

Çocuk Ürolojisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonları

Mesrur Selçuk Sılay

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Botulinum toksininin (BT) çocuk ürolojisinde kullanımı özellikle son dekatta anlamlı olarak artmıştır. Nörojen ve non-nörojen mesaneli çocuklarda yüksek basınçlı mesane ve uninhibe kontraksiyonlara bağlı olarak görülen inkontinansın tedavisi ile detrusor sfinkter dissinerjisinin tedavisinde mesane içerisine veya eksternal sfinkter hizasına BT enjeksiyonları yapılabilmektedir. BT enjeksiyonlarının ortaya çıkışı bu çocukların major rekonstruktif cerrahi geçirme oranlarında da belirgin bir düşmeyi beraberinde getirmiştir. Bu nedenle uygun endikasyon varlığında ve doğru bir teknik ile uygulandığında BT enjeksiyonlarının etkinliği yüksek ve güvenilir bir prosedürdür. Bu derlemede çocuk ürolojisinde BT uygulamaları güncel literatürler eşliğinde özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin, çocuk ürolojisi, nörojen mesane, nonnörojen mesane

Giriş

Çocuk ürolojisinde botulinum toksin (BT) uygulamaları özellikle son 10 yılda artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Erişkinlerde bu uygulamaların artışı, etkinlik ve güvenilirliğin bilimsel çalışmalarla tespit edilmesi sonrasında çocuklarda da birçok alanda tercih edilmiştir. Özellikle çocuk ürolojisinde iki ana hasta grubunda BT uygulanmaktadır; nörojen mesane ve non-nörojen mesane. Bu hastalarda yüksek basınçlı mesane ve uninhibe kontraksiyonlara bağlı olarak görülen inkontinansın tedavisi ile detrusor sfinkter dissinerjisinin tedavisinde BT enjeksiyonları yapılabilmektedir. Günümüzde bu konu ile ilgili birçok vaka serileri bildirilmişse de kanıta dayalı tıp zemininde çalışmaların yeterli olduğunu söylemek henüz mümkün değildir. Bu derlemede çocuk ürolojisinde BT uygulamaları güncel literatürler eşliğinde özetlenmektedir.

Nörojen Mesanede Botulinum Toksin Uygulamaları

Nörojen mesane hasta grubunun tedavi ve takibinde üri-ner sistem ile ilgili iki temel hedef bulunmaktadır. İlki üst üri-ner sistemin korunması ve kronik böbrek yetmezliğine geçişin engellenmesi, ikincisi ise mesanenin boşaltım fonksiyonunun normale en yakın hale getirilebilmesidir. Bu amaçla nörojen mesane tanısı ile takip edilen çocuk-

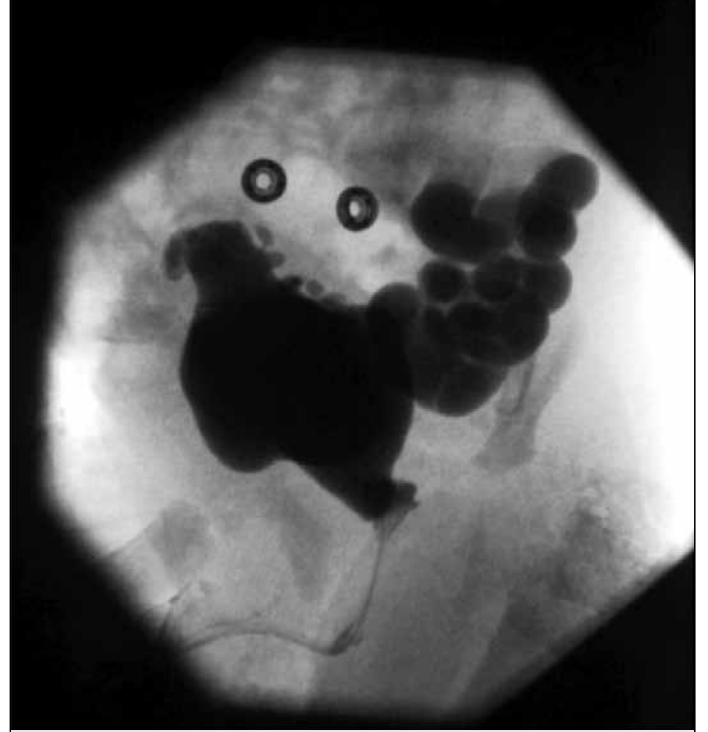
lar yakın aralıklarla (3-6 ay) takip edilir ve ortalama yılda bir invazif ürodinamik incelemeler gerçekleştirilir. Nörojen mesane tanılı çocukların büyük çoğunluğu temiz aralıklı kateter (TAK) uygular ve mesanede tam olarak boşaltılmayan idrar günde ortalama 6 defa TAK ile boşaltılır. Buna ek olarak özellikle mesane basıncının arttığı ve detrusor aşırı aktivitesinin görüldüğü durumlarda antiko-linerjik tedavi eklenmektedir. Bunların haricinde idrar yolu enfeksiyon riski yüksek olan, vezikoureteral reflü, hidronefroz gibi eşlik eden patolojileri olan hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi de eklenebilmektedir. İşte bütün bu tedavilere rağmen (TAK, antikolinerjik ve antibiyotik kullanımı) üst üri-ner sistemi tehdit altında bırakacak bir alt üri-ner sistem yapısı mevcut ise ve TAK aralarında idrar kaçırımlar devam edip yaşam kalitesi olumsuz etkileniyorsa BT enjeksiyonları etkin bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Konservatif tedavilere yanıt vermeyen nörojen mesaneli olgularda çok yakın bir zamana kadar major cerrahiler (ögmentasyon sistoplastisi, mesane boynu rekonstrüksiyonu, appendikovezikostomi vs) daha sıklıkla uygulanmakta iken, BT enjeksiyonlarının yaygınlaşması ile beraber daha az invazif olan bu yöntem bir ara seçenek, hatta bazı olgularda major cerrahiden kurtarıcı bir seçenek olarak karşımıza çıkmıştır.

Botulinum toksin uygulamaları nörojen mesaneli çocuk hasta grubunda ilk olarak 2003 yılında Schulte-Baukloh ve ark. (1) tarafından bildirilmiştir. Buna göre 20 çocuk hastada maksimum 300 IU olacak şekilde mesaneye BT enjeksiyonu uygulanmış ve mesane kapasitesi 163 cc'den 219 cc'ye artış gösterirken maksimal detrusor basıncının ise 59 cmH₂O'dan 34 cm H₂O'ya düştüğü belirlenmiştir. Ancak ortalama 6 ay içerisinde enjeksiyonun tekrar edilmesi gerektiği bildirilmektedir.

Kask ve ark. (2) yayınladıkları ortalama yaşı 11 olan 17 çocuk hasta içeren serilerinde mesaneye BT enjeksiyonlarının sonuçlarını bildirmişlerdir. Buna göre hastaların semptomlarının düzelmesi ve ürodinamik parametrelerdeki değişimler rapor edilmiştir. BT enjeksiyon endikasyonu olarak konservatif tedaviye dirençli nörojenik detrusor overaktivitesi (NDO) olan ve >40 cmH₂O detrusor basıncı olan çocuklar belirlenmiştir. Bunların haricinde yine konservatif tedaviye dirençli inkontinans epizodlarının olması durumunda da BT enjeksiyonu planlanmıştır. 100 IU 5 mL izotonik ile sulandırılmış ve 12 mg/kg olacak şekilde ve toplamda 300 IU aşmayacak şekilde mesaneye enjeksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak ortalama mesane kapasitesi 380 cc'den 453 cc'ye artış göstermiş, ortalama detrusor basıncı ise BT enjeksiyonu sonrası 45 cm H₂O'dan 32'ye gerilemiştir. Hastaların inkontinans epizodları International Children Continence Society (ICCS) sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise 17 hastanın 4'ünde tam yanıt (%100), 2'sinde yanıt (>%90), 3 hastada parsiyel yanıt (%50-89), 8 hastada ise yanıt alınamamıştır (%0-49). Elde edilen yanıtların ise ortalama 15 ay devam ettiği sonrasında tekrar enjeksiyon gerektiği bildirilmiştir.

Figuroa ve ark. (3) yayınladıkları 17 vakalık bir başka seride hastalara alınan yanıtta bağımsız olarak 6 ayda bir BT enjeksiyonu uygulanmıştır. 17 hastanın 14'ünde BT enjeksiyonu ile daha major cerrahilerin uygulanmasının önüne geçilmiştir. Hastalarda yine anlamlı olarak ürodinamik parametrelerde düzelme saptanmış ve semptomatik olarak ise 7 hastada tam kuruluk, 10 hastada ise >%50'den fazla kuruluk sağlanmıştır.

Fibrotik mesanelerde ise BT enjeksiyonu yeterli başarıya ulaşmadığı gösterilmiştir (4). Tiryaki ve ark. (4) 7 fibrotik mesanesi olan nörojen mesaneli çocukta yapılan BT enjeksiyonlarının hiçbirisinde klinik bir başarı elde edilemediği ve ürodinamik parametrelerde de anlamlı düzelme sağlanmadığını rapor etmişlerdir. Bu raporlar doğrultusunda ve kendi klinik tecrübelerimize göre de fibrotik mesanelerde (Resim 1)



Resim 1. Nörojen mesaneli bir çocukta sol G5 veziköüretal reflünün eşlik ettiği fibrotik mesane görünümü

BT enjeksiyonunun yeterli başarıya ulaşmadığı öngörülmekte ve bu nedenle fibrotik mesaneli hastalarda BT enjeksiyonunu biz de önermemekteyiz.

Non-Nörojen Mesanede Botulinum Toksin Uygulamaları

Nörolojik bir patolojinin eşlik etmediği ancak klinik olarak nörojen mesane gibi davranan hasta gruplarında da (Hinman sendromu, Ochoa sendromu, medikal tedaviye refrakter detrusor aşırı aktivitesi, detrusor sfinkter dissinerjisi vs) BT enjeksiyonları günümüzde artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Disfonksiyonel işeme tespit edilen veya diğer bir deyişle detrusor sfinkter dissinerjisi olduğu belirlenen çocuklarda BT enjeksiyonları literatürde eksternal sfinkter düzeyinde yapılmış ve buna göre bildirilmiştir.

Léon ve ark. (5) konservatif tedavilere (üroterapi, antikolinergik tedavi, mesane ve barsak rehabilitasyonu ve perkütan posterior tibial sinir stimülasyonu) dirençli olan ve ortalama yaşı 12.5 olarak belirlenen 8 aşırı aktif mesaneli çocuk hastada BT enjeksiyonu sonuçlarını bildirmişlerdir. Buna göre 6 hastada şikayetlerin tamamen gerilediği rapor edilmiştir.

Hoebke ve ark. (6) ise yine konservatif tedavilere dirençli aşırı aktif mesane tespit edilmiş 21 çocuk hastada BT en-

jeksiyonu bildirmişlerdir. Bütün çocuklarda detrusor kası içerisine 100 IU BT enjektde edilmiştir. Takibi yapılabilen 15 çocuk hastanın 9'unda tam yanıt elde edilmiştir. Bu 9 çocukta ortalama mesane kapasitesinin 167 cc'den 271 cc'ye arttığı izlenmiştir. 3 hastada parsiyel yanıt elde edilirken 3 hastada ise semptomlarda değişiklik gözlenmemiştir.

Vricella ve ark. (7) toplam 12 adet konservatif tedaviye dirençli disfonksiyonel işlemeli çocuk hastada BT enjeksiyonu uygulamış ve 8 çocukta anlamlı yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Buna göre BT enjeksiyonları eksternal sfinkter seviyesinde uygulanmış ve postmiksiyonel rezidü (PMR) miktarının 115 mL'den 57 mL'ye gerilediği bildirilmiştir. Tedaviye yanıt alınamayan 4 çocuktan 3'ünde nöropsikiyatrik bazı hastalıklar belirlenmiş ve yanıtın bu nedenle olmadığı öngörülmüştür. Bir başka disfonksiyonel işlemeli hasta grubunda yapılan çalışmada ise 9 kız hastada perineal olarak eksternal sfinkter düzeyinde 500 IU BT enjeksiyonu yapılmış ve sonuçları bildirilmiştir (8). Buna göre tedavi sonrasında ortalama işenen hacim 180 cc'den 228 cc'ye yükselmiş, PMR ise 52 cc'den 18 cc'ye gerilediği tespit edilmiştir.

Hastanın Hazırlanması

Botulinum toksin enjeksiyonu uygulanmasına karar vermeden önce çocuklarda dikkat edilmesi gereken bazı koşullar mevcuttur. Çocukların detaylı hikayeleri ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra konservatif tedavilerin doğru bir şekilde uygulanıp uygulanmadığı ve halen uygulanacak bir konservatif tedavi seçeneği olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Örneğin nörojen mesaneli bir çocuk hastada TAK tedavisinin düzenli uygulanıp uygulanmadığı, antikolinergik dozunun yeterli olarak alındığının kontrolü ve TAK aralarında kaçırılmalarının olup olmadığı not edilmelidir. Bunların haricinde üst üriner sistem görüntülemesinin ultrasonografi ile yapılması ve vezikoüreteral reflü varlığı da kontrol edilmelidir. Bunların haricinde yakın zamanda yapılmış ve basınç-akım çalışmalarını içeren invazif ürodinamik inceleme de mutlaka bulunmalıdır. Hem tedavi gereksinimine karar verme hem de tedavi sonrası başarıyı belirlemede ürodinamik incelemeler yararlı olacaktır.

Aktif bir üriner sistem enfeksiyonu varlığında BT enjeksiyonu yapmaktan kaçınılmalıdır. Bu nedenle enjeksiyon öncesi mutlaka steril idrar kültürü temin edilmelidir. Hastaya ve ailesine uygulanacak olan işlem detaylı olarak anlatılmalı ve hasta ve aile onamı mutlaka alınmalıdır.

Botulinum Toksin Enjeksiyon Protokolü

Uygulama genel anestezi altında ve steril koşullar sağlanarak yapılmaktadır. Hasta anestezi sonrası litotomi pozisyonuna alınarak gerekli örtüler yerleştirilmelidir. Sonrasında bir pediatrik sistoskop yardımı ile üreto-sistoskopiye başlanır. Enstrüman olarak kompakt yapıya sahip, yani optik ve sistoskop sistemini beraber içeren cihazların kullanımı işlemi kolaylaştırır. Adölesan döneme ulaşmamış çocuklarda en fazla 8f sistoskop kullanılması uygun olacaktır. Uygulanacak doz genellikle hastanın kilosuna göre belirlenir. 10-12 IU/kg botulinum toksini en fazla 300 IU olacak şekilde tercih edilmektedir. Toplamda 10 veya 15 cc izotonik içerisine BT alındıktan sonra pediatrik sistoskop içerisinden geçirilen bir fleksibl enjeksiyon iğnesi yardımı ile mesanede 20 ila 30 farklı noktaya uygulanmaktadır. Trigona enjeksiyon yapılması önerilmemektedir. İşlem sonrası eğer hematüri yoksa üretral kateter takılması gerekli olmamaktadır. Mesane boşaltılarak işlem sonlandırılmaktadır. Hastalar eğer yüksek ateş, hematüri gibi durumlar tespit edilmezse aynı gün içerisinde oral alım başladıktan sonrasında taburcu edilebilmektedirler.

Komplikasyonlar

Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, yan ağrısı, suprapubik ağrı, üriner retansiyon gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. İşlem öncesi bu ve benzeri komplikasyonların olabileceği aileyle mutlaka paylaşılmalıdır. Tedavi sonrasında hastalar ilk iki hafta içerisinde kontrole çağrılmalı hem semptomlar açısından kontrol edilmeli hem de gerekiyorsa idrar kültürü alınarak enfeksiyon olmadığı belirlenmelidir.

Sonuç

Sonuç olarak günümüzde çocuk ürolojisinde BT enjeksiyonları artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Buna paralel olarak bu çocuklarda major cerrahi (ögmentasyon sistoplastisi vs) gereksinimlerinin de azaldığı rapor edilmiştir. Eldeki mevcut çalışmalar nörojen ve non-nörojen mesaneli çocuklarda BT enjeksiyonunun etkinliğinin yüksek olduğunu ve yan etkilerinin de düşük olduğunu göstermektedir. Uygun hasta seçimi sonrası ve doğru bir takip protokolü ile BT enjeksiyonu çocuk hastalarda güvenle uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Schulte-Baukloh H, Michael T, Stürzebecher 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; 44: 139-43. [CrossRef]

- 100
2. Kask M, Rintala R, Taskinen S. Effect of OnabotulinumtoxinA treatment on symptoms and urodynamic findings in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 280-3. [\[CrossRef\]](#)
 3. Figueroa V, Romao R, Pippi Salle JL, Koyle MA, Braga LH, Bağlı DJ, et al. Single-center experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in children: Effect of dose adjustment, multiple injections and avoidance of reconstructive procedures. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 368-73. [\[CrossRef\]](#)
 4. Tiryaki S, Yagmur I, Parlar Y, Ozel K, Akyildiz C, Avanoğlu A, et al. Botulinum toxin injection is useless on fibrotic neuropathic bladders. *J Pediatr Urol* 2015; 11: 27.e1-4. [\[CrossRef\]](#)
 5. Léon P, Jolly C, Binet A, Fiquet C, Vilette C, Lefebvre F, et al. Botulinum toxin injections in the management of non-neurogenic overactive bladders in children. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1424-8. [\[CrossRef\]](#)
 6. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, et al. The effect of Botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 2006; 176: 328-30. [\[CrossRef\]](#)
 7. Vricella GJ, Campigotto M, Coplen DE, Traxel EJ, Austin PF. Long-term efficacy and durability of Botulinum-A toxin for refractory dysfunctional voiding in children. *J Urol* 2014; 191: 1586-91. [\[CrossRef\]](#)
 8. Petronijevic V, Lazovic M, Vlajkovic M, Slavkovic A, Golubovic E, Miljkovic P. Botulinum toxin type A in combination with standard urotherapy for children with dysfunctional voiding. *J Urol* 2007; 178: 2599-602. [\[CrossRef\]](#)
-