

Ürolojide Botulinum Toksini Kullanımı: Son Yılların Yükselen Akımı

Hüsnü Tokgöz, İbrahim Dönmez, Necmettin Aydın Mungan

Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZET

Ürolojide botulinum toksini kullanımı: Son yılların yükselen akımı

Botulinum toksini, intramuskuler olarak enjekte edildiğinde geri dönüşümlü ve selektif presinaptik bir nöromuskuler bloke edici ajandır. Farklı bilim dalları bu toksini temelde muskuler hiperkontraksiyon tedavisinde kullanmışlardır. Son yıllarda ürologlar, Botulinum toksinini özellikle nörojenik kaynaklı alt üriner sistem hastalıkları ve benign prostat hiperplazisi gibi fonksiyonel patolojilerin tedavisinde, daha az invaziv ve etkili bir alternatif olarak önemsemeye başlamışlardır. Bu anlamda, başlıca kullanım alanları çeşitli mesane obstrüksiyonları ve akontraktıl mesaneli hastalarda çıkım direncinin azaltılması olarak belirlenmiştir. Tedavinin başarılı olması halinde, spontan işeme sağlanabilmektedir. Detrüsör kasına botulinum toksin enjeksiyonu ilk olarak meningomyeloselli çocuklarda ve spinal kord yaralanması olan hastalarda nörojenik detrüsör aktivitesini tedavi etmek için denenmiştir ve başarılı olmuştur. Detrüsör sfinkter dissinerjisi ve detrüsör overaktivitesinde kullanımı ile ilgili olarak son yıllarda valide edilmiş çalışmalar yayınlanmıştır. Bu ilacın ürolojide muhtemel diğer kullanım alanları motor ve sensoryel urge, üretrospazm, pelvik taban spastisitesi ve kronik prostatik ağrı olarak özetlenebilir. Ancak tüm bu hastalıklar için net tedavi dozları halen tartışmalıdır. Dolayısıyla, iyi tanımlanmış hasta popülasyonlarıyla birlikte geniş çaplı ve valide edilmiş yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Botulinum toksini, üroloji, prostat, detrüsör

ABSTRACT

Use of botulinum toxin in urology: a rising trend in recent years

When injected intramuscularly, Botulinum toxin, is a "ive, presynaptic and reversible neuromuscular blocking agent. Different disciplines have used this toxin to treat muscular hypertonicity. In recent years, urologists have a tendency to use Botulinum toxin especially in neurologically oriented lower urinary tract diseases and functional pathologies like benign prostatic hyperplasia as an effective and less invasive treatment alternative. In a wide variety of patients with bladder outlet obstruction or acontractile bladder, the treatment is based on decreasing the outlet resistance. Spontaneous micturition may be possible if the treatment is successful. Botulinum toxin injection into detrüsör muscle, was first applied, in children with meningomyelocele and patients with spinal cord injury, in order to treat neurogenic detrüsör overactivity, and satisfactory results were reached. Validated studies have been recently conducted on detrüsör sphincter dyssynergia and detrüsör overactivity. Further possible indications for use of this toxin in urology are motor and sensory urge urethrospasm spasticity of the pelvic floor chronic prostatic pain. But, for none of these diseases, distinct treatment doses are defined. So to reach a better conclusion, controlled and validated studies with well-defined patient populations are necessary.

Key words: Botulinum toxin, urology, prostate, detrüsör

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:49-54

GİRİŞ

Gram pozitif, çubuk şekilli bir anaerobik bakteri olan Clostridium botulinum, gıda kaynaklı besin zehirlenmelerine neden olan bir nörotoksin üretir: Botulinum toksini. Bakteri toprak ve deniz canlılarında bulunur; sporları meyve, sebze ve deniz ürünlerinde tespit edilebilir. Büyüyen bakteri nörotoksini üretir ve bu nöro-

toksinin insanoğlunun bildiği en zehirli toksin olduğu varsayılır. Ancak, terapötik etkileri 20. yüzyılın ortalarına kadar anlaşılammıştır. Botulinum toksininin lokal uygulanmasına bağlı terapötik etkiler, yerel olarak dağılımı ve bu bileşiklerin kolinerjik nöronlarca yüksek oranda tutulması nedeniyledir. Bu da uygun dozda kullanıldığında minimal sistemik yan etki, geçici bir kemodenervasyon ve hedef organda (kas veya bez gibi) nöral aktivitenin kaybı veya azalması ile sonuçlanır. Toksinin presinaptik membrana bağlanması irreversibledir, böylelikle uzun etkili bir paralitik etki oluşturur. Toksinin etki göstermesi 24-48 saat kadar sürebilir (1). Bununla beraber 3-6 aydan sonra aksonlar rejenere olur, böylelikle denervasyon etkisi tersine döner (2,3). Unutulmaması gerekli nokta, toksinin etkisinin doza ve bölgeye bağımlı olmasıdır (4).

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Hüsnü Tokgöz
Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kozlu,
Zonguldak-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-527-2396

Elektronik posta adresi / E-mail address: h_tokgoz@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 5 Mayıs 2009 / May 5, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Kasım 2009 / November 15, 2009

Botulinum toksininin immunolojik olarak farklı 7 antijenik alt tipi belirlenmiştir: A, B, C1, D, E, F ve G (5). Şu ana kadar sadece botulinum toksin tip A ve B klinik kullanımdadır, bununla beraber elektromyografik sonuçlara göre tip A daha potentdir ve daha uzun süreli etkiye sahiptir (6-8). Klinik kullanım için geliştirilen ticari preparatların çoğu botulinum toksin tip A içermektedir (9).

Botulinum toksini asetilkolin ile birlikte noradrenalin, dopamin, serotonin, g-amino-butirat, glisin ve peptid metionin-enkefalin salınımını da bir miktar inhibe eder (10-11). Botulinum toksini kan-beyin bariyerini aşamaz dolayısıyla merkezi sinir sistemine etkisi yoktur (10).

Saf formda botulinum toksin A'nın ilk olarak 1920'de California üniversitesinde Dr. Sommer tarafından stabil bir asit çökelti olarak izole edildiğine inanılmaktadır (12). 1946'da, Schantz ve ark. kristalize formda saf botulinum toksin tip A elde etmeyi başardılar (13-14). Bu çalışmaların ilk önemli sonucu 1950'lerde ortaya çıktı. Dr. Brooks botulinum toksin Tip A'nın hiperaktif bir kasa enjekte edilmesi halinde, motor sinirin presinaptik uçtan asetilkolin salınımını bloke ettiğini ve böylelikle de enjekte edilen kasta paralizisi oluşturduğunu keşfetti (12,15).

1973'te Dr. Scott maymunlarda lateral rektus kası üzerine botulinum toksininin etkileri hakkında bir çalışma yayınladı (16). 1981'de şaşılığı olan hastaları tedavi ederek insanlar üzerine ilk uygulamayı rapor etti (17). 1989 'da FDA tarafından botulinum-A toksininin (Botox®) göz rahatsızlıklarının tedavisinde onaylanmasını takiben ilk tedavi amaçlı botulinum kullanımı şaşılık, benign esansiyel blefarospazm ve 7. kranial sinir bozuklukları için olmuştur. Sonraları, toksinin endikasyonları spastik hastalıklar, distoniler, yumuşak kas ve otonomik hasta-

lıkları içerecek şekilde genişletilmiştir (18).

Botulinum-A toksini kasları etkileyen birçok hastalıkta kullanılabilir. Ürolojideki kullanım alanları detrusor hipotonisi, detrusör eksternal sfinkter dissinerjisi (DSD), detrusör hiperrefleksisi, üretral rabdosifinkterin spastik durumları (non-relakse sfinkter), kronik prostatik ağrı (ve pelvik taban spastisitesi), intersitisyel sistit, non-fibrotik mesane çıkım obstrüksiyonları (benign prostat hiperplazisi dahil), motor ve sensoriyel urge ve üriner retansiyon olarak özetlenebilir.

1. Botulinum toksini ve detrusör-sfinkter dissinerjisi (DSD)

DSD tedavisinde, botulinum toksininin etkisi 1988'den beri araştırılmaktadır (19,20). DSD'de lezyon sakral ve pontin miksiyon merkezleri arasında bulunur ve sıklıkla travmatik kord hasarı veya multiple skleroz sonucu oluşur. DSD tedavisinde kullanılan botulinum dozlarında geniş bir yelpaze vardır. Bazı araştırmacılar aylık aralıklarla yapılan re-enjeksiyonu önermekte (21); ancak bu yöntemin antikör üretim riskini arttıracığını söyleyerek karşı çıkan yazarlar da mevcuttur (22).

Botulinum-A toksini ile geri dönüşümlü bir kimyasal sfinkterotomi oluşturma ve spinal kord hasarı olan hastalarda DSD'yi azaltma ilk olarak Dykstra ve ark. tarafından tarif edilmiştir (19). Botulinum toksini, sistoskop aracılığıyla transüretral olarak ya da elektromyografik kontrol ile transperineal olarak enjekte edilmiştir. Ancak, doz, dilüsyon volümü ve iki enjeksiyon arasındaki süre klinik kullanıma göre değişkenlik gösterir (Tablo 1).

Eksternal üretral sfinktere botulinum-A toksin enjeksiyonunun spinal kord yaralanması olan hastalarda

Tablo 1: Botulinum toksin ve detrusor-sfinkter dissinerjisi, yayınlanmış sonuçlar ve özet

	Dykstra ve ark.(19)	Dykstra ve ark.(20)	Petit ve ark.(24)	Schurch ve ark.(21)	Gallien ve ark.(44)
Üretral basınç	↓	↓	↓	↓	Önemsiz
Post void rezidüel volüm	↓	↓	↓	↓	Önemsiz
Uninhibite mesane kontraksiyonları veya voiding sırasında mesane basıncı	-	↓	↓	↓	↓
DSD sırasında ortalama maksimum üretral basınç	-	-	-	↓	-
DSD süresi	-	-	-	↓	-
Fonksiyonel detrusor kapasitesi	-	-	-	-	↑
Otonomik disrefleksi	-	↓	-	Kanıtlanmadı	↓
Etki süresi	50*	65	60-90*	60-90*	90*

*= Gün ↓= Azalma ↑= Artış = Ölçüm yapılmamış

DSD'yi tedavi etmekte etkili olduğu görülmektedir. Eksternal üretral sfinktere botulinum-A toksin enjeksiyonundan sonra işeme fonksiyonlarında iyi sonuçlar elde etmek için gerekli şartlar yeterli bir voiding basıncı ve mesane boyun dissinerjisinin düzeltilmesidir (23). Klinik etkiler 5-7 günde başlar ve etki 2-6 aya kadar sürer. Sonrasında, tedavi etkinliğinin sürdürülmesi için hastaya yeniden enjeksiyon yapılmalıdır. Etkinliğin devamı için yeniden enjeksiyon gereksinimi bu hastalarda kullanımı sınırlamaktadır. Zira, tetraplejik hastalarda cerrahi sfinkterotomi ile kalıcı olarak tedavi sağlanabilmektedir. Buna karşın, eksternal üretral sfinktere botulinum-A toksin enjeksiyonu özellikle fonksiyonlarını yeniden kazanması beklenen akut inkomplet spinal kord yaralanması olan DSD'li hastalarda, kalıcı sfinkterotomiye kıyasla çok daha uygun bir seçenektir. Bu endikasyon, cerrahi prosedürün her zaman tartışma konusu olduğu multiple sklerozis hastalarını da kapsayacak şekilde genişletilebilir.

Lokal veya sistemik yan etkiler 10-20 ünite Botox® kullanılması durumunda oldukça nadirdir. Bununla beraber, enjeksiyon yerinde lokal hematoma, enfeksiyon veya üretral kanama oluşabilir (24).

2. Botulinum toksini ve üriner retansiyon

Phelan ve ark. eksternal üretral sfinktere botulinum-A toksin enjeksiyonunu akontraktıl detrusörü olan hastalarda çıkım rezistansını azaltmak amacıyla da kullandılar (25). Pre-operatif olarak 19'u sabit veya aralıklı kateterizasyonda olmak üzere toplam 21 hastayı içeren çalışmalarında, 100 ünite botox® enjeksiyonundan sonra 1 hasta hariç tamamında kateterizasyona ihtiyaç duymadan miksiyonun gerçekleştiği görüldü. Kuo ve ark. aynı tecrübeyi konservatif tedaviye dirençli detrusör hipoaktivitesi ve relakse olmayan üretral sfinkter nedeniyle üriner retansiyon veya dizürisi olan 20 hastada tekrarladı (26). Tedaviden sonra, 11 hastada spontan işeme, 5 hastada ise önemli derecede düzelme tespit edildi (27). Tüm bu çalışmalar, botulinum toksininin, kötü üretral sfinkter relaksasyonu ve detrusör yetmezliğinin yanı sıra cauda equina lezyonu veya periferik nöropatisi olan hastalarda da üretral rezistansın azaltılmasında etkili olabileceğini açıkça göstermiştir.

3. Botulinum toksini ve kronik prostatik ağrı

Maria ve ark. eksternal sfinkter spastisitesine bağlı

alt üriner sistem semptomu olan kronik non-bakterial prostatitli 4 hastanın prostatik apeksine transperineal tek doz (30 ünite Botox®) toksin enjeksiyonu yaptılar (28). Üroflowmetrik incelemeler sonucunda, hastaların 3'ünde önemli düzelme tespit edildi. Bu hastaların hiçbirisinde takip eden 12 ay boyunca semptom görülmedi. Benzer şekilde, başka bir çalışmada, kronik prostatik ağrısı olan 11 hastaya 200 ünite botulinum-A toksini transüretral yolla, perisfinkterik bölgeye uygulandı. İşlem öncesi ve sonrası hastalara ürodinamik inceleme ve sistoskopi yapıldı. Onbir hastanın 9'unda subjektif ağrı azalması izlendi. Visual analog ölçek kullanılarak yapılan ölçümde ortalama ağrı seviyesi (1: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı). 7,2'den 1,6'ya geriledi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası yapılan ürodinamik incelemelerde, fonksiyonel üretral uzunluk, üretral kapanma basıncı ve işeme sonrası rezidüel volümlerde azalma; ortalama ve maksimum üroflow değerlerinde ise artış izlendi (29). Bu korelasyon ve anlamlı değişiklikler, kronik prostatik ağrılarda, motor disregülasyonun etyopatogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

4. Botulinum toksini ve nörojenik detrusör overaktivitesi (Hiperrefleksif mesane)

Nörojenik detrusör overaktivitesi yüksek intravezikal basınç, azalmış kapasite ve mesanenin düşük kompliansına neden olan bir durumdur ve veziko-üreteral reflü ile birlikte üst üriner sistem hasarına neden olabilir. Mevcut tedavi seçenekleri büyük ölçüde temiz aralıklı kateterizasyona ve detrusörün eferent parasempatik innervasyonunun kısmi blokajı ve istemsiz mesane kontraksiyonlarını inhibe etmeyi amaçlayan antikolinergik ilaçlardır. Antikolinergik ilaçların ağız kuruluğu, konstipasyon, dispepsi, sersemlik hissi ve uyku hali gibi yan etkileri sıkıntı vericidir ve hasta kompliansını azaltır. Pudental sinir afferentlerinin fonksiyonel stimülasyonu veya sakral kök sinir stimulator implantasyonu urge inkontinansa oldukça faydalı olabilir (30,31). Bununla beraber sakral kök rizotomi refleksi ereksiyonun kaybolmasını istemeyen suprasakral kord lezyonu olan erkeklerde sınırlı kullanım imkanı vermektedir (32). Oto-ogmentasyon, enterosistoplasti ve ileal konduit ağır cerrahi seçeneklerdir ve sıklıkla son çare olarak düşünülürler. İntravezikal vanilloid-antagonistleri (kapsaisin ve resiniferatoksin) hala değerlendirilme aşamasında olan ilaçlardır (33,34).

Spinal kord hasarı olan hastaların detrusör kasına

botulinum-A toksin enjeksiyonunun etkisi ilk olarak Schurch ve ark. tarafından rapor edilmiştir (35,36). Antikolinerjik ilaçlara dirençli, şiddetli nörojenik detrusör overaktivitesi olan spinal kord hasarlı hastaları incelediği çalışmada, 200-400 ünite botulinum-A toksini trigon korunarak detrusör kasına enjekte edildi. Toplam 19 hasta düzenli olarak 9 ay boyunca ürodinamik ve klinik kontrollerle gözlemlendi. Enjeksiyondan sonraki 6 haftalık takipte refleks volümü ve maksimum sistometrik mesane kapasitesinde önemli derecede artış görüldü. Ayrıca maksimum detrusör işeme basıncında da önemli derecede bir azalma gözlemlendi.

Giannantoni ve ark., spinal kord hasarı olan hastalarda detrusör overaktivitesi tedavisinde detrusör kasına botulinum-A toksin enjeksiyonunu intravezikal vanilloid uygulaması ile kıyaslayan bir çalışma yaptılar (37). Yetmiş beş spinal kord hasarlı ve refleksif detrusör overaktivitesi olan hasta çalışmaya dahil edildi. Otuzbeş hastaya intravezikal resiniferatoksine (RTX), 40 hastaya botulinum-A toksin enjeksiyonları uygulandı. Başlangıçta ve tedaviden sonraki 6, 12 ve 24. aylarda klinik ve ürodinamik değerlendirmeler yapıldı. Ortalama enjeksiyon sayısı 10, uygulamalar arasındaki ortalama süre 66 gün idi. Altıncı ayda, kontinanstaki önemli bir düzelme ve intermittant kataterizasyon gereksiniminde bir azalma tespit ettiler ve bunun 24. aya kadar devam ettiğini gördüler. Bununla beraber, 20 hasta daha düşük doz olmakla birlikte hala antikolinerjik ilaç gereksinimi duydular. Bu çalışma ile RTX'e göre Botulinum A toksini ile, daha etkin şekilde uninhibe detrusör kontraksiyon basıncı azalmasının sağlandığı görüldü.

Detrusör kasının geniş bir alanı kaplaması nedeni ile gerekli olan enjeksiyon sayısı yüksektir (ortalama 30). Trigon mutlak suretle korunmalıdır. Araştırmalarda kullanılan dozlar her bir enjeksiyon bölgesine 2,5-10 ünite Botox® olarak önerilmiştir. Etki süresi ortalama 4-6 ay, bazı vakalarda 1 yıl kadar sürmüştür (35). Detrusör overaktivitesinin tekrar başlaması yeniden tedavi gereksinimi için önemli bir işarettir. Potansiyel yan etkiler, hemoraji, hematoma ve mesane perforasyonudur, ancak dikkatli bir uygulama ile nadiren görülürler.

5. Botulinum toksini ve idiopatik detrusör overaktivitesi veya sensoriyel urge

Loch ve ark., şiddetli detrusör overaktivitesi olan 30 hastada detrusör kasına 200 ünite Botox® enjeksiyo-

nunun sonuçlarını rapor ettiler (38). Otuz hastanın 20'si kontinanstaki 8 ay süren bir düzelme bildirdi. Tedaviye dirençli hastaların tamamında interstisyel sistit vardı. Bununla beraber, yazarlar 1 akut retansiyon ve yüksek rezidual volüm bildirdiler. Bunun sebebi, yüksek dozda toksin kullanılması olabilir.

6. Üretrospazmda Botulinum-A Toksini

Üretrospazm; miksiyon sırasında, hatta bazen istirahat sırasında, eksternal sfinkterin istemsiz kontraksiyonları olarak tanımlanır. Bu kontraksiyon mesanenin yetersiz boşaltımına neden olur ve üriner retansiyona neden olabilir. Botulinum-A toksininin bu aşamada bir tedavi seçeneği olabileceğine dair yorumlar vardır (22). Kullanılacak toksin dozu genellikle DSD için kullanılan dozdan yüksektir. Eksternal üretral sfinkterde bilateral olarak her enjeksiyon bölgesine 5 ünite Botox® ile başlanır. Re-enjeksiyonda ise doz terapötik etkiye göre ayarlanır. Bazı durumlarda çok daha yüksek dozda ihtiyaç vardır. Maksimum doz 100 ünite Botox® dan fazla olmamalıdır.

7. Vajinismus Tedavisinde Botulinum Toksini

Tedavi öncesinde tüm hastaların bir jinekolog tarafından değerlendirilmesi önemlidir. Psikojenik faktörler elimine edilmeli ve hastalar cerrahi müdahale, vaginal dilatasyon, medikal tedavi, psikoterapi, relaksasyon egzersizleri gibi konvansiyonel tedavileri denemelidirler. Eğer vajinismus tedavisinde bu yaklaşımlar başarısız olursa, pelvik taban ve vagina kas tabakasına uygulanacak Botulinum toksin enjeksiyonu denenebilir. Başlangıç tedavisi olarak, paravajinal kasların her bir çeyreğine 4x5 ünite Botox® önerilir (39). Tedavi enjeksiyonun birkaç kez tekrar edilmesini gerektirebilir. Yan etki olarak, kas zayıflığına bağlı geçici inkontinans görülebilir (22).

8. Benign Prostat hiperplazisinde Botulinum-A Toksini

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeklerde sık görülen bir durumdur. Tedavinin amacı, BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavide kullanılan 5- α redüktaz inhibitörleri ve α -adrenarjik blokerler her zaman etkili değildir ve yan etkiler görülebilir. BPH tedavisindeki altın standart olan cerrahi prosedür bugün için transüretral prostatektomidir. Ancak, operasyon için uygun olmayan

veya operasyonu kabul etmeyen hastalarda Botox® bir tedavi alternatifi olarak sunulabilir. Botulinum-A toksini aracılığıyla, prostat büyüme ve kontraksiyonları üzerine otonomik efferent sinir etkileri inhibe edilerek etkinlik sağlanmaktadır.

Guercini ve ark. büyük prostatı (>80 cc) ve düşük Qmax'ı (Saniyede işenen idrar miktarının maksimum değeri) olan (Qmax<10 ml/s) hastalarda 300 ünite Botox® kullandılar (40). Bir aylık takip sonrasında prostat volümünde %38,7; ortalama semptom skorunda %45,8; prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinde %38,4 ve rezidüel idrar volümünde %64,1 oranında bir düzelleme bildirdiler. Buna ek olarak hastaların Qmax'ında %87,8 artış görüldü. Altı aylık takip sonrası sonuçlar daha tatmin ediciydi. Larson ve ark. 10 hastaya transrektal olarak 100 ünite Botox® enjekte ettiler (41). Sonrasında 3 ay takip ettikleri bu hasta grubunun IPSS (International Prostate Symptom Score), Qmax ve yaşam kalite indeksinde semptomatik düzelleme rapor ettiler. Park ve ark. transperineal olarak farklı dozlarda Botox® (100-300) enjekte edilen 52 hastanın 39'unda semptomatik düzelleme bildirdiler (42). IPSS %30,3; yaşam kalite indeksi %34,4; prostat volümünü %13,3 oranında azaldı ve Qmax değerinde %15,5'lik artış izlendi.

BPH tedavisinde yapılan eleştirilerin aksine, etkinin, çoğunlukla 6 aydan fazla sürdüğü çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir. Bugün için, BPH tedavisinde, Botulinum-A toksin kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır, ancak gelişmeler olumlu yöndedir.

9. Genel uyarılar

9.1. Botulinum toksini enjeksiyonu için kontrendikasyonlar

Botulinum-A toksin enjeksiyonu için genel kontrendikasyonlar; myastenia gravis, aminoglikozidler veya

nöromusküler iletimi etkileyecek herhangi bir ilaç alımı, Eaton-Lambert sendromu, gebelik, hemofili, herediter pıhtılaşma faktör eksiklikleri veya kanama diatezlerine neden olabilecek diğer bozukluklardır.

9.2. Botulinum toksini enjeksiyonunun yan etkileri

Botulinum toksin enjeksiyonunun yan etkileri genel güçsüzlük, disfaji, diplopi, bulanık görme olarak özetlenebilir. Wyndaele ve Van Dromme, nörojenik mesane overaktivitesi için Botulinum-A toksini ile tedavi edilen 2 hastada şiddetli genel kas zayıflığı bildirdiler (43). Vakaların birinde kas zayıflığı 3 ay ara ile 300 ve 1000 ünite Dysport® (Botulinum A toksininin Botox® dışındaki formu) enjeksiyonundan, diğerinde ise 300 ünite Botox® enjeksiyonundan sonra oluştu. Yanlış enjeksiyon tekniği veya çok yüksek bir dilüsyon volümü, her iki vakada ki genel yan etkileri ve toksinin sistemik yayılımını açıklayabilir.

Sıklıkla tartışılan bir başka nokta, tekrar eden enjeksiyonların hastanın immunojenitesine olan etkileridir. Hastaların uyarılması gereken bir başka muhtemel yan etki grip-benzeri hastalıkta görülebilecek deri döküntüsüdür. İlk enjeksiyondan sonra 1-2 hafta sürebilir; ardından 2 hafta içinde gerileme eğilimi gösterir.

Tüm bu güncel bilgiler ışığında sonuç olarak denebilir ki; detrusör-sfinkter dissinerjisi, nörojenik detrusör overaktivitesi, üriner inkontinans, overaktif mesane ve kronik prostatik ağrı gibi ürolojik problemlerde, özellikle medikal tedaviye cevap vermeyen veya yeterli yanıt alınamayan hastalarda, Botulinum tedavisi, umut ışığı olabilmektedir. Bu ilacın, alt üriner sistemin nöronal yolları üzerine etkisi hakkında bir çok soru işareti halen vardır, belki de bu yüzden son yıllarda bu ilacın terapötik kullanımını ile ilgili birçok yayın çıkmaya başlamıştır. Ancak, kesin olan nokta, hiç kimse bu ölümcül zehirli terapötik bir ilaca dönüşürecek insan yaratıcılığını inkar edemez.

KAYNAKLAR

1. Wheeler JS Jr, Walter JS, Chintam RS, Rao S. Botulinum toxin injections for voiding dysfunction following SCI. *J Spinal Cord Med* 1988; 21: 227-229.
2. Borodic GE, Joseph M, Fay L, Cozzolino D, Ferrante RJ. Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck* 1990; 12: 392.
3. Lazzeri M. New pharmacological tools. *Urodynamica* 2003; 13: 67-73.
4. Nolan J, Chalkiadis GA, Low J, Olesch CA, Brown TC. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. *Anaesthesia* 2000; 55: 32-41.
5. Simpson LL. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 427-453.
6. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A- responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1439-1446.
7. Brin BF, Lew MF, Adler CH, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-1438.
8. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology* 1997; 49: 189-194.
9. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 2001; 248: 3-10.

10. Coffield JA, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M (Eds). Therapy with botulinum toxin. New York: Marcel Dekker 1994; p. 3-13.
11. MacKenzie I, Burnstock G, Dolly JO. The effects of purified botulinum neurotoxin type A on cholinergic, adrenergic and non-adrenergic, atropine-resistant autonomic neuromuscular transmission. *Neuroscience* 1982; 74: 997-1006.
12. Thwaini A, Shergill I, Radhakrishnan S, Chingwundoh F, Thwaini H. Botox in urology. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 536-540.
13. Schantz E. Historical perspective. In: Jankovic J, Hallet M (Eds). Therapy with botulinum toxin. New York: Marcel Dekker Inc; 1994, p xxiii-xxvi.
14. Schantz E, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 4: 317-327.
15. Schantz E, Johnson E. Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. In: Jankovic J, Hallet M (Eds). Therapy with botulinum toxin. New York: Marcel Dekker Inc; 1994. p. 41-49.
16. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CA. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973; 12: 924-927.
17. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 734-770.
18. Naumann M, Wolfgang HJ, Toyka KV. Botulinum toxin in the treatment of neurological disorders of the autonomic nervous system. *Arch Neurol* 1999; 56: 914-916.
19. 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: 919-922.
20. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum-A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24-26.
21. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155: 1023-1029.
22. Jost WH, Naumann M. Botulinum toxin in neuro-urological disorders. *Movement Disorders* 2004; 19: 142-145.
23. Schurch B. Botulinum A toxin in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1481.
24. Petit H, Wiart L, Gaujard E, et al. Botulinum-A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 1998; 36: 91-94.
25. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol* 2001; 165: 1107-1110.
26. Kuo H. Effectiveness of periurethral botulinum toxin injection in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity and non-relaxing urethra. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 387-388.
27. Kuo H. Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology* 2003; 61: 550-554.
28. Maria G, Destito A, Lacquaniti S, Bentivoglio AR, Brisinda G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis. *Lancet* 1998; 352: 625.
29. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perispincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 2000; 38: 393-399.
30. Plevnik S, Janez J. Maximal electrical stimulation for urinary incontinence: Report of 98 cases. *Urology* 1979; 14: 638-645.
31. Schmidt RA. Applications of neurostimulation in Urology. *Neurourol Urodyn* 1998; 17: 585-589.
32. Brindley GS. The first 500 patients with sacral anterior root stimulator implants: general description. *Paraplegia* 1994; 32: 795-805.
33. Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S, Betts CD, Fowler CG. Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 169-173.
34. Cruz F, Guimaraes M, Silva C, Reis M. Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* 1997; 350: 640-641.
35. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692-697.
36. Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 2000; 342: 665.
37. Giannantoni A, Mearini E, Di Stasi SM, et al. New therapeutic options for refractory neurogenic detrusor overactivity. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56: 79-87.
38. Loch A, Loch T, Osterhage J. Botulinum-A toxin detrusor injections in the treatment of non-neurologic and neurologic cases of urge incontinence. *Eur Urol Suppl* 2003; 2: 172 [Abstract 678].
39. Jost WH, Selbach O. Vaginismus-Therapie mit Botulinumtoxin A. *Sexualmedizin* 1998; 4: 37-49.
40. Guercini F, Giannantoni A, Bard RL, et al. Intraprostatic Botulin toxin injection in patients with severe benign prostatic hyperplasia: a multicenter feasibility study. *J Urol* 2005; 173: 376-377.
41. Larson TR, Scottsdale AZ, Huidobro C, Acevedo C. Intraprostatic injection of botulinum toxin in the treatment of symptomatic LUTS, including sequential MRI's for accurate changes in size of the prostate. *J Urol* 2005; 173supplement: 376-377.
42. Park DS, Cho TW, Lee YK, et al. Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2006; 47: 706-714.
43. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002; 40: 599-600.