

Disfonksiyonel İşemeli Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığı Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Risk Factors for the Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Dysfunctional Voiding

Özgür Özdemir Şimşek¹, Dilnur Sevinç², Gökçen Erfidan¹, Seçil Arslansoyu Çamlar^{1,3}, Belde Kasap Demir⁴, Fatma Mutlubaş^{1,3}, Demet Alaygut^{1,3}, Sibel Tiryaki²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Disfonksiyonel işeme sebebiyle takipli böbrek hasarı olan hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk nefroloji ve çocuk üroloji kliniğinde 2010-2022 yılları arasında disfonksiyonel işeme nedeni ile izlenen ve sintigrafide böbrek hasarı saptanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Altta yatan nörolojik ve anatomik bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya disfonksiyonel işemesi ve böbrek hasarı olan 19 hasta (K/E:13/6) dahil edildi. Ortalama tanı yaşı 72±52 ay, takip süresi 51±41 aydı. 19 hastanın 16'sı hem gündüz hem de gece idrar kaçırma ile başvurdu. Bir hastada sadece enürezis vardı. İki hasta kontinandı, sadece idrar yolu enfeksiyonu (İYE) mevcuttu. Tanı anında 15 hasta İYE, takipte ise 13 hasta tekrarlayan İYE tarif etmekteydi. İlk tanıda dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi yapılan 18 hastanın 13'ünde (%68,4) ilk taramada skar görüldü. Hastaların 5'inde vezikoüreteral reflü (VUR) vardı. Tekrarlayan değerlendirmelerde hastaların 13'ünde ICCS kriterlerine göre önemli miktarda rezidü idrar olduğu görüldü. Başvuru semptomları ve üroflovetrileri değerlendirildiğinde; tekrarlayan İYE öyküsünün KBH gelişimi için tek bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (p=0.016).

Sonuç: Disfonksiyonel işemeli hastalarda başlıca yakınma genellikle idrar kaçırma ya da işeyememedir. Üst üriner sistemi değerlendirmek için birçok farklı parametre kullanılmaktadır. VUR'u ve böbrek hasarı bulunan hastalar, disfonksiyonel işeme açısından değerlendirilmelidir. Çalışmamız tekrarlayan İYE

varlığının KBH gelişimi açısından önemini vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: Disfonksiyonel işeme; kronik böbrek hastalığı; böbrek skarı; vezikoüreteral reflü

Abstract

Aim: In our follow-up, patients diagnosed with dysfunctional voiding were evaluated and it was aimed to reveal which patients were at risk for chronic kidney disease.

Material methods: The files of the patients who were followed up in the pediatric nephrology and pediatric urology outpatient clinic between 2010 and 2022 and diagnosed with dysfunctional voiding were examined in terms of kidney involvement, their scars were detected, and they were retrospectively reviewed. Patients with neurological disease or kidney and urinary tract anomalies were excluded from the study.

Results: A total of 19 patients, 13 girls, and 6 boys, who met the criteria, were included in our study. The mean age at diagnosis was 72±52 months, and the follow-up period was 51±41 months. At the time of admission, 17 patients were not continent, one had enuresis. The complaint of two patients from other continents was urinary tract infection (UTI). When evaluated in terms of UTI, 15 patients had UTI at the time of diagnosis and 13 patients had recurrent UTI during follow-up. Scars were present in 13 of 18 patients who were administered DMSA at the time of diagnosis. Vesicoureteral reflux (VUR) was detected in five patients. When evaluated according to ICSS criteria, there were significant residues in 13 patients. Two patients developed chronic kidney disease (CKD).

Two of these patients did not have VUR and had residual uroflowmetry. When all findings were evaluated, the most important factor in the progression to CKD was recurrent UTI, independent of VUR ($p=0.016$).

Conclusion: Incontinence is an important complaint in patients diagnosed with dysfunctional voiding. Dysfunctional voiding should be suspected in patients with VUR or renal scarring and should be investigated accordingly. Our study attempted to highlight the importance of recurrent UTI in the progression of CKD.

Keywords: Dysfunctional voiding; chronic kidney disease; renal scar; vesicoureteral reflux

Giriş

Disfonksiyonel işeme, ICCS tarafından nörolojik sorunu olmayan hastada işeme sırasında üretral sfinkter ya da pelvik tabanın kasılması, tekrarlayan tetkiklerde staccato veya kesintili işeme olarak tanımlanmasına rağmen çok geniş spektrumda bir hasta grubunu içermektedir (1). Başvuru semptomu genellikle idrar kaçırma ya da işeyememe olup klinik seyir hastaların önemli bir kısmında oldukça selimdir. Bununla birlikte bazı hastalarda işeme disfonksiyonu ve böbrek hasarı ağır seyretmekte, az sayıda hastada ise kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanmaktadır. Bu az sayıda ancak ciddi sorun yaşayan hastaları tarif etmek için Hinman sendromu ya da non-nörojenik nörojenik mesane tanımlamaları kullanılmaktadır. Tanımı literatürde net olmayan Hinman sendromu disfonksiyonel işemenin en ağır formu olarak kabul edilir. Bununla birlikte "ağır" disfonksiyonel işeme denildiğinde hangi hastaların "ağır" grubuna girdiği ya da böbrek hasarı denildiğinde hangi hastaların hasara sahip kabul edileceği konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hastalığın etiyojisi konusunda da bir görüş birliği yoktur. Saptanmış bir nörojenik patoloji bulunmaması sebebiyle edinilmiş bir hastalık kabul edilmekle birlikte son dönemde yapılan az sayıda çalışma bu hastalarda infant döneminde de mesane disfonksiyonunun olabileceğini ve henüz saptayamadığımız bir nörojenik kökeninin olabileceğini göstermektedir (2-4).

Tüm bu belirsizlikler bu hastaların takibini zorlaştırmakta, klinisyenler için yakın takip ve ileri radyolojik inceleme gerektiren hastayı seçmede zorluk yaratmaktadır. Bu çalışmada klasik Hinman sendromu tanımına uyan, yani disfonksiyonel işeme ve böbrek hasarı sebebiyle takipli hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından risk faktörlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, etik kurul onayı (karar no:2022/02-05) alındıktan sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2022 yılları arasında çocuk nefroloji ve çocuk üroloji kliniğinden takipli disfonksiyonel işemeli 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu grupta sintigrafi ile kanıtlanmış böbrek hasarı olan 19 olgu çalışmaya dahil edildi.

Değerlendirilen parametreler demografik veriler, hastaların semptomları, İYE geçirme öyküsü ve VUR varlığı, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gereksinimi ve kronik böbrek hasarı varlığı idi. Böbrek hasarı varlığını net olarak ortaya koyabilmek için yalnız DMSA sintigrafisi çekilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. DMSA sintigrafisinde en az bir skar varlığı "böbrek hasarı" olarak kabul edildi. "Geçirilmiş İYE varlığı" başvuru sırasında alınan öykü ve not edilen tetkik sonuçlarına göre değerlendirildi. İzleminde İYE geçirmeye devam eden hastalar ayrıca "tekrarlayan İYE varlığı" şeklinde not alındı. Üroflowmetriler işeme paternlerine göre değerlendirildi. Hastalar işeme paternlerine göre çan, staccato, plato, kesintili ve kule işeme şeklinde olarak sınıflandırıldı, işeme ve rezidü idrar miktarları not edildi (1). İşeme sonrası artık idrar varlığı ICCS kriterlerine göre belirlendi (1).

Veriler IBM SPSS® versiyon 25 ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan grup için elde edilen verilerden; tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, birim sayısı, yüzde ve median değerleri biçiminde gösterildi. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyon yapıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Parametrelerin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm istatistikler için p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Belirtilen tarihler arasında takip edilen hastalar retrospektif değerlendirildiğinde, 26 disfonksiyonel işemeli hasta saptandı. 24 hastaya izlem sırasında en az bir kez DMSA sintigrafisi çekilmişti. Böbrek hasarı olan 19 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 13'ü kız, 6'sı ise erkekti. Ortalama tanı yaşı 72 ± 52 ay, takip süresi 51 ± 41 aydı. Olguların 12 tanesinde (%63,2) kabızlık vardı. Hastaların 11'inde (%61,1) urgency, 9'unda (%47,4) frequency mevcuttu. 16 hastada (%84,2) hem gece hem de gündüz idrar kaçırma olduğu görüldü. Sadece 1 hastada enürezis vardı. Sadece 2 hasta kontinans idi (%10,5) ve yalnız İYE ile başvurmuştu. Tanı anında 15 hasta (%78,9) geçirilmiş en az bir İYE tarif etmekteydi, takipte ise 13 hastada tekrarlayan İYE'lerin devam ettiği saptandı. Üç hastada mesane divertikülü mevcuttu. Başvuru esnasında böbrek skar değerlendirilmesi nedeni ile

DMSA sintigrafisi yapılan 18 hastanın 13'ünde (%68,4) skar olduğu görüldü. 8 hastaya izlem sırasında tekrar DMSA sintigrafisi çekildi. hastada yeni skar görüldü, 6 hastanın bulguları ise stabil seyretti. Başvuruda hastaların 5'inde VUR vardı ve bu grupta sadece 1 hastada DMSA'da skar yoktu.

Hastaların üroflovetri incelemeleri değerlendirildiğinde, 11 kesintili, 8 hastanın ise staccato işleme uyumlu olduğu görüldü. Rezidü idrar miktarı açısından tekrarlayan değerlendirmelerde hastaların 13'ünde anlamlı miktarda artık idrar olduğu görüldü. Üç hasta biyofeedback tedaviden fayda görmemiş, mesane boşaltımı için TAK'a gereksinimi olmuştu. Kronik böbrek hastalığı (KBH) (Evre IIIA- ve IIIB) olan iki hasta vardı ve ikisinde de VUR saptanmadı. Her ikisi de gece-gündüz idrar kaçırmaktaydı. İşeme şekli kesintiliydi ve TAK'a gereksinimleri olmuştu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından değerlendirilmesi

	KBH olmayanlar n=17	KBH gelişenler n=2
Başvuruda İYE varlığı	5/12	0/2
Tekrarlayan İYE varlığı	9	2
İlk DMSA'da skar varlığı	11	2
VUR varlığı	5	0
Rezidü idrar varlığı	9	2
İşeme paterni Staccato/Kesintili	8/9	0/2

KBH: Kronik böbrek hastalığı, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit VUR: Vesikoüreteryal reflü

Başvuru semptomları, klinik bulgular, üroflovetri bulguları, İYE öyküsü değerlendirildiğinde; izlemde devam eden tekrarlayan İYE'nin KBH gelişimi için tek bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi ($p=0.016$).

Tartışma

Disfonksiyonel işeme İYE birlikteliği çocukluk çağında sık görülür ancak genellikle etkilenen sistem alt üriner sistemdir. Üst üriner sistem etkilenimi genellikle eşlik etmez. Küçük bir grup hasta KBH gelişimi açısından risk altındadır (5). Klinik olarak bu çocuklar gece-gündüz idrar kaçırmaları olan çocuk hastalar olup, en önemli parametre üroflovetride görülen anormal işeme paternine eşlik eden artık idrar varlığıdır (6). Disfonksiyonel işeme nedeni ile takip edilen, tekrarlayan İYE ve VUR'u olan 9 kız hastanın incelendiği bir vaka serisinde olgulardan 1'inin son dönem böbrek yetmezliği geliştirdiği, 5 hastanın ise KBH'a ilerlediği sadece 3 hastanın böbrek rezervinin korunabildiği gösterilmiştir. Fakat bu hastaların tamamında en az bir böbrekte olmak üzere skar olduğu belirlenmiştir (6). Biyofeedback geçici ya da kalıcı TAK, medikal tedavi ve psikoterapi bu hastalarda KBH gelişimini engelleyebilmekte ve böbrek rezervinin korunmasına yardımcı olmaktadır.

Dolayısıyla yalnız alt üriner semptomlara sebep olan

disfonksiyonel işeme hastalarıyla, böbrek hasarıyla seyreden hastalar aynı hastalığın farklı klinik spektrumunu oluşturmaktadır.

Yapacağımız tedavinin hangi hastada semptomatik düzelmeyi, hangi hastada ise üst üriner traktusun korunmasını hedeflediğini öngörebilmek klinisyenlere hasta takibi, izlem sıklığı, ileri tetkik ve invaziv işlem planlanması gibi konularda yardımcı olacaktır. Bu amaçla çalışmamızda disfonksiyonel işemeyle takip edilen ve böbrek hasarı olduğu bilinen hastalar ele alınarak hastalar KBH gelişimi için bilinen risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Hasta grubumuz, literatürde tanımlanan Hinman sendromlu olgular olmasına rağmen mevcut literatürde bu tanımlama için net kriterler bulunmadığından bu tanımlama kullanılmamıştır.

İşeme disfonksiyonu ile İYE arasında net bir ilişki bulunmakta olup nedensellik henüz ortaya konulamamıştır (7). Türkiye'den yapılan 348 hastanın geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada VUR, alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda gündüz inkontinans, idrar yolu enfeksiyonu ve skar ile ilişkilendirilmiştir. Artmış intravezikal basıncın, alt üriner sistem disfonksiyonunda VUR'a sebep olan temel neden olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada İYE olmayan olgularda VUR varlığı skar ile ilişkilendirilmemiştir (7). İşeme disfonksiyonu gelişimini İYE geçirmenin hızlandırabileceği belirtilmekle birlikte, literatürde işeme disfonksiyonu olan çocukların İYE ve böbrek hasarına yatkın hale getirdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (8,9). Özellikle disfonksiyonel işemeye bağlı önemli miktarda rezidü idrar kalan hastalarda mesane kolonizasyon ve İYE görülme riski artar.

Vezikoüreteryal reflü ve eşlik eden mesane bağırsak disfonksiyonu (MBD) olan hastalar ise ateşli İYE açısından risk altındadırlar. MBD için risk faktörleri, literatürdeki çalışmalar ışığında geriye dönük taranarak belirlenmiştir. Amerika'dan yapılan 318 hastanın dahil edildiği bir çalışmada dilate edici reflü (grade 3-4-5) ve kadın cinsiyet MBD gelişimi için risk faktörü olarak tanımlandı (10). Literatüreki bazı vaka serilerinde VUR ile işeme disfonksiyonu arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (7,9,10). VUR olan çocuk hastalarda, işeme disfonksiyonu varlığında daha yüksek İYE insidansı görülmektedir (11).

Çalışmamızda değerlendirilen 19 hastanın ise 2'sinde KBH gözlenmiş, ikisinde de disfonksiyonel işemenin TAK gereksinimi doğuracak kadar şiddetli olduğu görülmüştür. İlginç bir bulgu, ağır böbrek hasarının olduğu bu hastalarda VUR olmamasıdır. Literatürde, artmış intravezikal basıncın, VUR olmaksızın böbrek hasarına sebep olabileceği gösterilmiştir (12). Tüm klinik bulgular ve tetkik sonuçlarıyla çok değişkenli

analiz yapıldığında KBH gelişimi açısından tek bağımsız risk faktörünün devam eden tekrarlayan İYE olduğu saptanmıştır. Az sayıda hasta içeren bu retrospektif çalışmayla nedensellik açısından yorum yapılamamakla birlikte, çalışmamız özellikle İYE geçiren disfonksiyonel işlemeli hastalarda KBH açısından yakın takibin önemini göstermektedir.

Çalışmamızın en ilginç bulgusu reflü ve ilk DMSA sintigrafisinde skar olmak gibi KBH ile net ilişkisi bilinen diğer risk faktörlerinin etkisinin gösterilememiş olmasıdır. Hasta sayısının kısıtlı olması sebebiyle net yorum yapmak zor olmakla birlikte disfonksiyonel işlemeye eşlik eden böbrek hasarıyla sınırlandırılan hasta grubu için oldukça yüksektir. KBH gelişmiş iki hastada da reflünün olmaması dikkat çekicidir ve İYE açısından takibin klinik takipteki önemini vurgulamaktadır.

Çalışma grubu sayısının az olması bu çalışmanın en önemli kısıtlı yanlarından.

Sonuç

Kronik böbrek hastalığına gidişatı engellemek çocuk nefrologları ve çocuk ürologları için temel gayedir. Disfonksiyonel işlemeli küçük bir hasta grubunda KBH gelişmekle birlikte literatür bazı hastalarda bu gidişatın engellenemediğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda tekrarlayan İYE varlığının bu hastalarda saptanan tek bağımsız risk faktörü olarak saptanması bir nedensellik ilişkisi gösterememekle birlikte klinik takip açısından uyarıcı olmalıdır.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

ÖÖŞ. konsept, materyaller, veri toplama ve yazma, DS. Materyaller ve veri toplama, GE. Konsept ve tasarım, SAÇ. Analiz ve literatür taraması, FM. tasarım ve denetim, DA. Konsept, materyaller, veri toplama, analiz ve literatür taraması, ST. Konsept, tasarım, yazma ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Austin FP, Bauer BS, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:471-81.
2. Al Mosawi AJ. Identification of nonneurogenic neurogenic bladder in infants. *Urology* 2007;70:355
3. Jayanthi VR, Khoury AE, McLorie GA, Agarwal SK. The nonneurogenic neurogenic bladder of early infancy. *J Urol.* 1997;158:28
4. Tiryaki S, Eraslan C, Soyer T, Callı C, Ulman I, Avanoğlu A. Nonneuropathic neuropathic bladder—Is it really nonneuropathic? *J Urol.* 2019;201:802-9.
5. Yazılıtaş F, Özlü GS, Öztekin Çelebi FZ, Çakıcı EK, Çınar HG, Ekşioğlu AS et al. Üriner sistem anomalisi tespit edilen çocukların klinik ve demografik özellikleri. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;16:197-201.
6. Varlam DE, Dippell J. Non-neurogenic bladder and chronic renal insufficiency in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:1.
7. Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2008;179:1564.
8. Bauer SB. Special considerations of the overactive bladder in children. *Urology* 2002;60:43.
9. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int.* 2001;87:575.
10. Gaither TW, Cooper CS, Kornberg Z, Baskin LS, Copp HL. Risk factors for the development of bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics.* 2018;141:e20172797.
11. 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.* 2006;176:1152.
12. Lee H, Lee SY, Im JY, Han WS. Vesicoureteral reflux and bladder dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2012;1:153-9.