

Detrüsör Yetersiz Aktivitesi (Underactive Bladder)

Ahmet Karakeçi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Uluslararası kontinans derneği (ICS) tanımlamasına göre detrusor yetersiz aktivitesi (DYA) ya da detrüsör yetmezliği (Underactive Bladder-DU), üretral obstrüksiyon yokluğunda, kontraksiyon gücünde ve/veya süresinde azalma, mesane boşaltımında uzama ve/veya normal zaman aralığında mesanenin tamamını boşaltımını sağlayamama olarak tanımlanmıştır. DYA patolojisini tanımlamada en iyi yöntem ürodinamik incelemedir. Zayıf kompliyansa bağlı olarak üst üriner sistem patolojileri, düşük basınçta oluşan distansiyon, rezidü idrar, divertikül, vezikoüreteral reflü ve üriner sistem enfeksiyonu DYA'lı hastalarda sık gözlenir. Şu ana kadar, DYA tedavisinde kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Temiz aralıklı kateter (TAK), tedavi amaçlı olarak bu hastalarda kullanılan en geçerli yöntemdir.

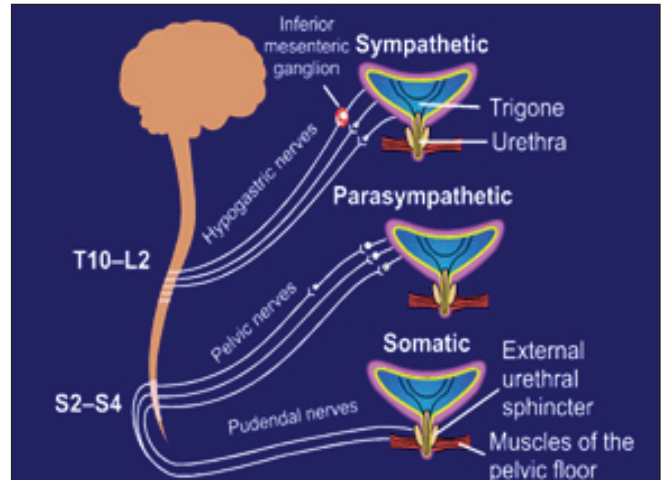
Anahtar kelimeler: detrusor yetersiz aktivitesi, ürodinami, temiz aralıklı kateterizasyon

1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Bilindiği gibi mesane idrarla dolduğu zaman afferent sinyaller, omurilik boyunca beyne iletilir. Miksiyon döngüsünün boşaltma evresi, prefrontal korteks ve hipotalamus tarafından pontin işeme merkezi üzerindeki inhibisyonun kaldırılması ile başlar. Daha sonra pontin işeme merkezindeki nöronlar tarafından salınan serotonin eş zamanlı olarak S2-4 te bulunan parasempatik sakral ganglionların uyarılmasını sağlar. Aynı zamanda Onuf nukleusunun inhibisyonuna ve dolayısı ile kolinerjik reseptörler vasıtası eksternal sfinkterin gevşemesine neden olur (Şekil 1) [1]. Eksternal sfinkterin gevşemesi, mesanedeki detrüsör kasının kasılmasından önce olur. Eksternal sfinkter gevşediğinde mesane içi basınç idrarı mesaneden atmak için gerekli değerlere ulaşmış olacaktır.

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tanımlamasına göre detrusor yetersiz aktivitesi (DYA) ya da detrüsör yetmezliği (Underactive Bladder-DU), üretral obstrüksiyon yokluğunda, kontraksiyon gücünde ve/veya süresinde azalma, mesane boşaltımında uzama ve/

veya normal zaman aralığında mesanenin tamamını boşaltımını sağlayamama olarak tanımlanmıştır. Benzer olarak, akontraktıl detrüsör ise "ürodinamik çalışmada detrüsör kontraksiyonunun gösterilememesidir" olarak tanımlanmıştır [2]. Alt üriner sistem semptomla-



Şekil 1. İşeme ile ilgili normal yollar

rı açısından değerlendirilen erkek hastaların yaklaşık %9-48'inde, bayan hastaların ise yaklaşık %12-45'inde ürodinamik olarak gösterilmiş DYA oranı bulunmuştur [3]. DYA her hangi bir yaşta gözlenebilirken, prevelans oranı her iki cinste yaşla birlikte artmaktadır [4].

1. DETRÜSÖR YETERSİZ AKTİVİTESİ'NE YOL AÇAN ETYOLOJİK FAKTÖRLER

A. Myojenik Nedenler

Myojenik kaynaklı DYA'nın en sık gözlenen nedenleri çıkım obstrüksiyonu ve diabetik sistopatidir. Suçlanan diğer faktörler ise: yaşlanma, mesane periferik afferent yolağın hasarı ve spinal işleme merkezindeki hasardır. Detrüsör kas demetleri arasında artan fibröz doku ve kollajen birikimi myojenik teorinin etyopatogenezindeki en önemli faktördür. Bu birikim iyon depolamada değişim, kalsiyum depolanmasında artış, uyarılma ve kontakasyon bağlantısında bozulma, miyositler boyunca potansiyel enerjinin iletiminde azalma, hücre içi bağlantılardaki değişiklikler, hücre içi sinyalizasyonda bozulma, reseptör yoğunluğu ve dağılımındaki değişim vb. olaylara yol açarak mesane kas tabakasında ultrastrüktürel değişimlere ve selüler mekanizmada fonksiyonel kayıplara neden olur [5-8]. Miyojenik yetmezlik modellerine göre; kontraktıl uyaran eksikliği (asetilkolin ve ATP) ya da kas dokusu kaybı, sarkopeni olarak tanımlanan kollajen birikimindeki artışın nedenidir. Detrüsördeki yaygın miyosit bozulması ve aksonal dejenerasyonu içeren mesane düz kaslarındaki bu bozulma veya hasar, kaçınılmaz olarak detrüsör hiporefleksiyeye neden olabilir.

B. Nöropatik (Detrüsör) Yetmezliği

Bu patolojide ürodinamik çalışmalar sırasında mesane kasılması gösterilemez. Detrüsör kasının uyarılara genellikle yanıt vermemesi, miksiyon sırasında mesaneyi tamamen boşaltamamaya neden olan alt motor nöron lezyonuna bağlıdır. Miksiyon refleksinin efferent yolundaki ya da refleksi başlatan afferent sinyal oluşumundaki hasarlar ve muhtemelen de birleştirici kontrol mekanizmadaki hasar detrüsör yetmezliğine neden olur [9]. Diyabetik nöropati, multipl skleroz, disk hernileri, omurilik hasarı (SCI), omurilik tümörleri, medulla spinalisin ön ve arka boynuz patolojileri nöropatik detrüsör yetmezliğinin en sık bilinen nedenleridir. Suprasakral omurilik yaralanmasından sonraki spinal şok döneminde de bu yetmezlik tablosu karşımıza çıkabilmektedir.

Spinal şok: Spinal kord yaralanmasından sonra bazı hastalarda spinal şok dönemi gözlenebilir. Hasarın olduğu seviyenin üstünden altına doğru motor ileti olmadığından dolayı flask kas paralizisi, kesinin alt kısmından yukarıya doğru ileti olmadığından dolayı tam duyu kaybı ile karakterizedir. Bu evrede otonomik ve somatik aktivite baskılandığı için mesane akontraktıl ve arefleksiftir. Mesane boynu kapalı ve işlevseldir. Lezyon T12-L1'in üzerinde değilse sfinkter sinerjiktir. T6 ve ve altındaki omurilik kesilerinde ise genellikle otonomik disrefleksi beklenmez [10].

Ön ve arka boynuz patolojileri: Spinal kordun ön veya ventral kısmı (aynı zamanda motor nöron olarak da adlandırılırlar) hareketten sorumlu iken arka veya dorsal kısım ise (aynı zamanda duyu nöron olarak da adlandırılırlar) ekstremitelerden beyne bilgi taşırlar. Ciddi belirtilere neden olan birçok hastalık ön boynuzu etkiler. Polio, amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve ilerleyici kas atrofisi, sık görülen patolojilerdir. Bu hastalıklarda üriner retansiyon, detrüsör arefleksi sık gözlemlenirken, mesane duyusu sağlamdır. Histerektomi ve abdominoperineal rezeksiyon, ön boynuzun yaralanmasına neden olan en önemli cerrahi nedenlerdir.

Periferik Nöropatiler: Periferik nöropatinin patofizyolojisinde mesaneye giden sinirlerin tahrip olması ve bu durumun da mesanede sessiz, ağrısız distansiyona neden olması vardır. Sakral omurilik yaralanmasına benzer şekilde detrüsör kası, detrüsör areflexi olarak bilinen şekli ile mesaneyi boşaltmak için kasılamamaktadır [11]. Diyabetik nöropati, Guillain-Barre sendromu (GBS), kronik inflamatuvar nöropatileri, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilişkili nöropati, amiloid nöropati ve kalıtsal nöropatiler, periferik nöropati yoluyla mesane disfonksiyonuna neden olabilir [12]. En önemli periferik nöropati ve myojen kaynaklı DYA nedeni olan diyabetik sistopatide hipergliseminin kendisi mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlara, örneğin miyelinli ve miyelinsiz liflerin kaybına, Wallerian dejenerasyonuna, küt sinir lifi reproduksiyonuna ve fonksiyonuna neden olur. Kılcal duvarlarda artmış kollajen birikimi, miyositler arasındaki sıkı bağlantı noktalarındaki kopmalar ve ayrılmalar en çok gözlenen histopatolojik özelliklerdir [10].

C. Utangaç Mesane Sendromu (Paruresis)

Utangaç Mesane Sendromu, başkalarının yanında idrar yapamama durumudur. Başta erkeklerde olmak üzere toplumun %7'sinde bu durum gözlenirken

ürodinamik çalışma yapılan erkek hastaların da %6-19'unda bu duruma rastlanılır [13, 14]. Utangaç mesane sendromu, sosyal anksiyete bozukluğu, majör depresiyon öyküsü, alkol bağımlılığı, obsesif kompulsif bozukluk ve cinsel istismar ile ilişkili olabilir [15]. Paruresis patofizyolojisi ile ilgili olası bir teori, artmış anksiyete durumlarında ortaya çıkan aşırı sempatik uyarıdır. Bu aşırı uyarının sonucu vezikal ve ganglionik seviyelerde, beta adrenoreseptörler yoluyla detrusör inhibisyonuna, alfa adrenoreseptörler yoluyla da dış sfinkterde kasılmaya neden olduğu şeklindedir [16]. Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer nokta ise aşırı sempatik uyarı ile dış üretral sfinkterin kasılmasının, detrusör üzerinde refleks engelleyici bir etkiye sahip olduğudur [17].

2. KLİNİK

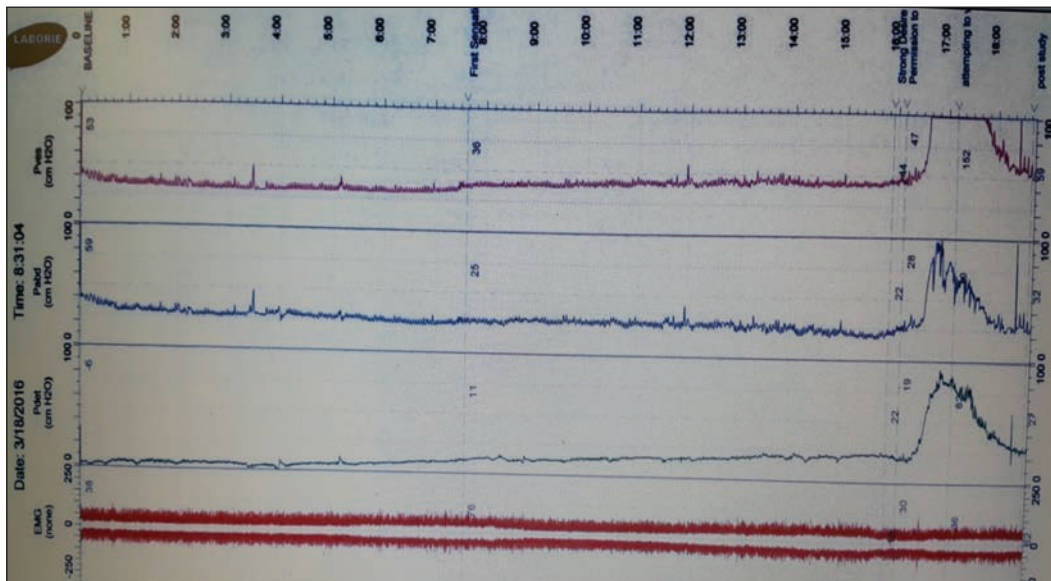
Chapple ve arkadaşları DYA'ni idrarda duraklama, zorlanma, ağrı, yavaş idrar akımı, kesintili idrar yapma, sık idrara çıkma, noktüri, inkontinans, azalmış mesane dolmuş hissi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, uzamış idrar yapma süresini içeren semptomlar kompleksi olarak tanımlamışlardır [3]. DYA tanısını zorlaştıran etkenlerden biri de DYA semptomları ile aşırı aktif mesane semptomlarının benzerliğidir [18]. Her iki durumda da hastalar sıkışma hissi, sıklıkta artış, noktüri ve inkontinansı barındıran depolama semptomları ile

başvurabilirler. Ancak aşırı aktif mesanede güçlü idrar akım hızı ile birlikte minimal rezidü varken DYA da tam boşaltamama hissi, zayıf idrar akımı ile birlikte fazla miktarda post miksiyonel rezidü idrar gözlenir.

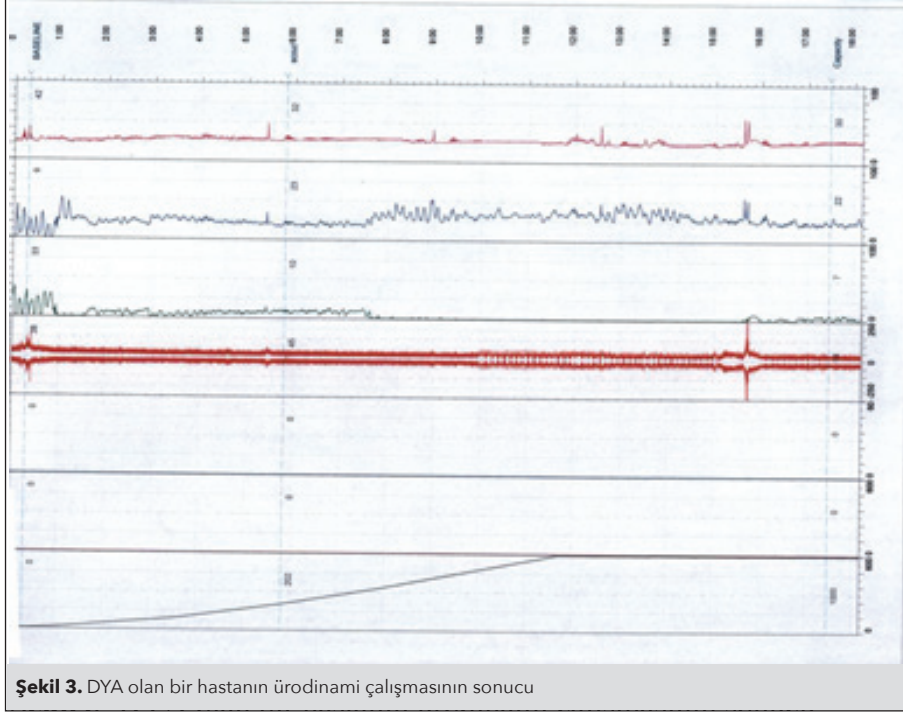
3. TANI

Kolay, non invaziv ve değerlendirilmesi kolay olduğundan tanıda ilk tercih edilmesi gereken test üroflowmetre olmalıdır. Burada akılda tutulması gereken nokta hastalardaki düşük akımlı idrar varlığının mesane çıkım patolojisi olan hastalarda da olabileceğidir. Dolayısı ile bu noktada ayırt edici tanı olarak ürodinamik incelemeye ihtiyaç vardır.

DYA patolojisini tanımlamada en iyi yöntem ürodinamik incelemedir. DYA'lı hastalar mesane dolmasını hissetmeyebilirler ve intravezikal basınç detrusör yetmezliğine bağlı olarak genellikle artmaz. Ürodinamik tanıda en önemli nokta basınç akım çalışması sırasında detrusör yetmezliğinin gösterilmesidir. Normal miksiyon sırasında erkeklerdeki detrusör basıncı 30- 60 cmH₂O civarında beklenirken bu oran kadınlarda 5-30 cmH₂O civarındadır [19]. Detrusör yetersizliği olan hastalarda mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalardan farklı olarak hem detrusör basıncı hem de idrar akımı hızı düşüktür. Oysa mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda ise yüksek detrusör basıncı düşük idrar akım hızı vardır (Şekil 2, 3).



Şekil 2. Mesane çıkım obstrüksiyonu olan bir hastanın ürodinami çalışmasının sonucu



Şekil 3. DYA olan bir hastanın ürodinami çalışmasının sonucu

4. TEDAVİ

Zayıf kompliyansa bağlı olarak üst üriner sistem patolojileri, düşük basınçta oluşan distansiyon, rezidü idrar, divertikül, vezikoüreteral reflü ve üriner sistem enfeksiyonu DYA'lı hastalarda sık gözlenir. Kadınlarda bu tür patolojiler, muhtemel düşük çıkım direnci ve düşük detrüskör kaçak basınç noktasına bağlı olarak daha az görülür. Tedavideki asıl amaç hastaları hidronefroz ve böbrek yetmezliğinden korumak olmalıdır. Hastalar düzenli ultrason ve kreatin kontrolü ile takip edilmelidir.

Valsalva manevrası ile miksiyon

Alt motor nöron lezyonları olan ve DYA ile birlikte düşük sfinkter aktivitesi olan veya yetersiz üretral kapanma mekanizması olan hastalar için tavsiye edilmiştir [20]. Vezikoüreteral reflü, seminal veziküle veya vas deferense reflü, genitoretal prolapsus, herniler, yinelenen İYE bu yöntemin kullanılmasının kontraendike olduğu durumlardır. Valsalva yöntemleri fizyolojik ve etkili değildir. Çizgili üretral sfinkter kapama mekanizması ve stres inkontinansını önleyen mekanizmalar eğer uygun refleks arkı bozulmamışsa oluşabilir. Bu durum valsalva manevrası sırasında idrar akımında zayıflamaya neden olur. Ayrıca, karın içi basıncın artırılması membranöz üretranın deformasyonunu artırır ve mesanenin boşaltılmasını daha da kötüleştirir. Üro-

litiazis, hidronefroz ve böbrek hasarı bu yöntemin en önemli komplikasyonlarıdır [21].

Temiz aralıklı kateter (TAK)

Hastalarda TAK başlama endikasyonları: mesanenin tam boşalamadığı durumlar ve bu tam boşalamama-ya bağlı olarak üst üriner sistemde hasar meydana gelmiş olması, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, taşma inkontinans varlığıdır. Aralıklı kateterizasyon; temiz, aseptik veya steril teknikler ile yapılabilir. TAK'ın en sık görülen komplikasyonu: üriner sistem enfeksiyonudur. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmaların meta analizinde steril veya temiz teknik, kaplanmış veya kaplanmamış kateterler, tekli veya çoklu kullanım kateterleri veya herhangi bir diğer kullanım stratejilerinin, üriner sistem enfeksiyonu, hematüri veya kullanıcı memnuniyeti gibi diğer komplikasyonların insidansı üzerinde etkili olduğuna dair ikna edici kanıt gösterilememiştir. Üriner sistem enfeksiyonunu önlemenin en önemli yolu kateterizasyon sıklığı ve mesane aşırı dolumundan kaçınılmasıdır. Asemptomatik bakteriürinin antibiyotiklerle tedavi edilmesine gerek yoktur. Enfeksiyon semptomatik ise tedavi gereklidir. Semptomatik enfeksiyonların başlıca sebebi, TAK'ın yanlış uygulanmasıdır. Düşük yaş ve yüksek kateterizasyon hacmi, kadınlarda klinik üriner enfeksiyon için risk faktörleridir. Erkeklerdeki risk faktörleri ise düşük yaş, nö-

rojenik mesane işlev bozukluğu, nörojenik fonksiyon bozukluğuna bağlı idrar sızıntısı ve başkası tarafından yapıla boşaltma işlemidir. Uzun süreli antibiyotik tedavisi, bakteri direnci gelişme riski taşımaktadır. Kalıcı kateterlerle yapılan daha önceki tedavi, kronik enfeksiyon ve üriner sepsis için bir risk faktörüdür. Eğer bir hasta TAK kullanacak beceride değilse bu hastalara suprapubik drenaj kateteri önerilebilir [22, 23, 24].

Farmakolojik tedavi

Şu ana kadar, DYA tedavisinde kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Son dönemde Sugimoto ve arkadaşları fonksiyonel dispepsi tedavisinde kullanılan Acotiamide hidroklorid'in rezidü idrar miktarını anlamlı derecede azaltarak, DYA lı hastalarda başarılı sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir [25]. Prostaglandin E2 (PGE2), gelecek vaat eden bir başka ajandır. PGE2'nin, kontraksiyon aracılı transmitterlerin (ACh ve ATP) etkinliğini arttırmak yolu ile spontan detrüör kontraksiyonları oluşturduğu gösterilmiştir [26, 27].

Sakral Nöromodülasyon (SNM)

SNM non obstrüktif DYA hastaları için bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur. Efektif bir SNM işlemi için intak bir spinal kord, işeme merkezi ve spinal kökler olmalıdır [28]. SNM'nin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber DYA'lı hastalarda pelvik / perineal aferent yolları düzenleyerek aynı zamanda mesane içindeki parasempatik aktiviteyi arttırarak, koruyucu refleksin sempatik üretral ve somatik sfinkter bileşenlerini de baskılayarak etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Lombardi ve arkadaşlarının inkomplet spinal kord hasarına bağlı olarak nörojenik non obstrüktif üriner retansiyonu olan hastaları içeren çalışmasında, SNM'nin ilk evresine cevap oranı % 42.4 olarak bulunurken kalıcı SNM'nin orta vadeli takipleri de son derece etkili bulunmuştur [29].

Transkutanöz interferansiyel elektrik stimülasyonu (IFES)

IFES, DYA hastaları için umut vaat eden yöntemlerden biridir. Kajbafzadeh ve arkadaşları nörojenik olmayan DYA'lı 36 çocuğa IFES uygulamıştır. Bir yıllık takiplerin sonunda ortalama işeme sayısı, maksimum idrar akışı anlamlı olarak artarken, ortalama mesane kapasitesi ve işeme zamanı anlamlı olarak azalmıştır [30].

Cerrahi Tedavi

Son zamanlarda Gakis ve arkadaşları, latissimus dorsi detrüör myoplasti ile ilgili çok merkezli bir çalışma bil-

dirmişlerdir [31]. İdrar depolama ve istemli boşaltma gibi mesanenin temel fonksiyonlarını gerçekleştirmek amacıyla 24 hastanın mesanesine işlevsel latissimus dorsi kası transfer edilmiştir. 46 aylık takipler sonucunda 17 hastada TAK ihtiyacı olmadan spontan miksiyon gözlenirken, 3 hastada ise TAK ihtiyacında azalma görülmüştür. Ortalama mesane kontraktilite endeksi önemli derecede artmış olmasına rağmen, bu prosedürün uzun vadeli sonucu halen bilinmemektedir.

DYA için progenitör kök hücre tedavisi

Son zamanlarda, kas türevi hücrelerin detrüör kontraktilitesini iyileştirmek için kullanılması popüler hale gelmiştir. Literatürde bu konu ile ilgili en önemli derleme Levanovich ve ark.'na aittir. Ürodinami sonrası akontraktıl detrüör tanısı konan hastanın detrüör kasına otolog kas türevi kök hücreleri transfer edilmiştir. Bir yıllık takipler sonunda hastada herhangi bir hematurü, enfeksiyon, acil işeme isteği ve sık çıkma semptomları gözlenmezken maksimum sistometri kapasitesinin 844'ten 663 ml'ye düştüğü ve hastanın TAK ihtiyacı devam etmekle beraber küçük hacimlerde de olsa idrar yapmaya başladığı bildirilmiştir [32].

Kaynaklar

1. Abrams P, Wein AJ. The Overactive Bladder: A Widespread but Treatable Condition. Stockholm, Sweden: Erik Sparre Medical AB; 1998.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
3. Chapple CR, Osman NI, Birder L, van Koeveeringe GA, Oelke M, Nitti VW, et al: The underactive bladder: A new clinical concept? *Eur Urol*. 2015;68(3):351-353.
4. Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ et al. Prevalence and clinical features of detrusor underactivity among elderly with lower urinary tract symptoms: a comparison between men and women. *Korean J Urol* 2012; 53: 342-8.
5. Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A prospective controlled quantitative study of ultrastructural changes in the underactive detrusor. *J Urol* 2003;169:1374-8.
6. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol* 1993;150:1657-67.
7. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150: 1668-80.
8. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993; 150:1681-95.
9. Van Koeveeringe GA, Vahabi B, Andersson KE, Kirschner-Herrmans R, Oelke M. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2011 Jun;30(5):723-8.
10. Wein AJ, Dmochowski RR. Neuromuscular Dysfunction of the Lower Urinary Tract. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin

- AW, Peters CA (ed): *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015;1761-1795.
11. Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, et al. Bladder sensation in peripheral nerve lesions. *Neurourol Urodyn* 2006;25:763-769.
 12. Burakgazi AZ, Alsowaity B, Burakgazi ZA, Unal D, Kelly JJ. Bladder dysfunction in peripheral neuropathies. *Muscle Nerve*. 2012 Jan;45(1):2-8.
 13. Soifer S, Zgourides GD, Himle J, Pickering NL. 2001. *Shy Bladder Syndrome: your step by step guide to overcoming paruresis*. Oakland, CA: New Harbinger Publication, Inc. p 6-18.
 14. Soifer S, Nicaise G, Chancellor M, Gordon D. Paruresis or shy bladder syndrome: an unknown urologic malady? *Urol Nurs*. 2009;29(2):87-93.
 15. Vythilingum B, Stein DJ, Soifer S. Is "shy bladder syndrome" a subtype of social anxiety disorder? A survey of people with paruresis. *Depress Anxiety*. 2002;16(2):84-7.
 16. Chai TC, Steers WD. Neurophysiology of micturition and continence. *Urol Clin North Am*. 1996 May;23(2):221-36.
 17. Shafik, A. A study of the continence mechanism of the external urethral sphincter with identification of the voluntary urinary inhibition reflex. *Journal of Urology*, 1999;162(6), 1967-1971.
 18. Miyazato M, Yoshimura N, Chancellor MB. The other bladder syndrome: underactive bladder. *Rev Urol* 2013; 15: 11-22.
 19. Gray M. Traces: making sense of urodynamics testing--Part 10: evaluation of micturition via the voiding pressure-flow study. *Urol Nurs*. 2012;32(2):71-8.
 20. Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y, et al. Conservative management in neuropathic urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, et al., editors. *Incontinence*. Plymouth, UK: Health Publication Ltd; 2002. pp. 697-754.
 21. Chang SM, Hou CL, Dong DQ, Zhang H. Urologic status of 74 spinal cord injury patients from the 1976 Tangshan earthquake, and managed for over 20 years using the Crede maneuver. *Spinal Cord*. 2000 Sep;38(9):552-4.
 22. Wyndaele JJ. Clean intermittent self-catheterization in the prevention of lower urinary tract infections In: *Dysfunction of the lower urinary tract: present achievements and future perspectives*, Ph Van Kerrebroeck, F Debruyne (eds) Bussum: Medicom, pp187-195. 1990.
 23. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* (2002) 40, 536 - 541
 24. Prieto JA, Murphy C, Moore KN, Fader MJ. Intermittent catheterisation for long-term bladder management (abridged cochrane review). *Neurourol Urodyn*. 2015 Sep;34(7):648-53.
 25. Sugimoto K, Akiyama T, Shimizu N, Matsumura N, Hayashi T, Nishioka T et al. A pilot study of acotiamide hydrochloride hydrate in patients with detrusor underactivity. *Research and Reports in Urology* 2015:7 81-83.
 26. Rahnama'i MS, van Kerrebroeck PE, de Wachter SG, van Koeveeringe GA. The role of prostanoids in urinary bladder physiology. *Nat Rev Urol*. 2012;13;9(5):283-90.
 27. Andersson KE. Detrusor underactivity/underactive bladder: new research initiatives needed. *J Urol*. 2010;184(5):1829-30.
 28. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*. 2009 Jul;56(1):81-8.
 29. Lombardi G, Musco S, Celso M, Del Corso F, Del Popolo G. Sacral neuromodulation for neurogenic non-obstructive urinary retention in incomplete spinal cord patients: a ten-year follow-up single-centre experience. *Spinal Cord* 2014;52(3):241-245.
 30. Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Ladi-Seyedian SS, Mozafarpour S. Transcutaneous interferential electrical stimulation for the management of non-neuropathic underactive bladder in children: a randomised clinical trial. *BJU Int*. 2016;117(5):793-800.
 31. Gakis G, Ninkovic M, Van Koeveeringe GA, Raina S, Sturtz G, Rahnama'i MS, et al. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: long-term results. *J Urol*. 2011 Feb;185(2):593-9.
 32. Levanovich PE, Diokno A, Hasenau DL, Lajiness M, Pruchnic R, Chancellor MB. Intradetrusor injection of adult muscle-derived cells for the treatment of underactive bladder: pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):465-7.