



Injeksi Botulinum untuk Tatalaksana *Overactive Bladder*

Daniel Mahendra Krisna,¹ Akhada Maulana²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, ²Departemen Urologi, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

ABSTRAK

Overactive bladder (OAB) adalah kelainan yang berkaitan dengan gangguan berkemih, baik disertai inkontinensia maupun tidak, dibuktikan dengan tidak adanya infeksi atau kelainan patologis yang mendasari. OAB dapat mengenai semua usia dan sangat mengganggu kualitas hidup. Tatalaksana OAB meliputi terapi perilaku dan medikamentosa sebagai lini pertama, tetapi ketidakpatuhan dan efek samping sering menyebabkan kegagalan. Injeksi botulinum menghambat pelepasan neurotransmitter, sehingga dapat menurunkan kontraksi otot polos, dan dapat dipertimbangkan sebagai tatalaksana lini pertama.

Kata kunci: Injeksi BonT, *overactive bladder*, tatalaksana

ABSTRACT

Overactive bladder (OAB) is a urinary urgency, with or without urinary incontinence, without proven infection or other obvious pathology. OAB affects quality of life. The first-line treatment consists of combination of behavioural therapy and drugs, but failure is high due to side effects and noncompliance. Botulinum injection is an optional therapy that should be considered as a first line therapy. Its mechanism is to inhibit neurotransmitter release to reduce smooth muscle contractility. **Daniel Mahendra Krisna, Akhada Maulana. Botulinum Injection for Overactive Bladder Management**

Keywords: BonT injection, overactive bladder, treatment

DEFINISI

Overactivity bladder (OAB) atau overaktivitas buli-buli menurut *The International Continence Society* (ICS) adalah ketidakmampuan untuk menahan kencing segera setelah sensasi berkemih muncul (*urinary urgency*), dengan atau tanpa ketidakmampuan menahan keluarnya kencing atau mengompol setelah timbul sensasi ingin berkemih (inkontinensia), biasanya disertai peningkatan frekuensi berkemih pada siang hari (*daytime*) ataupun malam hari (*nocturia*), dan dibuktikan tidak ada infeksi atau kelainan patologis yang mendasarinya.¹

PATOFISIOLOGI^{1,2}

Saluran kemih bagian bawah memiliki dua fungsi, yaitu fungsi penampungan dan fungsi pengosongan urin. Mekanisme ini membutuhkan kontrol neuroaksis yang sangat kompleks. Sistem persarafan mekanisme ini melibatkan suprapontin dan fungsi pontin, koneksi pons dan korda sakralis, serta koneksi

dengan saraf perifer, menuju organ buli-buli dan saluran uretra. Buli-buli memiliki banyak reseptor muskarinik seperti M2, M3, dan reseptor beta 3 adrenergik yang dipengaruhi kolinergik (parasimpatis) untuk berkontraksi dan noradrenergik (simpatis) untuk relaksasi. Pada saluran uretra terdapat banyak reseptor alfa 1A/D adrenergik dan reseptor nikotinik (somatis) yang dipengaruhi noradrenergik (simpatis) untuk berkontraksi dan kolinergik (somatis) untuk relaksasi.

Peran saraf perifer sangat krusial dalam menghasilkan proses miksi. Saraf simpatis berasal dari segmen spinal torakolumbalis, melalui saraf hipogastrik, berfungsi untuk mempertahankan penutupan spinkter uretra interna selama pengisian kandung kemih dan menghambat stimulasi parasimpatis dari kandung kemih. Saraf parasimpatis berperan melalui saraf splanchnikus pelvikus, untuk memproduksi kontraksi otot-otot detrusor dan relaksasi otot polos uretra, sehingga

dapat memfasilitasi proses miksi. Persarafan eferen parasimpatis kandung kemih dan uretra berasal dari kolom intermedio-lateral S2 dan S4.

Meskipun berkemih merupakan fungsi sistem saraf otonom perifer dan terjadi refleks miksi karena pengaruh *sacral micturition centre*, keadaan ini dipengaruhi juga oleh impuls inhibisi atau eksitasi dari pusat saraf yang lebih tinggi. Pusat regulasi miksi terdapat di formasio retikularis pontin-mesensefalik dan dipengaruhi oleh korteks serebri, ganglia basalis, nukleus talamikus, dan vermis anterior serebelum.

Dua pusat kontrol miksi terletak di pons, yaitu *pontine micturition centre* (PMC) dan *pontine storage centre*. *Periaqueductal grey* (PAG) juga turut membantu PMC dalam proses pengisian kandung kemih.

PMC memproyeksikan serabut descending



spinalis mengandung glutamat untuk mengaktifasi nukleus preganglionik sakralis di kandung kemih, selain itu PMC juga memproyeksikan serabut ke interneuron sakralis yang mengandung *gamma-aminobutyric-acid* (GABA) dan glisin sebagai neurotransmitter *inhibitor* untuk menekan nukleus motorik sakralis di uretra (nukleus Onuf).

DIAGNOSIS

Gejala klinis sering berupa gangguan berkemih, seperti *urgency*, inkontinensia, dan peningkatan frekuensi berkemih pada siang hari ataupun malam hari. Penderita OAB cenderung sering berkemih, namun dengan volume air kemih sedikit. Harus disingkirkan kemungkinan kelainan yang dapat mendasari gangguan berkemih, yaitu infeksi, kelainan saraf, riwayat kelainan organ seksual pada wanita, riwayat pembedahan atau radioterapi, gangguan pencernaan, dan obat-obatan. Pada penderita lanjut usia juga perlu diperhatikan adanya riwayat glaukoma sudut tertutup yang tidak terkontrol (karena obat-obatan OAB dapat menginduksi serangan akut),³ gangguan kognitif, dan riwayat retensi urin pada laki-laki.¹

Pemeriksaan fisik terfokus pada pemeriksaan abdomen dan pelvis serta pemeriksaan saraf. Penentuan gejala atau diagnosis umumnya dapat dengan bantuan kuesioner tervalidasi. Urinalisis perlu untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi saluran kemih, hematuria, dan leukosituria. Beberapa pemeriksaan seperti urodinamik, sistokopi, ultrasound ginjal dan buli-buli dapat dilakukan, namun tidak direkomendasikan pada penderita tanpa komplikasi.

Kuesioner

Kuesioner seperti diari berkemih (*voiding diary*) atau *frequency volume chart* (FVC). Pada FVC frekuensi didefinisikan sebagai jumlah berkemih yang tercatat selama bangun atau beraktivitas termasuk berkemih terakhir sebelum tidur dan pertama setelah bangun tidur pagi hari. Beberapa kuesioner lain dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis OAB seperti *bladder sensation scale* dan *the patient perception of intensity of urgency scale* (PPIUS).¹

Urodinamik

Pemeriksaan urodinamik seringkali digunakan

sebagai penunjang penegakkan diagnosis pada kasus inkontinensia. pemeriksaan ini dipercaya dapat membantu dalam membuktikan diagnosis, memprediksi hasil dari terapi, ataupun sebagai bahan pertimbangan diskusi dengan pasien pada saat konsultasi.⁴ Akurasi urodinamik yang baik dalam penegakkan diagnosis dapat juga digunakan untuk menentukan derajat dari inkontinensia.⁴ Pada *guidelines* yang dibuat oleh *European Association of Urology* (EAU) menyarankan pemeriksaan urodinamik untuk membantu menegakkan diagnosis dan pemilihan terapi pada kasus urgensi inkontinensia.⁴

TATALAKSANA

Lini pertama adalah terapi perilaku seperti

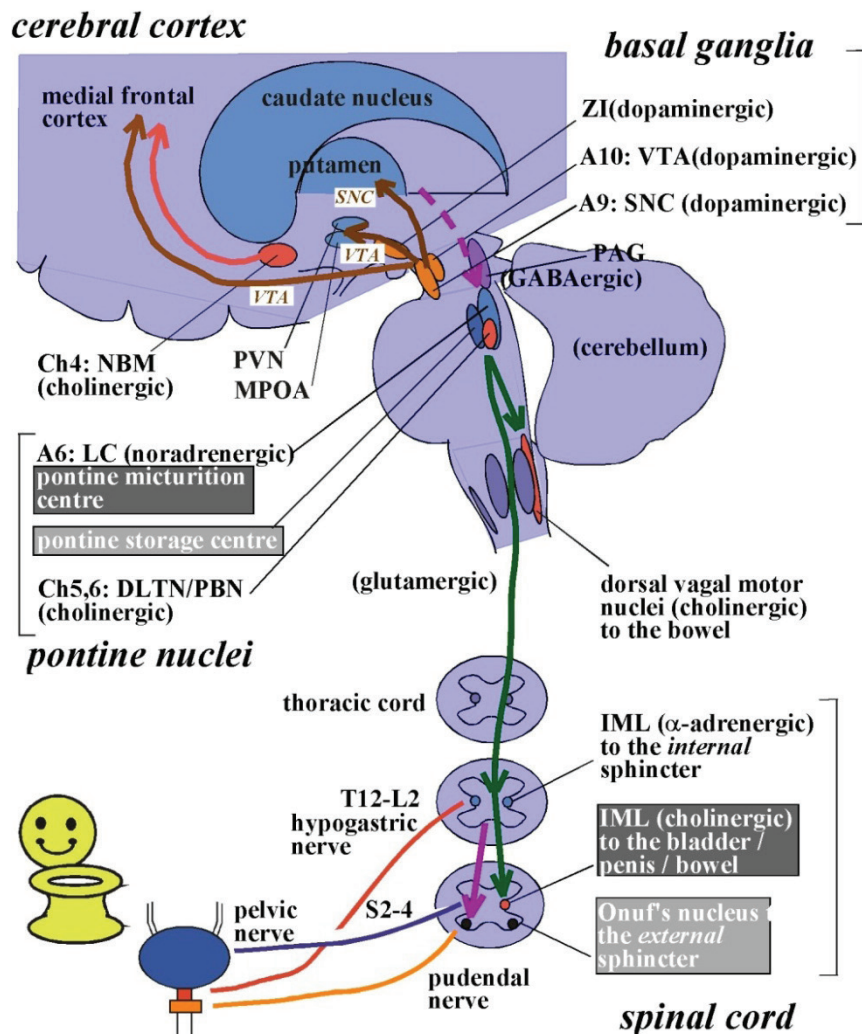
bladder training, *bladder control strategies*, dan *pelvic floor muscle therapy*.¹ Terapi perilaku dapat dikombinasikan dengan medikamentosa. Beberapa obat yang dapat digunakan sebagai lini pertama dicantumkan di tabel.^{1,4,5}

Kegagalan lebih dari 2 golongan obat lini pertama dapat didefinisikan sebagai *refractory OAB*. Pengobatan lebih lanjut sesuai algoritma, salah satunya adalah terapi injeksi botulinum.

BOTULINUM TOXIN (BONT)¹

Definisi

Botulinum neurotoxins (BoNT) adalah protein neurotoksin yang diproduksi oleh bakteri berspora dan anaerobik neurotoksigenik *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium*



Gambar 1. Hubungan proses miksi dengan sistem saraf

(Sumber: <https://www.intechopen.com/books/computational-intelligence-in-electromyography-analysis-a-perspective-on-current-applications-and-future-challenges/sphincter-emg-for-diagnosing-multiple-system-atrophy-and-related-disorders>)



butyrricum, *Clostridium barati*, dan *Clostridium argentinensis*).⁵

Terdapat 7 serotipe BoNT, namun yang sering digunakan adalah tipe A. Beberapa jenis BoNT yang dikembangkan oleh perusahaan farmasi dikenal dengan *onabotulinumtoxinA* (*OnabotA*), *abobotulinumtoxinA* (*AbobotA*), dan *incobotulinumtoxinA* (*IncobotA*).¹

Sejarah

BonT sangat selektif terhadap saraf tepi, berpotensi tinggi menghambat pelepasan neurotransmitter, serta difusinya terbatas di tempat injeksi. BoNT untuk tatalaksana potensial tercetus pada sekitar tahun 1970 oleh Scott, dkk. yang berhasil mengobati strabismus pada monyet dengan BoNT, lalu menginjeksi BoNT pada otot orbikularis manusia dan berhasil.⁷ Obat ini diakui *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1989 untuk tatalaksana blefarospasmus.³ Salah satu kemampuan unik toksin ini adalah tidak memiliki reaksi balik, sehingga aktivitasnya tidak akan berubah sampai terdegradasi total.⁸

Terdapat beberapa jenis BoNT, namun BoNT/A1 seringkali dipakai. BoNT/A1 menginduksi paralisis setelah 2-3 hari pasca-injeksi dan mencapai potensi maksimum dalam 1-2 minggu. Efek obat ini gradual hilang dalam 3-5 bulan.⁸

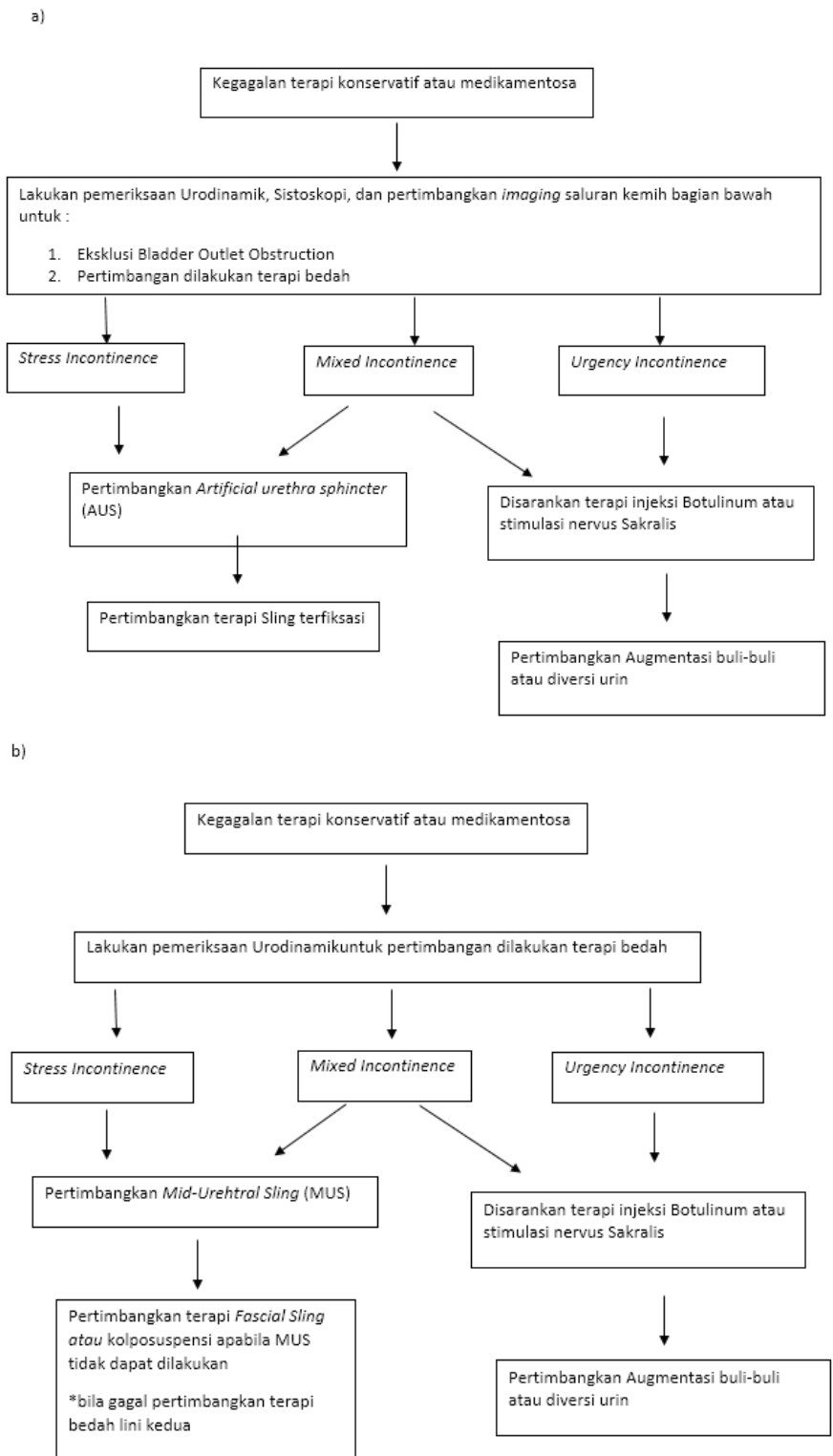
Pada kasus urologi BoNT sering dipakai pada kasus dissinergia *sphincter-detrusor*, gangguan berkemih karena BPH, dan overaktivitas detrusor (baik neurogenik maupun idiopatik).⁹ Neurogenik pada overaktivitas detrusor terjadi pada orang dengan gangguan atau lesi pada korda spinalis.¹⁰

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja BoNT pada kasus urologi tidak diketahui pasti, namun diduga berhubungan dengan aksi penghambatan yang kompleks pada reseptor, neuropeptida, dan neurotransmitter yang berkaitan dengan patofisiologi overaktivitas kandung kemih.⁷ BoNT menyebabkan paralisis flasid seperti pada *botulism* dengan cara menghambat pelepasan neurotransmitter terutama pada ujung terminal saraf kolinergik perifer otot dan sistem saraf otonom. BoNT terdiri dari rantai besar dan kecil yang terikat oleh disulfida. Rantai ini yang akan berikatan dengan *synaptic vesicle protein 2* (SV2.) masuk ke dalam

sitosol tepatnya pada celah protein SNARE lalu menghambat pelepasan neurotransmitter.⁸ Di sisi lain, BoNT menurunkan pelepasan glutamat, substansi P, dan kalsitonin dari saraf aferen dan neurotropin dari urothelium.¹¹

BoNT juga berasosiasi dengan penurunan reseptor purinergik P2X3 dan reseptor *capsaicin* TRPV1, dua reseptor yang berkaitan dengan peran nosieptif pada serabut saraf suburothelial.^{11,12}

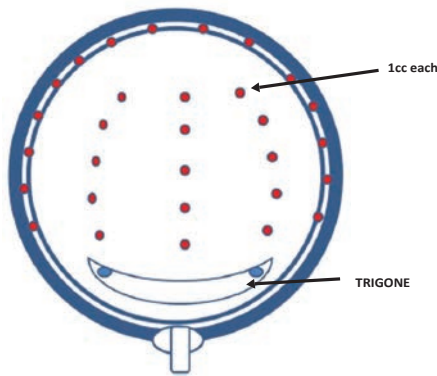


Gambar 2. Algoritma tatalaksana OAB²², a) untuk laki-laki, b) untuk wanita.



Hasil

Injeksi BoNT dengan dosis antara 100-300 U, dosis awal 100 U, diencerkan dalam 10-20 mL NaCl 0,9%. Pada umumnya dilakukan injeksi sekitar 10-20 tempat pada buli-buli dengan dosis 1 mL tiap injeksi.¹



Gambar 3. Contoh tempat injeksi BoNT¹⁷

Efektivitas

Beberapa parameter yang sering digunakan untuk menilai efektivitas obat pada OAB adalah frekuensi kejadian inkontinensia urin per hari, frekuensi miksi per hari, serta kapasitas maksimum; sistometri dan *post void residual* (PVR) dinilai dengan menggunakan pemeriksaan urodinamik.^{13,14} Injeksi BoNT menurunkan frekuensi kejadian inkontinensia urin per hari dan frekuensi miksi per hari dibandingkan plasebo.^{13,14} Chapple, dkk.¹⁵ membandingkan pemberian injeksi BoNT 100 U dengan plasebo pada *randomized control trial* (RCT) melaporkan penurunan signifikan frekuensi inkontinensia urin per hari ($p < 0,001$). Penurunan signifikan juga ditemukan pada frekuensi inkontinensia urgensi per hari, frekuensi berkemih per hari, frekuensi urgensi per hari, dan frekuensi kejadian nokturia per hari ($p < 0,001$).¹⁵ Dosis pemberian dan lokasi penyuntikan turut berpengaruh terhadap hasil terapi.¹⁴ Dosis kurang dari 50 U dilaporkan tidak sebaik dosis di atas 100 U (angka bebas kejadian frekuensi inkontinensia 50 U, 29,8%; 100 U, 37%; 150 U, 40,8%; 200 U, 50,9%; 300U, 57,1%).¹⁴ Injeksi pada trigonum buli ataupun dasar buli hasilnya lebih baik dibandingkan injeksi pada detrusor ataupun urothelial ($p = 0,0253$).¹⁶

Selain itu, pada pemeriksaan urodinamik injeksi BoNT ditemukan meningkatkan kapasitas maksimum sistometri dan PVR, terutama pada terapi minggu ke-12.^{14,17} Injeksi

Tabel. Obat lini pertama OAB¹

Golongan	Nama obat	Tingkatan Rekomendasi
Antimuskarinik	<i>Darifenacin</i>	C
	<i>Fesoterodine</i>	A
	<i>Imidafenacin</i>	A
	<i>Solifenacin</i>	A
	<i>Tolterodine</i>	A
	<i>Trospium</i>	A
Drugs with Mixed Action	<i>Oxybutinin</i>	A
	<i>Propiverine</i>	A
	<i>Flavoxate</i>	D
Aktivitas pada Kanal Membran	Antagonis kalsium	D
	Aktivator kanal potasium	D
Anti-depresan	<i>Imipramine</i>	C
	<i>Duloxetine</i>	C
Alfa Bloker	<i>Alfuzosin</i>	C
	<i>Doxazosin</i>	C
	<i>Prazosin</i>	C
	<i>Tamsulosin</i>	C
	<i>Solodosin</i>	C
	<i>Naftopidil</i>	C
	<i>Terazosin</i>	C
Agonis Beta Adrenergik	<i>Terbutaline</i>	C
	<i>Salbutamol</i>	C
	<i>Mirabegron</i>	B
Fosfodiesterase 5 Inhibitor	<i>Sildenafil</i>	B
	<i>Vardenafil</i>	B
Siklooksigenase Inhibitor	<i>Indometasin</i>	C
	<i>Flurbiprofen</i>	C
Toksin	<i>Botulinum</i>	A
	<i>Capsaicin</i>	C
Hormon	<i>Estrogen</i>	C
	<i>Desmopressin</i>	A

BoNT juga meningkatkan tekanan maksimal, volume miksi pertama, serta absennya kontraksi detrusor tidak terkontrol.^{18,19}

Kualitas Hidup Penderita

OAB diketahui sangat mengganggu kualitas hidup penderitanya.^{18,19} Injeksi BoNT meningkatkan kualitas hidup penderita OAB. Chapple, dkk.¹⁵ melaporkan peningkatan signifikan *incontinence quality of life* (I-QOL) dan *King's health questionnaire* (KHQ) dibandingkan plasebo ($p < 0,000,1$). Brubaker, dkk.²¹ melaporkan peningkatan *overactive bladder patient satisfaction with treatment questionnaire* (OAB-PTSQ) pada 2 minggu terapi BoNT berbagai dosis (rerata peningkatan -27,0 ke -48,0; $p < 0,001$) dan stabil hingga injeksi minggu ke-36 ($p < 0,05$).²¹ *Patient global assesment* (PGA) rerata berada pada kategori "perbaikan" di minggu ke-12.²¹ Fowler, dkk.¹⁷ melaporkan peningkatan skor I-QOL dan KHQ pada injeksi BoNT dosis di atas 100 U dibandingkan plasebo ($p < 0,05$). Kualitas hidup berkorelasi kuat terhadap

keseharian fungsi buli-buli pasien (frekuensi berkemih, frekuensi inkontinensia, dan frekuensi nokturia) ($p < 0,001$). Kualitas hidup penderita dilaporkan meningkat rata-rata pada pemberian di minggu ke-12.^{17,18}

Efek Samping

Tidak ada efek samping serius mengenai injeksi BoNT di buli-buli⁹ yang dapat disebabkan karena BoNT memiliki efek terlokalisir. Risiko difusi lokal atau bocor ke sirkulasi sistemik dipengaruhi berbagai faktor seperti volume dan kecepatan injeksi, dosis, dan tempat injeksi. Efek paralisis di luar otot target biasanya karena adanya difusi lokal dan terbatas ke otot sekeliling tempat injeksi. Chapple, dkk.¹⁵ melaporkan efek samping pada minggu ke-12, paling sering infeksi saluran kemih tanpa komplikasi. Kuo, dkk.¹⁶ melaporkan pada 217 pasien dengan OAB didapatkan 52,1% subjek mengalami efek samping. Efek samping yang sering terjadi adalah PVR, kesulitan memulai berkemih, infeksi saluran kemih, retensi urin akut, hematuria, dan kelemahan



umum, berurutan dari paling sering ke jarang. Beberapa faktor risiko efek samping adalah usia, jenis kelamin, komorbiditas, jenis OAB, dosis injeksi BoNT, dan kadar PVR awal.¹⁶ Tempat injeksi juga turut berpengaruh;¹⁶ letak injeksi pada dasar buli-buli atau trigonum buli secara signifikan menurunkan risiko efek samping dibandingkan pada detrusor atau urothelial.¹⁶ Efek samping lain yang pernah dilaporkan adalah nyeri buli-buli.^{1,14}

Biaya

Gralén, dkk.²⁰ di Swedia menyimpulkan bahwa injeksi BoNT sangat *cost-effective* dari segi aplikasi klinisnya. Tidak tersedianya akses atau fasilitas, lamanya terapi, dan sistem reimburse menjadi limitasi penelitian tersebut.²⁰

SIMPULAN

OAB merupakan kelainan yang sangat mengganggu kualitas hidup penderitanya.

Berbagai macam terapi telah diteliti untuk mengatasi kelainan ini, namun masih memiliki banyak efek samping dan cenderung mudah untuk refrakter. Injeksi BoNT dapat dikembangkan untuk menjadi tatalaksana lini pertama karena terbukti efektif dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan terapi lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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
2. Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol*. 2014;21(7):638-46.
3. Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Petricli IS, Tasci Y, Dolen I, Arslan U. The effect of oral solifenacin succinate treatment on intraocular pressure: glaucoma paradox during overactive bladder treatment. *Int Urogynecol J*. 2014;25(11):1479-82.
4. Burkhard FC, Lucas MG, Berghmans LC, Bosch JLR, Cruz F, Lemack GE, et al. EAU Guidelines on: Urinary incontinence in adults. EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2016. ISBN 978-90-79754-98-4
5. 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.
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;64:871-5, discussion 875.
7. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044-9.
8. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: Genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:535-49.
9. Eldred-Evans D, Dasgupta P. Use of botulinum toxin for voiding dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):234-51.
10. Knüpfer S, Schneider S, Averhoff M, Naumann C, Deuschl G, Jünemann K, et al. Preserved micturition after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection for treatment of neurogenic bladder dysfunction in Parkinson's disease. *BMC Urol*. 2016;16(1).
11. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):200-35.
12. Jiang Y, Liao C, Tang D, Kuo H. Efficacy and safety of intravesical OnabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105989.
13. Cui Y, Zhou X, Zong H, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating idiopathic OAB: A systematic review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn*. 2015;34(5):413-9.
14. Cui Y, Wang L, Liu L, Zeng F, Niu J, Qi L, et al. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2013;91(4):429-38.
15. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2013;64(2):249-56.
16. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: Risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol*. 2010;58(6):919-26.
17. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T, et al: OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: A 36- week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol*. 2012;62:148-57.
18. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: A multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled doseranging study. *Eur Urol*. 2012;61:520-9
19. Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinim toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(8):531-4.
20. Gralén K, Elmér C, Broström E, Althin R, Malmberg L. Clinical practice of BOTOX® treatment for overactive bladder syndrome in Sweden: An assessment of resource use and external validity. *Scand J Urol*. 2017;5:1-5.
21. Brubaker L, Gousse A, Sand P, Thompson C, Patel V, Zhou J, et al. Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1017-25.
22. Ambühl D, Bedretdinova DA, Farag F, Lombardo R, Schneider MP. Urinary incontinence. EAU Guidelines [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 18]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>