

Bölüm 5

DİŞ HEKİMLİĞİNDE BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMALARI

Ayktut ŞAYLIĞ¹
Mohammad Nabı BASIRY²

GİRİŞ

Botulinum toksinin (BTX) 19.yüzyılın sonlarında Van Ermengem tarafından keşfedilmesi, tıp tarihinde önemli bir adım olarak değerlendirilmiştir. (1) 1973 yılında Scott ve ark. BTX'in primat ekstraoküler kaslarına enjeksiyonunu içeren öncü hayvan deneylerini gerçekleştirmiş ve belirli bir kası güvenli bir şekilde paralyze uğrattığını bildirmişlerdir. (2)

1977'de insan denemeleri, ekstraoküler kasa BTX enjeksiyonlarının şaşılık için etkili bir tedavi olabileceğini göstermiştir. Bu araştırma sonucunda ABD (Amerika Birleşik Devletleri) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 1989 yılında BTX kullanımını onaylamıştır. (3)

BTX, asetilkolinin sinir uçlarındaki veziküllerden kenetlenmesi ve salınması için gerekli olan SNAP-25 adlı bir proteini parçalar ve böylece hücre dışına salınımını engeller. (4,5) Sinir iletiminin azalması uygulamadan 6 saat sonra hızlı bir şekilde meydana gelirken, klinik etkiler 24-72 saat içinde belirginleşmektedir. (6) Sinirin terminal plaktaki tam aktivitesini geri kazanması yaklaşık olarak 90 gün sürmektedir. Bununla birlikte, aynı sinir dalları BTX'e tekrar tekrar maruz kaldığında bu süreç giderek uzamaktadır. (7)

NÖROTOKSİNLERE GENEL BAKIŞ

BTX, nörotransmitter asetilkolinin yanı sıra kalsitonin geni ile ilişkili peptit, substans P ve glutamat gibi diğer nörotransmitterlerin salınımını bloke eden en güçlü toksindir. Birçok motor, duyuşsal ve otonomik durumun yönetimi için etkili terapötik seçenek olarak güvenliği onaylanmıştır. (8)

¹ Arş. Gör, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD, aykut.saylig@ksbu.edu.tr

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, mohammednabi.basiry@ksbu.edu.tr

Botulinum nörotoksinleri, Clostridium botulinum (C.botulinum) başta olmak üzere çeşitli clostridial türler tarafından sentezlenir, ancak aynı zamanda C. baratii (BoNT-F), C. butyricum (BoNT-E) ve C. argentine (BoNT-G) tarafından sentezlenen türleri vardır. Son zamanlarda, Clostridial olmayan bakteri, Weisella oryzae'nin de botulinum toxin-A (BoNT-A) ürettiği bulunmuştur. (9) Bununla birlikte, bu yeni bakteriyel toksinin biyolojik rolünü tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu bakteriler, 40'tan fazla alt tip ile Adan G'ye kadar serotipler olarak sınıflandırılan immünolojik olarak farklı birkaç nörotoksin sentezler. Epidemiyolojik çalışmalar ve in vitro karakterizasyon, yalnızca A, B, E ve F serotiplerinin insan botulizmine neden olduğunu, serotip C ve D'nin kuş ve sığır botulizminde yaygın olduğu gösterilmiştir. (10) Ayrıca, BoNT-CD, BoNT-DC ve BoNT-HA dahil olmak üzere üç hibrit mozaik tipi tanımlanmıştır. (11)

Şu anda FDA, insanlarda kullanım için A1 (Abo, ona ve incobotulinum toksin A) ve B1 (rimabotulinum toksin B) olmak üzere iki serotipi onaylamıştır. BoNT-A1, farmasötik uygulamalar için kullanılan ve en çok çalışılan BoNT'nin baskın serotipidir. Gücü, uzun etki süresi ve nöromusküler aktivitenin inhibisyonundaki lokalize aktivitesi, kas içi enjeksiyon, klinik ve estetik uygulamalar için kullanımına katkıda bulunmuştur. (12)

BoNT-A'nın servikal distoni, temporomandibular bozukluklar ve Postherpetik / Trigeminal nevralji (13-16) ile ilişkili ağrıyı azalttığı bildirilmiş olsa da etki mekanizması henüz tam olarak belirlenemediği için, afferent nöronların periferik terminallerinden nöropeptitlerin ve nörotransmitterlerin salınımının inhibisyonu yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir.

Kaji (17), infantil botulizmin yüksek oranda saflaştırılmış bir protein türeviden klinik kullanım için düşük moleküler ağırlıklı (150 kD) bir BoNT-A2 geliştirmiştir. İlk insan çalışması, klinik etkinliğinin onabotulinum toksin A'nın (BoNT-ONA) 1.5 katı olduğu, daha hızlı bir başlangıç süresine sahip olduğu ve daha az yayıldığını göstermiştir.

Faz 3 çalışmaları devam eden bir araştırmada, BoNT-A molekülünden oluşan yeni bir protein hiçbir hayvan kaynaklı bileşen veya insan albümini içermeyen uzun süreli enjekte edilebilir bir nörotoksin olarak tasarlanmış ve daxibotulinum-toxin-A olarak tescil edilmiştir. (18)

KLİNİK KULLANIMA UYGUN NÖROTOKSİN FORMLARI VE HAZIRLANIŞ ŞEKİLLERİ

Klinik kullanıma uygun olarak 2 ana BoNT çeşidi bulunmaktadır. Bunlar; BoNT-A ve BoNT-B'dir. Estetik uygulamalarda BoNT-A daha yaygın kullanıma sahipken, BoNT-B siyalore ve hiperhidroz gibi tıbbi sorunlar için daha yaygın olarak kullanılmaktadır. (19) Nörotoksin paket içeriklerinin sulandırılma işleminin koruyucu kullanılmamış salinle (%0.9 sodyum klorür) yapılması gerektiği belirtilmektedir. (20)

a) BoNT-A Formasyonları

1) Botox: Onabotulinumtoxin-A (BoNTA-ONA)

- 100 BU (Botox ünitesi) / şişe (Ayrıca 0.5 mg insan serum albümini, 0.9 mg sodyum klorür içermektedir.)
- Vakumlu şişe içerisinde bulunmaktadır.
- Sulandırılana kadar dondurucuda saklanır, sulandırıldıktan sonra buzdolabında korunur.
- Hazırlanışı (100 BU için): 1ml salin ile sulandırıldığında, 0.1ml'sinde 10 BU içerir.

2) Dysport: Abobotulinumtoxin-A (BoNTA-ABO)

- 300 veya 500 DU (Dysport ünitesi) / şişe (Ayrıca 0.125mg insan serum albümini, 2.5mg laktoz içerir.)
- Vakumlu şişe içerisinde bulunmaktadır.
- Sulandırılana kadar ve sulandırıldıktan sonra buzdolabında muhafaza edilir.
- Hazırlanışı (300 DU için): 2.5ml salin ile sulandırıldığında 0.1ml'sinde 12 DU içerir.

Hazırlanışı (500 DU için): 2.5ml salin ile sulandırıldığında 0.1ml'sinde 20 DU içerir.

3) Xeomin: Incobotulinumtoxin-A (BoNTA-INC)

- 100 XU (Xeomin ünitesi) / şişe (Ayrıca 1mg insan albümini, 4.7 mg sükröz içerir.)
- Vakumlu şişe içerisinde bulunmaktadır.
- Oda sıcaklığında saklanır, sulandırıldıktan sonra buzdolabına konur.
- Hazırlanışı (100 XU için): 1ml salin ile sulandırıldığında, 0.1ml'sinde 10 XU içerir.

4) Neuronox

- 2004 yılında Güney Kore Gıda ve İlaç Güvenliği Bakanlığı (MFDS) tarafından onay almış olup Medy-Tox Inc. (Seul, Kore) tarafından üretilmektedir.
- FDA onaylı değildir.
- 50,100 ve 200 U şişeleri mevcuttur (100 U şişede, 0.5 mg insan serum albümini ve 0.9 mg sodyum klorür içermektedir).
- Botox'la doz dönüşüm oranı 1:1'dir.
- Sulandırılana kadar dondurucuda saklanır, sulandırıldıktan sonra buzdolabına konur.

5) PurTox

- FDA onay beklemektedir.
- Kompleks oluşturan proteinler içermeyip Xeomin ile benzerlik göstermektedir.

6) CBTXA

- FDA onaylı değildir.
- Çin hükümetince kayıt altına alınmış tek botulinum toxin A ürünüdür.
- 100 ünitesinde 5 mg sığır serum albümini, 25 mg dekstran, 25 mg sükröz içerir.
- Botox için doz dönüşüm oranı bilinmemektedir.
- Dondurucuda saklanır, sulandırıldıktan sonra buzdolabına konur.

Tablo 1. Nörotoksinlerin Ticari İsimleri, Bileşenleri ve Doz Oranları

Ürün	FDA Onay Tarihi	Jenerik İsmi	Bileşimi	Benzer Ürün Ticari İsimleri	Botox'a Göre Doz Oranı
Botox	2002	Onabotulinumtoxin-A	900kD	Botox kozmetik, Vistabel, Vistabex	-
Dysport	2009	Abobotulinumtoxin-A	500-900 kD	Reloxin, Azzalure	2.5-3:1
Xeomin	2011	Incobotulinumtoxin-A	150 kD Protein kompleksi yok	Xeomeen, Bocouture	1-1.5:1

Tablo 1. Devamı

Ürün	FDA Onay Tarihi	Jenerik İsmi	Bileşimi	Benzer Ürün Ticari İsimleri	Botox'a Göre Doz Oranı
Neuronox	-	-	940 kD	Meditoxin, Cunox, Siaux, Botulift	1:1
PurTox	Beklemede	-	150 kD Protein kompleksi yok	-	1-1.5:1
CBTXA	-	-	900 kD	Prosigne, Lantox	Bilinmiyor

b) Botulinum Toxin B (BoNT-B) Formasyonu

1) Myobloc: Rimabotulinumtoxin-B (BoNT-B)

- Ticari isimleri: MyoBloc ve NeuroBloc
- Ağrılı enjeksiyon ve etki süresinin kısalığı nedeniyle kozmetik olarak sınırlı kullanımı vardır.
- Yalnızca erişkinlerde servikal distoni tedavisinde kullanım için FDA onayı almıştır. (20)

NÖROTOKSİN PREPARATLARININ KULLANIMI

Neredeyse kullanılan tüm ticari botoks ürünleri küçük bir şişenin dibinde az miktarda berrak veya beyaz toz olarak bulunur. Eğitimsiz bir göz için şişe boş görünebilir. Fonksiyonel olarak Botox, sulandırmadan önce dondurucuda saklanır, sulandırıldıktan sonra 2-8°C'de buzdolabında tutulur. Dysport'un sulandırıldıktan sonra 2-8°C'de soğutulması da önerilir. BTX ticari preparat üreticilerinin tamamı, ürünün sulandırıldıktan sonraki saatler içinde tamamen kullanılmasını önermektedir. Çok sayıda çalışma, yeniden yapılandırılmış ürünün iki hafta boyunca buzdolabında tutulursa, etkinlikte çok az değişiklik olduğunu veya hiç değişmediğini bildirmiştir. (21)

Ürün seyreltilirken 1 ila 10 ml arasındaki serum fizyolojik hacimleri kullanılmıştır. Genellikle Botox için 1ml tercih edilirken, Dysport için 2.5ml ile seyreltme tercih edilmektedir. Sulandırılmış preparatlar, berrak renksiz ve şişenin

kendinden vakumlu olması gerekmektedir. Bu özellikleri göstermeyen şişelerin kullanılmaması önerilmektedir. Genellikle 1 veya 0.5 ml'lik enjektörler preparatın kullanımını için tercih edilirler. Klinisyen, tedavi edilecek her alan için farklı bir şırınga tercih etmelidir. Şişe hala ürün içeriyorsa, bir sonraki tedavi için lot numarası kaydedilir ve orijinal kutusuna tarih yazılarak buzdolabında saklanabilir. Flakon boşalmaya yaklaştıkça, kalan sıvının tamamen aspire edilmesini sağlamak için tıpayı tamamen çıkarmak yararlıdır. Yetersiz enjeksiyon deneyimi olan klinisyenlerin enjeksiyon bölgelerini bir işaretleme kalemiyle belirlemeleri kendilerine fayda sağlayacaktır.

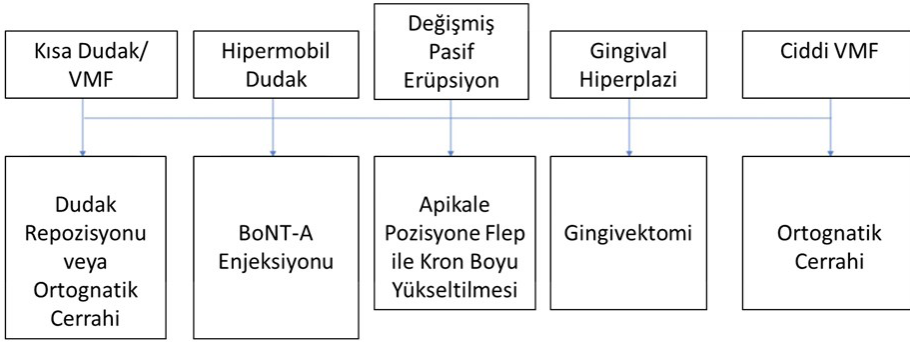
Enjeksiyondan önce, bölgeyi uyuşturmak için buz veya etil klorür tercih edilebilir. İdeal olarak enjeksiyon, ürünü kas içine bırakmalıdır. Periosteuma dokunmaya gerek yoktur. Önemli olan iğnenin deriye girdiği yer değil, toksinin bırakıldığı yerdir.

Diş Hekimliğinde Botulinum Toksin Uygulamaları

Gummy Smile İçin Nörotoksin Enjeksiyonları

labii superior aleque nazi (LLSAN), levatör labii superior (LLS) ve zigomatikus minör, gülümseme sırasında oluşan dudak yükselme miktarını belirlerler. Bu kaslar hiperaktif olduğunda, gülümseme sonucu diş etleri ortaya çıkar. Diş etlerinin bu fazla gözükmeye durumuna 'gummy smile' adı verilmektedir. Bu durumu oluşturan nedenlerin farklılığı tedavi seçeneklerini etkilemektedir. Bu durumlar şöyle sıralanabilir:

- Kısa üst dudak ve orta derecede vertikal maksiller fazlalık (VMF)
- Hipermobile üst dudak
- Dişlerin değişmiş pasif erüpsiyonu
- Gingival hiperplazi
- Ciddi vertikal maksiller fazlalık (22)



Şekil 1. Gummy Smile İçin Tedavi Seçenekleri

Nörotoksin kullanarak yapılan gummy smile tedavisinin prensibi, bahsedilen üç dudak kaldırıcı kasların zayıflatılmasını amaçlar. Ancak LLS ve zigomatikus minörün tümü zayıflarsa, gülümserken asimetri veya üst dudak sarkması meydana gelebilir. LLSAN'ın bir kısmının innervasyonunun engellenmesi önerilmektedir. 1-2 U, ala'nın üst kenarının hemen lateralindeki noktaya sığ olarak enjekte edilmelidir. Öte yandan, ciddi vakalarda gummy smile için alternatif bir enjeksiyon tekniği kullanılabilir. Enjeksiyon, nazal taban seviyesinde nazal aladan 1 cm lateral (1 parmak genişliği) Yonsei noktasında toksin için uygun bir enjeksiyon noktası olarak önerilebilir. 2 U'luk tek enjeksiyon kas tabakasına yapılmalı ve LLSAN, LLS ve zigomatikus minörün tamamını hedef almalıdır. (23) Yapılan çalışmalarda endikasyonu doğru koyulan vakalarda BTX tatmin edici sonuçlar oluşturmaktadır. (24-29)

Masseter Hipertrofisi İçin Nörotoksin Enjeksiyonları

Masseter ve temporal kas hipertrofileri tek başlarına görülebilirken aynı zamanda sıklıkla bir arada görünürler. Ayrıca bu kasların aşırı aktivasyonu hastada brüksizm sebep olabilmektedir. Bu kasların aşırı aktif olduğu hastalarda genellikle brüksizm varlığı göze çarpmaktadır. Hem estetik olarak kare yüz görünümünün ortadan kaldırılması hem de brüksizmi rahatlatmak amacıyla bu kaslara BTX enjeksiyonu düşünülebilir.

Masseter kas enjeksiyonları, klinisyenin tercihine bağlı olarak üç, dört veya beş nokta enjeksiyon tekniklerinden biri kullanılarak masseterin 1/3 alt kısmına derinlemesine yapılmalıdır. Masseter'e sığ bir toksin enjeksiyonu yüz ifadesinde bir değişikliğe neden olabilir ve en sık bildirilen değişiklik, gülümseme sırasında ağız genişliğinde bir azalmadır. Bunun nedeni, toksinin masseterin önünde bulunan risorius kasına yayılmasıdır. Böyle bir durumun oluşmasını minimuma

indirmek için güvenli bölge olarak adlandırılan alanlar çizilerek belirlenmelidir. Bu alan; masseterin ön ve arka sınırına çizilen çizgiler, dudak köşesiyle kulak memesi arasına çizilen çizgi ve mandibula alt kenarı tarafından oluşturulur. Enjeksiyon yapılacak yer dudak köşesiyle kulak memesini birleştiren çizginin altında, masseter kas sınırları içerisinde ve marjinal mandibular siniri etkilememek adına mandibula alt kenarından en az 1cm yukarda olmalıdır. (30-32)

SIALORE VE HİPERTROFİK TÜKÜRÜK BEZLERİ İÇİN YAPILAN NÖROTOKSİN ENJEKSİYONLARI

Masseterin posterolateralinde yer alan iyi gelişmiş bir parotis bezi, masseter hacminin azalmasına rağmen masseter hipertrofisi tedavilerinin etkisini önleyebilir. Bu durumda parotis bezine masseter ile birlikte enjeksiyon yapılması parotis bezinin hacmini azaltabilir. Ayrıca sialore görülen hastalarda da botulinum enjeksiyonunun yararlı etkileri olduğu savunulmaktadır. (23) Parotis bezi elle palpe edilerek yerleşim yeri net bir şekilde belirlenmelidir. Palpasyonda yeterince anlaşamayan olgularda ultrason kullanımı yararlı bilgiler sağlamaktadır.

Özellikle mandibula altında görülen boyun şişkinliklerinin nedenlerinden biri submandibuler bez hipertrofisidir. Bu durumda submandibular bölgeye direkt toksin enjeksiyonu bezin hacmini azaltabilir. Ultrason kılavuzluğunda enjeksiyon, doğru enjeksiyon yerleşimi konusunda ek güvence ve yeterli dağılımın görsel olarak onaylanmasını sağlar. En fazla tükürük üreten bez olduğu için hastalar kserostomiden şikayet edebilirler. (33-35)

Intralezyonel Nörotoksin Enjeksiyonu

Oral ülser oluşumu, orbiculis oris kası ve buccinator kası arasındaki etkileşime bağlı olarak diş ve mukoza arasındaki sürtünme nedeniyle intraoral ülserin travmatik ülserden kronik ülserle ilerlediği hipotezine dayanmaktadır. Ayrıca fırsatçı enfeksiyonlar, viral enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar da oral bölgede lezyon oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle botulinum toksin tedavisi ile birlikte ağız içi lezyonların tedavisi güncel bir yaklaşım olarak düşünülmektedir.

Çevredeki kaslara değil, sadece mukozaya enjeksiyon yapılır. Genellikle, 0,5 BU ülserin merkezinden yaklaşık 2 mm uzağına enjekte edilir. Her ülserle bir nokta enjeksiyonu yapılması önerilmektedir. (36)

Skar Revizyonu İçin Nörotoksin Enjeksiyonu

Hipertrofik skarlar, genellikle bir cilt yaralanması iyileştikten sonra gelişen dermal fibroproliferatif bozukluklardır. Botulinum toksinin, iyileşen yaraya etki eden kas gerilimini azaltarak yüzdeki yara izini en aza indirebileceğini bildirmiştir.

Kas içciklerinde, duyuşal girdinin değişmesine ve hipertrofik skardan türetilen fibroblastların hücre döngüsü dağılımında değişikliklere yol açabilecek değişiklikler üretebilmektedir. (37,38)

Miyofasiyal Ağrı Tedavisi İçin Nörotoksin Enjeksiyonları

Miyofasiyal ağrı sendromu, miyozit, fibröz miyalji, sertlik ve tekrarlayan spazm, kas bozukluklarının neden olduğu tipik baş ağrısı hastalıklarıdır. Bu kas bozukluklarının kasta tipik tetik noktaları vardır. Bu nedenle botulinum toksini enjekte edilirken tipik bir landmark noktası olarak kullanılabilirler. Özellikle tetik noktalarının belirgin olduğu masseter ve temporal kasların varlığında tetik noktası içine enjeksiyon yararlı olabilmektedir. Enjeksiyonlar simetrik olarak yapılmalı ve enjeksiyon noktası başına 5BU (Botox, BTXA) değeri geçilmemelidir. (24,39-41)

Trigeminal Nevralji Tedavisi İçin Nörotoksin Enjeksiyonları

Trigeminal nevralsi (TN), trigeminal sinirin bir veya daha fazla bölümünde dokunma ile uyarılmış, tek taraflı, kısa süreli şok benzeri paroksizmal ağrı ile karakterizedir. Paroksizmal ağrıya ek olarak, bazı hastalar sürekli ağrı yaşarlar.

Birinci basamak tedavi tipik olarak karbamazepin veya okskarbazepin gibi sodyum kanal blokerleridir. Bununla birlikte, yan etkilerin bir sonucu olarak, bu tür bir tedavi başarısız olabilir. Cerrahi tedavi olarak mikrovasküler dekompresyon (MVD), nörovasküler temas kanıtlanırsa bir sonraki seçenek haline gelir. Bununla birlikte, kraniyal sinir disfonksiyonu, felç ve hatta ölüm gibi bazı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Bunun yanında hastalara BTX tedavisi de klinik olarak uygulanmaktadır. TN'yi hafiflettiği ilk olarak 2002'de rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda; BTX-A tedavisi hastaların yaklaşık %10-43'ünde hala etkisizdir. (42-46)

İmplant Tedavilerinde Kas Kuvvetlerinin Düzenlenmesi İçin Nörotoksin Enjeksiyonları

İmplant tedavisi ile özellikle tam ağız rehabilitasyon sağlanmaya çalışıldığı immedat full ark restorasyonlar öncesinde çiğneme kaslarına BTX uygulaması güncel bir yaklaşım olarak denenmektedir. Özellikle parafonksiyonel hareketlere sahip hastalarda lateral yıkıcı kuvvetlerin önlenmesi en azından azaltılması amacıyla bu yöntem uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu parafonksiyonel kuvvetlere sahip hastalara immedat implant uygulamaları öncesi BTX uygulamasının, bu tedavinin uygulanmadığı hastalara oranla daha az lateral kuvvet oluşturdukları ve bu durumun implantlar açısından önemli fayda sağladığı öne sürülmektedir. (47-49)

Oromandibuler Distoni Tedavisi İçin Nörotoksin Uygulamaları

Distoni, anormal tekrarlayan hareketler ve/veya duruşlarla sonuçlanan sürekli, aralıklı kas kasılmaları ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Oromandibular distoni (OMD), çiğneme, lingual ve/veya stomatognatik sistemin kaslarını tutan fokal bir distoni tipidir. OMD ile ilgili semptomlar arasında çiğneme bozukluğu, kısıtlı ağız açma kapasitesi, kas ağrısı, disfaji, dizartri, estetik problemler, yaşamı tehdit eden üst solunum yolu obstrüksiyonları ve temporomandibular eklem dislokasyonları yer alır. Özellikle çene kitlenmesi şeklindeki distonilerde BTX uygulaması güncel yaklaşımlardan biridir. (44,50,51)

Maksillofasiyal Cerrahide Nörotoksin Uygulamaları

Özellikle travmaya bağlı kırıkların yönetiminde ve cerrahi sonrası komplikasyonların ve/veya relapsların azaltılması amacıyla maksillofasiyal cerrahide BTX kullanımı gün geçtikçe popülerlik kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda uygulanan BTX ile çiğneme kaslarının manipülasyonu ile oluşacak kuvvetlerin nispeten yönlendirilebilmesi sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar bu uygulamanın hem çocuk hem de yetişkin hastalar için umut vaad ettiğini göstermektedir. (52-55)

BOTULİNUM TOKSİN KONTRENDİKASYONLARI

- Psikolojik olarak dengesiz veya şüpheli davranışları olan ve gerçekçi olmayan beklentilere sahip hastalar
- Geçimlerini sağlamak için sağlam mimik ve yüz ifadelerine bağlı kişiler (örneğin, aktörler, şarkıcılar, müzisyenler ve diğer medya kişilikleri)
- Periferik motor nöropatik hastalığı, amyotrofik lateral skleroz veya nöromusküler kavşak bozuklukları bulunan kişiler (örn., myastenia gravis veya Lambert-Eaton sendromu) veya BTX-A/ BTX-B'nin bileşenlerinden herhangi birine alerjisi olan kişiler (yani, BoNT, insan albümin, salin, laktoz ve sodyum süksinat)
- Nöromusküler uyarı iletimini engelleyebilecek ve BTX'in etkilerini güçlendirebilecek bazı ilaçları alan hastalar (örneğin, aminoglikozitler, penisilamin, kinin ve kalsiyum blokerleri)
- Hamile veya emziren hastalar (BoNT'ler gebelik kategorisi C ilaçları olarak sınıflandırılır)
- Planlanan enjeksiyon bölgesinde aktif bir cilt enfeksiyonunun bulunması (29)

Komplikasyonlar

Yaygın, lokalize, sınırlı süreli ve ciddi nitelikte olmayan komplikasyonlar

➤ Herhangi bir perkütan enjeksiyonda ortak olarak ve nispeten sık görülen komplikasyonlar

- Enjeksiyonla hafif batma, yanma veya ağrı
- Enjeksiyon bölgesi ve çevresinde ödem
- Enjeksiyon bölgesi ve çevresinde eritem
- Lokalize ve geçici hafif baş ağrısı

➤ Enjeksiyon tekniğine bağlı görülen komplikasyonlar

- 3-10 gün süren ekimoz
- Asimetri
- Boyun kaslarının güçsüzlüğü
- Amaçlanan kozmetik etkinin olmaması

➤ Nadir ve kişiye/bölgeye özel komplikasyonlar

- Lokalize ve geçici uyuşma ve pareteziler,
- Fokal tonik hareketler (seğirme)
- Hafif bulantı ve ara sıra kusma
- Baş dönmesi veya senkop
- Hafif halsizlik ve lokalize kas ağrıları
- Ağız kuruluğu
- Periorbital ödem

Ciddi olabilen, daha uzun süreli ve tekniğe bağlı yan etkiler

- Blefaroptoz
- Kaş pitozu
- Çift görme
- Bulanık görme veya azalmış görme keskinliği
- Keratitli veya keratitsiz azalmış yırtılma ve kseroftalmi
- Ektropion (kseroftalmiye yol açabilir)
- Lagophthalmus (maruz kalma keratite yol açabilir)
- Disfaji
- Dizartri
- Disfoni

Ciddi olabilen, daha uzun süreli ve tekniğe bağlı olmayan komplikasyonlar

- Ürtiker, kaşıntı, döküntü veya yaygın eritem
- Nefes darlığı, hırıltılı solunum veya astımın alevlenmesi
- Yumuşak doku ödemi
- Anafilaksi (56)

SONUÇ

BoNT enjeksiyonu, maksillofasiyal bölgede gerek estetik amaçlı gerekse fonksiyonel tedaviye yönelik olarak günümüzde artarak uygulanan bir tedavi seçeneği olarak göze çarpmaktadır.

Fonksiyonel tedavi amaçlı BoNT enjeksiyonları genellikle çiğneme kaslarına uygulanan, hastanın bruksizm ve/veya parafonksiyonel alışkanlıklarına bağlı hipertorfik kaslarının (özellikle masseter ve temporal kaslar) rahatlatılması amacıyla uygulanmaktadır. Bunun yanında hiper mobil üst dudağa sahip hastalarda sıkça görülen gummy-smile gibi hem estetik hem de fonksiyonel olarak hastaya rahatsızlık veren durumlarda uygulanan BoNT enjeksiyonu, hastanın cerrahi bir girişime gerek kalmadan daha non-invaziv bir yöntem ile tedavi edilmesini sağlamaktadır.

Maksillofasiyal bölgedeki uygulamaların artmasıyla güncel teknikler de yavaş yavaş literatürde yer bulmaya başlamıştır. Özellikle skar dokusunun BoNT enjeksiyonu ile revizyonu gibi estetik yaklaşımlar yüz bölgesinde daha fazla önem taşımaktadır. Bunun yanında miyofasiyal ağrı sendromu/trigeminal nevralji gibi toplumların büyük kısmını etkileyen baş-boyun ağrılarının tedavisi için BoNT enjeksiyonları güncel tedavilerde umut vaad etmektedir.

Klinisyen bahsedilen tüm bu tedavileri uygularken, işlem sırasında veya işlemden sonra ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi sahibi olmalı ve oluşan komplikasyonları yönetebilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the “sausage poison.” *Neurology*. 1999;53(8):1850.
2. A.B. Scott, A. Rosenbaum CCC. Pharmacologic weakening of. Published online 1963:924-927.
3. Scott AB. Botulinum Toxin Injection into Extraocular Muscles as an Alternative to Strabismus Surgery. *Ophthalmology*. 87(10):1044-1049. doi:10.1016/S0161-6420(80)35127-0
4. Gonnering RS. Pharmacology of Botulinum Toxin. *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33(4). https://journals.lww.com/internat-ophthalmology/Fulltext/1993/03340/Pharmacology_of_Botulinum_Toxin.16.aspx

Güncel Ağız Dış Çene Cerrahisi ve Radyoloji Çalışmaları II

5. Neuenschwander MC, Pribitkin EA, Sataloff RT. Botulinum toxin in otolaryngology: a review of its actions and opportunities for use. *Ear, nose throat J.* 2000;79(10):788-801.
6. Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N, Group BGLIIS. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5):21S-30S.
7. Alshadwi A, Nadershah M, Osborn T. Therapeutic applications of botulinum neurotoxins in head and neck disorders. *Saudi Dent J.* 2015;27(1):3-11. doi:https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2014.10.001
8. Brian E., Andrew Blitzer DNK. *Botulinum Neurotoxin for Head and Neck Disorders.*; 2018.
9. Zornetta I, Arrigoni G, Anniballi F, et al. The first non Clostridial botulinum-like toxin cleaves VAMP within the juxtamembrane domain. *Sci Rep.* 2016;6(1):1-7.
10. Masuyer G, Chaddock JA, Foster KA, Acharya KR. Engineered botulinum neurotoxins as new therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:27-51.
11. Yao G, Lam K, Perry K, Weisemann J, Rummel A, Jin R. Crystal structure of the receptor-binding domain of botulinum neurotoxin type HA, also known as type FA or H. *Toxins (Basel).* 2017;9(3):93.
12. Whitmarsh RCM, Tepp WH, Bradshaw M, et al. Characterization of botulinum neurotoxin A subtypes 1 through 5 by investigation of activities in mice, in neuronal cell cultures, and in vitro. *Infect Immun.* 2013;81(10):3894-3902.
13. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology.* 1990;40(8):1213.
14. Song PC, Schwartz J, Blitzer A. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. *Oral Dis.* 2007;13(3):253-260. doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01352.x
15. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 2008;64(3):274-283.
16. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta M V, Werneck LC, Silberstein SD. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2005;65(8):1306-1308.
17. Kaji R. Clinical differences between A1 and A2 botulinum toxin subtypes. *Toxicon.* 2015;107:85-88.
18. Carruthers J, Solish N, Humphrey S, et al. Injectable daxibotulinumtoxinA for the treatment of glabellar lines: a phase 2, randomized, dose-ranging, double-blind, multicenter comparison with onabotulinumtoxinA and placebo. *Dermatologic Surg.* 2017;43(11):1321-1331.
19. Setler PE. Pharmacology of botulinum toxin type B. *Eur J Neurol.* 2001;8(SUPPL. 4):9-12. doi:10.1046/j.1468-1331.2001.00003.x
20. Kaplan E. *Cosmetic Injection Techniques.* Vol 133.; 2014. doi:10.1097/prs.0000000000000046
21. Alam M, Bolotin D, Carruthers J, et al. Consensus statement regarding storage and reuse of previously reconstituted neuromodulators. *Dermatologic Surg.* 2015;41(3):321-326.
22. Dym, Harry; Pierre, Robert (2020). Diagnosis and Treatment Approaches to a “Gummy Smile”. Dental Clinics of North America, (), S001185321930103X-. doi:10.1016/j.cden.2019.12.003.
23. Kim H-J, Seo KK, Lee H-K, Kim J. *Clinical Anatomy of the Face for Filler and Botulinum Toxin Injection.*; 2016. doi:10.1007/978-981-10-0240-3
24. Mostafa, Diana. “A successful management of sever gummy smile using gingivectomy and botulinum toxin injection: A case report.” *International journal of surgery case reports* 42 (2018): 169-174.
25. Chagas, Taísa Figueiredo, et al. “Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis.” *Brazilian oral research* 32 (2018).
26. Cengiz, Ahmet Fatih, Merve Goymen, and Cenk Akcalı. “Efficacy of botulinum toxin for treating a gummy smile.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 158.1 (2020): 50-58.

27. Duruel, Onurcem, et al. "Treatment of various types of gummy smile with botulinum toxin-A." *Journal of Craniofacial Surgery* 30.3 (2019): 876-878.
28. Mate, Payal Padmakar, et al. "Clinical and electromyographic evaluation of botulinum toxin type A in the treatment of gummy smile: A prospective clinical study." *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects* 15.2 (2021): 122.
29. Zengiski, Aline Cristina Soares, et al. "Effect and longevity of botulinum toxin in the treatment of gummy smile: a meta-analysis and meta-regression." *Clinical Oral Investigations* (2021): 1-9.
30. Bayrak, Nagehan Burcu, et al. "Assessment of changes in masseter muscle by three-dimensional close-range photogrammetry after Botulinum toxin type-A injection: A case report with review of literature." *management* 1 (2019): 3.
31. Ågren, Martin, Christofer Sahin, and Mattias Pettersson. "The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review." *Journal of Oral Rehabilitation* 47.3 (2020): 395-402.
32. Rauso, Raffaele, et al. "Botulinum toxin type A injections for masticatory muscles hypertrophy: A systematic review." *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (2021).
33. Abboud, Waseem A., et al. "Ultrasound-guided botulinum toxin injections into the salivary glands for the treatment of drooling." *Isr Med Assoc J [Internet]* 21.2 (2019): 116-9.
34. Jost, Wolfgang H., et al. "Therapy of sialorrhea with botulinum neurotoxin." *Neurology and Therapy* 8.2 (2019): 273-288.
35. Loens, Sebastian, et al. "Localization of salivary glands for botulinum toxin treatment: ultrasound versus landmark guidance." *Movement Disorders Clinical Practice* 7.2 (2020): 194-198.
36. Kwon KH, Shin KS, Yeon SH, Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part II. Wrinkle, intraoral ulcer, and cranio-maxillofacial pain. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019;41(1). doi:10.1186/s40902-019-0224-2
37. Aoki KR. Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. *Curr Med Chem*. 2004;11(23):3085-3092.
38. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J Plast Reconstr aesthetic Surg JPRAS*. 2008;61(9):1128-1129.
39. Montes-Carmona, Jose-Francisco, Luis-Miguel Gonzalez-Perez, and Pedro Infante-Cossio. "Treatment of localized and referred masticatory myofascial pain with botulinum toxin injection." *Toxins* 13.1 (2020): 6.
40. de-la-Hoz, Jose L., et al. "Efficacy of botulinum toxin type A in the management of masticatory myofascial pain: A retrospective clinical study." *The Journal of the American Dental Association* (2021).
41. Laskin, Daniel M. "The use of botulinum toxin for the treatment of myofascial pain in the masticatory muscles." *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* 30.3 (2018): 287-289.
42. Wu S, Lian Y, Zhang H, et al. Botulinum toxin type a for refractory trigeminal neuralgia in older patients: A better therapeutic effect. *J Pain Res*. 2019;12:2177-2186. doi:10.2147/JPR.S205467
43. Crespi, Joan, et al. "Pilot study of injection of OnabotulinumtoxinA toward the sphenopalatine ganglion for the treatment of classical trigeminal neuralgia." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 59.8 (2019): 1229-1239.
44. Yoshida, Kazuya. "Effects of Botulinum Toxin Type A on Pain among Trigeminal Neuralgia, Myofascial Temporomandibular Disorders, and Oromandibular Dystonia." *Toxins* 13.9 (2021): 605.
45. Ostrowski, Hubert, Justyna Roszak, and Oskar Komisarek. "Botulinum toxin type A as an alternative way to treat trigeminal neuralgia: a systematic review." *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 53.5 (2019): 327-334.
46. Rubis, Anton, and Gintaras Juodzbaly. "The use of botulinum toxin A in the management of trigeminal neuralgia: a systematic literature review." *Journal of oral & maxillofacial research* 11.2 (2020).
47. Mijiritsky, Eitan, et al. "Botulinum toxin type A as preoperative treatment for immediately loaded dental implants placed in fresh extraction sockets for full-arch restoration of patients with bruxism." *Journal of Craniofacial Surgery* 27.3 (2016): 668-670.

48. Ali, Samer Mostafa, et al. "Botulinum toxin and occlusal splints for the management of sleep bruxism in individuals with implant overdentures: A randomized controlled trial." *The Saudi dental journal* 33.8 (2021): 1004-1011.
49. Salvoni, Alexander D'Alvia, et al. "Botulinum toxin for modulating the muscle strength of patients rehabilitated with zygomatic implants." *Brazilian Dental Science* 22.2 (2019): 220-227.
50. Comella, Cynthia L. "Systematic review of botulinum toxin treatment for oromandibular dystonia." *Toxicon* 147 (2018): 96-99.
51. Dadgardoust, Pariessa D., et al. "Botulinum neurotoxin a therapy efficacy and safety for oromandibular dystonia: A meta-analysis." *Journal of Neural Transmission* 126.2 (2019): 141-148.
52. Akbay, Ercan, et al. "Treatment of displaced mandibular condylar fracture with botulinum toxin A." *Auris Nasus Larynx* 41.2 (2014): 219-221.
53. Shin, Sung-Ho, Yei-Jin Kang, and Seong-Gon Kim. "The effect of botulinum toxin-A injection into the masseter muscles on prevention of plate fracture and post-operative relapse in patients receiving orthognathic surgery." *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 40.1 (2018): 1-5.
54. Canter, Halil Ibrahim, et al. "Botulinum toxin in closed treatment of mandibular condylar fracture." *Annals of plastic surgery* 58.5 (2007): 474-478.
55. Al Mahmoudy, Niveen F, Allam Llam, and Amir El Barbary. "The Use of Botulinium Toxin as a Nonsurgical Adjuvant in the Closed Management of Condylar/Subcondylar Fractures." *The Egyptian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 43.2 (2019): 301-306.
56. Barbano RL. *Botulinum Toxins in Clinical Practice*. Vol 6.; 2016. doi:10.1212/cpj.0000000000000244