

## Ürolojide botulinum nörotoksin kullanımı

### Botulinum neurotoxin use in urology

Murat Tüken, Emrah Yürük, Ege Can Şerefoğlu

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

#### Özet

Botulinum nörotoksin (BoNT) çeşitli ürolojik ve ürolojik olmayan hastalıkların tedavisinde, her geçen gün artan bir sıklıkla kullanılmaktadır. Üroloji alanındaki bilgilerin büyük bölümü onabotulinumtoksin A'nın (Botox®) mesane / detrüör aşırı aktivitesi (DAA), detrüör-sfinkter dissinerjisi (DSD), benign prostat hiperplazisi (BPH), intersisiyel sistit (İS) / ağırlı mesane sendromu (AMS), kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) ve prematür ejakulasyon (PE) gibi işeme ve cinsel fonksiyon bozuklukları tedavisinde; üretra, prostat, mesane ve pelvik tabana enjekte edilmesiyle elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalar BoNT'un dikkatli bir şekilde uygulandığında yüksek etkinlik sağladığını ve düşük yan etki profili ile hastalar tarafından iyi tolere edilebildiğini göstermektedir. Ancak BoNT'un uzun dönem etkinlik ve yan etki özelliklerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi, Botulinum nörotoksin, Detrüör aşırı aktivitesi, Detrüör-sfinkter dissinerjisi, Intersisiyel sistit, İşeme fonksiyon bozuklukları, Kronik pelvik ağrı

#### Abstract

Botulinum neurotoxin (BoNT) is increasingly being used for treating various urological and non-urological disorders. Most of our knowledge regarding its use for urological conditions is gathered from the injection of onabotulinumtoxin A (Botox®) into the urethra, prostate, bladder and pelvic floor for the treatment of voiding and sexual dysfunctions such as bladder / detrusor overactivity, detrusor – sphincter dyssynergia, benign prostatic hyperplasia, interstitial cystitis / painful bladder syndrome, chronic pelvic pain and premature ejaculation.

Numerous clinical trials demonstrated that carefully performed BoNT injections are well tolerated because of their high efficacy and low adverse event profile. However, multi-center studies with longer follow-up period are required for elucidating the long-term efficacy and side effects of BoNT therapy.

**Key Words:** Benign prostatic hyperplasia, Botulinum neurotoxin, Detrusor overactivity, Detrusor – sphincter dyssynergia, Interstitial cystitis, Voiding dysfunction, Chronic pelvic pain

Geliş tarihi (Submitted): 08.05.2015

Kabul tarihi (Accepted): 09.10.2015

#### Yazışma / Correspondence

Dr. Ege Can Şerefoğlu  
Merkez Mah. Mimar Sinan Cad. 6.  
Sok. Bağcılar / İstanbul  
Tel: 0533 369 8222  
E-mail: egecanserefoğlu@hotmail.com

#### Giriş

Clostridium botulinum kaynaklı besin zehirlenmesi 1800'lü yılların başından itibaren biliniyor olsa da, bu bakterinin salgıladığı botulinum nörotoksini (BoNT) ilk olarak 1897 yılında tanımlanmıştır (1). BoNT bilinen en ölümcül toksinlerden birisidir. Akut BoNT zehirlenmesi, yaygın paralizi ve solunum durmasına neden olabilir (2). Çinko bağımlı bir proteaz olan BoNT, birbirine disülfid bağı ile bağlanmış 50 kDa'lık hafif ve 100 kDa'lık ağır zincirlerden oluşur. Ağır zincir, toksinin spesifik akson terminallerine bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma sonrasında toksinin hafif zinciri ise, bir SNARE (soluble N-ethylmaleimide - sensitive factor – attachment pretein

receptor) proteini olan SNAP-25 (Synaptosomal-associated protein of 25 kDa) proteinini yıkarak, nöromusküler kavşaktan asetil kolin salınımını önler. Böylece sinir iletimini aksatan BoNT, "botulizm" hastalığının tipik bulgusu olan otonomik disfonksiyon ve gevşek paraliziye neden olur (3). Bir süre sonra ise etkilenen sinir uçlarında, içinde asetil kolin vezikülleri bulunan aksesuar sinir filizlenmeleri belirmeye başlar (3, 4). Nöromusküler kavşağa yeterli miktarda asetil kolin salınımından sonra ise bu filizlenmeler kaybolmaktadır. Bu iyileşme dönemi insanlarda yaklaşık olarak 90 günde tamamlanır (3).

Günümüzde BoNT'un farklı proteinler üzerinden paraliye neden olduğu bilinen 7 farklı immünolojik serotipi

tanımlanmıştır. Tablo-1'de her bir serotip, etki ettiği proteinler ile birlikte gösterilmektedir. Böylesine ölümcül bir toksinin tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılabilmesini sağlayan en önemli özelliği, etkilerinin geri dönüşümlü olmasıdır. BoNT, diğer uygulama alanlarında olduğu gibi ürolojik uygulamalarında da hedef kasın sinir terminalinde kalıcı histolojik değişikliklere neden olmaz (5).

Tıbbi amaçlar için yaygın olarak kullanılan BoNT serotipleri tip A ve B'dir. Benzer klinik özellikleri olmasına rağmen BoNT-B'de tam kas paralizi gelişmez ve etki süresi BoNT-A ile karşılaştırıldığında daha kısadır (3,6). Gümümüzde, ilaç firmaları farklı endikasyonlar için farklı dozlarda BoNT preparatları üretmektedirler (7,8). Bu nedenle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ilaç uygulama hatalarının önüne geçebilmek için BoNT isimlendirmelerinde bir düzenlemeye gitmiştir (Tablo-2). Bu BoNT preparatlarından incobotulinum A içeren Xeomin® (Merz Pharmaceuticals, Hertz, İngiltere) servikal distoni, blefarospazm ve glabellar çizgilerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktaysa da, bu kullanım şekli henüz FDA tarafından onaylanmamıştır. Botox® flakonları kurutulmuş toz halinde 100 U / 5 ng onabotulinumtoksin A, Dysport® flakonları ise liyofize toz halinde 550 IU / 12,5 ng abobotulinumtoksin A içerir. Her iki preparat da 2- 8 ° C'de saklanmalı ve serum fizyolojik ile sulandırılarak, çalkalanmadan karıştırılmalıdır. Yapısal ve formülasyon farklılıkları nedeniyle Botox® ve Dysport®'u birbirine kullanmak doğru olmasa da, 1 U Botox®'un 2,5-3 U Dysport®'a eşdeğer olduğu düşünülmektedir (9). Piyasadaki tek BoNT-B preparatı olan Myobloc® 2500U/25 ng, 5000U/50 ng ve 10000U/100 ng rimabotulinumtoksin B içeren flakonlar halinde bulunmaktadır.

BoNT-A'nın sistemik öldürücü yan etkisi maymunda kg başına 39-40 U uygulanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu bulgu insanlara uyarlandığında öldürücü dozun, tıbbi uygulama dozlarının çok üzerinde bir değer olan 2000-3000 U civarında olduğu söylenebilir (10).

BoNT'un tedavi edici etkisi yalnızca kas gevşetici özelliğine bağlı değildir. BoNT aynı zamanda kronik inflamasyon ve ağrı durumlarında da analjezik olarak kullanılabilir (11). BoNT-A, motor nöronlardaki asetil kolin blokajına ek olarak, duyu yollarında ağrı oluşumunda rol oynayan bazı nörotransmitterlerin salınımını da inhibe etmektedir. BoNT-A'nın ayrıca ağrının ortaya

çıkmasında rol oynayan glutamatın, periferik afferent sinirlerdeki oluşumunu önlediği gösterilmiştir (11).

### Gereç ve Yöntem

Bu derlemenin hazırlanması sırasında "Botulinum toksini", "Botulinum nörotoksin", "Botulinum toksin A", "Botox", "Dysport", "Xeomin", "Botulinum toksin B", "Myobloc", "Onabotulinumtoksin A", "Rimabotulinumtoksin A" ve "Abobotulinumtoksin A" terimleri PubMed veri tabanında taranmıştır. Sadece İngilizce makaleler incelenmiş ve yetişkin hastalarda ürolojik nedenlerle yapılan BoNT uygulamaları derleme kapsamına alınmıştır.

### Bulgular

Literatür taraması sonucunda ortaya çıkan makalelerin özetleri incelenmiş ve ürolojik hastalıkların tedavisinde BoNT kullanımına ilişkin makaleler derlemeye dahil edilmiştir. Bu çalışmalar ışığında ürolojideki BoNT kullanım alanları, 7 farklı başlığa ayrılarak incelenmiştir.

#### 1- Detrüör Aşırı Aktivitesi

Son yıllarda aşırı aktif mesane ve Detrüör aşırı aktivitesi (DAA) tedavisi için BoNT kullanımına artan bir ilgi mevcuttur (12-14). Aşırı aktif mesane acil işeme hissi, sık işeme, noktüri ve sıkışma tipi idrar kaçırma ile karakterize bir semptom kompleksidir. DAA ise mesane dolum fazı sırasında acil işeme hissini eşlik ettiği istemsiz kasılmaların gözlemlendiği ürodinamik bir bulgu olarak tanımlanabilir (15). Her ne kadar aşırı aktif mesane büyük oranda DAA'ya bağlı gelişmekteyse de, bu iki klinik olguyu birbirinden ayırt etmek gerekir.

Detrüör içine BoNT enjeksiyonu, pre-sinaptik sinir hücresi membranından nörotransmitter salınımını inhibe eder. Böylece post-sinaptik reseptör aktivasyonu ve aksiyon potansiyeli oluşumu engellenir ve kaslarda gevşeme gözlenir (16). Bununla birlikte BoNT'un, mekanik algılama sürecinde görev alan reseptörler (vanilloid reseptör TRPV1 ve pürinerjik reseptör P2X3 gibi) üzerinden mesanenin afferent sinirlerini etkilediğini, mesanede sinir büyüme faktörü konsantrasyonunu azalttığını ve santral sensitizasyon mekanizmasını zayıflattığını gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (17,18).

Ürolojide BoNT-A kullanımı Schurch ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları çalışma ile başlamıştır (19). Bu çalışmada nörojenik idrar kaçırması olan hastalarda intravezikal BoNT-A tedavisi ile sıkışma tipi idrar kaçırma oranlarında önemli bir azalma sağlanabileceği

**Tablo-2:** Piyasada Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onay verilmiş BoNT preparatları, üretici firmaları, içerikleri ve kullanım alanları.

Preperat	Üretici	İçerik	Kullanım alanı
Botox®	Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA, ABD	Onabotulinumtoksin A	Servikal distoni, ciddi primer aksiller hiperhidrozis, strabismus, blefarospasm, detrüör aşırı aktivitesi, kronik migren, üst ekstremitte sapastisitesi
Botox Cosmetic®	Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA, ABD	Onabotulinumtoksin A	Ciddi glabellar çizgiler, lateral kantus çizgileri
Dysport®	Ipsen Biopharm Ltd, Slough, İngiltere	Abobotulinumtoksin A	Servikal distoni, blefarospasm, ciddi glabellar çizgiler
Myobloc®	Solstice Neurosciences, LLC, ABD	Rimabotulinumtoksin B	Servikal distoni

kaydedilmiştir. Günümüzde erişkin nörojenik DAA ve idiyopatik non-nörojenik DAA hastalarına uygulanan BoNT tedavisinin etkinliğini destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır (13,20-22). Uygulama çeşitliliğine ve sonuçların objektif olarak değerlendirilmesindeki güçlükler rağmen, intravezikal BoNT enjeksiyonunun bu hastalarda mesane kapasitesinde artış ve mesane içi basınç değerlerinde azalma sağlayarak, yüksek hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesinde artışa yol açtıkları bildirilmiştir (20-22).

Genellikle nörojenik DAA olan hastalara, idiyopatik non-nörojenik DAA hastalarından daha yüksek dozda BoNT gerekmektedir. Çalışmalar nörojenik DAA tedavisinde en uygun BoNT dozunun Botox® için 200-300U (Dysport® için 500U), idiyopatik non-nörojenik DAA hastalarında ise Botox® için 100-150U olduğunu göstermektedir (22,23). BoNT, tercihe göre lokal veya genel anestezi altında, fleksible veya rijit sistoskopi ile uygulanabilir. Çeşitli enjeksiyon tekniklerini (detrüör içi, subrotelyal, mesane tabanı), kullanılan sistoskop tiplerini ve iğne çaplarını, uygulama protokollerini, seyreltme oranlarını ve enjeksiyon bölgelerini karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır (23). Ancak genel eğilim her 10U BoNT-A'nın 1 ml serum fizyolojik ile sulandırılması ve 1 ml'lik enjeksiyonlar halinde uygulanmasıdır. Enjeksiyon esnasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da enjeksiyonların trigon bölgesinden uzak yerlere yapılmasıdır (22). Trigondan uzak durulmasının nedeni bu bölgede oluşacak paralizinin veziko-üretal reflüye neden olabileceği inancındır. Diğer taraftan özellikle afferent C liflerinin yoğun olarak bulunduğu trigon bölgesine yapılacak enjeksiyonların daha yüksek başarı sağlayacağını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (10,23). Bu çalışmalarda işlem sonrası reflüye yönelik inceleme yapılmamış ancak has-

tarların takiplerinde piyelonefrit atağı gelişmediğini bildirilmiştir. Sonuç olarak trigon bölgesine yapılan enjeksiyonlar güvenli gibi görünse de, hastaların reflü açısından değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

BoNT uygulaması sonrasında hafif hematüri, idrar yolları enfeksiyonu ve temiz aralıklı kateterizasyon gerektiren işeme güçlüğü gibi yan etkiler görülse de, bu yan etkiler genellikle 2 hafta ile 2 ay arası bir sürede düzelmektedir (22-26). Tedavi başarısızlığı idiyopatik non-nörojenik DAA'da %8-40, nörojenik DAA'da ise %5-10 olarak bildirilmiştir (25,26). Yaşlı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu hikayesi olan, refleks detrüör kasılmalarına bağlı yüksek mesane basınçları ve düşük mesane kompliyansı bulunan ve BoNT-A'ya karşı antikor geliştiren hastalarda başarısızlık oranları artmaktadır (27,28).

Bu veriler ışığında, tekrarlayan uygulama gerektiriyor olmasına rağmen BoNT enjeksiyonları, aşırı aktif mesane ve DAA tedavisinde oral ajanlar ve rekonstruktif cerrahi ile karşılaştırıldığında, hem maliyet hem de yaşam kalitesi açısından oldukça iyi bir alternatif oluşturmaktadır (29,30).

## 2- Detrüör Sfinkter Dissinerjisi

DSD sakral ve pontin işeme merkezleri arasında kalan spinal kord lezyonlarında görülen bir işeme bozukluğu tipidir. DSD tedavisinde antikolinergik ilaçlar, temiz aralıklı kateterizasyon, kalıcı üretral veya suprapubik kateter, sfinkterotomi, üretral stent ve dorsal rizotomi gibi yöntemler kullanılmaktadır. BoNT, ciddi bir yan etki görülmemesi ve ortaya çıkan etkinin geri dönüşümlü olması nedeniyle DSD tedavisinde giderek artan bir sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır.

DSD tedavisinde BoNT dış üretral sfinktere, EMG eşliğinde, transperineal olarak ya da üretroskopi yardımıyla uygulanmaktadır. DSD hastaları arasında BoNT enjeksi-

yonundan en çok multipl skleroz hastaları ve kendi kendine kateterizasyon uygulayamayan kuadriplejik hastalar fayda görmektedir (31). Üretral enjeksiyon yapılan hastalar detrüör enjeksiyonu yapılan hastalarla karşılaştırıldığında ürodinamik parametrelerdeki düzelmelerin daha belirgin olduğu, daha yüksek kontinans ve hasta memnuniyeti oranları elde edilebildiği gösterilmiştir (32). Hem üretraya hem de detrüöre enjeksiyon yapılan hastalarda ki BoNT etkinliğinin, sadece detrüöre enjeksiyon yapılanlardan daha belirgin olduğu izlenmektedir (33).

BoNT uygulamalarının başarı oranlarının spinal kord hasar seviyesinden ve DSD alt tiplerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (34). Ancak idrar kaçırma oranlarında artışa neden olmamak için üretral sfinktere BoNT enjeksiyonu planlanan hastaların özenle seçilmesi gerekmektedir (35).

Sonuç olarak BoNT, özellikle multipl skleroz ya da spinal kord yaralanmasına bağlı DSD gelişen hastalarda, minimal yan etki ve yüksek başarı oranları ile güvenle uygulanabilecek bir tedavi alternatifidir (36).

### 3- Benign Prostat Hiperplazisi

Klinik araştırmalar prostat epitelyumunun kolinerjik yollarla inerve edildiğini, nöral uyarınlardaki düzensizliklerin ve lokal nöropeptid değişikliklerinin prostat büyümesiyle sonuçlanabileceğini göstermiştir (37,38). Bu bilgiler ışığında yapılan hayvan çalışmalarında, intraprostatik BoNT-A enjeksiyonlarının prostat bezinde selektif denervasyon, apoptoz ve atrofiye neden olduğu saptanmıştır (39). Prostat içine BoNT-A enjeksiyonları transperineal, transrektal ya da transüretal yollar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Yapılan çalışmalarda en ideal uygulama şeklinin, 200 U BoNT'un total prostat hacminin %20'si kadar serum fizyolojik ile dilüe edilerek transizyonel ve periferal zona enjeksiyonu olduğu gösterilmiştir (40,41). Bu uygulama sırasında izlenen hematüri, zor idrar yapma, perineal ağrı ve akut prostatit gibi sık görülen yan etkiler, enjeksiyon iğnelerinin prostatik üretra ve mesane boynuna penetrasyonuna bağlanmıştır (40,41).

Literatürde BoNT-A'nın BPH tedavisindeki etkinliği tartışmalıdır. Olumlu etkilerinin (alt üriner sistem semptom skorlarının ve prostat hacminin azalması, idrar akım hızının artması) kalıcı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (42-45), bu bulguların doğrulanmadığı çalışmalar da mevcuttur (46,47). Ancak, prostat hacminin

**Tablo-1:** Farklı BoNT serotipleri ve etki ettikleri proteinler (SNAP-25: Synaptosomal-associated protein of 25 kDa, VAMP: Vesicle-Associated Membrane Protein)

Serotip	Etki Ettiği Protein
Serotip A	SNAP-25
Serotip B	VAMP
Serotip C	Syntaxin ve SNAP-25
Serotip D	VAMP
Serotip E	SNAP-25
Serotip F	VAMP
Serotip G	VAMP

60 cc'nin üzerinde olduğu durumlarda etkinliğin sınırlı olduğu, bu nedenle tedavinin öncelikle küçük prostat hacmine sahip hastalara önerilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır (43,47,48). İntraprostatik BoNT enjeksiyonunun en önemli avantajı ise cinsel fonksiyonlar üzerine bildirilmiş bir etkisinin bulunmamasıdır (42,49).

### 4- Ağrılı Mesane Sendromu/ İntersisiyel Sistit

İS ve AMS acil sıkışma hissi, idrar yapma sıklığında artış ve suprapubik ve/veya perineal ağrı ile ortaya çıkan ve çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanmasıyla tanı konulan bir semptom kompleksidir. İS/AMS tedavisinde etkili bir tedavi yönteminin olmaması, hastalığın etiolojisinin ve patofizyolojisinin tam olarak bilinmemesine bağlanmaktadır. Epitel disfonksiyonu, mast hücre aktivasyonu, nörojenik inflamasyon, otoimmünite ve enfeksiyon gibi faktörler hastalığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır (50). Hastalarda mesane epitelinde inceleme ile beraber aşınma (51) ve subüretelyal interstisyel hücre ağındaki hem afferent hem de efferent yollardaki nöron ve inflamatuvar hücre yoğunluğunda artış gözlenmektedir (50). Tedavinin birinci basamağını hasta eğitimi, öz bakım (diyet modifikasyonu) ve stres yönetimi oluşturur (52-54).

Birinci basamak tedavinin başarısız olduğu durumlarda oral ya da intravezikal tedaviler uygulanmaktadır. Oral olarak pentosan polisülfat, siklosporin A ve amitriptilin; intravezikal olarak heparin, hiyaluronik asit, BCG ve risiniferatoksin kullanılmış olsa da; bu tedavilerin uzun dönem sonuçlarını gösteren çalışmalar bulunmamaktadır (55-58).

Mevcut verin çelişkili olması nedeniyle, BoNT-A'nın İS/AMS tedavisinde kullanımı henüz FDA tarafından

onaylanmamıştır. Ayrıca BoNT tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınsa bile, uzun süreli tedavi için tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç olabileceği akılda tutulmalıdır. Uygulama için subürotelyal enjeksiyonlar tercih ediliyor olsa da, intratrigonal uygulamalarla da idrar sıklığı, ağrı ve yaşam kalitesinde düzelleme sağlandığı rapor edilmiştir (59). Ancak literatürde İS/AMS tedavisinde BoNT kullanımına ilişkin çalışmalar sınırlıdır ve en uygun tedavi şemasının oluşturulabilmesi için geniş katılımlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (60).

#### 5- Pelvik Taban Kaslarındaki Kasılmalara Sekonder Kronik Pelvik Ağrı ve Vajinismus

Pelvik taban kaslarının spazmına ikincil kronik pelvik ağrı şikayetleri olan kadınlarda, levatör ani kası içine BoNT enjeksiyonlarının etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (61). Pelvik taban kaslarına BoNT enjeksiyonu sonrasında pelvik taban basıncında manometre ile de gösterilebilen bir azalma ve disparoni / dismenore ve menstrüasyon dışı pelvik ağrı skorlarında iyileşme gözlenmektedir (62).

Ghazizadeh ve Nikzad (63), mevcut tedavilere dirençli evre 3 ve 4 vajinismus ile başvuran hastalarda puborektal kas içine BoNT enjeksiyonu ile 1. haftadan itibaren %75'lere varan ilişkiye girme oranları bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada, kognitif-davranışsal ve medikal tedavilere dirençli vajinismus ve vulvar vestibüler sendrom tanıları ile başvuran ve EMG'de levatör ani kasında hiperaktivite gösterilen kadınlarda kas içine BoNT-A enjeksiyonu ile 4. haftadan itibaren olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (64).

#### 6-Prematür Ejakülasyon

Ejakülasyon, emisyon ve ejeksiyon fazlarından oluşan bir spinal kord refleksidir. Ejeksiyon fazı sırasında bulbospongios ve iskiokavernöz kasların ritmik kasılmalarıyla semen, bulbar ve penil üretra boyunca ileri doğru itilir. Yaşam boyu PE tedavisinde BoNT-A enjeksiyonu ile bulbospongios kasın ritmik kasılmalarının inhibe edilebileceği ve böylelikle ejakülasyon süresinin uzatılabileceği ilk olarak 2010 yılında öne sürülmüştür (65). Sıçanlarda bulbospongios kasa BoNT-A enjeksiyonunun cinsel aktiviteyi ya da boşalma yeteneğini etkilemeden boşalma süresini uzattığı gösterilmiş olsa da (66), bu tedavinin insanlardaki etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren klinik çalışmalar halen devam etmektedir (67).

#### 7- Kronik Pelvik Ağrı sendromu

Erkeklerde KPAS tedavisine yönelik çok sayıda klinik çalışma yapılmasına rağmen, bugüne kadar etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. KPAS'li erkeklerde kasiskelet bulgularının incelendiği bir çalışmada, hastaların büyük bölümünde en hassas noktanın bulbospongios kas yakınındaki perineal bölge olduğu saptanmıştır (68). Başka çalışmalarda ise hastaların pelvik taban kaslarında gerilim ve hassasiyet tespit edilmiştir (68,69). Pelvik ağrıya miyofasyal katkı genellikle kas spastisite ve hassasiyeti şeklinde olmaktadır. Bu noktadan hareketle, kronik pelvik ağrısı olan kişilerde fizik tedavi ve tetik nokta rahatlatılması yoluyla pelvik ağrının miyofasyal bileşeninin ortadan kaldırılabilirdiği gösterilmiştir (70,71).

BoNT'un ürogenital sistem dışı ağrıların tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanması, pelvik ağrının giderilmesinde de gündeme gelmesine neden olmuştur. BoNT'un ağrı tedavisindeki etkinliğini ağrı yollarının lokal ve merkezi regülasyonunu inhibe ederek sağladığı düşünülmektedir ve bu bulgular nöropatik ağrı tedavisinde plasebo ile BoNT tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada doğrulanmıştır (72). BoNT hedef moleküllerinin genitouriner sistemde yaygın olarak bulunduğu düşünülerek, BoNT enjeksiyonlarının KPAS tedavisinde de kullanılabileceği ileri sürülmüştür (16). Yapılan çalışmalarda, BoNT'un hem dış sfinktere (73) hem de prostat içine (74) enjeksiyonu ile ağrı skorlarında belirgin düzelleme sağlandığı gösterilmiştir.

#### Sonuç

Son on yıl içinde BoNT'un ürolojik uygulamalarının sonuçlarını bildiren çok sayıda makale yayınlanmıştır. Bu süreçte farklı dokularda ve endikasyonlarda nörotoksinin etki mekanizmalarını anlamak, hem doğru tedavi planlanması hem de yeni kullanım alanları geliştirilmesi açısından son derece önemlidir. Yapılan çalışmalar BoNT'un güçlü etkinliği ve düşük yan etki profili nedeniyle hastalar tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir. Özellikle DAA ve DSD tedavisinde elde edilen sonuçlar büyük umutlar vadetmektedir. Bununla birlikte mevcut bulguların küçük hasta gruplarında oldukça heterojen doz, BoNT serotipi, ilaç dilüsyon oranı ve etkinlik değerlendirme parametreleri kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edildiğini unutmamak gerekir. Enjeksiyon tekniklerinin optimizasyonu, tedavi başarısını öngören

belirteçlerin saptanması ve doğru enjeksiyon aralığının belirlenmesi için randomize, kontrollü çalışmalar planlanmalıdır. Tedavi protokolleri üzerinde bir fikir birliği sağlanamamış olması ve tekrarlayan enjeksiyonlar sonucunda gelişen antikorların istenilen yanıtın alınmasını engellemesi nedeniyle maliyet analizi ya da yaşam kalitesi değerlendirmesi yapmak mümkün olmamaktadır. Ayrıca BoNT'un nöropeptit ve nörotransmitter salınımı üzerindeki etkilerinin tam olarak belirlenmesi, histolojik değişikliklerin ortaya konulması ve hepsinden önemlisi uzun süreli kullanımın güvenliğiyle ilgili kaygıların giderilebilmesi için de bu çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. Van Ermengem E: Ueber einen neuen anaeroben Bacillus un seine Beziehungen zum Botulismus. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 26:1-56, 1897; translation reprinted in Rev Infect Dis 1979; 1: 701-9.
2. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2011;285:1059-70.
3. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. Eur J Neurol 2001;8:21-9.
4. Rajkumar GN, Conn IG. Botulinum Toxin. A new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. Urology 2004;64:2-8.
5. Naumann M, Albanese A, Heinen F et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long term use. Eur J Neurol 2006;13:35-40.
6. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: type B compared to type A. Neurology 1997;49:189-94.
7. Chapple CR. Which preparation of botulinum toxin A should be used, where should it be injected, and how should its efficacy be assessed? Eur Urol 2012;61:936-8.
8. Wenzel RG. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. Am J Health SystPharm 2004;61:5-10.
9. Apostolidis A. Pharmacotherapy for overactive bladder: minimally invasive treatment- botulinum toxins. Exp Opin Pharmacother 2011;12:1029-39.
10. Smith CP, Chancellor MB. The emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. J Urol 2004;171:2128-37.
11. Frenkl TL, Rackley RR. Injectable neuromodulatory agents: Botulinum toxin therapy. Urol Clin N Am 2005;32:89-99.
12. Mangera A, Andersson K-E, Apostolidis A et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of Botox (onabotulinumtoxinA) and Dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol 2011;60:784-95.
13. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V et al. A 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;174:984-8.
14. Seth J, Khan MS, Dasgupta P et al. Botulinum toxin- What urologic uses does the data support? Curr Urol Rep 2013;14:227-34.
15. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynaecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. NeuroUrol Urodyn 2010;19:4-20.
16. Coelho A, Dinis P, Pinto R 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.
17. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. Eur Urol 2009;56:700-6.
18. Apostolidis A, Gasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. Eur Urol 2006;49:644-50.
19. Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. N Engl J Med 2000;342:665.
20. Anger JT, Weinberg A, Suttorp MJ et al. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature. J Urol 2010;183:2258-64.
21. Karsenty G, Denys P, Amarenco G et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. Eur Urol 2007;52:850-8.
22. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus panel report. Eur Urol 2009;55:100-20.
23. Smith CP, Nishiguchi S, O'Leary M et al. Single institution experience in 110 patients with botulinum A toxin injection into bladder or urethra. Urology 2005; 65:37-41.
24. Chancellor MB, Elovic E, Esquenazi A et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of urologic conditions. Toxicol 2013;67:129-40.
25. 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.
26. Dowson C, Khan MS, Dasgupta P et al. Repeat botulinum

- toxin-A injections for treatment of adult detrusor overactivity. *Nat Rev Urol* 2010;7:661-7.
27. Sahai A, Khan MS, Le Gall N et al. Urodynamic assessment of poor responders after botulinum toxin-A treatment for overactive bladder. *Urology* 2008;71:455-9.
  28. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K et al. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol* 2008;15:407-15.
  29. Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A et al. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 2006;49:519-27.
  30. Wefer B, Ehlken B, Bremer J et al. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (Botox) therapy in Germany. *World J Urol* 2010;28:385-90.
  31. Mahfouz W, Karsenty G, Corcos J. Injection of botulinum toxin type A in the urethral sphincter to treat lower urinary tract dysfunction: review of indications, techniques and results: 2011 update. *Can J Urol* 2011;18:5787-95.
  32. Kuo HC. Therapeutic outcome and quality of life between urethral and detrusor botulinum toxin treatment for patients with spinal cord lesions and detrusor sphincter dyssynergia. *Int J Clin Pract* 2013;67:1044-9.
  33. Safari S, Jamali S, Habibollahi P et al. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. *Urology* 2010;76:225-30.
  34. Chen CY, Liao CH, Kuo HC. Therapeutic effects of detrusor botulinum toxin A injection on neurogenic detrusor overactivity in patients with different levels of spinal cord injury and types of detrusor sphincter dyssynergia. *Spinal Cord* 2011;49:659-64.
  35. Kuo HC. Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion. *Neurourol Urodyn* 2008;27:793-6.
  36. 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.
  37. Higgins JR, Gosling JA. Studies of the structure and intrinsic innervation of the normal human prostate. *Prostate* 1989;2:5-16.
  38. Gkonos PJ, Krongard A, Roos BA. Neuroendocrine peptides in the prostate. *Urol Res* 1995;23:81-7.
  39. Chuang YC, Huang CC, Kang HY et al. Novel action of botulinum toxin on the stroma and epithelial components of the prostate gland. *J Urol* 2006;175:1158-63.
  40. Kuo HC, Liu HT. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:206-11.
  41. Maria G, Brisinda G, Civello IM et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003;62:259-65.
  42. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II dosing study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2013;6:496-503.
  43. Maria G, Brisinda G, Civello IM et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomised, placebo-controlled study. *Urology* 2003;62:259-65.
  44. Silva J, Silva C, Saraiva L et al. Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement: Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol* 2008;53:153-9.
  45. Crawford ED, Hirst K, Kusek JW et al. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomised clinical trial. *J Urol* 2011;186:965-70.
  46. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection- an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 2005;65:670-4.
  47. Chuang YC, Chiang P, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;98:1033-7.
  48. Chung YC, Chiang PH, Huang CC et al. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology* 2005;66:775-9.
  49. Silva J, Pinto R, Cavalho T et al. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function. *BJU Int* 2011;107:1950-4.
  50. Bouchelouche K, Nording J. Recent developments in the management of interstitial cystitis. *Curr Opin Urol* 2003;13:309-13.
  51. Teichman JM, Moldwin R. The role of the bladder surface in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Can J Urol* 2007;14:3599-607.
  52. Whitmore KE. Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:121-130.
  53. Parsons CL. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology* 1991;37:207-212.
  54. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ, Ratliff T, Zimmerman B. Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. *Urology* 2001;57:422-7.
  55. Hertle L, van Ophoven A. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *Aktuelle Urol* 2010;41 Suppl 1:S61-5.

56. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M et al. Cyclosporine a and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study J Urol 2005;174:2235-8.
57. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, Gonzalez JA. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. J Urol 1998;159:1483-6.
58. Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitive disorder: a randomized placebo controlled study. J Urol 2000;164:676-9.
59. Pinto R, Lopes T, Silva J et al. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin a in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. J Urol 2013;189:548-56.
60. Kuo HC. Repeated intravesical onabotulinumtoxin A injections are effective in treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Int J Clin Pract 2013;67:427-34.
61. Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD et al. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2004;104:922-5.
62. El-Khawand D, Wehbe S, Whitmore K. Botulinum toxin for conditions of the female pelvis. Int Urogynaecol J 2013;24:1073-81.
63. Ghazizadeh S, Nikzad M. Botulinum toxin in the treatment of refractory vaginismus. Obstet Gynecol 2004;104:922-5.
64. Bertolasi L, Frasson E, Cappelletti JY et al. Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. Obstet Gynecol 2009;114:1008-16.
65. Serefoglu EC, Silay MS. Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of lifelong premature ejaculation. Med Hypotheses 2010;74:83-4.
66. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF et al. Effect of botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. J Sex Med 2014;11:1657-63.
67. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01917006>
68. Berger RE, Ciol MA, Rothman I, Turner JA. Pelvic tenderness is not limited to the prostate in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CPPS) type IIIA and IIIB: comparison of men with and without CP/CPPS. BMC Urol 2007;7:7-17.
69. Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I et al. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. J Urol 2003;170:828-31.
70. FitzGerald MP, Anderson RU, Potts J et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. J Urol 2009;182:570-80.
71. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan C. Integration of myofascial trigger point release and paradoxical relaxation training treatment of chronic pelvic pain in men. J Urol 2005;174:155-60.
72. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. Neurology 2009;28:72:1473-8.
73. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perispinincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? Eur Urol 2000;38:393-9.
74. Bschleipfer T, Wagenlehner FM, Weidner W. Intraprostatic botulinum toxin A injection in chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Urologe A 2007;46:1030-2.