

مقاله اصلی

بررسی تغییرات یورودینامیک به دنبال تزریق داخل مثانه ای سم بوتولینوم A در بیماران مبتلا به میلوپاتی ناشی از HTLV1 مبتلا به مثانه بیش فعال مقاوم به درمان دارویی

تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۴ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۲/۱۰

خلاصه

مقدمه

ویروس لنفوسیتیک T انسانی نوع ۱، در ۳٪ از ناقلین موجب پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری و میلوپاتی ناشی از HTLV-1 می شود. در این میان بیش فعالی دترسور رایج ترین علامت است، در این مطالعه استفاده از سم بوتولینوم A به صورت تزریق به داخل مثانه به عنوان یک روش درمانی در بیماران مقاوم به درمان های محافظتی و دارویی در بیماران مبتلا به دترسور بیش فعال به علت HTLV1 مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی از اردیبهشت ماه سال ۹۱ تا تیر ماه ۹۲ در بیمارستان امام رضا انجام شد. ۲۵ بیمار مبتلا به HTLV1 مقاوم به درمان طبی تحت بررسی قرار گرفتند، سپس این بیماران تحت مطالعه یورودینامیک قرار گرفته و سپس سم بوتولینوم A داخل دترسور مثانه تزریق گردید. ارزیابی کامل یورودینامیک در ماه ۳ تکرار و اطلاعات با استفاده از آزمون تی و ویلکاکسون بررسی شد.

نتایج

تغییرات قابل توجهی در پارامترهای یورودینامیکی در بیماران مورد مطالعه ایجاد شد. در میان افراد تحت بررسی ۲۰ بیمار (۸۰٪) افزایش حداکثر فشار دترسور داشتند در حالی که بعد از مداخله به ۴ بیمار (۱۶٪) کاهش یافته (p<۰/۰۰۱) و در ۴ بیمار مذکور، ۲ بیمار نشت ادراری در هنگام سیستمتری داشتند. ۱۹ بیمار (۷۶٪) انقباضات مهارنشده مثانه داشته اند، بعد از مداخله این تعداد به ۵ بیمار (۲۰٪) کاهش یافت که اختلاف آماری واضح دیده شد (p<۰/۰۰۱)، که از این ۵ بیمار، ۲ بیمار نشت ادراری در هنگام سیستمتری داشتند.

نتیجه گیری

تزریق سم بوتولینوم A داخل دترسور می تواند در بهبود یافته های پاتولوژیک یورودینامیک در بیماران مبتلا به HTLV1 مفید باشد. اثر بخشی مناسب این درمان و عوارض نسبتا ناشایع آن می تواند منجر به جایگزین شدن آن در بیماران با مقاومت به داروهای آنتی کولینرژیک و یا در بیماران با عوارض دارویی گردد.

کلمات کلیدی: ویروس لنفوسیتیک T انسانی نوع ۱، سم بوتولینوم A، مثانه بیش فعال. مطالعه یورودینامیک

پی نوشت: این مطالعه فاقد منبع مالی می باشد.

^۱ ملیحه کشوری*

^۲ لینا نظری

^۳ علی اصغر یارمحمدی

^۴ محسن آرمین

۱- دانشیار گروه ارولوزی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- دستیار تخصصی ارولوزی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- استاد گروه ارولوزی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴- استادیار گروه ارولوزی - فلوشیپ اندوورولوژی

* ایران، مشهد، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، گروه ارولوزی

تلفن: ۰۵۱۱۸۰۲۲۵۵۳

تلفن همراه: ۰۹۱۵۳۱۵۲۰۸۱

email: KeshvariM@mums.ac.ir

Original Article

Evaluation of urodynamic changes, after the use of botulinum-a toxin injections into the detrusor, in patients with HTLV1 related detrusor over activity who are resistant to anticholinergic therapy

Received: November 25 2013- Accepted: March 1 2014

1- Malihe Keshvari
2- Lina Nazari
3- Ali asghar Yarmohmmadi
4- Mohsen Armin

1- Associated professor of Urology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Urology assistant, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Professor of Urology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Fellowship of endourology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

* Urology Department, Emam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Tel: 0511 8022553
Mobile: 09153152081
Email: KeshvariM@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Human T Lymphocytic Virus-type 1, in 3% of carriers causes HTLV-1 Associated Myelopathy /Tropical Spastic Paraparesis. Detrusor overactivity is the most common urodynamic finding. In this study the use of botulinum-A toxin injections into the detrusor, as an alternative approach in patients with HTLV1 related detrusor overactivity who are resistant to anticholinergic therapy or with side effects of the medication, was introduced.

Methods: A total of 25 patients with HTLV1 infection and suffering from severe signs of overactive bladder who were resistant to conservative and medical treatment, had been included in this study. Urodynamic study were done, then 300 IU of botulinum toxin type A was injected into the detrusor. The reassessment and follow up were performed with urodynamic study 3 months later.

Result: Overall 20 patients (80%) had high Maximum Detrusor pressure, higher than normal and after the injection reduced to 4 patients (16%) ($p<0.001$). From them, 2 patients had urinary leakage during cystometry, 19 patients (76%) had Uninhibited bladder contractions and after the intervention decreased to 5 patients (20%) ($p<0.001$) and from them, 2 patients had urinary leakage during cystometry.

Conclusion: Injection of botulinum neurotoxin type A showed to be effective in patients with HTLV-1 related bladder overactivity, according to the improvement of urodynamic study parametres. This treatment can have a major impact on future management of patients with resistance to anticholinergic therapy or with side effects of this medication.

Key words: HTLV-I, Botulinum toxin, Overactive bladder, Cystometry study

Acknowledgement: This study has no funding source.

مقدمه

مثانه بیش فعال یک سندرم بالینی است که با علائم متعدد دستگاه ادراری تحتانی مربوط به نگهداری ادرار بروز کرده و علامت فوریت ادراری به عنوان علامت اصلی آن محسوب می شود (۱). مثانه بیش فعال یک مشکل شایع بوده و تاثیرات قابل بررسی بر کیفیت زندگی افراد متاثر شده دارد (۱). گروهی از این بیماران دارای علت مشخص و معین می باشند. پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری همراه میلو پاتی ناشی از HTLV-1 (HAM/TSP) را می توان به عنوان یک علت مثانه بیش فعال مطرح نمود که نوعی بیماری آهسته پیشرونده است که با ویژگی های از قبیل فلج سفت و اختلالات حسی در اندامهای تحتانی و اختلالات اسفنکتری مشخص می شود (۲، ۳). بیماری HTLV1، بیماری ویروسی درگیرکننده لنفوسیت T انسانی است که با درگیری عصبی سیستم عصب دهی مثانه باعث علائم ادراری عمده ای در اکثرین بیماران می شود (۲). شیوع آلودگی این ویروس به میزان ۲-۳٪ جامعه مشهد را شامل می شود و ۵٪ این جمعیت دارای میلوپاتی ناشی از HTLV1 می باشند که عمده ترین علائم به صورت مثانه بیش فعال بود (۴). در ۷۵٪ بیماران به شکل تکرر ادرار، شب ادراری، سوزش ادرار، بی اختیاری ادراری، قطره قطره آمدن ادرار، احساس فوریت در ادرار، تاخیر در شروع ادرار و یبوست و همچنین در مردان به شکل ناتوانی جنسی دیده می شود. ضعف و سفتی پاها در ۸۰٪ بیماران دیده می شود و در ۶۰٪ موارد باعث اختلال حرکتی می گردد (۵). ضعف اندام تحتانی معمولاً غیر قرینه بوده (یک یا بیشتر مبتلا است). ولی سرانجام هر دو اندام تحتانی گرفتار می گردند. ضعف پاها به ندرت به تنهایی وجود دارد و در اکثر موارد با اختلال مثانه و یا اختلال حسی همراه هستند (۶).

با توجه به وجود انقباضات مکرر و غیرارادی و آزاردهنده مثانه که در اکثر بیماران مبتلا به بیماری HTLV1 به وجود می آید، و همچنین افزایش فشار داخل مثانه ای و متعاقب آن علائم آزاردهنده بالینی از جمله فوریت ادراری، تکررشدید ادرار و حتی بی اختیاری فوریتی ادرار بروز کرده و این علائم باعث اختلال

در کیفیت زندگی روزمره این بیماران می شود درمان های طبی پیشنهاد شده شامل آنتی کولینرژیکها نیز بوده که در بعضی از بیماران افزایش میزان دارو باعث عدم تحمل خوراکی و متعاقباً قطع دارو از سوی این بیماران می شود. سم بوتولینوم (BTX)، با مهار کردن ترشح استیل کولین در جانکشن کلینرژیک پره سیناپتیک در عضلات صاف و مخطط عمل می کند که باعث فلج ناکامل یا کامل می گردد. - توکسین بوتولینوم اولین بار توسط ون ارمنگم^۲ در سال ۱۸۹۷ جدا شد (۷). این دارو در واقع یک نوروتوکسین تولید شده توسط باکتری بی هوازی گرم مثبت کلسترییدیوم بوتولینوم تشکیل شده است. از نقطه نظر ساختاری، این توکسین که آمینو اسید ^{KD}150 است از دو زنجیره مولکولی تشکیل شده است (۷). نقش این توکسین در محل اتصال عصب به عضله به خوبی مشخص شده است. لذا می توان با تزریق توکسین بوتولینوم A در داخل عضله دترسور مثانه در بیماران مبتلا به ویروس HTLV1 که علائم مثانه بیش فعال را دارند نیز جهت کاهش انقباضات مکرر و غیرارادی مثانه و همچنین افزایش حجم عملکردی مثانه استفاده کرده و این درمان می تواند جهت بهبود و یا زین بردن علائم یورو دینامیکی مثانه نیز مناسب باشد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تزریق توکسین بوتولینوم A در عضله دترسور مثانه در بیماران مبتلا به ویروس HTLV-1 و بیش فعالی مثانه است.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی از اردیبهشت ماه سال ۹۱ - تیر ماه ۱۳۹۲ در ۲۵ بیمار از موارد پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری همراه میلو پاتی ناشی از HTLV-1 (HAM/TSP). که تاکنون تحت درمانهای متعدد خوراکی آنتی کولینرژیک به مدت شش ماه قرار گرفته بودند و مقاوم به درمان بودند و یا به علت عوارض دارو مصرف دارو را ادامه ندادند بودند، در بیمارستان امام رضا انجام شد.

بیماران شناخته شده HTLV1 مثبت با میلوپاتی ناشی از ویروس که دارای علائم تحریک پذیری ادراری تحتانی نظیر بی

^۱ HTLV-1 Associated Myelopathy /Tropical Spastic Paraparesis^۲ Van ermgem

جدول ۱- توزیع فراوانی علائم و متغیرهای مورد بررسی ادراری قبل و بعد از مداخله در افراد مورد مطالعه

| حداکثر فشار دترسور | ۴۶/۳۲±۱۰/۹۴ | ۱۳/۳۶±۳/۱۷ | <۰/۰۰۱ |
|-------------------------------|-------------------|--------------|--------|
| حداکثر ظرفیت سیستمتریک مثنای | ۱۷۰/۱۶±۲۰/۵۲ | ۲۵۱/۸۰±۱۸/۰۲ | <۰/۰۰۱ |
| حجم اولین تمایل به ادرار کردن | ۱۲۶/۲۰±۲۵/۳۰ | ۱۳۲/±۲۴/۵۱ | ۰/۰۰۱ |
| انقباضات کنترل نشده مثنای | ۱۹ مثبت ۶ منفی | ۵ ۲۰ | ۰/۰۰۱ |
| افزایش حداکثر فشار دترسور | ۲۰ مثبت ۵ منفی | ۴ ۲۱ | ۰/۰۰۱ |

بیهوشی، افراد دارای آنومالی مادرزادی دستگاه ادراری- تناسلی، افراد دارای محدودیت اسکلتی جهت پوزیشن لیتوتومی، افراد مبتلا به تومور مثنای، افراد دارای سنگ مثنای، افراد دارای واژینیت، افراد دارای عفونتهای مقاوم ادراری، افراد مبتلا به ریفلاکس، افرادی که به درمان طبی پاسخ داشتند، حاملگی، افراد دارای سرطان سرویکس، واژن، رحم، و سابقه هر گونه سرطان، بیماران شرکت کننده در مطالعه ای دیگر همزمان، از مطالعه حذف گردیده اند.

قبل از شروع درمان، نحوه درمان و تمام پروژه و عوارض احتمالی آن جهت بیماران توضیح داده شد و پس از کسب رضایت کتبی آگاهانه مداخله درمانی انجام گردید. اطلاعات به دست آمده با آزمون های تی و ویلکاکسون بررسی شد.

نتایج

تعداد ۲۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که همگی زن بودند. میانگین سنی افراد در این مطالعه ۳۵/۲۸±۹/۰۸ و طول مدت بیمار آنها از زمان تشخیص HTLV1، ۷/۴۸±۲/۲۳ سال بوده است.

حداکثر فشار دترسور بر اساس مطالعه یورودینامیک در افراد قبل از مداخله ۴۶/۳۲±۱۰/۹۴ و بعد از مداخله به ۱۳/۳۶±۳/۱۷ رسیده است. با استفاده از آزمون آماری تی مشهود است که بین افراد قبل و بعد از مداخله اختلاف آماری واضح دیده می شود ($p < 0.001$).

در میان افراد تحت بررسی ۲۰ بیمار (۸۰٪). افزایش حداکثر فشار دترسور داشتند در حالی که بعد از مداخله این تعداد طبق جدول ذیل به ۴ بیمار (۱۶٪). کاهش یافته، براساس آزمون آماری ویلکاکسون اختلاف آماری واضح دیده میشود ($p < 0.001$)

اختیاری فوریتی ادراری، فوریت ادرار، تکرر ادرار روزانه بودند و تحت درمان طبی خوراکی و محافظه کارانه قرار داشتند و پاسخ مناسبی نیز نگرفته بودند، پس از انجام اقدامات همراه روتین نظیر کراتینین خون، کامل ادرار، کشت ادرار، شمارش کامل سلول های خونی، سونوگرافی کلیه ها و حالها و مثنای با تعیین باقیمانده ادراری، مشاوره قلب، برای این افراد مطالعات یورودینامیک شامل سیستمتری، اروفلومتری، الکترومیوگرافی و تعیین حجم باقیمانده پس از ادرار کردن توسط یک متخصص ارولوژی انجام شد و با تایید اختلال در پارامترهای یورودینامیک، این بیماران در اتاق عمل قرار گرفتند و توسط متخصص ارولوژی به وسیله ابزاری به نام سیستمسکوپ با اندازه ۱۹f و سوزن ۵f، سم بوتولینیوم A در داخل عضله دترسور مثنای تزریق شد. لازم به ذکر است در این مطالعه ویال سم بوتولینیوم A با نام تجاری دیسپورت محصول کمپانی Ipsen Biopharm انگلستان حاوی ۳۰۰ واحد سم بوتولینیوم به صورت جداگانه برای هر بیمار استفاده گردید. در این مطالعه بیماران با علایم تحریک پذیری سیستم ادراری تحتانی مراجعه کردند.

به این صورت که ابتدا ویال سم بوتوکس با ۳۰ سی سی سرم نرمال سالین رقیق می شود، سپس این محلول در تمام نقاط مثنای بجز ناحیه تریگون و اطراف سوراخهای حالب، به میزان یک سی سی و به فواصل منظم از هم در ۳۰ نقطه مثنای در عضله دترسور تزریق می شود و پیگیری این بیماران، مجددا در ماه سه، به وسیله مطالعه یورودینامیک برای آنها انجام شد و میزان بهبودی پارامترهای یورودینامیک با تحلیل داده های آماری بررسی شد.

معیار های خروج عبارتند از افراد با سابقه حساسیت قبلی به بوتاکس و یا داروهای دیگر، بیماران دارای انگرما و حساسیت فصلی، افراد دارای بیماری زمینه ای و وجود ریسک بالا جهت

لنفوسیت آنسانی است که بادرگیری عصبی سیستم عصب دهی مثانه باعث علائم ادراری عمده ای در اکثرین بیماران می شود. شیوع آلودگی این ویروس به میزان ۲-۳٪ جامعه مشهد را شامل می شود و ۵٪ این جمعیت دارای میلوپاتی ناشی از HTLV1 می باشند که اکثر نیز دارای علائم مثانه بیش فعال می باشند (۴). پاراپارازی اسپاستیک گرمسیری همراه میلو پاتی ناشی از HTLV-1 (HAM/TSP)، نوعی بیماری آهسته پیشرونده است که با ویژگی های از قبیل فلج سفت و اختلالات حسی در اندامهای تحتانی و اختلالات اسفنکتری مشخص می شود و ابتلا به ویروس HTLV1 در بروز آن نقش دارد (۳، ۲). سیر بالینی این بیماری غالباً "پیشرونده است و در صورت عدم درمان، ناتوانی شدیدی به دنبال خواهد داشت. شروع HAM/TSP بسیار موزیانه است و علائم بالینی معمولاً به آرامی پیشرفت می کنند، گر چه این حالت همیشگی نیست و بیماری در افراد گاهی سیر حاد یا تحت حاد به خود می گیرد. شایع ترین علامت اولیه شروع بیماری، اختلال در راه رفتن است. پس از این علامت اختلالات ادراری در ۳۳٪ بیماران قرار دارد (۶). علائم اتونوم در ۷۵٪ بیماران و به شکل تکرر ادرار، شب ادراری، سوزش ادرار، بی اختیاری ادراری، قطره قطره آمدن ادرار، احساس فوریت در ادرار، تاخیر در شروع ادرار و یبوست و همچنین در مردان به شکل ناتوانی جنسی دیده می شود. اختلال مثانه ای قبل از یبوست پدیدار می شود (۵).

در موارد مقاومت به آنتی کلینریکها و یا شل کننده های عضله دترسور می توان از مجموعه ای از آنتی کلینریکها و ایمی پرامین نتایج بهتری گرفت. در مواردی که مثانه به این داروها مقاوم باشد می توان از روش های زیر استفاده کرد (۹): نورولیز اعصاب زیرتریگون، ریزوتومی لوکال، ساکرونورومدولیشن، درمان های تزریقی داخل مثانه ای و داخل دترسور.

تزریق عوامل مختلف در داخل مثانه در درمان بی اختیاری ادراری ناشی از بیش فعالی دترسور مورد استفاده قرار گرفته است. از جمله این عوامل اکسی بوتینین است که تزریق داخل مثانه ای آن به جهت کاهش عوارض گوارشی آنتی کلینریکی استفاده شده است. البته این تزریق باید معمولاً دو یا سه بار در

(جدول ۱). از این ۴ بیمار ۲ بیمار لیک ادراری در هنگام سیستمتری داشتند که عدم پاسخ درمانی به صورت عینی داشتند. حداکثر ظرفیت سیستمتریکی مثانه بر اساس مطالعه یورودینامیک در افراد قبل از مداخله $20/52 \pm 16/170$ و بعد از مداخله به $18/02 \pm 18/02$ رسیده است. اختلاف آماری واضح دیده می شود ($p < 0/001$).

حجم اولین تمایل به ادرار کردن بر اساس مطالعه یورودینامیک در افراد قبل از مداخله $25/30 \pm 26/20$ و بعد از مداخله به $24/51 \pm 32/32$ رسیده است که بین افراد قبل و بعد از مداخله اختلاف آماری واضح دیده می شود ($p < 0/002$).

در میان افراد تحت بررسی، ۱۹ بیمار (۷۶٪). انقباضات مهارنشده مثانه داشته اند و در حالی که بعد از مداخله این تعداد طبق جدول ذیل به ۵ بیمار (۲۰٪). کاهش یافته و براساس آزمون آماری ویلکاکسون اختلاف آماری واضح دیده می شود ($p < 0/001$) (جدول ۱).

از ۵ بیمار مذکور ۲ بیمار نشت ادراری در هنگام سیستمتری داشتند که عدم پاسخ درمانی به صورت اروفلومتری داشتند. لازم به ذکر است طی مدت پژوهش، هیچیک از بیماران دچار عوارض بارز تزریق سم بوتولینوم از جمله، احتباس ادراری و عفونت ادراری و توکسیسیته سیستمیک نگردیدند. سه بیمار دچار باقیمانده ادراری کمتر از ۱۰۰ سی سی شدند که با ادرار کردن منظم^۱ و دوبار ادرار کردن^۲ در یک نوبت بهبود یافتند و نیاز به دارو و سونداژ متناوب^۳ نداشتند.

بحث

مثانه بیش فعال یک سندرم بالینی است که با علائم بالینی متعدد دستگاه ادراری تحتانی مربوط به نگهداری ادرار است که علائم فوریت ادراری به عنوان پارامتر اصلی آن محسوب می شود (۱). مثانه بیش فعال مشکلی شایع است و تاثیرات قابل بررسی بر کیفیت زندگی افراد متاثر شده دارد (۱). مثانه بیش فعال علل متعددی دارد، بیماری HTLV1، بیماری ویروسی درگیرکننده

¹ Time voiding

² Double voiding

³ CIC (Clean Intermittent Catheterization).

روز انجام شود. تزریق داخل مثنای ای اکسی بوتینین نشان داده شده که گنجایش و ظرفیت مثنای را افزایش داده و در مثنای نوروژن و غیر نوروژن که بیش فعالی دترسور در آن وجود دارد، باعث بهبود بالینی قابل ملاحظه می شود (۹، ۱۰). بر اساس مطالعه صورت گرفته، یکبار تزریق سم بوتولینیوم A نتایج مشابهی داشته اما نیاز به تزریق روزانه آن نمی باشد و لذا عوارض تزریق های مکرر به حداقل می رسد. به طور کلی به حداقل رسانی اقدامات تشخیصی و درمانی هدف اکثر پژوهشگران است (۱۱).

این توکسین به واسطه مهار آزاد شدن استیل کولین، منجر به شلی عضلات مخطط می شود (۱۲). مطالعات اخیر اثرات نورولوژیک بیشتری را برای توکسین بوتولینیوم مطرح نموده اند. نشان داده شده است که ابتدا نورو توکسین، آزاد شدن تعدادی از نوروترانسمیترها شامل استیل کولین، آدنوزین تری فسفات و نوروپتیدهایی همچون ماده p را مهار نموده و بروز گیرنده های کاپسایسین در نورون های آوران مثنای را کاهش می دهد. این داده ها از نقش درمانی توکسین بوتولینیوم در بیش فعالی مثنای به واسطه مسیرهای حسی و حرکتی حمایت می کند (۱۳). هدف استفاده از توکسین بوتولینیوم در بیماران دچار بیش فعالی مثنای، بهبود علائم ادراری، بهبود کیفیت زندگی بیماران و کاهش آسیب دستگاه ادراری فوقانی است.

این مطالعه در ۲۵ بیمار از موارد HAM-TSP که تاکنون تحت درمان خوراکی آنتی کولینرژیک قرار گرفته بودند و مقاوم به درمان بودند انجام شد.

در مطالعه حاضر ۲۵ زن شرکت داشته اند که همانطور که قبلاً توضیح داده شد متخصص اروولوژی به وسیله ابزار سیستم اسکوپ سم بوتولینیوم A در داخل عضله دترسور مثنای آنان تزریق کرده است.

در این مطالعه از ۲۵ بیمار مبتلا به بی اختیاری فوریتی، ۲۳ بیمار از نظر بالینی و مطالعات یورودینامیکی بهبودی داشته اند، تنها دو بیمار بعد از مداخله هنوز دچار بی اختیاری بود و عدم پاسخ درمانی به صورت ذهنی و عینی رویت می شد.

در مطالعه ای در سال ۲۰۱۱ در کارولینا جنوبی توسط راوور^۱ و

همکارانش انجام شده است در بیماران با بیش فعالی مثنای که پاسخ مناسبی به درمان طبی آنتی کولینرژیکها نشان نداده بودند، با تزریق بوتوکس با دوزهای بین ۵۰-۳۰۰ واحد داخل دترسور پیشرفت بارزی در طبیعی شدن پارامترهای یورودینامیک و نتایج بالینی این بیماران مانند بی اختیاری فوریتی ادرار در یک دوره ۱۲ هفته ای داشته است (۱۴).

در مطالعه ای، در سال ۲۰۰۸ در دهلی توسط موهانتی^۲ و همکارانش انجام شده در این مطالعه بیماران مبتلا به مثنای بیش فعال که بر کیفیت زندگیشان تاثیرگذار بوده و قادر به استفاده طولانی مدت داروهای آنتی کولینرژیک به علت عوارض جانبی نبودند، بررسی شدند و اثربخشی، بی خطر بودن و تحمل پذیری و مدت تاثیر ۲۰۰ واحد بوتوکس را بررسی کرده و در عرض ۶-۱۲ ماه پیگیری کردند که بهبودی یافته های بالینی در اولین هفته ایجاد شد و پس از ۶-۹ ماه نتیجه گرفته شد که، این درمان نه تنها بی خطر و به خوبی تحمل پذیر است، بلکه موثر و بدون عوارض جانبی بوده است (۸).

در سایر مطالعات نیز نتایج مشابه به دست آمده است و تزریق بوتولینیوم توانسته در بهبودی افراد مبتلا به مثنای نوروژن موثر باشد (۱۵-۱۷).

پیشنهاد می شود، مطالعات مشابه با افزایش حجم نمونه انجام شود و طول مطالعه جهت بررسی مدت اثر درمان در مطالعات بعدی، افزایش یابد، همچنین مطالعه مشابه در هر دو جنس، ضروری است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی مشهد کمال تشکر و سپاسگذاری را دارند.

² Mohanty

¹ Rover

References

1. Drake M, Abrams P. Overactive Bladder. In: Wein AJ. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. vol 3. P.1947-1957.
2. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, *et al.* Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 Aug;2(8452):407-410.
3. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, *et al.* HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 May;1(8488):1031-1032.
4. Rafatpanah H, Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghadam F, Bidkhorri HR, Shamsian SK, Ahmadi S, *et al.* High prevalence of HTLV-I infection in Mashhad, Northeast Iran: A population-based seroepidemiology survey. *J Clin Virol* 2011 Nov;52(3):172-176.
5. Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2011 Jun;65(6):698-704.
6. Proietti FA, Carneiro-proietti AB, Catalan-soares BS, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene* 2005 Sep 5;24(39):6058-6068.
7. Van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Rev Infect Dis* 1979 Jul-Aug;1(4):701-719.
8. Mohanty NK, Nayak RL, Alam M, Arora RP. Role of botulinum toxin-A in management of refractory idiopathic detrusor overactive bladder: Single center experience. *Indian J Urol* 2008 Apr;24(2):182-185.
9. Payne CK. Conservative management of urinary incontinence. In: Wein AJ. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. vol 3. P.2003-2005.
10. 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. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167-178.
11. Chapple C. Interview with Chris Chapple. Overactive Bladder: tackling the problem. *Eur Urol* 2006;49(3):921-923.
12. Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys* 1995 Nov;28(4):423-472.
13. Chapple C, Patel A. Botulinum toxin--new mechanisms, new therapeutic directions?. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):606-608.
14. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011 Apr;30(4):556-562.
15. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, *et al.* Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):751-752.