

## Mesane Patolojilerinde Botulinum Toksin Uygulamaları: İlk Hasta Serisi Sonuçlarımız

## Botulinum Toxin Appliations In Bladder Pathologies: Our First Patient Series Results

Eda TOKAT<sup>1</sup>, Yıldırım YILDIZ<sup>1</sup>

## ÖZET

**AMAÇ:** Botoks, Clostridium botulinum bakterisi tarafından üretilen güçlü bir nörotoksindir. Üroloji alanında nörojenik mesane, aşırı aktif mesane ve interstisyel sistit/mesane ağrı sendromu tedavisinde kullanılmaktadır. Biz de botulinum toksin uyguladığımız hastalarımızın verilerini paylaşmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kliniğimizde 2018-2022 yılları arasında intravezikal botulinum toksin uygulaması yapılan toplam 42 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri (yaş,cinsiyet,hastalık), geçmişte aldıkları tedavileri ve tedavi endikasyonları değerlendirildi. Hastaların botulinum toksin tedavi yanıtı, tedavi öncesi ve sonrası ortalama mesane kapasitesi ve tedavi fayda skalası (TFS; 1= çok iyileşme, 2= iyileşme 3= değişiklik yok, 4= kötüleşme) en erken 3. ayda değerlendirildi.

**BULGULAR:** Hastaların %38'i (16) erkek, %62'si (26) kadınlardan oluşurken ortalama yaşları 47.3 yıl (23-72) olarak bulundu. Botulinum toksin uygulanan hastaların, %66.7'si refrakter aşırı aktif mesane, %19'u nörojen mesane, %14.3'ü ise interstisyel sistit hastalarından oluşmaktaydı. Tüm hastalar en az iki farklı antikolinergik kullanmıştı. Hastaların tedavi öncesi ortalama mesane kapasitesi 264.28 ml olarak hesaplandı. Tedavi sonrası en az 3 ay sonra yeniden yapılan işeme günlüğünde ortalama mesane kapasitesi 329.16 ml olarak hesaplandı (p=0.001). Hastalar tedaviden en az 3 ay sonraki kontrolde %64.2'si çok iyileşme (TFS= 1), %30.9'u iyileşme (TFS= 2) ve sadece %4.8'i şikayetlerinde değişiklik olmadığını (TFS= 3) belirtti. Hiçbir hasta şikayetlerinde kötüleşme (TFS= 4) bildirmedi.

**SONUÇ:** Medikal tedaviden fayda görmeyen AAM, interstisyel sistit ve nörojen mesane hastalarının ikinci basamak tedavisinde intravezikal botulinum toksin uygulaması faydalı, etkin, güvenli ve düşük maliyetli bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar kelimeler:** Botulinum toksin, aşırı aktif mesane, interstisyel sistit, mesane ağrı sendromu, nörojenik mesane

## ABSTRACT

**AIM:** Botox is a potent neurotoxin produced by Clostridium botulinum bacteria and is used in the field of urology in the treatment of neurogenic bladder, overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome. We aimed to share the data of our patients to whom we applied botulinum toxin.

**MATERIAL AND METHOD:** The data of 42 patients who underwent intravesical botulinum toxin administration in our clinic between 2018 and 2022 were retrospectively analysed. Demographic data of the patients (age, gender, disease), previous treatments and treatment indications were evaluated. Botulinum toxin treatment responses of the patients were evaluated at 3 and 9 months with mean bladder capacity before and after treatment, and treatment benefit scale (TBS) (1=greatly improved, 2=improved 3=not changed, 4=worsened).

**RESULTS:** Of the patients, 38% (16) were male and 62% (26) were female, with a mean age of 47.3 years (23-72). The study group consisted of 66.7% refractory overactive bladder, 19% neurogenic bladder, and 14.3% interstitial cystitis. All the patients had used at least two different anticholinergics. The mean bladder capacity of the patients before treatment was calculated as 264.28 ml and mean bladder capacity was calculated as 329.16 ml in the voiding diary performed at least 3 months after treatment (p=0.001). At the control at least 3 months after the treatment, 64.2% of the patients improved greatly (TBS= 1), 30.9% improved (TBS= 2) and only 4.8% reported no change in their complaints (TBS= 3). None of the patients reported worsening of their complaints (TBS= 4).

**CONCLUSION:** Intravesical botulinum toxin application is a useful, effective, safe and low-cost treatment method in the second-line treatment of OAB, interstitial cystitis and neurogenic bladder patients who do not benefit from medical treatment.

**Keywords:** Botulinum toxin, overactive bladder, interstitial cystitis, bladder pain syndrome, neurogenic bladder

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

## Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Eda TOKAT

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Hacettepe Mah. Uluçanlar

Cad. No: 89, 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye

Tel: +90 555 674 8379

E-posta: edatokat@gmail.com

## Yazar Bilgileri / Author Information:

Eda TOKAT: ORCID: 0000-0001-6528-9149, edatokat@gmail.com

Yıldırım YILDIZ: ORCID: 0000-0001-7420-0564, dryildiray71@gmail.com

## GİRİŞ

Botoks, Clostridium botulinum bakterisi tarafından üretilen güçlü bir nörotoksindir. Nöronal hücre membranlarına endositozunun ardından 50-kDa hafif ve 100-kDa ağır zincirlerine ayrılarak aktif hale geçen toksin, SNAP 25 proteinine bağlanarak asetilkolin (Ach), adenozin trifosfat (ATP), nitrik oksit (NO), substance P ve kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) gibi nörotransmitter/nöropeptitlerin salınımını inhibe eder, düz ve çizgili kasların gevşemesini sağlar ve lokal inflamasyonu kontrol altına alır<sup>1-4</sup>.

Botulinum toksin A alt üriner sistem disfonksiyonlarında ilk olarak spinal kord hasarlı nörojenik detrusor overaktivitesi (NDO) veya detrusor sfinkter dissinjeksi (DSD) olan hastalarda tedavide kullanılmıştır. Daha sonra idiyopatik detrusor overaktivitesi ve tedaviye dirençli aşırı aktif mesane (AAM) hastalarında kullanılmaya başlanmıştır<sup>4</sup>.

NGF'nin nöral fonksiyonlar, inflamasyon ve mesane ağrısında rolü olduğuna inanılmaktadır<sup>5</sup>. İnterstisyel sistit/ağrılı mesane veya AAM olgularında nerve growth faktörün (NGF) arttığı bulunmuştur<sup>6</sup>. İntravezikal botoks enjeksiyonunun interstisyel sistit ve AAM hastalarında NGF düzeyini azalttığı gösterilmiştir<sup>7</sup>. Bu şekilde intravezikal botoks enjeksiyonu nörotransmitterleri azaltarak inflamatuvar olayları azaltırken, aynı zamanda bu hastalarda duyuşsal aciliyeti de azaltır. Botulinum toksin tedavide sadece motor efekti olmayan, hem anti-inflamatuvar hem de duyuşsal etkileri olan bir tedavidir<sup>4</sup>. Biz de klinik pratiğimizde nörojenik mesane, AAM ve interstisyel sistit/ ağrılı mesane tedavisinde botulinum toksin uyguladığımız hastalarımızın verilerini paylaşmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan onayı (No: E-93471371-514.99) ve hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınarak 2018-2022 yılları arasında Üroloji kliniğinde intravezikal botulinum toksin uygulaması yapılan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, hastalık), uygulama endikasyonları, geçmişte aldıkları tedavileri değerlendirildi. Hastaların tedavi yanıtı tedavi öncesi ve sonrası ortalama mesane kapasitesi ve tedavi fayda skalası (Treatment Benefit Scale; 1=çok iyileşme, 2=iyileşme 3=değişiklik yok 4=kötüleşme) ile 3. Ve 9. Ayda değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Verilerin ortalama değerleri hesaplandı ve karşılaştırmalarda eşleştirilmiş örneklem T testi kullanıldı. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Ocak 2018- Nisan 2022 tarihleri arasında intravezikal botulinum toksin uygulaması yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Toplam 42 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların %38'i (16) erkek, %62'si (26) kadın iken ortalama yaş 47,3 (23-72) olarak bulundu. Botulinum toksin uygulanan hastaların, %66,7'si refrakter aşırı aktif mesane, %19'u nörojenik mesane, %14,3'ü ise interstisyel sistit hastalarından oluşmaktaydı. Yapılan ürodinamik incelemelerde Sadece 4 hastada detrusor aşırı aktivitesi saptandı. Tüm hastalar en az iki farklı antikolinergik kullanmış (10 hasta 3 ve üzeri sayıda antikolinergik ilaç kullanmış) kişilerdi. En çok kullanılan antikolinergikler solifenasin, fesoterodin, propiverin Hcl ve tolterodin'di. Hastaların ortalama medikal tedavi kullanma süresi 10,5 ay iken, ilacı %81 oranında etki görememeleri, %19 oranında ağız kuruluğu, kabızlık gibi yan etkilerinden dolayı bıraktıklarını belirttiler. Hastaların tedavi öncesi ortalama mesane kapasitesi 264,28 ml olarak hesaplandı. Tedavi sonrası en az 3 ay sonra hastaların yeniden yaptıkları işeme günlükünde ortalama mesane kapasitesinin 329,16 ml'ye yükseldiği hesaplandı (p=0.001). Hastalar tedaviden en az 3 ay sonraki kontrolde %64,2'si çok iyileşme (Tedavi fayda skalası (TFS=1)), %30,9'u iyileşme (TFS=2) ve sadece %4,8'i şikayetlerinde değişiklik olmadığını (TFS=3) belirtti. Hiçbir hasta şikayetlerinde kötüleşme (TFS=4) bildirmeydi. Hastaların %23,8'ine tekrarlayan dozlarda botulinum toksin uygulaması yapıldı, ortalama şikayet tekrarlamasına kadar geçen süre 8 aydı.

## TARTIŞMA

Aşırı aktif mesane (AAM), unstabil mesane kontraksiyonları ile karakterize, alta yatan bir patoloji veya üriner sistem enfeksiyonu olmadan ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve noktüri gibi semptomlar kompleksidir ve sıklıkla sıkışma tipi (urge) inkontinans da görülür, semptom bazlı bir teşhistir<sup>8,9</sup>. AAM tedavisinde ilk basamakta risk faktörleri kontrolü (sıvı kısıtlama, kilo verme, çay, kahve ve alkol tüketimi sınırlandırma vb), mesane eğitimi, pelvik taban kas egzersizleri gibi konzervatif tedaviler denenir<sup>10</sup>, ikinci basamakta farmakoterapide non-selektif ve daha selektif antikolinergikler ve beta-3 agonist kullanılır. Antikolinergikler santral ve periferik sinir sisteminde asetilkolin nörotransmitter sinapsını bloke ederek parasempatik sistemi baskılar ve mesanede olan istemsiz düz kas kasılmasını baskılar<sup>11</sup>. Non selektif antikolinergikler %65 başarı oranına sahip olmasına rağmen ağız kuruluğu, göz kuruluğu kabızlık gibi sık görülen yan etkileri nedeniyle hastaların %35'inden az bir kısmı bir yıllık

tedaviye devam edebilmektedir<sup>12</sup>. Antikolinergik ilaçlar santral sinir sistemi üzerine de etki ederek uzun dönemde kognitif fonksiyonlarda bozulma ve demansa neden olabilir, bu yüzden yaşlı hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır<sup>13</sup>. İnsan ürölyumunda ve detrusor kasında belirlenmiş Beta-3 adrenerjik reseptörlerin agonistleri ise sempatik aktiviteyi uyarır, detrusor gevşemesini indükler ve dolayısıyla overaktivitesini baskılar, dolmuş mesane kapasitesini artırır ve aciliyet hissini azaltır<sup>12</sup>. Mirabegron piyasada mevcut olan tek selektif beta-3 adreno reseptör agonistidir. Ancak beta-3 agonistler de sempatik sistemi uyarımları nedeniyle kontrolsüz hipertansiyon ve uzun QT intervaline sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır<sup>11,12</sup>.

Medikal tedaviden fayda görmeyen refrakter AAM hastalarında intravezikal botulinum toksin ve nöromodülasyon uygulamaları faydalı olmaktadır<sup>14</sup>. AAM hastalarının tedavisinde kullanılan antimuskarinik ve beta-3 adreno reseptör agonistleri haricinde tedaviye dirençli hastalarda intravezikal botoks enjeksiyonu hem EAU hem de AUA guidelinelerinde önerilmektedir<sup>15,16</sup>. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalar sonucu AAM'li veya urge inkontinanslı hastaların tedavisinde 100 U botulinum toksin dozunun efektif olduğu görülmüştür ve sadece %8.7'sinde ilk PVR ölçümüne göre artış ve %6.1'inde kataterizasyon gerektiren üriner retansiyon geliştiği bildirilmiştir<sup>17</sup>. Ancak kendi kendine üretral kataterizasyon yapabilecek ve yapmaya gönüllü olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak bile önerilmektedir<sup>18</sup>. Etkinliği 6-12 ay arası sürer ve tekrarlayan uygulama gerektirir ve eğer anestezi altında yapılıyor ise tekrarlayan anestezi maruziyetine yol açar.<sup>19</sup>

3.basamakta kullanılan diğer tedavi yöntemleri sakral sinir stimülasyonu (SNS) ve periferik tibial sinir stimülasyonudur (PTNS). SNS işleminin ilk aşamasında perkütan olarak sinir uyarımının ve hastanın tedavi cevabının değerlendirildiği test cihazı yerleştirilir, semptomlarda %50'den fazla iyileşme izlenirse hastanın kalçasına kalıcı sinir uyarıcı güç ünitesi implante edilir<sup>14</sup>. Hastaların %90'ından fazlasında semptomlarda %50 gerileme bildirilmiştir. Ancak hastalar ağrıyı tolere edememe nedeniyle cerrahi revizyon gerekebilmekte ve birkaç yıl sonra sakral sinir stimülatörünün bataryası bitmesi nedeniyle çıkarılması gerekmektedir, ayrıca cihazın pahalı olması da diğer bir eksisidir<sup>20</sup>. PTNS'de ise alt bacakta medial malleolun 5 cm yukarısına cilde yerleştirilen bir elektrod ile retrograd stimülasyon ile sakral pleksus sinir stimülasyonu amaçlanır. Tedavi 12 hafta boyunca haftada bir defa 30 dakikalık seanslar halinde yapılır. Pacemaker veya defibrilatörü olan, gebe ve daha önce tibial sinir veya pelvik tabanı etkileyen sinir hasarı olan hastalarda kontrendikedir. En sık yan etkisi ise ağrıdır<sup>19</sup>. Yapılan son çalışmalar da PTNS tedavisinin güvenli, uzun ömürlü ve değerli bir uzun dönem tedavi alternatifi olduğunu desteklemiştir<sup>21</sup>.

Konservatif ve minimal invaziv tedavi yöntemleri başarılı olmaması durumunda mesane augmentasyon sistoplasti veya son çare olarak sistektomi veya sistektomizis üriner diversiyon operasyonları yapılmaktadır<sup>8</sup>. Ancak kullanımları nöromodülasyon ve botulinum toksin uygulamaları belirgin şekilde azalmıştır<sup>14</sup>.

İnterstisyel sistit (İS) Mesane ağrı sendromu (MAS) patogenezinde subürotelyal inflamasyonun ürötelyal hücre apoptozisini artırdığı düşünülmektedir, ayrıca mesanede inflamasyon nöropeptitlerin ekspresyonunu değiştirerek mesane duyarlılığını artırır, mesane distansiyonu sırasında ağrı hissedilmesine yol açar<sup>22,23</sup>. 2004 yılından beri kullanılan 100U veya 200U botulinum toksin A'nın mesane tabanında 20-30 noktaya uygulanmasının İS/MAS hastalarında yüz güldürücü sonuçlar verdiği bildirilmiştir<sup>24</sup>. Daha sonra yapılan çalışmalar 100 U botulinum toksin uygulamasının yeterli olduğunu, 6 ayda bir tekrarlanarak uzun dönem etkilerinin dördüncü uygulamadan sonra artacağını ve 100U dozda zor işeme gibi yan etkilerinin daha nadir olacağını göstermiştir<sup>25,26</sup>. Halen İS/MAS hastalarında mesane trigonuna enjeksiyon yapıp yapılmaması gerekmesi konusunda konsensusa varılmazken, ülser bulunan tip İS/MAS'da botulinum toksine cevabın daha az olduğu bu tip hastaların normal İS/MAS'dan farklı tedavi edilmesi önerilir<sup>4</sup>. Tekrarlayan uygulamalarda uygulamalarda uygulama arası sürenin 3 aydan kısa olmaması, 6-9 ay gibi bir intervalin yeni uygulamanın etkisini azaltacak rezidüel antikorlardan korunmak için yeterli olacağı önerilmektedir<sup>27</sup>. Yine İS/MAS hastalarında da botulinum toksin uygulamasının en sık yan etkileri işeme zorluk, artmış rezidüel idrar (>150ml), idrar yolu enfeksiyonu ve hematüridir<sup>4</sup>.

Botulinum toksinin tedavide günümüzde diğer kullanıldığı alan nörojenik mesanedir. Mesane dolmuş fazında hipogastrik sinir aracılığıyla gelen T11-L2'den gelen sempatik efferent lifler detrusor kas gevşemesini, sfinkter tonusunun artmasını ve mesanede vezikoüreteral reflüye neden olmayacak şekilde düşük basınçta depolanmasını sağlar<sup>28</sup>. İşeme fazında ise pontin işeme merkezi sempatik sistemi baskılar ve parasempatik sistemi aktive eder. Sakral S2-S4'den gelen parasempatik kökler detrusor kasılmasını ve external sfinkter gevşemesini sağlar<sup>28</sup>. Bu koordine olaylardan birinde nörolojik bir hastalık sonucu aksama meydana gelirse nörojenik mesane dediğimiz durum gelişir. Nörolojik hasarın yerine bağlı olarak semptomlar değişkenlik gösterir,

nörojenik detrusor overaktivitesi veya detrusor sfinkter dissinerjisi gelişir<sup>29</sup>. Nörojen mesane tedavide ilk seçenek olarak antimuskarinik ilaçlar kullanılır. Yine bu hastalarda %61 kadarında ağız kuruluğu, kabızlık, üriner retansiyon, sersemlik hissi, bulanık görme gibi yan etkiler bildirilmiştir ve bu tedavi genellikle temiz aralıklı kataterizasyon gibi ek bir mesane drenaj tedavisi gerektirir<sup>30</sup>. Diğer medikal tedavi ajanı ise tamsulosin gibi alfa bloker ilaçlardır, mesane boşaltımında fayda sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalar istemli olarak işeyemedikleri için temiz aralıklı veya kalıcı üriner katater kullanarak mesanelerini boşaltırlar, bu da idrar yolu enfeksiyonu, üretral striktür, mesane taşı, üretral erozyon ve mesane kanseri riskini artırır<sup>31</sup>. Sakral nöromodülasyon ise henüz FDA onayı almadığından endikasyon dışı olarak yapılır, henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır ve yine implant ile ilgili yan etkiler en bilinen yan etkileridir, avantaj olarak hastaların barsak ve seksüel fonksiyonlarında da iyileşme sağlayabilir<sup>31</sup>.

Botulinum toksin zaten ilk olarak spinal kord hasarlı detrusor sfinkter dissinerjisi veya nörojenik detrusor overaktivitesi olan hastalarda kullanılmaya başlanmış ve fayda sağladığı gösterilmiştir<sup>32</sup>. Maksimal dozu 200-300U'dir ve hem FDA, hem üreticisi trigon koruyucu uygulama önermektedir ve hayat kalitesi ile ürodinamik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir. Yan etkileri doza bağımlı olarak idrar yolu enfeksiyonu ve üriner retansiyondur. Sistemik toksite çok nadir vakalarda bildirilmiştir<sup>33</sup>. Ekonomik açıdan da bakıldığında, nörojenik mesaneli hastalara yılda maksimum 2-3 defa botoks enjeksiyonu yapılması, inkontinans, kataterizasyon ve ilaç reçete edilmesi masraflarını azaltacağından daha uygun maliyetlidir<sup>31</sup>.

## SONUÇ

Çalışmamızda refrakter AAM, interstisyel sistit ve nörojen mesane hastalarının tedavisinde intravezikal botulinum toksin uygulamasının mesane kapasitesi artışı ve şikayetlerinde gerileme yaptığı görülmüştür. Medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda ikinci basamak tedavide faydalı, etkin, güvenli ve düşük maliyetli bir tedavi yöntemidir.

## Teşekkürler

Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluşun maddi destek sağlanmadı. Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Yazarlık katkıları

Konsept ve Tasarım: ET,YY, Veri Toplama: ET,YY, Analiz: ET, Literatür derleme, araştırma: ET, Makalenin yazımı: ET.

## KAYNAKLAR

- 1.Simpson LL. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. Annual review of pharmacology and toxicology. 1986;26(1):427-453.
- 2.Smith CP, Gangitano DA, Munoz A ve ark. Botulinum toxin type A normalizes alterations in urothelial ATP and NO release induced by chronic spinal cord injury. Neurochemistry international. 2008;52(6):1068-1075.
- 3.Lucioni A, Bales GT, Lotan TL ve ark. Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. BJU international. 2008;101(3):366-370.
- 4.Chen J-L, Kuo H-C. Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. Investigative and Clinical Urology. 2020;61(Suppl 1):S33-S42.
- 5.DUPONT MC, SPITSBERGEN JM, KIM KB ve ark. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. The Journal of urology. 2001;166(3):1111-1118.
- 6.Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB ve ark. Urinary nerve growth factor but not prostaglandin E2 increases in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and detrusor overactivity. BJU international. 2010;106(11):1681-1685.
- 7.Giannantoni A, Conte A, Farfariello V ve ark. Onabotulinumtoxin-A intradetrusorial injections modulate bladder expression of NGF, TrkA, p75 and TRPV1 in patients with detrusor overactivity. Pharmacological Research. 2013;68(1):118-124.
- 8.Hutchinson A, Nesbitt A, Joshi A ve ark. Overactive bladder syndrome: Management and treatment options. Australian journal of general practice. 2020;49(9):593-598.
- 9.Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM ve ark. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society. 2010;29(1):4-20.
- 10.Willis-Gray MG, Dieter AA, Geller EJ. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. Research and Reports in Urology. 2016;8:113.
- 11.Corcus J, Przydacz M, Campeau L ve ark. CUA guideline on adult overactive bladder. Canadian Urological Association Journal. 2017;11(5):E142.

12.Hsu FC, Weeks CE, Selph SS ve ark. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. International urogynecology journal. 2019;30(10):1603-1617.

13.Araklitis G, Thiagamoorthy G, Hunter J ve ark. Anticholinergic prescription: are healthcare professionals the real burden? International urogynecology journal. 2017;28(8):1249-1256.

14.Robinson D, Cardozo L. Managing overactive bladder. Climacteric. 2019;22(3):250-256.

15.Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M ve ark. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. The Journal of urology. 2015;193(5):1572-1580.

16.Nambiar AK, Bosch R, Cruz F ve ark. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. European urology. 2018;73(4):596-609.

17.Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S ve ark. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. The Journal of urology. 2013;189(6):2186-2193.

18.Smith A, Bevan D, Douglas HR ve ark. Management of urinary incontinence in women: summary of updated NICE guidance. Bmj. 2013;347

19.Seth J, Dowson C, Khan M ve ark. Botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder: UK contributions. Journal of clinical urology. 2013;6(2):77-83.

20.Sukhu T, Kennelly MJ, Kurpad R. Sacral neuromodulation in overactive bladder: a review and current perspectives. Research and Reports in Urology. 2016;8:193.

21.Peters CA, Mandell J, Lebowitz RL ve ark. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. The Journal of urology. 1989;142(2):641-645.

22.Shie J-H, Liu H-T, Kuo H-C. Increased cell apoptosis of urothelium mediated by inflammation in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology. 2012;79(2):484. e7-484. e13.

23.Shea V, Cai R, Crepps B ve ark. Sensory fibers of the pelvic nerve innervating the rat's urinary bladder. Journal of neurophysiology. 2000;84(4):1924-1933.

24.Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A ve ark. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology. 2004;64(5):871-875.

25.Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. BJU international. 2009;104(5):657-661.

26.Kuo H-C. Repeated onabotulinumtoxin-a injections provide better results than single injection in treatment of painful bladder syndrome. Pain physician. 2013;16(1):15-23.

27.Schurch B, De Seze M, Denys P ve ark. Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. 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.

28.Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. Nature Reviews Neuroscience. 2008;9(6):453-466.

29.UK NCGC. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. 2012;

30.Stevens LA, Chapple CR, Chess-Williams R. Human idiopathic and neurogenic overactive bladders and the role of M2 muscarinic receptors in contraction. European urology. 2007;52(2):531-538.

31.Cooley LF, Kielbaso S. A review of botulinum toxin A for the treatment of neurogenic bladder. PM&R. 2019;11(2):192-200.

32.Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB ve ark. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. The Journal of urology. 1988;139(5):919-922.

33.Martins-Silva C, Cruz F. Efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: Update of the pivotal randomised, double-blind, placebo-controlled trials. European urology focus. 2016;2(3):329-331.