

Refrakter Aşırı Aktif Mesanede Botulinum Toksin ve Nöromodulasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması

Orhan Ünal Zorba, Selim Yazar

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

ÖZET

Aşırı aktif mesane tedavisinde ilk basamak tedavi hayat tarzı değişiklikleri, ikinci basamak ise medikal tedavidir. Bu tedavilerden veya bu tedavilerin birlikte kullanılmasına cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalar için iki ayrı tedavi alternatifi bulunmaktadır: nöromodülasyon ve intravezikal botulinum injeksiyonu. Her iki tedavi ile semptomları gidermek mümkün olmakla birlikte her iki yöntemin birbirine karşı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, botulinum toksini, nöromodulasyon

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM), idrar yolu enfeksiyonu veya diğer patolojilerin yokluğunda, sıkışma, sık idrara gitme, gece idrara kalkma ve sıkışma tarzı idrar kaçırma yakınmaları ile tanımlanan bir sendromdur (1). Hayat kalitesini önemli derecede bozabilen bu sendromun prevalansı %12-17 arasında değişmektedir (1,2).

Tedavide ilk adımlar hayat tarzı değişiklikleri, davranışsal terapiler, pelvik taban egzersizleri ve antimuskarinikler veya bu tedavi alternatiflerinin kombinasyonunu içermektedir. Bu tedavilere 8-12 hafta içinde cevap alınamayan hastalarda alternatif tedavilere geçilmelidir (3). Antimuskarinik tedavi başlanan hastaların yaklaşık %40'ında tedaviye karşı yeterince cevap alınamamakta, hatta bir grup hasta tedaviye refrakter kalmaktadır (4). Bir grup hastada ise antimuskarinikler ile iyileşme sağlanabilse bile istenmeyen etkilerinden dolayı ilaç bırakılabilmektedir. AAM tedavisine cevap alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda minimal invaziv tedavi alternatifleri nöromodülasyon ve botulinum injeksiyonudur.

İntravezikal Botulinum Toksin

İntravezikal botulinum toksinini (Botoks) intravezikal olarak gerek refrakter AAM, gerekse de nörojenik AAM tedavisinde kullanılmaktadır. Bu nörotoksin anaerobik gram negatif bir bakteri olan clostridium botulinum tarafından

üretilmektedir (5). Botoks nöromusküler alana asetil kolin salınımını engelleyerek nöromusküler iletimi inhibe eder. Bu etkiyi, asetil kolin veziküllerinin sinir sonunda plazma membranıyla birleşmesini sağlayarak nöromusküler alana boşalmasına yol açan SNAP-25 proteinini parçalayarak gerçekleştirir. İntravezikal botoks tedavisi sonrası detrusor kası paralize edilmiş olur. Botoks sadece efferent yolları değil afferent iletiyi de inhibe eder. Botoks afferent iletimde görev alan nöropeptid substance P, APT salınımını da inhibe eder, subürotelyumda yer alan sinir sonlarındaki pürinerjik, P2, ve capsaicin, TPRV1, reseptörlerinin aksonal ekspresyonlarını azaltarak desensitizasyona yol açar (6). Afferent yollara etkisinin de AAM tedavisine katkısı olduğu düşünülmektedir (7).

İntravezikal botoks tedavisi için standart bir teknik bulunmamaktadır. Bu tedavi, lokal, rejonel veya genel anestezi altında yapılabilir. Tedavi sistokop ile mesanede 10-30 noktaya 100-300 IU botoks'un subürotelyal veya intradetrusor injeksiyonunu içerir (Tablo 1) (8,9). Tedavinin etkileri genelde ilk hafta içinde görülmeye başlanır (10). En sık kullanılan botoks A (BoNTA) olup; botoks B'nin de BoNTA kadar etkindir ancak etki süresi BoNTA'ya oranla daha kısadır (7).

Etkinlik

İntravezikal botoks tedavisinin değerlendirildiği çalışmaların farklı metodolojileri bulunduğundan ideal bir karşılaş-

tırma yapılabilmesi mümkün gözükmemektedir. Konuyla ilgili hemen hemen tüm çalışmalarda ümit verici sonuçlara ulaşılmıştır (Tablo 2). Tedavi sonrası semptomlarda azalma hastaların yaklaşık %80'inde izlenmektedir. Günlük, idrar sıklığında %12-53, sıkışma sayısında %28-70, idrar kaçırma sayısında ise %35-87'lik azalma tespit edilmiştir. Maksimum sistometrik kapasitede ortalama %45 artış izlenmiştir. Impact Questionnaire-Short formu skorunda %54-57 ve Urogenital Distress Inventory skorunda %38-64 azalma izlenmiştir (11).

Kırküç hastanın değerlendirildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, 200 IU intradetrusor botoks tedavisi sonrası hastaların %60'ında ortalama 373 gün süren iyileşme süreci izlenmiştir. Hastaların %72'sinde idrar kaçırma sayısının 2,4'den <5'e indiği tespit edilmiştir (12). çok merkezli plasebo kontrollü 200 IU botoks kullanılan güncel bir çalışmada, botoks tedavisi yapılan hastalarda günlük idrara çıkma ve kaçırma sıklığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Hastaların yaklaşık üçte biri ise tedavi sonrası tam kontinan olmuştur (13). Klinik iyileşme süresi ortalama 6-14 ay ve ortalama botoks injeksiyon aralığı 14-23 ay olan uzun dönem takipli çalışmalarda rekürrens %27-66 arasında bildirilmiştir (11). Bu çalışmalarda tekrar injeksiyon ihtiyacı duymayan hastalar olduğu

gibi birkaç injeksiyon sonrası tam kontinansa kavuşan hastalar da vardır (14,15).

İntravezikal botoks tedavisine hastaların yaklaşımını değerlendiren bir çalışmada, antikolinerjik tedaviye cevap alınamamış refrakter AAM'li kadınların %54'ünün botoks tedavisini tercih ederken; %46'sının ise istenmeyen etkilerinden dolayı reddettiği bildirilmiştir (16).

Hasta Seçimi ve Doz

Makovey ve ark. (17), botoksun; antikolinerjik tedaviyi etkin olmadığı için bırakanlarda antikolinerjikleri istenmeyen yan etkilerden dolayı bırakanlardan daha az etkili olduğunu göstermişlerdir. Detrusor aşırı aktivitesi tespit edilmeyenlerde intravezikal botoksun etkinliği detrusor aşırı aktivitesi olanlardan daha az olmakla birlikte, botoksun etkinliği detrusor aşırı aktivitesi olmayanlarda plasebodan üstün bulunmuştur (18). Yirmi üç hastalık 100 IU botoks kullanılan bir çalışmada ise detrusor aşırı aktivitesi olmayanlarda botoksun plasebodan bir farkı olmadığı tespit edilmiştir (19).

Botoks tedavisinin idrar retansiyonuna yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi uygulanacak hastaların işlem öncesi mesanelerini etkin bir şekilde boşaltabiliyor ve işlem sonrası gerekmesi halinde temiz aralıklı kateterizasyon yapabilecek durumda olmalıdırlar. Refrakter AAM'li 313 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, çeşitli dozlarda botoks ve plasebo karşılaştırılmış (2). Plasebo verilen hastalarda 12 hafta sonra haftalık idrar kaçırma sayısındaki azalma 17,4, 50 IU, 100 IU, 150 IU, 200 IU ve 300 IU botoks için ise haftalık kaçırma sayısında azalma; 20,7, 18,4, 23, 19,6, 19,4 tespit edilmiştir. Botoks etkinliğinde 150 IU'dan sonra anlamlı artış izlenmezken idrar retansiyonu ve üriner infeksiyonda artış izlenmiştir.

Tablo 1. İntravezikal botoks uygulama teknikleri (11)

	DOZ (IU)	İnjesiyon Yeri	İnjesiyon Sayısı
Sahai ve ark. (71)	200	Mesane duvarı	20
Flynn ve ark. (72)	200/300	Detrusor	8-10
Brubaker ve ark. (72)	200	Detrusor	15-20
Kalsi ve ark. (73)	200	Detrusor	20-30
Khan ve ark. (74)	200	Detrusor	20
Schimid ve ark. (14)	100	Subütrotelyum	30

Tablo 2. İntravezikal botoks tedavisi etkinliği (11)

	Takip	İyileşme (%)	İdrar sıklığında azalma (%)	Sıkışmada azalma (%)	Tam Kontinan (%)	Maksimum sistometrik kapasitede artış (%)	IIQ-7 skorunda azalma (%)	UDI-6 skorunda azalma (%)
Sahai ve ark. (71)	12 hafta		40	70	50	45	57	53
Flynn ve ark. (72)	6 hafta		12				67	38
Brubaker ve ark. (12)	12 ay	79						39
Kalsi ve ark. (73)	16 hafta	79	18,2	28,1		43		
Khan ve ark. (74)	4 hafta						54	64
Schimid ve ark. (14)	9 ay	86	53		85	63		

(IIQ-7 = Impact Questionnaire-Short Form; UDI = Urogenital Distress Inventory-Short Form)

Tablo 3. Botoks tedavisinde en sık izlenen istenmeyen etkiler (11)

	İdrar yolu enfeksiyonu (%)	Akut üriner retansiyon (%)	İşeme sonrası idrar (mL)	Denovo işeme sonrası idrar (%)	Temiz aralıklı kateterizasyon (%)
Sahai ve ark. (71)	20,5	0	44-51	37,5 (>150 mL)	37,5
Flynn ve ark. (72)	13		25-107	26,6 (>200 mL)	6,2
Brubaker ve ark. (12)	44			43 (>200 mL)	32
Kalsi ve ark. (73)					
Khan ve ark. (74)	15			43 (>100 mL)	43
Schimid ve ark. (14)	10	4	21-85	19 (>150 mL)	4

Refrakter AAM'li hastalarda intravezikal botoksun etkinliği kesinlik kazanmış olsa da; etkinliği azaltmadan istenmeyen etkileri en aza indirecek doz ve injeksiyon bölgesi üzerinde bir fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Düşük dozlarla etkinlikte azalma olmadan istenmeyen etkilerin azaltılabildiğini bildiren çalışmalar vardır (2,20-22).

Botoks İnjesiyon Bölgesi

Birçok çalışmada iyatrojenik vezikoüretal reflüden (VUR) sakınmak için trigona botoks injeksiyonundan kaçınılmıştır. Ancak son çalışmalarda bu yaklaşım tartışılmaya başlanmıştır (23-25). Subürotelyal, intradetrusor ve mesane tabanına 100 IU botoks injeksiyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada hiçbir hastada VUR tespit edilmemiş; ancak mesane tabana injeksiyon yapılan grupta botoks etkinlik süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir (23). Bir gruba sadece mesane gövdeye, diğer grupta mesane gövde ve trigona botoks injeksiyonu yapılan bir başka çalışmada ise; gerek etkinlik gerekse etki süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (26). Bütün bu çalışmaların aksine Manecksha ve ark. (27) ise trigonu da içeren injeksiyonların trigonun korunduğu injeksiyonlardan etki süresi açısından daha iyi sonuçlar verdiğini belirtmiştir.

Detrusora botoks injeksiyonunun subürotelyal injeksiyondan daha iyi sonuçlar vermektedir. Mesane gövdeye yapılan injeksiyonların ister detrusora isterse subürotelyal alana olsun mesane tabana yapılanlardan daha etkili olduğu tespit edilmiştir (23).

Tekrarlayan Botoks Tedavisi

Botoks injeksiyonu ile sinirde ileti kalıcı olarak ortadan kalkmakta ancak yeniden innervasyon ile semptomlarda tekrarlama izlenebilmektedir. Bu sebeple botoks tedavisini 6-12 aylık aralıklar ile tekrarlamak gerekebilmektedir (12,17,28). Tekrarlanan injeksiyonların etkinliği ve istenmeyen etkileri birinci injeksiyondan farklı değildir (28,29). Tekrarlayan injeksiyonları azaltmak ve istenmeyen etkileri azaltmak için Dowson ve ark. (29) tekrar botoks injeksiyonu ihtiyacı duyanlarda dozu artırmış ve istenmeyen etki izlenen hastalarda ise dozu azaltmışlardır. Doz artışı yapılan hastaların %71'inde tedaviye cevapta artış, doz azaltılanların ise %40'ında temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacının bittiği izlenmiştir.

Botoks etkisine karşı dirence yol açan antikor gelişimi seyrek de olsa bildirilmiştir. Bu grup hastalarda botulinum toksin tip A'dan B'ye geçiş yapılarak botoks etkinliğinin devamlılığı sağlanmıştır (30,31). Doz yüksekliği ve sıklığının dirençle ilişkili olduğu; bu sebeple mümkün olduğunca dozun düşük ve injeksiyonlar arasının uzun tutulması önerilmektedir (32). Tekrarlayan injeksiyonların fibrozise yol açabileceği öne sürülmüş ancak tekrarlayan injeksiyonlarda mesane kompliyansında değişiklik olmadığı bir çalışmada gösterilmiştir (33).

Komplikasyonlar

İntravezikal botoks tedavisi genelde iyi tolere edilen ve major komplikasyonların nadir izlendiği bir tedavi şeklidir. En sık izlenen istenmeyen etkiler işeme sonrası artmış idrar miktarı ve idrar yolu enfeksiyonudur (Tablo 3). Botoks injeksiyonu sonrası bazı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı doğabilmektedir. Tedavi sonrası idrar yolu enfeksiyonunu azaltmak için rutin olarak antibiyotik başlayan merkezler vardır (34).

Plasebo, 50 IU, 100 IU, 150 IU, 200 IU, 300 IU botoks tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada işeme sonrası idrar miktarının sırayla %0, %12,5, %14,5, %20,0, %28,8, %27,3 arttığı izlenmiştir (35). Düşük doz botoks ile retansiyon riskinin azaltılabileceğini gösteren çalışmalar vardır; ancak ideal doz kaç olmalıdır sorusuna halen net bir cevap verilememiştir (2,36). Botoks sonrası temiz aralıklı kateterizasyon başlanan hastaların kateterizasyon ihtiyacı ortalama 4 ay içinde sona ermektedir (37).

Tablo 4. Sakral nöromodülasyon sonuçları (11)

	Takip (ay)	Genel iyileşme (%)	İşeme sıklığında azalma (%)	İşeme hacminde artış (%)	İdrar kaçırma azalma (%)	Tam kontinan hasta (%)	Ped sayısında azalma (%)
Weil (60)	6				90	56	92
Schmidt (75)	6				73	47	82
Hassouna (52)	12	88	46	77			
van Kerrebroeck (55)	49		23	79	56		64
van Voskuilen (61)	64.2	64					
Sutherland (62)	22	69	35		88	50	100
van Voskuilen (75)	15,5	80	38	44	65		
Hijaz (63)	16	75					

İşlem sonrası hematüri ve ağrı nadir de olsa izlenebilen komplikasyonlardır. Botoksun sistemik dolaşıma geçmesiyle sistemik toksisiteye yol açama riski vardır. Sistemik toksisite intravezikal injeksiyon sonrası bildirilmemiştir; ancak botoksun kullanıldığı diğer patolojilerde sistemik toksisite bildirilmiştir (38).

Nöromodülasyon

Refrakter AAM'de tedavi için 3 ayrı yöntemle nöromodülasyon uygulanabilmektedir.

1. Perkütan Posterior Tibial Sinir Uyarılması (PTNS)

Posterior tibial sinirin uyarılması ile retrograd olarak S3 sakral pleksus uyarılmış olur. AAM tedavisinde PTNS'nin değerlendirildiği bir metaanalizde başarı %60,6 olarak tespit edilmiştir (39). Bu yöntemin dezavantajları tekrarlayan seanslara ihtiyaç duyulması ve semptomların 6-12 hafta içinde gerilemesidir (40).

2. Santral Nöromodülasyon: Sakral Sinir Uyarılması

1997 yılında kullanılmaya başlanan bu yöntem günümüzde tüm dünyada 50.000'den fazla hastada alt üriner semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır (7). Sakral sinir uyarılması (SNS) S3 sakral sinir kökünü uyararak için yerleştirilen elektrod ve jenaratör ile gerçekleştirilir. Afferent sinir liflerinin uyarılması ile dolun ve boşaltım fazlarında görev alan refleks yollar, sakral spinal kordda yer alan somato-viseral etkileşimi düzenleyen spinal devre üzerinden modüle edilmiş olur (41).

3. Kutanöz Nöromodülasyon: Hasta Kontrollü Nöromodülasyon

Daha az invaziv olan ve hasta tarafından kontrol edilebilen kutanöz sakral nöromodülasyon sistemidir (Verv, Ethicon, Somerville, NJ, USA). Bu sistem sakral bölgeye yerleştirilen

ve haftada bir değiştirilen plaster ile sakral bölgeye kablosuz olarak amplitüd-modüle sinyal gönderebilmektedir (42). Bu cihazın sonuçları ile ilgili daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Refrakter AAM'li hastalarda en çok çalışılan nöromodülasyon tekniği sakral nöromodülasyondur.

Sakral Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon (SNM) 1997 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından sıkışma tarzı idrar kaçırma ve 1999 yılında sık idrara gitme, sıkışma semptomu ve nonobstrüktif retansiyon tedavisi için onaylanmıştır (Interstim, Medtronic, Minneapolis, Minnesota) (38). Kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. S3 sakral sinir kökünün uyarılması afferent, efferent ve otonomik yollar üzerinden detrusor aktivitesinde değişikliğe yol açabilmektedir (43). Spinal reflekslerin tekrar organize edilmesi ve kortikal aktivitenin düzenlenmesi ile etki gösterdiği düşünülmektedir (44). SNM santral ve periferel sinir sisteminde nöral ekseni çeşitli seviyelerde etkileyip inhibitör ve uyarıcılar arasındaki dengeyi tekrar oluşturmaktadır (45).

SNM, birincisi test fazı olan iki aşamalı bir tedavi sürecidir. Test fazında S3 sakral foremane elektrod yerleştirilir ve eksternal uyarı jenaratörüne bağlanır. Bu işlem geçici perkütan sinir değerlendirme elektrodu ile de yapılabilir. Tined lead (InterStim Tined Leads Model 3889 and 3093) kullanılan hastalarda başarı daha yüksek ve migrasyon daha düşük oranda tespit edilmektedir (46,47). Test fazında hastalar 3-30 gün işeme günlüğü doldururlar ve semptomlarında %50'den fazla azalma izlenenlere kalıcı jenaratör yerleştirilir (38). Cihazın pil ömrü uyarı parametreleri ve modele göre değişmekle birlikte ortalama 54 aydır (37).

Refrakter AAM tedavi sürecinde kısa vadeli değerlendirme yapıldığında SNM intravezikal botoksa göre pahalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmakta; ancak uzun dönemde hasta takipleri ve etkinlik de göz önüne alındığında SNM daha avantajlı gözükmektedir (48).

Sakral Nöromodülasyonun Etkinliği

SNM etkinliği %50-90 arasında değişmektedir (38). Test fazının başarı ile tamamlanması ve kalıcı implantasyon yapılması %52-80 arasında değişmektedir (Tablo 4) (49,50). Test fazı pozitif sonuçlananlarda kalıcı implantasyon sonrası 6-47 aylık takiplerde başarı %56-90 saptanmıştır (46,51,52).

Dört randomize kontrollü çalışma ve 30 vaka serisinin ayrı ayrı değerlendirildiği bir derlemede; randomize kontrollü çalışmalarda başarı yaklaşık %80 saptanırken vaka serilerinde ortalama başarı %67 tespit edilmiştir (53). Tedaviden memnuniyet ve hayat kalitesinin sorgulandığı bir çalışmada SNM tedavisi sonrası skorda %44,7'lik artış saptanmıştır. On sekiz aylık takip sonrası "Bir daha SNM tedavisini tercih eder misiniz?" sorusuna hastaların %90'ı "Evet" cevabını verirken; bütün hastalar SNM'yi yakınlarına tavsiye edebileceklerini söylemişlerdir (54).

SNM etkinliği 5 yıla kadar devam etmektedir; ancak zamanla etkinlikte azalma olabilmektedir (55,56). Dört ile beş yıl içerisinde yeni bir jeneratör yerleştirmek gerekmektedir (37). Zamanla etkinlikteki değişikliklerin incelendiği bir çalışmada birinci ayda başarı %87 iken 5. yılda başarının %62'ye gerilediği tespit edilmiştir (56). Etkinliğin devamlılığını değerlendiren başka bir çalışmada 1. yılın sonundaki başarı oranları ile 5. yıldaki başarı oranlarının benzer olduğu tespit edilmiştir (55). Test fazında yüksek uyarı düzeylerine ihtiyaç duyanlarda ilerde tedavi başarısızlığı ihtimali artmaktadır (28).

SNM tedavisine hangi hastanın cevap vereceğini test fazı olmaksızın tespit edebilmekten uzaktayız. Detrusor aşırı aktivesi olan ve olmayan sıkışma tarzı idrar kaçırmalı hastalarda SNM'nin başarı şansı benzerdir (57). Yaşı 55'den küçük olanlarda SNM sonrası kontinans yüzdesi yaşlılardan daha yüksek bulunmuştur. Yaştan bağımsız olarak komorbiditesi fazla olanlarda SNM sonrası başarı ihtimali azalmaktadır (58).

Sakral Nöromodülasyon Komplikasyonları

İstenmeyen etkilerin büyük çoğunluğu cerrahi işlem veya istenmeyen uyarılar sonucudur. SNM sonrası istenmeyen

etki hastaların %30,3-67'sinde görülmekte ve bu hastaların %25-39'unda ek cerrahi işlem gerekmektedir (53,55,56,59). En sık izlenen istenmeyen etki implant bölgesinde ağrıdır. Ağrı %3-42 arasında izlenmektedir (14,52,55,60-63). Pelvik ağrı ve istenmeyen hisler hastaların %9-27'sinde izlenmektedir (52,53,55). İmplantasyon ile ilgili diğer bir komplikasyon ise %1-21 ile elektrod migrasyon veya kırılması ve enfeksiyondur (%4-10). Elektrod kırılma ve migrasyonunda en önemli etken düşme ve travmalardır (38). Elektrod göçü yanlış negatif sonuçlara da yol açabilmektedir (64,65). Elektrod hasarı istenmeyen uyarılara, uyarıların azalmasına veya aynı etki için daha yüksek voltaja ihtiyaç duyulmasına yol açabilir (38). Cihazda teknik arıza oranı %5-5,3 olarak bildirilmektedir (52,53,55).

Ucu kancalı elektrodlar ile migrasyonlar oranları azalmıştır (63). Jeneratörün abdomen yerine kalçaya yerleştirilmesiyle ağrıda azalma izlenmiştir (66). Komplikasyonların büyük bir çoğunluğu cerrahi işlem gerektirmez. Elektrod göçü ve istenmeyen uyarılar cihazın tekrar programlanması ile çözülebilir (11).

Botoks Ve Sakral Nöromodülasyon Arasında Seçim

Gerek SNM gerekse botoks benzer etkinliğe ve kalıcı olmayan istenmeyen etkilere sahip tedavi alternatifleridir. Etkinliğin benzer olması sebebiyle SNM ve botoks arasında seçim yapılırken daha çok maliyet ve uzun dönem etkinliği ve güvenliği göz önünde bulundurulmalıdır (11). SNM ve botoks tedavisini maliyet açısından karşılaştıran 3 çalışma bulunmaktadır. İspanya ve Hollanda ortak çalışmasında SNM daha hesaplı bulunurken Kuzey Amerika kaynaklı çalışmada botoks daha hesaplı bulunmuştur (11).

AAM'li hastaların üçte birinde idrar retansiyonu gibi AAM semptomları harici semptomlar bulunurken %26'sında fekal inkontinans bulunmaktadır. SNM, AAM dışında diğer pelvik patolojilerde kullanılabilir. AAM'ye ek olarak başka pelvik komorbideleri bulunan hastalarda SNM ön planda düşünülmelidir (67,68).

Manyetik rezonans görüntüleme ihtiyacı olan hastalarda SNM tercih edilmemelidir (11). Lokal anestezi ile gerçekleştirilebiliyor olması ve günler içinde tedavi cevabının alınabilmesi botoksun bir avantajıdır. Ancak bazı hastalar vücutlarına bir toksin verilmesine hoş bakmadıkları için botoks tedavisini reddedebilmektedir (44). Botoks tedavisinde aylar içinde tekrar injeksiyon ihtiyacı duyulabilmesi, tekrar girişimin en erken 5 yıl sonra gerektiği SNM'ye karşı botoksun dezavantajlarından biridir.

Botoks tedavisinden sonra retansiyon gelişme riskinin bulunması aylar sürebilecek temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı hastaların gözünü korkutmaktadır. SNM'de retansiyon ve temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı gibi istenmeyen etkiler bulunmasa da, işlemin botoks'dan daha komplike ve uzun sürede yapılabilir olması, test fazına ihtiyaç duyulması, yabancı cisim yerleştirilmesi botoksa karşı dezavantajlardır. SNM tedavisinin her sağlık merkezinde gerçekleştirilemiyor olması, botoks tedavisinin ise daha kolay ulaşılabilirliği botoksun hasta tarafından tercih edilme ihtimalini artırmaktadır (44).

İki tedavi yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmaktadır (69); ancak bu çalışmanın sonuçları henüz yayınlamamıştır. Literatürdeki bu eksiği gidermek için Shepherd ve ark. (37) botoks veya nöromodülasyon sonuçlarının yer aldığı çalışmaları, karar verme analizi yapabilen bir programla (decision analysis software [TreeAge Pro; TreeAge Software, Inc, Williamstown, Mass]) değerlendirmiştir. Sonuç olarak her iki tedavi yönteminin benzer sonuçları olduğu ancak botoksun klinik açıdan anlamlı olmayan düzeyde nöromodülasyondan daha iyi sonuçları olduğu vurgulanmıştır.

SONUÇ

AAM tedavisinde konservatif işlemlerden fayda sağlanamaması halinde iki tedavi alternatifi ön plana çıkmaktadır: SNM ve intravezikal botoks. SNM ve intravezikal botoks tedavileri etkinlikleri ispatlamış iki yöntemdir (37). Her iki yöntemin kendine has istenmeyen etki ve avantajları mevcuttur. İki yöntemi kafa kafaya karşılaştıran çalışma bulunmaması iki tedavi arasındaki seçimi objektiflikten uzaklaştırabilmektedir. Uzun dönem maliyet çalışmalarında çelişkili sonuçlar vardır. Botoksun refrakter AAM'de başarıyla uygulanmasına rağmen; ancak halen doz, enjeksiyon bölgeleri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Fekal inkontinans gibi pelvik taban disfonksiyonlarının birçoğunun tedavisinde kullanılabilir olması SNM'un bir avantajıdır (70).

KAYNAKLAR

1. Arnold J, McLeod N, Thani-Gasalam R, Rashid P Overactive bladder syndrome - management and treatment options. *Aust Fam Physician* 2012; 41: 878-883.
2. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a doubleblind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010; 184: 2416-2422. [CrossRef]
3. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence; in Abrams PCL, Khoury S, Wein A (eds): *Incontinence*. Plymouth, Health Publication, 2009, p. 1767-1816.
4. Giarenis I, Cardozo L. Management of refractory overactive bladder. *Minerva Ginecol* 2013; 65: 41-52.
5. Unwala DJ, Barboglio P, Gousse AE. Repeated botulinum toxin injection for idiopathic overactive bladder: will chemodenervation become a long-term solution? *Curr Urol Rep* 2007; 8: 419-424. [CrossRef]
6. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49: 644-650. [CrossRef]
7. Robinson R, Giarenis I, Cardozo L. The management of overactive bladder refractory to medical therapy. *Maturitas* 2013; 75: 101-104. [CrossRef]
8. 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: 2231-2236. [CrossRef]
9. 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: 231-236. [CrossRef]
10. Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler C. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008; 54: 181-187. [CrossRef]
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: 245-253. [CrossRef]
12. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008; 180: 217-222. [CrossRef]
13. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, 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; 62: 507-514. [CrossRef]
14. Schmid DM, Saueremann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-a toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006; 176: 177-185. [CrossRef]
15. Khan S, Kessler TM, Apostolidis A, Kalsi V, Panicker J, Roosen A, et al. What a patient with refractory idiopathic detrusor overactivity should know about botulinum neurotoxin type a injection. *J Urol* 2009; 181: 1773-1778. [CrossRef]
16. Digesu GA, Panayi D, Hendricksen C, Camarata M, Fernando R, Khullar V. Women's perspective of botulinum toxin treatment for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 425-431. [CrossRef]
17. Makovey I, Davis T, Guralnick ML, O'Connor RC. Botulinum toxin outcomes for idiopathic overactive bladder stratified by indication: lack of anticholinergic efficacy versus intolerance. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1538-1540. [CrossRef]
18. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Caruso DJ, Gomez C, Gousse AE. Role of botulinum toxin-A in refractory idiopathic overactive bladder patients without detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 91-97. [CrossRef]
19. Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised doubleblind placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 698-704. [CrossRef]

20. Altaweel W, Mokhtar A, Rabah DM. Prospective randomized trial of 100U vs 200U botox in the treatment of idiopathic overactive bladder. *Urol Ann* 2011; 3: 66-70. [\[CrossRef\]](#)
21. 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; 68: 993-997. [\[CrossRef\]](#)
22. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molken-teller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 556-562. [\[CrossRef\]](#)
23. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007; 178: 1359-1363. [\[CrossRef\]](#)
24. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type A injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007; 177: 1011-1014. [\[CrossRef\]](#)
25. 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; 13: 3291-3295.
26. 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; 30: 1242-1248. [\[CrossRef\]](#)
27. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill GJ, Flynn R, McDermott TED, et al. 580 Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2011. [\[CrossRef\]](#)
28. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. GKT Botulinum Study Group. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2010; 75: 552-558. [\[CrossRef\]](#)
29. Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type a injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012; 61: 834-839. [\[CrossRef\]](#)
30. Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2004; 171: 804; discussion 804-805. [\[CrossRef\]](#)
31. Pistolesi D, Selli C, Rossi B, Stampacchia G. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol* 2004; 171: 802-803. [\[CrossRef\]](#)
32. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur Urol* 2006; 50: 684-709; discussion 709-710. [\[CrossRef\]](#)
33. Guggenbuehl-Roy S, Schurch B, Sulser T, Schmid DM. Effect of repeated intradetrusor injections of botulinum-A toxin on bladder capacity, detrusor pressure and compliance for treating patients with idiopathic detrusor overactivity, follow-up. *J Urol* 2009; 181: 571. [\[CrossRef\]](#)
34. Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int* 2010; 106: 1677-1680. [\[CrossRef\]](#)
35. Fowler C, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechnerberger T, et al. Botulinum toxin A (Botox®) demonstrates dose-dependent improvements in health-related quality-of-life measures in idiopathic overactive bladder. *J Urol* 2009; 181: 558. [\[CrossRef\]](#)
36. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled doseranging study. *Eur Urol* 2012; 61: 520-529. [\[CrossRef\]](#)
37. Shepherd JP, Lowder JL, Leng WW, Smith KJ. InterStim sacral neuromodulation and botox botulinum-A toxin intradetrusor injections for refractory urge urinary incontinence: a decision analysis comparing outcomes including efficacy and complications. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17: 199-203. [\[CrossRef\]](#)
38. Kantartzis K, Shepherd J. Sacral neuromodulation and intravesical botulinum toxin for refractory overactive bladder. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 331-336. [\[CrossRef\]](#)
39. Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, et al. Randomised trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 2009; 182: 1055-1061. [\[CrossRef\]](#)
40. Van der Pal F, van Balken MR, Heesakkers JP, Debruyne FM, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: is maintenance treatment necessary? *BJU Int* 2006; 97: 547-550. [\[CrossRef\]](#)
41. Oerlemans DJ, van Kerrebroeck PE. Sacral nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 28-33. [\[CrossRef\]](#)
42. Monga A, Dmochowski R, Miller D. Evaluation of a novel, non invasive, patient managed neuromodulation system (PMNS) on urgency urinary incontinence and patient reported outcomes in subjects with overactive bladder syndrome who had previously failed therapy: a four week, multicentre, prospective randomised trial. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 936-938.
43. Elkelini MS, Abuzgaya A, Hassouna MM. Mechanisms of action of sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J* 2010; 21 (Suppl. 2): S439-S446. [\[CrossRef\]](#)
44. Balchandra P, Rogerson L. Women's perspective: intra-detrusor botox versus sacral neuromodulation for overactive bladder symptoms after unsuccessful anticholinergic treatment. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1059-1064. [\[CrossRef\]](#)
45. Van der Pal F, Heesakkers JP, Bemelmans BL. Current opinion on the working mechanisms of neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 261-267. [\[CrossRef\]](#)
46. Latini JM, Alipour M, Kreder KJ Jr. Efficacy of sacral neuromodulation for symptomatic treatment of refractory urinary urge incontinence. *Urology* 2006; 67: 550-553; discussion 553-554. [\[CrossRef\]](#)
47. Kessler TM, Madersbacher H, Kiss G. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: a more reliable patient selection method? *Eur Urol* 2005; 47: 660-665. [\[CrossRef\]](#)
48. Arlandis S, Castro D, Errando C, Fernández E, Jiménez M, González P, et al. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation compared to botulinum neurotoxin a or continued medical management in refractory overactive bladder. *Value Health* 2011; 14: 219-228. [\[CrossRef\]](#)
49. Siddiqui NY, Wu JM, Amundsen CL. Efficacy and adverse events of sacral nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2010; 29 (Suppl. 1): S18-S23. [\[CrossRef\]](#)

50. Spinelli M, Giardiello G, Gerber M, Arduini A, van den Hombergh U, Malaguti S. New sacral neuromodulation lead for percutaneous implantation using local anesthesia: description and first experience. *J Urol* 2003; 170: 1905-1907. [\[CrossRef\]](#)
51. Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, Elhilali MM, Fowler CJ, Gajewski JB, et al. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology* 2000; 56: 87-91. [\[CrossRef\]](#)
52. Hassouna MM, Siegel SW, Lycklama AAAB, Elhilali MM, van Kerrebroeck PEV, Das AK, et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000; 163: 1849-1854. [\[CrossRef\]](#)
53. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 835-841. [\[CrossRef\]](#)
54. Cappellano F, Bertapelle P, Spinelli M, Catanzaro F, Carone R, Zanollo A, et al. Quality of life assessment in patients who undergo sacral neuromodulation implantation for urge incontinence: an additional tool for evaluating outcome. *J Urol* 2001; 166: 2277-2280. [\[CrossRef\]](#)
55. Van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama a Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007; 178: 2029-2034. [\[CrossRef\]](#)
56. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol* 2011; 186: 954-959. [\[CrossRef\]](#)
57. South MM, Romero AA, Jamison MG, Webster GD, Amundsen CL. Detrusor overactivity does not predict outcome of sacral neuromodulation test stimulation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 1395-1398. [\[CrossRef\]](#)
58. Amundsen CL, Romero AA, Jamison MG, Webster GD. Sacral neuromodulation for intractable urge incontinence: are there factors associated with cure? *Urology* 2005; 66: 746-750. [\[CrossRef\]](#)
59. White WM, Mobley JD 3rd, Doggweiler R, Dobbmeyer-Dittrich C, Klein FA. Incidence and predictors of complications with sacral neuromodulation. *Urology* 2009; 73: 731-735. [\[CrossRef\]](#)
60. Weil EHJ, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PHA, Janknegt RA, Bemelmans BLH, van Kerrebroeck PEV. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* 2000; 37: 161-171. [\[CrossRef\]](#)
61. Van Voskuilen AC, Oerlemans DJ, Weil EH, de Bie RA, van Kerrebroeck PE. Long term results of neuromodulation by sacral nerve stimulation for lower urinary tract symptoms: a retrospective single center study. *Eur Urol* 2006; 49: 366-372. [\[CrossRef\]](#)
62. Sutherland SE, Lavers A, Carlson A, Holtz C, Kesha J, Siegel SW. Sacral nerve stimulation for voiding dysfunction: one institution's 11-year experience. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 19-28. [\[CrossRef\]](#)
63. Hijaz A, Vasavada SP, Daneshgari F, Frinjari H, Goldman H, Rackley R. Complications and troubleshooting of two-stage sacral neuromodulation therapy: a single institution experience. *Urology* 2006; 68: 533-537. [\[CrossRef\]](#)
64. Everaert K, Kerckhaert W, Caluwaerts H, Audenaert M, Vereecke H, De Cuyper G, et al. A prospective randomized trial comparing the 1-stage with the 2-stage implantation of a pulse generator in patients with pelvic floor dysfunction selected for sacral nerve stimulation. *Eur Urol* 2004; 45: 649-654. [\[CrossRef\]](#)
65. Janknegt RA, Weil EH, Eerdmans PH. Improving neuromodulation technique for refractory voiding dysfunctions: two-stage implant. *Urology* 1997; 49: 358-362. [\[CrossRef\]](#)
66. Scheepens WA, Weil EH, van Koeveeringe GA, Rohrmann D, Hedlund HE, Schurch B, et al. Buttock placement of the implantable pulse generator: a new implantation technique for sacral neuromodulation - a multicenter study. *Eur Urol* 2001; 40: 434-438. [\[CrossRef\]](#)
67. Aboseif S, Tamaddon K, Chalfin S, Freedman S, Kaptein J. Sacral neuromodulation as an effective treatment for refractory pelvic floor dysfunction. *Urology* 2002; 60: 52-56. [\[CrossRef\]](#)
68. Khullar V, Damiano R, Toozs-Hobson P, Cardozo L. Prevalence of faecal incontinence among women with urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1211-1213. [\[CrossRef\]](#)
69. Amundsen C, Richter HE, Menefee S, Vasavada S, Rahn DD, Kenton K, et al. The Refractory Overactive Bladder: Sacral Neuromodulation vs. Botulinum Toxin Assessment: ROSETTA trial. *Contemp Clin Trials* 2014; 37: 272-283. [\[CrossRef\]](#)
70. Jadav AM, Wadhawan H, Jones GL, Wheldon LW, Radley SC, Brown SR. Does sacral nerve stimulation improve global pelvic function in women? *Colorectal Dis* 2013; 15: 848-857. [\[CrossRef\]](#)
71. 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: 2231-2236. [\[CrossRef\]](#)
72. 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; 181: 2608-2615. [\[CrossRef\]](#)
73. Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006; 49: 528-535. [\[CrossRef\]](#)
74. Khan S, Kessler TM, Apostolidis A, Kalsi V, Panicker J, Roosen A, et al. What a patient with refractory idiopathic detrusor overactivity should know about botulinum neurotoxin type a injection. *J Urol* 2009; 181: 1773-1778. [\[CrossRef\]](#)
75. Van Voskuilen AC, Oerlemans DJ, Weil EH, van den Hombergh U, van Kerrebroeck PE. Medium-term experience of sacral neuromodulation by tined lead implantation. *BJU Int* 2007; 99: 107-110. [\[CrossRef\]](#)