

AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE BOTULİNUM TOKSİN VE NÖROMODÜLASYON

R. Yavuz AKMAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Aşırı aktif mesane (AAM) ani sıkışma hissi, sıkışma tipi idrar kaçırma olan/olmayan, genellikle sık idrara gitme ve noktüri semptomlarıyla karakterize bir semptom kompleksidir. AAM için birinci basamak tedaviler davranış tedavileri ve antikolinergik ilaç tedavilerini içerir. Birçok hasta bu tedavi yöntemlerine yanıt verse de bazı hastalar tedaviye dirençlidir ve ek tedavi yöntemlerine gereksinim duyarlar. Tedavilere dirençli hastalarda botulinum toksin tedavisi ve nöromodülasyon sıkça kullanılan yöntemlerdendir.

Anahtar kelimeler: *aşırı aktif mesane, botulinum toksin, nöromodülasyon*

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 1 Sayfa: 9- 15

BOTULINUM TOXIN TREATMENT AND NEUROMODULATION FOR OVERACTIVE BLADDER

SUMMARY

The overactive bladder (OAB) is a symptom complex characterized by urgency with /without urge incontinence, and often associated with frequency and nocturia. First-line therapy for OAB includes behavioral therapies and anticholinergic drugs. Although a large number of patients respond to conservative or pharmacological therapy or a combination of the two, some patients are refractory and require additional options for intervention. Botulinum toxin therapy and neuromodulation are frequently used treatment options in refractory OAB patients.

Keywords: *botulinum toxin, neuromodulation, overactive bladder*

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 1 Pages: 9- 15

Yazışma adresi: Doç. Dr. Ramazan Yavuz Akman, Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Altunizade 34662, İstanbul

Tel.: (532) 341 07 41

e-posta: ryakman@gmail.com

Alındığı tarih: 04.05.2012, revizyon sonrası alınma: 19.07.2012, kabul tarihi: 28.08.2012, online yayın tarihi: 29.08.2012

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM) mesane depolama fonksiyonundaki bir bozukluktur. Uluslararası Kontinans Derneğinin 2002 yılındaki tanımlamasına göre AAM kanıtlanmış bir enfeksiyon ya da diğer bir bilinen patoloji olmadan, ani sıkışma hissi, sıkışma tipi idrar kaçırma olan/olmayan, genellikle sık idrara gitme ve noktüri semptomlarından oluşan bir sendromdur⁽¹⁾. Amerika ve Avrupa da yapılan çalışmalarda ortalama görülme sıklığının %17 ve bu amaçla kullanılan ilaçların % 70- 75 etkili olduğunu varsayarsak toplumun % 4 ünde ilaçlara dirençli AAM olduğunu öngörebiliriz⁽²⁾. İlaçlar ve konservatif tedavilerle iyileşemeyen çok küçük bir grup daha invaziv tedavilere gereksinim duymaktadır. Sunulan cerrahi tedaviler uygulanma sıklığına göre botulinyum toksini enjeksiyonu, nöromodülasyon, periferik mesane denervasyonu, otoögmentasyon, ögmentasyon sistoplasti, veya sistektomi, üriner diversiyondur.

BOTULİNYUM TOKSİNİ ENJEKSİYONU

Botulinyum toksinleri (BoNT) doğal olarak bulunabilen en güçlü nöromusküler toksinlerdir. Botulinyum toksini anaerobik gram-pozitif bir bakteri olan Clostridium Botulinum tarafından üretilir ve ilk kez 1895 te van Ermengem tarafından izole edilmiştir⁽³⁾. Yapısal olarak 50-kDa lık bir hafif zincir ile 100-kDa lık bir ağır zincirin disülfid bağıyla bağlanmasından oluşan 150-kDa lık bir aminoasit zinciridir, BoNT un primer etki mekanizması presinaptik kolinerjik bileşkede asetil kolin salınımının inhibisyonudur⁽⁴⁾. Bu etki kalıcıdır, tek bir tedavinin etkisi nöromusküler bağlantıyı sağlayabilecek yeni sinir uçları gelişene kadar birkaç ay devam eder. BoNT in detrusör motor innervasyonunu direkt inhibisyonunun yanı sıra araştırmacılar, asetil kolin, adozin trifosfat (ATP), glutamat, sinir büyüme faktörü (NGF), ve substans P nin inhibisyonu ve sinir kapsaisin ve purinerjik reseptörlerin (P2X) aksonal ekspresyonunda azaltması nedeniyle afferent sinir taşınımına da etki ettiğini göstermişlerdir⁽⁵⁾. BoNT in intrinsik mesane reflekslerini de module ettiği ve sonuçta santral desensitizasyonla sıkışma hissinde azalmaya yol açtığı düşünülmüştür⁽⁶⁾.

BoNT in 7 serotipi izole edilmiştir, 2 serotipi

(BoNTA ve BoNTB) mesane disfonksiyonu için araştırılmaktadır. Bütün dünyada üzerinde en çok çalışılan serotip olan BoNTA strabismus ve blefarospazm , servikal distoni, ve kozmetik kırışıklık tedavisi için FDA onayı almıştır. BoNTA ürolojik kullanım için sadece spinal kord yaralanması veya multiple skleroz gibi nörojenik durumlara bağlı aşırı aktif mesanede FDA onayı almıştır. Günümüzde BoNT nin 6 ticari formu bulunmaktadır: Botox (BoNTA ; Allergan, Irvine, CA, USA), Dysport BoNTA; Ipsen, Slough, UK), Myobloc (BoNTB; Solstice Neurosciences, San Diego, CA, USA), Xeomin (Merz Pharmaceuticals UK Ltd, Herts, UK), Prosigne (Lanzhou Biological Products, Lanzhou, China), and PurTox (Mentor Corporation, Madison, WI, USA)^(7,8). BoNTA nın alt üriner sistem disfonksiyonları tedavisi için ilk kullanımı detrusör eksternal sfinkter dissinerjisi için olmuştur. BoNTA bu durumda direkt olarak üretral sfinktere çizgili kasın gücünü azaltıp üretral basınçları düşürerek mesane işeme basınçlarını düşürmek ve işeme sonrası rezidü miktarını azaltmak amaçlı uygulanmıştır^(9,10). Ancak son yıllarda BoNT daha çok detrusör aşırı aktivitesini tedavi etmek için denenmeye başlanmıştır. Tedavi sonrası işeme sırasında detrusör basınçlarında ve istemsiz kasılmalarda azalma görülmesi BoNT in detrusörün motor innervasyonu üzerindeki etkisine dair kanıtlar sağlamış ve hastaların sıkışma hissinde azalma olduğunu belirtmesi de afferent mekanizmalar da da etkisi olduğunu göstermiştir^(11,12). Bugüne kadar yapılan uygulamalarda uygulanan doz, verilen volüm ve mesane içinde enjekte edildiği yerde birçok farklılıklar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda BoNT enjeksiyon protokollerinde genellikle 300 U BoNTA (100-400 U) 10 U/ml (6.7-25 U/ml) olmak üzere 30 noktaya (15-40) uygulanmıştır. Enjeksiyon fleksible veya rijid sistoskopi eşliğinde ve lokal, spinal veya genel anestezi ile uygulanmıştır⁽¹³⁾.

BoNT enjeksiyonu genellikle intravenöz sedasyon ve lokal anestezi eşliğinde ve antibiyotik profilaksisi yapılarak uygulanır. İşlem litotomi pozisyonunda 21 F rijid sistoskopi kollajen enjeksiyon iğnesi kullanılarak yapılır. Toksin mesane tabanı ve posterolateral duvarlarda 15-40 noktaya intramural olarak enjekte edilir. Mesane tavanına intraperitoneal perforasyon ve barsak yaralanması riski nedeniyle, trigona veziköüretal reflü riski nedeniyle enjeksiyon yapılması önerilmemektedir⁽¹⁴⁾. Nörojenik nedene bağlı olmayan detrusör aşırı aktivitesinde veya ağrı

veya duyu komponentlerinin baskın olduğu hastalarda trigona da enjeksiyon önerilmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır (15).

2008 yılında aşırı aktif mesane nedeniyle BoNT kullanılan 18 çalışma gözden geçirilmiştir. 698 hastanın sonuçlarının toplandığı bu çalışmada hastaların % 83 nün yüksek doz antikolinerjik tedavisine dirençli üriner inkontinansının olduğu belirtilmiştir. Sonuçta detrüsöre BoNT enjeksiyonlarının nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde ve antimuskaridik tedaviye dirençli aşırı aktif mesanede ciddi klinik faydalar sağladığı belirtilmiştir⁽¹³⁾. Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi olan 231 hastalık çok merkezli retrospektif bir çalışmada hastalara trigonu koruyan 30 noktaya 300 U BoNTA uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ortalama sistometrik mesane kapasitesinde önemli artış, ortalama işeme basınçlarında düşme saptanmış ve belirgin bir komplikasyon görülmemiştir⁽¹⁶⁾. Sekiz ürojinekoloji merkezinin gerçekleştirdiği RELAX çalışmasında detrüsör aşırı aktivitesi olan 240 hastanın yer almıştır. Çift kör plasebo kontrollü bu çalışmada 20 noktaya toplam 200 U onabotulinumtoksinA (onaBonNTA) uygulanmış ve sonuçta median işeme sıklığının azaldığı ve kontinansın düzeldiği saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Son yıllarda yapılan bazı çalışmaların sonuçları Tablo I de görülmektedir. Spinal kord travmalı ve refrakter nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi olan 199 hastada 1000 U, 750 U ve 500 U BoNTA kullanılmıştır, başlangıçta ve 3,6,12 aylarda yapılan ürodinamik çalışmalarda mesane kapasitesi, refleks volüm, mesane kompliansı ve ped kullanımında önemli düzelmeler saptanmış farklı dozlar arasında terapötik etki farklılığı gözlenmemiştir⁽¹⁸⁾.

BoNT enjeksiyonundan sonra tedavi yanıtının ne zaman başladığı halen belirsizdir. Bir çok çalışmada hastalar BoNT enjeksiyonundan 4-6 hafta sonra değerlendirilmişlerdir. Bir çalışmada maksimum etkinin enjeksiyondan 7-30 gün sonra görüldüğü belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. BoNT uygulanan 35 hastayla yapılan bir diğer çalışmada işlemten sonra düzelmenin başlaması ortalama 5.3 gün (1-14) maksimum düzelme ise 8.3 gün (2-20) olarak belirtilmiştir⁽¹⁹⁾. Botulinum toksinin detrüsörde yarattığı etki geçici bir etkidir. Belli bir zaman sonra etki azalır veya kaybolur. Bunun nedeni BoNTA ya karşı immunojenik yanıt olduğu düşünülmüştür. Yapılan kobay çalışmalarında sık verilen BoNTA nın immun yanıtı arttırdığı ve antikor üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾. BoNT enjeksiyonundan sonra tedavi etkinliğinin ne kadar devam ettiği de araştırılmıştır. Karsenty ve arkadaşları⁽²¹⁾ retrospektif olarak en az 3 kez BoNT uygulanan 17 hastayı araştırmışlardır. BoNT enjeksiyonları arasındaki zamanın 7.6 ile 9.1 ay arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Ancak özellikle düşük komplianslı mesanesi olan hastalarda tekrar enjeksiyon süresinin 2-3 aya kadar düşebileceği belirtilmiştir⁽²²⁾.

Mesaneye BonNTA enjeksiyonundan sonra bildirilen ciddi yan etki oldukça nadirdir, ve genellikle enjeksiyon iyi tolere edilir. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon sonrası ağrı, işleme bağlı üriner sistem enfeksiyonu (% 2-% 32), hafif hematüri (% 2-% 21), miksiyon sonrası rezidü de artış ve bazı durumlarda üriner retansiyon ve temiz aralıklı kateterizasyon gereksinimidir (TAK) (% 0- % 33)^(13,17).

Tablo I: Aşırı aktif mesane tedavisinde BoNTA enjeksiyon tedavisi çalışma sonuçları.

Çalışma	Yıl	Hastalar	Unite	Dilasyon	Enjeksiyon sayısı	Etkinlik	Yan etki
Dowson C ve ark.(35)	2012	BoNTA= 100	200	10U/ml	20	Üriner sıklık ve inkontinasta azalma	Bakteriüri % 21 TAK % 35
Flynn MK ve ark.(36)	2009	BoNTA = 15 Plasebo = 7	200, 300	200-300 U/3 ml	8-10	İnkontinasta azalma, ped sayısında azalma	% 13 Üriner enfeksiyon, PMR>200 cc % 26.6 TAK 1 hasta
White WM ve ark.(37)	2008	BoNTA =21	200	200U/10 ml	20	16 hastada > %50 işeme/gün azalma	Üriner enfeksiyon
Brubaker I. ve ark.(38)	2008	BoNTA =28 Plasebo=15	200	100U/3 ml 6ml normal salin	15-20	İnkontinasta belirgin azalma %60 klinik yanıt	Postmiksiyonel rezidü de (PMR) artış % 43, TAK, Üriner enfeksiyon
Sahai A. ve ark.(39)	2007	BoNTA =16 Plasebo=18	200	200U/20 ml 20 ml normal salin	20	Üriner sıklık ve inkontinasta azalma,maksimum sistometrik kapasitede artış	PMR , % 37.5 TAK gereksinimi, Üriner enfeksiyon

Spinal kord travmalı ve refrakter nörojenik detrüsr aşırı aktivitesi olan 199 hastada 1000 U, 750 U ve 500 U BoNTA kullanılmıştır, başlangıçta ve 3,6,12 aylarda yapılan ürodinamik çalışmalarda mesane kapasitesi, refleks volüm, mesane kompliansı ve ped kullanımında önemli düzelmeler saptanmış farklı dozlar arasında terapötik etki farklılığı gözlenmemiştir⁽¹⁸⁾. BoNT enjeksiyonundan sonra tedavi yanıtının ne zaman başladığı halen belirsizdir. Bir çok çalışmada hastalar BoNT enjeksiyonundan 4-6 hafta sonra değerlendirilmişlerdir. Bir çalışmada maksimum etkinin enjeksiyondan 7-30 gün sonra görüldüğü belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. BoNT uygulanan 35 hastayla yapılan bir diğer çalışmada işlemden sonra düzelmelerin başlaması ortalama 5.3 gün (1-14) maksimum düzelmeye ise 8.3 gün (2-20) olarak belirtilmiştir⁽¹⁹⁾. Botulinum toksinin detrüsrde yarattığı etki geçici bir etkidir. Belli bir zaman sonra etki azalır veya kaybolur. Bunun nedeni BoNTA ya karşı immunojenik yanıt olduğu düşünülmüştür. Yapılan kobay çalışmalarında sık verilen BoNTA'nın immun yanıtı arttırdığı ve antikor üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾. BoNT enjeksiyonundan sonra tedavi etkinliğinin ne kadar devam ettiği de araştırılmıştır. Karsenty ve arkadaşları⁽²¹⁾ retrospektif olarak en az 3 kez BoNT uygulanan 17 hastayı araştırmışlardır. BoNT enjeksiyonları arasındaki zamanın 7.6 ile 9.1 ay arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Ancak özellikle düşük komplianslı mesanesi olan hastalarda tekrar enjeksiyon süresinin 2-3 aya kadar düşebileceği belirtilmiştir⁽²²⁾.

Mesaneye BoNTA enjeksiyonundan sonra bildirilen ciddi yan etki oldukça nadirdir, ve genellikle enjeksiyon iyi tolere edilir. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon sonrası ağrı, işleme bağlı üriner sistem enfeksiyonu (% 2-% 32), hafif hematüri (% 2-% 21), miksiyon sonrası rezidü de artış ve bazı durumlarda üriner retansiyon ve temiz aralıklı kateterizasyon gereksinimidir (TAK) (% 0- % 33)^(13,17).

BoNTA'nın tekrarlıyan uygulamalara gereksinimi ve bu işlemin genellikle anestezi gerektirmesi toksinin direkt olarak kateterle mesaneye verilmesinin araştırılmasına yol açmıştır. Buradaki en önemli nokta toksini submukozal alana taşıyacak maddeler olmasıdır. Bunun için toksinin dimetil sülfoksit (DMSO) ile ve liposomlar vasıtasıyla verilmesi araştırılmaktadır^(23,24).

NÖROMODÜLASYON

Nöromodülasyon, bir organın fizyolojik davranışını etkilemek üzere sinirin fiziksel veya elektriksel modülasyonudur. Elektriksel nöromodülasyonun alt üriner sistem üzerine etkilerinden sorumlu olan kesin nöral mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Periferik Nöromodülasyon

Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu (Posterior Tibial Nerve Stimulation PTNS)

Posterior tibial sinir duyu-motor karışımı bir periferik sinirdir ve aynı zamanda mesanenin ve pelvik tabanın duyu-motor kontrolüne de direkt olarak katkı veren L4-S3 spinal köklerinden köken alır. Bu işlemin öncülüğünü Stoller ve arkadaşları yapmıştır⁽²⁵⁾.

PTNS klinik şartlar gerektirmeyen minimal invaziv bir işlemdir, bu işlemde ayak bileğinde medial malleolun 5 cm üzerine 34 G bir iğne 50-60 derecelik bir açı ile perkütan olarak yerleştirilir ve posterior tibial sinir subkronik elektriksel stimülasyona tabi tutulur. 12 hafta boyunca haftada 1-3 kez 30 dakikalık tedavi seansları uygulanır.

Prospektif çok merkezli bir çalışmada Govier ve arkadaşları⁽²⁶⁾ refrakter aşırı aktif mesanede PTNS tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Hastalar 3 günlük işeme günlüğü ve çeşitli standardize yaşam kalitesi ölçekleriyle değerlendirilmişlerdir. Sonuçta başlangıç ve 12 hafta tedavi sonunda gündüz işeme sıklıkları karşılaştırılmıştır. Tedavi sonucunda gündüz işeme sıklığında %25 azalma, gece işemelerinde %21 azalma, ve sıkışma inkontinansı ataklarında % 35 azalma sağlanmıştır. Sonuçta hastaların % 71 inde tedavi başarılı olmuş ve uzun dönem tedaviye devam edilmiştir.

Peters ve arkadaşları⁽²⁷⁾ yaptıkları randomize çok merkezli çalışmada PTNS ile günde 4 mg uzun salınımlı tolterodine tartratın etkinliğini karşılaştırmışlardır. Sonuçta araştırmacılar global yanıt değerlendirme yöntemine göre PTNS yi ilaca oranla daha başarılı bulmuşlardır (% 79.5 X % 54.8).

PTNS minimal invaziv oluşu, kalıcı implanta gereksinim duyulmaması ve poliklinik koşullarında uygulanabilirliği nedeniyle aşırı aktif mesane tedavisinde gelecek vaat etmektedir.

Sakral Nöromodülasyon

Aşırı aktif mesane tedavisinde sakral sinir köklerinin nöromodülasyonu düşüncesi Schmidt ve Tanagho'nun⁽²⁸⁾ Kaliforniya Üniversitesi San Fransisco'daki çalışmalarından köken almıştır. Araştırmacılar bu çalışmalarında nöropatik işeme disfonksiyonunda bir "mesane pacemaker" ı üzerinde çalışmışlardır. Araştırmalarında sakral sinirlerin nöroanatominin insandakine benzerliği nedeniyle köpek modelinde çalışmışlardır. Bu çalışmalarında pudental sinirden kaynaklanan pelvik taban ve detrusör arasında refleks inhibitör yollar gözlemlenmişlerdir.

1990 larda Schmidt⁽²⁹⁾ poliklinik şartlarında uygulanabilecek perkütan yerleştirilebilen bir tel yardımıyla S3 sinir kökünü uyarabilen ve böylece motor ve duysal yanıtların gözlemlenebildiği tanısal bir test geliştirmiştir. Bu yeni teknikle S3 subkronik olarak uyarılabilmiş ve bu da gelecekteki klinik uygulamalara temel oluşturmuştur. Daha sonra yıllar içerisinde sakral nöromodülasyon (SN) klinik kullanımdaki yerini bulmaya başlamıştır. SN ilk olarak 1997 de dirençli sıkışma inkontinansı, sıkışma-sıklık sendromu ve obstrüktif olmayan üriner retansiyon için 1999 da ve Aşırı aktif mesane için 2003 te FDA onayı almıştır.

Santral sinir sistemindeki işeme ve kontinans refleks yollarının modülasyonunda en önemli faktörün sakral sinir kökleri yoluyla pelvik ve pudental sinirlerin somatik afferent stimülasyonu olduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur⁽³⁰⁾. Öne sürülen bir başka teori de nöromodülasyonun beyinde kortikal duyu alanlarında yol açtığı değişimlerdir. Blok ve arkadaşları⁽³¹⁾ pozitron emisyon tomografisi kullanarak kronik olarak SN uygulanan ve yeni SN uygulanmaya başlanmış hastalarda serebral kan akımına bakmışlar ve sonuçta akut ve kronik SN uygulanan hastalarda farklı bölgelerde aktivite saptamışlardır. Bu bulgu aynı zamanda uzun süre SN uygulanmasının özellikle beyinde detrusör hiperaktivite, mesane dolum farkın-

dalığı, sıkışma, ve işeme zamanlaması bölgelerinde nöroplastisiteye yol açtığını da göstermektedir.

Sakral nöromodülasyonda hastaya öncelikle perkütan olarak S3 foramenine geçici bir stimülasyon teli takılır⁽³²⁾. Bu işlem poliklinik koşullarında lokal anestezi ile floroskopiye gerek olmadan yapılır. S3 ün yeri kemik yapılara göre ve stimülasyonun hastada yol açtığı motor ve duyu yanıtlara göre saptanır. Geçici tel hastaya sabitlenir ve 3-4 gün sürecek olan deneme için bir eksternal stimülatör verilir. Hastanın semptomlarında % 50 den fazla düzelme varsa bir sonraki aşamaya geçilir. Bu aşama genel anestezi ve floroskopi altındadır. S3 foramenine kalıcı tel konular aynı zamanda implante edilebilir atım jeneratörü de kalça üst bölümüne cilt altına yerleştirilir. Daha sonra cihaz genellikle 10-20 Hz 180-240 ms stimülasyon verecek şekilde ayarlanır.

SN nin aşırı aktif mesane tedavisindeki etkinliğini araştırmak üzere 1996 dan bu yana bir çok klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda başarı semptomlarda % 50 den fazla düzelme olarak belirlenmiştir. 1996-2003 yılları arasında yapılan çalışmalar bir gözden geçirme çalışmasında yayınlanmıştır. Bu çalışmada aşırı aktif mesane tedavisinde SN nin başarısı 3 ila 5 yıl sürebilen % 67-% 80 oranında olduğu belirtilmiştir⁽³³⁾. Son yıllarda yapılmış SN çalışma sonuçları Tablo II de görülebilir.

SN implante atım jeneratörüne bağımlıdır. Bu jeneratörün de belirli bir fonksiyon süresi mevcuttur. Dolayısıyla SN uygulanan hastalar sürekli kontrol altında olmalıdırlar. Böyle bir tedavi sonuçta jeneratörün değişmesi için % 100 reoperasyonu gerekli kılar. 161 hastayı kapsayan ve SN komplikasyonlarını irdeleyen bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada % 10.5 hastada (8 hasta enfeksiyona bağlı, 9 hasta klinik yanıt yokluğuna bağlı) cihazın çıkarılması gerekmiştir. 21 hastada ise % 16.1 yanıtın azalması (n= 17), enfeksiyon (n= 4), jeneratör yerinde ağrı (n=4) ve telin migrasyonu (n=1) nedenleriyle revizyon gerekmiştir⁽³⁴⁾.

Tablo II: SN çalışma sonuçları.

Çalışma	Çalışma şekli	Yıl	Hastalar	Etkinlik
Van Kerrebroeck PE ve ark.(40)	Prospektif çok merkezli	2007	96 sıkışma inkontinansı, 25 sıkışma /sıklık	5 yıllık başarı: sıkışma inkontinansında %68, Sıkışma/sıklık % 56
Van Voskuilen AC ve ark.(41)	Prospektif	2007	39 aşırı aktif mesane	Sıklıkta, sıkışma ataklarında, işenen volumde, ve inkontinansa belirgin düzelme
Sutherland SE ve ark.(42)	Prospektif	2007	60 sıkışma inkontinansı, 23 sıkışma/sıklık	22 aylık izlemde % 69 başarı

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(1): 116- 26.
2. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 2): S5- 10.
3. Ermengem EV. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Ztsch Hyg Infekt* 1897; 26 (1).
4. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981; 33(3): 155- 88.
5. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49(4): 644- 50.
6. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004; 64(5): 871- 5; discussion 5.
7. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni 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*; 60(4): 784- 95.
8. Grosse J, Kramer G, Jakse G. Comparing two types of botulinum-A toxin detrusor injections in patients with severe neurogenic detrusor overactivity: a case-control study. *BJU Int* 2009; 104(5): 651- 6.
9. 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(5): 919- 22.
10. 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(3): 1023- 9.
11. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174(1): 196- 200.
12. Schmid DM, Sauermaun P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006; 176(1): 177- 85.
13. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/ neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53(2): 275- 87.
14. Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology* 2005; 65(1): 37- 41.
15. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill G, Flynn R, McDermott TE, et al. Prospective Randomised Controlled Trial Comparing Trigone-Sparing versus Trigone-Including Intradetrusor Injection of AbobotulinumtoxinA for Refractory Idiopathic Detrusor Overactivity. *Eur Urol*; 61(5): 928- 35.
16. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45(4): 510- 5.
17. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum Toxin A Versus Placebo for Refractory Detrusor Overactivity in Women: A Randomised Blinded Placebo-Controlled Trial of 240 Women (the RELAX Study). *Eur Urol*.(Baskıda)
18. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008; 53(5): 1013- 19.
19. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004; 63(6): 1071- 5.
20. Sutphin DD, Chun J, Hill W, Kirkpatrick S, Mountain D, Packan W, et al. Type a botulinum toxin-induced antibody production: a murine model of antibody response. *Aesthet Surg J* 2009; 29(5): 414- 8.
21. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2006; 68(6): 1193- 7.
22. 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 Med Rehabil* 2005; 86(11): 2114- 8.
23. Petrou SP, Parker AS, Crook JE, Rogers A, Metz-Kudashick

- D, Thiel DD. Botulinum a toxin/dimethyl sulfoxide bladder instillations for women with refractory idiopathic detrusor overactivity: a phase 1/2 study. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(8): 702- 6.
24. 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(2): 786- 92.
 25. Burks FN, Bui DT, Peters KM. Neuromodulation and the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*; 37(4): 559- 65.
 26. Govier FE, Litwiller S, Nitti V, Kreder KJ, Jr., Rosenblatt P. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol* 2001; 165(4): 1193- 8.
 27. Peters KM, Leong FC, Shobeiri SA, al. e. A randomized multicenter study comparing percutaneous tibial nerve stimulation with pharmaceutical therapy for the treatment of overactive bladder. In: American Urological Association Annual Meeting Chicago; 2009.
 28. Tanagho EA, Schmidt RA. Bladder pacemaker: scientific basis and clinical future. *Urology* 1982; 20(6): 614- 9.
 29. Schmidt RA, Senn E, Tanagho EA. Functional evaluation of sacral nerve root integrity. Report of a technique. *Urology* 1990; 35(5): 388- 92.
 30. Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation works. *Urol Clin North Am* 2005; 32(1): 11- 8.
 31. Blok BF, Groen J, Bosch JL, Veltman DJ, Lammertsma AA. Different brain effects during chronic and acute sacral neuromodulation in urge incontinent patients with implanted neurostimulators. *BJU Int* 2006; 98(6): 1238- 43.
 32. Siegel SW. Management of voiding dysfunction with an implantable neuroprosthesis. *Urol Clin North Am* 1992; 19(1): 163- 70.
 33. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 1): 835- 41.
 34. Hijaz A, Vasavada SP, Daneshgari F, Frinjari H, Goldman H, Rackley R. Complications and troubleshooting of two-stage sacral neuromodulation therapy: a single-institution experience. *Urology* 2006; 68(3): 533- 7.
 35. Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type a injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012; 61(4): 834- 9.
 36. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; 181(6): 2608- 15.
 37. White WM, Pickens RB, Doggweiler R, Klein FA. Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol* 2008; 180(6): 2522- 6.
 38. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008; 180(1): 217- 22.
 39. 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(6): 2231- 6.
 40. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama a Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007; 178(5): 2029- 34.
 41. Van Voskuilen AC, Oerlemans DJ, Weil EH, van den Hombergh U, van Kerrebroeck PE. Medium-term experience of sacral neuromodulation by tined lead implantation. *BJU Int* 2007; 99(1): 107- 10.
 42. Sutherland SE, Lavers A, Carlson A, Holtz C, Keshia J, Siegel SW. Sacral nerve stimulation for voiding dysfunction: One institution's 11-year experience. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(1): 19-28; discussion 36