

Güncelleme Serileri

Ocak 2013 // Cilt:2 // Sayı:1

Botulinum Toksini ve Üroloji

Sayı Editörü :

Dr. Ceyhun ÖZYURT

Yazarlar :

Dr. Oğuz MERTOĞLU

Dr. Bülent ÇETİNEL

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Cem AKBAL

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Gökhan TEMELTAŞ

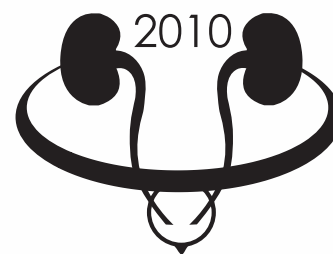
Dr. Kubilay İNCİ

Dr. M. İrfan DÖNMEZ

Dr. Murat AKAND

Dr. Bedreddin SEÇKİN

Dr. Ali Ersin ZÜMRÜTBAŞ



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr. Ceyhun ÖZYURT

Yayımlayan :

*Ürolojik Cerrahi Derneği
(Üroloji Bülteni ekinde dağıtılmaktadır)*

Sorumluluk :

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK

Dr. Ahmet Adil ESEN

Dr. Ahmet ERÖZENCİ

Dr. Ahmet METİN

Dr. Ahmet ŞAHİN

Dr. Ali ERGEN

Dr. Ali GÖKALP

Dr. Ali GÜNEŞ

Dr. Ali MEMİŞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Atilla TATLIŞEN

Dr. Aydın MUNGAN

Dr. Ayhan KARABULUT

Dr. Bedrettin SEÇKİN

Dr. Cavit CAN

Dr. Ceyhun ÖZYURT

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Cüneyt ÖZKÜRKCÜGİL

Dr. Çağ ÇAL

Dr. Erdal KUKUL

Dr. Erim Erdem

Dr. Faruk ÖZCAN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Ferruh ŞİMŞEK

Dr. Ferruh ZORLU

Dr. Güner Kemal ÖZGÜR

Dr. Hakan GEMALMAZ

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Hayrettin ŞAHİN

Dr. İbrahim CÜREKLİBATOR

Dr. İbrahim GÜLMEZ

Dr. Kaan AYDOS

Dr. Kadir Emre AKKUŞ

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Levent EMİR

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Lütfü TAHMAZ

Dr. M. Bülent ALICI

Dr. M.Zafer SINIK

Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL

Dr. Mesut ÇETİNKAYA

Dr. Mesut GÜRDAL

Dr. Nihat ARIKAN

Dr. Nihat SATAR

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Osman İNCİ

Dr. Önder KAYIGİL

Dr. Öztuğ ADSAN

Dr. Reşit TOKUÇ

Dr. Rüknettin ASLAN

Dr. Şaban SARIKAYA

Dr. Serdar TEKGÜL

Dr. Sinan Sözen

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Tahir Turan

Dr. Taner KOÇAK

Dr. Tarık ESEN

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Uğur ALTUĞ

Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

Dr. Üstünoğlu KARAOĞLAN

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Veli YALÇIN

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Zafer AYBEK

Sayı Editöründen :

Botulinum toksini presinaptik kolinerjik bileşkede asetilkolin salınımını baskılayarak etki eden; bilinen en güçlü biyolojik toksindir. Tıpta terapötik kullanımının kas spazmı ile giden değişik hastalıklarda başlamasından sonra ürolojide de kullanım alanı bulmuştur. İlk kullanımı detrusor sfinkter dissinerjisinden yakınan spinal kord travmalı hastalarda olmuştur. İlerleyen yıllarda ürolojik kullanım; uzun süre başta nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olmak üzere nörolojik kökenli depolama ve boşaltım semptomlarının düzeltilmesinde yoğunlaşmıştır. Ancak yapılan önemli çalışmalarla temel endikasyonlara ek olarak; idiyopatik detrusor aşırı aktivitesinde, pelvik ağrı sendromunun mesane ağrısı sendromu/interstisyel sistit ve kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu varyantlarında, işeme disfonksiyonu ile giden çocuklarda, benign prostatik tıkanıklığı içeren erkek alt üriner sistem semptomlarında da kullanımı giderek artmaktadır.

Ülkemizdeki klinik uygulamalar neredeyse dünya ile yaklaşık aynı zamanlarda başlamıştır. Ancak sadece ülkemizde değil tüm dünyada ürolojik kullanımın ruhsatlandırılmamış olması nedeniyle kullanım uzun süre sadece uluslararası klinik çalışmalar kapsamında sınırlı kalmıştır. Bu süreçte bu tedavi alternatifinin ülkemizde tanınır olmasında Kontinans Derneği'nin çok önemli çabaları olmuştur. Hemen tüm uluslararası çalışmaya Kontinans Derneği'nin etkin katılımı olmuş ve bu alternatifin bugünkü konumuna gelmesinde değerli katkılar sağlamıştır.

Ürolojik kullanım alanı giderek genişleyen botulinum toksinin kullanımı ile ilgili halen daha, net yanıtlanamamış sorular vardır; optimum doz ne olmalıdır, hangi hastalık ve durumlarda kullanımının kanıt ve öneri dereceleri yüksektir ve rahatlıkla tercih edilebilir, uygulama şeklinin ideali nedir, hangi aralarla tekrarlanmalıdır gibi. Bu kapsamlı çalışma ile; bunlara ve ürolojide botulinum toksini kullanımı ile ilgili aklınıza takılan diğer sorulara yanıt bulabilmenizi diliyorum.

Bu kitapçığın hazırlanmasında emek harcayan, hepsi birbirinden değerli, konularının yetkin isimleri olan alt başlık yazarları meslektaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgi ve saygılarımla,

Dr.Ceyhun ÖZYURT



İçindekiler

Botulinum Toksini ve Üroloji – Tarihçe	7
<i>Dr. Oğuz MERTOĞLU</i> <i>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir</i>	
Ürolojide Botulinum Toksini Uygulaması Nasıl Yapılır ?	9
<i>Dr. Bülent ÇETİNEL</i> <i>Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul</i>	
Nörojenik ve İdiyopatik Detrusor Aşırı Aktivitesinde Botulinum Toksini	16
<i>Dr. Oktay DEMİRKESEN</i> <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul</i>	
Nörojenik Mesaneli Çocuklarda Botulinum Toksinin Yeri	19
<i>Dr. Cem AKBAL, Dr. Tufan TARCAN</i> <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD, İstanbul</i>	
Detrusor Sfinkter Dissinerjisinde Botulinum Toksinin Yeri	23
<i>Dr. Gökhan TEMELTAŞ</i> <i>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Manisa</i>	
Benign Prostat Tıkanıklığını İçeren Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tedavisinde Botulinum Toksini	26
<i>Dr. Kubilay İNCİ, Dr. M. İrfan DÖNMEZ</i> <i>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara</i>	
Kronik Pelvik Ağrı Sendromunda (mesane ağrısı, prostat ağrısı) Botulinum Toksin Kullanımı	31
<i>Dr. Murat AKAND, Dr. Bedreddin SEÇKİN</i> <i>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Konya</i>	
Botulinum Toksini Uygulamasında Ortaya Çıkan Yan Etkiler ve Tedavileri	34
<i>Dr. Ali Ersin ZÜMRÜTBAŞ</i> <i>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Denizli</i>	



Botulinum Toksini ve Üroloji – Tarihçe

Dr. Oğuz MERTOĞLU

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İzmir*

Botulinum toksin toplumda yabancı olmayan, doğal bir toksindir. Bu toksinin etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Eski Mısır ve Yunanlılarda botulizm benzeri hastalık tanımlamış, eski Bizans'da "kanlı (siyah) sosis" kullanımı bu hastalık nedeniyle yasaklanmıştır. İlk botulizm salgısının 1793 yılında Almanya'da (Wildebad) görülmesinden sonra, bu sosis zehiri üzerinde ilk çalışmalar Autenrith ve Kernel tarafından başlatılmıştır. Dr. Kernel bu toksin üzerinde çalışmalara devam etmiş, bozulmuş sosislerdeki bu toksinin anaerob şartlarda geliştiğini ve düşük dozlarının bile ölümcül olabileceğini göstermiştir (1).

Clostridium botulinum isimli bir bakterinin ürettiği bu toksin, günümüzde hala endüstriyel konserve ve ev koşullarında saklanmış gıdalarda ciddi zehirlenme ve ölümlere neden olmaktadır. Gıda sanayinde bu toksin nedeniyle ev konserve yapımında dikkatli olunması gerektiğini hatırlatan uyarılar bulunmaktadır (2).

Botulinum toksin ile ilgili popüler bir konu da biyolojik silah yapımında kullanılmasıdır. İkinci Dünya Savaşı'nda toksinin kullanıldığına dair söylentiler bulunmaktadır. Toplumsal yiyecek ve içecek depolamalarına eklenmesinin bu ölümcül etkiyi yaratabileceği bildirilmektedir (3).

Üroloji Dışı Kullanımı

İlk olarak yine Kernel, kendi üzerinde yaptığı denemelerle toksin etkisini görmeye çalışmıştır. Kendi üzerinde yaptığı denemede birkaç damla toksin ektresinin damak ve farinksde ani kuruluğa neden olduğunu görmüştür. Küçük dozlarda sempatik sinir sisteminin hiperaktivitesini düşürdüğü ve sonrasında tüm sinir sisteminin kapladığı sonucuna varmıştır (1).

1920 yılında Dr. Herman Sommer botulinum Tip A'yı saflaştırmıştır. 1946'da Vernon Brooks botulinum toksininin motor sinir uçlarından salınan asetilkolini bloke ederek kasları geçici paralizasyonla etkilediğini keşfetmiştir. Toksinin terapötik kullanımına geçiş için başlangıç olmuştur (1).

Botulinum toksin 50 kilo-dalton hafif zincir ve 100 kilo-dalton ağır zincir bulunan bir proteindir. Sinaptik vezikül proteine bağlanarak nörona girmekte, SNAP-25 proteine bağlanarak nörotransmitter ekzositozu inhibe etmektedir. Etkilenen nöromusküler kavşak bu şekilde paralize olmaktadır. Botulinum toksininin A, B, C, D, E, F, G olarak adlandırılan 7 değişik serotipi vardır. Günümüzde tedavi amacıyla yalnız A ve B tipleri kullanılmaktadır (4, 5).

1960 ve 1970 yıllarında maymunlarda deneyimden sonra, botulinum toksininin ilk tıbbi kullanımı, 1980 yılında Alan B. Scott tarafından insanlarda şaşılığın düzeltme amacıyla kullanımıdır. Bundan sonra botulinum toksini nörolojik ve nörolojik olmayan bozukluklarda kullanılmaya başlanmıştır (1, 4, 5, 6).

Botulinum toksin A; fokal distoni, spastisite, tik ve tremor gibi göz hareket sorunlarında, akalazya ve anal sfinkter problemlerinde, gergin yüz çizgileri ve bir çok yüz sorunları estetiğinde, migren, miyofasyal ağrı sendromu gibi ağrı problemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 6).

Ürolojide Kullanımı

Ürolojide botulinum toksin uygulaması 1988 yılında Dykstra'nın çalışmasıyla başlamıştır (7). Omurilik hasarı olan hastalardaki detrusor sfinkter dissinerjisinde kimyasal sfinkterotomi için kullanılmıştır. 11 hastada yaptığı çalışmada semptomatik ve objektif iyileşme görmüştür. 1996 yılında Schurch ve arkadaşları yaptıkları çalışmaları, transüretral ve transperineal enjeksiyonlarla operatif olmayan sfinkterotomi açısından sonuçlarını raporlamışlardır. O dönemde 3 ay boyunca aylık 100 IU botulinum toksin enjeksiyonunun pahalı olacağını ifade etmişlerdir (1, 8).

Schurch ve Stöhrer 2000 yılında nörojenik detrusor aşırı aktivitesinde

ilk ön raporlarını sunmuşlar. Makalenin başlığında da yapılan önemli bir vurguyla antikolinergik ilaçlara bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. 300 ünite botulinum toksininin etkili doz olabileceği raporlanmıştır. 2005 yılında çok merkezli yapılan randomize kontrollü plasebo çalışmada etkisi kanıtlanmıştır (9, 10).

Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi sonrası, yine antikolinergik ilaçlara direnç gelişmiş nörojenik olmayan aşırı aktif mesane / detrusor aşırı aktivitesinde botulinum toksin kullanımı 2004 yılında çalışılmaya başlanmış, ilerleyen çalışmalarla, bütün çalışma sonuçları 2010 yılında düzenlenen meta-analizde değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde botulinum A toksininin bu hastalarda anlamlı iyileşme sağladığı, yalnız retansiyon riskinin de anlamlı olduğu raporlanmıştır. 2011'de güncellenmiş Cochrane veritabanı araştırmasında da botulinum toksin A tedavisinin etkili bir tedavi olduğunu, yalnız yapılan çalışmalara kontrollü çalışmaların daha çok katkısı olmasının gerektiği vurgulanmıştır (11, 12, 13).

1998'de Dougwiler sıçan prostatlarında botulinum toksin etkisiyle küçülmeden bahsetmesi bu konuda ilk çalışma olmuştur. Botulinum toksinin benign prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomlarına etkisi 2003 yılından beri çalışılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda etkisi belirtilmesine rağmen, küçük gruplarla çalışmalar yapılmıştır (14, 15). Son dönemde yayınlanan geniş kapsamlı, randomize çift kör çalışmada, botulinum A etkisinin, plasebodan anlamlı olmaması tartışma konusu olmuştur (16).

Botulinum toksininin diğer bir özelliği ağrı üzerine etkisidir. Bu etki, üroloji dışı, miyofasyal ağrı ve migren üzerinde kullanılmaktadır. Ürolojide alt üriner sistemde ağrı üzerinde çalışmalar Zerman tarafından 2000 yılında başlamıştır. Kronik prostatit tanılı küçük bir grup hastada yaptığı çalışmada, botulinum toksin tedavisinin ağrıyı anlamlı bir şekilde azalttığını bildirmiştir. Jarvis ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı diğer bir çalışmada, pelvik taban kaslarını botulinum toksin



enjeksiyonun etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar kanıta dayalı örneklerle desteklenememiştir (17). Kronik pelvik ağrı ve interstisyel sistitte başlangıçta ise özellikle trigon bölgesine uygulama, son dönemde 2010 ve 2013 yıllarında yapılan çalışmalarda popülarite kazanmaya başlamıştır (18, 19).

Botulinum toksin; adı üzerinde insanlığın yüzyıllardır zehir olarak bildiği bir madde, 30 küsur yıldır insan sağlığı için kullanılmaktadır. Bu zaman içinde, ürolojik kullanımı 1988 yılından beri, yukarıda bahsedilen bir çok alanda denenmiş ve faydalı olduğu bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Hanchanale VS, Rao AR, Martin FL, Matanhelia SS. The unusual history and the urological applications of botulinum neurotoxin. *Urol Int.* 2010;85(2):125-30.
2. Güran HŞ, Öksüztepe G. Gıda kaynaklı botulizm ve önemi. *FÜ Sağ Bil Vet Derg.* 2012; 26(3):191-5.
3. Reddy P, Bleck TP. Botulinum Toxin as a Biological Weapon. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia (PA): 2010. P. 3993-4.
4. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology.* 2013 Apr;306:124-46.
5. Çetinel B. İşeme bozukluklarında botulinum toksin tedavisi. *Türk Üroloji Dergisi.* 2006;32(3):387-92.
6. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol.* 2012 Jun;15(3):325-36.
7. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum-A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988 May;139(5):919-22.
8. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol.* 1996 Mar;155(3):1023-9.
9. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
10. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):196-200.
11. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS et al . Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology.* 2004 Jun;63(6):1071-5.
12. Anger JT, Weinberg A, Suttorp MJ, Litwin MS, Shekelle PG. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: A systematic review of the literature. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2258-64.
13. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD005493.
14. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology.* 2003 Aug;62(2):259-64.
15. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology.* 2005 Oct;66(4):775-9.
16. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, Lee KS, Grosse J, Bugarin D, Zhou J, Patel A, Haag-Molkenteller C. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):496-503.
17. Frenkl TL, Rackley RR. Injectable neuromodulatory agents: botulinum toxin therapy. *Urol Clin North Am.* 2005 Feb;32(1):89-99.
18. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):360-5.
19. Pinto R, Lopes T, Silva J, Silva C, Dinis P, Cruz F. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin a in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J Urol.* 2013 Feb;189(2):548-53.

Ürolojide Botulinum Toksini Uygulanması Nasıl Yapılır ?

Dr.Bülent ÇETİNEL

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul

Ürolojide BoNT ilk defa Dysktra ve ark tarafından omurilik yaralanması olan hastalarda görülen detrusor sfinkter disinerjisi (DSD) tedavisinde kullanılmış daha sonra Schurch ve ark nörojenik detrusor aşırı aktivite (NDAA) tedavisinde intravezikal BoNT tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (1-2). BoNT'nin yedi serolojik tipi bulunmaktadır (BoNT tip A (BoNTA)'dan BoNT tip G'ye kadar). Günümüzde tedavi amacıyla yalnız A ve B tipleri kullanılmaktadır Ürolojide en sık kullanılan tipi BoNTA'dır (3). Piyasada değişik firmaların değişik yöntemlerle ürettiği birçok BoNTA preparatları bulunmaktadır. Bunlar ve üreten firmaları şu şekilde sayılabilir: Botox (Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA, USA), Dysport (Ipsen Biopharm Ltd., Slough, UK), Xeomin (Merz Pharmaceuticals UK Ltd., Herts, UK), Prosigne (Lanzhou Biologic Products, Lanzhou, China) ve PurTox (Mentor Corp., Madison, WI, USA). Bu BoNTA preparatlarının hepsi aynı serotipi içermelerine rağmen dozları, etkinlik, etki süreleri ve güvenlik profilleri değişiktir. Değişik BoNTA preparatlarının bu farklılıklarını belirleyebilmek için yeni bir terminoloji kullanılmaya başlanmıştır. Botox (onabotulinumtoxin A) ve Dysport (abobotulinumtoxin A) en sık çalışılan BoNT ajanlarıdır. Xeomin, Prosigne ve PurTox incobotulinumtoxin A'nın piyasa adlarıdır. Bu değişik preparatların doz ilişkileri tam olarak bilinmemekle beraber bazı küçük çalışmalar sonucunda 1IU Botox'un aşağı yukarı 3-5IU Dysport'a benzer etki gösterdiği ileri sürülmüştür (4).

Ürolojide BoNT kullanımı ile ilgili Avrupa konsensus raporunda enjeksiyon tekniklerinin NDAA ve idiopatik detrusor

aşırı aktivite (İDAA) durumlarında kullanımının 'A' derecesinde önerildiği ancak BPH, intersitisiyel sistit/mesane ağrısı sendromu (İS/MAS), DSD ve diğer işeme bozuklukları durumlarındaki kullanımının sonuçlarıyla ilgili yeterli bilgi bulunmadığı belirtilmektedir (5). Ayrıca bu raporda enjeksiyon tekniklerinin tedaviye katkılarının daha iyi değerlendirilebilmeleri için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir. Bu derleme ürolojide BoNT'nin hangi durumlarda nasıl uygulandığını ve en sık kullanım alanları olan NDAA, İDAA, BPH, DSD, boşaltım bozukluğu, İS/MAS durumlarında uygulanan tekniklerin neler olduğunu araştırmak amacıyla hazırlanmıştır.

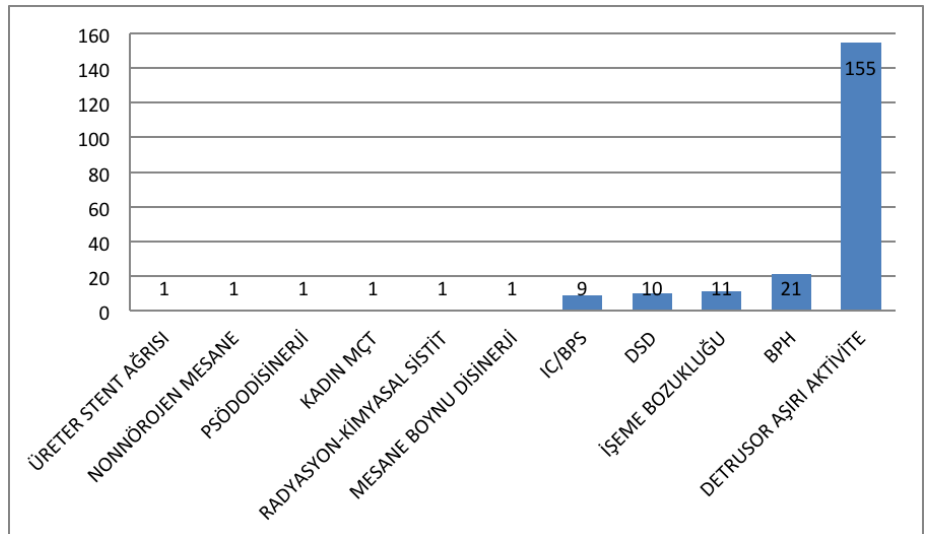
Medline, Embase, Embal, Biosis, Scisearch, Pascal, HCAPlus ve IPA veri tabanlarından botulinum toksin, uygulama teknikleri, üroloji, işeme bozuklukları, detrusor aşırı aktivite, trigon, intersitisiyel sistit, BPH anahtar kelimeleri kullanılarak 2000 yılından günümüze, İngilizce ful metni olan derleme dışındaki makaleler araştırıldı ve 292 makaleye ulaşıldı. Teknik konusunda bilgi veren makalelerden yararlanıldı ve bu derleme hazırlandı.

Ürolojide Botulinum Toksininin Uygulandığı Durumlar

BoNT'nin ürolojide uygulanma teknikleri ile ilgili yapılan literatür taramasında bu uygulamanın en sık detrusor aşırı aktivite durumunda kullanıldığı (155 çalışma), bunu BPH (21 çalışma), işeme bozukluğu (11 çalışma), DSD (10 çalışma) ve İS/MAS (9 çalışma) durumlarındaki kullanımının takip ettiği tespit edildi (Şekil 1). Üreteral stent ağrısı, mesane boynu disinerjisi, psödodisinerji, kadında mesane çıkım tıkanıklığı, nonnörojen nörojen mesane ve radyasyon, kimyasal sistit durumlarında da birer çalışmada BoNT uygulaması tespit edildi (Şekil 1). Aşağıda BoNT'nin ürolojideki en sık uygulanım alanlarında kullanılan tekniklerin ayrıntıları anlatılacaktır.

Detrusor Aşırı Aktivite Durumunda Kullanılan Teknikler

Aşırı aktif mesanede (OAB) intravezikal BoNT tedavisinin etkileri konusunda gerçekleştirilen bir sistematik derlemede optimal uygulanım şekli hakkında bazı soru işaretleri olduğu bildirilmiştir (6).



Şekil 1. Ürolojide Botulinum Toksininin Uygulandığı Durumlar

Kısaltmalar

MÇT: mesane çıkım tıkanıklığı

İC/BPS: intersitisiyel sistit/mesane ağrısı sendromu

DSD: detrusor sfinkter disinerjisi

BPH: benign prostat hiperplazisi

Bu konuda yapılan ve NDAA'de BoNT tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı ve 18 çalışmanın değerlendirildiği başka bir sistematik derlemede ise en sık kullanılan dozun 300 ünite olduğu ve bunun genellikle ml'de 10 ünite içerecek şekilde sistoskopi yardımıyla trigon hariç olmak üzere 30 ayrı detrusor noktasına uygulandığı ve değişik anestezi tiplerinin kullanıldığı bildirilmiştir (7).

BoNT'nin ürolojide en sık uygulandığı durum detrusor aşırı aktivitedir (DAA). Literatür taramasında DAA durumunda en sık uygulanan tekniğin detrusor içine enjeksiyon olduğu tespit edildi (136 çalışma)(Şekil 2). Bu 136 çalışmanın 113'ünde trigona enjeksiyon yapıp yapılmadığından bahsedilmiyordu. Kalan 10 çalışmada trigona enjeksiyon yapılmadığı, 3 çalışmada trigona da enjeksiyon yapıldığı, 3 çalışmada detrusor enjeksiyonu öncesi mesaneye lidokain instilasyonu yapıldığı, 4 çalışmada detrusor enjeksiyonunun minimal invaziv teknikle gerçekleştirildiği, 2 çalışmada hem detrusora hem de sfinktere enjeksiyon yapıldığı, 1 çalışmada ise detrusora safleştirilmiş BoNT uygulaması yapıldığı tespit edildi (Şekil 2).

Trigona enjeksiyon yapılmadan salt detrusor enjeksiyonu yapılan çalışmalarda genellikle onabotulinumtoxin A (Botox) kullanımı söz konusuydu ve kullanılan doz 100-300U arasında değişmekteydi. Sulandırma %0,9 serum fizyolojikle ve her 100 ünite 10 ml ile yapılmaktaydı. Uygulama genellikle her bir detrusor enjeksiyonu için 1 ml olarak yapılmaktaydı (8-14). Dysport (abobotulinumtoxin A) uygulanımı sık değildi. Bu çalışmalarda Dysport 500-1000 U dozlarında kullanılmış, serum fizyolojikle sulandırılmış ve 20-30 ayrı noktaya detrusor enjeksiyonu uygulanmıştı (15). Trigona ile birlikte detrusor enjeksiyonu uygulanan 3 çalışmada da enjeksiyon sonrası veziköüretal reflü (VUR) durumunun ortaya çıkmadığı ve bu enjeksiyon tekniğinin üst üriner sistem için risk oluşturmadığı rapor edilmiştir (16-18).

BoNT detrusor uygulamasında bazı çalışmalarda enjeksiyon öncesi mesaneye lidokain instilasyonu yapıldığı ve bu uygulamanın işlemi ağrısız hale getirdiği ileri sürülmüştür (19-22).

Ayrıca lidokain instilasyon etkisinin EMDA ile güçlendirilmesinin BoNT enjeksiyonu sırasında mesane duvarında

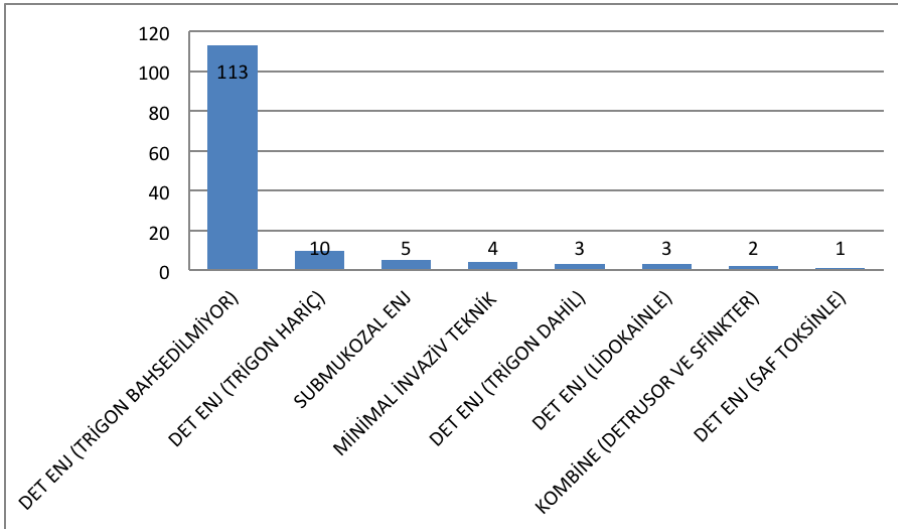
daha etkin bir anestezi sağladığı da bildirilmiştir (23).

Original olarak DO tedavisinde BoNT kullanımı rigid sistoskop kullanımı ve özellikle erkeklerde genel anestezi uygulaması gerektirmektedir. Bu tedavinin poliklinik ve muayenehane şartlarında çabuk, etkin ve güvenilir bir şekilde yapılabilmesi için Harper ve ark. ları lokal anestezi ve fleksibil sistoskop kullanarak minimal invaziv BoNT uygulama tekniğini rapor ettiler (22). Cohen ve ark.ları minimal invaziv teknik BoNT uyguladıkları refrakter DAA'si olan beşi erkek toplam 27 hastalık serilerinde BoNTA enjeksiyonunu intravezikal lidokain ile ve 27 gauge fleksibil Olympus enjeksiyon iğnesinin içinden geçebildiği 14Fr Olympus(R) fleksibil sistoskop kullanarak yaptıklarını, uygulamanın ortalama 4,5 dakika sürdüğünü rapor ettiler (21). Sonuç olarak yazarlar bu uygulamanın sedasyon gerektirmeyen muayenehane ve poliklinik şartlarında uygulanabilecek emniyetli ve etkin bir uygulama olduğunu ileri sürdüler. Bu çalışma için yazılan editör yorumunda Cespedes BoNT uygulaması için fleksibil sistoskop kullanımının özellikle kadınlarda bazı dezavantajları olduğunu, enjeksiyon iğnesinin itilmesi sırasında fleksibil sistoskopun dışarı çıkabildiğini ve enjeksiyon açısının rigid sistoskopta daha kolay elde edilebildiğini belirtmiş ve ağrı açısından lokal anestezi ile rigid sistoskop kullanımı ile fleksibil kullanımı arasında fark olmadığını ileri sürmüştür (24).

Çalışmalarda çocuklarda onabotulinumtoxin A uygulamasında kullanılan doz kg başına 10-12 U olarak bildirilmekteydi (25, 26).

Submukozal enjeksiyon tekniğiyle 100-200 IU onabotulinumtoxin A uygulamasına ait birkaç çalışma rapor edilmiştir (27-31).

Hem detrusora hem de eksternal üretral sfinktere onabotulinumtoxin A uygulanan (toplam 200-300U) 2 çalışmada bu uygulamanın tedavi sonrası rezidüel idrar miktarını azalttığı ileri sürülmüştür (32, 33).



Şekil 2. Detrusor Aşırı Aktivite Durumunda Uygulanan Teknikler

Kısaltmalar

DET: detrusor

ENJ: enjeksiyon

Tekniklerin Karşılaştırılması

İDAA'de intravezikal 100U BoNTA tedavisinin submukozal ve intradetrusor enjeksiyon tekniklerini karşılaştıran bir çalışmada başarı oranları sırasıyla %80 ve %93 olarak bulunmuştur (34).

Erişkinlerde AAM semptomlarının BoNT ile tedavisini konu alan Cochrane derlemesinde subürotelyal uygulamanın intradetrusor uygulamaya benzer etki gösterdiği tespit edilmiştir (35).

Bu konuda spinal kord yaralanmasına bağlı NDAA'si olan ve antimuskarinik tedaviye refrakter 32 hasta üzerinde 300U BoNT tedavisinin subürotelyal ve intradetrusor uygulamalarının karşılaştırıldığı çok yeni bir çalışmada her iki tekniğin etkinliğinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır (36). Trigonu hariç tutan intradetrusor uygulamayla trigonu da dahil eden intradetrusor uygulamanın karşılaştırıldığı 2 çalışmada her iki tekniğin de benzer etkinlikte olduğu tespit edilmiştir (37, 38). İlginç olarak aynı konuda yapılan 2 çalışmada trigonu da içeren uygulama sonuçlarının trigonu hariç tutan uygulamadan daha üstün olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda trigona BoNT uygulamasının VUR'ye neden olmadığı da ayrıca bildirilmiştir (39, 40).

NDAA'de onabotulinumtoksin A intradetrusor enjeksiyon tedavisinde farklı doz uygulamasının etkilerini araştıran bir çalışmada 200U uygulamasının 50 ve 100U uygulamasından daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir (41). Aynı konuda 200 ve 300U karşılaştırılması şeklinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada her iki dozun da etkin ve güvenilir olduğu tespit edilmiştir (42).

Salt intradetrusor BoNT uygulamasını intradetrusor ve eksternal uretral sfinktere birlikte uygulamayla karşılaştıran bir çalışmada kombine uygulamanın rezidüel idrarın ve semptomların azalması açısından salt intradetrusor uygulamasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (43).

Beniğn Prostat Hiperplazisinde (BPH) BoNT Uygulaması

BPH'de değişik tekniklerle prostat içine BoNT uygulaması söz konusudur.

Ultrasonografi eşliğinde transperineal intraprostatik uygulama bunlardan biridir. Bu teknikle çeşitli çalışmalarda 100-300U arasında değişen dozlarda onabotulinumtoksin A uygulaması sonuçları rapor edilmiştir (44-49).

Bu yöntemle BPH'lı hastalarda intraprostatik 300-600U Dysport enjeksiyonu sonuçlarını bildiren bir çalışma tespit edilmiştir (50). Bir diğer teknik ultrasonografi eşliğinde transrektal yoldan intraprostatik uygulamadır. Bu teknikle onabotulinumtoksin A uygulaması genellikle 200U olarak yapılmıştır (51-54). Bir çalışmada doz 100-300U arasında uygulanmıştır (55). Transüretral yolla intraprostatik 100-200U onabotulinumtoksin A uygulaması sonuçlarını bildiren 2 çalışma tespit edilmiştir (56, 57). Mesane çıkım tıkanıklığı olmayan BPH'li erkeklerde prostat dışında trigon, mesane boynu, proksimal üretra ve eksternal sfinktere 10 değişik noktada 10ml ile sulandırılmış 100U onabotulinumtoksin A uygulaması bildiren bir çalışma tespit edilmiştir (58).

Detrusor Sfinkter Dissinerjisinde (DSD) BoNT Uygulaması

Eksternal üretral sfinktere perineal yoldan transrektal ultrasonografi kontrolüyle 100U onabotulinumtoksin A uygulaması sonuçlarını bildiren 2 çalışma tespit edilmiştir (59, 60).

BoNT eksternal sfinktere sistoskopi kontrolü altında da verilebilmektedir (61, 62).

Bir çalışmada transrektal ultrasonografi kontrolüyle transperineal yoldan eksternal sfinktere BoNT uygulaması, sistoskopi kontrolü altında sfinkter enjeksiyonu yöntemiyle mukayese edilmiş ve bu yöntemin sistoskopik yönetime göre daha noninvaziv bir seçenek oluşturduğu ileri sürülmüştür (63). Transperineal uygulama rapor

eden bir çalışmada eksternal üretral sfinkter lokalizasyonu elektromyografi ve floroskopi yardımıyla tespit edilmiştir (64). Bazı çalışmalarda DSD'si olan hastalarda 200-300U onabotulinumtoksin A detrusora enjekte edilmiştir (65, 66).

İşeme Bozukluklarında BoNT Uygulaması

Detrusor kasılma bozukluğu veya yetersiz boşaltmaya neden olan işeme bozukluklarında eksternal sfinktere transperineal (transrektal ultrasonografi veya endoskopi yardımcı) veya üretral yoldan BoNT uygulamaları bildiren çalışmalar vardır (67-69).

Refrakter Mesane Ağrısı Sendromu/İntersitisyel Sistitte (BPS/IC) BoNT Uygulaması

MAS/IS'de BoNT uygulamaları trigona, detrusora veya periüretral bölgeye kas içine ya da submukozal olarak gerçekleştirilmektedir. Trigona ve mesane tabanına sistoskop yardımıyla 100-200U BoNT'nin submukozal uygulanımını bildiren çalışmalar vardır (70-72).

Bir çalışmada subürotelyal 100-200U BoNTA uygulamasından 15 gün sonra hidrolik dilatasyon uygulamasının tek başına hidrodilatasyondan daha etkili olduğu rapor edilmiştir (73). 10-20 ml serum fizyolojikle sulandırılmış 100-200U onabotulinumtoksin A detrusor içine uygulanımını bildiren çalışmalar da vardır (74-76).

MAS/IS'de 2 ml serum fizyolojikle sulandırılmış 50U BoNTA'nın periüretral olarak verildiğini bildiren bir çalışma tespit edilmiştir. Bu tedavinin MAS/IS'de görülen ağrıyı tedavi etmediği de bu çalışmada belirtilmiştir (77).

BoNT'nin Kullanıldığı Diğer Durumlar

Üretral stent yerleştirilen hastalarda stent ağrısını engellemek için stent konulan taraftaki üreterin orifisi çevresindeki 3 bölgeye 10U/ml konsantrasyonda BoNTA uygulanmasının ağrıyı engellediğini gösteren bir çalışma tespit edilmiştir (78).



BoNT ayrıca nonnörojenik nörojen mesane, üretral sfinkter pseudodisinerjisi, kadında mesane çıkım tıkanıklığı, radyasyon ve kimyasal sistit ve mesane boynu disinerjisi durumlarında da uygulanmıştır (79-83) (Şekil 1).

Kadındaki mesane çıkım tıkanıklığında 100U onabotulinumtoxin A 2ml serum fizyolojikle sulandırılıp tıkanıklığın en belirgin olduğu 4 ayrı noktaya enjekte edilmiştir (81).

Kaynaklar

1. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum-A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988 May;139(5):919-22.
2. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
3. Çetinel B. İşeme bozukluklarında botulinum toksin tedavisi. *Türk Üroloji Dergisi.* 2006;32(3):387-92.
4. Chapple CR. Which preparation of botulinum toxin a should be used, where should it be injected, and how should its efficacy be assessed? Editorial comment for Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill G, Flynn R, McDermott TE, Grainger R, Thornhill JA: Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2012 May; 61(5):936-7.
5. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ, Chapple C. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: A European consensus report. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):100-19.
6. Anger JT, Weinberg A, Suttorp MJ, Litwin MS, Shekelle PG. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: A systematic review of the literature. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2258-64.
7. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Saussine C, Soler JM, Schurch B, Chartier-Kastler E. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. *Eur Urol.* 2008 Feb;53(2):275-87.
8. Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, Bard R, Valiquette L, Baverstock R, Carr L, Radomski S. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: A randomized, double-blind trial. *J Urol.* 2011 Jun;185(6):2229-35.
9. Mohanty NK, Nayak RL, Alam M, Arora RP. Role of botulinum toxin-A in management of refractory idiopathic detrusor overactive bladder: Single center experience. *Ind J Urol.* 2008 Apr;24(2):182-5.
10. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology.* 2010 Mar;75(3):552-8.
11. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2009 Jun;103(11):1509-15.
12. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn.* 2005;24(3):231-6.
13. Werner M, Kuschel S, Schmid DM, Schuessler B. Efficacy of botulinum toxin A in the treatment of female idiopathic detrusor overactivity incontinence: Long-term results of a prospective nonrandomised study. *Eur Urol Suppl.* 2006 Jul;5(11):685-90.
14. Bagi P, Biering-Sorensen F. Botulinum toxin A for treatment of neurogenic detrusor overactivity and incontinence in patients with spinal cord lesions. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(6):495-8.
15. Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2007 Dec;100(6):1302-6.
16. Alloussi SH, Lang C, Eichel R, Al-Kaabneh A, Seibold J, Schwentner C, Alloussi S. Videourodynamic changes of botulinum toxin A in patients with neurogenic bladder dysfunction (NBD) and idiopathic detrusor overactivity (IDO) refractory to drug treatment. *World J Urol.* 2012 Jun;30(3):367-73.
17. Mascarenhas F, Cocuzza M, Gomes CM, Leao N. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(4):311-4.
18. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux M-C, Corcos J. Botulinum toxin type A injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):1011-4.
19. Ghei M, Nathan S, Maraj BH, Malone-Lee JG, Miller R. A day case technique for administration of intradetrusor botulinum toxin B under sedo-analgesia in neuropathic and non-neuropathic detrusor overactivity: endoscopic neurostabilisation (ENS). *Int Urol Nephrol.* 2005;37(3):471-2.
20. Ballert KN, Nitti VW. Patient tolerability of botulinum toxin type A injections under local anesthesia using a rigid cystoscope: A questionnaire-based study. *J Pelvic Med Surg.* 2008 May-Jun;14(3):179-84.
21. Cohen BL, Rivera R, Barboglio P, Gousse A. Safety and tolerability of sedation-free flexible cystoscopy for intradetrusor botulinum toxin-A injection. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):1006-10.

22. Harper M, Popat RB, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P. A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int.* 2003 Aug;92(3):325-6.
23. Schurch B, Reitz A, Tenti G. Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before botulinum-A toxin injections into the detrusor. *Spinal Cord.* 2004 Mar;42(6):338-41.
24. Cespedes RD. Editorial Comment on Cohen BL, Rivera R, Barboglio P, Gousse A. Safety and tolerability of sedation-free flexible cystoscopy for intradetrusor botulinum toxin-A injection. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):1006-10.
25. Zeino M, Becker T, Koen M, Berger C, Riccabona M. Long-term follow-up after botulinum toxin A (BTX-A) injection into the detrusor for treatment of neurogenic detrusor hyperactivity in children. *Cent Eur J Urol.* 2012;65(3):156-61.
26. Kajbafzadeh A-M, Moosavi S, Tajik P, Arshadi H, Payabvash S, Salmasi AH, Akbari HR, Nejat F, Frimberger D. Intravesical injection of botulinum toxin type A: Management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology.* 2006 Nov;68(5):1091-97.
27. Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, Namima T, Suzuki M, Inoue K, Ogawa T, Gotoh M, Homma Y. Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes. *Int J Urol.* 2011 Jun;18(6):483-7.
28. Onyeka BA, Shetty A, Ilangovan K, Saxena A. Submucosal injections of botulinum toxin A in women with refractory idiopathic detrusor overactivity. *Int J Gynecol Obstet.* 2010 Jul;110(1):68-9.
29. Kuo HC. Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum A toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology.* 2006 Feb;67(2):232-6.
30. Kuo HC, Fowler CJ. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology.* 2006 Nov;68(5):993-8.
31. Kuo HC. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology.* 2005 Jul;66(1):94-8.
32. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Herholz J, Sturzebecher B, Miller K, Knispel HH, Dasgupta P. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):984-90.
33. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology.* 2005 Jul;66(1):82-7.
34. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Part 1):1359-63.
35. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD005493.
36. Krhut J, Samal V, Nemeč D, Zvara P. Intradetrusor versus suburothelial onabotulinumtoxinA injections for neurogenic detrusor overactivity: A pilot study. *Spinal Cord.* 2012 Dec;50(12):904-7.
37. Lucioni A, Rapp DE, Gong EM, Fedunok P, Bales GT. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigone-sparing injection. *Can J Urol.* 2006 Oct;13(5):3291-5.
38. Kuo HC. Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. *Neurourol Urodyn.* 2011 Sep;30(7):1242-8.
39. Abdel-Meguid TA. Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder-to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2010 Dec;184(6):2423-8.
40. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill G, Flynn R, McDermott TE, Grainger R, Thornhill JA. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):928-35.
41. Apostolidis A, Thompson C, Yan X, Mourad S. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol.* 2012 Nov 18. [Epub ahead of print].
42. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):742-50.
43. Safari S, Jamali S, Habibollahi P, Arshadi H, Nejat F, Kajbafzadeh AM, Greenfield SP, Bologna R. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. *Urology.* 2010 Jul;76(1):225-32.
44. Sacco E, Bientinesi R, Marangi F, Totaro A, D'Addressi A, Racioppi M, Pinto F, Vittori M, Bassi P. Patient-reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with intraprostatic onabotulinumtoxinA: 3-month results of a prospective single-armed cohort study. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt C):E837-44.

45. Agrawal SK, Agarwal MM, Singh SK. Intraprostatic injection of botulinum toxin A: A promising treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *Ind J Urol.* 2009 Oct;25(3):421-3.
46. Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1033-7.
47. Park DS, Cho TW, Lee YK, Lee YT, Hong YK, Jang WK. Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J.* 2006 Oct;47(5):706-14.
48. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology.* 2005 Oct;66(4):775-9.
49. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology.* 2009 Jan;73(1):90-4.
50. Nikoobakht M, Daneshpajooh A, Ahmadi H, Namdari F, Rezaeidanesh M, Amini S, Pourmand G. Intraprostatic botulinum toxin type A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: initial experience with Dysport. *Scand J Urol Nephrol.* 2010 Apr;44(3):151-7.
51. de Kort LM, Kok ET, Jonges TN, Rosier PF, Bosch JL. Urodynamic effects of transrectal intraprostatic onabotulinum toxin A injections for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2012 Oct;80(4):889-93.
52. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Silva C, Cruz F, Dinis P. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: Evaluation of the effects on sexual function. *BJU Int.* 2011 Jun;107(12):1950-4.
53. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Oliveira R, Silva C, Cruz F, Dinis P. Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urol.* 2009 Aug 15;9:9.
54. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, Cruz F. Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):153-9.
55. Crawford ED, Hirst K, Kusek JW, Donnell RF, Kaplan SA, McVary KT, Mynderse LA, Roehrborn CG, Smith CP, Bruskewitz R. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomized clinical trial. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):965-70.
56. Arnouk R, Suzuki BCH, Stull RB, de Bessa Junior J, Malave CA, Gomes CM. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:463574.
57. Hamidi Madani A, Enshaei A, Heidarzadeh A, Mokhtari G, Farzan A, Mohiti Asli M, Esmaeili S. Transurethral intraprostatic botulinum toxin-A injection: a novel treatment for BPH refractory to current medical therapy in poor surgical candidates. *World J Urol.* 2013 Feb;31(1):235-9.
58. Chen JL, Chen CY, Kuo HC. Botulinum toxin A injection to the bladder neck and urethra for medically refractory lower urinary tract symptoms in men without prostatic obstruction. *J Formosan Med Assoc.* 2009 Dec;108(12):950-6.
59. Gallien P, Reymann JM, Amarenco G, Nicolas B, de Seze M, Bellissant E. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Dec;76(12):1670-6.
60. de Sèze M, Petit H, Gallien P, de Sèze MP, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol.* 2002 Jul;42(1):56-62.
61. Kuo HC. Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(8):793-6.
62. Chen SL, Bih LI, Huang YH, Tsai SJ, Lin TB, Kao YL. Effects of single botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. *J Rehabil Med.* 2008 Oct;40(9):744-8.
63. Chen SL, Bih LI, Chen GD, Huang YH, You YH. Comparing a transrectal ultrasound-guided with a cystoscopy-guided botulinum toxin A injection in treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011 Sep;90(9):723-30.
64. Tsai SJ, Huang YH, Bih LI, Ying TH, Cheng JW, Lew HL. Transperineal injection of botulinum toxin A for treatment of detrusor sphincter dyssynergia: Localization with combined fluoroscopic and electromyographic guidance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009 May;90(5):832-6.
65. Chen CY, Liao CH, Kuo HC. Therapeutic effects of detrusor botulinum toxin A injection on neurogenic detrusor overactivity in patients with different levels of spinal cord injury and types of detrusor sphincter dyssynergia. *Spinal Cord.* 2011 May;49(5):659-64.
66. Kuo HC. Therapeutic satisfaction and dissatisfaction in patients with spinal cord lesions and detrusor sphincter dyssynergia who received detrusor botulinum toxin A injection. *Urology.* 2008 Nov;72(5):1056-60.

67. Petronijevic V, Lazovic M, Vljakovic M, Slavkovic A, Golubovic E, Miljkovic P. Botulinum toxin type A in combination with standard urotherapy for children with dysfunctional voiding. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2599-603.
68. Radojicic ZI, Perovic SV, Milic NM. Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin? *J Urol.* 2006 Jul;176(1):332-6.
69. Kuo HC, Cespedes RD. Recovery of detrusor function after urethral botulinum A toxin injection in patients with idiopathic low detrusor contractility and voiding dysfunction. *J Urol.* 2007 Jan;69(1):57-62.
70. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi Savino M, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol.* 2006 Apr;49(4):704-9.
71. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology.* 2004 Nov;64(5):871-5.
72. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol.* 2008 Mar;179(3):1031-4.
73. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009 Sep;104(5):651-6.
74. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon.* 2007 Dec;5(6):331-3.
75. Shie JH, Liu HT, Wang YS, Kuo HC. Immunohistochemical evidence suggests repeated intravesical application of botulinum toxin A injections may improve treatment efficacy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU Int.* 2013 Apr;111(4):638-46.
76. Giannantoni A, Cagini R, Del Zingaro M, Proietti S, Quartesan R, Porena M, Piselli M. Botulinum A toxin intravesical injections for painful bladder syndrome: Impact upon pain, psychological functioning and quality of life. *Curr Drug Deliv.* 2010 Dec;7(5):442-6.
77. Gottsch HP, Miller JL, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2011 Jan;30(1):93-6.
78. Gupta M, Patel T, Xavier K, Maruffo F, Lehman D, Walsh R, Landman J. Prospective randomized evaluation of periureteral botulinum toxin type A injection for ureteral stent pain reduction. *J Urol.* 2010 Feb;183(2):598-602.
79. Mokhless I, Gaafar S, Fouda K, Shafik M, Assem A, Bauer S. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol.* 2006 Oct;176(4 Suppl):1767-70.
80. Chen YH, Kuo HC. Botulinum a toxin treatment of urethral sphincter pseudodyssynergia in patients with cerebrovascular accidents or intracranial lesions. *Urol Int.* 2004;73(2):156-62.
81. Pradhan AA. Botulinum toxin: an emerging therapy in female bladder outlet obstruction. *Ind J Urol.* 2009 Jul;25(3):318-20.
82. Chuang YC, Chiang PH, Kim DK, Chancellor MB. Bladder botulinum toxin A injection can benefit patients with radiation and chemical cystitis. *BJU Int.* 2008 Sep;102(6):704-6.
83. Lim SK, Quek PL. Intraprostatic and bladder-neck injection of botulinum A toxin in treatment of males with bladder-neck dyssynergia: a pilot study. *Eur Urol.* 2008 Mar;53(3):620-5.



Nörojenik ve İdiyopatik Detrusor Aşırı Aktivitesinde Botulinum Toksini

Dr.Oktay DEMİRKESEN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul

Botulinum toksin A'nın mesane içi uygulaması ilk kez, spinal kord yaralanmasına (SKY) bağlı ve nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (N-DAA) olan hastaları içeren bir çalışmanın, 2000 yılında yayınlanması ile gündeme gelmiştir (1). Bu çalışmanın sonucunda onabotulinumtoksin A, antikolinergik ilaçlara dirençli N-DAA'si olan ve temiz aralıklı kateter uygulayan hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur (1). Aynı tarihten itibaren N-DAA'de, daha sonra ise nörolojik bir sebep olmaksızın gelişen idiyopatik detrusor aşırı aktivitede (İ-DAA) botulinum toksin uygulamaları, her geçen gün daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Nitekim FDA, son 2 yıl içinde kanıt düzeyi yüksek çalışmaların ardı ardına yayınlanması sonucunda önce N-DAA, 2013 yılında da İ-DAA'de botulinum toksini klinik uygulamaları için onay vermiştir.

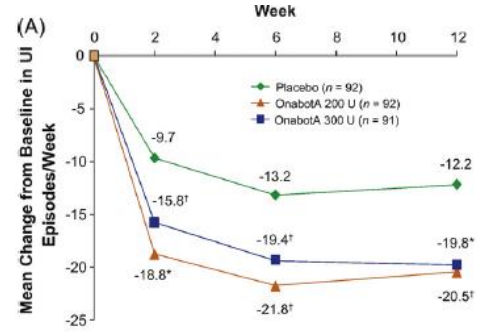
N-DAA Tedavisinde Botulinum Toksini

Botulinum toksin uygulamaları ile ilgili 2011 yılında yayınlanan sistematik derlemede, çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve mesane içi uygulama ile ilgili sonuçları değerlendiren 73 çalışma belirlenmiştir (2). Bunlardan 36'sı erişkin, 1'i hem erişkin hem de pediatrik yaş grubunu içeren çalışmalar olmak üzere toplam 37 tanesi N-DAA tedavisi ile ilgilidir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda onabotulinumtoksin A tercih edilirken (27 adet), 9 çalışmada abobotulinumtoksin A, 1 çalışmada ise her iki botulinum toksin A tipi de kullanılmıştır. Çalışmalar arasında kanıt düzeyi yüksek olan toplam 6 çalışma saptanmıştır. Bu çalışmalardan 3'ünün kanıt düzeyi 1 (2 onabotulinumtoksin A,

1 abobotulinumtoksin A), diğerlerinin kanıt düzeyi ise 2 olarak belirlenmiştir. Çalışmalarda sıklıkla rapor edilen parametreler, kontinansın tekrar sağlanma oranı, günlük kaçak miktarı, günlük kateterizasyon sayısı, ortalama sistometrik kapasite, ortalama detrusor basıncı, ortalama işeme basıncı ve hasta memnuniyeti/hayat kalitesi gibi özelliklerdir. Yazarlar bu derlemenin son sözünde, erişkinlerde N-DAA tedavisinde her iki botulinum toksin A tipi ile ilgili yüksek düzeyde kanıt olduğunu, tüm çalışmalar dikkate alındığında onabotulinumtoksin A'nın abobotulinumtoksin A'dan daha iyi araştırıldığını belirtmişlerdir.

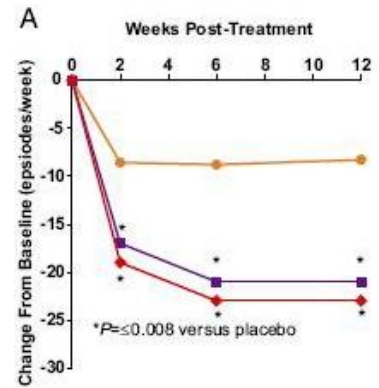
Aynı yıl, bu sistematik derlemede bildiri özeti olarak refere edilen ve o tarihe kadar yapılan bu konuyla ilgili en büyük araştırma olarak nitelenen Cruz'un çalışması yayınlanmıştır (3, 4). DIGNITY (Double Blind Investigation of Purified Neurotoxin Complex in Neurogenic Detrusor Overactivity) programının bir parçası olan ve 275 hastanın dahil edildiği çok merkezli (63 merkez), randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak planlanan bu çalışmada, spinal kord yaralanması (SKY) ve MS (Multipl Skleroz)'a bağlı N-DAA nedeniyle gelişen idrar kaçırma tedavisinde onabotulinumtoksin A'nın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Bu faz 3 çalışmada, hastalar 200 Ü ve 300 Ü onabotulinumtoksin A ve plasebo gruplarına ayrılarak incelenmiştir. Aynı programın benzer dizayna sahip, 85 merkezin katıldığı, 416 hasta içeren çalışması ise 2012 yılında Ginsberg tarafından yayınlanmıştır (5).

Kanıt düzeyi 1 olan bu iki çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, tedavi gruplarında haftalık idrar kaçırma sıklığının plaseboya nazaran anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Cruz'un çalışmasında tedavi sonrası 6. haftadaki idrar kaçırma ataklarındaki azalma 200 Ü ve 300 Ü için sırasıyla 21,9 ve 19,4 iken, Ginsberg'in çalışmasında bu azalma 21 ve 23'tür. Şekil 3a-b'de bu çalışmalardan alınan ve tedavi sonrası 12 haftalık süre içinde elde edilen haftalık idrar kaçırma ataklarındaki azalmanın seyri ayrı ayrı verilmiştir. Dikkati çeken önemli nokta, bu iki çalışmada elde edilen sonuçların



*p < 0.001; †p < 0.01 vs placebo.

Şekil 3a: Cruz'un çalışmasında N-DAA'de plasebo, 200 Ü ve 300 Ü onabotulinumtoksin A tedavisi sonrası 12 haftalık süre içinde elde edilen haftalık idrar kaçırma ataklarının seyri (4)



Şekil 3b: Ginsberg'in N-DAA'de plasebo, 200 Ü ve 300 Ü onabotulinumtoksin A tedavisi sonrası 12 haftalık süre içinde elde edilen haftalık idrar kaçırma ataklarının seyri (5).

12 haftalık seyri birbiri ile hemen hemen aynı gibidir.

Onabotulinumtoksin A tedavisinin maksimal sistometrik kapasitede artışa, istemsiz detrusor kasılmalarının ortadan kalkması veya maksimal detrusor basıncında (Pdetmax) azalmaya ve hastanın hayat kalitesinde anlamlı iyileşmeye yol açtığı belirlenmesi de bu çalışmaların diğer önemli sonuçlarıdır.

Bu çalışmalarda dikkat çeken önemli bir nokta da iyileşmenin 2. haftada belirginleşmesi, tekrar tedavi talebinin ise birinci çalışmada her iki doz için ortanca değer olarak yaklaşık 10. ayda, 2. çalışmada ise 8,5 ayda oluştuğunun gösterilmiş olmasıdır. Her iki çalışmada da bu oranlar plaseboya nazaran anlamlı olarak daha uzundur. Tedavinin her iki nörolojik etyolojide de, yani hem SKY hem de MS hastalarında benzer düzeyde etkin olduğu saptanmıştır.

Tedavi sonrası kateterizasyona başlama oranı ise Cruz'un çalışmasında her iki

tedavi grubunda da (300 Ü, %42; 200 Ü %30,6) plaseboya (%6,7) nazaran belirgin olarak yüksek bulunmuş ve bu bulgu benzer oranlarla 2. çalışma da onaylanmıştır. Rapor edilen en sık yan etki ise %24-28 oranında görülen idrar yolu enfeksiyonudur. Öte yandan bu 2 çalışmadan elde edilen elde edilen önemli bir sonuç da yan etki oranı daha fazla olmasına rağmen 300 Ü ile elde edilen iyileşmenin 200 Ü grubundan anlamlı farklılık göstermemesidir.

N-DAA'de onabotulinumtoksinin A'nın etkinliğini araştıran çalışmalar çoğunlukla 200 Ü ve daha yüksek dozlarla planlanırken, 2012 yılında yayınlanan ve toplam 73 hasta içeren bir başka çalışmada ise 200 Ü onabotulinumtoksin A, daha düşük dozlarla (50 ve 100 Ü) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada etyolojisinde SKY'sı bulunan ve idrar kaçırmaya olan hasta grubunda, 200 Ü'nin 50 ve 100 Ü'ye nazaran daha etkili olduğu ve istenmeyen etki açısından da önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır (7).

Sonuç olarak onabotulinumtoksin A'nın plasebo ile karşılaştırıldığında, N-DAA tedavisinde 200 ve 300 Ü dozlarında semptomları ve idrar kaçırmayı anlamlı olarak azaltan, ürodinamik parametreleri ve hastanın hayat kalitesini iyileştiren bir tedavi olduğu belirlenmiştir. Etkinlik ve etkinliğin süresi konusunda farklılık olmaması ve buna rağmen tedavi sonrası kateterizasyon oranlarının 200 Ü'de daha düşük olması, 300 Ü yerine bu dozun N-DAA tedavisi için önerilen doz olmasını sağlamıştır.

İ-DAA Tedavisinde Botulinum Toksini

Daha önce belirtilen ve Mangera tarafından yayınlanan sistematik derlemeye İ-DAA tedavisi ile ilgili olarak 30 çalışma alınmıştır (2). Bunlardan 28 tanesi erişkin çağı uygulamaları ile ilgilidir. Bu derlemede İ-DAA tedavisinde onabotulinum toksin A ile çalışılmış 4 adet kanıt düzeyi 1, 2 adet de kanıt düzeyi 2 olan toplam 6 çalışma saptanırken abobotulinumtoksin A ile ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışma belirlenmemiştir. Kanıt düzeyi yüksek olan onabotulinum toksin A çalışmaları, toplam 416 hasta rapor edilmiş ve anlamlı iyileşmeler

saptanmıştır. Bu çalışmalarda tümü ele alındığında günlük idrar sıklığında ortalama %37, sıkışma nöbetlerinde %48, sıkışma idrar kaçırmada %67 azalma saptanmıştır. Ortalama sistometrik kapasitede %41 artış belirlenirken tedaviden görülen fayda sorgulama formları ile desteklenmiştir.

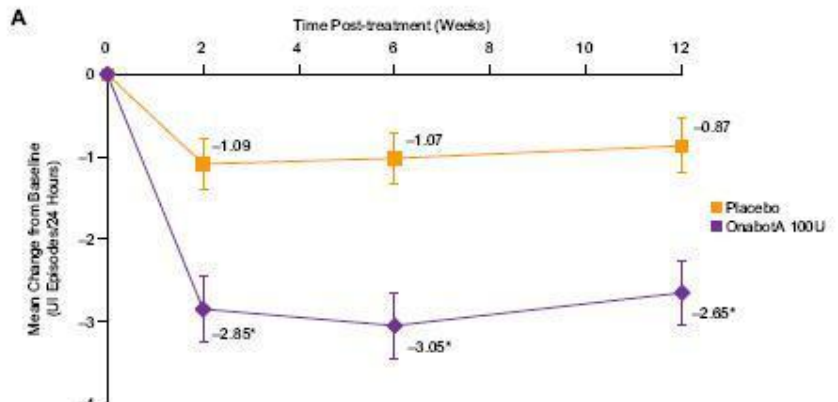
Yazarlar derlemenin son sözünde, İ-DAA'da onabotulinumtoksin A kullanımının yüksek kanıt seviyesi olan verilerle desteklendiğini, tüm çalışmalar düşünüldüğünde onabotulinumtoksin A'nın abobotulinumtoksin A'ya göre N-DAA'de olduğu gibi daha yoğun olarak araştırıldığını vurgulamaktadırlar (2).

Mangera'nın bu derlemesinde ele alınan çalışmalar arasında 2010 yılında yayınlanan, kateterizasyon yapmayan hastaların oluşturduğu İ-DAA grubunda tedavi sonrası bu tip komplikasyonun gelişmemesi için ideal dozu araştıran bir çalışma yer almıştır (6). Bu çalışmada hastalar 50, 100, 150, 200, 300 Ü onabotulinumtoksin A ve plasebo olmak üzere gruplara ayrılarak incelenmiştir. Çalışmanın yorumunda etkinlik yani yakınmaların azaltılması ve işeme sonrası rezidüel idrar miktarı nedenli güvenlik profilini en uygun düzeyde sağlayan dozun 100 Ü olduğunu vurgulanmıştır.

İngiltere'den 8 merkezin katıldığı ve 2012 yılında yayınlanan prospektif randomize kontrollü kanıt düzeyi yüksek çalışmaya (RELAX çalışması) ise medikal tedaviye dirençli toplam 240 kadın İ-DAA hastası alınmıştır (8). Bu çalışma için hastaların son 2 sene içinde ürodinamik detrusor aşırı aktivite saptanmış olması çalışmaya alınma için gerekli kriterleri

arasındadır. Hastalar İngiltere'de çalışmanın başladığı 2006 yılında İ-DAA tedavisi için kabul gören 200 Ü onabotulinumtoksin A ve plaseboya randomize edilmişlerdir. Hastaların 6 ay takip edildiği bu çalışmada günlük işeme sıklığı, sıkışma ve idrar kaçırmaya nöbetleri onabotulinumtoksin A grubunda anlamlı olarak azalırken, tam kontinans elde edilen hasta oranı tedavi grubunda (%31) yine anlamlı olarak daha fazladır. Burada dikkati çeken nokta istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, günlük işeme sıklığındaki azalmanın klinik olarak istenen düzeyde (plasebo 8,33- tedavi grubu 9,67) olmamasıdır. Bu çalışmada da N-DAA tedavisinde olduğu gibi idrar yolu enfeksiyonu (%31) ve kateterizasyon gerektiren idrar retansiyonu (% 16) tedavi grubunda anlamlı olarak ve daha fazladır.

Üç günlük dönemde 3 kez/gün veya daha fazla sıkışma idrar kaçırmaya ve 8 kez/gün veya daha fazla idrar sıklığı olan hastalar, Nitti'nin 2013 yılında yayınladığı çok merkezli prospektif çalışmada tedavi öncesi ürodinamik çalışma olmaksızın onabotulinumtoksin A 100 Ü veya plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir (9). Antikolinerjik tedavi ile sonuç alınamayan toplam 557 hasta ürodinamik çalışma koşulu aranmaksızın çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada birincil erişim noktası günlük idrar kaçırmaya atak sayısındaki azalma miktarı ve tedavi sonrası 12. haftada tedavi fayda skalasında tedaviye olumlu cevap aldığını belirtenlerin oranı olarak kabul edilmiştir. İkincil erişim noktası ise diğer aşırı aktif mesane semptomları ve hayat kalitesidir. Bu çalışmada da onabotulinumtoksin A'nın günlük idrar



Şekil 4: Nörolojik etyolojisi olmayan ve antikolinerjik tedavinin başarısız olduğu hastalarda plasebo ve 100 Ü onabotulinumtoksin A tedavisi sonrası 12 haftalık süre içinde elde edilen günlük idrar kaçırmaya ataklarının seyri (9)

sıklığını plaseboya nazaran anlamlı olarak azalttığı (Şekil 4) ve hastaların yaklaşık üçte birini tümüyle kontinan hale getirdiği saptanmıştır. Tedaviye olumlu cevap aldığını belirtenlerin oranı da onabotulinumtoksin A grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ve hastaların yaklaşık %65'i 2 hafta içinde durumlarında iyileşme veya çok iyileşme olduğunu ifade etmişlerdir. İkincil erişim noktaları açısından da farklar tedavi grubunda anlamlı olarak daha iyidir. Bu konudaki tüm çalışmalarda olduğu gibi, tedavi grubunda en yüksek oranda istenmeyen etki komplike olmayan üriner enfeksiyon olarak gözükmektedir. Temiz aralıklı kateterizasyona başlama oranı % 6,1 olarak kaydedilirken bu hastaların yarısından daha fazlasında bu durum 6 haftadan daha kısa sürmektedir ve 12 haftadan uzun sürelerin oranı ise sadece %1,8'dir. Bu oranlar literatürdeki diğer çalışmalara göre oldukça kabul edilebilir düzeydedir. Yazarların da vurguladığı gibi bu çalışma ile, onabotulinumtoksin A aşırı aktif mesane ve idrar kaçırma ve de antikolinergik tedavi ile yeterli sonuç elde edilememiş hastalarda yeni tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Bu arada dikkat çekilen önemli bir nokta da, tüm aşırı aktif mesane semptomlarında saptanan 2-4 kat iyileşmenin literatürde antikolinergik tedavi için verilen değerlerden oldukça yüksek olmasıdır.

Tüm bu kanıt düzeyi yüksek çalışmalara rağmen özellikle i-DAA grubunda dikkat edilmesi gereken nokta, çalışmalarda hasta gruplarının mümkün olduğunca homojen olarak seçilmiş veya sonuçların alt gruplara göre detaylı yorumlanmamış olmasıdır. Örneğin kadın-erkek, genç-yaşlı, menapoz öncesi-sonrası, stres idrar kaçırma ile birlikte-birlikte değil, pelvik cerrahi geçirmiş-geçirmemiş, mesane çıkım tıkanıklığı olan-olmayan gibi alt gruplar hakkında bilgi sahibi olunması, günlük pratikte daha sık rastlanan bu gruplarda yanlış kullanımın gerçek riskini gösterecektir.

Sonuç olarak 2 endikasyonda botulinum toksin tedavisinin kullanımı için yüksek düzeyde öneri söz konusudur. N-DAA için 200 Ü, nörojenik nedeni olmayan idrar kaçırma, sıkışma ve sık idrar yakınmalarında ise 100 Ü önerilen

dozlar olarak ortaya çıkmaktadır. Bu dozlarla uygulanan botulinum toksin tedavisi antikolinergik tedavi ile başarı sağlanamayan veya antikolinergik tedaviye bağlı istenmeyen etkilerden etkilenen hastalarda kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med*. 2000 Mar;342(9):665.
2. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, Gravas S, Madersbacher S. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):784-95.
3. Cruz F, Herschorn S, Heesakkers J, Aliotta P, Thompson C, Lam W, Daniell G, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Paper presented at: 26th Anniversary EAU Congress; 2011 March 18-22; Vienna, Austria.
4. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):742-50.
5. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, Brin MF, Jenkins B, Haag-Molkenteller C. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2131-9.
6. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, Daniell G, Zhou J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol*. 2010 Dec;184(6):2416-22.

7. Apostolidis A, Thompson C, Yan X, Mourad S. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol*. 2012 Nov 18. [Epub ahead of print].

8. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, Slack M. Botulinum toxin A versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: A randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX Study). *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):507-14.

9. Nitti, VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2186-93.



Nörojenik Mesaneli Çocuklarda Botulinum Toksinin Yeri

Dr. Cem AKBAL, Dr. Tufan TARCAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD, İstanbul

Onabotulinum toksin A'nın (Botox®; Botox Cosmetic®, Allergan, Inc., Irvine, CA) 12 yaş altı kullanım izni Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1989 yılında sadece strabismus, blefarospazm ve hemifasiyal spazm olgularında verilmiştir (1). Stöhrer ve ark. İlk defa 1999 ICS toplantısında erişkin nörojenik detrusor aşırı aktivitesinde kullanımını sunmaları sonrasında, Schulte-Baukloh ve ark. 2002'de çocuk nörojenik detrusor aşırı aktivitesinde Onabotulinum toksin A'nın kullanımını sunmuşlardır (2,3). Onabotulinum toksin A'nın halen FDA ve European Medicines Agency (EMA) tarafından nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (NDAA) ve nörojenik aşırı aktif mesane (NAAM) hastalıklarında kullanımı onaylanmamıştır (1). Şu an 4 adet Botulinum toksin preparatı vardır ve bunlar sırasıyla; Onabotulinumtoxin A (BOTOX®), Abobotulinumtoxin A (Dysport®), Rimabotulinumtoxin B (Myobloc ve Neurobloc®), ve Incobotulinumtoxin A (Xeomin®) dir (1).

Bilindiği gibi NDAA tek başına veya detrusor sfinkter dissinerjisi ile beraber olarak çocuklarda idrar kaçırma ve/

veya üst üriner sistemde bozulma şeklinde kendini gösterebilir. Mesanenin dinamiğini bozan bu hastalıklar farmakolojik tedavi, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve cerrahi ile düzeltilmeye çalışılmaktadır.

Tablo 1'de ürolojide botulinum toksininin çocuk hastalarda kullanıldığı nörojenik detrusor aşırı aktivitesine yol açabilen hastalıklar belirtilmiştir.

Mesane İçi Botulinum Toksin Enjeksiyonu Ne Zaman Kullanılır ?

İdrarın mesanede düşük basınçlarda normal depolanması ve sonrasında dışarı uygun biçimde boşaltılması için ilk basamak tedavi oral antikolinerjik ilaçlar ve gerektiğinde bunların TAK ile kombinasyonu ile olmaktadır (4). Oksibutinini çocuklara 0,2-0,4 mg/kg günde iki veya üçe bölünerek verilir. Bu tedavi yaklaşık %10-15 çocukta işe yaramaz ve ağız kuruluğu, kabızlık, görme bozukluğu gibi yan etkilere sebep olabilir (5). Bu tedaviye rağmen idrar kaçırma ataklarının değişmemesi veya artması, sık idrar yolu enfeksiyonu geçirilmesi ve üst üriner sistemde bozulma olması durumunda alternatif tedavi olan ogmentasyon sistoplastisi sırayı almakta idi (6). Ogmentasyon sistoplastisi yüksek kapasiteli ve düşük basınçlı bir rezervuar yaratmak için altın standart tedavi olsa da bu tedavide de TAK'a ihtiyaç vardır. Bu cerrahi tedavinin yan etkileri; bağırsak obstrüksiyonu ve disfonksiyonu, mesane perforasyonu, idrar yolu enfeksiyonu, mesane taşı, ve uzun dönemde elektrolit bozuklukları ve malignite gelişmesi olarak sayılabilir (6).

Mesane detrusor kasına botulinum toksin enjeksiyonu mesane ogmentasyonu cerrahisi öncesi ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir.

Botulinum Toksin Enjeksiyonu Öncesi Çocuğun Değerlendirilmesi

Onabotulinum toxin A uygulanacak çocukların detaylı hikayelerinin alınması ve işeme günlükleri değerlendirildikten sonra çocuklarda idrar kaçırılmalarının ve/veya üst üriner sistemlerinde bozulmanın devam ettiği saptanmalıdır. Bu hastaların kullandıkları oksibutinini uygun dozda aldıkları ve TAK'ı düzenli yaptıkları değerlendirilmelidir. Çalışmalarda tedaviye cevap vermeme kriteri en az 2 ay ilacı ve TAK'ı düzenli kullanmalarına rağmen fayda görmeme olarak değerlendirilmektedir. Tüm çocuklarda idrar analizi ve idrar kültürü, üriner sistem ultrasonografisi yapılmalıdır. Veziköüretal reflü (VUR) varlığı işeme sistografisi veya ürodinamide video ürodinami şeklinde uygulama ile araştırılmalıdır.

Ürodinamik Çalışma

Genellikle anal sfinkter EMG'si eşliğinde sistometri ve basınç akım çalışmasını içeren ürodinamik çalışmalar üst üriner sistemle beraber değerlendirilmelidir. Ürodinamik çalışma öncesi tüm olgularda idrarın steril olması gerekir. VUR'u olan ve/veya sık üriner sistem enfeksiyonu geçiren olgularda profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. Günümüzde genelde bilgisayar yardımıyla ürodinami sistemleri kullanılmaktadır. Standart sistometri sırtüstü pozisyonda 6 Fr çift lümenli ürodinami kateteri kullanılarak yapılmaktadır. Sistometride mesane içine sıvı infüzyonu dakikada, yaşa göre hesaplanan tahmini mesane kapasitesinin % 10'u verilecek şekilde yapılır. Ürodinamik çalışmada; International Children's Continence Society (ICCS) sınıflamasına göre Pdetmax (cm H2O), maksimum sistometrik kapasite (MSK), mesane kompliansı (ml/cm H2O), detrusor kaçırma anı basıncı (DLPP) (cm H2O), sfinkter spastisitesinin varlığı ve rezidüel idrar miktarı ölçülmelidir (7).

Tablo 1. Çocuklarda nörojenik detrusor aşırı aktivitesine sebep olan ve tedavisinde botulinum toksin kullanılan hastalıklar

Nörospinal disrafizm
Açık lezyonlar
Miyelomeningosel
Miyeloşizis
Diğerleri
Kapalı lezyonlar
Lipomeningosel
Gergin kord sendromu - kısa filum terminale
Diğerleri
Serebral palsi
Spinal kord yaralanmaları

Tablo 2. Kullanılan dozlar ve uygulama yöntemleri

Yazar	Miktarı (U)	Sulandırma	Sistoskop tipi	Enjeksiyon yeri	Enjeksiyon sayısı	Anestezi yöntemi
Schulte-Baukloh [3]	12U/kg (M 300)	12U/kg / 15-20ml	Rijid	Kubbe ve taban	30-50	Genel
Schulte-Baukloh [9]	12U/kg (M 300)	12U/kg / 15-20ml	Rijid	Kubbe ve taban	30-50	Genel
Riccabona [10]	10U/kg (M 360)	10	Rijid	Kubbe ve taban	25-40	Genel
Schulte-Baukloh [11]	12U/kg (M 300)	12U/kg / 15-20ml	-	Kubbe ve taban	30-40	Genel
Altaweel [12]	5U/kg (M 300)	10	-	Kubbe ve taban	10-30	Genel
Kajbafzadeh [13]	10U/kg	10U/kg / 20ml	-	Kubbe ve taban	40	Genel

Enjeksiyon Protokolü

Çocuklarda uygulanan doz miktarı çalışmaların çoğunda onabotulinum toksin A için 10 U/kg'dır ve maksimum doz genelde 300 U olacak şekilde belirlenir. Ancak son çalışmalarda, erişkinde dahi nörojenik mesanede 200 ile 300 ünite arasında etkinlik farkı saptanmadığı için standart doz 200 ünite olarak önerilmektedir. Bu durumda çocukta da uygulama 6 U/kg'a ve maksimum doz da 200 üniteye düşürülmüştür (8) Tablo 2'de literatürde uygulanan dozlar ve yöntemler verilmiştir.

Diğer formlarda dozlar farklılık göstermektedir. İşlem sedasyon veya genel anestezi altında fleksibl veya rijid sistoskopi eşliğinde, lateks allerjisi olasılığı göz önüne alınacak şekilde yapılır. İşlem, uygun olgularda, özellikle ağrı duyumu azalmış paraplejik çocuklarda ofis şartlarında da uygulanabilir. Mesane içinde gözlenen damarlardan uzak kalarak 20 - 30 enjeksiyon şeklinde uygulanır. 3 Fr fleksibl enjeksiyon iğnesi kullanılabilir. Kullanılacak olan onabotulinum toksin A %0,9 NaCl ile sulandırılır ve her enjeksiyonda 1 ml uygulanır.

Yapılan kadavra çalışmalarında subütrotelyum ve detrusor kasında parasempatik sinir uçları olduğu için, enjeksiyon bu iki kısmı kapsayacak şekilde uygulanmalıdır. Sadece ütrotelyuma yapılan enjeksiyonlarda başarının yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (14,15). Mesane duvarı çok kalınlaşmış ve

buralara enjeksiyon yapıldığında daha başarılı olduğu gösterilmiştir (16). Bu teknikte VUR olasılığı teorik olarak yüksek olsa da yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (16, 17).

Sonuç olarak hala standart bir enjeksiyon tekniği yoktur.

Enjeksiyon Sonrası Takip

Tüm olgular idrar yolu enfeksiyonu ve hematüri açısından takip edilmelidir. İlk haftada sık idrara çıkma, sıkışma ve idrar kaçırma şikayetleri geçerken birinci ayda tüm parametrelerde düzelleme beklenir. Ürodinami planlanıyorsa uygun zaman 4-6 hafta sonrasındır. Enjeksiyon sonrası sıklığı artmış bakteriyüri henüz açıklanamamış bir fenomendir. Bu nedenle enjeksiyon sonrası 1-2 hafta içinde idrar kültürü rutin uygulanabilir.

Sonuçlar

Tablo 3'de nörojenik mesaneli çocuklarda onabotulinum toksin A'nın bazı parametreler üzerindeki etkisi

Tablo 3. Nörojenik mesaneli çocuklarda onabotulinum toksin A'nın bazı parametreler üzerindeki etkisi

Yazar	Sayı	Ortalama baz değer			Ortalama sonuç			Ortalama değişiklik			Baz değere göre ortalama % değişiklik		
		P	MSK	MU	P	MSK	MU	P	MSK	MU	P	MSK	MU
Tarcan (18)	31	64,6 3	153,9	2,3 8	30,1 5	233,3	7,73	-34,48	79,4	5,35	-53	51,5	324
Schulte-Baukloh (3)				11, 2									
İlk enjeksiyon	10	65,7	111,9	9,1	60,7	231,3	15,4	5,0	119,3	4,2	-8	107	38
Üçüncü enjeksiyon	10	73,6	214,6	21, 7	41,8	220,8	16,3	31,8	6,2	7,2	-43	3	79
İlk enjeksiyon	4c	52,0	160,3	21, 7	48,3	301,0	21,7	-3,7	140,7	0,0	-7	88	0
Beşinci enjeksiyon	4	58,5	235,3	10, 3	36,0	403,7	21,5	-22,8	168,4	11,2	-39	72	109
Schulte-Baukloh (9)				15, 8									
4. hafta	14	59,6	163,1	15, 8	34,9	219,9	50,9	-24,7*	56,8*	35,1*	-41	35	222
12. hafta	15	59,6	163,1	15, 8	46,7	200,6	24,9	-12,9	37,5*	9,1	-22	23	58
24. hafta	8	59,6	163,1	15, 8	61,8	222,4	14,1	2,2	59,3*	-1,7	4	36	-11
Riccabona (10)				18, 3									
12. hafta	15d	78,8	136,3	18, 3	42,8	297,0	51,2	36,0e*	160,7e*	32,9e*	-46	118	180
36. hafta	15d	78,8	136,3	18, 3	48,3	284,0	48,0	30,5e*	147,7e*	29,7e*	-39	108	162
48. hafta	15d	78,8	136,3	18, 3	77,7	154,0	20,2	* -1,1e	* 17,7e	* 1,9e	-1	13	10
Schulte-Baukloh (11)				20, 4									
	17	58,9	137,5	20, 4	39,7	215,3	45,2	-19,2*	77,8*	24,8*	-33	57	122
Altaweel (12)				5,2 a	21,6 a	338,3 a	13,0 a	- 21,4b*	122,7b*	7,8b*	-50	57	150

P: Pdetmax (cm H2O)

MSK: maksimum sistometrik kapasite (ml)

MU: mesane uyumu (ml/cm H2O)

**P < 0.01

***P < 0.001

a: 13 kontinan hastanın sonuçları

b: İkinci enjeksiyon sonrası benzer iyileşme

c: Beşinci enjeksiyon yapılan aynı hastaların sonuçları

d: 1 yıl sonrası tüm hastalar ikinci enjeksiyonu olmuş

e: İkinci enjeksiyon sonrası benzer iyileşme

İdiyopatik Detrusor Aşırı Aktivitesinde Botulinum Toksin A Kullanımı

Onabotulinum toxin A idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi tedavisinde de kullanılmaktadır. Farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen olgularda Verleyen ve ark. (19) ortalama yaşı 10 olan 11 olguda 125 veya 250 U Onabotulinum A uygulamış ve 10 olguda başarılı olduklarını ve 1 olguda tedavi sonrası ikinci haftada TAK'a gereksinim olduğunu rapor etmişlerdir. Hoebeke ve ark. (20) 21 olguda Onabotulinum toksin A uygulamıştır. Bu olgulardan 15'i uzun dönemde incelenmiş ve 9 olgu tam cevap 3 olgu parsiyel cevap olarak değerlendirilmiştir. Üç olguda cevap olmadığı gösterilmiştir. Tam cevap veren 9 olgunun 8'inde 12 ay boyunca cevabın sürdüğü, parsiyel cevap veren 3 olguda ikinci enjeksiyonun yapıldığı ve 2'sinde cevap alındığını belirtmiştir. Yan etki olarak 1 olguda geçici retansiyon ve diğer bir olguda 2 hafta süren VUR belirtileri (işeme sırasında flank bölgede ağrı) rapor edilmiştir. 2 olguda da semptomatik alt üriner sistem enfeksiyonu olmuştur.

Radojic ve ark. (21) işeme disfonksiyonunda transperineal pelvik taban kası/sfinktere Onabotulinum toksin A uygulamış ve eş zamanlı biofeedback sonrası 20 olgunun 17'sinde tedavinin altıncı ayında artık idrar miktarında azalma rapor etmişlerdir. 3 olgu tedaviye cevap vermemiş, 1 olguda idrar kaçırma görüldüğü ve 48 saat içinde geçtiği belirtilmiştir. Mokhless ve ark. (22) alfa blokere cevap vermeyen 10 olguda sfinktere botox (sistoskopla 3, 6 ve 9 hisasına 50-100 U) uygulamış ve 1 olgu hariç olguların hepsi spontan idrar yapmış ve işlem sonrası artık idrar miktarı %89 azalmıştır. Bir olguda 3 enjeksiyon gerekliliği doğmuştur.

VUR Varlığında Botulinum Toksin A Kullanımı ve VUR Üzerine Etkisi

Mesane içi Onabotulinum toksin A uygulamalarında trigon korunmaz ise VUR olabileceği teorik olarak doğru olsa da, bunu kanıtlayacak klinik bir çalışma yoktur. Bunun yanında uygulama sonrası

düzelen mesane dinamiği, yüksek basınçtan dolayı ortaya çıkan reflünün kaybolmasına neden olmaktadır. Tarcan ve ark. yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 9,7 olan 11 olguda mesane içi Onabotulinum toksin A uygulaması sonrasında reflülü 14 renal üniteden (sekizinde grade III ve üzeri) %35'inde reflünün kaybolduğu, %35'inde de reflü derecesinin azaldığı gösterilmiştir (23).

Tekrarlanan Enjeksiyonlar

Schulte-Baukloh ve ark. (11) en az 3 enjeksiyon uygulan 10 nörojenik detrusor aşırı aktiviteli olguyu geriye dönük değerlendirmiş ve birinci ve üçüncü enjeksiyon sonrası tekrarlayan enjeksiyonlarda daha başarılı olduğu ve yan etki gözlenmediğini belirtmişlerdir.

Sonuç

Standart tedaviye yanıtız olgularda Onabotulinum toksin A enjeksiyonu sonrası mesane dinamiği ve semptomlarda iyileşme gözlenmekte ve yan etkiler tolere edilebilir düzeyde olmaktadır. Bu olgularda ogmentasyon gibi ileri derecede invaziv olan cerrahilerden korunabildiği gösterilmiştir. Ancak; sulandırma, doz, enjeksiyon yeri ve sayısı gibi yönetsel sorunlarda henüz bir standardizasyon sağlanamamıştır.

Kaynaklar

1. Chancellor MB, Smith CP. Pediatric Botulinum Toxin Applications. In: Botulinum Toxin in Urology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011, PP 95-107.
2. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
3. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. Urology. 2002 Mar;59(3):325-327.
4. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jongde Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. Eur Urol. 2006 May;49(5):908-13.
5. Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE, Zimmern PE, Leach GE. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. J Urol. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1582-5.
6. Akbal C, Lee SD, Packer SC, Davis MM, Rink RC, Kaefer M. Bladder augmentation with acellular dermal biomatrix in a diseased animal model. J Urol. 2006 Oct; 176(4 Pt 2):1706-11.
7. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2006 Jul;176(1):314-24.
8. Le Nué R, Harper L, De Sèze M, Bouteiller C, Goossens D, Dobremez E. Evolution of the management of acquired neurogenic bladder in children using intradetrusor botulinum toxin type A injections: 5-year experience and perspectives. J Pediatr Urol. 2012 Oct;8(5):497-503.
9. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. Eur Urol. 2003 Jul;44(1):139-43.
10. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol. 2004 Feb;171(2 Pt 1):845-8.
11. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. Urology. 2005 Oct;66(4):865-70.



12. Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1102-5.
13. Kajbafzadeh AM, Moosavi S, Tajik P, Arshadi H, Payabvash S, Salmasi AH, Akbari HR, Nejat F, Frimberger D. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology.* 2006 Nov;68(5):1091-97.
14. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1359-63.
15. Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2128-37.
16. Smith CP, Chancellor MB. Simplified bladder botulinum-toxin delivery technique using flexible cystoscope and 10 sites of injection. *J Endourol.* 2005 Sep;19(7):880-2.
17. Chancellor MB. Ten years single surgeon experience with botulinum toxin in the urinary tract; clinical observations and research discovery. *Int Urol Nephrol.* 2010 Jun;42(2):383-91.
18. Tarcan T, Akbal C, Şekerci C, Top T, Şimşek F. Onabotulinum toxin-A intradetrusor injections in children with urinary incontinence associated with neurogenic detrusor overactivity due to myelomenigocele. *Basım aşamasında.*
19. Verleyen P, Hoebeke P, Raes P. The use of botulinum toxin A in children with a non- neurogenic overactive bladder: a pilot study. *BJU Int.* 2004;93(69).
20. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, Van Laecke E. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol.* 2006 Jul;176:328-30.
21. Radojicic ZI, Perovic SV, Milic N. Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin? *J Urol.* 2006 Jul;176(1):332-6.
22. Mokhless I, Gaafar S, Fouda K, Shafik M, Assem A. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol.* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1767-70.
23. Tarcan T, Akbal C, Top T, Şahin B, Asutay K, Alpay H, Simsek F. Efficacy of intravesical onabotulinum toxin-a injection on the treatment of vesicoureteral reflux associated with neurogenic detrusor overactivity in children with myelomeningocele. *ICS 2013 Barcelona 26-30 Ağustos 2013.*

Detrusor Sfinkter Dissinerjisinde Botulinum Toksinin Yeri

Dr. Gökhan TEMELTAŞ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Manisa

Spinal kord yaralanması her yıl gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun milyonda 11,5-53,4'ünü etkilemektedir (1). Sadece ABD'de her yıl yeni 10000 travmatik spinal kord yaralanması görülmektedir ve ağırlıkla da 20-40 yaş arası erkekler etkilenmektedir (2). İngiltere'de ise spinal kord yaralanmalı 40000-50000 hasta vardır ve yıllık 700-800 yeni vaka görülmektedir (3). Spinal kord yaralanması (SKY) en sık travmaya bağlı olmakta; ayrıca miyelopati, miyelit, vasküler hastalıklar (arteriovenöz malformasyon) ve multiple skleroz sonucu da oluşabilmektedir.

T6-S2 spinal kord seviyesi arasında komplet lezyonlu hastalarda (spinal şok dönemi sonrası) genellikle his olmadan istemsiz detrusor kasılması olur, düz sfinkter sinerjik fakat çizgili sfinkter dissinerjiktir. Eğer bu lezyon T6 spinal kord seviyesinin üzerine çıkarsa, ek olarak düz sfinkter dissinerjisi veya otonomik hiperrefleksi de görülebilir (4-6).

Detrusor Sfinkter Dissinerjisi (DSD)

Dissinerji, belli bir hareket uyumu içinde çalışan kaslar arasındaki ilişkinin (kinesiyolojik ilişki) bozulmasıdır, sfinkter dissinerjisi çizgili sfinkter ya da düz sfinkterde istemsiz kasılma olması ya da yeterli gevşeme olmamasıdır. Çizgili sfinkter proksimal üretrayı kuşatan çizgili kas yapısı ve ürogenital diyafram ile mesane boynu arasındaki bir bölüm üretranın yapısını oluşturan çizgili kaslardan meydana gelir. Düz sfinkter ise mesane boynu ve proksimal üretranın düz kaslarından oluşur. Detrusor sfinkter dissinerjisi başka türlü belirtilmediği sürece çizgili sfinkter dissinerjisi anlamı taşır (7, 8).

Gerçekte DSD sadece spinal kord ile beyin sapında, poststaki işeme merkezi arasındaki yollarda bir bozukluk olduğu zaman görülür, bu durum genellikle nörolojik bir yaralanma veya hastalığa

bağlıdır (9-11). Bu alanda nörolojik lezyonu olan her hastada DSD'den şüphelenilmelidir. Bunun tersine bu tipte bir lezyonu olmayan hastalarda tanı şüphe ile karşılanmalı ve bu durumdaki hastalar nörojenik bir tanıyı ekarte edebilmek için daha ileri incelemelerle değerlendirilmelidir. Bu yaklaşımın bir istisnası disfonksiyonel işemesi ya da Hinman sendromu olan infant çocuklardır. Hinman sendromu büyük ihtimalle çocuklarda mesane sfinkter disfonksiyonunun kazanılmış formudur (7). İnkontinans, zayıf boşalma ile birlikte mesane dekompanzasyonu ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu görülür. Bu çocukların hemen hepsinde dışkı kaçırmaya, kabızlık ve sertleşmiş dışkıyı (fokal impaction) içeren bağırsak disfonksiyonu görülür (12).

DSD Sınıflaması

Blavias ve arkadaşları üç temel tip DSD tanımlamıştır (4);

Tip 1: hem detrusor basıncı hem de EMG aktivitesi birlikte artar. Detrusor kasılmasının en kuvvetli olduğu noktada sfinkter aniden gevşer ve obstruktif olmayan bir işeme biçimi görülür.

Tip 2: detrusor kasılması süresince çizgili sfinkterde sporadik kasılmalar görülür.

Tip 3: detrusor kasılması esnasında artıp azalan biçimde (kreşendo-dekreşendo) sfinkter kasılması ve çıkım obstrüksiyonu görülür.

Mesane ya da detrusor basıncı ile birlikte artan sfinkter EMG aktivitesi her zaman gerçek DSD anlamına gelmez. Bu durum psödodissinerji olarak bilinir ve hatalı tanı ile ters etkili tedaviler uygulanabilir. Psödodissinerjinin en sık görülen nedenleri; hastanın mesanede kasılma başlatılabilmek ya da güçlendirmek için karnını kasmaya ve mesane kasılmasının istemsiz olması ya da rahatsızlık hissi vermesi nedeniyle hastanın inhibe etmeye çalışmasıdır.

Schurch ve arkadaşları SKY sonrası nörolojik durum ve DSD tipini değerlendirmişlerdir; buna göre inkomplet duyuusal ve motor lezyon genellikle tip 1 DSD ile karakterize bulunmuş, komplet duyuusal ve motor lezyonda ise tip 2 ve tip 3 DSD'nin görülmekte olduğu saptanmıştır (13).

Weld ve arkadaşları DSD'yi aralıklı ve devamlı şeklinde sınıflamışlar ve DSD tipinin klinik önemini değerlendirmişler ve çok hayati bir değerinin olmadığını belirlemişlerdir. Ürodinamik takip ve

uygun tedavi uygulanan hastalarda zaten komplikasyonların çok az olduğu ve bu noktada da DSD tipinin önemini olmadığı sonucuna varmışlardır. DSD'nin tipi ile yaralanma seviyesi arasında da anlamlı bağlantı olmadığı ve devamlı DSD'nin daha sıklıkla komplet yaralanma ile ilişkili olduğu bu çalışmada varılan diğer sonuçlardır (14).

Rudy ve arkadaşları psödodissinerjinin gerçek DSD'den ürodinamik olarak detrusor ve EMG analizi ile en güvenilir şekilde ayrılabilirliğini belirtmişlerdir. Ancak her vakada bunun ayrımı net olarak yapılamayabilir (15).

Uygun tedavi almayan DSD'li erkeklerin %50'sinde önemli komplikasyonlar gelişir. Bunlar; VUR, üst üriner sistemde harabiyet, ürolitiazis, ürosepsis ve üreterovezikal obstrüksiyondur. Kadınlarda bu komplikasyonlar daha az sıklıkla görülür, bunun nedeni kadınlarda muhtemelen detrusorun daha az basınç üretmesidir (10).

Blavias kategorizasyonu kullanıldığında; tip 1 DSD'de persistan hidronefroz veya otonomik disrefleksi ve reflü olmamak kaydıyla sadece izlem yapılabilir. Tip 2 ve tip 3 DSD'de ise genellikle tedavi uygulanmalıdır.

Kim ve arkadaşları sfinkterotomi yapılan hastalarda başarısızlık kriterini mesane kaçak basıncının 40 cm H₂O üzerinde olması olarak belirlemişlerdir. Çünkü bu değer üstündeki basınçlarda üst üriner sistemdeki hasar anlamlı olarak fazladır. Mevcut tedaviye rağmen mesane kaçak basıncı 40 cm H₂O üzerinde ise tedavinin yetersiz kaldığını ve diğer tedavi seçeneklerine başvurulması gerektiğini vurgulamaktadırlar (16).

DSD'de tedavi seçenekleri Tablo 4'de verilmektedir.

Tablo 4. DSD'de tedavi seçenekleri

Farmakolojik Ajanlar
i) alfa blokerler
ii) anti muskarinikler
iii) antispazm ilaçları
Kateterizasyon
Balon dilatasyon
Botulinum toksin
Üretral stentler
i) kalıcı
ii) geçici
Eksternal sfinkterotomi

DSD'de Botulinum Toksin Tedavisi

Ürolojide DSD için üriner sfinktere ilk botulinum toksin (BoNT) enjeksiyon tedavisi kuadriplejik erkeklerde uygulanmıştır (17). DSD'li hastalarda eksternal üretral sfinktere uygulanan BoNT nöromusküler kavşakta asetil kolinin presinaptik veziküler salınımını bloke eder, bu da hedef kasta geçici geri dönüşümlü kemodenervasyona neden olur (18).

Spinal kord yaralanmalı hastalarda DSD'nin azaltılması için BoNT enjeksiyonları ile geri dönüşlü kimyasal sfinkterotomi uygulanabileceğini ilk kez Dykstra ve arkadaşları tanımlanmıştır (17). Hastalara BoNT, elektromyografik inceleme altında sistoskopi eşliğinde transüretral olarak veya transperineal olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyon çizgili sfinkterin iki üç değişik bölgesine uygulanmıştır. Toksinin etkisini izlemede esas parametreler olarak üretral basınç profili ve işeme sonrası artık idrar hacmi kullanılmıştır. Onbir hastanın sekizinde iyileşme izlenmiştir. Üretral basınç profillerinde ortalama 27 cm H₂O azalma, artık hacimlerde ise ortalama 146 ml düşüş izlenmiştir. Etkinlik süresi yaklaşık 50 gün olarak belirlenmiş ve hiç yan etki izlenmemiştir. İkinci bir çalışmada Dykstra ve Sidi çift kör olarak spinal kord travmalı 5 erkek hastada BoNT enjeksiyonu veya salinin DSD tedavisindeki yeterliliğini değerlendirmişlerdir. Toksinin enjekte edildiği 3 hastada tedavi sonrası üretral basınçta ortalama 30 cm H₂O, işeme sonrası artık idrar hacminde ortalama 122 ml ve işeme sırasında mesane basıncında ortalama 30 cm H₂O düşüş izlenmiş, salin enjekte edilen 2 hastada ise bu parametrelerde eskisine göre bir düzelme izlenmemiştir (19).

Schurch ve arkadaşları 24 spinal kord yaralanmalı hastada yaptıkları prospektif çalışmada bir defa yapılan BoNT enjeksiyonu (1ml'de dilüe edilmiş 100 IU BoNTA) ile 3 ay boyunca ayda bir defa yapılan BoNT enjeksiyonunun etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Bu hastaların 21'inde detrusor sfinkter dissinerjisi sırasında maksimum üretral basınç, detrusor sfinkter dissinerji

süresi ve üretral basınçlar sırasıyla %48, %47 ve %20 azalmıştır. İşeme sonrası artık idrar hacminde 130 ml'lik anlamlı bir azalma izlenmiştir. Sekiz vakada detrusor hipoaktivitesi ve mesane boynu dissinerjisi tam boşalmayı azaltmıştır. Otonomik disreflekside düzelme izlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada tek enjeksiyonların işeme disfonksiyonu üzerine etkinlik süresinin (2-3 ay) tekrarlayan enjeksiyonların etkinlik süresine (9-13 ay) göre daha kısa olduğu izlenmiştir (20, 21).

Otonomik disrefleksi riskini azaltmayı amaçlayan transperineal girişimler ilk kez Dykstra ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Tedavi her ne kadar çok başarılı bulunmamışsa da transüretral girişimlere göre kullanılan dozun azlığı dikkat çekmektedir (17). Schurch ve arkadaşları eşit dozdaki toksin kullanılmasında her iki teknikle (transüretral veya transperineal) aynı sonuçlara ulaştıklarını açıklamışlardır (22).

Doz ve Etkinlik

Enjekte edilen BoNT dozu Botox-A (Allergan) için 80-100 IU, Dysport (Ipsen) için 150-250 IU olmalıdır. T6 üzeri SKY'li hastalarda uygulama esnasında otonomik disrefleksi riski nedeniyle kan basıncı takibi yapılmalıdır (23).

Nörojenik DSD'de BoNT etkinliği iki hasta grubunda gösterilmiştir; self kateterizasyon uygulayamayan kuadriplejik erkeklerde ve her iki cinste de multipl skleroz (MS) hastalarında. MS hastalarında BoNT uygulamasının amacı kronik retansiyon / üriner staz / işeme sonrası artık idrar artışından kaçınmak için üretral direnci gerekli olduğu kadar azaltmaktır. Kuadriplejik erkekler en sık çalışma yapılan hasta grubudur. Çizgili sfinktere BoNT enjeksiyonunun amacı, kimyasal sfinkterotomi yapmaktır (cerrahi sfinkterotomi veya stente alternatif olarak). Bu yolla; tetiklenmiş istemsiz detrusor kasılması ile mesanenin boşaltılması amaçlanmaktadır. Bu tedavi spinal kord hasarlı ve özellikle spinal şok sonrası erken dönemde duruma tam uyum sağlayamayan hastalarda değerli olabilir. MS'lilerde BoNT'in TAK'a göre avantajı, görme ve kognitif el becerisi eksikliği nedeniyle TAK yapamayan hastalardaki potansiyel etkinliğidir (23, 24).

BoNT etkinlik süresi tek enjeksiyon sonrası 1-4 aydır. Schurch ve arkadaşları ilk enjeksiyon sonrası takip eden iki defa aylık enjeksiyon sonrası etkinliğin 12 aya kadar artabileceğini rapor etmişler (20).

Bu gün için BoNT'in DSD'de tedavi amaçlı kullanımı ile ilgili bilgilerimizin kanıt öneri düzeyi 1C'dir (8).

Sonuç

Günümüzde nörojenik DSD'de BoNT etkinliği kateterizasyon uygulayamayan kuadriplejik erkeklerde ve multiple skleroz hastalarında gösterilmiştir. Ancak DSD'de BoNT'in etkinliği ile ilgili hala ek kanıtlara gereksinim vardır. Yapılan çalışmalardaki protokol farklılıkları, BoNT dozları farklılıkları, uzun dönem sonuçları ve tekrarlayan enjeksiyon sonuçları ile ilgili veri eksiklikleri gözönüne alındığında bu umut vadeden tedavi seçeneği için yeni ve standardize çalışmaların gerekliliği ortadadır.

Kaynaklar

- 1) Ahmed HU, Shergill IS, Arya M, Shah PJ. Management of detrusor-external sphincter dyssynergia. Nat Clin Pract Urol. 2006 Jul;3(7):368-80.
- 2) DeVivo MJ, Rutt RD, Black KJ, Go BK, Stover SL. Trends in spinal cord injury demographics and treatment outcomes between 1973 and 1986. Arch Phys Med Rehabil. 1992 May;73(5):424-30.
- 3) Frankel HL, Coll JR, Charlifue SW, Whiteneck GG, Gardner BP, Jamous MA, Krishnan KR, Nuseibeh I, Savic G, Sett P. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. Spinal Cord. 1998 April;36(4):266-74.
- 4) Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AA, Labib KB. Detrusor external sphincter dyssynergia. J Urol. Apr;125(4):542-4.
- 5) Wein AJ. Pathophysiology and classification of lower urinary tract Dysfunction: Overview. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia (PA): 2012. P. 1834-46.
- 6) Kuo YC, Kuo HC. Botulinum toxin injection for lower urinary tract dysfunction. Int J Urol. 2013 Jan;20(1):40-55.

- 7) Wein AJ, Dmochowski RR. Neuromuscular Dysfunction of the Lower Urinary Tract. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia (PA): 2012. P. 1909-46.
- 8) Mahfouz M, Corcos J. Management of detrusor external sphincter dyssynergia in neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011 Dec;47(4):639-50.
- 9) Blavias JG. The neurophysiology of micturition: a clinical study of 550 patients. *J Urol*. 1982 May;127(5):958-63.
- 10) Chancellor MB, Rivas DA, Abdill CK, Staas WE Jr, Bennett CJ, Finocchiaro MV, Razi S, Bennett JK, Green BG, Foote JE. Management of sphincter dyssynergia using the sphincter stent prosthesis in chronically catheterized SCI men. *J Spinal Cord Med*. 1995 Apr;18(2):88.
- 11) Klausner AP, Steers WD. The neurogenic bladder: an update with management strategies for primary care physicians. *Med Clin North Am*. 2011 Jan;95(1):111-20.
- 12) Hinman F Jr. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) - 15 years later. *J Urol*. 1986 Oct;136(4):769-77.
- 13) Schurch B, Schmid DM, Kartensy G, Reitz A. Can neurologic examination predict type of detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury? *Urology*. 2005 Feb;65(2):243-6.
- 14) Weld KJ, Granery MJ, Dmochowski RR. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*. 2000 Oct;56(4):565-8.
- 15) Rudy DC, Awad SA, Downie JW. External sphincter dyssynergia: an abnormal continence reflex. *J Urol*. 1988;140(1):105-10.
- 16) Kim YH, Kattan MW, Boone TB. Bladder leak point pressure: the measure for sphincterotomy success in spinal cord injured patients with external detrusor-sphincter dyssynergia. *J Urol*. 1998 Feb;159(2):493-6.
- 17) Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum-A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988 May;139(5):919-22.
- 18) Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):100-19.
- 19) Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum-A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Jan;71(1):24-6.
- 20) Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):1023-9.
- 21) Schurch B, Schmid DM, Knapp P. An update on the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum toxin type A. *Eur J Neurol*. 1999 Nov;6(suppl S4):s83-s89.
- 22) Schurch B, Hauri D, Largo M, Kreienbuhl B, Meyer E, Rosier AB. Effects of Botulinum A Toxin on the periurethral striated sphincter of the neurogenic bladder. Preliminary study [Article in French]. *J Urol (Paris)*. 1990;96(7):375-80.
- 23) Kartensy G, Baazeem A, Elzayat E, Corcos J. Injection of botulinum toxin type A in the urethral sphincter to treat lower urinary tract dysfunction: a review of indications, techniques and results. *Can J Urol*. 2006 Apr;13(2):3027-33.
- 24) Mahfouz W, Kartensy G, Corcos J. Injection of botulinum toxin type A in the urethral sphincter to treat lower urinary tract dysfunction: review of indications, techniques and results: 2011 update. *Can J Urol*. 2011 Aug;18(4):5787-95.

Benign Prostat Tıkanıklığını İçeren Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tedavisinde Botulinum Toksini

Dr. Kubilay İNCİ, Dr. M.İrfan DÖNMEZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Ankara

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatın transizyonel zonunda görülen, düz kas ve epitelyal hücrelerin proliferasyonundan kaynaklanan histolojik bir tanıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte büyüyen prostat bezinin idrar akım gücünde azalma, idrarı başlatmada zorluk çekme, kesik kesik idrar yapma, işeme sonrası rezidü hissi, ani sıkışma hissi, idrara çıkma sıklığında artma, ve noktüri gibi semptomların ortak adı olan alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) katkıda bulunduğu bilinen bir gerçektir. Günümüzde bu durum BPT (Benign Prostat Tıkanıklığı) içeren erkek AÜSS olarak tanımlanmaktadır. Botulinum toksinin (BoNT) ürolojideki yeni kullanım alanlarından biri de BPT içeren AÜSS tedavisidir.

BPH etiyolojisi net olarak ortaya konulmamış olsa da çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bir teoriye göre proinflatuvar T hücre kaynaklı büyüme faktörlerinin reseptör sayısında artış mevcuttur. Bunun sonucunun stromal büyüme, matriks formasyonu ve anjiogenezde artma olduğu belirtilmiştir (1). Farklı şekilde Gkonos ve ark. prostatın nöronal regülasyonunda bozulma ve lokal nöropeptidlerde değişikliği sorumlu tutmuştur (2). Doggweiler, sıçanlarda denervasyonun bu büyüme faktörlerinin ekspresyonunu azaltarak programlı hücre ölümüyle birlikte atrofiye gidişi değiştirebileceğini ve prostat boyutlarında tek botulinum toksin enjeksiyonuyla %44, seri enjeksiyonlarla %73'e ulaşan azalma göstermiştir (3). Bu çalışma sonuçları köpeklerde de randomize kontrollü

bir çalışmayla teyit edilmiş ve insan çalışmalarının öne açılmıştır (4). Ancak hayvanlarda prostatta epitelyal komponent hakim iken insanlarda stromal komponentin hakim olduğu ve bu çalışmalarda birim prostat dokusu başına düşen botulinum toksin oranının insan için oldukça yüksek olduğu unutulmamalıdır (5).

Etki Mekanizması

Prostatta kolinerjik sinirler prostat asinileri çevresinde baskın iken adrenerjik lifler stromada baskındır, duyuşal lifler ise subüretral doku ve ejakülatuar kanal etrafında yerleşmiştir (6-8). Bu yapı prostat epitelinin sekresyonu ve büyümesinin parasempatik, stromal kontraktilitenin ise sempatik kontrol altında olduğunu göstermektedir. Botulinum toksin presinaptik sinir uçlarından asetilkolin/norepinefrin salınımını doz bağımlı olarak engellemektedir (9, 10). Bu etkisine ek olarak kalsitonin geni ilişkili peptid (calcitonin gene-related peptid), substans P ve glutamat salınımını engellediği bulunmuştur (11). Ayrıca etkisini prostatik epitel hücrelerinde apoptoza yol açıcı doku atrofisine sebep olarak, prostatik duyuşal lifleri inhibe ederek, santral sistemine giden afferent sinyalleri azaltarak, prostat parankimindeki düz kas hücrelerinde relaksasyona yol açarak ve sfinkterik relaksasyon yaparak sağladığı düşünülmektedir (10). Silva ve arkadaşlarının çalışmasında ise atrofinin sempatik kemodenervasyona bağılı olduğu gösterilmiştir (12). Bunlara ek olarak androjen reseptörü seviyesi değişmemektedir (10). Yine nitrik oksit bağımlı relaksasyona etki etmediği gösterilmiştir (13). Etkisinin 6-9 ay kadar sürmesinin nedeninin yeni gelişen akson ve sinaptik kavşaklar olduğu öne sürülmüştür ancak bu teori ultrastrüktürel çalışmalarda desteklenememiştir (9).

Etkinlik

İlk olarak Maria ve ark. BoNT'in BPT'de kullanımı ile ilgili kuvvetli veriler sunmuştur (14). Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmada botulinum grubuna 4 ml, 200 IU BoNT, kontrol grubuna ise 4 ml salin enjeksiyonu transrektal

ultrasonografi eşliğinde perineal olarak bilober yapılmış ve gruplar arasında semptom skorları, PSA seviyesi, prostat hacmi, işeme sonrası rezidü ve maksimum akım hızları karşılaştırılmıştır. Toplam 30 hasta randomize edilmiş ve 2. ayda botulinum grubunda 13 hasta fayda görürken kontrol grubunda sadece 3 hasta fayda görmüştür (p=0,0007). Botulinum grubunda IPSS skorunda % 65, PSA değerinde % 51 ve prostat volümünde % 68 azalma izlenmiştir. Kontrol grubunda ise semptom skorunda ve PSA düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ortalama takip süresi 19,6 ay olan bu çalışmada ayrıca işeme sonrası rezidü idrar miktarında da % 83'e varan azalma gösterilmiştir (14).

2005 yılında Kuo tarafından yapılan bir diğer çalışmada komorbiditeleri nedeniyle cerrahi girişim yapılamayan, retansiyonda olan ya da yüksek işeme sonrası rezidüleri olan ve medikal tedavilere yanıt vermeyen 10 hastada, sistoskopi yardımıyla transüretral olarak 10 noktaya, her noktaya 10 IU olacak şekilde toplam 100 IU uygulanmıştır (15). Bu çalışmada tüm hastalarda tedavi sonrası spontan işeme bir iyileşme elde edilmiştir. Bunların, 8'inde mükemmel bir sonuç elde edilirken ve 2 hastada işlem öncesine göre iyileşme elde edilmiştir. İşeme basınçları (65,0±54,1 cm H₂O'ya karşın 54,1±18,7 cm H₂O) ve işeme sonrası rezidüel hacim (243,0±133,9 ml'ye karşın 53,9±20,1 ml) tedaviden sonra anlamlı olarak azalmıştır. Toplam prostat hacmi 65,5 cm³'ten, 45,9 cm³'e düşmüştür. Maksimum işeme hızı 7,6 mL/s'den 9,0 mL/s'ye çıkmıştır. BoNT'in maksimum etkisi yaklaşık 1 hafta sonra ortaya çıkmış ve tedavi sonrası ortalama 9 aylık takipte muhafaza edilmiştir. Hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmemiştir.

Nikoobakht ve ark. tarafından 72 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada ise 6 aylık takip sonunda IPSS skoru, PSA, PVR'de anlamlı düşüşe yol açarken Qmax değerini istatistiksel anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur (16). Aynı çalışmada 300-600 IU botulinum toksin A'nın (BoNTA) 60 cc'den düşük hacimli prostatlarda daha etkili olduğu belirtilmiştir. De Kort ve ark. yaptığı 12 ay takip süreli bir çalışmada ise işlem öncesi

ve sonrası sistometrik değerlendirme ile prostat biyopsisi yapılmış ve 200 IU BoNTA'nın prostat hacmi, PSA ve hücre proliferasyonu üzerine etkisi bulunamamıştır. Ancak hastalarda semptomatik iyileşme (IPSS skorları) bildirilmiş olup bu da plasebo etkisine bağlanmıştır (5).

2012 yılında yapılan bir derlemede 24 çalışmanın sonuçları irdelenmiştir. Bu çalışmaların 6'sı randomize çalışma iken 18'i prospektif kohort çalışmalarıdır (Tablo 5). Bu çalışmaların 13 tanesinde (%54,1) IPSS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (ortalama düşüş 10,8±2,66 puan) bulunmuştur (17). Hayat kalitesinde 8 çalışmada (%41,6)

anlamlı olarak iyileşme elde edilmiştir ve ortalama iyileşme 2,1±0,62 puandır. Tüm çalışmalarda maksimum işeme hızı artmış bulunurken, bu artış 14 (%58,3) çalışmada ortalama 6,6±15,6 ml/s olarak anlamlı bulunmuştur. İşeme sonrası rezidüdeki anlamlı azalma 10 (%37,5) çalışmada elde edilmiş olup ortalama azalma 76,77±51,72 ml'dir. Yine aynı çalışmada tedavinin ortalama etkinlik süresinin 3-30 ay arasında olduğu görülmüş ve prostat hacmindeki düşüşün 18 (%75) çalışmada istatistiksel anlamlı olduğu bildirilmiştir (ortalama azalma 22,43±20,2 cc) (17). PSA'daki düşme tüm çalışmalarda gösterilememiş, anlamlı düşme 10 (%41,6) çalışmada ortalama 1,15±0,93 ng/ml olarak gösterilebilmiştir.

Prostatta küçülme büyük prostatlarda daha fazla görünüyorsa da küçük prostatı olan hastalarda da BoNTA enjeksiyonu sonrası semptomatik iyileşme görülmektedir (14, 18). Küçülme olmadan semptomatik iyileşme olması prostatik düz kasların gevşemesi ile açıklanmaktadır (10, 19). Ancak etkinliğin en muhtemel nedeni olarak botulinum toksinin apoptotik etkisi olduğunu öneren çalışmalarda vardır (16). Yalnızca prostatı küçülenlerde değil, küçülmeyenlerde de etkili olduğunu gösteren bir araştırmada 30 cc den küçük prostatlar için 100 IU, 30 cc'den büyük prostatlara 200 IU BoNTA transperineal olarak enjekte edilmiş, prostatı küçülmeyenlerde de semptomatik iyileşme olduğu gösterilmiştir (20).

Tablo 5. Çeşitli çalışmalardaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri (17)

	EBZ	Prostat Hacmi (ml) İÖ / İS	Qmax (ml/sn) İÖ / İS	IPSS İÖ / İS	AİM İÖ / İS	YKS İÖ / İS	AÜR	PSA İÖ / İS
Maria (14)	1 ay	52,6 / 20,5	8,1 / 15,2	23,2 / 8,9	126,3 / 24		0	3,5 / 2,3
Chuang (4)	1 ay	61,6 / 50	7,5 / 14,9	19 / 5	177,6 / 24,5	3,9 / 2,1	1	
Chuang (11)	1 ay	19,6 / 17	7,3 / 11,8	18,8 / 8,9	67,7 / 25,1	3,8 / 2,1	2	0,8 / 0,72
Kuo (15)	15 gün	65,6 / 49,6	7,6 / 11,6		243 / 36,8	4,5 / 2,1	8	
Larson (22)	1 ay		8,2 / 13,3	21,2 / 11,4		4,1 / 1,7		
Guercini (18)	1 ay	106 / 53	10,4 / 18,1	24,3 / 9	295 / 85		3	9,5 / 2,5
Park (23)	1 ay	42,7 / 42	9,6 / 11,1	24,3 / 16,9	122,7 / 84,7			2,6 / 2,4
Chuang (20)								
AİM < 30cc	1 ay 100 U	21,1 / 18	7,9 / 1,2	18,7 / 9,8	64,2 / 35,7	3,9 / 2,1		
AİM > 30cc	1 ay 200 U	54,3 / 46,3	7 / 10,3	19,3 / 9,5	161,7 / 45,2	4,1 / 2,1	5	
Sreedar (24)	1 ay	70 / 57	9 / 9,2				21	6 / 5
Agrawal (25)	1 ay	%42,8 ↓	8,6 / 13,1	24 / 12,6	%55 ↓			6,2 / 3,1
Silva (26)	1 ay	70 / 50	9 / 11,4		80 / 66		21	6 / 5
Silva (27)	1 ay	82,2 / 49,5	11,3 / 11,3		82 / 55		5	6,7 / 5
Silva (28)	1 ay	82 / 49	- / 12,3	- / 10,2			11	6,7 / 5,1
Jasinski (29)		%0 ↓		3,3 / -			5	6,7 / -
Crawford (30)			19,2 /	9,9 /				
100 U			12,3	2,5				
300 U			12,4	11,2				
Brisinda (31)	1 ay	- / 26,1	9,9 / 14,5	19,2 / 12,6	- / 27,1			- / 3,1
De Kort (32)	1 ay	47,8 / 40	8,6 / 7	24,1 / 11	34,3 / 75	- / 2		3,6 / 11
Kuo (19)	15 gün	41 / 79,8	7,1 / 10,7	24 / 8,9	242 / 113,7	6 / 2		2,3 / 3,82
McVary (33)	1 ay	92,7 / DY	8,4 / 12	18,2 / 12,1	92,7 / -	4,1 / -		5,9 / DY
Nikoobakht (34)	1 ay	- / 26,5	9,8 / 12,7	19,2 / %53,7 ↓	- / 13,9	- / 1,9		2,4 / 1,7
Nikoobakht (16)	1 ay	40,4 / 26,5	6,4 / 13,9	18,6 / 10,1	46 / 23,7	3,4 / 2,4		2,5 / 1,7
Gorgal (35)	1 ay	75,1 / 49,5	9,5 / 2,6	20,2 / 8,2	129 / 77,3	4 / 1,8		2,8 / 2,8
Mirkin (36)		44,7 / 33,9	4,8 / 11,3	26 / 12				

Kısaltmalar

- EBZ: etkinlik başlama zamanı
- İÖ: işlem öncesi
- İS: işlem sonrası
- AİM: artık idrar miktarı
- YKS: yaşam kalitesi skoru
- AÜR: akut üriner retansiyon
- ↓: düşüş
- DY: düşüş yok

Üriner retansiyonlu hastalarda enjeksiyonu takiben etkinin 1 hafta içinde başladığı ancak 1 hafta - 1 ay arasında değişen sürelerde temiz aralıklı ya da daimi kateterizasyon gereksinimi olabileceği söylenmiş ancak çalışmada bu hastaların tümünün sonda çekildikten sonra spontan işediği belirtilmiştir (21).

Doz

BoNTA dozu ile ilgili literatürde kesin bir bilgi yoktur. Çalışmalarda 100 ile 600 IU arasında değişik dozlar kullanılmıştır (Tablo 6). Her enjeksiyon sahasına yapılacak toksinin hangi hacimde sıvı ile verileceği hakkında da net bir bilgi yoktur. Araştırmacılar botulinum toksini değişik oranlarda sulandırarak (4-10 cc SF) genellikle transizyonel zona enjeksiyon yapmışlardır. Bu nedenle standart dozu bulmak için karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çok merkezli, çift kör, 2 aşamalı randomize Faz II araştırmada benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomları tedavisinde 100 ve 300 IU BoNTA dozları karşılaştırılmıştır (30). Çalışmaya 50 yaş ve üzerinde benign prostat hiperplazisi tanısı almış, Amerikan Üroloji Derneği semptom indeksi 8 ve üzerinde, maksimum idrar akım hızı 15 ml/s'nin altında, işeme hacmi 125 ml ve üzerinde olan ve 350 ml'nin altında işeme sonrası rezidüsü olan hastalar dahil edilmiştir. Botulinum toksin A transrektal ultrasonografi rehberliğinde prostat transizyonel

zonuna, her bir loba 2 ayrı enjeksiyon olmak üzere toplam 4 enjeksiyon olarak yapılmıştır. Ortalama takip süresi 12 aydır. 100 IU kolunda ortalama 18,8 olan Amerikan Üroloji Derneği semptom indeksi 3. ve 12. ayda sırasıyla 7,1 ve 6,9 azalmıştır. 300 IU kolunda ise ortalama semptom indeksi 19,5'dan sırasıyla 8,9 ve 7,1 azalmıştır. 100 IU kolunda ortalama 10,0 ml/s olan maksimum idrar akım hızı 3. ve 12. ayda sırasıyla 2,5 ve 2,2 ve 300 IU kolunda ise 9,6 ml/s üzerine 2,6 ve 2,3 artmıştır. Böylece her

iki dozun etkin olduğu ve 100 IU ile 300 IU arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

Bir diğer doz karşılaştırmasında BPH'nın tedavisinde 100 ve 200 IU BoNTA karşılaştırılmıştır (37). Çalışmaya medikal tedaviye yanıt vermeyen BPH hastaları dahil edilmiştir. Enjeksiyon öncesi IPSS, maksimum akım hızı (Qmax), işeme sonrası rezidüel hacim (PVR) değerleri ile 3. ve 6. ay değerleri karşılaştırılmıştır. Enjeksiyon, sistoskopi yardımıyla transüretral olarak 5 noktaya, her noktaya 1 ml olacak şekilde yapılmıştır.

Toplam 34 hasta randomize edilmiştir. Her iki dozda da 3. ve 6. ayda IPSS, Qmax ve PVR'de istatistiksel olarak anlamlı benzer iyileşmeler elde edilmiştir.

Marberger ve ark tarafından yapılan uzun süreli (72 hafta) çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada BoNT'in 100 IU, 200 IU ve 300 IU dozları karşılaştırılmıştır (38). Çalışmaya 50 yaş ve üzeri, AÜSS/BPH semptomları olan, IPSS \geq 12, total prostat volümü 30-100ml ve maksimum akım hızı 5-15 ml/s olan hastalar dahil edilmiştir. Plasebo (n = 94), 100 U (n = 95), 200 U (n = 94) ve 300 U (n = 97) enjeksiyon prostatın transizyonel zonuna transperineal (n = 63) ya da transrektal (n = 311) yolla enjekte edilmiştir. 12. haftada IPSS, maksimum akım hızı, total prostat hacmi ve transizyonel zon hacmi işlem öncesine göre plasebo dahil tüm gruplarda anlamlı olarak iyileşmiştir (p<0,001). Plasebo ile botulinum toksin grupları arasında fark yoktur. Bu sonuç plasebo etkisinin intraprostatik enjeksiyonda etkili olabileceği gerçeğini hatırlatmıştır. Çalışmanın alt grup analizinde önceden α -bloker alan 200 IU grubunun IPSS skorlarında plaseboya oranla anlamlı düşüş izlenmiştir (38). Yan etki tüm gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Tablo 5. Çeşitli çalışmalardaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri (17)

	Uygulama yolu	Dilüsyon miktarı / Enjeksiyon noktaları	Anestezi	Doz	Profilaksi
Maria (14)	Transperineal	4 ml / her iki lateral lob	Yok	200 U	
Chuang (4)	Transperineal	8 ml / her iki lateral lob	Sedasyon	200 U	1 hastaya sefazolin
Chuang (11)	Transperineal	4 ml / her iki lateral lob	Sedasyon	100 U	1 hastaya sefazolin
Kuo (15)	Transüretral	20 ml / her iki lateral ve median lob	Genel	200 U	
Larson (22)	Transrektal	Median lob bazaline / her iki lateral lob	Yok	100 U	
Guercini (18)	Transperineal			300 U	
Park (23)	Transperineal	4-9 ml / her iki lateral lob	Yok		
AIM < 30cc				100 U	
AIM 80cc				200 U	
AIM > 80cc				300 U	
Chuang (20)	Transperineal	4-8 ml / her iki lateral lob	Sedasyon / Yok		5 hastada AÜR nedeniyle işlem
AIM < 30cc				100 U	
AIM > 30cc				300 U	
Sreedar (24)	Transrektal	Her iki lateral lob	Yok	200 U	
Agrawal (25)	Transperineal	Her iki lateral lob	Yok	200 U	Siprofloksasin
Silva (26)	Transrektal	8 ml / her iki lateral lob	Yok	200 U	Siprofloksasin
Silva (27)	Transrektal	8 ml / her iki lateral lob	Yok	200 U	Siprofloksasin
Silva (28)	Transrektal		Yok	200 U	
Jasinski (29)	Transrektal	4 ml / her iki lateral lob		100 U	
Crawford (30)	Transrektal			100 U / 300 U	
Brisinda (31)	Transperineal	4 ml / her iki lateral lob	Yok	200 U	
De Kort (32)	Transrektal	Her iki lateral lob		100 U	Antibiyotik
Kuo (19)	Transperineal	10 ml / her iki lateral ve median lob	Lokal	200 U / 600 U	Siprofloksasin
McVary (33)	Transrektal			100 U / 300 U	
Nikoobakht (34)	Transperineal			300 U / 500 U	
Nikoobakht (16)	Transperineal			300 U / 500 U	
Gorgal (35)	Transrektal	Her iki lateral ve median lob	Yok	200 U	Antibiyotik
Mirkin (36)	Schelin	Her iki lateral lob		150 U	

Kısaltma

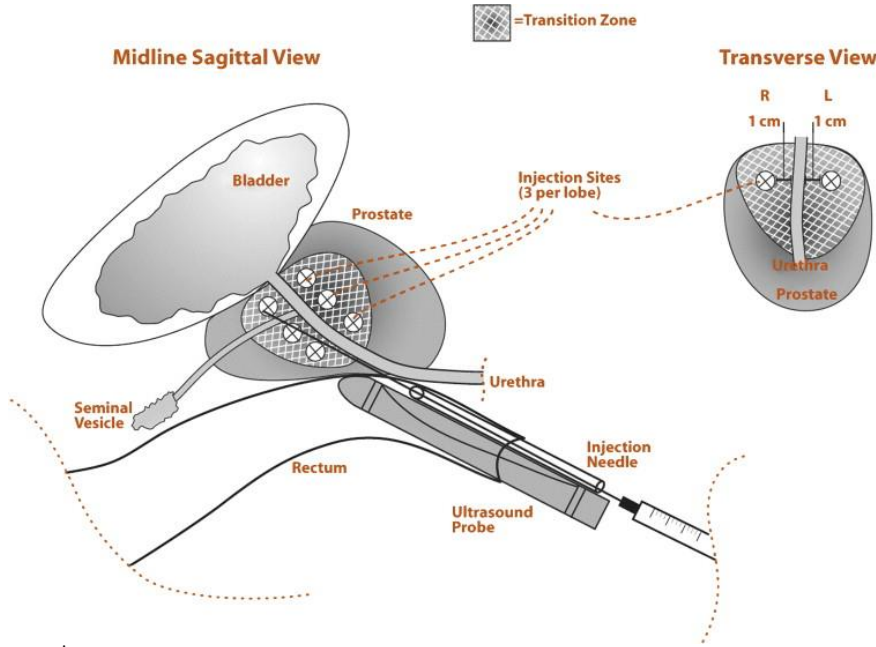
AIM: artık idrar miktarı

Uygulama Tekniği

Çalışmalarda uygulama şekli transrektal, transüretral veya transperineal olabilmektedir (Tablo 6). Transüretral yolla diğer yöntemlerle kaçırılabilir olan median lob enjeksiyonu mümkündür (21). Bununla birlikte ürologlar tarafından daha bilindik olan transrektal yol son yıllarda daha çok tercih edilmektedir. Bu yöntem ile transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat hacmine göre 100 - 300 IU arasında değişen konsantrasyonlarda enjeksiyon yapılabilir. (Şekil 5).

Yan Etkiler

BoNT enjeksiyonu tüm çalışmalarda iyi tolere edilmiştir ve sistemik yan etki henüz bildirilmemiştir. Postoperatif analjeziye ihtiyaç yoktur. İşleme bağlı dizüri, hematüri, epididimit, prostatit gibi komplikasyonlar hastaların yaklaşık %35'inde gözlenmiştir (17). Üriner retansiyon <%6 hastada ortaya



Şekil 5: İntraprostatik botulinum toksin uygulaması. (38)

çıkmıştır ancak birçok hastada ameliyat sonrası erken dönemde (bir hafta-bir ay) transüretal kateterizasyon ya da temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı duyulmaktadır (11, 26).

İntraprostatik BoNT tedavisinin seksüel fonksiyon ve ejakülasyon üzerine etkisi gösterilmemiştir (28). Septik komplikasyonları azaltmak için işlemin antibiyotik profilaksisi transrektal iğne biyopsisi ile aynı şekilde yerel protokoller göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Sonuçlar

BoNT şu an için US FDA (Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı olmayan 'off-label' bir ilaçtır. Günlük pratikte kullanımı için en uygun adaylar diğer medikal tedavilere yanıt almamış veya komorbiditeleri nedeniyle invaziv tedavi yapılamayan, medikal tedaviye refrakter üriner retansiyondaki hastalar gibi görünmektedir. Şu anki bilgilerimizle etki mekanizması tam olarak ortaya konamamış olsa da hem statik hem de dinamik komponente karşı etkili olduğu ortaya konulmuştur.

BoNT'in prostat içine enjeksiyonu güvenilir, kolay tolere edilebilir, düşük morbiditeli, hızlı etkili ve gelecek vaat eden minimal invaziv tedavi yöntemi gibi görünmektedir. Ancak, yayınlanan çalışmaların mükemmel ve homojen

sonuçları rağmen, çalışmalarda hasta sayıları düşüktür ve kısıtlı takip süreleri vardır. Salin, ilaç (α -bloker, 5- α -redüktaz, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri), TUR-P veya diğer minimal invaziv tedavi yöntemleri ile randomize edilmiş, daha yüksek hasta sayılarına ve daha uzun takip sürelerine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, dozlama, tekrar enjeksiyon gerekliliği, fiyat-etkinliği, optimal enjeksiyon bölgeleri uzun dönem sonuçlarla ortaya konduğunda BoNT'in diğer tedavi alternatifleri arasındaki yeri netleşecektir. Avrupa Üroloji Birliği (European Association of Urology, EAU) 2013 kılavuzuna göre BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları ya da üriner retansiyonu olan hastalar için hala deneyseldir (39).

Kaynaklar

1. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1202-16.
2. Gkonos PJ, Krongrad A, Roos BA. Neuroendocrine peptides in the prostate. *Urol Res.* 1995;23(2):81-7.
3. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. Botox-induced prostatic involution. *Prostate.* 1998 Sep;37(1):44-50.
4. Chuang YC, Tu CH, Huang CC, Lin HJ, Chiang PH, Yoshimura N, Chancellor MB. Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces

prostate apoptosis in dogs. *BMC Urol.* 2006 Apr;6:12.

5. de Kort LM, Kok ET, Jonges TN, Rosier PF, Bosch JL. Urodynamic effects of transrectal intraprostatic Ona botulinum toxin A injections for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2012 Oct;80(4):889-93.

6. Witte LP, Chapple CR, de la Rosette JJ, Michel MC. Cholinergic innervation and muscarinic receptors in the human prostate. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):326-34.

7. Pennefather JN, Lau WA, Mitchelson F, Ventura S. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol.* 2000 Aug;20(4):193-206.

8. Dinis P, Charrua A, Avelino A, Nagy I, Quintas J, Ribau U, Cruz F. The distribution of sensory fibers immunoreactive for the TRPV1 (capsaicin) receptor in the human prostate. *Eur Urol.* 2005 Jul;48(1):162-7.

9. Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, Somogyi GT. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol.* 2003 May;169(5):1896-900.

10. Chuang YC, Huang CC, Kang HY, Chiang PH, Demiguel F, Yoshimura N, Chancellor MB. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1158-63.

11. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology.* 2005 Oct;66(4):775-9.

12. Silva J, Pinto R, Carvallho T, Coelho A, Avelino A, Dinis P, Cruz F. Mechanisms of prostate atrophy after glandular botulinum neurotoxin type a injection: an experimental study in the rat. *Eur Urol.* 2009 Jul;56(1):134-40.

13. Lin AT, Yang AH, Chen KK. Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate. *Eur Urol.* 2007 Aug;52(2):582-9.

14. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized,



- placebo-controlled study. *Urology*. 2003 Aug;62(2):259-64.
15. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*. 2005 Apr;65(4):670-4.
16. Nikoobakht M, Daneshpajoo A, Ahmadi H, Namdari F, Rezaeidanesh M, Amini S, Pourmand G. Intraprostatic botulinum toxin type A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Initial experience with Dysport. *Scand J Urol Nephrol*. 2010 Apr;44(3):151-7.
17. Marchal C, Perez JE, Herrera B, Machuca FJ, Redondo M. The use of botulinum toxin in benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn*. 2012 Jan;31(1):86-92.
18. Guercini F GA, Bard RL. Intraprostatic botulinum toxin injection in patients with severe benign prostatic hyperplasia: A multicenter feasibility study. Paper presented at: AUA Congress; 2005 May 21-26; San Antonio, TX.
19. Kuo HC, Liu HT. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(3):206-11.
20. Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2006 Nov;98(5):1033-7.
21. Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature. *Eur Urol*. 2008;54(4):765-75. Oct
22. Larson TR SA, Huidobro C. Intraprostatic injection of botulinum toxin in the treatment of symptomatic LUTS, including sequential MRIs for accurate changes in size of the prostate. Paper presented at: AUA Congress; 2005 May 21-26; San Antonio, TX.
23. Park DS, Cho TW, Lee YK, Lee YT, Hong YK, Jang WK. Evaluation of short-term clinical effects presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J*. 2006 Oct;47(5):706-14.
24. Reddy S, Chawla A, Thomas J. Botulinum toxin in high-risk BPH patients in retention. *Indian J Urol*. 2008 Apr;24(2):276.
25. Agrawal SK, Agarwal MM, Singh SK. Intraprostatic injection of botulinum toxin A: A promising treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol*. 2009 Oct;25(3):421-3.
26. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, Cruz F. Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):153-9.
27. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Oliveira R, Silva C, Cruz F, Dinis P. Intraprostatic Botulinum Toxin Type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urol*. 2009 Aug;9:9.
28. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Silva C, Cruz F, Dinis P. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function. *BJU Int*. 2011 Jun;107(12):1950-4.
29. Jasinski M, Drewa T, Tyloch J, Wolski Z. Is botulinum toxin type A intraprostatic injection effective in patients with urinary retention? *Acta Pol Pharm*. 2011 Sep-Oct;68(5):765-8.
30. Crawford ED, Hirst K, Kusek JW, Donnell RF, Kaplan SA, McVary KT, Mynderse LA, Roehrborn CG, Smith CP, Bruskewitz R. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomized clinical trial. *J Urol*. 2011 Sep;186(3):965-70.
31. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology*. 2009 Jan;73(1):90-4.
32. De Kort LM, Rosier PF, Kok E, Jonges TN, Bosch R. Clinical, urodynamic and histologic results of intraprostatic injections with botulinum toxin type a for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Paper presented at: AUA Congress; 2009 April 26-30; Chicago, IL.
33. McVary KE, Crawford D, Donnell R, Drews K, Kaplan S, Kusek J, Roehrborn C, Bruskewitz R. MIST-2: Baseline PSA and total prostate volume predicts clinical response to intraprostatic injection of botulinum toxin for the treatment of LUTS. Paper presented at: AUA Annual Meeting; 2010 May 20 – June 03; San Francisco, CA.
34. Nikoobakht MR, Daneshpajoo A. Intraprostatic disport is a safe and efficacious treatment for benign prostatic hyperplasia. Paper presented at: 25th Anniversary EAU Congress; 2010 April 16-20; Barcelona, Spain.
35. Gorgal TG, Silva JFA, Pinto RA, Botelho F, Silva PN, Silva CM, Dinis PO, Cruz FJMR. Intraprostatic injection of botulinum toxin type A causes a long lasting improvement in LUTS and urinary flow in patients with benign prostatic enlargement refractory to standard medical therapy. Paper presented at: 25th Anniversary EAU Congress; 2010 April 16-20; Barcelona, Spain.
36. Mirkin YB, Bedredtdinova D. Comparative study of efficiency and safety of intraprostatic injections of botulinum toxin and polidocanol in men with BPH and LUTS. Paper presented at: 25th Anniversary EAU Congress; 2010 April 16-20; Barcelona, Spain.
37. Arnouk R, Suzuki BCH, Stull RB, de Bessa Junior J, Malave CA, Gomes CM. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:463574.
38. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, Lee KS, Grosse J, Bugarin D, Zhou J, Patel A, Haag-Molkenteller C. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013 Mar;63(3):496-503.
39. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravass S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2013 Jul;64(1):118-40.

Kronik Pelvik Ağrı Sendromunda (mesane ağrısı, prostat ağrısı) Botulinum Toksin Kullanımı

Dr. Murat AKAND, Dr. Bedreddin SEÇKİN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Konya

Pelvik ağrı sendromları günlük yaşamı olumsuz olarak etkileyen ve tedavi edilmesi güç durumlardır. 20-50 yaş arası erkeklerde %2-12 oranında görülürken, aynı yaş grubu kadınların yaklaşık %15'ini etkilemektedir (1, 2). Erkek kronik pelvik ağrı sendromunda (KPAS) çoğu zaman prostata, kadın KPAS'da ise genelde pelvik taban kaslarındaki spazma bağlı geliştiği düşünülen semptomlar antibiyotikler, antiinflamatuvar ajanlar, α reseptör antagonistleri ve kas gevşeticiler ile tedavi edilmeye çalışılmıştır (3, 4, 5).

Birçok araştırmacı kronik pelvik ağrının başlamasında veya devam etmesinde sinir sisteminin önemli bir rol oynadığı konusunda fikir birliğine varmıştır (6, 7). Bu nedenle santral ve periferik sinir sistemini hedefleyen tedavilerin KPAS'da kullanımı araştırılmaktadır. Potansiyel tedavi modalitelerinden biri de birçok kas ve nöral hastalıkların tedavisinde kullanılan botulinum toksinidir (BoNT) (8, 9). Bu nörotoksin, mesane ve prostattan çıkan viseral afferent sinirler, pudendal sinirin somatik lifleri ve de somatik ve viseral (otonomik) motor sinirler gibi birçok pelvik periferik sinir üzerinde teorik olarak etkili olabilecek yapıdadır. BoNT'in ayrıca ağrının modülasyonunda etkili olabilecek bazı santral sinir sistemi etkileri de olabilir.

BoNT Etki Mekanizması

BoNT gram pozitif, anaerobik bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksindir ve yedi serotipi bulunmaktadır. BoNT tip A (BoNTA) en uzun yarılanma ömrü ve en fazla klinik etkisi olan serotiptir ve de sıkça kullanılıp

çalışılmaktadır (10). İntramusküler enjeksiyonunu takiben BoNT periferik presinaptik nöronları hedefler ve pH bağımlı endozomlar içine alınır. Asidifikasyon ile BoNT'in endozomal aktivasyonu 150 kDa'luk molekülün hafif ve ağır zincirlere ayrılmasına neden olur. Hafif zincir, ağır zincir tarafından kısmen endozomdan salınan ve asetilkolin-vezikül füzyon proteinlerinin ayrılmasını sağlayan bir çinko proteazdır. Asetilkolin nöromusküler bileşkede myositin uyarılması için gereklidir. Bu nedenle, BoNT aracılığıyla vezikül füzyonunun önlenmesi kas kontraksiyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Son zamanlarda yapılan bir çalışma iskelet kası BoNTA reseptörünün ve intrasellüler hedeflerin aynısının detrusorda da bulunduğunu göstermiştir (11).

Ağrılı durumların tedavisi ile ilgili olabilecek nonkolinerjik BoNT mekanizmaları da tanımlanmıştır. Smith ve arkadaşları BoNTA'ya maruz kalan mesane striplerinde hem asetilkolin hem de norepinefrin salınımının değiştiğini göstermiştir (12). Bu bulgu bize BoNTA'nın non-asetilkolin nöral transmisyonu ve hücre-hücre etkileşimini etkileyebileceğini göstermektedir. Spinal kord hasarlı hastalarda BoNTA ile muamele edilmiş detrusör spesimenlerinde adenozin trifosfat (ATP) salınımının inhibe edildiği gösterilmiştir (13). Aberran ATP sinyalizasyonunun KPAS'a benzerlikleri olan interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromunda (İS/AMS) bulunduğu bildirilmiştir (14). Nonkolinerjik nörotransmitterler üzerindeki bu iki etki duysal sinirlerin BoNT tarafından etkilenmesi açıklayan mekanizma olabilir. Santral sinir sistemindeki BoNT aktivitesi tam olarak tanımlanmamıştır. İn vitro dorsal kök nöronal hücre kültürlerine BoNT uygulandığında P maddesi salınımının azaldığı gösterilmiştir; bu da ağrı modülasyonunda rol alan santral bir mekanizmayı gösterebilir (15). Bununla birlikte, periferik botulinum uygulamasının santral sinir sistemi üzerinde ne kadar etkili olduğu henüz bilinmemektedir.

KPAS Tedavisinde BoNT: Viseral Aferent/Otonomik Sinir Hedefleri

- Prostat

BoNT'in etkisini gösterebilmesi için hedef organa direkt ulaştırılması gerekmektedir; bu nedenle kronik prostatit (KP/KPAS) tedavisinde prostatik BoNT enjeksiyonu denenmiştir. İlk defa 1998 yılında Maria ve arkadaşları tarafından nonbakteriyel prostatitli dört hastada intraprostatik BoNT enjeksiyonundan sonra üriner semptomlarda iyileşme olduğu bildirilmiştir (16). Her ne kadar bu hastaların beş yıllık takiplerinde de semptomlardaki iyileşmenin devam ettiği gösterilmiş olsa da, bu iki çalışmada da ağrı düzeyleri ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır (17).

2000 yılında Zermann ve arkadaşları KPAS tanısı almış 11 hastada 200 Ü transüretal BoNTA enjeksiyonu sonrasında ağrının anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir (18). Shin ve Park ise KPAS'lı 78 hastada prostat, pelvik taban ve eksternal sfinktere yapılan multirejyonel BoNT enjeksiyonu ile National Institute of Health (NIH) Kronik Prostatit Semptom İndeksi (CPSI)'nde 14 puanlık iyileşme gözlendiğini bildirmişlerdir (19). İntraprostatik ve periprostatik BoNTA enjeksiyonunun prostatın viseral afferent ve eferent (otonomik) liflerini etkilediği anlaşılmaktadır.

- Mesane

Her ne kadar İS/AMS semptomları mesane ile ilişkilendirilse de KP/KPAS'lı erkeklerin bir kısmında aslında İS/AMS bulunduğu ve İS/AMS'nin KPAS ile birlikte ağrı bozuklukları spektrumunda bulunduğu ileri sürülmektedir (20, 21, 22).

Giannantoni ve arkadaşları AMS'lı hastalarda detrusor içine yapılan 200 Ü BoNTA enjeksiyonunun ağrı, sık idrara çıkma, işenen hacim ve mesane kapasitesinde belirgin iyileşme sağladığını, fakat tüm hastalarda birinci yıl sonunda bazal şikayetlerin tekrar oluştuğunu bildirmişlerdir (23).

Kuo ve Chancellor tarafından yapılan randomize, kontrollü çalışmada onbiri erkek olan toplam 67 hastada tek başına hidrodistansiyon ve hidrodistansiyon ile birlikte detrusora BoNTA injeksiyonu karşılaştırılmış ve BoNTA alan grupta fonksiyonel mesane kapasitesinin arttığı, gündüz idrara çıkma sıklığının azaldığı ve ağrının iyileştiği gözlenmiştir (24). Bu çalışmanın en büyük dezavantajı çalışma sırasında hastalarda dizüri, rezidü idrar miktarı, üriner retansiyon ve üriner sistem infeksiyonunun artması nedeniyle BoNTA dozunun 200 Ü'den 100 Ü'ye düşürülmesidir. Yine Kuo ve Liu yaptıkları bir diğer çalışmada ise, intravezikal BoNTA injeksiyonu ile birlikte hidrodistansiyon uygulaması sonrasında daha önceden İS/AMS ve nörojenik mesane ile ilişkilendirilen sinir büyüme faktörünün detrusorda kontrol grubuna göre azaldığını tespit etmişlerdir (25). COX-2 ve sinir büyüme faktöründeki değişiklik, BoNTA'nın genitoüriner sistemde ağrı sinyalizasyonunu değiştirebildiği ve paralizasyonu oluşturmaya gerek kalmadan da semptomları iyileştirebildiği görüşünü kuvvetlendirmektedir.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) sistiti veya radyasyon sistiti olan 8 hastada yapılan bir diğer çalışmada ise, radyasyon sistitli bir hasta dışındaki tüm hastaların semptom ve mesane kapasitelerinde iyileşme görüldüğünü bildirilmiştir (26). Her ne kadar bu hastalıklardaki ağrının etiyojisi ve öyküsü KPAS'dakinden farklı olsa da, bu çalışma karışık hasta grubundaki pelvik ağrı da iyileşme sağlanabildiğini ve KPAS'lu erkeklerde de geçerli olabilecek ortak bir mesane ağrı yolağının bulunabileceğini ortaya koymaktadır.

Detrusor injeksiyonu ile etkilenen nöronlar mesanenin viseral aferent ve eferent (otonomik) lifleridir. Bununla birlikte mesane ve prostatın sinirleri pelvik pleksustan kaynaklanır ve aynı spinal orijinleri paylaşırlar; bu nedenle bu organlardan kaynaklanan ağrının kontrolünde rol alan yollar tamamen aynı olmasa bile, birbirlerine benzer veya yakın olma ihtimalleri bulunmaktadır. Her ne kadar İS'teki mesane değişiklikleri KPAS'lu erkeklerde görülse de, bu hastalardaki ağrı oluşturan mekanizma

tam olarak hala bilinmemektedir. KPAS'lu erkeklerde mesaneye BoNTA injeksiyonu ile ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır.

KPAS Tedavisinde BoNT: Somatik Sinir Hedefleri

- Pudental Sinir Tarafından İnerve Edilen Pelvik Taban Kasları

BoNT'nin vücudun çeşitli yerlerinde görülen kas spastisitesine bağlı gelişen ağrının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (27). Ağrıdaki iyileşmenin nöromusküler bileşke BoNT'nin etki etmesi ile iskelet kası liflerinin paralizisine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Bu durumlarda BoNT somatik sinir nöromusküler bileşkesini hedeflemektedir. Pelvik taban kaslarına BoNT injeksiyonu levator ani spazmı gibi bazal musküler tonusun artmasına bağlı ağrının görüldüğü durumlarda kullanılmıştır. Jarvis ve arkadaşları tarafından 2 yıldan fazla süredir kronik pelvik ağrı şikayetleri olan 12 hastada yapılan pilot çalışmada, pubokoksigeus ve puborektalis kaslarına üç farklı konsantrasyonda (10 IU/mL, 20 IU/mL ve 100 IU/mL) yapılan BoNTA injeksiyonundan sonra dispanoni ve dismenore skorlarında düşüş ve hayat kalitesi değerlendirmesinde iyileşme saptanmıştır (28). Abbott ve arkadaşları levator/pelvik taban spazmı olan kadınlarda transvajinal olarak puborektalis ve pubokoksigeus kaslarına BONT injeksiyonu yaptıkları randomize, kontrollü çalışmalarında manometri basınçlarında düşüş ve dispanonide iyileşme kaydetmişlerdir (29). Buna karşılık, kadın ve erkeklerde daha yeni bir tarihte yapılan bir çalışmada ise perianal BoNTA injeksiyonundan sonra anal manometri basınçlarında düşüş gözlenmiş, fakat ağrı skorunda belirgin bir iyileşme tespit edilememiştir (30). Yazarlar bu durumun ağrının anal sifinkterden değil puborektalisten kaynaklanması ya da ağrı patofizyolojisinde spazmın bulunmaması nedeniyle gözlemlendiğini düşünmektedirler.

Bazı çalışmalarda KPAS'lu birçok hastada myofasial hassasiyet bulunduğu ve myofasial semptomların bu tetikleyici noktaların palpasyonu veya muayenesi

ile çoğu zaman alevlendiği gösterilmiştir (31). Fizik tedavi ve masaj ile KPAS ile ilişkili hassas pelvik taban kaslarının tedavi edilmesi çalışılmaktadır. Berger ve arkadaşları kronik pelvik ağrısı (hem KP/KPAS hem de İS/AMS) olan erkek ve kadınlarda izole periüretal pelvik taban kaslarında BoNT'nin etkisini değerlendirdikleri randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında erkeklerde bulbospongios kasa, kadınlarda ise periüretal alana yapılan 100 Ü BoNTA'nın semptomlarda iyileşme sağladığını; fakat bu durumun tedavi sonrası 3. ayda anlamlı olmadığını bulmuşlardır (32). Gottsch ve arkadaşlarının KPAS'lu erkeklerde ilk defa yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında perineal çizgili kaslara 100 Ü BoNTA injeksiyonu sonrasında global cevap değerlendirme sorusunda %31'lik bir iyileşme kaydedilirken, NIH-CPSI'de anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (33). Fakat, NIH-CPSI'nin alt bölümleri değerlendirildiğinde BoNTA tedavisi alanların ağrı skorlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, plasebo yapılan 16 hastanın onuna işlem sonrası 1. ay kontrolünde BoNTA eneksiyonu yapılmış ve bundan sonraki 1. ve 2. ay kontrollerinde hem global cevap değerlendirme sorusunda hem de NIH-CPSI'de anlamlı düzelleme tespit edilmiştir (33).

Sonuç

Kronik pelvik ağrı sendromunda ağrının oluşumu, iletilmesi ve algılanmasındaki çok sayıda, birbiri ile ilişkili ve komplike mekanizmaların varlığı tedavinin de tek ajanla yapılmasından çok, çok ajanlı ve multidisipliner bir şekilde yapılmasını gerektirmektedir. Bu bulgular ışığında KPAS'lı hastaların, özellikle konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastaların tedavisinde olası etki noktaları, etkinliği, güvenliliği, yan etki profili ve güvenilirliği ile BoNTA'nın multimodal tedavi planına entegre edilebilmesi olası gözükmektedir. Bu konu ile ilgili yeni, yüksek hasta sayılı, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar bize daha ayrıntılı bilgiler verecektir.

Kaynaklar

- Nickel JC. Prostatitis and Related Conditions, Orchitis, and Epididymitis. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia (PA): 2012. P. 327-56.
- Mathias S, Kupperman M, Liberman RF, Lipshutz RF, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health related quality and economic correlates. *Obstet Gynecol*. 1996 Mar;87(3):321-7.
- Nickel JC, Downey J, Clark J, Casey RW, Pommerville PJ, Barkin J, Steinhoff G, Brock G, Patrick AB, Flax S, Goldfarb B, Palmer BW, Zadra J. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology*. 2003 Oct;62(4):614-7.
- Bates SM, Hill VA, Anderson JB, Chapple CR, Spence R, Ryan C, Talbot MD. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*. 2007 Feb;99(2):355-9.
- Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M, Anderson RU, Pontari M, Shoskes DA, Litwin MS, Alexander RB, White PC, Berger R, Nadler R, O'Leary M, Liong ML, Zeitlin S, Chuai S, Landis JR, Kusek JW, Nyberg LM, Schaeffer AJ. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2008 Dec;359:2663-73.
- Pezzone MA, Liang R, Fraser MO. A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1953-64.
- Yilmaz U, Liu YW, Berger RE, Yang CC. Autonomic nervous system changes in men with chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2007 Jun;177:2170-4.
- Eisa M, Singer C, Sengun C, Russel A, Jabbari B, Papapetropoulos S. Treatment of painful limbs/moving extremities with botulinum toxin type A injections. *Eur Neurol*. 2008;60(2):104-6.
- Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, Jabbari B, Kaufmann HC, Schurch B, Silberstein SD, Simpson DM. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May;70(19):1707-14.
- Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, de Groat WC, Smith CP, Somogyi GT, Aoki KR. Drug insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol*. 2008 Jun;5(6):319-28.
- Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A, Silva J, Cruz CD, Cruz F, Avelino A. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):884-90.
- Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, Somogyi GT. Effects of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol*. 2003 May;169(5):1896-900.
- Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int*. 2004 Dec;45(7):987-93.
- Tempest HV, Dixon AK, Turner WH, Eneil S, Sellers LA, Ferguson DR. P2X and P2X receptor expression in human bladder urothelium and changes in interstitial cystitis. *BJU Int*. 2004 Jun;93(9):1344-48.
- Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2000 Feb;38:245-58.
- Maria G, Destito A, Lacquaniti S, Bentivoglio AR, Brisinda G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis. *Lancet*. 1998 Aug;352(9128):625.
- Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 2003 Aug;62(2):259-64.
- Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A – A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*. 2000 Oct;38(4):393-9.
- Shin SM, Park DS. Multi-regional injections of low-dose botulinum toxin A for men with chronic pelvic pain syndrome. Paper presented at: AUA Congress; 2006 May 20-25; Atlanta, GA.
- Miller JL, Rothman I, Bavendam TG, Berger RE. Prostatodynia and interstitial cystitis: one and the same? *Urology*. 1995 April;45(4):587-90.
- Abrams P, Baranowski A, Berger RE, Fall M, Hanno P, Wesselmann U. A new classification is needed for pelvic pain syndromes: are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? *J Urol*. 2006 Jun;175(6):1989-90.
- Baranowski AP, Abrams P, Berger RE, Buffington CA, de C Williams AC, Hanno P, Loeser JD, Nickel JC, Wesselmann U. Urogenital pain: time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):33-6.
- Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):1031-4.
- Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int*. 2009 Sep;104(5):657-61.
- Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistention can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology*. 2007 Sep;70(3):463-8.
- Chuang YC, Kim DK, Chiang PH, Chancellor MB. Bladder botulinum toxin A injection can benefit patients with radiation and chemical cystitis. *BJU Int*. 2008 Sep;102(6):704-6.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):712-7.
- Jarvis SK, Abbott JA, Lenart MB, Steensma A, Vancaillie TG. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004 Feb;44(1):46-50.
- Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaillie TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Oct;108(4):915-23.
- Rao SS, Paulson J, Mata M, Zimmerman B. Clinical trial: effects of botulinum toxin on Levator ani syndrome – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May;29(9):985-99.
- Fitzgerald MP, Anderson RU, Potts J, Payne CK, Peters KM, Clemens JQ, Kotarinos R, Fraser L, Cosby A, Fortman C, Neville C, Badillo S, Odabachian L, Sanfield A, O'Dougherty B, Halle-Podell R, Cen L, Chuai S, Landis JR, Mickelberg K, Barrell T, Kusek JW, Nyberg LM. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):570-80.
- Gottsch HP, Berger RE, Miller JL, Yang CC. Pelvic floor injection of botulinum toxin A for pelvic pain: a randomized, controlled pilot study. Paper presented at: AUA Congress; 2010 May 29 – June 03; San Francisco CA.
- Gottsch HP, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. *Scan J Urol Nephrol*. 2011 Feb;45(1):72-6.



Botulinum Toksini Uygulamasında Ortaya Çıkan Yan Etkiler ve Tedavileri

Dr.Ali Ersin ZÜMRÜTBAŞ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Denizli

Günümüzde ürolojik hastalıkların tedavisinde kendine giderek daha fazla yer bulmaya başlayan botulinum toksin (BoNT) uygulamalarının artması ile birlikte olası yan etkileri ve komplikasyonları da gündeme gelmiştir. BoNT, her ne kadar iyi tolere edilen ve yapılan çalışmalarda belirgin bir yan etkisi olmayan bir tedavi olarak sunulsa da, bu etkilerin farkında olmak ve tedavi yaklaşımlarını bilmek bu tedaviyi uygulayan hekimlerin sorumluluklarıdır. Bu derlemede botulinum toksinin özellikle üroloji uygulamalarında görülen yan etkiler ve tedavi yöntemleri kapsamlı olarak ele alınmıştır.

Botulinum Toksinin Ürolojik Uygulamalarda Görülen Yan Etkileri

BoNT genellikle iyi tolere edilir ve yapılan çalışmaların çoğunda majör bir komplikasyon bildirilmemiştir (1). Yan etkiler zorunlu, lokal ve sistemik yan etkiler olarak sınıflandırılabilir (2). Zorunlu yan etkiler, tedavinin doğasında olan ve etkinliğe bağlı olarak görülen yan etkilerdir. Bu tür yan etkilerin en bilineni klinik olarak hekimi ve hastaları muhtemelen en fazla etkileyen ve endişelendiren yan etki olan idrar retansiyonu ve ciddi miktarda artmış idrar kalmasıdır. Lokal yan etkiler ilacın uygulandığı dokuya ve komşu bölgelere nüfuz etmesi ile görülen yan etkilerdir. Bu tür yan etkiler nadir görülür. Gros hematüri, enjeksiyon bölgesinde ağrı, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) lokal yan etkiler arasında sayılabilir. Sistemik yan etkiler ise ilacın kana karışması sonucu uzak organlarda görülen yan etkilerdir. Kaslarda seğirme ve titreme bu tür

yan etkilere örnektir. Bununla birlikte, genel olarak en sık görülen yan etkiler mesanenin tam boşaltılmaması ve İYE'dir (3).

- İdrar Retansiyonu ve İşeme Sonrası Artık İdrar

Geniş serilerde BoNT tedavisi sonrası temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) oranları %0-5 arasında bildirilmekte olup %36'ya kadar varan oranlar da bildirilmiştir (4). Sahai ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada tedavi verilen hastaların %38'inde >150 ml, %43'ünde >200 ml artmış idrar saptanmıştır. Bu çalışmada 20 hastadan 5'inde ilk kontrolde TAK yapma gerekliliği doğmuş, 4 hastada ise İYE gelişmiştir. Brubaker ve ark. BoNT uygulanan hastaların %14'ünde bu durumun semptomatik olduğunu ve ortalama 66 ila 98 gün sürebilen TAK uygulaması gerektirdiğini belirtmişlerdir (6). Brubaker ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada 210 kadın hastanın 200 ünite onabotulinumtoksin-A tedavisi için plasebo ve tedavi kollarına randomize edilmesi planlanmıştır. Bununla birlikte, 43 hasta çalışmaya dahil edildikten sonra tedavi kolunda idrar retansiyonunun yüksek oranda (28 hastanın 12'si) gözlenmesi nedeni ile monitörizasyon komitesi tarafından çalışma durdurulmuştur (6). Dmochowski ve arkadaşlarının yakın geçmişte yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada TAK insidansı farklı dozlarda %15-%20 arasında gözlenmiştir. Hastaların 1/3 ila 1/4'ünde ise enfeksiyon saptanmıştır (7).

Kuo ve ark. BoNT'in farklı dozlarındaki etkilerini araştırdıkları çalışmada yan etkileri de incelemişler ve 200 Ü BoNT uygulanan grupta altı, 150 Ü BoNT uygulanan grupta ise iki hastada retansiyon geliştiğini gözlemişlerdir. 100 Ü BoNT uygulanan grupta ise retansiyon gelişmemiştir (8). Aynı yazarın 2007 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise 45 hastalık tedavi grubunda gözlenen yan etkiler; 7 hastada dizüri, 2 hastada retansiyon, 2 hastada İYE, 1 hastada gros hematüri ve 1 hastada tedavi sonrası ağrı olarak bildirilmiştir (9).

BoNT uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmalarda etki ile birlikte tedaviye bağlı yan etkilerin de doza bağımlı

olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tedaviye yanıtız aşırı aktif mesanesi olan toplam 313 hastada yapılan bir çalışmada plasebo, 50, 100, 150, 200 ve 300 Ü BoNT tedavisi uygulanan gruplarda işeme sonrası artık idrar (>200 ml) saptanma oranları sırasıyla, %0, %12,5, %14,5, %20,0, %28,8 ve 27,3% olarak saptanmıştır (10, 11). Bir sistematik derlemede farklı dozlarda, retansiyon ve de novo TAK gereksinimi oranları sırasıyla %0-33 ve %6-88 olarak verilmiştir (12).

Her ne kadar tedavi sonrası retansiyon akut dönemde bir sorun olarak görünse de tedavi sonuçlarını genellikle etkilememektedir. Birçok uzman idrar yapmadaki zorluğun genellikle 2-3 ay sürdüğünü ve daha sonra düzeldiğini ifade etmektedir. Klinik etki ise, bilindiği gibi 6-9 ay arasında değişmektedir. Buna ilaveten hem nörojenik kaynaklı hem de idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olanlarda yaşam kalitesinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (13).

İdiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda, Schulte-Baukloh ve ark. tedavi öncesi 15 ml veya üzerinde artık idrarı olan hastalara detrusora ilaveten eksternal sfinktere de BoNT enjekte ederek sonuçları incelemişlerdir. Çalışma sonunda tedavi sonrası artık idrar hacminin sfinkter enjeksiyonu yapılan grupta değişmediği, yalnızca detrusor enjeksiyonu yapılan grupta anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (14). Dolayısıyla artık idrar hacmi yüksek olan hastalarda sfinktere ilave enjeksiyonlar yapılması tedavi sonrası gelişebilecek retansiyon ve TAK gereksiniminin azaltılması açısından önerilebilir. Bu yöntemle stres tip idrar kaçırma gelişmesi ihtimalinin artabileceği iddia edilmişse de henüz ispatlanamamıştır.

Sonuç olarak, BoNT tedavisi sonrası idrar retansiyonu nadir olmayan bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi öncesi hastayı bu konuda bilgilendirmek, bu tür bir yan etki ortaya çıktığında ise bir süre TAK uygulamasına başvurmak yeterlidir.

- İdrar Yolu Enfeksiyonu

BoNT tedavisi uygulanan hastalarda %2 ila %32 arasında İYE geliştiği ve

İYE'nin işeme sonrası artık idrar hacmi yüksek olanlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (12). Bununla birlikte BoNT ve İYE ilişkisi ile ilgili çelişkili veriler de bulunmaktadır. Brubaker ve ark. nın yaptığı bir çalışmada tedavi gören kadınlarda idrar yolu enfeksiyonunun iki kat arttığı gözlenmiştir (%22'ye karşın %44) (6). Toplam 30 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise BoNT uygulamasının nörojen mesane hastalarında semptomatik İYE oranını %88 azalttığı gösterilmiştir (15). Schurch, 2005 yılında yayınlanan çalışmasında işlem öncesi TAK yapmakta olan hastalarda işlem sonrası İYE oranının yaklaşık olarak %25 olduğunu göstermiştir (16). Bu oran ise çeşitli nedenlerle TAK yapan hastalarda kabul edilebilir enfeksiyon oran limitleri dahilindedir.

- Hematüri

BoNT tedavisi sonrası görülen yan etkilerden biri de hematürüdür. Hematüri konusunda daha çok vaka sunumu ve serilerde sınırlı sayıda hasta ile bildirilmiş yayınlar bulunmaktadır. Bir yayında normalde varfarin alan ve işlemden 3 gün önce ilacı kesilen 17 hastadan yalnızca birinde hematüri görüldüğü, başka bir yayında ise bir hastada hastaneye yatış ve sürekli irrigasyon gerektiren kanama olduğu bildirilmiştir. Daha sonra kanamanın muhtemelen üreterdeki varikoz yapıardan kaynaklandığı düşünülmüştür (17-19). Yine de BoNT tedavisi uygulanan hastalar kanama açısından takip edilmeli, kanama görüldüğünde ise öncelikle konservatif tedaviler, gerekli durumlarda ise girişimsel tedaviler uygulanmalıdır.

- Kas Zayıflığı

BoNT tedavisi sonrası ilacın hedef bölge dışına yayılması sonucu istenmeyen bazı sistemik yan etkiler görülebilir. Kaslarda zayıflık da sistemik yan etkilerden biri olup, insidansı oldukça düşüktür ve kullanılan doz ve formül ile ilişkilidir (20). Grosse ve ark. Abobotulinum toksin A enjeksiyonu sonrası 4 hastada 2-8 hafta kadar süren geçici kas zayıflığı bildirmiştir (21). Del Popolo ve ark. da 1000 Ü abobotulinum toksin A enjeksiyonundan sonra 5 hastada hiposteni geliştiğini ve bu durumun 2-4 hafta arasında

düzelindiğini rapor etmiştir (22). Herschorn ise 2009 yılında yayınlanan çalışmasında BoNT grubunda iki hastada geçici üst ekstremitte zayıflığından bahsetmiştir (17).

Ürolojik hastalıklarda BoNT tedavileri ile ilgili Danimarka'da tutulan bir kayıt sistemine 2003-2007 yılları arasında 4 yan etki kayıt edilmiştir (1). Bu yan etkilerin tamamı kas zayıflığı ile ilgili olup; ikisi tüm vücutta, biri kollarda, biri de toraks kaslarında olup bu hastada solunum için cihaz desteğine gerek duyulmuştur. Bu verilere bakılarak gerçek insidansı tahmin etmek oldukça zor olsa da yaklaşık 1/1000 girişimde görüldüğü söylenebilir (11). Del Popolo ve ark. 2008 yılında yayınlanan ve tek merkezde 8 yıllık BoNT uygulama sonuçlarının verildiği ve yaklaşık 200 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, onabotulinum toksin A tedavisi ile sistemik herhangi bir yan etki görülmediğini belirtmişlerdir (23).

BoNT uygulamalarında konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısı gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir. BoNT'a bağlı bildirilen mortalite olguları bulunmakta birlikte bunlar çok nadirdir ve yalnızca bilinen nörolojik hastalığı olanlarda görülmüştür. Bundan dolayı BoNT üreten firmalar Fransa, Danimarka, İspanya, Almanya ve İngiltere'de ilacın güvenliği ile ilgili ek uyarılarda bulunmuşlardır (11). Sonuç olarak, bu tür yan etkilerin gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Birçoğu geçici olmakla ve kısa sürede kendiliğinden düzelmekle birlikte, ciddi durumlarda yoğun bakım şartlarında gerekli tedaviler uygulanmalıdır.

Tekrar Eden Enjeksiyonlarda Etkinlik ve Güvenlik

BoNT ile ilgili tekrarlayan uygulamalarda ilacın güvenliği konusundaki tanımlamalar halen tam olmamakla birlikte literatürde az sayıda yayında bu konunun üzerinde durulmuştur. Grosse ve ark. (21) tekrarlayan Botulinum toksin A uygulamalarının etkinliğini inceledikleri çalışmalarında tekrar enjeksiyonlarının ilki kadar etkin olduğunu, ilaca karşı bir direnç gelişmediğini göstermişlerdir.

BoNT az da olsa antijenik bir

potansiyel taşımaktadır ve tekrarlayan enjeksiyonlarda taşıflaksiye kadar varan immün cevaplar görülebilmektedir (24, 25). Dolayısıyla, enjeksiyonlar arasında en az 3 ay beklenmesi ve immün yanıt oluşmaması açısından klinik yanıt oluşturabileceği düşünülen en düşük dozun verilmesi önerilmektedir (26).

Diğer Yan Etkiler ve Dikkat Edilmesi Gereken Özel Durumlar

BoNT kan beyin bariyerini geçemez, dolayısıyla santral siniri sistemi ile ilgili yan etki görülmesi beklenmez. BoNT uygulamaları hamilelik sırasında, bir güvenlik önlemi olarak önerilmemektedir. Çok nadiren, BoNT uygulaması otoimmün brakriyal pleksopati ve diğer otoimmün sorunlara yol açabilmektedir (2). Literatürde BoNT uygulamasından sonra karaciğer enzim yüksekliği ve sarılık görülen bir hasta bildirilmiş olup, bu konuda da dikkatli olunması önerilmiştir (27).

BoNT uygulaması yaparken özellikle daha önceden perezisi olan (amyotrafik lateral skleroz, myopati ve motor nöropati gibi) ya da myastenia gravis veya Lambert-Eaton sendromu gibi nedenlerle kas-sinir kavşağı sorunu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (28).

Sonuç

BoNT enjeksiyon tedavileri verilecek hastalar değerlendirilirken, ilacın halen ürolojik uygulamalar konusunda tam olarak ruhsatlandırılmadığı unutulmamalıdır. Özellikle üriner retansiyon ve enfeksiyon başta olmak üzere yan etkiler konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Üriner retansiyon sonrasında TAK gereksinimi doğabileceği için BoNT uygulanacak hastaların bu konuda yeterli ve istekli olmaları önemlidir. Bununla birlikte, geçtiğimiz 25 yılda yayınlanan geniş serilere bakıldığında uzun dönemde ciddi yan etki görülmemesi, tedavi edilen hastalıkların çoğunun kronik hastalıklar olması ve uzun süre tedavi gerektirmesinden dolayı önemli ve sevindiricidir (2).



Kaynaklar

1. Al-Shaiji TF. Intradetrusor Injection of Botulinum Toxin for the Management of Refractory Overactive Bladder Syndrome: An Update. *Surg Innov*. 2013 Aug;20(4):351-5.
2. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol*. 2012 Jun;15(3):325-36.
3. Yokoyama T, Chancellor MB, Oguma K, Yamamoto Y, Suzuki T, Kumon H, Nagai A. Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders. *Int J Urol*. 2012 Mar;19(3):202-15.
4. Mangera A, Chapple CR. Use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders. Current status. *Arch Esp Urol*. 2010 Dec;63(10):829-41.
5. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2231-6.
6. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, Barber MD, Menefee S, Schaffer J, Weber AM, Wei J. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):217-22.
7. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, Daniell G, Zhou J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol*. 2010 Dec;184(6):2416-22.
8. Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology*. 2006 Nov;68(5):993-7.
9. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1359-63.
10. Fowler C, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T. Botulinum toxin A (Botox) demonstrates dose-dependent improvements in health-related quality-of-life measures in idiopathic overactive bladder. Paper presented at: AUA Congress; 2009 April 26-30; Chicago, IL.
11. Leong RK, De Wachter SG, van Kerrebroeck PE. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. *Urol Int*. 2010;84(3):245-53.
12. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Saussine C, Soler JM, Schurch B, Chartier-Kastler E. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):275-87.
13. Chuang YC, Kuo HC, Chancellor MB. Botulinum toxin for the lower urinary tract. *BJU Int*. 2010 Apr;105(8):1046-58.
14. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Herholz J, Sturzebecher B, Miller K, Knispel HH. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):984-90.
15. Game X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudie I, De Boissezon X, Malavaud B, Marque P, Rischmann P. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol*. 2008 Mar;53(3):613-8.
16. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):196-200.
17. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7:(12):CD005493.
18. Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, Lafolie P. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(4):335-40.
19. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol*. 2009 Jun;181(6):2608-15.
20. Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2128-37.
21. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*. 2005 May;47(5):653-9.
22. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*. 2008 May;53(5):1013-9.
23. Chancellor MB. Ten years single surgeon experience with botulinum toxin in the urinary tract; clinical observations and research discovery. *Int Urol Nephrol*. 2010 Jun;42(2):383-91.
24. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology*. 2010 Mar;75(3):552-8.
25. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, Knispel HH. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol*. 2008 May;15(5):407-15.
26. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur Urol*. 2006 Oct;50(4):684-709.
27. Marri RR, Bromage SJ, Darmalingum A, Calvert C, Banait G, Jones DA, Islam S. Jaundice following intravesical botulinum toxin - a previously unreported complication. *BMJ Case Rep*. 2010 Oct 28:2010.
28. Erbguth F, Claus D, Engelhardt A, Dressler D. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Nov;56(11):1235-6.

Konu ile ilgili sorular (yanıtlara <http://www.urolojicerrahidernegi.org> adresinden ulaşılabilir)

1. Ürolojide botulinum toksin uygulamalarında en sık görülen yan etki aşağıdakilerden hangisidir?
- a. Hematüri
b. Sistit
c. İdrar retansiyonu
d. Anafaksi
e. Kaşıntı
2. Botulinum toksin az da olsa antijenik bir potansiyel taşımaktadır ve tekrarlayan enjeksiyonlarda taşıflaksiye kadar varan immün cevaplar görülebilmektedir. Bu nedenle ürolojide botulinum toksin uygulamalarında enjeksiyonlar arasında geçmesi önerilen süre en az kaç ay olmalıdır?
- a. 1
b. 2
c. 3
d. 6
e. 12
3. Ağrılı mesane sendromu (AMS) olan hastalarda BoNTA uygulaması ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- a. Detrüör içine 100-200 Ü uygulanmaktadır
b. 100 Ü ile 200 Ü uygulanması arasında yan etki sıklığı açısından bir fark yoktur
c. BoNTA uygulaması ile fonksiyonel mesane kapasitesinde artış, gündüz idrara çıkma sıklığında azalma ve ağrıda iyileşme gözlenir
d. Yan etki olarak dizüri, rezidü idrar miktarında artış, üriner retansiyon ve üriner sistem enfeksiyonunda artış gözlenebilir
e. COX-2 ve sinir büyüme faktöründe gözlenen değişiklik, BoNTA'nın genitoüriner sistemde ağrı sinyalizasyonunu değiştirebildiğini ve paralizi oluşturmadan da semptomları iyileştirebildiğini düşündürmektedir
4. Sfinkterotomi yapılan hastalarda ürokinamik olarak mesane kaçak basıncının hangi değerin üzerinde olması başarısızlık olarak kabul edilir?
- a. 20 cm H₂O üzeri
b. 40 cm H₂O üzeri
c. 60 cm H₂O üzeri
d. 80 cm H₂O üzeri
e. 100 cm H₂O üzeri
5. İntraprostatik botulinum toksin uygulaması şu an için hangi tür hastalarda daha uygun gibi durmaktadır?
- a. TUR-P sonrası şikayetleri gerilemeyenlerde
b. Prostat hacmi 80 cc'nin üzerinde olanlarda
c. Post void rezidüsü 200 CC'nin üzerinde olanlarda
d. Medikal tedaviden fayda görmeyen ve cerrahi için uygun olmayanlarda
e. IPSS skoru 17'nin üzerinde olanlarda
6. İ-DAA'de antikolinergik tedavinin başarısız olduğu hastalarda, etkinlik ve güvenlik profilini en uygun düzeyde sağlayan doz miktarı aşağıdakilerden hangisidir?
- a. 50 Ü
b. 150 Ü
c. 200 Ü
d. 100 Ü
e. 250 Ü
7. N-DAA'de onabotulinumtoksin A tedavisi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
- a. İdrar kaçırma sıklığını anlamlı olarak azaltmaktadır.
b. Maksimal sistometrik kapasitede artış, istemsiz detrusor kasılmalarının ortadan kalkması, maksimal detrusor basıncında (Pdetmax) azalma gibi ürokinamik değerler de anlamlı değişiklikler saptanır.
c. Hayat kalitesinde anlamlı iyileşmeye yol açar
d. İyileşme hemen ortaya çıkacağı için antikolinergik tedavinin hemen bırakılması uygun olur.
e. Hem SKY hem de MS hastalarında aynı düzeyde etkindir.
8. Ürolojide botulinum toksin hangi organ üzerinde başlamıştır?
- a. Prostat
b. Sfinkter
c. Mesane
d. Üretra
e. Üreter
9. FDA çocuklarda hangi hastalık veya hastalıklarda botulinum toksin kullanımını onaylamıştır?
- a. Strabismus ve blepharospazm
b. Hemifasiyal spazm
c. Aşırı aktif mesane
d. Sadece a ve b
e. Yukarıdakilerin hepsi
10. Yapılan çalışmalarda mesane içi uygulamalarında botulinum toksini hangi tabakaya yapmak en iyi sonuçları vermektedir?
- a. Sadece ürotelyuma
b. Sadece detrusora
c. Subürotelyum ve detrusor kasını beraber kapsayacak şekilde
d. Mesane içine direkt instilasyon şeklinde
e. Yukarıdakilerin hepsi

BOTOX® İLE NÖROJENİK DETRUSOR AŞIRI AKTİVİTESİ OLAN MS ve SCI* HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİNİ İYİLEŞTİREN ETKİNLİK^{1,2}

Kronik dönemde (spinal şok sonrası dönem) subservikal omurilik hasarı veya multipl skleroza bağlı nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan erişkinlerde üriner inkontinansta endikedir.³

Detrusora botulinum toksin enjeksiyonu NDAA tedavisinde etkin ve minimal invazif bir tedavi olarak Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzunca önerilmektedir.⁴
Öneri düzeyi: A



- 1) Cruz et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *European Urology* 60 (2011) 742-750
- 2) Ginsberg et al. Phase 3 Efficacy and Tolerability Study of OnabotulinumtoxinA for Urinary Incontinence From Neurogenic Detrusor Overactivity. *The Journal of Urology* Vol. 187, 2131-2139 June 2012
- 3) S.B. Onaylı Botox KÜB'ü
- 4) Pannek J et al. Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction 2011. Kaynak: http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Neurogenic%20LUTS.pdf Ağustos 2012 *SCI: Spinal Kord Hasarı

BOTOX® LİYOFİLİZE TOZ İÇEREN FLAKON KÜB ÖZETİ Etkin madde: Onabotulinumtoksin-A, 100 Allergan Ünitesi/flakon. Botulinum toksini Clostridium botulinum dan elde edilmiştir. Botulinum toksini ünitesi ürünler arısında birbirinin yerine kullanılmamalıdır. **Terapötik endikasyonlar:** BOTOX®, 2 yaş ve üzeri çocuklarda: Ambliyotik pediyatrik serebral palsi hastalarında, spastisiteye bağlı dinamik ekstremitelerdeki deformitesi ile ilişkili fokal spastisite tedavisinde; BOTOX®, yetişkinlerde ve 12 yaş üstü çocuklarda: Blefarospazm, hemifasyal spazm ve ilişkili fokal distoniler, Strabismus tedavisinde; BOTOX®, yetişkinlerde: Servikal distoni (spazmodik tortikolis), Erişkin hastalarda inme sonrası gözlenen bilek ve el fokal spastisite, Kronik migreni (her ay en az 8 günü migren şeklinde olan, en az 15 gün süreyle baş ağrısı ile karakterize baş ağrılarının profilaksisinde ve Kronik migren yamı sıra aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı olan hastalarda en az iki ay süre ile profilaksis ve profilaksisli tedavi dönemine rağmen (kötü ilaç kullanımının bırakılması ve medikal tedavi) baş ağrılarının geçmediği hastalarda baş ağrılarının profilaksisi için, Kronik dönemde (spinal şok sonrası dönem) subservikal omurilik hasarı veya multipl skleroza bağlı nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan erişkinlerde üriner inkontinans; BOTOX® erişkinlerde aksilla da günlük yaşam aktivitelerini etkileyen ve topikal tedaviye dirençli olan, inatçı şiddetli primer hiperhidroz tedavisinde; BOTOX® aynı zamanda, 65 yaşına gelmemiş erişkinlerde, kaşlar çatık iken aralarında oluşan orta ile ileri derecede derin vertikal çizgiler hastanın psikolojisi önemi olarak etkiliyorsa, bu çizgilerin görünümünde geçici iyileşme elde etmek için endikedir. **Kontraindikasyonlar:** BOTOX®, OnabotulinumtoksinA ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlere kontraindikedir. Nörojenik detrusor aşırı aktivitesine bağlı üriner inkontinansın BOTOX® ile tedavisi kontraindike olduğu durumlardır. Tedavi esnasında idrar yolu enjeksiyonu olan hastalarda, tedavi esnasında akut idrar retansiyonu olan ve rutin olarak kateterize edilmeyen hastalarda, gerekli hallerde tedavi sonrası kateterizasyon kullanımı mümkün olmayan ve/veya başlamak istemeyen hastalarda Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Kullanılan kişiler konu ile ilgili eğitilmelidir. Kullanım talimatı ile verilen noktalar dikkat edilerek kullanılmalı ve ilgili formül doldürülmelidir. İlaçın dağıtımı ve saklanmasıyla ilgili talimatlar belirlenmiş konulara uyulmalı ve kayıtlar tutulmalıdır. Kullanılmış atıkların imhası ve ayrılcılığı tüm talimatlarına uyulmalıdır. Önerilen BOTOX® dozajı ve kullanım sıklığı aşılamamalıdır. Tekrarlı BOTOX® kullanımı sırasındaki klinik dalgalanmalar (bütün botulinum toksinlerinde olduğu gibi); farklı flakon sulandırma prosedürleri, enjeksiyon aralıkları, enjekte edilen kaslar ve kullanılan biyolojik test yöntemine göre verilen hafifçe farklı potansiyel değerlerin bir sonucu olabilir. BOTOX®, sulandırılarak hazırlandıktan sonra, her hastada yalnızca bir enjeksiyon uygulama seansı için kullanılmamalıdır. Optimum doz düzeyleri titrasyon

yaşyla belirlenmeli, ancak önerilen maksimum doz aşılamamalıdır. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Botulinum toksininin etkisi aminoglikozid antibiyotikler ya da spektinomisin, veya nöromusküler iletili etkileyen diğer tıbbi ürünler ile potansiyalize olabilir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi C'dir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadımlar, tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamalıdır. OnabotulinumtoksinA'nın gebe kadınlarda kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır. İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. BOTOX® gebelik sırasında açık bir şekilde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. BOTOX®'un insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyon sırasında BOTOX® kullanımı önerilmez. **Üreme yeteneği/Fertilite:** BOTOX® hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi göstermemiştir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. **İstenmeyen etkiler:** Genel olarak, advers reaksiyonlar enjeksiyonu izleyen ilk birkaç gün içerisinde ortaya çıkar ve çoğunlukla geçici olmakla birlikte, birkaç ay ya da, ender olgularda, daha uzun süreli olabilir. Lokal kas zayıflığı, botulinum toksininin kas dokusundaki beklenen farmakolojik aktivitesini temsil etmektedir. **Doz aşımı ve tedavi:** Doz aşımının bulgu ve semptomları, enjeksiyondan hemen sonra belirgin şekilde görülmez. Kazza eseri enjeksiyon ya da ağızdan alınma ortaya çıkarsa, hasta birkaç haftaya kadar tıbbi gözetim altında tutulmalı ve enjeksiyon bölgesinden uzakta, pitozis, diplopi, yutma ve konuşma bozuklukları, generalize zayıflık ya da solunum yetmezliği gibi, progresif kas zayıflığı bulgu ve semptomları izlenmelidir. Bu hastalarda daha ileri tıbbi değerlendirme gündeme getirilmeli ve hospitalizasyonu da gerektirecek uygun tıbbi tedavi amacıyla uygulanmalıdır. **Ruhsat Sahibi:** Allergan İlaçları Ticareti A.Ş., Maslak Mah. Eski Büyükdere Cad., 1z Plaza Giz, Kat:12 Maslak - Şişli 34398 İstanbul, Tel: 02123655000 Faks: 02122907211 Ruhsat No: 06.10.2010 - 130/20 Saklama Koşulları: Buzdolabında (2°C-8°C) veya dondurucuda (-5°C veya daha altında) saklanmalıdır. Mikrobiyoloji ve potans çalışmalarında, ürünün sulandırılarak hazırlandıktan sonra 2 - 8°C'de 5 güne kadar saklanabileceği gösterilmiştir. Kullanım sırası saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar, kullanımın sorumluluğundadır ve normal olarak, 2°C-8°C'de 24 saat den daha uzun olmamalıdır. Sulandırılarak hazırlandıktan sonra, stabilitesinin 2°C-8°C'de 24 saat korunduğu gösterilmiştir. Reçete ile satılır. KDV Dahil Perakende **Satış Fiyatı:** 305,18 TL (Onay tarihi: 18.11.2011) Bu KÜB Özeti, 15.08.2012 tarihinde onaylanan KÜB'e göre hazırlanmıştır. Daha ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz. KPB/BOTOX-01.2012

ALLERGAN
Neurosciences
& Urology EAME

BOTOX®
OnabotulinumtoksinA

