

## Aşırı Aktif Mesane | The Overactive Bladder

Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Botulinum Toksin Kullanımı ve Yeni Uygulamalar  
Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Overactive Bladder and Current Concepts

Ünsal Özkuvancı

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

## Özet | Abstract

Bu derleme aşırı aktif mesanenin medikal tedavisindeki son yıllarda uygulanan Botulinum toksini ve yeni gelişmelere odaklanmıştır. Antimuskarinik ilaçlar aşırı aktif mesanenin medikal tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilirler. Ancak, yan etkilerinin ve etkinliğinin istenilen düzeyde olmaması nedeniyle alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Daha önceden antimuskarinik ilaçlara yanıtı olmayan aşırı aktif mesane olgularına ogmentasyon veya üriner diversiyon gibi oldukça invaziv cerrahi tedavi seçenekleri sunulurken, günümüzde invazif işlemler öncesinde Nöromodülasyon veya Botulinum toksin uygulamaları kullanılmaktadır. Botulinum toksin tip A'nın erişkinlerdeki inatçı semptomları olan nörojenik detrüsrör aşırı aktivitesi ve idyopatik detrüsrör aşırı aktivite tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Ancak, bu tedavi ile aşırı aktif mesaneli hastalarda işeme zorluğu riski ve etkinin kalıcılığı ile ilgili çalışmaların yetersizliğinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Hastalar tedavi sonrasında artmış rezidüel idrar ve retansiyon riskinden ve buna bağlı temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gerekebileceği yönünde uyarılmalıdır. Bu derlemede, Botulinum toksin'in aşırı aktif mesane tedavisindeki kullanımı ve yeni uygulamaların sunulması amaçlandı.

**Anahtar kelimeler:** Aşırı aktif mesane, botulinum toksin, detrüsrör, tedavi

This review focuses on the use of Botulinum toxin and recent advances in the medical treatment of the overactive bladder (OAB). Antimuscarinics are usually accepted as the gold standard for treatment of bladder overactivity. However, because of adverse effects and lack of desired efficacy, there is still need for alternative treatments. Until recently, invasive surgery, such as bladder augmentation or urinary diversion, were the only available treatment options for patients with OAB refractory to anticholinergic therapy. Currently, neuromodulation or botulinum toxin were proposed for treatment before any invasive procedure. Use of botulinum toxin type A was recommended in the treatment of intractable symptoms of neurogenic detrusor overactivity or idiopathic detrusor overactivity in adults. Considering the inadequate data regarding the risk of voiding difficulty and duration of effect in patients with OAB, caution is recommended. Patients should be warned preoperatively about the possible risks of increased post void residual volume and related urinary retention which would necessitate clean intermittent self catheterization. In this review, we aimed to report the current data on the use of botulinum toxin and other new treatment options in the management of the overactive bladder.

**Key words:** Overactive bladder, botulinum toxin, detrusor, treatment

## Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

Aşırı Aktif Mesane (AAM)'nin ilk basamak tedavi yaklaşımında, hastalığın şiddet ve etyolojisine bağlı olarak davranış tedavisi ve antimuskarinik ilaçların uygulanması söz konusudur.(1) Kullanılan oral antimuskarinik ilaçların etkinliği %70-75 olup ağız kuruluğu, kabızlık, başağrısı ve bulanık görme gibi sık görülen yan etkilere sahiptirler.(2) Bu ilaçlar yan etkileri, tolerans gelişimi ve uyumsuzluk sonucu kullanılmadığında başka tedavi yaklaşımları gerekir. Daha önceki tedavi protokollerinde standart tedaviye yanıt alınmadığında ogmentasyon veya üriner diversiyon gibi cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelirken, günümüzde ikinci basamak olarak elektriksel nöromodülasyon (sakral) ya da biyolojik nöromodülasyon (botulinum toksin) uygulamaları yer almaktadır.(3) Bu derleme, standart tedaviye yanıtı olmayan AAM tedavisinde botulinum toksin kullanımı, etki mekanizması ve etkinliğine odaklanmıştır.

Botulizme bağlı semptomlar ilk olarak 1817-1822 tarihleri arasında Kerner tarafından tariflenmiş, daha sonra Van Ermengen 1895'de anaerobik gram pozitif Clostridium botulinum'dan insan için bilinen bu en güçlü nörotoksini izole etmiştir.(4) Bakteri genellikle toprakta bulunur ve A-G olarak etiketlenmiş 7 farklı toksinden birini üretir. Günümüzde bleforospazm, şaşılık ve kırışıklık gibi nöromuskuler bozuklukların tedavisinde toksin tip A ve B klinik olarak kullanılmaktadır. 1988 yılında spinal kord travmalı detrüsrör sfinkter dissinerjisine sahip olguların sfinkterine toksinin enjeksiyonu Dykstra tarafından ilk defa tanımlanmıştır.(5) Schurch ve arkadaşları, aynı şekilde spinal kord travmalı detrüsrör aşırı aktivitesine (DAA) sahip hastalarında botulinum toksin tip A' yı (BoNTA) kullanması ilk oldu ve bu konudaki çalışmaları hızlandırdı.(6) Botulinum toksin nöromuskuler kavşaktaki presinaptik veziküllerden asetilkolin salınımını inhibe eder. Bunu periferik motor nöronlardaki

asetilkolin veziküllerinin ekzositozunu sağlayan SNARE (*soluble N-ethylmaleimid-sensitive fusion attachment protein receptor*) kompleksi içindeki 25 kD molekül ağırlığındaki sinaptozoma eşlik eden proteinin ayrışmasıyla (SNAP-25) gerçekleşir. Botulinum toksin, yaklaşık 150 kD ağırlığında, tek zincirli bir polipeptit olarak sentezlenir. Daha sonra aktif formu olan çift zincirli polipeptide dönüşür. Toksin ağır zincire disülfid bağıyla bağlanan hafif zincir ve buna eşlik eden çinko atomundan oluşur. Ağır zincir (100 kD) spesifite eden, hafif zincir (50 kD) SNAP-25'i aktif olarak ayrıştırıp, nörotransmitter salınımını inhibe ederek etkinlikten sorumludur. Sinaptik vezikül proteini (SV2) nörotoksinin nörona bağlanmasını sağlar ve son yapılan insan çalışmasında mesane parasempatik sinirlerinin tamamında, duyu sinirlerinin yarısına yakınında gösterilmiştir.(7)

Nörojenik hastalıklara sekonder gelişen afferent bozukluklarda (Detrüsör sfinkter dissinerjisi ve DAA) BoNT-A'nın etkisinin nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe etmesiyle olduğu bilinmektedir. Toksin aynı zamanda idyopatik DAA'de de hem istemsiz kontraksiyonları; hem de işeme sırasında detrüsör basınçlarını azaltmıştır. Bu BoNT-A'nın detrüsörün motor innervasyonu üzerine etkisinin kanıtıdır. Nörojenik DAA'ne bozulan afferent aktivitenin sebep olduğu düşünülse de, buna eşlik eden sıkışma duyusunun sebebi tam açıklanmamıştır.(8) İdyopatik DAA'de de, afferentlerin rolü konusunda bilgi çok azdır. BoNT-A, hem nöral hem de mesane dokusunda (ürotelyum ve subürotelyum) detrüsör aşırı aktivitesinin patofizyolojisinde rol alan asetilkolinden (ACh) başka adenosin trifosfat (ATP), substans P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını etkilediği bildirilmiştir.(9) Bu dokulardaki kapsaisin duyarlı reseptör (TRPV1) ve purinerjik reseptör (P2X3) gibi duyu reseptörlerinin miktarını ve mesane duvarında sinir büyüme faktörünü (NGF) azaltmaktadır.(10,11) Botulinum toksinin spesifik sensöriyel yollar üzerinde de etkisi olduğu öne sürülmektedir. Bu da; idrara sıkışma şikâyetinde gerilemeye yol açmadaki etkinliğini açıklayabilir. Miyofibroblastların subürotelyumda sensöriyel organ gibi görev yaptığı ve DAA'nin patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir. Son yapılan çalışmalarda botulinum toksinin bu hücrelerin yoğunluğunda değişime yol açmadığı bildirilmiştir.(12) Botulinum toksinin spinal seviyede de etkili olduğu rat dorsal kök ganglionlarındaki substans P, glutamat ve protein kinaz C düzeylerinde yapılan çalışmayla ortaya konmuştur.(13) Hayvanlar üzerinde yapılmış farmakokinetik çalışmalarda, toksinin iskelet kaslarına enjekte edildikten sonra yavaş diffuze olduğu ve sistemik olarak hızla metabolize olup, 24 saat içinde %60'ının idrarla atıldığı gösterilmiştir.

### Klinik Uygulamalar

2004 yılındaki uluslararası inkontinans konsültasyonu Aşırı Aktif Mesanede ve aşırı aktif detrüsör tedavisinde BoNT-A'nın kullanımının kanıt seviyesini "2", önerme derecesini ise; Grade "B" olarak açıklamıştır.(14) Kanıt seviyesi ve öneri derecesini arttıran en önemli faktörler; son yıllarda artan bir oranda botulinum toksin uygulamaları sonrası hastaların semptomlarında ve yaşam kalitelerinde anlamlı düzelmeler elde edilmesidir.

Aşırı Aktif Mesane sendromu sık görülen bir durum olup genellikle idyopatik orjinlidir. Nörojenik DAA tedavisinde kullanılan BoNT-A'nın etkili olması bu tedavinin idyopatik kökenli olan AAM tedavisinde de kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Werner ve arkadaşları, DAA'li ve sıkışma tipi idrar kaçırması olan 26 kadın hastanın mesanesine 30 noktada sulandırılmış 100 U BoNT-A'yı detrüsör içine enjekte etmiş ve dördüncü, 12. ve 36. haftalarda klinik ve ürodinamik olarak değerlendirmişlerdir. Ortalama maksimal sistometrik mesane kapasitesi 216 cc'den 12. haftada 351,9 cc'ye ve 36. haftada 340,4 cc'ye yükselmiştir. İlk idrar hissi hacmi 116,8 cc'den 12. haftada 192,2 cc'ye ve 36. haftada 171,4 cc'ye yükselmiştir. Dördüncü haftada hastaların %69'u kuru iken, 36. haftada sadece %20'sinin kuru kaldığı bildirilmiştir. Ortalama gündüz idrar sıklığı 11,7/gün'den 4. haftada 7,2/gün'e ve 12. haftada 6,6/gün'e gerilemiştir. Ortalama gece idrar sıklığı 2,6/gece'den 4. ve 12. haftada 1,2/gece'ye gerilemiştir. Sadece 2 olguda >100 ml rezidü saptandığı bildirilmiştir.(15) Kuo ve arkadaşları, Aşırı Aktif Mesaneli 20 olguya 200 U/40 noktada bölgeye subürotelyal enjeksiyon yaptıkları çalışmada, 12. ve 24. haftalarda ortalama maksimal sistometrik mesane kapasitesi 224,4 cc'den 24. haftada 307,6cc'ye yükselmiştir. İlk idrar hissi hacmi 139,8 cc'den 24. haftada 208,2 cc'ye yükselmiştir. Detrüsör basınçları 29,8 cmH<sub>2</sub>O'dan 24. haftada 24,1cmH<sub>2</sub>O'ya gerilemiştir. Onikinci haftada hastaların 9/20'sinde tam, 8 hastada kısmi kuruluğun ve 24. haftada ise 7 hastada tam kuruluğun devam ettiği bildirilmiştir. Çalışmanın 2. haftasında 6 hastada geçici üriner retansiyon ve 10 hastada rezidüel idrar miktarında artış saptanmış, hastaların %75'inde zor idrar yapma ve tam boşalmama hissi geliştiği rapor edilmiştir. Ancak 2 hafta sonra bu yan etkilerin çoğunun gerilemesine rağmen 6 hastada 24. haftaya kadar mesane kapasitesinin en az 1/3'i kadar rezidüel idrar kaldığı saptanmıştır.(16) Literatürde yer alan bu çalışmalar ve diğer pek çok araştırma BoNT-A'nın kullanımını desteklemektedir. Ancak, idyopatik DAA'li olgularda yüksek dozlarda geçici idrar retansiyonuna ve artmış rezidüel idrara sebep olabileceği görülmektedir. BoNT-A ile tedavi edilen 44 nörojenik ve 31 idyopatik DAA'li hastanın karşılaştırıldığı Popat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 16. haftada hastaların %63'ünde kontinans sağlanmış ve iki grup arasında bir fark bildirilmemiştir.(17)

Detrüsör kompliyansı azalmış hastalarda BoNT-A'nın etkinliği tartışmalıdır. Klaphajone ve arkadaşları, 10 spinal kord hasarlı düşük kompliyanslı olguda 300 U BoNT-A'nın ortalama mesane kompliyansını 6,5±5,0 mL/cmH<sub>2</sub>O'dan 13,2±5,2ml/cmH<sub>2</sub>O'ya anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir.(18) Schmid ve arkadaşları, idyopatik DAA'li düşük kompliyanslı (<10ml/cmH<sub>2</sub>O) 8 olguda BoNT-A'nın etkin olmadığını ve mesane duvarındaki fibrozisin buna neden olabileceğini bildirmişlerdir.(19)

Botulinum toksin tip B (BoNT-B), tip A ile aynı etki mekanizmasına sahip iken ayrıştırdığı hedef proteini farklıdır. DAA'nin tedavisinde ve BoNT-A'ya yanıtız veya tekrarlanan enjeksiyonlara rağmen dirençli olgularda BoNT-B'nin etkinliği araştırılmaktadır. BoNT-B, ürolojide ilk kez Dykstra ve arkadaşları tarafından 2003 yılında kullanılmıştır. Çalışma

detrüsör hiperrefleksisine sahip 15 olguya 2500 U ile 15.000 U arasında değişen dozlarda BoNT-B uygulanmasıyla yapılmıştır. Yakınmalarda %93 oranında ve idrar sıklığında %50 oranında gerileme bildirilmiştir. En uzun etki süresinin 12 hafta olduğu ve etki süresinin dozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır.(20) Ghei ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çift kör çalışmasında AAM'li 20 hastada 5000 U BoNT-B uygulanmış ve plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur. (21) Bir başka çalışmada Hirst ve arkadaşları, konservatif tedaviye yanıtız 20 idiyopatik ve 5 nörojenik DAA olgusuna 5000 U BoNT-B uygulamışlar ve idiyopatik DAA'li 7 olguda 10. haftada semptomatik iyileşme olduğunu ve bu etkinin ortalama 136 gün devam ettiğini bildirmişlerdir. Nörojenik aşırı aktivite 2 olguda hiçbir ilerleme görülmemiş ve sonuç olarak BoNT-B'nin kısa etki süresiyle DAA tedavisinde yaygın olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir.(22) İdiyopatik DAA'li hastalarda yapılmış çalışmaların sonuçları özetlendiğinde, genellikle 200 U'nin detrüsör içine uygulandığı görülmektedir. Bu çalışmalarda oral ilaçlara dirençli olan hastalarda BoNT-A'nın Aşırı Aktif Mesane semptomları, ürodinamik parametreler ve yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir. BoNT-A'nın etkinlik oranı ortalama %69 (%36,4-%89) olup, hastaların %58'inde (%32-%86) tam kuruluk sağlanmıştır. İdrar kaçırma epizotlarında tüm çalışmalarda anlamlı azalma (ortalama %65) rapor edilmiştir. Tek enjeksiyonun yararı ortalama 6 ay (4-10 ay) iken etkinin kalış süresi doza, enjeksiyon yerine ve derinliğine bağlanmıştır. Tekrarlanan enjeksiyonların AAM tedavisinde de etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. BoNT-B'nin faydalı ama kısa etki süreli olduğu tespit edilmiştir.(23)

#### Direnç ve Tekrarlayan Uygulamalar

Botulinum toksininin, detrüsör üzerinde yarattığı etki geçicidir. Belirli bir süre sonra etkinin azalması ya da kaybı gözlenir. Etkinin gözlenmediği ya da geçici olduğu olgularda, sebep antikor üretimi olabilir. Botulinum toksin tip A'nın immunojenik yanıt yaratma potansiyeli bilinmemektedir. Bunu değerlendiren yakın zamanlı bir hayvan çalışmasında sık aralıklarla uygulamanın BoNT-A'nın antikor üretimini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı gösterilmiştir.(24). BoNT-A'ya dirençli olgularda BoNT-B'nin kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Reitz ve arkadaşları, olgu sunularında 2 nörojenik DAA'li hastada tekrarlayan BoNT-A enjeksiyonlarından sonra tip A'ya direnç geliştiren olgulara 7500U BoNT-B uygulamış ve tip A'ya benzer etkiler saptamışlardır. Etki ortalama 5,5 ay sürmüştür.(25) Sahai ve arkadaşları, tekrarlayan enjeksiyonların etkinliği ve süresi ile ilgili yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, idiyopatik DAA'li 20 olguya doz ayarlaması yaparak (100U-300U) tekrarlayan BoNT-A enjeksiyonu uygulamışlardır. Maksimum 4 uygulamanın güvenli ve etkin olduğunu klinik ve ürodinamik olarak bildirmişlerdir. Mesane kompliyansı başlangıca göre her bir uygulama sonrası anlamlı olarak artmıştır. Birinci ve 4. uygulamalar arası kompliyantta anlamlı farklılık olmamıştır. Birinci ve 2. uygulama ile 2. ve 3.uygulama aralıkları sırasıyla ortalama 377 ve 378 gün iken 3.ve 4. uygulama arası daha kısa (256 gün) olarak bildirilmiştir.(26)

Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası iskelet kaslarının aksine mesane biyopsilerinde, aksonal filizlenmeye ait daha az bulgu saptanmıştır. Etki süresindeki farklılığının buna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Toksinin mesanede inflamasyon ve ödem etkisinin olmadığı, fibrotik aktiviteye yol açmayıp aksine toksin uygulanmayanlarla kıyaslandığında daha az fibrozise rastlanıldığı histolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bilgi tekrarlanan enjeksiyonlar sonrasında mesanede fibrozis gelişme endişesini azaltmıştır. Toksin uygulamasına yanıt vermeyen olgularda daha fazla oranda fibrozise rastlanmış ve fibrozis oranı yüksek olgularda toksinin tedavi edici etkisinin sınırlı olabileceğini öne sürülmüştür.(27) Aynı şekilde, daha önceki hayvan çalışmalarının aksine botulinum toksinin insan mesanesinde apoptozise yol açmadığı gösterilmiştir.(28)

#### Uygulama Teknikleri

Botulinum toksinin klinik uygulama için üç ayrı ticari formu bulunmaktadır. Bunlar toksin tip A içeren Botox®, Dysport® ve toksin tip B içeren Myobloc®'tur. Yetişkin hastalarda Botox® ve Dysport® doz eşdeğerliliği yaklaşık 3'e 1'dir. Botox® 100U toksin tip A içeren flakonlarda, Dysport® 500U toksin tip A içeren flakonlarda ve Myobloc® 2500, 5000 ve 10.000U toksin tip B içeren flakonlarda pazarlanmaktadır. Myobloc® flakonları etiket üzerindeki yazan miktardan daha fazla oranda toksin içermektedir, kullanımı sırasında bunun göz önünde bulundurulması önemlidir.(29) Genel uygulama 100-300U Botox® 10-30 ml koruyucu madde içermeyen serum fizyolojik ile seyreltilerek yapılır. Tedavi, intravezikal 30 mg %2'lik lidokain ile sağlanan lokal anesteziden 15-20 dk.sonra enjeksiyon iğnesi ve rijid veya fleksibl sistoskop kullanılarak trigon, mesane tabanı veya mesane duvarlarına 10-40 bölgesine botulinum enjeksiyonu ile yapılır. Perforasyon ve bağırsak enjeksiyonlarından kaçınmak için mesane tavanına enjeksiyon önerilmemektedir. Mesaneye enjeksiyon teknikleri standardize edilmemiştir. Rijit sistoskopi uygulamanın yanı sıra daha az invaziv teknikler tanımlanmıştır. *Das gupta* tekniğinde lokal anestezi altında fleksibl sistoskop kullanılarak ultra ince iğnelerle trigon harici bölgelere toksin uygulanır (kanıt derecesi 3). Botulinum toksin tip A'nın duysal sinirlerde etkilediği bilgisi trigon ve subüretelyal alana toksin enjeksiyonu fikrini doğurmuştur. Trigonal enjeksiyonlar sonrası vezikoureteral reflü gözlenmemiştir. Sadece mesane tabanı ve trigona enjeksiyon yapılmasını minimal invazif bir teknik olarak önerilmiştir. Enjeksiyon sayısı dilüsyon ve doza bağlı olmakla birlikte, 10-40 bölgeye enjeksiyonlar uygulanmaktadır. Daha fazla alana daha fazla toksin kullanılması daha iyi ve uzun süren sonuçlar verse de, tedavi sonrası işeme bozukluğu riskini de arttırmaktadır. Submukozal 10 bölgeye enjeksiyon sonuçlarıyla, 30 bölgeye enjeksiyon sonuçlarının benzer olduğu ifade edilmiştir.(23, 30-34)

#### Yan Etkiler

Enjeksiyon bölgesinde ağrı, işleme bağlı üriner sistem enfeksiyonu ve hematüri en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bazı olgularda işeme sonrası artmış rezidü idrar ya da; yeni başlayan kataterizasyonla idrar boşaltma ihtiyacı olabilir.

(35, 36) Kas güçsüzlüğü nadir olarak bildirilmiştir.(37) İnsanlarda letal doz 2000-3000 U arasındadır.

Mutlak kontrendikasyonlar toksin preparatındaki maddelerden herhangi birine karşı hassasiyetin olması ve enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon varlığıdır. Göreceli kontrendikasyonlar; gebelik, motor nöropati veya nöromusküler kavşak bozukluğu hastalıkları, aminoglikozid veya nöromusküler iletimi etkileyen ilaç kullanımınıdır.(35, 38)

### Botulinum Toksinle İlgili Yeni Uygulamalar

Botulinum toksinin mesane içine anestezi altında sistoskopi ile uygulanması ve tekrarlanan uygulamalara ihtiyaç duyulması kullanımını sınırlamaktadır. Mesane içine katater yardımıyla toksin verilmesinin yolları aranmaktadır. Bu uygulamanın avantajları mesane içinde yüksek ilaç konsantrasyonunun oluşması ve düşük sistemik yan etki olasılığıdır. Yüksek molekül ağırlığı BoNT-A'nın sağlam mesane katlarına difüzyonunu zorlaştırır. Mesane katlarına toksini taşıyacak ilaçlara ihtiyaç vardır. Bunun için daha önceden protamin sülfat, dimetil sülfoksit (DMSO) çalışılmıştır.(39) Son olarak Chuang ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında, lipozom (1ml) kapsül içinde 20U BoNT-A'yı mesane içine uygulanmış ve bu tedavi metodu ile asetik asit ile uyarılmış mesane aşırı aktivitesinde tedavi sonrası kontraksiyon aralıklarını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir.(40) Bu uygulama dokudaki inflamatuvar reaksiyonları, SNAP-25 ekspresyonunu ve CGRP immünreaktivitesini de azaltmıştır. Bu sonuçlar, gelecekte botulinum toksininin lipozom içinde kullanılmasının etkili bir yol olabileceğini desteklemektedir.

### Sonuç

Botulinum toksinin, AAM'de görülebilen artmış kas-sinir kavşağına ait kontraktıl mekanizmalar, ürotelyal aktivite, afferent yollar ve farklı nörotransmitterler üzerinde etkili olabildiği temel ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. İlk sonuçlar cesaret vericidir ve bu nedenle Üroloji'de kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır. Belirgin sistemik bir yan etkisi yoktur. Ancak, hastaların toksin ile tedavi sonrası idrar retansiyonu ile karşılaşabilecekleri ve temiz aralıklı kateterizasyon gerekebileceği yönünde uyarılmaları gerekmektedir. Etkinlik belli bir periyodu kapsamaktadır ve tekrarlanmasını gerektirmektedir ancak tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra da etkinlik devam etmektedir. Aşırı Aktif Mesane tedavisinde oral ve intravezikal ajanların yeterli olmadığı olgularda, bugün için en umut verici minimal invazif tedavi yöntemi Botulinum toksin tedavisidir. Ancak, yeni uygulama yolları ve değişen formları ile etkinliğin artırılması ve semptomatik iyileşmeden çok, tedavi amaçlı kullanılmasına yönelik çalışmalar da sürmektedir. Bu konuda, randomize kontrollü çalışmalar ve uzun dönem sonuçlar bildirildikçe botulinum toksinin çok daha standart bir şekilde kullanılmasını mümkün olacaktır.

### Kaynaklar

1. Campbell JD, Gries KS, Watanabe JH, Ravelo A, Dmochowski RR, Sullivan SD. Treatment success for overactive bladder with urinary urge incontinence refractory to oral antimuscarinics: a review of published evidence. *BMC Urology* 2009;9:18.
2. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD003781.
3. Dmochowski RR, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007;99:247-62.
4. Van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Ztsch Hyg Infekt* 1897;26:1.
5. 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;139: 919-22.
6. 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;164:692-7.
7. Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A, et al. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol* 2010;57:884-90.
8. Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 1999;57:583-606.
9. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler C.J. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49:644-50.
10. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of Botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977-83.
11. Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Zucchi A, Maccehioni L, Bini V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006;175:2341-4.
12. Roosen A, Data SN, Chowdhury RA, Patel PM, Kalsi V, Eneil S, et al. Suburothelial myofibroblasts in the human overactive bladder and the effect of botulinum neurotoxin type A treatment. *Eur Urol* 2009;55:1440-9.
13. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicol* 2000;38:245-58.
14. Andersson KE, Appel R, Cardozo L. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence:3rd International Consultation on Incontinence*. Paris, France: Health Publication Ltd; 2005.p.809-54.
15. Werner M, Schimid D, Schussler B. Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence :a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1735-40.
16. Kuo H. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin in patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 2005;66:94-8.
17. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta PA. Comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005;174:984-9.
18. Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Rehabil* 2005;86:2114-8.

19. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blinck N, Muenteners 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;177-85.
20. Dykstra DD, Enriquez A, Valley M. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int.Urogynecol J* 2003;14;424-6.
21. Ghei M, Maraj BH, Nathan S, Malone-lee J, Miller R. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005;174;1873-7.
22. Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, et al. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 2007;69;69-73.
23. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendation 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;55;100-19.
24. Sutphin DD, Chun J, Hill W, Kirkpatrick S, Mountain D, Packan W, Muenchen R. Type A botulinum toxin-induced antibody production: a murine model of antibody response. *Aesthet Surg J* 2009;29;414-8.
25. Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2004;171;804-5.
26. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2010;75;552-8.
27. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity. A comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50;1058-64.
28. Kessler TM, Khan S, Panicker JN, Elneil S, Brandner S, Fowler CJ, et al. In the human urothelium and suburothelium, intradetrusor botulinum neurotoxin type A does not induce apoptosis. Preliminary report. *Eur Urol* 2010;57;879-83.
29. Baumann L, Black L. Botulinum toxin type B (Myobloc). *Dermatol Surg* 2003;29;496-500.
30. Apostolidis A, 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* 2005;96;917-8.
31. Harper M, Popat R, 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;92;325-6.
32. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007;178;1359-63.
33. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type A injections into the trigon to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;177;1011-4.
34. Smith CP, Chancellor MB. Simplified bladder botulinum toxin delivery technique using flexible cystoscope and 10 sites of injection. *J Endourol* 2005;19;880-2.
35. 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;2231-6.
36. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum toxin-A for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004;63;1071-5.
37. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002;40;599-600.
38. Santos JJ, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of Clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 1981;68;50-4.
39. Petrou SP, Parker AS, Crook JE, Rogers A, Metz-Kudashick D, Thiel DD. Botulinum A toxin/Dimethyl sulfoxide bladder instillations for women refractory idiopathic detrusor overactivity: A phase 1/2 study. *Mayo Clin Proc* 2009;84;702-6.
40. Chuang YC, Tyagi P, Huang CC, Yoshimura N, Wu M, Kaufman J, et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin a delivery using liposomes. *J Urol* 2009;182;786-92.