

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Botulinum Toksin Uygulamaları

Application of Botulinum Toxin in Oral and Maxillofacial Surgery

Kübra TİTİRİNLİ*, İsmail Doruk KOÇYİĞİT**, M. Ercüment ÖNDER**, Fethi ATIL***, Umut TEKİN‡

Özet

Botulinum toksin enjeksiyonu, nöromüsküler kavşakta presinaptik nöronlardan asetilkolin salınımını bloke ederek geçici kas paralizisine yol açan, etkisi doza bağımlı ve geri dönüşümlü kozmetik ve fonksiyonel bir uygulamadır. Botulinum toksin ilk kez 1980'li yıllarda strabismus tedavisinde kullanılmıştır. Minimal invaziv bir işlem oluşu ve operasyon süresinin kısa olması nedeniyle dişhekimliği alanında da botulinum toksin uygulamalarının kullanılabilirliği artmıştır. Bu derlemede, botulinum toksininin tarihsel gelişimi, yapısı ve etki mekanizması, ticari formları, dilüsyon ve saklama koşulları, toksisitesi, endikasyon ve kontrendikasyonları, olası direnç gelişimi, dişhekimliği ve oral maksillofasiyal cerrahide kullanım alanları ve olası yan etkileri geniş literatür desteği altında anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, diş hekimliği, enjeksiyonlar, toksisite

Abstract

Injection of botulinum toxin, leads to temporary muscle paralysis by blocking the release of acetylcholine from the presynaptic neuron in neuromuscular junction. This is a dose-dependent reversible cosmetic and functional application. Botulinum toxin was used in the treatment of strabismus in 1980s for the first time. Application of botulinum toxin in dentistry has increased because of its minimal invasive nature with short operation time. In this article, the historical development of botulinum toxin, the structure and mechanism of action, market forms, dilution and storage conditions, toxicity, indications and contraindications, the possible development of resistance, uses in dentistry and oral maxillofacial surgery, and side effects are described with extensive literature review.

Key Words: Botulinum toxins, dentistry, injections, toxicity

* Arş. Gör. Dt., Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Kırıkkale, Türkiye

** Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Kırıkkale, Türkiye

*** Yrd. Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Kırıkkale, Türkiye

‡ Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Kırıkkale, Türkiye

TARİHÇE

Clostridium Botulinum sporlu, gram pozitif basil, mutlak anaerob bir bakteridir. Botulinum nörotoksininin (BoNT) *Clostridium botulinum*'un bilinen en kuvvetli ekzotoksini olduğu 1897 yılında Van Ermengem tarafından bildirilmiştir.¹ Asetilkolin (ACh) salınımı için gerekli proteinleri bağlayarak kaslarda geçici paralizi yapan BoNT, bilinen en etkili biyolojik toksindir.² Botulinum nörotoksininin nöromusküler blokaj oluşturduğu ilk olarak Burgen ve ark.³ tarafından gösterilmiştir. Bunun sonucunda, 1970'li yıllarda bir göz cerrahı olan Scott⁴, strabismus tedavisi için BoNT'yi önce hayvanlarda uygulamış, daha sonra da uzun süren araştırmalar sonucunda insanlarda uygulamaya geçerek 1980 yılından itibaren hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlarını yayınlamıştır. Kozmetik uygulamaların başlaması; frontal kasta tek taraflı paralizi olan hastanın sağlam tarafına Clark ve ark.⁵ tarafından BoNT enjeksiyonu ile asimetrinin düzelmesi, daha sonra da strabismus nedeni ile Caruthers ve ark.⁶ tarafından tedavi edilen bir hastada glabellar kırışıklığın ortadan kalkması ile olmuştur. Glabellar çizgilerin tedavisindeki etkisi sayesinde de BoNT 2002 yılında FDA onayı almıştır. Bundan sonra da, strabismus, blefarospazm, kırışıklıkların tedavisi, ağrılı patolojiler, bezlerin aşırı sekresyonu ile birlikte olan durumlarda BoNT'den yararlanılmıştır. Ayrıca, kas kontraksiyonlarının aşırı ya da sinerjistik olmayan çalışması ile oluşan durumlar, distoni, hipertoni, kabızlık, obezite tedavilerinde de etkin bir tedavi yöntemi olarak botulinum toksin uygulamaları yapılmıştır.⁷

DİŞHEKİMLİĞİNDEKİ KULLANIM ALANLARI

Botulinum toksini dişhekimliğinde de birçok kullanım alanı bulmuştur.⁷ Bunlar aşağıda belirtilmiştir.

- Temporomandibular eklem hastaları, özellikle bruksizm ve trismus vakaları
- Tekrarlayan kondil dislokasyonu tedavisi
- Dental implant ve cerrahi uygulamaları
- Göze çarpan diş eti olguları
- Maseter hipertrofisi
- Mandibular spazm
- Hemifasiyal spazm
- Kaslara bağlı fasiyal asimetriler
- Sialore gibi rahatsızlıklarda salgı fonksiyon düzenlenmesi

- Ortodontik tedavi süresince kas gücünün elimine edilmesi
- Diş protezine alışmaya çalışan, özellikle güçlü ve düzensiz kas kontraksiyonu olan hastalar
- Uzun süredir dişsiz ve uzun süre protez kullanmış, derin kapanışı olan hastalar
- Oromandibular-fasial-lingual distoni, palatal tremor vakaları
- Horlama ya da uyku apnesinin önlenmesi
- Pulpa ağrısı ile kas ağrısının ayırt edilmesi
- Ağrılı patolojiler
 - Baş ağrısı
 - Migren
 - Trigeminal nevralsi
 - Miyofasiyal ağrı
 - Boyun ağrısı
 - Frey's sendromu

YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Botulinum nörotoksini tek zincirli bir polipeptid olarak sentezlendikten sonra endojen bakteriyel proteazlar yardımıyla ikili zincir formunu alır. Bu toksinin 100 kDa ağırlığında "ağır" ve 50 kDa ağırlığında "hafif" ikili zincir formu vardır ve disülfid bağı ile bir arada tutunur. İkili zincirler, bakteri kültüründen elde edildiğinde bunların ağırlığının 300-900 kDa arasında değiştiği gözlenmiştir. BoNT ağır zincirinin karboksi terminali presnaptik kolinerjik nöromusküler son plaktaki bağlanmadan sorumlu yapıdır. Ekstrasellüler bağlanma sonrası toksin reseptör bağımlı endositoz ile membranı geçer ve bunun sonucunda bir kanal yapısı oluşturarak hafif zinciri sitozole ulaştırır.^{8,9} Ağır zincir, bağlanma ve toksinin hücre içine alınmasından sorumluyken, hafif zincir ACh ekzositozunu engelleyerek paralizi yapar. BoNT kimyasal yapısı itibari ile hem kaslarda hem de ekkrin bezlerde etkilidir. Toksin, saatler içinde geri dönüşümsüz olarak presinaptik nörona bağlanır ancak etkisinin tamamlanması 2 hafta sürer. Etkinin yok olması ise sürekli olan rejenerasyon sonucu ACh veziküllerinin bir süre sonra nöromusküler kavşakta tekrar artması sonucu olur. Bu süre de yaklaşık 3 ay sonra başlar ve 6. aya kadar devam eder.¹⁰ BoNT'in 7 farklı serotipi vardır ve bu serotiplerden A en güçlüsü ve ilk tıbbi kullanıma giren formudur. Bir serotipe karşı geliştirilen antikorların diğer serotiplerin biyolojik aktivite-

Tablo I. Botulinum toksin serotiplerinin etkisi ve potensi

Tip	İnsanda Etkili	Tedavi Amacı ile Kullanılabilen	Gıda Zehirlenmesinden Sorumlu	Hayvanda Etkili
A	•	•	•	
B	•	•	•	
C (C1, C2)				•
D				•
E	•		•	
F	•			
G				

sini engellemediği gösterilmiştir; bunun nedeni farklı serotiplerin farklı reseptörlere bağlanarak etki göstermesidir. BoTN serotipleri ve özellikleri Tablo I'de gösterilmektedir.¹¹

TİCARİ FORMLARI

Ticari olarak üretilmiş olan Botox (Allergan, New Jersey, ABD), Dysport (Galderma Laboratories, Fort Worth, ABD) ve Xeomin (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Frankfurt, Almanya) serotip A'dan, Myobloc (Solstice Neurosciences, LLC, Louisville, ABD) ise serotip B'den yapılmıştır.

Botox

Dr. Scott'un ilk başta "occulinum" olarak adlandırdığı ve kısa süre sonra ise Botox adıyla piyasaya sürülen ve bugüne kadar en çok kullanılan ticari formudur. Birçok Avrupa ülkesinde FDA onayı vardır. Kuru toz halinde şişelenmiştir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 900 kDa'dır.

Dysport

Beklenen etki için dozları Botox'a göre daha yüksektir, daha çok difüze olur ve bu nedenle istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir. Etki süresinin Botox'a göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Dysport sıvı formda hazırlanmıştır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 900 kDa'dır.^{12,13}

Myobloc

Tip A'ya antikor geliştirmiş hastalarda kullanıldığına dair çalışmalar bildirilmiştir. Kozmetik kullanımda onayı yoktur ancak yapılmış uygulamalar vardır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 700 kDa'dır.¹⁴

Xeomin

Yeni piyasaya sunulan ve 150 kDa ağırlığında non-toksin proteinden üretilen ve sadece Almanya'da bulunan bir üründür. Bu ticari formula ilgili yeterli çalışma sonuçları bulunmamaktadır.¹⁵ Büyük molekül ağırlığındaki toksinler (serotip A) pH 5-7 arası daha

stabildir, pH 7'den büyük olduğunda ise protein alt üniteleri ayrılır.¹⁶

DİLÜSYON VE SAKLAMA

Genellikle 100 ünitelik şişe başına 2,5 mm³'lük dilüsyon (koruyucu içermeyen serum fizyolojik) kullanılmaktadır. Ancak bu konuda kesin koyulmuş kurallar yoktur; uygulanan bölge ve amaca göre değişiklikler gösterebilir.¹⁷ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) BoNT çalışmalarında önerdiği dilüsyon miktarı ise 2,5 mm³'dür. Daha yüksek sulandırma oranları maddenin difüzyonunu artıracığından bu özelliği dikkate alınarak uygulama yapılmalıdır. Örneğin, hiperhidroz ve baş boyun bölgesinde ağrı tedavisi için yapılan uygulamalarda daha yüksek dilüsyon oranları tercih edilir. BoNT hazırlanıncaya kadar dondurularak saklanmalı, dilüsyon işlemi gerçekleştirildikten sonra da tekrar dondurulmamalıdır. Botox'un 100 ünitelik şişesi koruyucu içermeyen %0,9'luk serum fizyolojik ile sulandırılır. Solüsyon enjekte edilirken, toksinin denatüre olmasına ve etkisini kaybetmesine neden olan köpürtme ve kabarcıklanmaya yol açmayacak şekilde, yavaşça enjekte edilmesine dikkat etmek gerekir. Ayrıca şişenin sallanmaması gerekir ve bu nedenle dilüsyon işlemi yapılırken flakonun kapağının açılıp negatif basınç etkisinin ortadan kaldırılması önerilmektedir.

Botox, serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra etkisini kaybetmeye başlar. İdeal olan uygulama sulandırıldıktan hemen sonra veya ilk 4 saat içinde kullanılmasıdır.¹⁷ Her ne kadar literatürde, sulandırılan BoNT'in 1 ay boyunca buzdolabında saklanması koşuluyla etkisinde belirgin azalma olmadığına dair bilgiler olsa da, ilacın etkinliğinin bu durumda azaldığı görülmüştür. Botox sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmayacak ise 2-8°C'de çok kısa süre (24-48 saat) saklanabilir.^{18,19}

GÜVENLİK

BoNT-A'nın sistemik öldürücü yan etkisi maymunda 39-40 U/kg'dır. İnsandaki tahmin edilen letal doz ise

2500-3000 U civarındadır.²⁰ Botox'un ilk lisans aldığı 1989 yılı ile 2003 yılı arasındaki yaklaşık 13,5 yıllık FDA "yan etki" verilerinin incelenmesi sonucunda, yapılan kozmetik uygulamalarda mortalite bildirilmediği görülmüştür. Yayınlanan bu rapora göre terapötik amaçlı olarak Botox kullanılan 28 hastada işlem yapıldıktan yaklaşık 3 gün sonra ölüm bildirilmiştir. Bu hastaların altısı respiratuar arrest, beşi miyokard enfarktüsü, üçü serebrovasküler olay, ikisi pulmoner emboli, ikisi pnömoni, beşi diğer bilinen nedenler ve beşi de bilinmeyen nedenlerden dolayı kaybedilmiştir. Ancak ölen hastaların genellikle altta yatan yüksek risk grubu hastalıkları olması sebebiyle Botox'un bu ölümler ile ilişkisi kesinleştirilememiştir. Kozmetik uygulamaların terapötik amaçlı uygulamalara göre dozlarının daha düşük olduğu, bu nedenle de yan etkilerin daha az olduğu ve ölüm rapor edilmemiş olmasının sebebinin de bu olabileceği düşünülmüştür. Terapötik amaçlı uygulamalarda yan etki görülme sıklığı kozmetik uygulamalara kıyasla 33 kat daha fazladır. Terapötik amaçlı ürün dozunun da kozmetik uygulamalara kıyasla 4 kat daha fazla olduğu (100'e karşı 25 U) tespit edilmiştir. Yan etkilerin görüldüğü terapötik kullanım alanlarının ise boyun dışındaki spastisite ve ağrı tedavisi, migren, akalazyza, spazmotik disfoni, hiperhidroz, torasik çıkış sendromu, esansiyel tremor, gastroparezi, oksipital nöralji, tardif diskinezi tedavileri gibi uygulamalar olduğu belirtilmiştir.²¹

KONTRENDİKASYONLARI

Botulinum toksin uygulamalarının çeşitli kontrendikasyonları vardır. Bu nedenle, uygulama yapılması düşünülen hastadan ayrıntılı sistemik anamnez alınmalı, hastanın genel durumu, psikolojisi, beklentileri iyi değerlendirilmeli ve enjeksiyon yapılacak bölge dikkatle muayene edilmelidir. Botulinum toksin uygulamalarının kontrendikasyonları aşağıda sıralanmıştır.^{7,22}

- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- Kas hastalıkları
- Miyastenia gravis ve Eaton-Lambert sendromu gibi nöromusküler hastalıklar
- Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi motor nöron hastalıkları ve periferik motor nöropatik hastalıklar
- Formül içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı hipersensitivite
- Aminoglikozid antibiyotik kullanılması

- Nöromusküler geçişi etkileyen ilaçların kullanılması
 - Kürar gibi depolarizan olmayan blokörler
 - Kalsiyum kanal blokerleri
 - Kinidin
 - Magnezyum sülfat
 - Süksinil kolin
- Gebelik ve laktasyon dönemleri
- Hastanın gerçekçi olmayan beklentiler içinde olması
- Psikolojik bozukluk
- Vücut dismorfik bozukluğu

Botulinum toksin uygulamaları sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilecek potansiyel riskler ise enjeksiyon bölgesine travma, disfaji, kas zayıflığı, allerjik reaksiyonlar, grip benzeri sendrom, aritmi ve miyokard enfeksiyonudur. BoNT'de teratojenite rapor edilmiş olmasına rağmen, fetüs üzerinde olası teratojenite etkisi nedeni ile hamilelik kategorisi C'dir. Kategori C ise hayvan üreme çalışmalarıyla fetüs üzerinde bir yan etkisi olduğu gösterilen, insanlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmamış ilaç grubudur. Anne sütüne geçip geçmediği de tam olarak bilinmediğinden gebelikte ve laktasyon döneminde kullanılması önerilmektedir.²³

DİRENÇ GELİŞMESİ

Antikor oluşumunu engellemek için her bir tedavi seansında 100 U'den fazla doz uygulanmaması ve tedavi aralıklarının 1 aydan daha kısa olmaması önerilmektedir.²⁴ Bunun nedeni, vücuda alınan yabancı bir maddenin antijenitesi ile maddenin protein yükünün doğru orantılı olmasıdır. Bu nedenle BoNT'in üretici firması 1997 yılının Aralık ayından itibaren daha az protein yükü içeren preparatını piyasaya sunmuştur ve bu yeni formüle karşı daha az direnç geliştiği belirtilmiştir.²⁵ Eski Botox formülü ile yapılan çalışmanın sonucuna göre direnç gelişme sıklığının %5'ten az olduğu belirtilmiştir. Direnç gelişiminin doz ve uygulama sıklığı ile ilişkili olduğu ancak toplam tedavi süresi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.^{26,27} Direnç gelişmesi durumunda BoNT'in diğer formülasyonları kullanılabilir, çünkü diğer serotiplere çapraz reaksiyon gelişmez.²⁸

UYGULAMA SONRASI KASLARIN DURUMU

Ürün uygulandıktan sonra yaklaşık 2,5-3 cm'lik bir alana dağılmaktadır. Tekrarlayan yüksek dozlarda

uzun süre uygulama yapılan, distonik ya da spastik bozukluğu olan hastaların kaslarında kalıcı dejenerasyon ya da atrofi olduğuna dair bir kanıt yoktur. Estetik nedenlerle iki ila beş kez BoNT yaptırmış hastalardan işlem sonrası alınan biyopsi materyalinin histolojik incelemesinde dejenerasyon ya da atrofi saptanmamıştır.²⁹

BOTULİNUM NÖROTOKSİN UYGULAMALARI

İmplant öncesi uygulamalar ve çene yüz kırıkları

Parafonksiyonel alışkanlıkların önlenmesi amacıyla implant uygulaması öncesinde kas gevşemesini sağlayan BoNT uygulaması tedavi için yararlı olabilmektedir. Düşük doz BoNT parafonksiyonel hareketleri azaltır, kemik ve diş eti gibi travmatize dokuların iyileşmesini sağlar, yüksek doz BoNT ise splint etkisi sağlar, kas kontraksiyonunu sınırlar ve yüz kemiklerinde ya da kondil kırıklarında rehabilitasyon sürecine katkıda bulunur. Özellikle, hemen ya da erken yükleme yapılacak implant vakalarında masseter ve temporalis kasına profilaktik amaçla yapılan enjeksiyonun uzun dönem başarıyı artırdığı gözlenmiştir. Çene kırıklarının tedavisine başlamadan önce, özellikle yeterli rijit internal fiksasyonun sağlanamadığı vakalarda, operasyon öncesi BoNT uygulaması yapılmıştır. İntermaksiller fiksasyon, BoNT'in etkisini uygun bir şekilde gösterebilmesi için elastik bantlarla iki haftalık bir süreçte uygulanmıştır. Altı hafta sonra hastanın TME ile ilgili herhangi bir ağrı şikâyetinin olmadığı ve hareketlerinin normal olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda zigoma kırıklarında ve mandibular kondil kırıklarında, masseter kasına uygulanan 100 U Botox enjeksiyonu ile enjeksiyondan 12-48 saat sonra alınan EMG ile kas denervasyonu tespit edilmiştir. Sağlanan kas denervasyonu ile kırık parçaların redüksiyonu daha kolay yapılabilmektedir.³⁰

Düşük gülme hattı vakaları

İskelet tip olmayan düşük gülme hattı vakalarına üst kontraktör kasların, özellikle üst dudağı ve burun kanadını yukarı kaldıran levator labii superioris alaeque nasi'nin, aşırı kasılması neden olmaktadır. Levator labii superioris, levator superioris labii alaeque nasi ve zygomaticus minor kaslarına bilateral olarak 2,5 U enjeksiyon uygulanması tedavi için uygun bulunmuştur.³¹ Depressor septi nasi, üst dudağı orta hat hizasından vertikal olarak çekebilmektedir ve bu kas lifleri orbicularis oris lifleri arasına karışmaktadır. Bu nedenle birçok vakada orbicularis oris kasına enjeksiyon gerektiği gözlenmiştir. Bu uygulamayla 3-6 ay içinde belirgin estetik sonuçlar alındığı belirtilmektedir.^{32,33}

Asimetrik gülüş vakaları

Yüzde asimetri farklı nedenlere bağlı olmakla beraber esas olarak kasları veya sinirleri ilgilendiren çeşitli rahatsızlıklarda, kazalarda veya cerrahi işlemler esnasında ortaya çıkan fasiyal sinir hasarı ile meydana gelmektedir. BoNT alt dudak asimetrisinin oluşumuna neden olan depresor labi inferior kasına uygulanarak tedavide başarı sağlanabilir.³⁴

Masseter hiperaktivitesi

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber brüksizm vakalarında, malokluzyon bulunan vakalarda, tek taraflı çığneme vakalarında, arteriyovenöz fistül bulunan bireylerde ve fokal distoni vakalarında masseter hipertrofisi gelişebilir.^{2,30-34}



Şekil 1. Dudak köşesi ile tragusu birleştiren çizginin altında enjeksiyon yapılabilecek 5 nokta



Şekil 2. Masseter kasına BoNT enjeksiyonunda giriş açısı

Tek taraflı olarak 25-40 U BoNT ya da 100-120 U Dysport enjeksiyonu ile 2-20 gün arasında kasta atrofi gözlenirken 4. aydan sonra yeni sinir akson sonları oluşumu başlar.^{35,36} Dudak köşesi ile tragusu birleştiren çizginin altında kalmak koşulu ile, masseter kasın anteriorda mandibulaya yapıştığı yerin 1 cm üstünden 2, 3 veya 5 noktaya 8-15 U/nokta enjeksiyon yapılarak uygulanmaktadır (Şekil 1,2).

Ağız kanseri hastaları

Ağız kanseri hastalarında yapılan cerrahi işleme bağlı olarak ağız mukozası ile cilt birleşebilir. Ağız içinden gelen tükürük akışı operasyon sonrası orokütanöz fistül oluşumuna ve bakteriyel kontaminasyona neden olabilir. Cerrahi operasyondan 4 gün önce majör tükürük bezlerine uygulanan BoNT ile tükürük akışı azaltılıp bu olumsuz etkiler ortadan kaldırılabilir. Yapılan bir çalışmada 2004 ile 2012 yılları arasında 43 oral kanser hastasının majör tükürük bezlerine uygulanan BoNT uygulaması ile fistül oluşumu, lokalize enfeksiyonlar gibi lokal komplikasyon oranının azaldığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada, parotis bezi işaretlenip, her loba; 3-4 enjeksiyon yapılmıştır, derin lob için enjeksiyon mastoid çıkıntı ile mandibular ramus arasında 3 cm derinliğinde yapılmıştır. Her hasta için toplam 80-100 U enjeksiyon yapılarak, özel bir tükürük toplayıcısı ile ölçüm yapıldığında, tükürük akışında enjeksiyondan 3 gün sonra %50 oranında, 8 gün sonra ise %70 oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Majör tükürük bezlerine BoNT uygulamasını takiben tükürük akışı 2 ay içinde normale dönmektedir.³⁷

Kronik ağrı

Kronik ağrı, interdisipliner bir yaklaşımı ve değişik tedavi seçeneklerini gerektiren, çözümü zor bir problemdir. Kas ağrıları artiküler ve non-artiküler olmak üzere iki tiptir. Artiküler ağrılar, romatoid artrit ve osteoartrite olduğu gibi eklemlerin enflamasyonu ile karakterizedir. Artiküler olmayan ağrılar, yumuşak dokuları etkileyen bozukluklar, tetik noktaların neden olduğu miyofasiyal ağrılar ve hassas noktalarla karakterize fibromyaljiyi kapsar. Kronik kas-iskelet ağrılarının en sık görülen nedeni miyofasiyal ağrı sendromudur. Birçok araştırmacı bu durumlarda tetik noktalarına BoNT uygulaması yapılarak inaktivasyonunu önermektedir.⁷

Trigeminal nevralsi

Trigeminal nevralsi, trigeminal sinirin bir ya da daha fazla bölümünde görülen elektroşok benzeri şiddetli proksimal ağrı ile karakterize kronik ağrı sendromudur. Bu nevralsi tipi; bir arter, tümör, kist ya da anev-

rizmanın trigeminal köke yaptığı baskı sonucu oluşabilir. Ağrılar, yüzde ve oral kavitede bulunan tetik noktalarındaki başlatıcı uyarılara bağlı olarak ya da kendiliğinden oluşabilir. Trigeminal nevralside medikal tedavinin yanıt vermediği, cerrahi işlem uygulanmayacak ya da cerrahi tedavinin başarısız olduğu hastalarda BoNT uygulanmaktadır. Bu amaçla tetik noktalara yapılacak 20-50 U toksin uygulamasının yeterli olduğu, uygulamayı takiben 2-3 gün içinde ağrı kesici etkinin başladığı ve 2-6 ay kadar devam edebildiği belirtilmiştir.³⁸

Temporomandibular bozukluklar

Temporomandibular bozukluklar, çiğneme fonksiyonunu etkileyen birçok hastalığın tanımlanmasında kullanılan ana terimdir. Kas-iskelet ve romatolojik olmak üzere belirtilmiş alt tipler eklem bölgesindeki ağrının esas nedenini oluşturmaktadır. Serum fizyolojik, plasebo ve BoNT enjeksiyonu ile yapılan çalışmada 6 aylık kontrol süresince BoNT'un çiğneme esnasında oluşan ağrı sıklığını azaltmada belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür.^{30,39} Kas gevşetici, akupunktur gibi konvansiyonel tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda BoNT en az invaziv tedavi yöntemi olarak kullanılır. Bu tip hastalarda BoNT ile tedaviye başlama kriterleri; hastanın önceden uygulanmış üç farklı medikal tedaviye ve okluzal splint tedavisine cevap vermemiş olması, şiddetli ağrı probleminin en az iki yıldır devam ediyor olması ve BoNT'nin yaratabileceği yan etkileri kabul ediyor olmasıdır. Şiddetli brüksizm, oromandibular distoni, miyofasiyal ağrı, çiğneme kaslarının hipertrofisi ve TME dislokasyonunda BoNT uygulanmaktadır. Değerlendirme çene hareketlerine, eklem fonksiyonlarına, kas hiperaktivasyonuna ve ağrıya göre yapılır. Enjeksiyonlar en fazla hassasiyet ve ağrının olduğu bölgeye yapılır. Enjeksiyon EMG ya da ultrason rehberliğinde yapılmalıdır. Ağız açıklığı sınırlı olan vakalarda uygulanan BoNT'in kas gevşetici etki yaratması ve kalsitonin gen ilişkili peptid, substance P ve glutamat gibi iltihabi moleküllerin salınımına engel olması sayesinde hastaların vertikal ağız açma derecesinin maksimuma ulaştığı gözlenmiştir. Lateral pterigoid kas etkisiyle meydana gelen disk deplasmanlarında özellikle diskin artiküler yüzeyi ve kondil arasındaki sürtünme nedeniyle oluşan eklem sesinin BoNT uygulamasıyla başarı ile tedavi edildiği gözlenmiştir. Oral analjeziklerin, kas gevşeticilerin, antidepressanların ve kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımında ortaya çıkan yan etkiler BoNT-A'da görülmemektedir. Bu uygulamayla tek dozla uzun süreli etki elde edilmekte ve böylece ilaçlara bağımlılık ortadan kalkmaktadır. Ağrıların yoğunluğunda, sıklığında, şiddetinde, analjezik kullanımında ve dolayısıyla maliyette azalma söz konusudur. Ancak BoNT-A uygulamasını takiben semptomlardaki

değişikliklerin objektif bulgularla değerlendirilmesi oldukça güçtür.^{40,41}

Temporal kas tutulumu olan miyofasiyal ağrı sendromu olan hastalarda temporal kasa da BoNT uygulaması yapılabilir. Temporal kasın ön vertikal liflerine 7,5 U BoNT enjekte edilir. Orbital rimin dışındaki şakak bölgesine birden fazla sayıda 2,5 U enjeksiyonu temporal tendon ağrısını azaltır. Habituel dislokasyonda ilk enjeksiyon zigomatik arkın orta noktasının 1 cm aşağısına yapılır. İkinci enjeksiyon ise ilk enjeksiyon noktasının 0,5-1 cm gerisinden, kondilin hemen önüne, ağız kapalıyken iğne 3-4 cm ilerletilerek lateral pterigoid kasa yapılır.⁴²

Siyalore

Aşırı tükürük akışıyla karakterize bu hastalık özellikle Parkinson hastalığı, ALS, serebral palsi ve üst sindirim sistemi hastalarında sıklıkla görülmektedir. Tedavide kullanılan antikolinergik ilaçların kabızlık ve yorgunluk gibi yan etkileri ve bu ilaçların etkisinin geçici olması nedeniyle, BoNT uygulaması daha kabul edilebilir olmaktadır. BoNT'un salgı azaltmadaki etkisi ve bezde oluşturduğu atrofi sayesinde, parotis bezine yapılan enjeksiyonlarla tükürük bezi kaynaklı fistüllerin tedavisi başarılı olmuştur. Parotis bezi ve Stenon kanalı yaralanmalarında akut fazda cerrahi yöntemler tercih edilirken, 72 saati aşmış vakalarda BoNT uygulaması daha etkin bulunmuştur. Parotis bezi ve submandibular tükürük bezine yapılan enjeksiyon ile bazal seviyede devam eden tükürük akışı, diş çürüklerini, ağız kuruluğunu ve oral enfeksiyonların oluşumunu engellemiştir. Yan etkiler arasında hafif ağız kuruluğu, yutma ve çiğneme güçlüğü gözlenmiştir.^{2,43}

Oromandibular distoni

Çiğneme kasları, alt yüz kasları, dil ve dudak kaslarının disfonksiyonundan kaynaklanan bu hastalıkta, ağızın kendiliğinden açılma ve kapanması, lateral deviasyon ve protrüzyon gözlenmektedir. Çiğneme kaslarındaki istemsiz hareket; dudak, yanak ve dil yaralanmalarına neden olarak konuşma ve çiğneme güçlüğü ortaya çıkarmaktadır. Oromandibular distoni hastalarında masseter, medial ve lateral pterigoid kasa yapılan BoNT enjeksiyonu ile 16 haftaya kadar rahatlama gözlenmiştir.³⁴

Frey's sendromu

Parotis bezine gelen cerrahi travmalar sonucunda Frey's sendromuyla sık karşılaşılır. Bu sendromda BoNT preauriküler ve temporal bölgelerdeki terlemeyi önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Doz uygulaması alana bağlı olarak değişmekle beraber, intradermal enjeksiyon tekniği ile uygulanan ortala-

ma 25-40 U dozun 12 aylık dönemde etkin olduğu görülmüştür.⁷

Hemifasiyal spazm

Hemifasiyal spazm, fasiyal sinirin tek taraflı işleviyle yüz kaslarının istemsiz tonik ve klonik kasılmasıdır. Bu tip spazmın oluşumunda birincil etkenin anterior inferior serebellar, posterior serebellar ya da vertebral arterin 7. kafa çiftine yaptığı bası olduğu belirtilmektedir. Sistemik durumun cerrahi işleme uygun olmadığı vakalarda ve yaşlı bireylerde 22,5 U BoNT orbikularis okuli, zigomatikus minus, zigomatikus majus, korrugator, frontalis, buksinatör, depresor anguli oris ve mental kasa enjekte edilerek bu vakalarda başarı sağlanmıştır.⁷

Hemimastikatör spazmı

Bu spazm tipi trigeminal sinir disfonksiyonuna bağlıdır. Etkilenen kaslar masseter, temporal ve medial pterigoid kaslardır. Teşhis aşamasında çoğu zaman hemifasiyal spazm ile karışmaktadır. Hemimastikatör spazmı çiğneme hareketi ile oluşan ağrı ve spazm ile karakterizedir. Tedavisinde 100 U BoNT masseter ve temporal kaslara enjekte edilmektedir.⁴⁴

YAN ETKİLER

BoNT'nin yan etkilerinden biri olan geçici hiperestezinin nedeninin lokalize ödem, travma veya BoNT'in lokalize antinöseptif özelliği olduğu düşünülmektedir. Cilt enfeksiyonları, oldukça nadir görülmeyle beraber, vücudunda BoNT ile ilişkili psoriasis formunda erüpsiyonlar meydana gelen ve beş ay sonra kendiliğinden düzelen bir olgu bildirilmiştir.³⁰ Deride kuruma ve pullanma da BoNT tedavisi sonrası gelişebilir ve ter bezi aktivitesinin azalmasına bağlanmıştır. Nemlendiricilerin kullanımı ile bu belirtiler kaybolur. Baş ağrısının birçok tipinde tedavi için kullanılmasına rağmen, BoNT enjeksiyonu yapılan hastaların küçük bir kısmında geçici baş ağrıları görülebilmektedir. Bu baş ağrılarının etiyolojisi enjeksiyon sırasında iğnenin periosta ulaşması, oluşan derin kas hematmaları ve enjeksiyonun yarattığı stres ile açıklanmaya çalışılmıştır. Genellikle birkaç saat ile iki gün arasında devam eden hafif bir ağrıdır. Çok nadir olarak, bazı hastalarda hayatın günlük akışını değiştiren, ciddi, şiddetli baş ağrıları meydana gelmektedir. Bu ağrılar 2-4 hafta içinde kendiliğinden yatışmaktadır. Nezle benzeri, hafif ve geçici semptomlar, enjeksiyon bölgesinde hafif ve kısa süreli ağrı, yüksek doz verildiğinde komşu anatomik bölgelerde güçsüzlük, alerji, toksine karşı yanıtızlık, enflamasyon, bölgede hassasiyet, şişme, kızarma, morarma, kanama,

ekimoz, ağız kuruluğu gözlenmiştir. Yüz bölgesinde BoNT uygulamalarında, hayatı tehdit eden allerji ya da ürtiker reaksiyonları bildirilmemiştir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, uzun dönemde, immünojenik, karsinojenik ve diğer potansiyel zararlı yan etkiler tespit edilmemiştir. Aspirin, antikoagülanlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, E vitamini, ginseng, ginkgo ve yüksek doz sarımsak gibi bitkisel ilaçlar peteşiyal kanamaların oranını artırmaktadır. Peteşilerin oluşumu, 30 gauge iğne kullanımı, her üç-dört enjeksiyonda bir iğnenin değiştirilmesi, enjeksiyondan önce buz uygulanması ve enjeksiyonun intradermal olarak yapılmasıyla azaltılabilir. Uygulama sırasına meydana gelen damar yaralanmalarında, sahaya hemen parmak ile basınç yapılması da cilt altı kanamaların oluşmaması ya da azaltılması için kolay bir önlemdir. Enjeksiyon sahasındaki ağrı, topikal anestetik kullanımıyla azaltılabilir.³⁰

KOMPLİKASYONLAR

Botulinum toksinle ilgili komplikasyonlarda toksinin etkisinin geçici olması nedeniyle kalıcı hasar oluşma-

maktadır. Botulinum toksinin kanıtlanmış bir teratojen etkisi olmamasına rağmen hamilelik sırasında kullanımı önerilmez. Bilinmeden hamileliğin erken döneminde toksin uygulaması yapılmışsa hamileliğin sonlandırılmasına gerek olmadığı düşünülmektedir. Literatürde şu ana kadar botulinum toksin uygulanan 18 hamile kadın bildirilmiştir. Bu 18 gebelikten sadece daha önceki gebeliği de düşükle sonlanan bir hastada düşük meydana gelmiştir. Enjeksiyon tekniğinin iyi olması, anatominin iyi bilinmesi ve sahaya özel BoNT dozunun uygulanmasıyla komplikasyonlar en aza indirilebilir.³⁰

SONUÇ

Günümüzde kozmetik uygulamalardaki başarısı sayesinde oldukça popüler olan BoNT farklı dallardaki hekimler tarafından uygun endikasyonlarda, terapötik amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Gerek kozmetik gerekse terapötik amaçlı uygulamalarda başarılı sonuçların elde edilmesi, ancak toksinin özelliklerinin iyi bilinmesi ve doğru şekilde kullanılmasıyla mümkündür.

Kaynaklar

1. Van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. *Rev Infect Dis.* 1979;1:701-19.
2. Kwon JS, Kim ST, Jeon YM, Choi JH. Effect of botulinum toxin type A injection into human masseter muscle on stimulated parotid saliva flow rate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38:316-20.
3. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol.* 1949;109:10-24.
4. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:734-70.
5. Clark RP, Berris CE. Botulinum toxin: A treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84:353-5.
6. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:17-21.
7. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: Current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* 2012;4:913-39.
8. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33:155-88.
9. Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;212:16-21.
10. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: A general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol.* 1992;239:16-20.
11. Dertzbaugh MT, West MW. Mapping of protective and cross-reactive domains of the type A neurotoxin of Clostridium botulinum. *Vaccine.* 1996;14:1538-44.
12. Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2007;33(1 Spec No.):337-43.
13. Carruthers J, Carruthers A. The evolution of botulinum neurotoxin type A for cosmetic applications. *J Cosmet Laser Ther.* 2007;9:186-92.
14. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: Type B compared with type A. *Neurology.* 1997;49:189-94.
15. Pary A, Pary K. Masseteric hypertrophy: Considerations regarding treatment planning decisions and introduction of a novel surgical technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:944-9.
16. Bonventre PF, Kempe LL. Physiology of toxin production by Clostridium botulinum types A and B. III. Effect of pH and temperature during incubation on growth, autolysis and toxin production. *Appl Microbiol.* 1959;7:374-7.
17. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 1998;24:1179-80.
18. Garcia A, Fulton JE Jr. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. A dose-response study. *Dermatol Surg.* 1996;22:39-43.
19. Elmas C, Ayhan S, Tuncer S, Erdogan D, Calguner E, Basterzi Y, Gozil R, Bahçelioğlu M. Effect of fresh and stored botulinum toxin a on muscle and nerve ultrastructure: An electron microscopic study. *Ann Plast Surg.* 2007;59:316-22.
20. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:249-59.
21. Côté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:407-15.
22. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology.* 1995;45:1743-6.
23. Pena MA, Alam M, Yoo SS. Complications with the use of botulinum toxin type A for cosmetic applications and hyperhidrosis. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:29-33.

24. Gonnering RS. Negative antibody response to long-term treatment of facial spasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:313-5.
25. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Fujii H, Katayama M, Shimizu T, Kimura J, Brin MF. Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: A double-blind, controlled study. *Neurology.* 1995;45:506-8.
26. Ludlow CL, Hallett M, Rhew K, Cole R, Shimizu T, Sakaguchi G, Bagley JA, Schulz GM, Yin SG, Koda J. Therapeutic use of type F botulinum toxin. *N Engl J Med.* 1992;326:349-50.
27. Sankhla C, Jankovic J, Duane D. Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord.* 1998;13:150-4.
28. Dertzbaugh MT, West MW. Mapping of protective and cross-reactive domains of the type A neurotoxin of *Clostridium botulinum*. *Vaccine.* 1996;14:1538-44.
29. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 1998;24:1179-80.
30. Rao LB, Sangur R, Pradeep S. Application of Botulinum toxin Type A: An arsenal in dentistry. *Indian J Dent Res.* 2011;22:440-5.
31. Polo M. Botulinum toxin type A in the treatment of excessive gingival display. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;127:214-8.
32. Mazzuco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:1042-51.
33. Patel DP, Thakkar SA, Suthar JR. Adjunctive treatment of gummy smile using Botulinum toxin Type-A (Case Report). *J Dent Med Sci.* 2012;3:22-9.
34. Hoque A, McAndrew M. Use of botulinum toxin in dentistry. *N Y State Dent J.* 2009;75:52-5.
35. Al-Ahmad HT, Al-Qudah MA. The treatment of masseter hypertrophy with botulinum toxin type A. *Saudi Med J.* 2006;27:397-400.
36. Katz H. Botulinum toxins in dentistry. The new paradigm for masticatory muscle hypertonicity. *Singapore Dent J.* 2005;27:7-12.
37. Corradino B, Di Lorenzo S, Moschella F. Botulinum toxin a for oral cavity cancer patients: In microsurgical patients BTX injections in major salivary glands temporarily reduce salivary production and the risk of local complications related to saliva stagnation. *Toxins (Basel).* 2012;4:956-61.
38. Ngeow WC, Nair R. Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:47-50.
39. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: An evidence-based review. *Int Dent J.* 2012;62:1-5.
40. Fu KY, Chen HM, Sun ZP, Zhang ZK, Ma XC. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. *B J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48:281-4.
41. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain.* 2011;152:1988-96.
42. Santamato A, Panza F, Di Venere D, Solfrizzi V, Frisardi V, Ranieri M, Fiore P. Effectiveness of botulinum toxin type A treatment of neck pain related to nocturnal bruxism: A case report. *J Chiropr Med.* 2010;9:132-7.
43. Arnaud S, Batifol D, Goudot P, Yachouh J. Nonsurgical management of traumatic injuries of the parotid gland and duct using type a botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117: 2426-30.
44. Teive HA, Piovesan ÉJ, Germiniani FM, Camargo CH, Sa D, Scola RH, Werneck LC. Hemimasticatory spasm treated with botulinum toxin: Case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:288-9.

Yazışma Adresi:

Dr. Kübra TİTİRİNLİ
Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD
Kurtuluş Mah. 692. Sokak No. 31 KIRIKKALE
Tel: 0318 224 49 27/3540 • e-posta: kubra-titirinli@hotmail.com