



Toksin Botulinum untuk Kasus Urogenital

Angeline Fanardy
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Toksin Botulinum merupakan neurotoksin yang diproduksi oleh bakteri *Clostridium*. Neurotoksin menempel pada terminal kolinergik perifer dan menghambat pelepasan asetilkolin, menyebabkan relaksasi otot. Efek ini bermanfaat untuk beberapa kasus uroginekologi, seperti overaktivitas detrusor, *painful bladder syndrome*, nyeri pelvis kronik, vaginismus, *vulvodynia* lokal, dan disfungsi ereksi.

Kata kunci: Kasus urogenital, neurotoksin, toksin botulinum

ABSTRACT

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by *Clostridium* bacteria. Neurotoxins attach to the peripheral cholinergic terminal and inhibit acetylcholine release, causing muscle relaxation. This effect is used as a therapeutic option for some urogynaecological cases, such as detrusor overactivity, painful bladder syndrome, chronic pelvic pain, vaginismus, local vulvodynia, and erectile dysfunction. **Angeline Fanardy. Botulinum Toxin for Urogenital Cases**

Keywords: Botulinum toxin, neurotoxin, urogenital case

PENDAHULUAN

Toksin botulinum (BTX/*Botulinum toxin*) merupakan neurotoksin yang diproduksi oleh bakteri Gram positif *Clostridium botulinum*. Toksin ini dapat menyebabkan botulisme, kondisi keracunan makanan yang dapat mengakibatkan paralisis otot hingga kematian.¹

BTX pertama kali diisolasi pada tahun 1987 oleh peneliti dari Belgia, Profesor Pierre Emile van Ermengem. Terdapat 7 serotipe yaitu A, B, C, D, E, F, dan G yang memiliki sifat toksin yang berbeda. Botulinum toksin tipe A (BTXA/*Botulinum Toxin Type A*) merupakan jenis toksin yang paling banyak diteliti dan diketahui memiliki potensi terapi.²

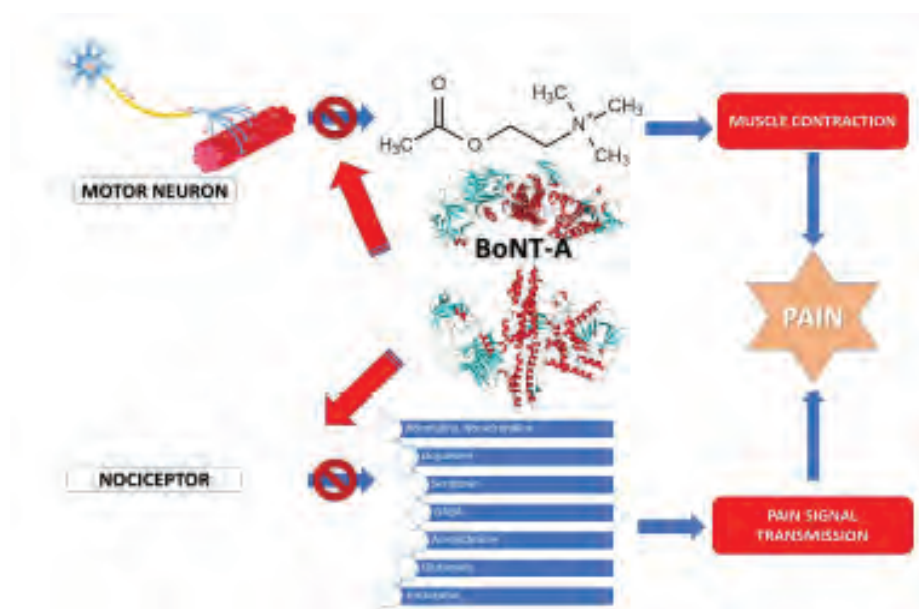
Mekanisme Kerja BTXA

BTXA mengandung 2 rantai, yaitu rantai berat 100 kDa dan rantai ringan 50 kDa, dihubungkan oleh ikatan disulfida yang merupakan perpanjangan dari rantai berat dan mengelilingi rantai ringan seperti "belt". Rantai berat mengandung N-terminal HC (*heavy chain*) memediasi translokasi LC (*light chain*) yang bekerja sebagai protease untuk masuk ke dalam membran endosomal. Pembelahan salah satu dari 3

protein SNARE (*soluble N-ethyl-maleimide sensitive factor attachment protein receptor*) di vesikel *presinaptik* mencegah pelepasan neurotransmitter dengan menghambat fusi sinaps ke membran plasma.³

Langkah pertama adalah penempelan toksin

pada vesikel presinaps terminal saraf melalui domain HC pada 2 reseptor, yaitu reseptor PSG dan reseptor protein di vesikel sinaptik. Selanjutnya akan terjadi internalisasi BTXA melalui *dual binding* di reseptor vesikel sinaps dan PSG. Melalui proses ini, kekuatan interaksi BTXA dengan membran meningkat.^{3,4}



Gambar 1. Mekanisme kerja BTXA untuk nyeri. Inhibisi asetilkolin dan pelepasan neurotransmitter dari neuron motorik dan nosiseptor oleh BTXA menurunkan nyeri dengan menghambat transmisi.³

Alamat Korespondensi email: angel.fanardy@gmail.com



Kemudian akan terjadi translokasi. Vesikel pompa proton ATPase menghasilkan gradien pH transmembran untuk mentranslokasi rantai ringan dari vesikel sinaps ke dalam sitosol. Setelah translokasi, rantai ringan akan dilepaskan di membran sitosol. Beberapa sistem enzimatik (tioredoksin dan glutaredoxin) bermanfaat mengurangi ikatan protein disulfida sehingga mempermudah pelepasan rantai ringan ke dalam sitosol neuron. Setelah reduksi sistem enzimatik oleh ikatan disulfida, toksin dapat berinteraksi dengan protein target.^{3,4}

BTXA bekerja menghambat pelepasan asetilkolin pada *neuromuscular junction*, menyebabkan kemodenervasi sehingga terjadi paralisis flaksid sementara. Toksin menempel pada reseptor di permukaan membran sel daerah pre-sinaps, kemudian masuk di daerah presinaps.⁴ Selanjutnya, BTXA mengganggu pelepasan asetilkolin yang dimediasi kalsium dan menghilangkan potensi *endplate* sehingga menyebabkan paralisis. Hal ini tidak mempengaruhi postganglionik kolinergik atau transmisi simpatis. Perbaikan transmisi impuls akan muncul bertahap melalui pembentukan terminal saraf baru yang membutuhkan beberapa bulan.³

Efek BTXA dapat bertahan 3-4 bulan setelah injeksi ke otot skeletal dan dapat bertahan lebih lama jika diinjeksikan ke otot polos (6-9 bulan).⁵ Berdasarkan bukti histologis, perbaikan kemodenervasi setelah 3-6 bulan disebabkan karena pergantian molekul presinaps dan saraf yang menyebar dari terminal saraf dan membentuk sinaps baru.⁵

UJI KLINIS

BTXA untuk Kasus Overaktivitas Bladder

Overaktivitas *bladder* atau overaktivitas detrusor merupakan masalah fungsi penyimpanan kandung kemih yang menyebabkan dorongan tiba-tiba untuk buang air kecil (BAK). Overaktivitas *bladder* memberikan gejala tidak bisa mengontrol buang air kecil, BAK yang sering ($\geq 8x/24$ jam).⁶ Overaktivitas detrusor dapat dibagi menjadi idiopatik dan neurogenik berdasarkan penyebabnya. Saat ini overaktivitas *bladder* dapat ditangani menggunakan obat-obatan antikolinergik seperti *tolterodine*, *oxybutynin*, *solifenacin*, dan *darifenacin* yang merelaksasi kandung kemih dan bermanfaat mengurangi episode inkontinensia.^{7,8}

Penatalaksanaan overaktivitas *bladder* dapat menggunakan injeksi BTXA langsung ke dalam jaringan kandung kemih sehingga memberikan efek relaksasi otot detrusor. Terapi ini dapat bertahan hingga 6 bulan bahkan lebih. Namun, terkadang bisa terjadi perburukan kondisi pengosongan kandung kemih pada lansia.^{9,10}

Penelitian pada 18 orang dengan IDO (*Idiopathic Detrusor Overactivity*) memberikan hasil baik dengan penyuntikan 300 IU BTXA dibagi pada 10-20 titik injeksi sesuai kebutuhan pasien, dapat meningkatkan kapasitas sistometrik maksimal, menurunkan frekuensi urgensi, dan tidak ada laporan efek samping.¹⁰ Penelitian lain pada 100 subjek IDO yang diberi 100 IU BTX, perbaikan signifikan fungsi kandung kemih hingga 88% pada minggu ke-4 dan 12 setelah terapi. Retensi urin terjadi pada 4% kasus.¹¹

Teknik penyuntikannya sebagai berikut: injeksi intradetrusor menggunakan sistoskop dengan anestesi lokal/umum atau secara transurethral menggunakan 20 mL *lignocaine gel 2%*; kemudian dimasukkan sistoskopi 2,2 mm dan diakomodasi dengan jarum 27G fleksibel untuk injeksi. BTXA kemudian direkonstitusi dengan 2-3 mL larutan *saline* dan diinjeksikan ke otot detrusor.⁹

BTXA untuk Kasus Painful Bladder Syndrome

Painful bladder syndrome atau dikenal sebagai *interstitial cystitis* merupakan penyakit kronik

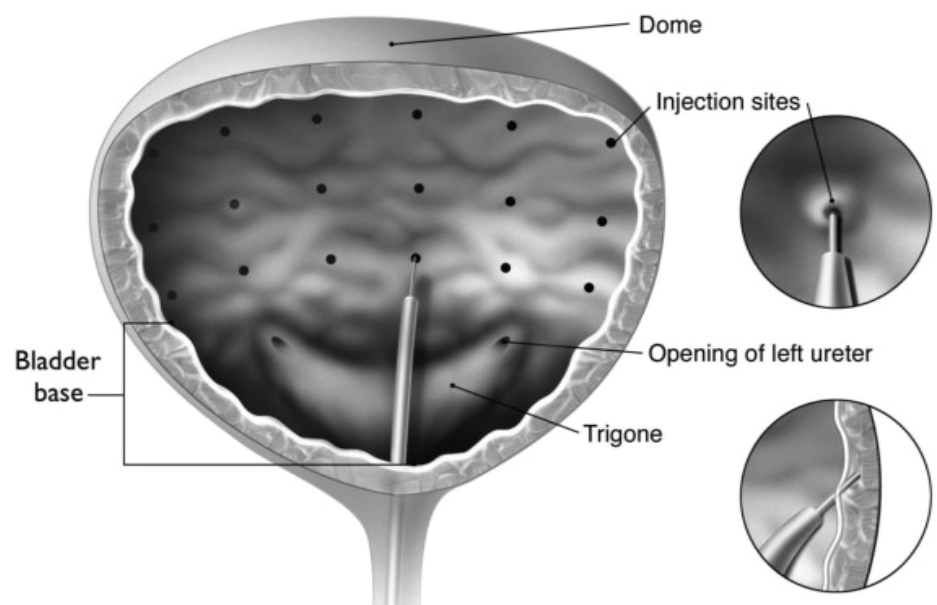
yang menyebabkan tekanan dan nyeri pada kandung kemih dan terkadang rasa nyeri di daerah panggul. Penyebabnya tidak diketahui (idiopatik), atau oleh reaksi autoimun, infeksi, atau alergi.¹¹

Pada kondisi *painful bladder syndrome*, didapatkan gejala tekanan dan rasa nyeri pada kandung kemih yang terasa sangat kuat saat ingin BAK (buang air kecil), nyeri perut bagian bawah, punggung, panggul atau uretra, BAK lebih dari 8 kali sehari, dan nyeri saat berhubungan seksual.¹¹

Review sistematis dan metaanalisis pada 5 penelitian BTXA untuk kasus *painful bladder syndrome* (n=252, 133 eksperimental dan 119 kontrol) selama 8-12 minggu memberikan hasil perubahan VAS pada kelompok BTXA lebih baik 0,49 kali dibandingkan kelompok plasebo, perbaikan ICPI 0,45 kali, dan perbaikan frekuensi berkemih 0,46 kali.¹²

BTXA untuk Kasus Nyeri Pelvis Kronik

Nyeri pelvis/panggul adalah rasa nyeri daerah bawah pusar; jika berlangsung lebih dari 6 bulan disebut kronik. Penyebabnya antara lain endometriosis, ketegangan otot dasar panggul, penyakit radang panggul kronis, faktor psikologis.¹³ Nyeri pelvis biasanya ditandai dengan keputihan dengan warna, tekstur atau bau tidak lazim, nyeri perut atau panggul pada area spesifik atau lebih luas, nyeri saat berhubungan seksual, BAK, saat ovulasi, nyeri punggung bawah, haid tidak

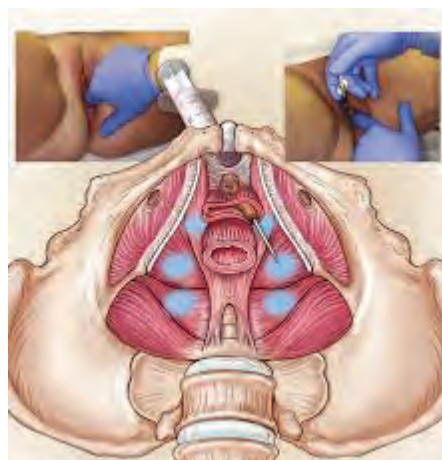
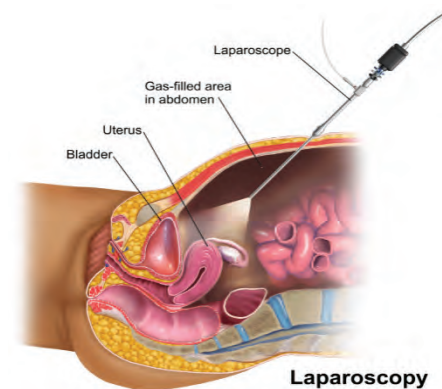


Gambar 2. Injeksi BTXA pada overaktivitas bladder.⁵



teratur, kram menstruasi. Terapi menggunakan anti-nyeri, fisioterapi, neurostimulasi (stimulasi saraf tulang belakang), dan psikoterapi.¹³⁻¹⁵

Penelitian acak tersamar ganda dengan kontrol plasebo (n=60) pada pasien NPK (nyeri pelvis kronik) >2 tahun dan terbukti mengalami spasme dinding panggul, dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok intervensi mendapat injeksi BTXA 80 IU dan kelompok plasebo mendapatkan injeksi saline. Dismenorea, dispareunia, dischezia, dan non-menstrual pelvic pain dinilai menggunakan VAS pada awal dan bulan ke-6 penelitian. Tekanan dinding pelvis dinilai menggunakan vaginal manometri.¹³ Didapatkan perubahan signifikan untuk dispareunia (VAS 66 vs 12; p<0,001) dan non-menstrual pelvic pain (VAS 52 vs 22; p=0,009). Penurunan signifikan tekanan dinding pelvis (cm/H2O) pada kelompok intervensi dibandingkan awal penelitian sebesar 49 vs 32; p<0,001, dibandingkan pada kelompok plasebo 44 vs 39; p=0,03.¹⁶



Gambar 3. Cara injeksi BTXA pada nyeri pelvis kronik¹⁶

BTXA untuk Kasus Vaginismus

Vaginismus didefinisikan sebagai gangguan

kontraksi otot di sekitar vagina yang terjadi dengan sendirinya saat penetrasi seksual seperti tampon, dilator vagina, pemeriksaan ginekologi, dan intercourse.¹⁷

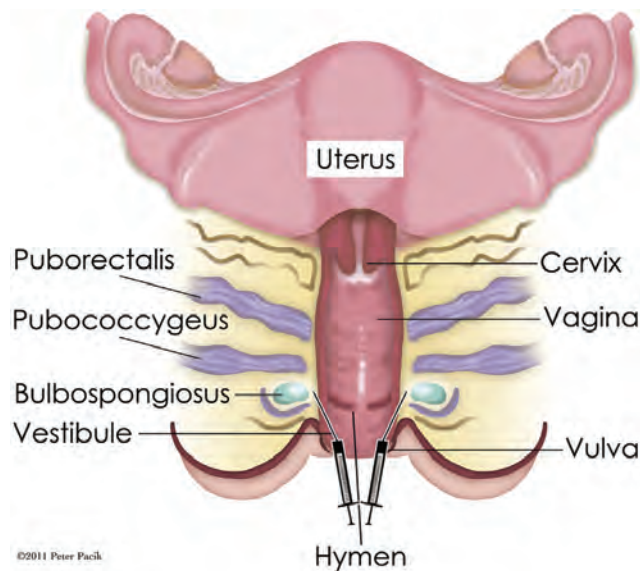
Derajat keparahan vaginismus diklasifikasikan menurut *Lamont Scale* berdasarkan gejala dan nyeri selama pemeriksaan ginekologi:¹⁸

- Derajat 1: Pasien masih rileks saat pemeriksaan pelvis
- Derajat 2: Pasien tidak dapat rileks untuk pemeriksaan pelvis
- Derajat 3: Spasme otot levator, pengangkatan area bokong untuk menghindari pemeriksaan ginekologi
- Derajat 4: Spasme otot perineum dan levator, aduksi paha, pengangkatan bokong, dan tidak mampu toleransi pada pemeriksaan pelvis

Vaginismus tidak memengaruhi gairah seksual, namun dapat menghambat hubungan intim. Vaginismus disebabkan beberapa hal seperti ketakutan atau antisipasi terhadap rasa nyeri saat berhubungan, gelisah atau stres, isu psikologis, kejadian traumatis perkosaan atau riwayat kekerasan, persalinan, dan trauma

pelvis. Vaginismus memiliki gejala nyeri, kesulitan, dan tidak puas saat berhubungan seksual.¹⁷⁻¹⁹

Secara umum, vaginismus dapat diterapi dengan berganti posisi saat berhubungan seksual, melakukan foreplay yang cukup, menggunakan pelumas saat berhubungan, dan jika perlu menggunakan terapi anxiolitik. Namun, sekitar 10% tidak mengalami perbaikan setelah terapi.¹⁹ Penelitian pada 241 pasien yang diberi kombinasi terapi BTX dan bupivacaine memberikan hasil 71% (171 pasien) menyebutkan bebas nyeri saat intercourse setelah 5,1 minggu; 6 pasien tidak dapat mencapai intercourse dalam periode terapi 1 tahun. Selain nyeri, FSFI (*female sex function index*) juga membaik dari 16,2 menjadi 24,85 pada kelompok injeksi toksin botulinum dan bupivacaine. Efek samping antara lain 3 pasien mengalami mild temporary stress incontinence, 2 pasien mengalami mild temporary blurred vision, 1 pasien mengalami excessive vaginal dryness. Seluruh efek samping hilang dalam 4 bulan.²⁰ Penelitian retrospektif sejak tahun 2004 pada 24 wanita usia 19-34 tahun dengan vaginismus derajat 3-4 yang



Gambar 4. Daerah injeksi BTXA pada kasus vaginismus²⁰



Gambar 5. Ukuran dilator untuk pengukuran.²⁰



diberi injeksi BTXA 150-400 IU memberikan hasil 75% pasien dapat mencapai kepuasan *sexual intercourse* setelah injeksi pertama dan 16,7% mengalami nyeri ringan saat penetrasi setelah injeksi pertama.¹⁹

Cara penyuntikan BTXA untuk kasus vaginismus adalah menggunakan 1 *vial* BTXA 100 IU didilusi menggunakan larutan *saline* 2 mL, sehingga didapatkan konsentrasi 2,5 IU/0,005 mL. Selanjutnya dengan menggunakan spekulum pediatrik, dilakukan injeksi dengan jarum 30° masing-masing 50 IU pada bulbospongiosum kanan dan kiri. Jika terdapat spasme di area lain, injeksikan BTXA 50 IU pada otot tersebut.¹⁹⁻²⁰ *Bupivacaine* dapat diberikan terpisah sebanyak 18 mL dengan 1:400.000 epinefrin disuntikkan 9 mL masing-masing kanan dan kiri. Selanjutnya masukkan dilator sesuai ukuran *hymen* saat itu.¹⁹⁻²⁰

BTXA untuk Kasus *Vulvodinia* Lokal

Vulvodinia lokal dikenal pula sebagai 'depresi vagina' yaitu kondisi nyeri kronis spontan dan bisa bertahan lama, ditandai dengan gejala seperti rasa terbakar, menyengat, gatal, berdenyut, bengkak, dan nyeri.²¹ *Vulvodinia* lokal dapat terjadi karena riwayat infeksi jamur atau vaginitis berulang.²¹ Terapi antidepresan trisiklik atau antikonvulsan untuk mengurangi rasa nyeri, antihistamin untuk mengurangi rasa gatal.²¹ Cara lain adalah anestesi lokal menggunakan salep lidokain, blok saraf, dan

operasi.³

Penggunaan BTXA untuk kasus *vulvodinia* masih jarang. Penelitian eksperimental pada 7 wanita dengan *vulvodinia* yang tidak membaik dengan terapi konvensional, diberi injeksi BTXA 20 IU pada masing-masing tempat nyeri seperti vestibula, otot anus, dan perineum. Antibiotik profilaksis 3 hari sebelum injeksi. Evaluasi 2 minggu setelah injeksi, jika masih ada nyeri dosis dinaikkan hingga 40 IU per daerah nyeri.²² Nyeri berkurang hingga menghilang pada 7 pasien setelah injeksi. Skor nyeri menggunakan VAS menurun dari 8,3 menjadi 1,4 setelah terapi. Walaupun saat ini belum banyak digunakan, injeksi BTXA dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif untuk kasus-kasus *vulvodinia* lokal yang tidak dapat tertangani dengan terapi konvensional.²¹

BTXA untuk Kasus Disfungsi Ereksi

Disfungsi ereksi merupakan ketidakmampuan pria untuk mencapai atau mempertahankan ereksi dengan baik untuk berhubungan seksual. Beberapa kondisi medis tertentu seperti sindrom metabolik, faktor psikologis, konsumsi obat-obatan seperti antidepresan, antipsikotik, obat penurun darah tinggi, cedera pada penis, saraf, atau pembuluh darah dapat menjadi penyebab terjadinya disfungsi ereksi.²³

Saat ini terapi disfungsi ereksi adalah obat perangsang ereksi (misal sildenafil, hormon testosteron).²⁴ *Review* 2 studi injeksi BTXA untuk kasus disfungsi ereksi pada manusia (1 sudah selesai²⁴ dan 1 masih *on going*²⁵) dan studi hewan coba²⁶ memberikan hasil baik. Studi pada manusia menunjukkan peningkatan signifikan *peak systolic velocity*, juga peningkatan skor SHIM (*sexual health inventory for men*) dari 5,58 menjadi 10,25; $p=0,0075$ dan *mean score Erection Hardness* dari 2 menjadi 2,75; $p=0,01$. Dari 12 pasien, 7 pasien dapat mempertahankan penetrasi seks, dikombinasi dengan sildenafil 100 mg.²⁴ Walaupun efikasinya cukup baik pada penelitian eksperimental, BTXA belum banyak digunakan untuk kasus disfungsi ereksi dan *vulvodinia* lokal dan belum banyak penelitian pendukungnya.²⁴

SIMPULAN

Toksin Botulinum merupakan pilihan terapi untuk kasus-kasus uroginekologi. Dosis dari 40 IU hingga 400 IU melalui injeksi tunggal; pada beberapa kasus, dibutuhkan beberapa sesi injeksi. Perbaikan dinilai objektif sebelum dan sesudah periode tertentu pasca-injeksi. Efek samping dilaporkan sementara, bersifat ringan-sedang. Cara ini dapat menjadi pilihan dari terapi pembedahan pada kasus-kasus refrakter terhadap terapi konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghanem H, Raheem AA, Rahman IFSA, Johnson M, Abdel-Raheem T. Botulinum neurotoxin and its potential role in the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018;6:135-42.
2. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol.* 2001;248 (Suppl 1):3-10.
3. Moga MA, Dimienescu OG, Balan A, Scarneciuc I, Barabas B, Ples L. Therapeutic approaches of botulinum toxin in gynecology. *Toxins.* 2018;10(4):169. doi:10.3390/toxins10040169.
4. Davies JR, Liu SM, Acharya KR. Variations in the botulinum neurotoxin binding domain and the potential for novel therapeutics. *Toxins.* 2018;10(10):421. Doi: 10.3390/toxins10100421.
5. Sinha D, Karri K, Arunkalaivanan AS. Application of botulinum toxin in urogynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(1):4-11
6. Drake MJ. Overactive bladder. In: Wein AJ, Kavoussi L, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1796-805
7. Burkhard FC, Lucas M, Berghmans LC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack E, et al. EAU guidelines on urinary incontinence in adults. 2016. ISBN 978-90-79754-98-4
8. Gormley E, Lightner D, Burgio K, Chai T, Clemens J, Culkin D, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults. *AUA/SUFU Guideline. J Urol.* 2012;188(6):2455-63
9. Harper M, Popat RB, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P. A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 2003;92:325-6.
10. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injections for instable bladder overactivity. *Eur Urol Suppl* 2002;1(1):134 [Abstract 526].
11. Schmid DM, Sauermann 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;176:177-85.
12. Lammre NS, Bjorling DE. Treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis with botulinum toxin A: why isn't it effective in all patients? *Transl Androl Urol.* 2015;4(5):543-54
13. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol.* 2015;125:719-28
14. Hoffman D. Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: Patient centered assessment and treatment. *Curr Rheumatol Rev.*



2015;11:146–66.

15. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17:327–46.
16. Karp BI, Tandon H, Vigil D, Stratton P. Methodological approaches to botulinum toxin for treatment of chronic pelvic pain, vaginismus and vulvar pain disorders. *Int Urogynecol J*. 2019;30(7):1071-81 doi:10.007/s00192-018-3831-z
17. Bahat PY, Çetin BA, Turan G. Vaginismus treatment with libido increase and practice. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol*. 2017;6:3167–9.
18. Lamont JA. Vaginismus. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131:633–6
19. Ghazizadeh S, Nikzad M. Botulinum toxin in the treatment of refractory vaginismus. *Obstet Gynecol*. 2004;104:922–5.
20. Pacik PT, Geletta S. Vaginismus treatment: Clinical trials follow up 241 patients. *Sex Med*. 2017;5:114-23
21. Goldstein AT, Marinoff SC, Haefner HK. Vulvodynia: Strategies for treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48:769–85.
22. Yoon H, Chung WS, Shim BS. Botulinum toxin A for management of vulvodynia. *Internat J Impotence Res*. 2007;19:84-7
23. Ghanem H, Raheem AH, Rahman IFSA, Johnson M, Abdel-Raheem T. Botulinum neurotoxin and its potential role in the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med Rev*. 2018; 6:135e142
24. Ghanem H, Soliman I, AbdulHamid M, Shamloul R. Can intracavernosal botulinum toxin injection salvage vascular erectile dysfunction patients not responding to oral and intracavernous therapy? A pilot study. *J Sex Med* 2016;13(Suppl 2):116
25. Ghanem H, Abd El Raheem A, Soliman I. Botox for erectile dysfunction [Internet]. 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03102762>.
26. De Young L, Campbell J, Radomski S, Alzubaidi R, Brock G. Intracavernosal injection of botulinum toxin to improve erectile function in older rats. *J Sex Med* 2017;14(Suppl 1):40-1