz kasında kas hücreleri arasındaki protrüzyon bileşkelerinde (protrusion junction) ve ultra-yakın çıkıntılılaşmalarda (ultra-close abutments) farklılaşma ve aralık bileşkelerinde (gap junctions) sayısındaki artmadır. Ancak bu teorisinin desteklendiği çalışmalar mesane çıkım obstrüksiyonu modelleri ve yaşlanma ile ilişkili klinik deneylerdir<sup>39-40</sup>. Çocukluk çağında bu teoriye uyabilecek durumlar hemen her zaman araştırıldığında gösterilebilen bir obstrüksiyon (örn. Arka üretral valv veya nörojenik nedenli detrusor sfinkter dissinerjisi) olsa da gerçek AAM ile uyumsuzdur. İşin ironik yanı birincil ilaç tedavisi tüm çalışmalara karşın hala miyojenik teoriye göre dizayn edilmektedir. Bu nedenle antimuskarinik tedaviler AAM patofizyolojisi pek merak edilmeden reçete edilmektedir<sup>41</sup>. İlaç endüstrisi de antimuskarinik tedavilerin daha az sentral ve periferik yan etkisi olan formlarını bulmaya gayret etmekte olsa da çocuklardaki kullanımı nedense endüstrinin amacının daha ötesine düşmektedir. Örneğin daha düşük bir yan etki profili olan Tolterodin tartarat ın (Detrusitol ®) çocuklarda kullanımı

konusunda yapılan bir çok çalışmaya<sup>42-44</sup> ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alınmasına da karşın endüstri hala prospektüslerine çocukluk çağı AAM tedavisi endikasyonunu eklememiştir. Bunun nedeni Amerikan Gıda İlaç Dairesi'nin prospektüse yan etki kısmına çocukların %5-15 oranında saldırganlık yapma ibaresinin eklenmesini istemesi olabilir. Son yıllarda antimuskariniklere yanıt alınamayan olgularda detrusora Botulinum toksin enjekte edilmesinin AAM belirtilerini geçici bir süre de olsa engelleyebildiği gösterilmiştir<sup>45</sup>. Botulinum toksinin çocuklarda kullanımı daha çok nörojenik kaynaklı detrusor hiperaktivitesi olan olgularda denense de dirençli AAM'lerde de başarılı bulunmuştur<sup>46-48</sup>. Ancak görüldüğü gibi patolojinin detrusor düz kasında olup olmadığı bilinmeden yine tedavi miyojenik teori bazlı planlanmıştır.

Nörojenik veya sinir ilişkili teoride beyin veya spinal korddaki merkezi inhibitör mekanizmalardaki hasarlanma veya periferik afferent sinir terminallerinde fazla duyarlılaşma (over- or- hyper sensitization) olduğu öngörülmüştür<sup>49</sup>. Bu inhibisyon eksikliği veya detrusordaki sinir terminallerinin fazla duyarlı olması sonucunda detrusor istemsiz kasılmalarını tetikleyen ilkel işeme refleksleri baskılanamamaya başlar. Beyin hasarlarındaki suprapontin inhibisyonunun bozulması, spinal kord yaralanmalarındaki aksonal hasarın daha alt seviyedeki spinal refleksleri baskılayamaması, mesanedeki afferent nöronların sinyallerin sonunda sinapslardaki değişim kabiliyetinden dolayı sakral sinirlerdeki farklılaşması ile yeni reflekslerin oluşması veya periferik afferent sinir terminallerin fazla duyarlılaşması nörojenik teoriyi destekleyen durumlardır. Nörojen teorisinin desteklendiği durumlar daha çok spinal ya da kortikal hasarlanmanın olduğu durumlardır ki bunları çocuklarda daha çok serebral palsi ya da dejeneratif nörolojik hastalıklarda görürüz. Görüldüğü gibi aslında bu teori de çocuklarda sıklıkla gördüğümüz AAM sendromunu pek açıklayamaz. Ancak AAM tedavisinde erişkinlerde ve çocuklarda alfa blokerlerin sınırlı olarak tek başına veya antimuskarinik tedavi veya geribesleme (bio-feedback) ile kombine edildiğinde etkili olduğu gözlemlenmiştir alfa blokerlerin spinal ve kortikal alandaki inhibitor etkinliği ile açıklanmaktadır<sup>50,51</sup>.

Otonom mesane teorisi ise nispeten yeni bir teoridir ve detrusor modüler bir yapıya sahip olması prensibine dayalıdır. Yani mesanenin detrusor

düz kası tabakasının kısım kısım olduğunu öngörür. Her modül ya da kısım kendi intramural mesane gangliyası veya intertisyel hücre düğümünden oluşan miyovezikal pleksus ile innerve edilir. Kas hücreleri veya intramural sinirler/interstisyel hücreler arasındaki ilişki sayesinde modüller arasında kontraksiyon ve relaksasyon senronizasyonu olur. Bu teoriye göre normal mesane dolumunda mesanede duyuşal iletiler ile işeme amaçlı olmayan kontraksiyonlar arasında bir otonom ilişki vardır. Herhangi bir nedenden dolayı ya uyarıcı iletiler artar ya da inhibe edici duyular azalır ve otonom aktivite detrusorun aşırı kasılması lehine bozulur. Ayrıca bu modüller arasındaki ilikin de bileşke bazında bozulması da yine detrusor düz kasının patolojik olarak kasılmasına yol açar<sup>52</sup>. Bu teori aslında miyojenik modeli temel alan bir teori de olsa mekanizma açısından daha müphemdir. Bu teoride miyojenik teorideki düz kas farklılaşmasının nedeninin mesane içerisindeki duyuşal bozulmadan olduğu ileri sürülmektedir.

Çocuklarda bu teorilerden hangisinin doğru olduğuna dair herhangi bir çalışma ya da öngörü yoktur. Aslında erişkinlerdeki AAM ile çocuklardaki AAM'nin patofizyolojisinin aynı olduğuna dair bir veri de yoktur. Kafa karıştıran diğer bir konu ise erişkinlerdeki AAM sendromu patofizyolojisinin hastadan hastaya değişebilme ihtimalinin bile çok yüksek olmasıdır.

Son zamanlarda mesane odaklı teorilerden çok korteks odaklı yeni düşünceler de ortaya çıkmıştır. Bunlardan en yaygını çocukluk çağında normal erişkin tarzı işeme ortaya çıkana kadar detrusor kası aktivitesini baskılayan kortikal mekanizmanın hemen olgunlaşmamasıdır<sup>53</sup>. Bu duruma aslında matürasyon gecikmesi de denebilir<sup>54</sup>. Temel felsefesi çocuklarda kortikal inhibisyon mekanizmaları devreye girene kadar detrusor hiperaktivitesinin normal olarak devam etmesi ve yüksek basınçlı işemenin olmasıdır<sup>55-57</sup>. Bunun altında yatan nedeninin uretral sfinkterin fetal hayatta sirküler olup işemeyi anatomik olarak engelleyebileceği teorisi<sup>58</sup> diğer fetal hayat üretral sfinkter gelişimi çalışmaları ile reddedilmiştir<sup>59-60</sup>. Kortikal kaynaklı problemlerin çocuklarda AAM patofizyolojisinde yerinin olabileceği bazı dirençli AAM'li çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu, obsesif kompulsif hastalık, panik hastalığı gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıkların bulunabildiğinin gösteril-

mesi ile daha da güçlenmiştir<sup>29-33,61</sup>. Diğer bir bulgu da bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda kanda düşük seviyede bulunan beyin kaynaklı nörotrofik etkenin (Brain derived neurotrophic factor - BDNF) dirençli AAM'li çocuklarda yaş kontrollü çocuklara göre daha düşük çıkmasıdır<sup>62</sup>. Nöropsikiyatrik hastalığı nedeniyle tedavi alan erişkinlerde kanda BDNF seviyesinde yükselme olduğu gösterilmiştir<sup>63</sup>. Benzer şekilde nöropsikiyatrik hastalığı tedavi olan çocuklarda da bu inatçı AAM yakınmalarının dramatik olarak düzeldiği bildirilmiştir<sup>60</sup>. Yine kortikal yaklaşımın önemini gösteren farklı bir bulgu ise aşırı şişmanlık ile AAM arasındaki ilişkidir<sup>32</sup>. Aşırı kilolu olan çocuklarda normal çocuklara göre kortikal işlevlerde farklılaşması olduğu bilinmektedir<sup>64</sup>.

AAM'nin genetik olarak taşınabildiğine yönelik çalışmalarda mevcuttur. Bunun en klasik örneği Ochoa sendromudur<sup>65</sup>. İlk olarak 1979'da Kolombiya'dan Ochoa tarafından bildirilen bu sendrom daima sırtarak bakan yüz ve disfonksiyonel işeme ile karakteristiktir. Şu ana kadar dünyanın çeşitli yerlerinden 200 civarında olgu bildirilmiştir. Bu urofasyal sendromun nedeni işeme merkezi ile fasyal sinir nükleusunun birbirine yakın olması ve tam bu alandaki retiküler formasyonda doğumsal hasar olmasıdır. 1997 yılında bu sendromun genetik yerleşimi 10q23-4 olarak tanımlanmıştır<sup>66</sup>. Bununla beraber işeme disfonksiyonunun aynı aile içinde farklı kuşaklarda da olabilmesi yine genetik bir kusurun olabileceğini akla getirmektedir<sup>67</sup>.

### **Çocukluk Çağında Konstipasyon ve AAM İlişkisi**

Çocukluk çağındaki konstipasyon veya fekal retansiyon ile AAM arasında klinik olarak yakın bir ilişki vardır. 1997 yılında Loening Bauke 234 konstipe çocuğu değerlendirmiş ve bunların üçte birinde gündüz idrar kaçırma sorunu da olduğunu tespit etmiştir. 1 yıllık konstipasyon tedavisi sonrasında gündüz idrar kaçıran çocukların %80'inde idrar kaçırma düzelmiştir<sup>68</sup>. AAM'nin tedavisinin temel taşlarından biri konstipasyonun engellenmesidir.

Rektum içerisinde biriken feçesin kitle halini alıp mesaneye baskı yapması işlevsel mesane kapasitesini azalttığı gibi sıkışma hissini de güçlendirir. Benzeri yakınmaları gebe kadınlarda da görmek mümkündür. Rektal kitlenin baskısına bağlı

## ÇOCUKLARDA AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU VE PATOFİZYOLOJİSİ (Overactive Bladder Syndrome and Its Pathophysiology in Children)

olarak ürotelyum veya detrusordaki gerilme reseptörlerinin uyarılması ve sonucunda detrusor düz kasında istenmeyen kontraksiyonların olması AAM'nin gelişmesinde etkili olabilir<sup>69</sup>. Diğer bir teori de kolonik kontraksiyonların mesane kontraksiyonlarını ortak sinir iletimi bölgeleri üzerinden oluşturabilmesidir ki bu teori imperfore anüs nedeniyle ameliyat olan çocuklardaki mesane işlevlerinin ameliyat sonrası düzelmesi ile desteklenmektedir<sup>70</sup>. Pezzone ve ark.<sup>71</sup> ile Ustinova ve ark.<sup>72</sup> iki farklı çalışmada deneysel kolitin sıçanlarda detrusor hiperaktivitesine ve şiddetli kontraksiyonlara neden olduğunu göstermiştir. Bu durum pelvik organlar arasında karşılıklı iletişim (cross-talk) olduğunun bir göstergesidir. Pelvik organların arasındaki ilişki özellikle erişkinlerde kronik pelvic ağrı sendromunda araştırılmaktadır.

Konstipasyon ve AAM birlikteliği hakkında diğer ilginç bir bulgu ise New York Medical College Çocuk Ürolojisi Birimi tarafından bildirilmiştir. Bağırsak motilitesini arttıran 5-HT<sub>4</sub> agonisti olan Tegaserod (ZelNorm®) kullanımının dirençli konstipasyon tedavisinde etkili olduğu kadar AAM bulgularında da çok faydalı olabildiği rapor edilmiştir. Bu ilacın prospektusteki endikasyon bilgisi dışı kullanımı olarak reçete ettiklerinden bazı etik sorunlar düşünülse de ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ciddi kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle Mart 2007'den itibaren satışına yasak konulsa da konstipasyonun büyük oranda çözüldüğü çocuklarda AAM bulgularının neredeyse tamamen kaybolduğunun gösterilmesi önemlidir<sup>73</sup>. Ancak bu bulguya dikkatle yaklaşılmalıdır çünkü detrusor aktivitesini düzenleyen Onufrowicz çekirdeği 5-HT reseptörleri açısından çok zengin bir bölgedir ve Tegaserod aslında detrusor üzerinde direkt bir sentral etkiye de neden olabilir. Aslında benzeri görüşü Franco da belirtmiş ve farklı ilaçlarla konstipasyon tedavisi yapılan ve hala idrar kaçıran çocukların Tegaserod ile idrar kaçırma miktarının durduğunu gözlemlediğini ifade etmiştir.

### SONUÇ

Çocukluk çağındaki AAM ile erişkin hayattaki AAM prevalansı arasında benzerlik olduğu kadar aralarında yakın bir bağ olduğunu gösteren bilimsel çalışmalar olsa da hayatın bu iki dilimindeki AAM yakınmalarını ortaya çıkartan patofizyolojinin aynı olup olmadığı hakkında hiçbir veri yoktur. Buna karşın erişkinlerde ve çocuklarda AAM teda-

visi neredeyse tamamen aynıdır. Çocuk hekimleri ve üroloji uzmanlarının çocuklardaki AAM yakınmalarını daha ciddiye almaları ve ebeveynleri çocukluk AAM sendromunun izlenmesi ve tedavisi hakkında bilgilendirmeleri önemlidir. Erişkin AAM üzerine yapılan klinik odaklı laboratuvar araştırmalarının çocuklardaki AAM üzerinde de yapılması bu hastalığın iki yaş grubundaki patofizyolojisi hakkında önemli bilgiler verecektir.

### KAYNAKLAR

- 1- Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, Subak L, Brubaker L, Van Den Eeden SK, Brown JS: Reproductive risks for in continence study at Kaiser Research Group: Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. J Urol, 175: 989 - 993, 2006.
- 2- Minassian VA, Lovatsis D, Pascali D, Alarab M, Drutz HP: Effect of childhood dysfunctional voiding on urinary incontinence in adult women. Obstet Gynecol, 107: 1247-1251, 2006.
- 3- Bower WF, Sit FK, Yeung CK: Nocturnal enuresis in adolescents and adults is associated with childhood elimination symptoms. J Urol, 176: 1771 -1775, 2006.
- 4- Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S: Comorbidities associated with overactive bladder. Am J Manag Care, 6: 574-579, 2000.
- 5- Irwin DE, Milsom I, Koop Z, Abrams P, Cardozo L: Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions, and emotional well being in six European countries. BJU Int, 97: 96-100, 2006.
- 6- Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, Gandek B, Gleit MA, Guerriero RT, Kornish RJ, Ware NC, Ware JE, Bates DW: Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. Am J Med, 101: 281-290, 1996.
- 7- Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, Wein A, Zhou Z, Herzog AR, Lipton RB, Diokno AC: Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: Results from a U.S. community based survey. Urology, 57: 1044-50, 2001.
- 8- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P: Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol, 50: 1306-1314, 2006.
- 9- Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, LeBlanc K, Piancentini A, Stewart, WF, Corey R, Zhou SZ, Hunt TL: Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. Urology, 61: 1123-1128, 2003.
- 10- Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, Leblanc K, Zhou SZ, Hunt T: Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: A comparative study. Urology, 63: 461-465, 2004.
- 11- Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milson I, Kopp Z, Calvert N, Llyod A: The current and future burden and costs of overactive bladder in five European countries. Eur Urol, 50: 1050 -1057, 2006.
- 12- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A:

- The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurol Uro-dyn*, 21: 167-178, 2002.
- 13- **Neveus T, Von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, Jorgensen TM, Rittig S, Vande Walle J, Yeung CK, Djurhuus C:** The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Childrens Continence Society. *J Urol*, 176: 314-321, 2006.
  - 14- **Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ:** How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 67: 760-766, 2001.
  - 15- **Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ:** Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 20: 327-336, 2003.
  - 16- **Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF:** Daytime urinary incontinence in primary school children: A population-based survey. *J Pediatr*, 137: 814-818, 2000.
  - 17- **Ruarte AC, Quesada EM:** Urodynamic evaluation in children. *Int Perspect Urol*, 14: 114-118, 1987.
  - 18- **Ollendick TH, King NJ, Frary RB:** Fears in children and adolescents: reliability and generalizability across gender, age, and nationality. *Behav Res Ther*, 27: 19-26, 1989.
  - 19- **Van Arsdelen K and Wein A:** Physiology of micturition. In: *Clinical Neuro-Urology*. Edited by RJ Krane and MD Siroky. Boston: Little Brown Co: 56-59, 1991.
  - 20- **Hoebeke P, Renson C, Petillon L, Vande Walle J, De Paep H:** Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: A pilot study. *J Urol*, 168: 2605-2607, 2002.
  - 21- **Van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL:** The use of electrical devices for the treatment of bladder dysfunction: A review of methods. *J Urol*, 172: 846-851, 2004.
  - 22- **Lyon RP, Marshall S:** Urinary tract infections and difficult urination in girls: Long-term follow-up. *J Urol* 105: 314-317, 1971.
  - 23- **Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA:** Urethral dilation in the management of urological complications of myelodysplasia. *J Urol*, 142: 1054 -158, 1989.
  - 24- **Kiddoo DA, Canning DA, Synder HM III, Carr MC:** Urethral dilation as treatment for neurogenic bladder. *J Urol*, 176: 1831-1834, 2006.
  - 25- **Kuhtz-Buschbeck JP, van der Horst C, Pott C, Wolff S, Nabavi A, Jansen O, Junemann KP:** Cortical representation of the urge to void: A functional magnetic resonance imaging study. *J Urol*, 174: 1477-1481, 2005.
  - 26- **Griffiths D, Derbyshire S, Stanger A, Resnick N:** Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol*, 174: 1862 -1867, 2005.
  - 27- **Dasgupta R, Critchley HD, Dolan RJ, Fowler CJ:** Changes in brain activity following sacral neuromodulation for urinary retention. *J Urol*, 174: 2268-2272, 2005.
  - 28- **Matsuura S, Kakizaki H, Mitsui T, Shiga T, Tamaki N, Koyanagi T:** Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder: A positron emission tomography study. *J Urol*, 168: 2035-2039, 2002.
  - 29- **Kutscher ML:** Kids in the syndrome mix of ADHD, LD, Aspergers, Tourettes, Bipolar, and More. The one stop guide for parents, teachers and other professionals. London: Jessica Kinsley Publishers, 2005.
  - 30- **Dual BP, Steinberg-Epstein R, Hill M, Lerner M:** A survey of voiding dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Urol*, 170: 1521-3, 2003.
  - 31- **Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, Verte S, Van Ho-ecke E, Walle JV:** Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *J Urol*, 171: 2576-2579, 2004.
  - 32- **Lumeng JC, Gannon K, Cabral HJ, Frank DA, Zuckerman B:** Association between clinically meaningful behavior problems and overweight in children. *Pediatrics*, 112: 1138-1145, 2003.
  - 33- **Joinson C, Heron J, von Gontrand A:** Psychological problems in children with daytime wetting. *Pediatrics*, 118: 1985-1993, 2006.
  - 34- **Ouslander JG:** Management of overactive bladder. *N Eng J Med*, 350: 786-799, 2004.
  - 35- **Schuessler B:** What do we know about duloxetine mode of action? Evidence from animals to humans. *BJOG*, 113: 5-12, 2006.
  - 36- **Yoshimura N, Chancellor MB:** Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol*, 168: 1897-1913, 2002.
  - 37- **Hashim H, Abrams P:** Overactive bladder: An update. *Curr Opin Urol*, 17: 231-237, 2007.
  - 38- **Brading AF:** A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*, 50: 57-67, 1997.
  - 39- **Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM:** Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol*, 150: 1681-1688, 1993.
  - 40- **Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM:** Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol*, 150: 1688-1694, 1993.
  - 41- **Nijman RJ:** Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime incontinence in children. *Urology* 63: 45-50, 2004.
  - 42- **Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Siggaard C:** Long tem tolerability of tolterodine extended release in children 5-11, 1511-1516, 2007.
  - 43- **Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Djurhuus JC:** Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: Results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol*, 173: 1334-1339, 2005.
  - 44- **Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Danisman A, Akman S, Baykara M:** Should we switch over to tolterodine in every child with non-neurogenic day time urinary incontinence in whom oxybutynin failed? *Urology*, 65: 369-373, 2005.
  - 45- **Smith CP, Chancellor MB:** Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol*, 171: 2028-2030, 2004.
  - 46- **Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Wall J, Dehoorne J, Raes A:** The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive bladder. *J Urol*, 176: 328-332, 2006.
  - 47- **Steinhardt GF, Naseer S, Cruz OA:** Botulinum toxin: Novel treatment for dramatic urethral dilatation associated with dysfunctional voiding. *J Urol*, 158: 190-1, 1997.

**ÇOCUKLARDA AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU VE PATOFİZYOLOJİSİ**  
(*Overactive Bladder Syndrome and Its Pathophysiology in Children*)

- 48- **Radojicic ZI, Perovic SV, Milic NM:** Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum A toxin? *J Urol*, 176: 332-334, 2006.
- 49- **De Groat WC:** A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*, 50: 36-52, 1997.
- 50- **Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Akman S, Melikoglu M, Baykara M:** Can alpha blocker therapy be an alterantive to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. *J Urol*, 174: 1612-1615, 2005.
- 51- **Bogaert G, Beckers G, Lombaerts R:** The use and rationale of selective alpha blockade in children with non-neurogenic neurogenic children bladder dysfunction. *Int Braz J Urol*, 30: 128-134, 2004.
- 52- **Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI:** Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet*, 358: 401-403, 2001.
- 53- **Mitchell M:** The developing bladder of early childhood (normal and pathologic). *Dialog Pediatr Urol*, 27: 2-6, 2006.
- 54- **Franco I:** Overactive bladder in children: Part I. Pathophysiology. *J Urol*, 178: 761-769, 2007.
- 55- **Bachelard M, Sillen U, Hansson S, Hermansson G, Jodal U, Jacobsson B:** Urodynamic pattern in asymptomatic infants: Siblings of children with vesicoureteral reflux. *J Urol*, 162: 1733-1737, 1999.
- 56- **Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E:** Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol*, 172: 694-697, 2004.
- 57- **Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK:** Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 176: 1152-1155, 2006.
- 58- **Kokoua A, Homys Y, Lavingne JF, Williot P, Corcos J, Laberge I:** Maturation of the external urinary sphincter: A comparative histotopographic study in humans. *J Urol*, 150: 617-620, 1993.
- 59- **Yucel S, Baskin LS:** An anatomical description of the male and female urethral sphincter complex. *J Urol*, 171: 1890-1897, 2004.
- 60- **Yucel S, De Souza A Jr, Baskin LS:** Neuroanatomy of the human female lower urogenital tract. *J Urol*, 172: 191-195, 2004.
- 61- **Franco I, Cagliostro S, Collett T, Reda E:** Refractory pediatric urgency frequency syndrome: Are there characteristics that separate responders from nonresponders. American Academy of Pediatrics, Section on Urology, Abstract no 66, 2007.
- 62- **Yucel S, Erin N, Sanli A, Celik O, Guntekin E:** The role of BDNF in overactive bladder in children: Can it predict the response to conservative treatment? American Academy of Pediatrics, Section on Urology, Abstract no 69, 2007.
- 63- **Schmidt HD, Duman RS:** The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 18: 391-418, 2007.
- 64- **Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ:** Obesity and psychiatric disorder: Developmental trajectories. *Pediatrics*, 111: 1851-1854, 2003.
- 65- **Ochoa B:** The urofacial (Ochoa) syndrome revisited. *J Urol*, 148: 580-583, 1992.
- 66- **Wang CY, Hawkins-Lee B, Ochoa B, Walker RD, She JX:** Homozygosity and linkage-disequilibrium mapping of the urofacial (Ochoa) syndrome gene to a 1-cM interval on chromosome 10q23-q24. *Am J Hum Genet*, 60: 1461-1467, 1997.
- 67- **Yucel S, Ates M, Erdogru T, Baykara M:** Dysfunctional elimination syndrome in three generations of one family: Might it be hereditary? *Urology* 64: 1231, 2004.
- 68- **Loening-Baucke V:** Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*, 100: 228-231, 1997.
- 69- **Homys YL ve Austin PF:** Dysfunctional voiding disorders and nocturnal enuresis. In: *Clinical Pediatric Urology*. Edited by AB Belman, LR King and SA Kramer. London: Martin Dunitz Ltd: 345-370, 2002.
- 70- **Warne SA, Godley MI, Wilcox DT:** Surgical reconstruction of cloacal malformation can alter bladder function: A comparative study with anorectal anomalies. *J Urol*, 172: 2377-2379, 2004.
- 71- **Pezzzone M, Liang R, Fraser M:** A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: Implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders. *Gastroenterology*, 128: 1953-1957, 2005.
- 72- **Ustinova EE, Fraser MO, Pezzzone MA:** Afferent origin of pelvic organ cross-sensitization afferents to mechanical and chemical stimuli: A colonic irritation in the rat sensitizes urinary bladder. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290: 1478-1482, 2006.
- 73- **Franco I:** Overactive bladder in children: Part II. Management. *J Urol*, 178: 769-774, 2007.