

İŞEME BOZUKLUKLARINDA BOTULİNÜM TOKSİN TEDAVİSİ THE TREATMENT OF BOTULINUM TOXIN IN VOIDING DYSFUNCTION

Bülent ÇETİNEL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: The aim of this article is to review the use of botulinum toxin (BTX), the most potent biological toxin ever known in voiding dysfunction.

Literature search by the key words of botulinum toxin, voiding dysfunction, and urology was done. On the basis of the studies found in this research, the structure, characteristics and types of botulinum toxin as well as its treatment mechanism in voiding dysfunction, safety and side effects were mentioned.

Bladder and distal urethral sphincter injections of botulinum toxin were used in voiding dysfunction such as neurogenic and idiopathic detrusor overactivity, detrusor external sphincter dyssnergia (DESD), dysfunctional voiding, detrusor contractility disorders, benign prostate hyperplasia, chronic prostatitis and interstitial cystitis. The use of botulinum toxin in urology is still off-label.

BTX injections may provide safe and effective treatment option before surgery, especially in situations of detrusor overactivity refractory to antimuscarinic treatment or where antimuscarinics cannot be used because of their side effects as well as in detrusor external sphincter dyssnergia. Regarding the use of botulinum toxin in voiding dysfunction studies with larger patient populations are needed.

Key words: Botulinum toxin, Voiding dysfunction

ÖZET

Bu derleme makalesi bilinen en etkili biyolojik zehir olan botulinum toksinin (BTX) ürolojide işeme bozuklukları tedavisindeki yerini belirlemek amacıyla yazılmıştır.

Botulinum toksin, üroloji, işeme bozuklukları anahtar kelimeleri verilerek yayınlar taranmış ve elde edilen çalışmalar gözden geçirilerek BTX'in özellikleri, tipleri, etki mekanizmaları, ürolojideki kullanım alanları, uygulanma şekli, etkinliği ve yan etkileri anlatılmıştır.

Mesaneyeye ve distal üretral sfinktere uygulanan botulinum toksin enjeksiyonları nörojenik ve nörojenik nedene bağlı olmayan detrüör aşırı aktivite (DAA), detrüör eksternal sfinkter uyumsuzluğu (DESD), bozuk işeme (disfonksiyonel işeme) ve detrüör kasılma bozukluğu, iyi huylu prostat büyümesi (BPE) ve kronik prostatit ve interstisiyel sistit gibi ağrının baskın olduğu işeme bozukluklarında kullanılmaktadır. BTX'in ürolojideki kullanımı henüz etiket dışıdır.

BTX enjeksiyonları, özellikle ilaç tedavisine yanıt vermeyen ya da yan etkileri nedeniyle antimuskarinik tedavi uygulanamayan DAA durumlarında ve DESD durumlarında cerrahi tedavi öncesi etkin ve yan etkisi düşük bir tedavi olanağı sağlamaktadır. İşeme bozukluklarının tedavisindeki yerinin belirlenmesi amacıyla geniş hasta sayılarıyla yapılmış çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin, işeme bozukluğu

GİRİŞ

Botulinum toksini (BTX) ilk defa 1897 yılında Van Ermengem tarafından tanımlanmıştır¹. Botulinum zehirlenmesi tablosu ise bu toksinin tanımlanmasından çok önce 18. yüzyıl sonlarında Almanya'daki bir sosis zehirlenmesi salgını sonrasında beri bilinmektedir². 1897'de Van Ermengem'in spor oluşturan anaerob karakterde Clostridium botulinum bakterisini izole edip, bu bakterinin nörotoksin ürettiğini saptamasına kadar bu durum Kerner hastalığı olarak bilinmekteydi². Bilinen en etkili biyolojik toksin olan botulinum toksini tanımlanmasından itibaren giderek artan bir şekilde

kilde çok çeşitli hastalıklarda etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlamıştır.

Botulinum toksininin A, B, C, D, E, F, G olarak adlandırılan 7 değişik serotipi vardır³. Günümüzde tedavi amacıyla yalnız A ve B tipleri kullanılmaktadır. Botoks A piyasada 'Botox' ve 'Dysport' ticari adlarıyla, Botoks B ise 'Myobloc' adıyla bulunmaktadır. 'Botox' un moleküler ağırlığı 900 kDalton, 'Dysport'un yaklaşık 900 kDalton ve 'Myobloc'un yaklaşık 700 kDalton'dur ve şişelerinde sırasıyla 100, 500, 2500/5000/10000 ünite BTX bulunmaktadır⁴. Sık kullanılan ve FDA onayını ilk alan BTX-A preparatı Botox şişe içinde kuru toz halinde bulunmakta ve buzdolabında 2 ila

8°C’de saklanmaktadır. Her bir şişede istenilen yoğunlukta hazırlanabilmesi için 100 ünite toksin bulunmaktadır. Botox serum fizyolojikle sulandırılmalı ve çalkalanmadan karıştırılmalıdır. BTX-A preparatlarının tersine Myobloc daha önceden sıvı formda hazırlanmıştır. BTX-A’nın sistemik öldürücü yan etkisi maymunda kg başına 39-40Ü uygulanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu veri insana uyarlanırsa insandaki öldürücü dozun 2000-3000Ü civarında olması gerekir². Aslında tedavide çok daha düşük dozlar kullanılmaktadır.

BTX’in nöromusküler blokaj oluşturmasının gösterilmesi toksinin klinik uygulanabilirliği için bir gerekçe oluşturmuştur⁵. Ancak bu toksinin tedavi amacıyla ilk kullanımı insanlarda strabismusu düzeltmek amacıyla olmuş ve sonuçlar 1980 yılında yayınlanmıştır⁶. Botulinum toksini tedavideki kas gevşemesi etkisini presinaptik kolinerjik kavşaktaki asetil kolin salınımını geçici olarak inhibe ederek göstermektedir. Botulinum toksininin klinik etkisi geçici ve uygulanan doza bağlıdır. Şimdiye kadar uygulandığı hastalıklarda etkin ve güvenilir sonuçlar vermesi ve oluşturduğu etkilerin geri dönüşümü olması bu toksinin tıptaki kullanım alanının giderek artmasını sağlamaktadır. Kas spazmı ve buna bağlı ağrıyla seyreden birçok baş boyun hastalığında kullanılmaktadır. Bu hastalıklar blefarospazm, fasyal diskineziler, spastik disfoni, oromandibüler distoni ve spazmodik tortikolis olarak sayılabilir. Bu hastalıkların dışında BTX, hiperhidroz, akalazi, fokal spastisite ve kırışıklıkların giderilmesinde de kullanılmaktadır.

BTX ürolojide en sıklıkla detrüsör sfinkter uyumsuzluğu (DSD) ve detrüsör aşırı aktivite (DAA) durumlarında olmak üzere son 15-20 yıldır kullanılmaktadır. BTX’in blefarospazm, strabismus, yedinci sinir bozuklukları, servikal distoni tedavisi ve kaş çatıklığı görüntüsünün düzeltilmesi için kullanımı FDA tarafından onaylanmasına karşın ürolojik işleme bozukluklarında kullanımı henüz onaylanmamıştır^{2,7}.

Botulinum toksini nasıl etki göstermektedir?

Bakteri kültürlerinden elde edildiğinde botulinum toksinlerinin ağırlıkları 300-900 kDa arasında değişmektedir ve bu toksinler 150 kDa ağırlığında bir eksotoksin ve bunun dışında nontoksin ve non-hemaglutinin ve hemaglutinin proteinleri denilen aksesuar proteinler içerirler⁴. Bu aksesuar proteinler eksotoksinin parçalanmasına engel olurlar. Ek-

sotoksin 50 kDa’luk bir hafif ve 100 kDa’luk bir ağır zincirden oluşmaktadır⁸. BTX’in ağır zinciri toksinin nörona bağlanmasını sağlarken hafif zincir ise nöron içindeki nörotransmitterleri içeren veziküllerin oluşum ve nöromusküler kavşağa verilmesini sağlayan protein kompleksindeki (SNARE kompleks) bir alanı ortadan kaldırır ve sonuç olarak asetil kolinin sinirden salınımını engelleyerek paralizi oluşturur. Çünkü asetil kolin olmadan kasların kasılması mümkün değildir. BTX enjeksiyonu sonrası geçici kimyasal denervasyon ve kas gevşemesi ortaya çıkmaktadır^{2,4,8,9}. Asetil kolinin inhibisyonu dört aşamada gerçekleştirilir; 1) Toksinin nöron membranına bağlanması, 2) Toksinin hücre içine alınması, 3) Hafif zincirin hücre içinde translokasyonu, 4) Hafif zincirin protein yıkıcı etkisi. Bu paralizi dönemini iyileşme dönemi takip eder. Histolojik çalışmalarda etkilenen sinir uçlarında bir süre sonra aksesuar sinir filizlenmeleri ortaya çıkar. Bu filizlenmelerin içinde asetil kolin veziküllerinin dolaşımı artmıştır. Asetil kolinin nöromusküler kavşağa yeterli verilmesinden sonra bu filizlenmeler ortadan kaybolmaktadır⁹. İyileşme dönemi 90 günde tamamlanmaktadır ve klinik etkinin ortadan kalkması genellikle bu sürelerde olmaktadır, ancak aşırı aktif mesanede uygulanan BTX’in etkisinin 9 aya kadar devam edebileceği gösterilmiştir⁹.

Botulinum toksininin tedavi edici etkisi yalnızca kas gevşetici etkisine bağlı değildir. BTX aynı zamanda kronik enflamasyon ve ağrı durumlarında da analjezik etki göstermektedir. BTX’in ağrıyı ortadan kaldırmadaki etkisinin nasıl ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemekle beraber BTX-A’nın antinokseptiv etkilerini izah eden bazı hipotezler ortaya atılmıştır⁴. BTX-A motor nöronlardaki asetil kolin blokajının yanı sıra duyu yollarında ağrı oluşumunda rol oynayan bazı transmitterlerin Salınımını da bloke etmektedir⁴. Botulinum toksinleri sıçanlarda dorsal kök gangliyon nöronlarından KCL’e bağlı Substans P salınımını bloke etmektedir. Bu etkiyi tüm botulinum toksinleri içinde en çok BTX-A göstermektedir⁴. BTX-A’nın sıçanda formalinle oluşturulmuş doku ödeminde periferik afferent sinirlerle santral sinir sisteminin uyarılması sonucu oluşan ağrıyı engellediği gösterilmiştir. BTX-A’nın aynı zamanda formaline bağlı glutamat oluşumunu da engellediği gösterilmiştir. Bilindiği gibi periferik aferent sinirler glutamat resep-

törleri içermektedirler ve glutamat ağrının ortaya çıkmasında rol oynayan bir transmittördür⁴.

İŞEME BOZUKLUKLARINDA BOTULİNUM TOKSİN TEDAVİSİ

Detrusor Eksternal Sfinkter Uyumsuzluğu (DESD): DESD sakral ve pontin işeme merkezi arasında yer alan spinal kord lezyonlarında görülen bir işeme bozukluğu tipidir ve üst üriner sistemde bozulma, enfeksiyon ve otonomik disrefleksi gibi istenmeyen durumların daha sık görülmesine neden olmaktadır. DESD tedavisinde antikolinergik ilaçlar, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK), kalıcı üretral veya suprapubik kateterler, sfinkterotomi, üretral stentler ve dorsal rizotomi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Tüm bu tedavi yöntemlerinin kendilerine özgü istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. BTX-A DESD tedavisinde giderek sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Tedavinin önemli yan etkisi gösterilememiştir ve ortaya çıkan etki geri dönüşümlüdür. BTX'in eksternal sfinktere verilmesi için iki teknik kullanılmaktadır; 1) EMG eşliğinde uygulanan transperineal yol, 2) Üretroskopi kullanılarak sfinktere direkt enjeksiyon.

BTX'in ürolojide ilk kullanımı Dykstra ve arkadaşları tarafından 1988 yılında tanımlanmıştır¹⁰. Bu çalışmada spinal kord yaralanması ve DESD'si olan 11 hastaya perkütan ya da endoskopik yolla eksternal sfinktere BTX-A enjeksiyonu uygulanmış ve sfinkterin bu girişimle başarılı şekilde denerve edildiği EMG ile gösterilmiştir. Takip eden yıllarda BTX ile DESD tedavisinde başarılı sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar yayımlanmıştır^{11,12}.

Nörojenik Detrüör Aşırı Aktivite (DAA): Spinal kord yaralanmalı hastalarda DAA'nın tedavisinde BTX-A'nın başarılı şekilde uygulandığını gösteren çeşitli çalışmalar vardır^{13,14,15}. Bu çalışmaların hemen hepsinde sistometrik mesane kapasitesinde artış, sıkışma idrar kaçırılmalarında azalma, maksimum detrusor basınçlarında azalma gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda olumlu etkilerin genellikle 9 aya kadar devam ettiği gösterilmiştir. BTX enjeksiyonu sonrası ortalama artık idrar miktarlarında artışın dışında önemli bir yan etki de saptanmamıştır. Bu serilerdeki hastaların çoğu TAK yapan hastalar olduğu için bu yan etkinin de klinik önemi olmadığı söylenebilir. Bu çalışmaların hepsinde detrüör enjeksiyonları

trigon dışında 10-30 ayrı noktaya yapılmıştır. Trigon enjeksiyon yapılmayışının nedeni trigonda oluşacak paralizinin vezikoureteral reflüye (VUR) neden olabileceği kaygısı olarak belirtilmiştir. Ancak Smith ve arkadaşları nörojenik DAA'da BTX enjeksiyonlarını özellikle trigon sahasına yaptıklarını belirtmişlerdir^{2,16}. Yazarlar enjeksiyon sonrası hastalarında VUR aramadıklarını, ancak hiçbir hastada piyelonefrit atağı tespit etmediklerini dolayısıyla afferent sinirler (özellikle C lifleri) açısından zengin bir bölge olan trigon enjeksiyonlarının antinokseptiv etkilerinin de daha fazla olacağı varsayımıyla trigona enjeksiyon yaptıklarını altını çizmişlerdir¹⁶.

İdiyopatik DAA: Nörojenik nedene bağlı olmayan DAA durumlarında da mesaneye BTX uygulamasıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir^{14,17,18}. Bu serilerde hasta sayıları düşük olmakla beraber BTX enjeksiyonu sonrası DAA'de ürodinamik tetkiklerde ve klinik yanıtlarda düzelmeler olduğu bildirilmiştir. Yine bu serilerde BTX sonrası hiç bir hastada TAK gerektirecek düzeyde idrar retansiyonu olmadığı saptanmıştır. Ancak yine de non-nörojenik DAA tedavisinde BTX enjeksiyonu sonrası TAK gerektirecek düzeyde oluşabilecek artık idrar istenmeyen yan etkisi konusunda dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu hastalar TAK yapan hastalar değildir ve bu nedenle oluşabilecek bu istenmeyen yan etki geçici de olsa kabullenmeleri zor olabilir.

Bozuk İşeme (Disfonksiyonel işeme) ve Detrüör Kasılma Bozukluğu: Bozuk işeme nörolojik bir nedene bağlı olmaksızın işeme sırasında eksternal üretral sfinkterdeki istem dışı kasılmalara bağlı kesik kesik işeme olarak tanımlanmaktadır. Bu tip işeme bozukluğunun tedavisi zordur. Tedavide çıkım direncini azaltan ilaçlar, invaziv cerrahi yöntemler ve sakral nöromodülasyon uygulanabilir. Bozuk işemesi olanlarda eksternal sfinktere BTX enjeksiyonlarının olumlu etkilerini gösteren çalışmalar vardır^{18,19}. Detrüör kasılma bozukluğu olan 20 hastalık bir seride eksternal sfinktere BTX-A enjeksiyonu sonrası hastaların mesanelerini boşaltmalarında önemli düzelmeler tespit edilmiştir²⁰. Daha ötesi bu hastaların 11'inde TAK kullanma gerekliliği ortadan kalkmıştır. Bu konuyla ilgili ilginç bir olgu sunumunda pubo-vajinal askı ameliyatı sonrası işlevsel üretral tıkanıklık ve detrüör kasılma bozukluğu ortaya çıkan ve kendiliğinden

idrar yapamayan bir hastada transvajinal uretrolizis uygulanmasına rağmen hastanın idrar yapamadığı, ancak eksternal sfinktere BTX-A uygulanması sonucunda kendiliğinden idrar yapabildiği belirtilmiştir²¹.

Ağrının Baskın Olduğu İşeme Bozuklukları: Kronik nonbakteriyel prostatite bağlı işeme bozukluklarında da BTX-A'nın eksternal sfinktere uygulanımının sfinkterde gevşemeye neden olarak hem işeme bozukluğunu hem de sfinkterdeki spazma bağlı ağrıyı ortadan kaldırdığını gösteren çalışmalar vardır^{9,22}.

İntersitisiyel sistitli (IC) hastalarda ağrının giderilmesi için BTX uygulanımı ile ilgili çok fazla çalışma yoktur. Smith ve arkadaşlarının 110 hastalık serisinde 4 IC'li hastada mesaneye BTX uygulanmıştır. Bu çalışmada sonuçlar hakkında pek ayrıntılı bilgi verilmemekle beraber IC'li hastalarda BTX-A'nın afferent sinirlerden zengin olan trigon bölgesine ve 100 ünite uygulandığı belirtilmiş ve IC'de de BTX uygulananın düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır¹⁶. Frenkl ve Rackley bir derleme makalesinde kendi kliniklerinde 10 IC'li hastada BTX uyguladıklarını ve sonuçların olumlu olduğunu bildirmişlerdir⁴.

İyi Huyulu Prostat Büyümesi (BPE): Oluşturulmuş hayvan prostat modelinde sıçan prostatına BTX-A enjekte edilmiş ve sonucunda prostatın glandüler kısmında atrofi ve apoptotik değişiklikler olduğu tespit edilmiştir²³. BPH'li erkeklerde plasebo kontrollü randomize bir klinik çalışmada prostatın içine 200 ünite BTX enjekte edilmesi sonucunda önemli derecede subjektif semptomatik düzelme saptanmıştır²⁴.

ENJEKSİYON TEKNİKLERİ

Mesane: Yayınlardaki enjeksiyon teknikleri incelendiğinde DAA'de mesaneye 100-300 ünite BTX-A uygulandığı görülmektedir. Bazı yazarlar nörojenik ve nörojenik olmayan DAA durumlarında mesaneye 300 ünite BTX-A uyguladıklarını bazıları ise nörojenik olmayan DAA'de 200, nörojenik olanda ise 300 ünite kullandıklarını belirtmektedirler^{2,4,13}. Nörojenik olmayan DAA'de daha düşük doz uygulanmasının gerekçesi bu hastalarda idrar retansiyonundan ve sonucunda TAK kullanma gereksiniminden çekinilmesi olarak belirtilmektedir. Bu nedenle ürodinamisinde detrusör kasılma bozukluğu ve normal mesane kapasitesinin

üçte birinden fazla artık idrar saptanan hastalarda BTX tedavisine 100 ünitelik başlangıç dozuyla başlayıp bunu giderek arttıran protokoller de bulunmaktadır⁴.

BTX-A'nın sulandırılması da değişik şekillerde yapılmaktadır. Botox flakonlarının her biri kuru halde 100 ünite botulinum toksini içermektedir. 300 ünite uygulanacağı zaman her bir flakon 1 ml serum fizyolojikle (SF) sulandırılabilir ve her bir noktaya 10U/0.1 ml olmak üzere mesanede 30 ayrı yere enjeksiyon yapılabilir⁴. Sulandırma her bir flakon 10 ml SF ile sulandırılarak da yapılabilir ve bu durumda her bir noktaya enjeksiyonla 10U/1 ml BTX-A verilmektedir. Sulandırma 1 ml gibi az miktarlarda SF ile yapılırsa toksinin ziyan olmasını önlemek için işlemin başında ve sonunda enjeksiyon iğnesinden 0.5 ml SF geçirilmesi uygun olacaktır⁴. Fazla miktarda SF ile sulandırmanın kas gevşemesi etkisini arttırdığı öne sürülürken, az miktarda sulandırmanın da girişimin süresini azaltma ve serozal sızmanın daha az olması gibi üstünlükleri bulunduğu belirtilmiştir^{2,4,13}.

Mesane enjeksiyonu genel ya da lokal anestezi altında yapılabilir. Lokal anestezi altında uygulanacaksa mesaneye %2'lik 100 ml Lidokain verilmesi ve erkekte fleksibil sistoskop kullanılması uygun olacaktır. Mesane enjeksiyonlarında veziko-üreteral reflüde kollagen ya da başka bir madde enjeksiyonunda kullanılan 5F kalınlığında ve 5 mm ucu olan 23 gauge enjeksiyon iğneleri kullanılmaktadır.

Üretra: İşeme bozukluklarında botulinum toksin enjeksiyonları başlangıçta fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından DESD tedavisinde kullanıldığı için o zamanlar EMG rehberliğinde transperineal yol kullanılmaktaydı. Kadında bu yolla eksternal sfinkter enjeksiyonları son derece kolaydır. 3.75 cm'lik bir spinal iğnesi ile üretra meatusunun her iki yanından iğne 2-3 cm ilerletilerek ve EMG eşliğinde distal sfinktere BTX enjeksiyonu muayenehane şartlarında yapılabilir⁴. Ancak üroloji uzmanlarının BTX'u işeme bozukluklarında uygulamaya başlamasından sonra transüretral yol daha sık kullanılmaya başlamıştır. Lokal anestezi ve hasta işbirliğiyle (hastanın idrarını tutar gibi yapması veya ıkınması sırasında) distal sfinkter bölgesi kolaylıkla bulunmaktadır. BTX enjeksiyonu saat 2 ve 10 hizası gibi 2 ayrı yere yapılabileceği gibi saat 3, 6, 9 ve 12 hizası gibi 4 ayrı yere de 4 ml se-

rum fizyolojikle sulandırılarak yapılabilmektedir^{4,16}. Üretral enjeksiyonlarda kullanılan doz genellikle 100-200 ünite arasında değişmektedir.

YAN ETKİLER

Botulinum toksin üroloji dışında birçok hastalıkta yıllardır kullanılmaktadır. Bu kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkilerin lokal etkileriyle sınırlı ve geçici olduğu tespit edilmiştir. Örneğin blefarospazmda kullanıldığında geçici pitozis, yüz felci ve göz kuruluğu gibi istenmeyen yan etkiler tespit edilmiştir⁴.

Ürolojik kullanımında da bazı yan etkiler rapor edilmiştir. BTX-A'nın enjekte edilen kas içinde kaldığı varsayılmakla beraber bazı çalışmalarda hipoasteni ve genel kas zayıflığı gibi sistemik yan etkileri bildirilmiştir⁴.

Botox'un uzun süreli kullanımına bağlı olarak nötralize edici antikor oluştuğu bildirilmiştir. Ancak bu antikor oluşumu Botox'un orijinal formu için söz konusudur. Orijinal formunda protein içeriği 100 üniteye 25 nanogram iken yeni formunda bu içerik 5 nanograma düşürülmüştür. Bu yeni formunda ve 3 ayda bir kullanılmak kaydıyla antikor oluşumu bildirilmemiştir⁴.

Botulinum toksinin kullanılmaması gereken durumlar myastenia gravis, amyotrofik lateral skleroz, hamilelik, aminoglikozidler gibi nöromusküler iletimde etkili olan ilaçların kullanımı ve annelerin süt verme dönemi olarak sayılabilir.

SONUÇ

Bilinen en etkili biyolojik toksin olan botulinum toksini tanımlanmasından itibaren giderek artan bir şekilde çok çeşitli hastalıklarda etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlamıştır. BTX ürolojide en sıklıkla detrusör sfinkter uyumsuzluğu (DSD) ve detrusör aşırı aktivite (DAA) durumlarında olmak üzere son 15-20 yıldır kullanılmasına ve cerrahi tedavi öncesi etkin bir tedavi seçeneği sağlamasına rağmen ürolojik işeme bozukluklarında kullanımı henüz onaylanmamıştır. Botulinum toksin kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkileri toksinin lokal etkileriyle sınırlı ve geçicidir. BTX tedavisindeki en önemli olumsuzluk etkisinin geçici olması nedeniyle tedavinin belli aralıklarla tekrarlanması gereksinimidir. İşeme bozukluklarının tedavisindeki yerinin belirlenmesi ama-

cıyla randomize, kontrollü ve geniş hasta sayılarıyla yapılmış çalışmalara gereksinim 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, 1: 701-709, 1979.
- 2- **Smith CP, Chancellor MB:** The emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. J Urol, 171: 2128-2137, 2004.
- 3- **Comella CL, Brin M, Jankovic J:** Biochemistry of botulinum toksin type B. Neurology 55 (suppl5): 22-28, 2000.
- 4- **Frenkl TL, Rackley RR:** Injectable neuromodulatory agents: Botulinum toxin therapy. Urol Clin N Am 32: 89-99, 2005.
- 5- **Burgen ASV, Dickens F, Zatman LJ:** The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. J Physiol 109: 10-24, 1949.
- 6- **Scott AB:** Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 87: 1044-1049, 1980.
- 7- **Lew MF:** Review of FDA-approved uses of botulinum toxins, including data suggesting efficacy in pain reduction. Clin J Pain, suppl 18: 142, 2002.
- 8- **Cruz F:** Mechanisms involved in new therapies for overactive bladder. Urology 63 (Suppl 3A): 65-73, 2004.
- 9- **Rajkumar GN, Conn IG:** Botulinum Toxin: A new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. Urology 64: 2-8, 2004.
- 10- **Dkystra DD, Sidi AA, Scot AB, et al:** Effects of botulinum toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 139: 919-922, 1988.
- 11- **Schurch B, Hauri D, Rodic B, et al:** Botulinum A toxin as a treatment of detrusor sphincter dyssynergia: A prospective study in 24 spinal cord injury patients. J Urol 155: 1023-1029, 1996.
- 12- **Petit H, Wiart L, Gaujard E, et al:** Botulinum A toxin treatment for detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord disease. Spinal Cord 35: 91-94, 1998.
- 13- **Schurch B, Stohrer M, Kramer G, et al:** Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol, 164: 692-697, 2000.
- 14- **Dkystra DD, Enriquez A, Valley M:** Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: A pilot study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc 14: 424-426, 2003.
- 15- **Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al:** European experience of 200 cases treated with botulinum A toxin injection into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol 45: 510-515, 2004.
- 16- **Smith CP, Nishuguchi S, O'Leary M, et al:** Single institution experience in 110 patients with botulinum A toxin injection into bladder or urethra. Urology 65: 37-41, 2005.
- 17- **Rapp D, Lucioni A, Katz E, et al:** Use of botulinum A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: An initial experience. Urology 63: 1071-1075, 2004.

- 18- **Radziszewski P, Dobronski P, Borkowski A:** Treatment of the non-neurgenic storage and voiding disorders with the chemical denervation caused by botulinum toxin type A: A pilot study. *Neurourol Urodyn* 20: 410-412, 2001.
- 19- **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* 165: 1107-1110, 2001.
- 20- **Kuo HC:** Effect of botulinum A toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology* 61: 550-554, 2003.
- 21- **Smith CP, O'Leary M, Erickson J, et al:** Botulinum toxin urethral sphincter injection resolves urinary retention after pubovaginal sling operation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 13: 185, 2002.
- 22- **Zerman DH, Ishigooka M, Schubert J, et al:** Trigonum and bladder base injection of severe urgency-frequency syndrom refractory to conservative medical treatment and electrical stimulation. *Neurourol Urodyn*, 20: 412-413, 2001.
- 23- **Doggweiler R, Zermann D, Ishigooka M, et al:** Botox-induced prostatic involution. *Prostate* 37: 44-50, 1998.
- 24- **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* 62: 259-265, 2003.