

Masseter kas hipertrojisinde botulinum toksin tip A uygulaması: Uzun dönem etkiler ve kalıcı iyileşme

The use of botulinum toxin type A in masseteric muscle hypertrophy: Long-term effects and lasting improvement

Dr. Barış Aydil,¹ Dr. Bora Başaran,² Dr. Selin Ünsaler,² Dr. Yusufhan Süoğlu²

¹İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada botulinum toksin A uygulamasının masseter kas kalınlığının azaltılmasındaki uzun dönem etkinliği değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Haziran 2007 - Haziran 2008 tarihleri arasında yanakta şişlik yakınması ile başvuran ve benign masseter kas hipertrofisi tanısı ile botulinum toksin tip A enjeksiyonu yapılan 28 hastanın (21 kadın, 7 erkek; ort. yaş 25.5±4.5 yıl; dağılım 20-46 yıl) kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda tanı masseter kasının morfometrik analizi ile konuldu. Botulinum toksin enjeksiyonları altı aylık aralıklarla toplam altı defa yapıldı. Son enjeksiyondan ortalama 13.2 aylık takip sonrasında hastalar geri çağırılarak son kontrol ölçümleri hesaplandı.

Bulgular: Ardışık enjeksiyonlar sonrası değerler birbirleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak her bir enjeksiyon sonrası masseter kas kalınlığında anlamlı gerileme saptandı ($p<0.001$). Tedavi bittikten sonra yapılan final ölçümde de bu gerilemenin kalıcı olduğu görüldü.

Sonuç: Masseter kas hipertrojisinde botulinum toksin tip A enjeksiyonu güvenilir ve uzun dönem etkinliğe sahip bir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: Botulinum toksin tip A; bruksizm; masseter kas hipertrofisi.

Objectives: In this study, we aimed to evaluate the long-term efficacy of botulinum toxin A injection in reducing the masseter muscle thickness.

Patients and Methods: Between 2007 and June 2008, we retrospectively analyzed the data from 28 patients (21 females, 7 males; mean age: 25.5±4.5 years; range 20 to 46 years) with benign masseter hypertrophy treated with botulinum toxin A injections. All patients were diagnosed by the morphometric analysis of the masseter muscle. The injections were repeated intermittently every six months and totally for six times. The patients were recalled and the last measurement was performed at a mean follow-up of 13.2 months.

Results: The values obtained following consecutive injections were compared and a statistically significant reduction in thickness of masseter muscle thickness after every single injection was found ($p<0.001$). The final measurement following treatment discontinuation revealed that this reduction was long-lasting.

Conclusion: Botulinum toxin A injection is a safe and long-term effective therapy for the masseter muscle hypertrophy.

Key Words: Botulinum toxin type A; bruxism; masseteric muscle hypertrophy.

Benign masseter kas hipertrofisi (BMKH) ilk olarak 1880 yılında Legg tarafından tanımlanmıştır.^[1] Patoloji tek taraflı veya iki taraflı olabilir ve sıklıkla temporal kasın hipertrofisi de eşlik eder. Hastaların majör yakınmaları intermittan fasyal ağrı ve yüzde belirgin kozmetik bozukluktur. Fizik muayenede genellikle dişleri sıkmayla daha da belirginleşen mandibulanın lateralinde yumuşak doku kitlesi görülür. Etyolojik olarak pek çok faktör suçlanmıştır; özellikle bruksizm, masseter hiper/parafonksiyonu, stres, tek taraflı çiğneme ve retrognati benzeri mandibüler yapısal anomaliler en olası nedenlerdir.^[2] Ancak mastikatör kas hiperaktivitesi ve malfonksiyonları objektif olarak değerlendirilemediğinden, mutlak etyolojiyi bilmek genellikle çoğu olguda mümkün olmaz.

Benign masseter kas hipertrofisi gelişen hastaların çoğu herhangi bir tedavi almamaktadır. Ancak tedavi edilmediği takdirde, yaratacağı ağrı ve kozmetik sorunların yanında, uzun dönemde hipertrofik kasların temporomandibüler ekleme aşırı yük bindirmesine bağlı temporomandibüler disfonksiyon sendromu da gelişebilir.^[3]

Benign masseter kas hipertrofisi tedavisinde pek çok farklı tedavi yöntemi tanımlanmıştır. Anksiyolitik, kas gevşetici ve antidepressanlardan oluşan farmakoterapi, fizyoterapi, dental rehabilitasyon ve oklüzyon apareyleri, masseter kasının radyofrekans ablasyonu, intraoral ve ekstraoral cerrahi girişimler BMKH tedavisinde günümüze kadar denenmiş tedavilerdir. Bu amaçla botulinum toksin A'nın ilk kullanımı ise 1994 yılında bildirilmiştir.^[4]

Botulinum nörotoksinin temel toksik etkisi presinaptik nöromusküler bileşkede asetil kolin serbestleşmesini önleyerek yarattığı kimyasal denerjasyon ve buna bağlı gelişen iskelet kaslarındaki gevşek paralizidir. Bu nedenle nöromusküler bozukluklar, strabismus, blefarospazm, hemifasiyal spazm ve daha birçok musküler aktiviteyi etkileyen rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Toksinin sekiz farklı serotipi olmasına karşın sadece botulinum A ve botulinum B'nin ticari kullanımı vardır.

Özellikle çene gıcırdatma, bruksizm gibi habitüel rahatsızlık kaynaklı BMKH'de botulinum toksin A'nın kullanımı oldukça başarılı sonuçlar vermiştir.^[5,6] Ancak kısa süreli uygulamalar sonrası tablo geri dönebilmektedir. Değişken dozaj, kısa tedavi aralıkları ve uzun dönem takip eksikliği tekniğin güvenilirliğini etkilemektedir. Ayrıca ardışık botoks uygulamasının masseter kasına uzun

dönemde etkileri üzerine literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada BMH nedeniyle altı ay arayla tekrarlanan botulinum toksin A uygulamasının hastalarda masseter kas kalınlığı üzerindeki uzun dönem etkinliği değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniği ve İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çene Cerrahisi polikliniğine Ocak 2007 - Haziran 2008 tarihleri arasında yanakta şişlik yakınması ile başvuran ve yapılan muayene ve incelemeleri sonucunda BMH tanısı konulan ve botulinum toksin A uygulaması yapılan 53 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalardan 25'i botulinum toksin maliyetinin yüksek olması, başka şehre taşınma, tedaviden memnuniyetsizlik gibi nedenlerle tedaviye devam etmediği için çalışma grubundan çıkartıldı, geriye kalan toplam 28 hastanın (21 kadın, 7 erkek; ort. yaş 25.5±4.5 yıl; dağılım 20-46 yıl) kayıtları değerlendirildi.

Hastalar tedaviye alınmadan önce öykülerinde çeneye yönelik herhangi bir cerrahi girişim olmasına dikkat edildi. Öykü formlarından etyolojiyi aydınlatmaya yönelik olarak bruksizm, tek taraflı çiğneme ve diş eksikliği sorgulandı.

Tanı masseter kasının morfometrik analizi ile konuldu. Masseter kasının yüzde oluşturmuş olduğu patolojik kare şeklindeki görüntü palpasyon ile değerlendirildi, dış kulak yolunun girişinde, tragus alt noktasından başlayan ve yüz nötral pozisyondayken aynı taraf ağız komissüründe biten düz hat mezura ile ölçüldü (Şekil 1). Bu hattın uzunluğu her bir hastada tedavi öncesinde ölçülerek bu değere "başlangıç değeri" denildi; söz konusu mesafe her bir enjeksiyon öncesinde tekrar ölçüldü ve Ocak 2012'de tüm hastalar geri çağrılarak kalıcı sonuç açısından son ölçüm yapıldı.

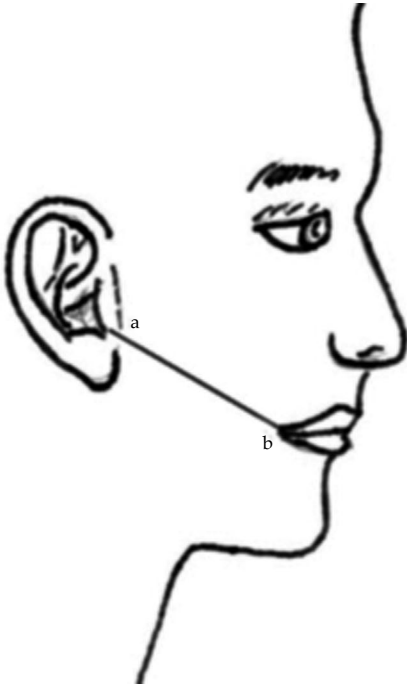
Hastalar botulinum toksinin olası yan etkileri hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Enjeksiyon materyali olarak bütün hastalarda botulinum toksin tip A (Botox 100 IU flakon, Abdi İbrahim İlaç Sanayi AŞ) kullanıldı. Enjeksiyonlar altı aylık aralıklarla, her hastada toplam altı defa olacak şekilde yapıldı. Enjeksiyon işleminde ilk olarak hipertrofik masseter kası palpasyon ile tespit edildi. Kenarları eşit olmayan bir dörtgen oluşturulacak şekilde masseter kasının ön ve arka sınırları işaretlendi, kulak lobülü hizasından

ağız komissürüne bir çizgi çekilerek dörtgenin üst sınırı çizildi (Şekil 2). Alt sınır ise angulus mandibuladan masseterin anterior sınırının en antero-inferioruna çekilen bir çizgi ile oluşturuldu. Bu dörtgen alan içerisinde üç noktadan toksin enjekte edildi. Her enjeksiyonda total doz olarak kullanılan 100 U botulinum toksin tip A'nın %50'si bu alanın tam orta bölümüne, geri kalan toksin ise ilk enjeksiyon yapılan yerin birer santimetre anterior ve posterioruna eşit miktarda olacak şekilde no. 24 iğne ile enjekte edildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS "Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)" 17.0 versiyon paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Paired samples testi kullanıldı, $p \leq 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

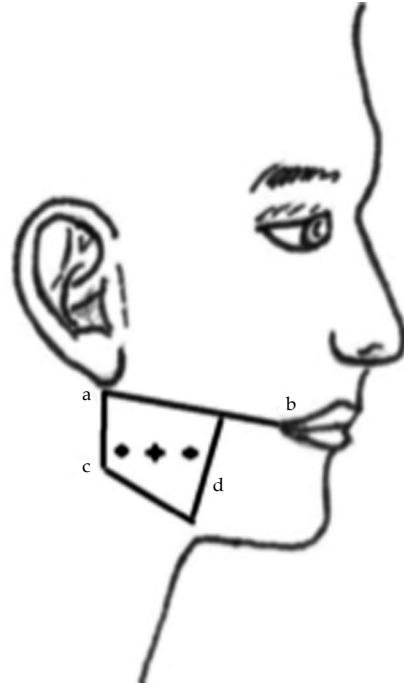
Masseter hipertrofi 18 hastada tek taraflı (%64.3), 10 hasta da ise iki taraflı (%35.7) idi. Etiyolojik faktörler açısından değerlendirildiğinde 14 hastada tek taraflı çiğneme (%50), dokuz hastada brüksizm (%32.1), üç hastada ikisi birden saptanırken (%10.7), 10 hastada herhangi bir neden bulunmadı (%35.7).



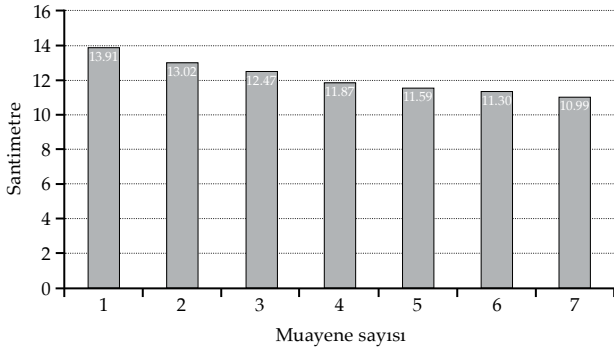
Şekil 1. Hipertrofik masseter kasının ölçümü: Dış kulak yolu girişinde, tragus alt noktasından başlayan (a) ve yüz nötr pozisyondayken aynı taraf ağız komissüründe biten (b) düz hat mezura ile ölçülür.

Hastalar, altı ay arayla yapılan ve toplam altı enjeksiyondan oluşan üç yıllık tedavi bitimi sonrası Ocak 2012'de son ölçümü için geri çağrıldıklarında, son enjeksiyon sonrası ortalama süre 13.2 ± 5.3 ay olarak hesaplandı. En kısa takip süresi dört olguda altı ay, en uzun takip süresi ise bir olguda 24 ay idi.

Başlangıç değeri 28 hastada ortalama 13.9 ± 1.2 cm olarak bulundu. İlk enjeksiyondan altı ay sonra, hemen 2. enjeksiyon öncesi yapılan ölçümde ortalama mesafe 13.0 ± 1.2 cm, 12. ayda yapılan 3. enjeksiyon öncesi 12.5 ± 1.1 cm, 18. ayda yapılan 4. enjeksiyon öncesi 11.9 ± 1.0 cm, 24. ayda yapılan 5. enjeksiyon öncesi 11.6 ± 1.0 cm ve son olarak 30. ayda yapılan 6. enjeksiyon öncesi ise 11.3 ± 1.0 cm olarak hesaplandı. Son enjeksiyondan ortalama 13.2 ay sonra yapılan final ölçüm değeri ise 28 hastada ortalama 10.99 ± 0.95 cm olarak bulundu (Şekil 3). Ardışık enjeksiyonlar sonrası değerler birbirlerine karşılaştırıldığında, masseter kas ölçümünde her bir enjeksiyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptandı ($p=0.001$, $p<0.05$; Tablo 1).



Şekil 2. Enjeksiyon alanlarının belirlenmesi: Masseter kasının ön ve arka sınırları işaretlenir; kulak lobülü (a) hizasından ağız komissürüne (b) bir çizgi çekilerek dörtgenin üst sınırı çizilir. Alt sınır ise angulus mandibuladan (c, d) masseterin anterior sınırının en antero-inferioruna çekilen bir çizgi ile oluşturulur. İlk enjeksiyon alanın tam orta bölümüne (dörtgen yıldız), geri kalan toksin ise ilk enjeksiyon yapılan yerin 1'er cm. anterior ve posterioruna (eşkenar dörtgenler) eşit miktarda olacak şekilde enjekte edilir.



Şekil 3. Her muayenede ölçülen ortalama masseter kas boyutu. Başlangıç değeri (1) ortalama 13.91 cm (SD±1.23), 2. enjeksiyon öncesi (2) 13.02 cm (SD±1.16), 3. enjeksiyon öncesi (3) 12.47 cm (SD±1.11), 4. enjeksiyon öncesi (4) 11.86 cm (SD±1.01), 5. enjeksiyon öncesi (5) 11.59 cm (SD±1.04) ve 6. enjeksiyon öncesi (6) 11.30 cm olarak hesaplandı (SD±0.97). Son enjeksiyondan altı ay sonra yapılan final ölçüm değeri (7) ise 38 hastada ortalama 10.99 cm bulundu (SD±0.95).

Hiçbir hastada botulinum toksini enjeksiyonuna bağlı fasiyal paralizi ya da etken maddeye karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmedi.

TARTIŞMA

Masseter kas hipertrofisi hastalar açısından görsel ve fonksiyonel bozukluklar yaratan bir patolojidir ve çoğu olguda altta yatan neden saptanamayabilir. Özellikle 2. ve 3. dekadlarda daha sık görülür.^[7] Literatürde BMKH'nin çoğunlukla iki taraflı görüldüğü bildirilmiştir; mandibula kontürünün sosyal ve estetik açıdan daha fazla önem taşıdığı ülkelerde, özellikle de doğu Asya ülkelerinde etyolojik faktör olarak en sık bruksizm suçlanmaktadır.^[5,6] Bizim çalışma grubumuzda ise olguların çoğunluğu (%64.3) tek taraflı idi. Bunun nedeni olguların toplamda %60'a yakınında tek taraflı çığneme sorununun varlığı olabilir; sonuçta olgular plastik cerrahi yerine primer olarak çene cerrahisi ve kulak burun boğaz polikliniği üzerinden hekime başvurdukları için hastalar açısından başvuru anında görsel bozukluklardan çok fonksiyonel bozuklukların daha ön planda olduğu düşünüldü.

Benign masseter kas hipertrofisi tedavisinde invaziv ve noninvaziv pek çok teknik tanımlanmıştır. Geleneksel tedavi yöntemi kasın cerrahi yolla parsiyel rezeksiyonudur. Hipertrofik kasın ekstraoral yolla ufaltılması ilk olarak 1947 yılında Gurney^[8] tarafından tanımlanmıştır. Ancak eksternal kesi gereksinimi ve buna bağlı fasiyal skar gelişme olasılığı ve ameliyat sırasında fasiyal sinirin marjinal dalının zarar görme ihtimali gibi nedenlerle teknik günümüzde terk edilmiştir. Beckers^[9] 1977 yılında kasa intraoral yolla girişim tekniğini geliştirmiştir. Ancak bu yöntemde

Tablo 1. Paired samples test (eşleştirilmiş örnekler testi)

	Eşleştirilmiş farklılıklar	
	Ortalama	p
I. Uygulama - II. Uygulama	0.55±0.19	0.001
II. Uygulama - III. Uygulama	0.60±0.30	0.001
III. Uygulama - IV. Uygulama	0.28±0.27	0.001
IV. Uygulama - V. Uygulama	0.28±0.26	0.001
V. Uygulama - VI. Uygulama	0.31±0.43	0.001

Her bir enjeksiyon öncesi yapılan ölçümlerde bir önceki ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptandı.

de kasın lateral yüzüne girişimde bulunulursa marjinal sinirin zarar görme olasılığı vardır, bu yüzden esas deformiteyi oluşturan lateral parça yerine mediyalde kalan masseter kısmına cerrahi redüksiyon uygulanır. Her iki cerrahi işlem için de genel anestezi gerekir ve hemoraji, hematoma, enfeksiyon gibi diğer cerrahi komplikasyonlar görülebilir. Sonuçta hastaların doktora başvurma nedeninin çoğunlukla estetik kaygılar olması, daha minimal invaziv tedavi alternatiflerinin geliştirilmesi yönünde bir arayış doğurmuştur. Scott ve ark.nın^[10] 1973 yılında strabismus tedavisinde botulinum toksin A uygulamasını bildirmelerinin ardından toksinin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Botulinum toksinin kastaki etkisi dört aşamada olmaktadır.^[6] Enjeksiyon sonrası birinci aşamada kasın gerginliği azalır, ikinci aşamada kas volümü azalmaya başlar, üçüncü aşamada kas gerginliği tekrar artmaya başlar, dördüncü ve son aşamada ise kas volümü eski haline döner. Bu yüzden BMKH tedavisinde botulinum toksini başlangıçta tek doz şeklinde kullanılırken yaklaşık dokuz ay içinde kasın tekrar eski boyutlarına döndüğü gözlenmiştir.^[11] Tekrarlayan enjeksiyonlar ile ilgili ilk çalışmayı Kim ve ark.^[6] yapmış ve bu yolla kas volümünün uzun süreli progressif bir şekilde azaltılabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da altı ay arayla yapılan altı enjeksiyon sonrası kas volümünde her enjeksiyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme elde edildi. Tedavi kesildikten altı ay sonra yapılan son ölçümde de bu gerilemenin kalıcı olduğunun gösterilebilmiş olması da önemlidir. Masseter hipertrofisinin tedavi sonrası geri dönmesinin nedeni, botulinum toksin enjeksiyonlarının hastadaki habitüel bozuklukları düzeltmek yerine sadece sonucu tedavi etmeye çalışmasından kaynaklanmaktadır. Halbuki literatürde BMKH'nin en sık nedeni olarak bildirilen bruksizm, çoğunlukla

psikolojik kaynaklı bir bozukluktur. Özellikle stres ve anksiyete gibi faktörler, brüksizmin en yaygın görülen tiplerinden olan noktürnal brüksizmin en sık nedenidirler.^[12]

Sonuçta masseter paralize edilse dahi brüksizm devam ettiği için tedavi kesildikten sonra nüksler kaçınılmazdır. Bizim hasta grubumuzda ise etyolojide tek taraflı çiğneme şeklinde oklüzyonal sorunlar ana grubu oluşturduğundan, dental rehabilitasyon ve hastaların detaylı bilgilendirilmesi ile tedavi başarısının kalıcılığı sağlanmış görünmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Legg JW. Enlargement of the temporal and masseter muscles on both sides. *Trans Pathol Soc Lond* 1880;31:361.
2. Harriman DG. The histochemistry of reactive masticatory muscle hypertrophy. *Muscle Nerve* 1996;19:1447-56.
3. Chikhani L, Dichamp J. Bruxism, temporo-mandibular dysfunction and botulinum toxin. *Ann Readapt Med Phys* 2003;46:333-7.
4. Moore AP, Wood GD. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:26-8.
5. Kim NH, Park RH, Park JB. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1693-705.
6. Kim NH, Chung JH, Park RH, Park JB. The use of botulinum toxin type A in aesthetic mandibular contouring. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:919-30.
7. Smyth AG. Botulinum toxin treatment of bilateral masseteric hypertrophy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:29-33.
8. Gurney CE. Chronic bilateral benign hypertrophy of the masseter muscles. *Am J Surg* 1947;73:137-9.
9. Beckers HL. Masseteric muscle hypertrophy and its intraoral surgical correction. *J Maxillofac Surg* 1977;5:28-35.
10. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12:924-7.
11. Yu CC, Chen PK, Chen YR. Botulinum toxin a for lower facial contouring: a prospective study. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31:445-51.
12. Lavigne GJ, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil* 2008;35:476-94.