

BOTULİNUM TOKSİNİ (BTX) VE KLİNİK KULLANIMI

BOTULINUM TOXIN (BTX) AND CLINICAL USAGE

Hümeyra KOCAELLİ¹, Sirmahan ÇAKARER¹, Mehmet YALTIRIK¹

ÖZET

Botulinum toksini (BTX), son 25 yıldır tıbbi kullanım alanı bulmuştur. *Clostridium botulinum*'dan elde edilen bu toksin, kimyasal geçici paralitik etkilerini nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını önleyerek gösterir. Günümüzde BTX uygulamaları estetik veya tedavi amacıyla cerrahiye alternatif olmakta, plastik cerrahinin yanı sıra oral cerrahi alanında da pratik kullanımı giderek artmaktadır. Başta masseter kas hipertrofisi olmak üzere çiğneyici kas hipertrofileri ve hiperaktiviteleri, oromandibular-fasiyal-lingual distoniler ve bunlara sekonder olarak bozulan kas koordinasyonu nedeni ile tekrarlayan temporomandibuler eklem (TME) dislokasyonları, bruksizm, cerrahi sonrası gelişen mimik kaslarla ilgili problemlerin estetik düzeltilmesi ve tek başına veya kollagen ile diğer kozmetik düzeltmeler, kas spazmları, tikler, tükürük bezleri ile ilgili malfonksiyonlar (hipersalivasyon, Frey sendromu), myofasiyal ağrı ve diğer ağrı kontrollerinde, mandibulanın öne alındığı cerrahi operasyonlarda relapsı önlemek için EMG kontrollü genioid kasın paralizisi, BTX'un maksillofasiyal cerrahideki başlıca kullanım alanlarıdır. Bu makalede BTX'un maksillofasiyal cerrahide kullanım alanları, yapısı, etki mekanizması, yan etkileri ve kullanımda dikkat edilecek konular değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin, maksillofasiyal cerrahi

ABSTRACT

Botulinum Toxin (BTX), has been used medically since the last 25 years. The toxin derived from the *Clostridium botulinum*, manifests its temporary paralytic effects which provide chemical denervation by inhibiting the release of acetylcholine at neuro-muscular junction. At present, BTX applications have become an alternate to surgery in esthetic and therapeutic purposes and its practical uses has increased in oral surgery as well as with plastic surgery. Mainly the masseter hypertrophy and also the other muscle masticatory muscle hypertrophies and hyperactivities, oromandibular-facial-lingual dystonia, recurrent TMJ dislocations due to the muscle coordination damage developing secondary due to these dystonias, bruxism, esthetic rehabilitation of mimic muscles problems developed after surgery and the other cosmetic rehabilitations with or without collagen, spasms, tics, malfunctions with salivary glands (hypersalivation, Frey syndrome), in the control of myofacial pain and other pain, paralyzing genioid muscle under the EMG control to prevent relapses in performing mandibular advancement by surgery are the most common uses of BTX in maxillofacial surgery. In this article, the uses of BTX in maxillofacial surgery, its structure, side effects and issues taken into account in its usage are evaluated.

Key Words: Botulinum toxin, maxillofacial surgery

Günümüzde *Botulinum toxin* (BTX) uygulamaları estetik veya tedavi amacıyla cerrahiye alternatif olmakta, plastik cerrahinin yanı sıra oral cerrahi alanında da pratik kullanımı giderek

artmaktadır. Bu makalede, BTX'in maksillofasiyal cerrahide kullanım alanları, yapısı, etki mekanizması, yan etkileri ve kullanımda dikkat edilecek konular değerlendirilmiştir.

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı.

Spesifik bir ekzotoksin olan BTX, Gram pozitif, anaerob bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından salgılanır ve farklı türleri arasında sentezlenir (1, 2). BTX'in bilinen en güçlü nörotoksin olduğu bildirilmiştir. Tetanoz toksininden 4, kürardan 1×10^{10} , sodyum siyanitten 100×10^{10} kat daha öldürücü olarak bulunmuştur. Deneysel çalışmalarda çalışılan hayvanların % 50'sinin ölümü için hayvanın kg başına 0.001 mikrogram BTX verilmesinin yeterli olduğu bildirilmiştir (3, 4).

Bu konu ile ilgili ilk bilgiler, 1700'lü yıllarda sosis zehirlenmeleri ile ilgili besin zehirlenmesi olgularına dayanmaktadır. İlk botulizm olgusunu 1815 yılında Justinus Kerner sunmuş, 1820 yılında sosis zehirlenmesi ile ilgili 76 olgu içeren raporunu bildirmiştir. Belçikalı mikrobiyolojist Emile Pierre van Ermengem ise ilk olarak 1895'de *Clostridium botulinum* ilk kez izole etmiş ve 1897 yılında besin zehirlenmesine yol açan anaerobik mikroorganizma tanımlanmıştır. 1940' lı yılların sonunda BTX'in nöromuskuler iletiyi bloke ettiği anlaşılabilir kristalize formu üretilmiştir (4-7).

İlk olarak 1973'de San Francisco Smith Kettlewell Göz araştırma Enstitüsü'nden Dr. Alan Scott primatlarda strabismus tedavisinde Botulinum toksin kullanmış ve sekiz sene sonra 1981 yılında konu ile ilgili ilk makaleyi yayınlamıştır (8). BTX'un FDA onayı için ilk olarak 1980'li yıllarda başvurular yapılmış ve ilk olarak, nörolojik ve oftalmolojik bozuklukların tedavisi için BTX kullanımı onaylanmıştır (4, 9).

1987' den itibaren BTX hipertrofik ya da hiperaktif çiğneme ve mimik kaslarının denervasyonunda estetik ve fonksiyonel amaçlı olarak kullanılmaktadır (10).

1990'ların ortalarında BTX, lateral canthal çizgilenmeler bölgesinde, orbicularis oculi enjeksiyonlarında, masseter kas ve temporomandibuler bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır (3, 4, 9, 10). Masseter hipertrofisi tedavisinde BTX -A kullanımı ile ilgili iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (11). Kaynaklarda 1999 ve 2000'li yıllarda BTX'in yüz kırışıklıklarında başarılı kozmetik kullanımı gösterilmektedir (3, 10).

Toksin 150 kD molekül ağırlığında olup, birbirine disülfid bağı ile bağlı çift zincirden oluşur. BTX çinko endopeptidi olup, çinko bağlayıcı metalloendoproteaz içeren molekül ağırlığı 100.000 kD olan ağır ve molekül ağırlığı 50.000 kD olan

hafif zincirden oluşmaktadır. Ağır zincirde C ve N terminaleri bulunmaktadır. C terminali kolinerjik sistem terminaline afiniteden ve presinaptik reseptörlerin aracılık ettiği hücreye bağlanmadan sorumludur. N terminali ise toksinin hücre içinde yer değiştirmesini ve hafif zinciri endozomal membrana geçişini sağlar. Hafif zincir ise intrasellüler etkili nörotoksin parçasını oluşturmaktadır. Bu parça membranların birleşmesinden sorumlu SNARE (soluble N-ethyl maleimide-sensitive factor attachment proteine receptor) proteinlerine bağlanır. BTX'un hedefi hücre duvarındaki SNARE proteinleridir. Klinik kullanımı en sık olan BTX-A preparatı SNAP-25'e bağlanarak etkisini gösterir. BTX'un hafif zinciri bu proteinlere bağlanır ve SNARE proteinlerinin biri veya birkaçını parçalayarak sinaptik aralığa asetilkolin salınımını önleyerek kasta geriye dönüşümlü paralizi yapar (5, 12-16).

BTX'un immünolojik olarak 8 serotipi tanımlanmıştır ve A, B, C-1, C-2, D, E, F ve G olarak adlandırılmıştır. Bildirilen bu etki mekanizması tüm botulinum toksin serotipleri için geçerlidir. Bunlardan A, B ve E serotipleri insanlardaki botulizm tablolarından sorumludur. Bu serotipler moleküler ağırlık ve yapısal özellik olarak birbirine benzese de farklı antijenik özellik göstermektedir (1-5).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de BTX-A serotipi en sık kullanımı olan BTX türü olup ve BTX-A serotipi Botox® ve Dysport® isimli preparat adlarıyla bilinmektedir. Botox® ABD'de, Dysport® İngiltere'de üretilmektedir (17, 18).

BTX aktivitesini ölçebilmek için mouse unit (MU, LD50, U) birimi kullanılmaktadır. 1 MU aktivitesi 18-20 gr'lık dişi İsviçre Webster türü fare grubuna yapılan intraperitoneal botox enjeksiyonu ile farelerin % 50' sini öldürebilen doz olarak tanımlanmaktadır. Botox® ilk 3ay için 400 MU dan fazla kullanılmamalıdır (18-21). MU olarak, 25 ünite Botox ;100 ünite Dysport'a eşdeğerdir (17, 18). Ülkemizde bulunmayan BTX-B serotipi, ABD'de Neuroblok®, Avrupada da Myoblok® adı altında piyasada bulunmaktadır. BTX-F serotipinin BTX-A ya dirençli vakalarda kullanıldığı bilinmekle beraber yapıla çalışmalar deneysel ve klinik aşamada olup F serotipi ile ilgili preparatı mevcut değildir (2, 5, 18).

Nöromusküler kavşakta BTX etkileri bağlama, içeri alma ve blokaj olmak üzere 3 aşamada gerçekleşir. Ancak 4-12 hafta sonunda aksonal filizlenme (nevre sprouting) ile yeni sinir

terminalleri oluşur ve sinir iletimi tekrar başlar. BTX-A preparatı için nöromüsküler iletimin tekrar başlaması ve asetilkolin salınımı için tekrar geçen süre 3 ay olarak bulunmuştur. C serotipi de A serotipine benzer ancak diğer serotipler daha kısa süre etkilidir. Tedaviye başlarken direnç gelişimini önlemek amacıyla mümkün olan en düşük doz seçilmelidir. Enjeksiyonların arası en az 3 ay olması ve 3 aydan kısa süren güçlendirici enjeksiyonlardan kaçınılması gereklidir. BTX dondurucudan buz dolabından çıktıktan 4-8 saat içinde kullanılmalıdır. Flakonu sallamadan hafifçe karıştırılması önerilmekte aksi halde toksinin inaktivasyonu gerçekleşebilmektedir. Ayrıca enjektörü ısıdan korumak gereklidir. Botox preparatları 100 U'S lik flakonlarda bulunmaktadır. Enjeksiyon öncesi 10 U / 0.1 ml ya da 5U /0.1 ml olmak üzere steril serum fizyolojik ile dilue edilmesi önerilmektedir (2, 5, 10, 16, 18).

Günümüzde BTX başta fokal kas distonileri olmak üzere, istemsiz hareketler, uygunsuz kontraksiyonlar ve diğer pek çok tıbbi alanda kullanılmaktadır. BTX'un başlıca kullanım alanları aşağıda özetlenmiştir (bkz. Tablo 1). Başta maseter kas hipertrofisi olmak üzere çiğneyici kas hipertrofilere ve hiperaktivitelere, oromandibular-fasiyal-lingual distoniler ve bunlara sekonder olarak bozulan kas koordinasyonu nedeni ile tekrarlayan temporomandibuler eklem (TME) dislokasyonları, bruksizm, cerrahi sonrası gelişen mimik kaslarla ilgili problemlerin estetik düzeltilmesi ve tek başına veya kollagen ile diğer kozmetik düzeltmeler, kas spazmları, tikler, tükürük bezleri ile ilgili malfonksiyonlar (hipersalivasyon, Frey sendromu), myofasiyal ağrı ve diğer ağrı kontrollerinde, mandibulanın öne alındığı cerrahi operasyonlarda relapsı önlemek için EMG kontrollü geniyooid kasın paralizisi, BTX'un maksillofasiyal cerrahideki başlıca kullanım alanlarıdır (3, 4, 10, 16, 19, 22-29).

Tablo 1: Btx'nin klinik kullanım alanları

<p>FOKAL KAS DİSTONİLERİ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blefarospazm (göz kapağı apraksisi) - Oromandibular- fasiyal- lingual distoniler - Servikal distoniler (tortikolis) - Laryngeal distoniler (spazmodik disfoni) - Mesleki distoniler – kramplar - İdiopatik ve sekonder diğer distoniler <p>İSTEMSİZ HAREKETLER</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ses, baş ve ekstremitte tremorları - Hemifasiyal spazm - Palatal myoklonus /kronik kas spazmı - Tikler <p>UYGUNSUZ KONTRAKSİYONLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Strabismus - Nistagmus - Bruksizm - Ağrılı rijidite - Myokymia- adele seğirmesi - Kekemelik - Migren - Kas kontraksiyonuna bağlı baş ağrısı - Lumbosakral yorgunluk ve sırt krampları - Spastisite - Spastik idrar kesesi - Özefagal akalazi –özefagus genişlemesi - Pelvirektal spazm (anismus, vaginismus) - Diğer spastik hastalıklar <p>DİĞER KULLANIM ALANLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kozmetik (kırışıklıklar ve fasiyal asimetri için) - Hiperhidroz –Aşırı terleme - Hipertrofik – hiperaktif çiğneyici kaslar (özellikle masster hipertrofisi) - İdrar tutamama – aşırı idrar kesesi aktivitesi - Myofasiyal ağrıda trijer noktalara - Perioperatif ve post operatif ağrı kontrolü - Tükürük bezleri ile ilgili malfonksiyonlar (hipersalivasyon, Frey sendromu) - Mandibulanın öne alındığı ortoganatik cerrahi operasyonlarda relapsı önlemek için EMG kontrollü geniyooid kasın paralizisi

Göz kapağı apraksisi anlamına gelen blefarospazmın tedavisi için hiperaktivite gösteren orbicularis oculi kaslarına bilateral BTX enjeksiyonları yapılmıştır (4).

Oral ve maksillofasial cerrahide BTX kullanımı açısından, baş-boyun distonileri ve özellikle oromandibuler distoniler (OMD) önem taşımaktadır (3, 4, 9). Distoni, kaslarda tonus bozukluğu ve istemsiz, tekrarlayan tonik ya da spazmodik kas kontraksiyonlarıdır. Oromandibuler distoni çiğneme, alt yüz ve dil kaslarını içermekle birlikte trismus, bruksizm, istemsiz çene açılma ya da kapanmaları ya da dil hareketleriyle de oluşabilmektedir (9). Bu istemsiz hareketler mandibuler deviasyon, subluksasyon intraoral yumuşak doku travmaları ve kemik rezorbsiyonuna yol açabilmektedir. OMD ile beraber disfaji, çiğneme zorluğu gibi durumlar meydana gelebilmektedir. Etyolojisinde genetik predispozisyon, santral sinir sistemi yaralanmaları, periferik travma, ilaç kullanımları, nörodejeneratif hastalıklar rol oynamaktadır. OMD tedavisi, farmakolojik ve cerrahi olarak tedavi edilebilmekle birlikte bu geleneksel tedavi yöntemleri hastalara sınırlı ölçüde yararlı olabildiğinden ve çeşitli kronik yan etkilerle karşılaşılabilirdiğinden alternatif tedavi yöntemlerinden olan BTX uygulamaları gündeme gelmektedir (4, 5, 9, 18).

Spazmodik disfoni (larengeal distonilerin) tedavisinde BTX deneysel ve klinik olarak kullanılmıştır (2, 30). Larengeal distoni tedavisi için BTX uygulanan hastalarda normal ya da normale yakın ses elde edildiği gösterilmiştir (30). Enjeksiyonların direkt laringoskopi ya da EMG rehberliğinde yapılması önerilmektedir (18, 30). Hemifasial spazmlı hastalarda enjeksiyon öncesi beyin MR tetkiklerinin yapılması gerektiği ayrıca bu hastalarda distonili hastalara oranla toksin etkinliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır (31).

BTX-A hiperfonksiyonel çizgilenmelerin ve yüzdeki kırışıklıkların tedavisinde kullanılabilir (3, 10). Toksinin insanlar için median letal dozu (LD 50) yaklaşık 2500-3000 ünite olarak hesaplanmıştır. Fasiyal bölge işlemleri için tedavi dozunun ise median letal dozun yaklaşık 1 /100'ü olduğu dolayısıyla güvenli bir terapötik indeksi olduğu bildirilmiştir BTX-A'nın yüz estetiğinde uygulandığı bölgelerden; glabella, frontal bölge, lateral canthal bölge ve çene ucu bölgesi en sık enjeksiyon uygulanan bölgelerdir (3, 10, 18).

Paralitik strabismus, sekonder strabismus gibi olgularda BTX'a olumlu cevap alınmıştır. Ağır vakalarda cerrahi tedaviye hazırlık oluşturması açısından önem kazanmıştır (8). BTX-A'nın spasmodic torticollis de kullanımı ilk olarak 1986'da gösterilmiştir ve günümüzdeki tedavi seçenekleri arasına girmiş hastaların % 90'ında baş pozisyonu bozukluğunda ve ağrıda azalma saptandığı bildirilmiştir (32). Boyun kaslarına yapılan enjeksiyonlardan sonra ciddi bozukluğu olanlar haricinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların % 5-9'unda ise; geçici disfaji saptanmıştır. Ayrıca tik ve tremor gibi bozuklukların tedavisinde de etkili bulunmuştur. BTX çok çeşitli spastik bozukluklarda kullanılmıştır. Serebral paralizli hastaların yürüme paternlerinde düzelme sağladığı, multiple skleroziste uyluk adduktör kaslarının kas kontraksiyonunu azalttığı, üst ekstremitelerde spastisitesinde hareket derecesini artırdığı bildirilmiştir (4, 7, 18).

Myofasiyal ağrılar, gerilim ve migren tipi baş ağrıları gibi nondistonik sendromlarda uygulanan BTX'un yararlı sonuçları olduğu bildirilmiştir (16). Ciddi kronik fasiyal ağrılı hastaların BTX'a olumlu yanıt verdikleri saptanmış ve cerrahi tedaviye alternatif olarak gösterilmiştir (23). Bunlarla birlikte BTX'in herhangi bir ağrı sendromundaki etkinliğinin desteklenmesi için doz-yanıt ilişkisini ve etkinlik derecesini analize eden çalışmaların yapılması gerekmektedir. BTX'in çeşitli sendromlarda görülen ağrıyı azaltmadaki etki mekanizması duyu-sinir adaptasyonu ile bağlantılı olarak mast hücrelerinden, duyu-sinir dokularından ve endothelium kan damarlarından neuroefektörlerin salgılanmasını önlemesiyle açıklanmaktadır. Ancak ağrıyı azaltmadaki antienflamatuar etkisi konusu henüz açıklık kazanmamıştır. Bununla birlikte myofasiyal ağrı, post operatif ağrı, migren, trigeminal nevralji, TME disfonksiyon sendromu gibi enflamasyon içeren olguların tedavisinde BTX'un olumlu sonuçlar vermesi antienflamatuar etkinin varlığı konusundaki düşünceleri destekler niteliktedir (16, 23, 33 - 36).

Klinik olarak, temporal ve masseter kasların hipertrofisi; etkilenen kasların simetrik ve bazen asimetric olarak genişlemesini ifade etmektedir (37). Bilateral masseter kas hipertrofisi ilk kez 1880' de Legg tarafından tanımlanmıştır (38). İlk olarak Smyth, bilateral masseter kas hipertrofisi olan yedi hastanın tedavisinde BTX -A preparatını kullanmış iyi sonuçlar elde ettiğini, ciddi bir komplikasyon ile karşılaşmadıklarını ve masseter

hipertrofinin (MH) rutin tedavisinde BTX uygulamalarının rutin olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (24).

Masseter hipertrofinin sebepleri, diş sıkma, uyku sırasında diş gıcırdatma, uzun süreli ve sıklıkla çiklet çiğnenmesi ya da yeme esnasında aşırı çiğneme kuvveti uygulanması gibi sebeplere dayandırılmaktadır. Klinik olarak bruksizme bağlı dental atrizyonlar, TME problemleri ve periodontal yıkımla birlikte görülebilmektedir. Konjenital olarak görülebilen durumuyla birlikte kazanılmış masseter hipertrofisi daha sık olarak görülebilmektedir. Kazanılmış MH, yaşamın özellikle ikincil, üçüncül ve dördüncül evrelerinde olmak üzere her yaşta görülebilen bir olgudur. MH' de hipertrofik saha angulusta konumlandığından ve yüzün rektangüler şeklini artırdığından teşhis kolaydır. Ancak klinik olarak teşhis edilemediği durumlarda BT ve MR'dan faydalanılabilir. Konservatif tedavi, myoreleksanlar, temporal kas hipertrofilerinde splint uygulamaları, cerrahi tedavi ise, parsiyel rezeksiyon ve tuberositik masseter bölgesinin ostektomisini içermektedir. Literatürlerde genel olarak az sayıda hasta içeren vaka bildirimlerine rastlanmaktadır. Cerrahi işlemlerde fasiyal sinirin zedelenmesi, post operatif hemoraji, ödem, hematoma, enfeksiyonlar, skar oluşumu gibi dezavantajlar göz önüne alındığında BTX uygulaması alternatif bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır (11, 22, 24, 39-45).

TME bozuklukları, TME'i, çiğneme kaslarını ve bunlara bağlı yapıları içeren yüz ve çeneleri etkileyen baş – boyun ağrılarıyla ve kronik yüz ağrılarıyla birlikte seyredilen kollektif bir terim olarak tanımlanmaktadır. Temporomandibuler bozuklukların tedavisinde medikal tedavi (antienflamatuarlar, narkotik analjezikler, kas gevşeticiler), fizik tedavi (fizyoterapi, masaj, akupunktur), cerrahi tedavi (artrosentez, artroskopi, açık artrotomi)nin yanısıra BTX enjeksiyonlarının etkinliği ortaya konmuştur. Freund ve ark'nın Temporomandibuler bozukluğu olan 46 hastada masseter ve temporal kasa EMG rehberliğinde uygulanan BTX sonucu ağrı ve disfonksiyonda azalma, vertikal hareketteki ağız açıklığında artma saptanmıştır (25). Freund ve ark'nın yaptıkları bir diğer çalışmada ise cerrahi işlem gerektiren TME bozukluklarının tedavisinde BTX artrosentez ile birlikte yardımcı tedavi olarak kullanılmış ve artrosentezin tek başına uygulanmasına oranla daha etkili bir tedavi seçeneği oluşturmuştur. Ayrıca artrosentez ve BTX'in birlikte kullanıldığında artrosentezin tek başına kullanılmasına oranla daha

az olarak ilave cerrahi işleme gerek duyulduğu bildirilmiştir (26).

Karolyi fenomeni olarak da bilinen bruksizm, istem dışı, bilinçsizce, gündüz olabileceği gibi sıklıkla geceleri uykuda diş sıkma ve gıcırdatma alışkanlığı olarak tanımlanmaktadır (46). Bruksizm tedavisinde de kullanılmakta olan BTX enjeksiyonları, mandibulayı açan ve kapatan kaslar arasındaki ilişkiyi düzenleyerek, ağrıyı azaltarak aynı zamanda TME kinetiğini normal düzeye getirerek etki etmektedir (19, 27, 47, 48).

Maksillofasiyal cerrahide, özellikle paratiroidotomi operasyonlarından sonra karşılaşılan komplikasyonlardan biri olan Frey sendromunda da BTX kullanımı önerilmektedir (28). Ayrıca mandibulanın öne alındığı ortognatik cerrahi operasyonlarda relapsı önlemek için geniohyoid kasın paralizisinde BTX kullanımı bildirilmiştir (29).

BTX kullanımında lokal yan etkilerden OMD'li hastalarda disfaji olabileceği, ayrıca pruritis, kaslarda zayıflık ve baş dönmesi oluştuğunu saptanmıştır (36, 49). Kronik orofasiyal ağrı sendromu tedavisinde kullanılan BTX uygulanan hastalarda bir hafta süresince geçici gülme zorluğu saptanmıştır. Konuşma ve yutkunma zorluğu gibi geçici lokal yan etkilerin varlığı suprahioyid ve dile yakın kaslarda enjeksiyon uygulaması sonucu elde edilmiştir (3, 10, 25). BTX uygulamalarında gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili teratojen etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Bu nedenle hamile ve emziren annelerde kullanılmamaktadır. Diğer kontrendikasyonları, myasthenia gravis ve myopatiler gibi nöromusküler sistem hastalıkları, ilaç etkileşimleri (aminoglikozidler ve Ca kanal blokerleri) ve preparat içeriğine karşı hipersensitivite olarak bildirilmiştir (36, 49). Yetersiz doz, kasın yüzey genişliği, hastanın yaşı, uygulanan teknik, doğru kas seçimi yapılmaması ve kullanım sırasında soğuk zincire uyulmaması BTX başarısını etkiler (4, 5, 49).

BTX uygulamalarının basit ve ağrısız bir yöntem olmasına karşın, 4 ayda bir enjeksiyonların yenilenmesi gerektiği, nadiren de olsa bazı hastalarda direnç gelişebildiği yüzün alt kısmında daha az iyileşme sağlandığı dezavantaj olarak bildirilmiştir. Tedavide yeterli yanıt alınamamasının en önemli nedenlerinin başında zamanla toksine karşı direnç gelişmesi düşünülmektedir (5, 17, 50). Toksine karşı gelişen direnç mekanizmasında genetik yatkınlığın dışında,

toksinin ağır epitoplara karşı gelişen antikörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Servikal distoni ve spastisite gibi yüksek dozda BTX kullanılan olgularda direnç gelişimi daha sıktır. BTX-A ya direnç gelişen hastalarda BTX-F preparatları denenmektedir (3, 17, 49, 50).

KAYNAKLAR

- 1- Kimura K, Kimura H, Yokosawa N, Isogai H, Isogai E, Kozaki S, Miyamoto A, Nishikawa T, Ohshika H, Kubota T, Fuji N. Negative chronotropic effect of botulinum toxin on neonatal rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 244: 275-279.
- 2- Cichon JV, McCaffrey TV, Litchy WJ, Knops JL. The effect of botulinum toxin type A injection on compound muscle action potential in an in vivo rat model. *Laryngoscope*, 1995; 105: 144-148.
- 3- Niamtu JB. Botulinum toxin A: a review of 1085 oral and maxillofacial patient treatments. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003; 61: 317-324.
- 4- Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1186-1194.
- 5- Aoki R. The development of BOTOX –Its history and pharmacology. *Pain Digest*, 1998: 337-341.
- 6- van Emengem E. Ueber einem neuen anaeroben bacillus und seine Beziehungen zum botulismus. *Z H Infektionskrankh* 1897; 26: 1-56. (English translation, *Rev Infect Dis*, 1979; 1: 701-719) (4. kaynaktan nakledilmiştir).
- 7- Atassi Z, Dressler D, Jankovic J, Blazer J. Justinus Kerner and the history of botulism The latest news in science and therapeutics. *Newsletter of internationale conferance 2002: Hannover, Germany*.
- 8- Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1981; 79: 734-370.
- 9- Heise GJ, Mullen MP. Oromandibular dystonia treated with botulinum toxin: Report of case. *J Oral Maxillofac Surg*, 1995; 53: 332-335.
- 10- Niamtu J. Aesthetic uses of botulinum toxin A. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999; 57: 1228-1233.
- 11- To EWH, Ahuja A, Ho WS, King WWK, Parg PCW, Hui ACF. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. *British Journal of Plast Surgery*, 2001; 54: 197-200.
- 12- White CM, Greensmith L, Vrbova G. Repeated stimuli for axonal growth causes motoneuron death in adult rats: the effect of botulinum toxin followed by partial denervation. *Neuroscience* 2000, 95: 1101-9.
- 13- Herreros J, Marti E, Ruiz-Montasell B, Casanova A, Niemann H, Blasi J. Localization of putative receptors for tetanus toxin and botulinum neurotoxin type A in rat central nervous system. *Eur J Neurosci*, 1997; 9: 2677-2686.
- 14- Inagi K, Rodriquez AA, Ford CN, Heisey DM. Transoral electromyographic recordings in botulinum toxin-injected rat larynges. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997; 106: 956-964.
- 15- Lu L, Atchabahian A, Mackinnon SE, Hunter DA. Nerve injection injury with botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg*, 1998; 101: 1875-1880.
- 16- Freund BJ, Schwartz M. Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache*, 2002; 42: 1033-1037.
- 17- Aoki RK. Preclinical update of BOTOX (botulinum toxin type –A) purified neurotoxin complex relative to other botulinum toxin preparations. *Eur J Neurology*, 1999; 6: 3-10.
- 18- Munchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *Clinical review. British Medical Journal*, 2000; 320: 161-165.
- 19- Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc*, 2000; 131: 211-216.
- 20- Quinn N, Hallet M. Dose standardisation of botulinum toxin. *The Lancet*, 1989; 1: 964.
- 21- Schantz EJ, Jonson EA. Dose standardisation of botulinum toxin. *The Lancet*, 1990; 335-421.
- 22- Mandel L, Tharakan M. Treatment of unilateral masseteric hypertrophy with botulinum toxin: Case report. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999; 57: 1017- 1019.
- 23- Borodic GE, Acquadro MA. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *Journal of Pain*, 2002; 3: 21-27.
- 24- Smyth AG. Botulinum toxin treatment of bilateral masseteric hypertrophy. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1994; 32: 29-33.
- 25- Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000; 38: 466-471.

- 26- Freund BJ, Schwartz M. Intramuscular injections of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: preliminary observations. *British Journal of Oral and Maxillofac Surg*, 2003; 41: 351-352.
- 27- Chikhani L, Dichamp J. Bruxisme, temporomandibular dysfunction and botulinum toxin. *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2003; 46: 333-337.
- 28- Beerens AJ, Snow GB. Botulinum Toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg*, 2002; 89: 116-119.
- 29- Umstadt HE. Botulinum Toxin in maxillofacial surgery. *Mund Keifer Gesichtschr*, 2002; 6: 249-260.
- 30- Brin MF, Blitzer A, Steward C. Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): observations of 901 patients and treatment with botulinum toxin In: Fahn S, Marsden CD, DeLong DL. *Advances in neurology. Dystonia*. Philadelphia: Lippincot, Raven, 1998: 237-252.
- 31- Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998; 64: 751-757.
- 32- Tsui JKC, Eisen A, Stoeddl AJ, Calne S. Double blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*, 1986; 2: 245-247.
- 33- Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. *The Journal of Pain*, 2003, 4: 159-165.
- 34- Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*, 2002; 99: 465-473.
- 35- Saper JR. Botulinum toxin and chronic facial pain. *Journal of Pain*, 2002; 3: 21-27.
- 36- von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003; 61: 774-778.
- 37- Dencer D. Bilateral idiopathic masseter hypertrophy. *Br J Plast Surg*, 1961; 14: 149 (36. kaynaktan nakledilmiştir).
- 38- Legg JW. Enlargement of temporal and masseter muscles on both sides. *Trans Pathol Soc Lond* 1880, 31: 361-366 (36. kaynaktan nakledilmiştir)
- 39- Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol*, 1993; 113: 400-404.
- 40- Moore AP, Wood GD. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1994; 32: 26-28.
- 41- Gurney CE. Chronic bilateral benign hypertrophy of the masseter muscles. *Am J Surg*, 1947; 74: 137-139.
- 42- Hata T, Hosoda M. Unilateral temporalis muscle hypertrophy managed with botulinum toxin type A. *British journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000; 38: 571-574.
- 43- von Lindern JJ, Niederhagen B, Appel T, Bergé S, Reich RH. Type A botulinum toxin for the treatment of hypertrophy of the masseter and temporal muscles: An alternative treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2001; 107: 327-332.
- 44- Hui ACF. Botulinum toxin for treatment of masseteric hypertrophy. *J Neurol*, 2002; 249-345.
- 45- Kim HJ, Yum K-W, Lee S-S, Heo M-S, Seo K. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. *Dermatol Surg*, 2003; 29: 484-489.
- 46- Shore NA. Temporomandibular joint dysfunction and occlusal equilibration. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1976: 60-61.
- 47- Daelen B, Thorwirth V, Koch A. Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1997; 26: 458-460.
- 48- Pidcock FS, Wise JM, Christensen JR. Treatment of severe post-traumatic bruxism with botulinum toxin-A : Case report. *J Oral Maxillofac Surg*, 2002; 60: 115-117.
- 49- Mendez-Eastman SK. Botox: A review. *Plastic Surgical Nursing*, 2000; 20: 60-65.
- 50- Blazer J, Zouhair A, Dresser D, Jancovic J. Botulinum toxin update: The latest news in science and therapeutics. *Newsletter of Internationale Conference*, 2002: Hannover, Germany.

Yazışma Adresi:

Dr. Hümevra Kocaelli
 İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi
 Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD
 Çapa (34390) İstanbul.
 Tel: 0.212.4142020 / 30289
 Fax: 0.212.5422789
 E-mail: kocaelli@istanbul.edu.tr

