

ARAŞTIRMA MAKALESİ

DİRENÇLİ İDİOPATİK AŞIRI AKTİF MESANELİ HASTALARDA SUBMUKOZAL BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMASI SONUÇLARIMIZ

RESULTS OF APPLICATION SUBMUCOSAL BOTULINUM TOXIN WITH REFRACTORY IDIOPATHIC OVERACTIVE BLADDER PATIENTS

Gökhan Temeltaş, Oktay Üçer, Serkan Borazan, Bilal Gümüş

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp fakültesi Üroloji AD. Manisa

ÖZET

İdiopatik aşırı aktif mesanesi olan ve tedavide submukozal botulinum toksin (BTX) uygulanan hastalardaki tedavi sonuçlarımızı değerlendirmeyi amaçladık. Ocak 2011-Temmuz 2013 tarihleri arasında idiyopatik aşırı aktif mesane tanısı konan ve medikal tedaviye dirençli hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların mesanesine 30 ayrı noktadan submukozal olarak 200 İU BTX uygulandı. Hastalar Operasyon öncesi ve sonrası 6.ayda işeme günlüğü, sistometri, OAB-V8 sorgu formu ve ICIQ-SF sorgu formu kullanılarak değerlendirildi. Çalışmaya 12 hasta dahil edildi. Hasta yaş ortalaması 41.1±19.5 idi. Hastaların 7'si (%58.3) kadın, 5'i (%41.7) erkekti. Hastaların operasyon sonrası 6. ayda mesane kapasitesi ve işeme sıklığında anlamlı düzelme saptanırken, işeme sonrası rezidü idrarda da anlamlı artış meydana geldi. OAB-V8 ve ICIQ-SF skorlarında da operasyon sonrası anlamlı azalma görüldü ve bu veriler semptomların anlamlı düzeyde iyileştiğini göstermekteydi. İdiopatik aşırı aktif mesane tedavisinde submukozal olarak uygulanan BTX etkin bir tedavidir. Ancak hastalar işlem öncesi komplikasyonlar yönünden mutlaka ayrıntılı şekilde bilgilendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: idiyopatik, aşırı aktif mesane, botox, botulinum toksin

İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi. 3-6 Ekim 2013, Antalya'da bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi:

Yard.Doç.Dr.Oktay ÜÇER
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Manisa
0 505 211 46 18
uceroktay@yahoo.com

ABSTRACT

To investigate the outcomes of submucosal botulinium toxin (BTX) in patients with idiopathic over active bladder. Patients with idiopathic over active bladder and treatment-resistant were enrolled in this study between January 2011 and July 2013. 200 IU BTX was performed into bladder as submucosal. The patients were assessed by using voiding diary, cystometry, OAB-V8, ICIQ-SF before and after operation (6th month). 12 patients were enrolled in this study. The mean of the age was 41.1 ± 19.5 . Seven of the patients were women (58.3%), five of the patients were men (41.7%). We found that there were significantly improvements of bladder capacity and pollaküria, increment of post voiding residue urine, and decrement of OAB-V8 and ICIQ-SF scores six months after the operation. Overall, findings suggested that there was significantly improvement of symptoms after the operation. Submucosal BTX might be performed in the treatment of idiopathic over active bladder effectively. However patients should be informed about the complications of BTX.

Keywords: idiopathic, over active bladder, botox, botulinium toxin

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane; toplumun %12-17'sini etkileyen, prevalansı yaşla artış gösteren ve kadınlarda erkeklerden daha sık olarak karşımıza çıkan bir durumdur(1). Günümüzde bu durumun tedavisinde davranış değişikliği terapisi, antikolinergik ilaçlar, nöromodulasyon, intermitant kateterizasyon uygulamaları, sistoplasti ve uriner diversiyon uygulamaları kullanılabilen seçeneklerden bazılarıdır(2). Bu seçenekler içinde birinci basamak tedavi aşamasında en sık tercih edilen antimuskarinik tedavidir. Antimuskarinik ilaçlar bazı hastalarda gözle görülür semptomatik iyileşme sağlarken bazı hastalarda ise istenilen etkinliği gösteremezler. Ayrıca ciddi sistemik yan etkileri nedeniyle hasta uyumunun azalmasına ve ilacın bırakılmasına sık rastlanmaktadır(3,4). Bu gibi durumlarda intravezikal botulinum toksin uygulaması ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Botulinum toksini ilk kez 1897'de van Ermengem(5) tarafından Gr + anaerobik bir bakteri olan Clostridium Botulinum'dan izole edilmiş potent bir nörotoksindir. Presinaptik sinir uçlarından asetilkolin salınımını irreversibl olarak bloke eder. Botulinum toksinin ürolojik ilk uygulaması detrusor sfinkter dissinerjinin tedavisi içindir(6).

Daha sonra idiyopatik ve nörojenik aşırı aktif mesane, ağırlı mesane sendromu, intersitisyel sistit, benign prostat hiperplazisi gibi çok çeşitli durumların tedavisinde kullanılmıştır(7). Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde izlediğimiz anti-kolinergik tedaviye dirençli idiyopatik aşırı aktif mesanesi olan hastalarımızın intravezikal botulinum toksin uygulaması sonrası durumlarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2011 - Temmuz 2013 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 18 yaş ve üzeri idiyopatik aşırı aktif mesanesi olan toplam 12 hasta çalışmaya alındı. Stres tipte idrar kaçırmaya olan ve işeme sonrası 100ml ve üzerinde rezidü idrarı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca nörojenik aşırı aktif mesanesi olan hastalarda çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların öyküsünde antikolinergik ilaçlara karşı intolerans veya yetersiz cevap bulunuyordu.

Hastalara total 200 IU BTX-A (Botox: Allergan, Irvine, CA, California ABD) 30 ml serum fizyolojik içinde sulandırıldı ve solusyonun 1 ml si (6.6IU) posterior, lateral, anterior mesane duvarında 30 noktaya submukozal olarak enjekte edildi.

	Preoperatif	Postoperatif 6. ay	p
Sıklık	11.50±3.39	5.75±2.0	0.000
Maksimum işenen volüm (mL)	184.16±35.53	218.33±34.85	0.012
Maksimum kapasite(mL)	164.16±44.20	206.66±51.22	0.002
İşenen volüm (mL)	154.16±31.75	145.12±35.03	0.67
PVR (mL)	21.25±12.81	50.83±29.68	0.007
OAB-V8	29.33±8.98	14.41±7.01	0.001
ICIQ-SF	13.41±3.05	5.70±2.09	0.000

Tablo1 Hastaların operasyon öncesi ve sonrası 6.aydaki işeme günlüğü,sistometri bulguları, OAB-V8 ve ICIQ-SF değerlerinin karşılaştırması.

Hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6.ay verileri değerlendirildi. Değerlendirme işeme günlüğü, sistometri verileri, OAB-V8 sorgu formu ve ICIQ-SF kullanılarak yapıldı. Hastaların bu verilerin operasyon öncesi ve sonrası 6. aydaki değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 12 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 41.1 ± 19.5 idi. Hastaların 7'si (%58.3) kadın, 5'i (%41.7) erkekti. Tüm hastaların operasyon öncesi ve sonrası 6. aydaki işeme günlüğü, sistometri bulguları, OAB-V8 ve ICIQ-SF değerlerinin karşılaştırması Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

İdyopatik aşırı aktif mesanenin medikal tedavisine ilk seçenek olarak anti kolinerjik ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların yetersiz veya etkisiz kaldığı durumlarda etken maddenin değiştirilmesi, ilaç dozunun artırılması veya iki antikolinergik ilacın

kombine verilmesi gibi farklı medikal tedavi seçenekleri önerilmektedir(8). Tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen anti kolinerjik ilaçların etkisiz ya da yetersiz kaldığı veya bu ilaçların tolere edilemediği durumlarda botox enjeksiyonu ikincil tedavi olarak önerilmektedir. Bu tür antikolinergik tedavinin başarısız olduğu hastalarda botox tedavisinin iyileştirici etkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir(1,7,9). Biz çalışmamızda antikolinergiklere dirençli aşırı aktif mesaneli hastalarda botox tedavisinin etkinliğini hem sorgu formları kullanarak subjektif olarak hem de sistometri verileriyle objektif olarak değerlendirdik.

İşeme sıklığı botox uygulamadan önce 11,5/gün iken botox sonrası 6 ayda 5,75/güne düştü($p < 0,00$). Maksimum işenen volüm ve maksimum mesane kapasitesi ise sırasıyla 184,16ml ve 166,16ml'den 218,33ml ve 206,66ml'ye yükseldi($p = 0,012$ ve $p = 0,002$). Botox tedavisi sonrası işeme sıklığı ve mesane kapasitesindeki anlamlı düzelmeler daha önce yapılan çalışmalardaki sonuçlarla benzerdi. Botox tedavisinin olumsuz etkisi olarak ise işeme sonrası rezidü idrardaki artış, diğer çalışmalarda olduğu

gibi bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,007). 25,21ml olan rezidü idrar miktarı botox sonrası 6. ayda 50,83ml'ye yükseldi, ancak bu değer 150ml'nin altında olması klinik olarak tolere edilebileceğini göstermektedir. Botox tedavisinin en sık komplikasyonu olarak görülen rezidü idrardaki 150 ml üzerinde olan artışlarda temiz aralıklı kateterizasyon önerilmektedir(7).

Aşırı aktif mesanenin subjektif değelen dirilesini sağlayan formlardan en sık kullanılan ve Türkçeye validasyonu yapılmış OAB-V8(10) ve ICIQ-SF(11) bizim çalışmamızda da kullanıldı. Her iki formun skorlarında botox tedavisi sonrası hastaların şikayetlerinde anlamı iyileşme olduğunu göstermekteydi.

Bizim çalışmamızda hiçbir hastada operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyon olmamasına rağmen botox uygulaması sonrasında enfeksiyon ve rezidü idrar artışı nedeniyle temiz aralıklı kateterizasyon sık karşılaşılan durumlardır(7). Mesane duvarına botox enjeksiyonunun mesane epitelyum ve subepitelyum üzerine ise olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Histopatolojik olarak ürotelyum ve subürotelyumda anlamlı düzeyde fibrozis, inflamatuvar ve displastik değişikliklere neden olmadığı rapor edilmiştir(12).

Bizim çalışmamız antikolinergiklere dirençli aşırı aktif mesaneli hastalarda intravezikal botox enjeksiyonunun kısa dönem sonuçlarının iyi olduğunu hem subjektif hem de objektif olarak göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmemesine rağmen, enfeksiyon ve rezidü idrara bağlı kateterizasyon sık karşılaşılan durumlardır ve hasta bu iki durum hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir. Her ne kadar 6 aylık takip süresinde botox uygulaması başarılı gözükse de uzun vadede etkinliğinin devam edip etmediği ve ilave dozlara gereksiniminin değerlendirilmesi için daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results

of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol 2013; 189: 2186-93.

2) Shenot PJ, Mark JR. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injection: how I do it. Can J Urol 2013; 20: 6649-55.

3) Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and metaanalysis. Eur Urol 2008; 54: 543.

4) Brøstrom S and Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 309.

5) van Ermengem E. Classics in infectious diseases: a new anaerobic bacillus and its relation to botulism. Rev Infect Dis 1979; 1: 701-19.

6) Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 1988; 139: 919-22.

7) Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). BJU Int 2013; 111: 106-13.

8) Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, Yokoyama O, Homma Y, Kakizaki H, et al. Neurogenic Bladder Society. Clinical guidelines for overactive bladder. Int J Urol. 2009; 16:126-42.

9) Granese R, Adile G, Gugliotta G, Cucinella G, Saitta S, Adile B. Botox(®) for idiopathic overactive bladder: efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286: 923-9.

10) Tarcan T, Mangır N, Özgür MÖ, Akbal C. OAB-V8 Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu Validasyon Çalışması. Üroloji Bülteni 2012; 21: 113-6.

11) Çetinel B, Özkan B, Can G. ICIQ-SF Geçerlilik güvenilirlik çalışması. Türk Üroloji Dergisi 2004; 30: 332-8.

12) Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, Kalsi V, Popat R, Gonzales G, et al. Histological changes in the

urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. Eur Urol. 2008; 53: 1245-53.

Yazının alınma tarihi:01.02.2014

Kabül tarihi:15.02.2014

Online basım:15.02.2014