



Üriner İnkontinansta İntravezikal Botoks Uygulamaları

Rıdvan ÖZCAN¹

GİRİŞ VE TARİHÇE

Botulinum toksini (BTX); Clostridium Botulinum (C.B.)'un ürettiği bilinen en kuvvetli nörotoksindir. Konserve benzeri bazı kontamine gıdalardan ağız yolu ile bulaşarak ya da vücutta açıkta olan yaralardan bakterilerin girişi ile klinik semptomlar kendini gösterir. Bulaş sonrası ortalama 2 gün sonra yorgunluk, diplopi, pitozis, yutmada güçlük ve konuşmada zorlanma ile kendini gösteren bulgular, hastalık ciddiyetine göre solunumu inhibe edip mortal seyredebilir (1). Botulinum toksin ve etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Mısır ve Yunanlılarda botulizm hastalığı olarak tanımlanmış ve Bizans tarihinde sosisin kanlı olarak tüketimine bu yüzden izin verilmemiştir. Salgın benzeri botulizm olayı ilk olarak 18. yüzyılda Almanya'da görüldükten sonra konu üzerine başlıca çalışmalar Dr. Autenrith'in gayretleriyle olmuştur. BTX konusunda çalışmalar devam ederek bu toksinin anaerobik ortamda geliştiği ve zayıf dozlarda bile mortal seyredebileceği gösterilmiştir (2). Belçika'da bir kasabada 1895 yılında 4500 kişinin etkilendiği büyük bir BTX zehirlenmesi meydana gelmiştir. Bu olaydan sonra yapılan otopsi çalışmasında araştırmacı van Ermengem etken bakteriyi (C.B.) tanımlamış ve neticede 1928 yılında da şimdilerde bilinen BTX -A ve BTX -B olarak isimlendirilmiştir (3). Ardından Dr. Sommer BTX Tip A'yı saflaştırmıştır. BTX'nin motor sinirlerden salınan asetilkolini (Ach) engelleyerek geçici kas paralizasyonu meydana getirdiği 1946 yılında Vernon Brooks tarafından tespit edilmiştir.

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, ridvanozcan69@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2083-3216

araştırmalarda hastalarda izlenen post voiding rezidü idrar (PVR) sonuçları çeşitlilik içermektedir. Bu araştırmalardaki farklılığın temel nedeni PVR sonuçlarının bazı araştırmalarda cut-off değer olarak 100, bazılarında ise 150 olarak alınmasından kaynaklanmaktadır. En önemli lokal istenmeyen etki glob vezikale tablosudur ve self kateterizyon gereksinimi ortaya çıkmaktadır (37,38,39).

İntravezikal BTX uygulamada bazı kontraendikasyonlar mevcuttur (40). Bunlar; aminoglukozid kullanımı, kas-sinir blokaj yapan her türlü ilaç, emziren anneler, kanama bozuklukları, hemofili, gebelik, aktif idrar yolu enfeksiyonu ve mesane çıkım obstrüksiyonu gibi durumlardır.

SONUÇ

Botulinum toksini ilk keşfedilmesinden itibaren çok çeşitli hasta grubunda etkili bir tedavi modalitesi olarak kullanıma girmiştir. Medikal tedaviye yanıtız hasta grubunda minimal invaziv bir yöntem olarak uygulanması en önemli avantajıdır. Serum fizyolojik ile seyreltilerek çok az konsantrasyon ile BTX uygulamasının istenmeyen sistemik etkileri oldukça azdır. Bilhassa glob vezikale ve idrar yolu enfeksiyonu olmak üzere istenmeyen etkiler konusunda işlem öncesi hastalar aydınlatılmalıdır. Glob vezikale gelişimi sonrasında self kateterizasyon ihtiyacı olabileceği için BTX yapılacak kişilerin bu hususta becerikli ve istekli olmaları gereklidir. Botulinum toksin uygulaması ile tedavideki kazanımlar maalesef kalıcı değildir. Bu uygulamada re-enjeksiyonların gerekliliği hastalara bildirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Borodic GE, Joseph M, Fay L et al. Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck* 1990; 12:392-9.
2. Hanchanale VS, Rao AR, Martin FL et al. The unusual history and the urological applications of botulinum neurotoxin. *Urol Int.* 2010;85(2):125-30.
3. Erbguth FJ (2009) The pretherapeutic history of botulinum toxin. *Manual of Botulinum Toxin Therapy.* New York: Cambridge University Press, pp. 1-8
4. Dressler D. (2009) Pharmacology of botulinum toxin drugs. *Manual of Botulinum Toxin Therapy.* New York: Cambridge University Press, pp. 13-22
5. DasGupta BR. Structure and biological activity of botulinum neurotoxin. *J Physiol* . 1990;84(3):220-228.
6. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends in Biochemical Sciences.* 2002;27(11):552-558.
7. Schiavo G, Santucci A, Dasgupta BR, et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett.* 1993;335(1):99-103.
8. Rossetto O, Seveso M, Caccin P et al: Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon* 2001, 39:27-41.
9. Brin MF. (2004) Pharmacology of botulinum toxin therapy., *Dystonia: Etiology, Clinical Fea-*

- tures, and Treatment. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp: 93-112
10. Dressler D. (2009) Pharmacology of botulinum toxin drugs.. Manual of Botulinum Toxin Therapy. New York: Cambridge University Press, pp. 13-22
 11. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ: The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949, 109:10-24.
 12. Chamagne P. Functional dystonia in musicians: rehabilitation. *Hand Clinics* 2003, 19:309-16
 13. Çetinel B. İşeme bozukluklarında botulinum toksin tedavisi. *Türk Üroloji Dergisi*. 2006;32(3):387-92.
 14. Chapple CR, Cullen IM, Flynn R et al. Which preparation of botulinum toxin a should be used, where should it be injected, and how should its efficacy be assessed? 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.
 15. Schurch B. (2009) Botulinum toxin in urological disorders. Manual of Botulinum Toxin Therapy. New York: Cambridge University Press, pp. 153-60
 16. Schurch B, Dykstra DD. Botulinum toxin in overactive bladder. Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009, pp. 240-56.
 17. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD005493.
 18. Chancellor MB, Somogyi GT, Smith CP. Mechanism of action of botulinum neurotoxin in the lower urinary tract. Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009, pp. 231-9.
 19. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB et al. Effects of botulinum-A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988 May;139(5):919-22
 20. 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.
 21. Petit H, Wiart L, Gaujard E et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 1998, 36:91-4
 22. Abrams P, Larsson G, Chapple C et al. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *BJU Int* 1999, 83:42-7.
 23. Lawrence GW, Aoki KR, Dolly JO: Excitatory cholinergic and purinergic signaling in bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin a consistent with co-release of transmitters from efferent fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 2010, 334:1080-6.
 24. Schurch B, Stohrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000, 164:692-7.
 25. Apostolidis A, Thompson C, Yan X et al. 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
 26. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187:116-26.
 27. Rapp D, Lucioni A, Katz E et al: Use of botulinum A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: An initial experience. *Urology* 63: 1071- 1075, 2004
 28. Radziszewski P, Dobronski P, Borkowski A: Treatment of the non-neurgenic storage and voiding disorders with the chemical denervation caused by botilinum toxin type A: A pilot study. *Neurourol Urodyn* 20: 410-412, 2001
 29. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR et al. 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.

Üriner İnkontinansta İntravezikal Botoks Uygulamaları

30. 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.
31. Yilmaz U, Liu YW, Berger RE et al. Autonomic nervous system changes in men with chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2007 Jun; 177:2170-4.
32. Eisa M, Singer C, Sengun C et al. Treatment of painful limbs/moving extremities with botulinum toxin type A injections. *Eur Neurol*. 2008;60(2):104-6.
33. Naumann M, So Y, Argoff CE et al. 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.
34. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J et al. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A – A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*. 2000 Oct;38(4):393-9.
35. 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.
36. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler-Wiygul R et al. The male chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2001, 19:173-9
37. Liao C-H, Chen S-F, Kuo H-C. Different number of intravesical onabotulinumtoxinA injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(6):717-723.
38. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M et al. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol*. 2009;181(6):2608-2615.
39. 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;177(6):2231-2236.
40. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003 44:165-74.