

Terapi Injeksi Botulinum sebagai Tata Laksana *Overactive Bladder*

Daniel Mahendra Krisna¹, Akhada Maulana²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

²Departemen Urologi, Universitas Mataram

Alamat Korepondensi: danielkrisna24@yahoo.com

Abstrak

Overactive Bladder (OAB) adalah kelainan yang berkaitan dengan adanya gangguan berkemih, baik disertai dengan inkontinensia atau tidak, dengan dibuktikan tidak ada infeksi atau kelainan patologis yang mendasarinya. OAB sangat mengganggu kualitas hidup penderita dan dapat mengenai berbagai usia. Tata laksana OAB meliputi terapi perilaku dan medikamentosa sebagai lini pertama. Ketidakpatuhan penderita dan efek samping yang terjadi memberikan angka kegagalan yang tinggi. Injeksi botulinum mempunyai mekanisme kerja menghambat pelepasan neurotransmitter, sehingga menurunkan kontraksi otot polos dapat dipertimbangkan sebagai tata laksana lini pertama.

Kata Kunci : *overactive bladder*, botulinum, tatalaksana, injeksi BonT

Botulinum Injection Therapy as Overactive Bladder Management

Abstract

Overactive bladder (OAB) is defined as an urinary urgency, with or without urinary incontinence, and no proven infection or other obvious pathology. OAB is a bothersome disease that affects the quality of life. The first-line treatment of OAB consists of a combination of behavioural therapy and drugs. However, due to non compliance and side effects, an optional therapy is required. Botulinum injection is a more effective therapy, thus it should be considered to be the first line therapy. The mechanism of this drug is by inhibiting the neurotransmitter release, so that the smooth muscle contractility is reduced.

Keywords : *overactive bladder*, botulinum, treatment, BonT injection

Pendahuluan

Definisi *Overactivity Bladder* (OAB) atau overaktifitas buli-buli menurut *The International Continence Society* (ICS) adalah ketidakmampuan untuk menahan kencing segera setelah sensasi berkemih muncul (*urinary urgency*), dengan atau tanpa mengompol setelah timbul sensasi ingin berkemih (inkontinensia), biasanya disertai dengan peningkatan frekuensi berkemih pada siang hari (*daytime*) maupun malam hari (*nocturia*), dengan dibuktikan tidak adanya infeksi atau kelainan patologis yang mendasari lainnya.¹

Patofisiologi

Saluran kemih bagian bawah memiliki dua fungsi yaitu pengisian dan pengosongan urin. Mekanisme ini membutuhkan kontrol neuroaksis yang sangat kompleks. Sistem persarafan dari mekanisme ini melibatkan semua aspek sistem saraf : suprapontin dan fungsi dari pontin, koneksi yang intak antara pons dan korda sakralis, serta koneksi dengan saraf perifer.^{1,2}

Mekanisme ini melibatkan dua organ yaitu buli-buli dan saluran uretra. Buli-buli merupakan organ yang memiliki banyak reseptor muskarinik M2, M3, dan reseptor beta 3 adrenergik yang dipengaruhi oleh kolinergik

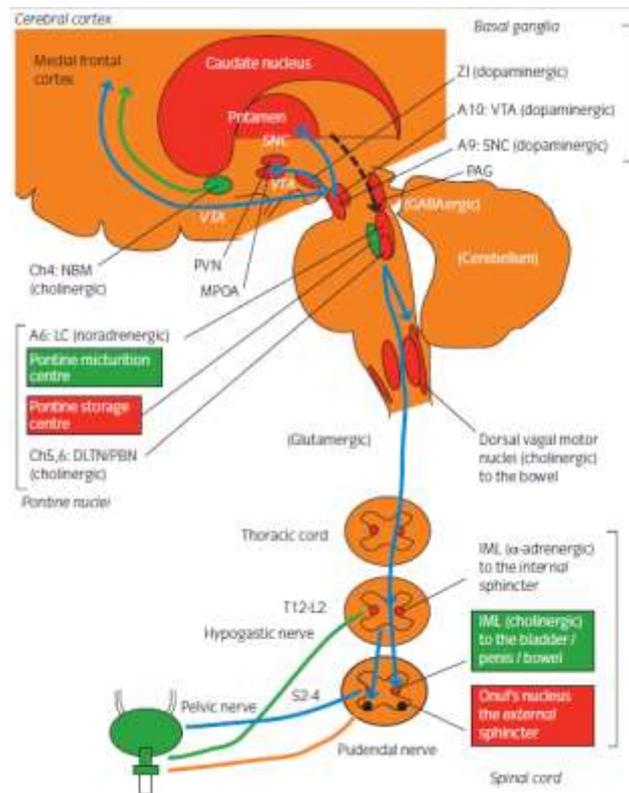
(parasimpatis) untuk berkontraksi dan noradrenergik (simpatis) untuk relaksasi. Saluran urethra memiliki banyak reseptor alfa 1A/D adrenergik dan reseptor nikotinik (Somatis) yang dipengaruhi oleh noradrenergik untuk berkontraksi dan kolinergik untuk relaksasi.

Peran saraf perifer sangat krusial dalam menghasilkan proses miksi. Saraf simpatis yang berasal dari segmen spinal torakolumbalis, melalui saraf hipogastrik berfungsi untuk mempertahankan penutupan sfingter uretra interna selama pengisian kandung kemih dan menghambat stimulasi parasimpatis dari kandung kemih. Sementara itu saraf parasimpatis berperan melalui saraf splanknikus pelvikus untuk memproduksi kontraksi otot-otot detrusor, relaksasi dari otot polos urethra sehingga memfasilitasi proses miksi. Persarafan eferen parasimpatis pada kandung kemih dan uretra berasal dari intermedio-lateral kolom dari S2 dan S4.

Meskipun berkemih merupakan fungsi dari sistem saraf otonom perifer dan terjadi

refleks miksi karena adanya pengaruh *sacral micturition centre*, keadaan ini dipengaruhi juga oleh adanya impuls inhibisi atau eksitasi dari pusat saraf yang lebih tinggi. Pusat regulasi miksi terdapat di pontine mesensefalik retikular formasio dan dipengaruhi oleh korteks serebral, ganglia basalis, nukleus talamikus, dan vermis anterior dari serebelum.

Dua pusat kontrol miksi terletak di pons, yaitu *Pontine Micturition Centre (PMC)* dan *Pontine Storage Centre (PSC)* dimana PAG juga turut membantu PMC dalam proses pengisian kandung kemih. *Pontine Micturition Centre* memproyeksikan serabut desending spinalis yang mengandung glutamat untuk mengaktivasi 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 mensupres ke nukleus motorik sakralis di uretra (nukleus *Onuf*).



Gambar 1. Hubungan Proses Miksi dengan Sistem Saraf²

Gejala Klinis dan Diagnosis OAB

Gejala klinis dari OAB seringkali muncul berupa gangguan dalam berkemih, seperti *urgency*, inkontinensia, peningkatan frekuensi berkemih pada siang hari maupun malam hari. Penderita OAB cenderung berkemih sering namun dengan volume kencing yang sedikit. Pada diagnosis OAB harus disingkirkan kemungkinan kelainan yang dapat mendasari gangguan berkemih yaitu adanya infeksi, kelainan saraf, riwayat kelainan pada organ seksual, riwayat pembedahan atau radioterapi, gangguan pencernaan, dan obat-obat yang dikonsumsi. Pada penderita lanjut usia juga perlu diperhatikan adanya glaukoma sudut tertutup tidak terkontrol, gangguan kognitif, dan riwayat retensi urin.¹

Pada pemeriksaan fisik terfokus pada pemeriksaan abdomen dan pelvis serta pemeriksaan saraf. Urinalisis sangat diperlukan dalam menyingkirkan kemungkinan infeksi saluran kemih, hematuria, dan leukosituria. Pada umumnya dapat dilakukan penentuan gejala atau diagnosis dengan bantuan kuesioner yang tervalidasi. Beberapa pemeriksaan seperti urodinamik, sistokopi, *ultrasound* ginjal dan buli-buli dapat dilakukan, namun tidak direkomendasi pada penderita tanpa komplikasi.

Kuesioner

Kuesioner sangat berperan penting dalam menentukan OAB, seperti catatan harian berkemih (*Voiding Diary*) ataupun *frequency volume chart* (FVC), dengan ini dapat memeriksa gejala berkemih secara objektif. Pada FVC frekuensi didefinisikan sebagai jumlah dari berkemih yang tercatat selama bangun atau beraktivitas termasuk kencing terakhir sebelum tidur dan kencing pertama setelah bangun tidur pada pagi hari. Terdapat juga beberapa kuesioner lainnya yang dapat digunakan untuk membantu menegaskan diagnosis OAB seperti *Bladder Sensation Scale* (BSS) dan *The Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* (PPIUS).¹

Urodinamik

ICI ke 5 mengemukakan bahwa pemeriksaan urodinamik harus diterapkan sebagai pemeriksaan khusus. Pemeriksaan ini

dapat digunakan apabila terdapat kegagalan dalam terapi konservatif dan medikamentosa pada manajemen OAB ataupun pada pasien dengan pertimbangan terapi intervensi invasif. Tujuan utama urodinamik adalah memunculkan gejala gangguan berkemih pada penderita dan mengidentifikasi risiko yang berkaitan dengan rencana pengobatan. Terdapat dua diagnosis yang dapat ditegakkan melalui pemeriksaan ini yaitu overaktif detrusor (*Detrusor Overactivity / DO*) dan peningkatan sensasi berkemih.¹

Tata Laksana OAB

Lini pertama tata laksana OAB adalah terapi perilaku seperti *bladder training*, *bladder control strategies*, dan *pelvic floor muscle therapy*. Terapi perilaku ini dapat dikombinasikan dengan medikamentosa yang terdiri atas beberapa jenis golongan obat (Tabel 1). Obat-obat ini pada umumnya digunakan tidak hanya pada OAB, tetapi juga pada gejala gangguan berkemih atau gangguan saluran kemih bagian bawah. Berikut beberapa macam obat yang dapat digunakan sebagai lini pertama.^{1,3,4}

Antimuskarinik

Obat ini sampai saat ini merupakan baku emas tata laksana OAB. Mekanisme kerja dari obat ini adalah menghambat reseptor muskarinik pada muskulus detrusor, yang distimulasi oleh asetilkolin, keluar dari saraf parasimpatis sehingga akan menurunkan kontraksi buli-buli. Beberapa contoh obat golongan ini adalah *Atropin*, *Darifenacin*, *Imidafenacin*, *Solifenacin*, *Tolterodine*, *Trospium*, dan *Propiverine*, tetapi tidak ada obat yang paling ideal dalam penanganan OAB.¹

Efek samping dari golongan ini adalah konstipasi, mulut kering, dan gangguan kognitif. Obat-obat ini juga disinyalir berisiko meningkatkan gangguan jantung.

α -Adrenoseptor Antagonis

Golongan ini sering digunakan sebagai terapi gangguan berkemih terutama karena adanya *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH). Beberapa penelitian mengemukakan golongan ini efektif sebagai tata laksana OAB jika dikombinasikan dengan antimuskarinik.

Mekanisme kerja OAB belum diketahui secara pasti

β-Adrenesepor Antagonis

Pada urotelium dan buli-buli manusia terdapat tiga reseptor yang berperan penting yaitu β₁, β₂, dan β₃. Mekanisme kerja golongan ini adalah mengaktivasi dari adenil siklase dengan membentuk cAMP, sehingga buli-buli terelaksasi. Beberapa obat pada golongan ini disinyalir menjadi terapi yang dapat digunakan sebagai lini pertama karena selektivitasnya pada β₃ antagonis (*Mirabegron*), dimana β₃ banyak ditemukan pada buli-buli. Efek samping obat ini adalah gangguan pencernaan, mulut kering, dispepsia, dan mual.

Fosfodiesterase Inhibitor

Obat ini sering dipakai pada pengobatan BPH. Golongan obat ini disinyalir dapat merelaksasi otot polos dengan bantuan nitrit oksida ataupun siklik guanosin monofosfat (cGMP). Oleh karena itu golongan ini diasumsikan dapat membantu merelaksasi muskulus detrusor.

Antidepresan

Beberapa ahli percaya bahwa antidepresan (*Imipramin*) dapat menurunkan kontraktilitas buli-buli dan meingkatkan resistensi pintu buli-buli. Antidepresan trisiklik mempengaruhi buli-buli dengan tiga mekanisme utama yaitu 1) efek sentral dan perifer dari antimuskarinik, 2) menghambat sistem transpor aktif pada presinaps ujung serabut saraf untuk mengambil kembali amin dari neurotransmitter norepinefrin dan serotonin yang dilepaskan, 3) efek sedatif. Efek samping yang sering terjadi adalah fenomena alergi seperti *rash*, gangguan fungsi hepar, agranulositosis, serta gangguan SSP.

Siklooksigenase Inhibitor

Belum ada mekanisme yang jelas antara hubungan prostaglandin dengan OAB, namun efek prostaglandin diasumsikan memberikan sensitisasi pada saraf eferen sensoris, sehingga mempengaruhi proses pengisian buli-buli. Tetapi belum ada penelitian yang mampu membuktikan efektivitas obat ini.

Tabel 1. Macam-Macam Obat Lini Pertama OAB¹

	LEVEL OF EVIDENCE	GRADE OF RECOMMENDATION		LEVEL OF EVIDENCE	GRADE OF RECOMMENDATION
ANTIMUSCARINIC DRUGS			β-ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS		
Atropine, hyoscyamine	3	C	Terbutaline (β ₂)	3	C
Darifenacin	1	A	Salbutamol (β ₂)	3	C
Fesoterodine	1	A	Mirabegron (β ₃)	1	B
Imidafenacin	1	B	PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE5) INHIBITORS*		
Propantheline	2	B	Sildenafil, tadalafil, vardenafil	1	B
Solifenacin	1	A	CYCLOOXYGENASE (COX) INHIBITORS		
Tolterodine	1	A	Indomethacin	2	C
Trospium	1	A	Flurbiprofen	2	C
DRUGS WITH MIXED ACTIONS			TOXINS		
Oxybutynin	1	A	Botulinum toxin (neurogenic)†	1	A
Propiverine	1	A	Botulinum toxin (idiopathic)†	1	B
Flavoxate	2	D	Capsaicin (neurogenic)‡	2	C
DRUGS ACTING ON MEMBRANE CHANNELS			Resiniferatoxin (neurogenic)‡	2	C
Calcium antagonists	2	D	OTHER DRUGS		
Potassium channel openers	2	D	Baclofen§	3	C
ANTIDEPRESSANTS			HORMONES		
Imipramine	3	C	Estrogen	2	C
Duloxetine	2	C	Desmopressin	1	A
α-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS					
Alfuzosin	3	C			
Doxazosin	3	C			
Prazosin	3	C			
Terazosin	3	C			
Tamsulosin	3	C			
Silodosin	3	C			
Naftopidil	3	C			

Kegagalan pada lini pertama dengan menggunakan lebih dari dua golongan obat dapat didefinisikan sebagai *refractory* OAB, maka pengobatan lain perlu dipertimbangkan sebagai tata laksana, salah satunya adalah injeksi toksin. Beberapa peneliti mengajukan bahwa injeksi toksin dapat dipertimbangkan sebagai lini pertama pengobatan OAB, karena tingginya konsentrasi obat pada efek lokal terhadap jaringan buli-buli dan minimalnya efek sistemik yang dapat terjadi.

***Botulinum Neurotoxin* (BoNT)¹**

Botulinum Neurotoxin (BoNT) adalah protein neurotoksin yang diproduksi oleh bakteri berspora dan anaerobik neurotoksigenik dari jenis *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium barati*, dan *Clostridium argentinensis*).⁵

Terdapat tujuh serotipe BoNT namun yang paling sering digunakan adalah tipe A. Terdapat beberapa jenis BoNTA yang dikembangkan oleh perusahaan farmasi yang dikenal dengan *onabotulinumtoxinA* (onabotA), *abobotulinum-toxin A* (abobotA), dan *incobotulinumtoxinA* (incobotA).¹

Sejarah

BoNT sering dipakai untuk pengobatan karena sangat selektif terhadap saraf tepi, potensi yang tinggi terhadap penghambatan pelepasan neurotransmitter, serta terbatasnya difusi dari tempat injeksi. Sejarah ditemukannya BoNT sebagai tata laksana yang potensial tercetus pada sekitar tahun 1970 oleh Scott dan kawan-kawan, yang berhasil melakukan pengobatan strabismus pada monyet, lalu mereka mencoba melakukan injeksi BoNT pada manusia pada otot orbikularis dan terbukti berhasil.⁶ Setelah itu banyak penelitian mengenai BoNT terhadap kasus-kasus kekakuan otot hingga obat ini diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1989 sebagai tata laksana blefarospasmus. Salah satu kemampuan unik toksin ini adalah tidak memiliki reaksi balik. Sebagai contoh ketika toksin ini mencapai saraf maka aktivitasnya tidak akan berubah kembali sampai terdegradasi total.⁷

Terdapat beberapa jenis BoNT namun BoNT/A1 yang paling sering dipakai. BoNT/A1 menginduksi paralisis setelah 2-3

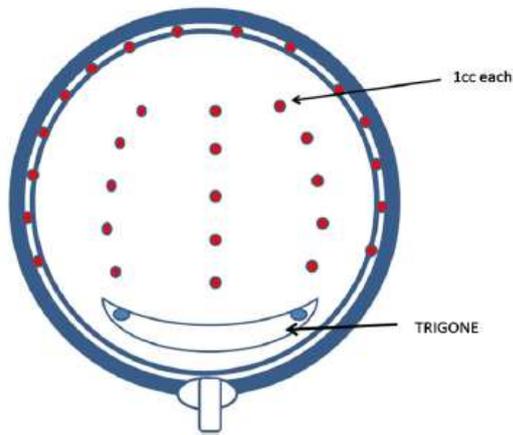
hari paska injeksi dan mencapai potensi maksimum dalam 1-2 minggu. Efek dari obat ini akan secara gradual turun ke nilai normal dalam waktu 3-4 bulan.

Pada kasus urologi, BoNT sering dipakai pada kasus disinergia sfingter-detrusor, gangguan berkemih karena BPH, dan overaktivitas detrusor (baik neurogenik maupun idiopatik). Kondisi ini sering terjadi pada orang dengan gangguan atau lesi pada korda spinalis.

Mekanisme Kerja BoNT

Mekanisme kerja BoNT pada kasus urologi tidak diketahui secara pasti namun diduga kuat berhubungan dengan adanya aksi penghambatan yang kompleks pada reseptor, neuropeptida, dan neurotransmitter yang berkaitan dengan patofisiologi dari overaktivitas kandung kemih.⁵ BoNT menyebabkan paralisis flasid seperti yang terjadi pada *botulism*, dengan cara menghambat pelepasan neurotransmitter terutama pada ujung terminal saraf kolinergik perifer otot dan sistem saraf otonom. BoNT terdiri atas rantai besar dan kecil yang terikat oleh disulfida. Rantai ini yang akan berikatan dengan *synaptic vesicle* protein 2 (SV2) lalu masuk ke dalam sitosol, tepatnya pada celah protein SNARE lalu menghambat pelepasan neurotransmitter. Dilain sisi BoNT menurunkan pelepasan dari glutamat, substansi P, dan kalsitonin dari saraf kandung kemih aferen dan neurotropin dari urotelium. BoNT juga berasosiasi dengan penurunan reseptor purinergik P2X3 dan reseptor *capsaicin* TRPV1, dua reseptor yang berkaitan dengan peran nosieptif pada serabut saraf suburotelial.⁸

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa injeksi BoNT dapat dilakukan dengan dosis antara 100-300 U, dengan dosis awal sebesar 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 BoNT¹²

Penurunan frekuensi berkemih pada siang dan malam hari, penurunan episode inkontinensia, dan peningkatan kualitas hidup penderita dilaporkan terjadi pada beberapa penelitian. Pada pemeriksaan urodinamik didapatkan adanya peningkatan tekanan maksimal dan volume kencing pertama, peningkatan kapasitas pada sistometri, absennya kontraksi detrusor tidak terkontrol, dan peningkatan residu volume urin.^{1,8,10-13}

Efek Samping

Beberapa penelitian membuat kesimpulan bahwa tidak ada efek samping yang serius mengenai injeksi BoNT di kandung kemih, karena BoNT memiliki efek yang terlokalisir. Kemungkinan terjadinya difusi lokal atau bocor ke dalam sirkulasi sistemik dipengaruhi berbagai faktor seperti volume dan kecepatan injeksi, dosis, dan tempat injeksi. Efek paralisis di luar otot yang menjadi target biasanya diakibatkan adanya difusi lokal dan terbatas pada otot di sekeliling tempat injeksi. Efek samping lain yang pernah dilaporkan terjadi adalah infeksi saluran kemih dan nyeri pada buli-buli.^{1,14}

Penutup

Overactive Bladder merupakan kelainan yang sangat mengganggu kualitas hidup penderitanya. Berbagai macam terapi telah diteliti untuk mengatasi kelainan ini, tetapi memiliki banyak efek samping dan cenderung mudah untuk refrakter. Injeksi BoNT dapat dikembangkan untuk menjadi tata laksana 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:p1796-805
2. Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *International Journal of Urology*. 2014;21(7):638-646.
3. Burkhard FC, Lucas MG, Berghmans LC, Bosch JLHR, 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
4. Gormley E, Lightner D, Burgio K, Chai T, Clemens J, Culkun D et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline. *The Journal of Urology*. 2012;188(6):2455-63.
5. 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.
6. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980;87:1044-9.
7. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:535-49.
8. Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C, Poulain B, Deloye F, Lozzi L, Shone CC. SNARE motif and neurotoxins. *Nature*. 1994; 372:415-6.
9. 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.
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 Urology*. 2016;16(1).
11. Ravindra P, Jackson B, Parkinson R. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference?. *BJU International*. 2013;112(1):94-9.
 12. Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinim toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010;16(8):531-4.
 13. Giannantoni A, Conte A, Proietti S, Giovannozzi S, Rossi A, Fabbri G et al. Botulinum toxin type a in patients with parkinson's disease and refractory overactive bladder. *The Journal of Urology*. 2011;186(3):960-4.
 14. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacological Reviews*. 2017;69(2): 200-35.