

Botulinum Toksininin Oftalmolojide Kullanım Alanları ve Uygulama Şekilleri

The Uses and Application Methods of Botulinum Toxin in Ophthalmology

İD Gözde AKSOY AYDEMİR,^a
 İD Yasemin KATIRCIOĞLU,^a
 İD Evin ŞİNGAR ÖZDEMİR,^a
 İD Firdevs ÖRNEK^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi
 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 Ankara

Received: 21.06.2017
 Received in revised form: 20.10.2017
 Accepted: 25.10.2017
 Available online: 22.02.2018

Correspondence:
 Gözde AKSOY AYDEMİR
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi
 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 gzdaksoy@hotmail.com

ÖZET Botulinum toksini (BTX), gram pozitif anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından üretilmektedir ve insanlık tarihinde bilinen en potent toksinlerden biridir. Etkisini, kasların kasılmasında etkili nörotransmitter olan asetilkolinin kas-sinir aralığına geçişini engelleyerek göstermektedir. BTX, potansiyel etkilerine bağlı olarak farklı alanlarda kullanılmış ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından adlandırılmıştır. Oftalmoloji dışında da tıpta birçok dalda kullanım alanları mevcuttur. BTX'in etkisi geçicidir ve tekrarlanan enjeksiyonlar ile etkinlik süresi uzatılmaktadır. Başarılı uygulama, uygun enjeksiyon tekniğine ve uygulama bölgesindeki kas yapılarının anatomik pozisyonlarının ve özelliklerinin iyi bilinmesine bağlıdır. BTX'i, tedavi amaçlı kullanımına başlandığı 1980 yılından beri güvenle kullanılmaktadır. Komplikasyonları; enjeksiyonun hatalı bölgeye yapılması, önerilen doz dışında yapılması ve yanlış enjeksiyon tekniklerine bağlı olarak görülmektedir. Bu çalışma, güncel bilimsel araştırmalar değerlendirilerek; BTX'in oftalmolojide kullanım alanları, yapılma şekli, doz uygulaması, endikasyonları ve kontrendikasyonları tartışılmış; yüz bölgesi uygulamaları, blefarospazm, şaşılık, entropion, üst kapak retraksiyonu ve timsah gözyaşı sendromu vb. göz hastalıklarındaki yerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksinleri; blefarospazm; şaşılık; entropion

ABSTRACT Botulinum toxin (BTX) is produced by *Clostridium botulinum*, a gram-positive anaerobic bacterium, and one of the most potent toxins known in human history. Its effect is demonstrated by inhibiting the passage of acetylcholine, an effective neurotransmitter in muscle contraction, to the muscle-nerve range. BTX have been used in different areas due to their potential effects and are named by the U.S. Food and Drug Administration. Apart from ophthalmology, there are many areas for the usage of BTX. The effect of BTX is transient and the duration of activity is extended by repeated injections. Successful administration depends on the appropriate injection technique, well-known knowledge of the anatomical positions and properties of the muscle structures in the application site. Since its inception in 1980, BTX has been used safely. Complications are seen secondary to perform BTX at the wrong region, out of the recommended dose and wrong injection techniques. Current scientific studies have been evaluated the uses of the botulinum toxin in ophthalmology, how it is done, dosage, indications and contraindications. Applications of face region, in the management of eye diseases such as blepharospasm, strabismus, entropion, upper lid retraction and crocodile tear syndrome etc. were investigated.

Keywords: Botulinum toxins; blepharospasm; strabismus; entropion

Botulinum toksini (BTX), gram-pozitif anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından üretilmektedir ve insanlık tarihinde bilinen en potent toksinlerden biridir.¹ Botulizm; klinik bir sendrom olup, kontamine besinlerin alınmasıyla veya cilt üzerindeki açık yaraya

C. botulinum sporlarının bulaşmasıyla oluşmaktadır. Etkisini, kasların kasılmasında etkili nörotansmitter olan asetilkolinin kas-sinir aralığına geçişini engelleyerek göstermektedir.²

BTX, sekiz nörotoksin (A, B, C1, C2, D, E, F, G) içermektedir. Nörotoksin serotipleri aynı yapıya sahip olmalarına rağmen, farklı antijenik ve serolojik özellikler göstermektedir.² İnsanlarda A, B, E, F tipleri, hayvanlarda C ve D tipleri toksine neden olur iken; G tipi ise toksine neden olmamaktadır.³⁻⁵ Toksin ısıya duyarlı, suda çözünebilir ve asitlere dirençli yüksek molekülü bir proteindir.

TARİHÇESİ

BTX, ilk kez 1820 yılında Kerner tarafından 'sosis zehirlenmesi' olarak adlandırılmış ve toksinin terapotik olarak kullanılabilirliği fikri ortaya atılmıştır.⁶ Müler, 1870 yılında botulizm terimini kullanan ilk kişi olmuş ve botulizmin etkilerini açıklamıştır.⁷ Dr. Vernon Brook, 1950'li yıllarda BTX Tip A (BTX-A)'nın hiperaktif kasların aktivitesinin azaltılmasında kullanılabilirliğini önermiştir.⁷ Dr. Scott ise ilk klinik uygulamayı 1973 yılında maymunlar üzerinde yapmış; yapılan bu hayvan deneylerinde, BTX-A'nın şaşılık ve blefarospazm tedavisinde kullanılabilirliğini göstermiştir.^{8,9} Nistagmus, hemifasiyal spazm, göz kapağı retraksiyonu, tortikolis ve spastisite tedavisinde ise ilk kez 1982 yılında kullanılmıştır.^{8,9} BTX'in kristal formu 1989 yılında Oculinum® (Inc., Berkeley, Kaliforniya) ticari ismi ile piyasaya sunulmuş ve şaşılık ile blefarospazm tedavisinde Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] onayı almıştır.¹⁰

ENJEKSİYON TEKNİĞİ

Başarılı uygulama, uygun enjeksiyon tekniğine ve uygulama bölgesindeki kas yapılarının anatomik pozisyonlarının ve özelliklerinin iyi bilinmesine bağlıdır. Enjeksiyon noktalarının belirlenmesinde referans olarak ana hatlar alınsa da bireysel değişiklikler nedeni ile her hasta detaylı olarak analiz edilmeli; kişisel kas kütlesi, aktivitesi ve pozisyonu değerlendirilmelidir.¹¹ Enjeksiyon derinliği subdermal derinlikten başlayarak intramusküler derinliğe kadar değişkenlik göstermektedir. Enjeksiyon derinliğindeki ana belirleyici, enjeksiyonun uygulama

nacağı kas grubunun cilt düzeyinden ne kadar derinde yerleşmiş olduğuna bağlıdır.

Enjeksiyon öncesinde uygulama yapılacak olan bölge, alkol içermeyen antiseptik solüsyonlar ile temizlenmeli ve bölgeye soğuk tatbik edilmelidir. Soğuk uygulama, vazokonstriksiyon nedeni ile oluşabilecek kanamaları ve enjeksiyon işlemine bağlı ağrı düzeyinin algılanmasını azaltmaktadır. Enjeksiyon bölgesine lokal anestetik içeren krem uygulamasının enjeksiyona bağlı ağrıyı yeteri kadar azaltmadığı ve toksinin beklenen etkisi üzerinde negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.¹² Bu nedenle, enjeksiyon öncesi lokal anestetik içerikli krem ve pomat uygulamaları yerine enjeksiyon bölgesinin soğutulması tercih edilmektedir.¹¹ Enjeksiyonu takiben bölgeye kısa süreli basınç uygulanması olası kanamaların kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. Ancak bu sırada masaj yapılarak toksinin dağılması sağlanmalıdır. Aksi takdirde toksinin migrasyonu ile istenmeyen komşu kas gruplarının etkilenmesi ve beklenen etkide azalma veya istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olunabilmektedir.

Uygulamayı takiben hastalar 2 saat boyunca enjeksiyon yapılan bölgeyi korumaları, masaj yapmamaları, bu süre boyunca makyaj, krem vb. ürünleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Aynı gün içerisinde duş alınabilmektedir ve belirgin bir aktivite kısıtlamasına gerek duyulmamaktadır.

BOTULİNUM TOKSİNİN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Motor sinir son ucunda değişik serotipler değişik reseptörlere bağlanmaktadır. BTX-A, birbirine disülfid bağı ile bağlı ağır (100 kDa) ve hafif (50 kDa) olmak üzere iki polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Ağır zincir; bağlanma ve hücre içine geçişten sorumlu iken, hafif zincir ekzositoz için gerekli anahtar enzimleri ayırarak etki etmektedir.¹³⁻¹⁵ BTX-A kasa enjekte edildiğinde; nöromusküler bileşke de presinaptik sinir ucundan endositozla alınmakta, füzyon proteinlerini etkileyerek asetilkolin salınımını inhibe etmekte ve sonuçta bu kimyasal denervasyon kasta gevşek paralizye yol açmaktadır. Genellikle etki iki haftada maksimuma ulaşmakta, ve 4-12 hafta sonunda aksonal filizlenme ile yeni sinir terminalleri oluşur

ve sinir iletimi tekrar başlamaktadır. BTX-A preparatı için nöromusküler iletimin tekrar başlaması ve asetilkolin salınımı için tekrar geçen süre üç ay olarak bulunmuştur. Otonomik sinirler üzerine etkisi [hiperhidroz, aşırı aktif mesane tedavisinde (altı-dokuz ay)], çizgili kaslar üzerine olan etkisinden [yüz kırışıklıkları (üç-dört ay)] anlamlı olarak daha uzundur.¹⁶ BTX, potansiyel etkilerine bağlı farklı alanlarda kullanılmış ve FDA tarafından adlandırılmıştır. Günümüzde toksinin Botox (Allergan, Inc., Irvine, Kaliforniya), Dysport (Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, Arizona), Xeomin/Bocouture (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Almanya) isimli üç BTX-A preparatı ve Myobloc/Neurobloc (Solstice Neurosciences, Inc., Louisville, Kentucky) adlı BTX-B preparatı mevcuttur (Tablo 1).¹⁷

Genel olarak kullanım yerleri;¹⁷

■ Ona BTX-A (Botox[®], BotoxCosmetic[®])

- Botox[®]: Servikal distoni, primer aksiller hiperhidroz, strabismus, blefarospazm, nörojenik hiperaktif mesane, kronik migren

- Botox Cosmetic[®]: Alın kırışıklıkları, dış kantalar bölgedeki kırışıklıklar (kaz ayağı), burun üst kırışıklıkları (tavşan çizgileri), dudak çevresi, boyun kırışıklıkları.

■ Abo BTX-A (Dysport[®]): Servikal distoni, alın kırışıklıkları,

■ Inco BTX-A (Xeomin[®]): Servikal distoni, blefarospazm, alın kırışıklıkları,

■ Rima BTX-B (Myobloc[®]): Servikal distoni.

BTX-A aktivitesinin ölçümünde "mouse unit" (MU, LD50, U) birimi kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunan iki ticari formun hazırlanışı farklıdır. Botox[®]'un 1 flakonu içinde 100 MU, Dysport[®]'un içinde ise 500 MU nörotoksin bulunmaktadır. İnsanlarda kullanılan maksimum MU Dysport[®] için

2.000, Botox[®] için 400'dür. Etkinlik açısından yaklaşık olarak 3-4 MU Dysport 1 MU Botox'a eş değerdir.¹⁸ Kısa zaman aralıklarıyla (üç aydan az) ve yüksek dozlarla yapılan (300 MU Botox veya 1.500 MU Dysport'tan fazla) enjeksiyonlar antikör gelişimine ve etkinliğin kaybolmasına yol açabilmektedir, bu nedenle bunlardan kaçınılmalıdır.¹⁹

SAKLAMA KOŞULLARI

Saf toksin sabit formda olmadığından, saklama koşullarını düzeltmek için ticari formunda "frezedried" (dondurulmuş-kuru) toksin-hemaglutinin kompleksi olarak hazırlanmıştır. Bir flakon botox, steril liyofilize formda 100 ünite *Clostridium* toksini Tip A-hemaglutinin kompleksi, 0,5 mg insan albumini ve 0,9 mg sodyum klorür içermektedir. Dondurulmuş olarak 4 yıla kadar, buzdolabında aylarca ve oda sıcaklığında ise haftalarca kalabilmektedir.¹⁰ Klinik uygulamadan önce BTX-A'nın steril serum fizyolojik (%0,9) ile sulandırılarak, 4-6 saat içinde kullanılması ve kalan miktarın atılması önerilmektedir. Dilüe etme işleminin steril su ile de yapılabileceği, ancak bu şekilde kullanıldığında enjeksiyon yerinde kısa süreli ağrıya neden olduğu bildirilmiştir.²

OFTALMOLOJİDE KULLANIM ALANLARI

BLEFAROSPAZM

Blefarospazm; sıklıkla ileri yaşlarda görülen, göz kapaklarında aralıklı olarak ortaya çıkan istemsiz kapanma ile seyreden ve servikal distoniden sonra en sık görülen fokal distonidir.¹⁸ Işık hassasiyeti ve göz kuruluğu sık eşlik eden bulgulardan olup, nadir olarak kasılarak kapanan göz kapağı fonksiyonel körlüğe de yol açabilmektedir. Tedavisinde ilk seçenek BTX enjeksiyonudur. Uygulama üst göz kapağının iç ve dış, alt göz kapağının ise sadece dış bölgesine yapılmaktadır. Toksinin levator palpebral kasına difüzyonu en sık görülen yan etki olan pito-

TABLO 1: Botulinum toksini preparat örnekleri.

Ticari isim	Toksin	Flakon	Doz eş değeri	Üretici firma
Botox	A	100 U	1 U	Allergan Inc. Irvine CA, Amerika
Dysport	A	500 U	3-5 U	Ipsen Ltd. Maidenhead, Berkshire, Birleşik Krallık
Myobloc/Neurobloc	B	2.500 U/5.000 U/10.000 U	50-100 U	Elan Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, Amerika

zise neden olacağından, bunu önlemek için üst göz kapağı uygulamalarında orta hat enjeksiyonundan kaçınılması gerekmektedir. Yine uygulama sırasında, üst göz kapağı orta hattına yakın girip enjektör ucunu rima köşesine doğru yönlendirmek, ilacın verilmesi sırasında ileriye doğru olacak fıskırma ile levator kasa olabilecek sızmayı engelleyecektir. Ayrıca, pitozisi önlemek için diğer bir strateji de verilecek volümün azaltılması için toksinin yüksek konsantrasyonlu olarak hazırlanmasıdır. Gözyaşı drenajında bozulma sonucu epifora ve alt oblik kasa difüzyon nedeni ile diplopi olasılığından dolayı alt göz kapağının mediyal bölümüne uygulamadan kaçınılması gerekmektedir.²⁰ Bir seansta her bir göz çevresine dört-beş noktadan total 15-20 MU Botox, 45-60 MU Dysport uygulanmaktadır.²⁰ İşlem sırasında Botox, 4 mL; Dysport 2,5 mL izotonik salin solüsyonu ile dilüe edilmektedir. Etkisi ortalama üç-yedi günde başlamakta ve dört ay sürmektedir. Hastaların %85-90'ı bu tedaviden yarar görmektedir. En sık ortaya çıkan yan etkiler pitozis, lokal hematoma, epifora, fotofobi ve diplopidir.²⁰ Wutthiphan ve ark., 250 olguluk serilerinde %1,7 oranında diplopi oluştuğunu bildirmişlerdir.²¹ Price ve O'Day ise %12 gibi daha yüksek oranda pitozis gelişimi saptamışlardır.²²

ÜST KAPAK RETRAKSİYONU

Tiroid oftalmopatisinde görülen üst kapak retraksiyonunun geçici olarak düzeltilmesinde BTX-A kullanılmaktadır.¹⁷ Ortalama 2,5-10 MU transkonjonktival yolla üst tarsal sınırın hemen üzerinden levator-Müller kas yapısına yapılan enjeksiyon ile kapak aralığında geçici düzelme sağlanmaktadır.^{23,24} Shih ve ark., 15 hastada 21 göz üzerine yapılan çalışmada, enjeksiyon öncesi ve sonrası birinci haftada ölçülen minimal kalıntı hastalığı değerlerinde ortalama -3,1 mm (0/-8 mm) azalma gözlemlenmiştir. Üç hastada pitozis gelişmekle birlikte, birinci ayda düzelme saptanmıştır. İki hastada ise vertikal diplopi gelişmiş, fakat enjeksiyon sonrası 20. günde düzelmiştir.²⁵

KONJENİTAL VE KAZANILMIŞ ENTROPİYON

BTX-A enjeksiyonu ile orbikularis okuli kasının pretarsal ve preseptal liflerinin tonüsü azalmakta ve geçici düzelme sağlamaktadır.¹⁷ Alt kapak kenarından yaklaşık 3-4 mm aşağıda subkütan olarak üç noktaya 5 MU enjekte edilmektedir.²⁶

rından yaklaşık 3-4 mm aşağıda subkütan olarak üç noktaya 5 MU enjekte edilmektedir.²⁶

LAKRİMAL BEZ HİPERSEKRESYONU (TİMSAH GÖZ YAŞI SENDROMU)

Gustatuar (tatla ilgili) lakrimasyon aşırı gözyaşı salınımına neden olan otonomik bir sinkinezidir.²⁷ Sıklıkla idiyopatik veya travmatik fasiyal felç geçiren hastalarda yedi ya da dokuzuncu kranial sinirlerin efferent lifleri tarafından lakrimal bezin aberran reinnervasyonu sonucunda gelişmektedir. 2,5 MU BTX-A transkonjonktival olarak lakrimal bezin palpebral lobuna direkt olarak enjekte edilmektedir.²⁸ Wojno ve ark.nın, 46 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hipersekresyonun 34 hastada tamamen düzeldiği, sekizinde kısmen düzeldiği ve dördünde ise hiç etki sağlanmadığı; yaklaşık 16 hafta sonrasında ise hastaların çoğunda hipersekresyonun tekrar başladığı bildirilmiştir.²⁹

STRABİSMUS

BTX ilk kez Alan Scott tarafından şaşılık tedavisinde alternatif bir yöntem olarak insanlara uygulanmıştır.⁹ BTX enjeksiyonunun şaşılık tedavisinde cerrahi tedaviye alternatif olabileceğini bildiren birçok çalışma mevcuttur. Kontraksiyon yapan antagonist kası zayıflatarak kaymanın azaltılması amaçlanmaktadır. Paralitık şaşılıklar, postoperatif konsekütif şaşılıklar, 40 prizm dioptriden az kayması olanlarda, siklik ezotropyaya ve çoklu şaşılık cerrahisi geçirmiş komplike hastalarda kullanılabilir.³⁰ Ortalama BTX dozu her bir kasa 1-3 MU'dur.³⁰ Yüksek dozlarda komplikasyon sıklığı artmaktadır.

Tengtrisorin ve ark.nın, ezotropyası olan çocuklara (ortalama yaş=26,8 ay) BTX-A uyguladığı çalışmasında ilk enjeksiyondan önce ortalama kayma açısı 40,4 prizm dioptri iken, ikinci enjeksiyondan önce 24,5 prizm dioptriye düştüğü ve hastaların yaklaşık %73'ünde BTX-A uygulamasının başarılı sonuç verdiği ifade edilmiştir.³¹ Ruiz ve ark.nın çalışmasında ise; yaşı 18 ayın üzerinde olan ezotropyaya hastalarında BTX-A enjeksiyonunun başarılı olduğunu; ama yaşı 18 ayın altında olanlarda ise uygulamanın başarısız olduğu gösterilmiştir.³² Öte yandan, Campos ve ark.nın 60 hasta üzerinde

yaptıkları çalışmada, infantil ezotropyası olan yaşı yedi ayın altında olan bebeklerde, yedi ayın üzerinde olanlara göre BTX-A uygulamasının daha başarılı olduğu bulunmuştur.³³ Akut tek taraflı 6. kraniyal sinir felci gelişen 29 olguluk seride, lateral rektus kas felcinden ortalama 40 gün sonra mediyal rektus kasına BTX-A enjeksiyonu yapılmış hastaların %76'sında göz hareketlerinde tam iyileşme elde edilmiştir.³⁴

BTX-A enjeksiyonu ekzotropeya hastalarında da cerrahiye alternatif olarak kullanılabilir. Sener ve Sanac, ezotropyası olan 25 (ortalama enjeksiyon sayısı 1,6) hasta ile ekzotropyası olan 45 (ortalama enjeksiyon sayısı 1,6) hastaya (her iki grupta kayma açısı yaklaşık 38 prizim dioptri) BTX-A uygulamışlar ve ezotropyası olanların %32'sinde, ekzotropyası olanların da %22'sinde kayma açısının 10 prizim dioptrinin altına indiğini saptamışlardır. 10 MU'nun üzerinde BTX-A uygulanan hastalarda, pitozis ve vertikal kayma gibi komplikasyonların sıklığı artmıştır.³⁵

BTX-A uygulamasından fayda gören vertikal kaymalar da yayımlanmıştır. Wu X ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise Tiroid göz hastalığına bağlı vertikal kaymalarda alt rektus ve üst rektus kasına yapılan Botulinum toksin enjeksiyonlarının olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir.³⁶ Ozkan ve ark. Adhrens sendromu olan olgularının alt rektus kasına uyguladıkları Botulinum toksin tip A'nın ikincil cerrahi gereksinimini azalttığını gözlemlemiştir.³⁷

Wipf ve ark., BTX uyguladıkları 16 (11 çocuk, beş erişkin) hastanın 19 aylık izlem sonucunda; çocuk hastalardan dokuzunda şaşılık miktarında azalma ve bunların altısında başarılı sonuç elde edildiğini; ancak buna karşılık, çalışmaya katılan beş erişkin hastadan sadece birinde başarılı sonuç alındığını bildirmişlerdir.³⁸ Yapılan çalışmaya göre, BTX uygulanmasının diğer avantajları ise nistagmustaki azalmaya bağlı psikolojik rahatlama, dekompanze XT olan hastada görülen baş ağrısında azalma, bilateral 6. sinir felci olan hastada ise dominant göz addüksiyonun azalmasına bağlı olarak okuma kabiliyetinin daha iyiye gitmesidir.³⁸

Aynı çalışmada, BTX'in özellikle ezotropyalı çocuklarda kalıcı etki sağladığı ve cerrahiye önlediği, pitozis oranlarının literatürdeki diğer çalışmalarla benzer oranlarda olduğu vurgulanmıştır.³⁸

2016 yılında yayımlanan başka bir çalışmada, 27 (yedisine tek taraflı, 20'sine bilateral) şaşılık hastasının mediyal rektuslarına BTX-A enjeksiyon yapılmış, üç katılımcıda enjeksiyon sonrası 12-19 gün sonrasında sol gözlerinde tonik pupil geliştiği bildirilmiş ve bu da cerrahların sağ elle enjeksiyonu gerçekleştirmesine bağlanmıştır. Böyle olmasının sol göz için bir dezavantaj oluşturduğu ifade edilmiştir. Muhtemelen BTX-A'nın kas kapsülünün dışına yapıldığı ve transskleral difüzyon yoluyla irise etki ederek, antikolinergik etki gösterdiği düşünülmektedir.³⁹

YÜZ BÖLGESİ

Özellikle tedaviye yeni başlayan doktorlar ve başlanan hastalar açısından, komplikasyon oranını azaltmak için tedaviye küçük dozlarla başlanmalı ve kontrollerde gerekirse uygulama tekrarlanmalıdır.

ALIN VE GLABELLA BÖLGESİ

Alın bölgesinde meydana gelen yatay çizgilenmeler frontal kasın liflerine dik şekilde karşımıza çıkmaktadır. Frontal kasın aktivitesi ve şekli bireysel farklılıklar gösterdiğinden, enjeksiyon öncesi hastanın frontal kas çalışma şeklinin saptanarak, enjeksiyon yerlerine karar verilmesi başarı için şarttır. Bu bölge enjeksiyonlarında, frontal kasın glabellar alanda procerus, corrugator ve orbikularis okuli kasları ile yaptığı komşuluklar dikkate alınmalı ve bu bölge bir estetik ünite olarak değerlendirilmelidir.^{11,40,41} Frontal kasa yapılan enjeksiyon sayısı alın genişliği ve kas hacmi ile orantılı olmakla birlikte, altı-sekiz arasında değişmektedir. Her bir enjeksiyon başına 1,25-2 ünite BTX-A enjeksiyonu yapılmaktadır.⁴²

KAŞLAR

BTX uygulaması; kaş şeklinin belirlenmesi, kaş yüksekliğinin ayarlanması ve yüz gençleştirme amacıyla uygulanmaktadır. Bu uygulamada orbikularis okuli, frontal, depresör süpersili, corrugator ve procerus kas-

larının birbirleri ile olan agonist ve antagonist ilişkisinden yararlanılmaktadır. Kas anatomilerinin iyi bilinmesi ile arzu edilen kas grubunun sadece ilgili kesiminin aktivitesi durdurulmakta, antagonist kas grubunun baskın kalması sağlanarak kaşa elevasyon sağlanmaktadır. Levator palpebral kasının etkilenmesi ile göz kapağı pitozu, frontal kasın alt kısmının etkilenmesi ile de kaş pitozisi görülebilecek komplikasyonlardır.^{11,43,44} Procerus kas enjeksiyonu sırasında, supratrokleer nörovasküler demete dikkat edilmelidir. Orta hatta, üst kaş çizgisinin 0,5 cm üstünden yapılan subdermal veya intramusküler tek enjeksiyon yeterlidir. Tek seferde dört-beş ünite BTX-A yapılmaktadır.⁴²

GÖZ ÇEVRESİ

Göz çevresinde yer alan ve 'kaz ayağı' olarak da bilinen lateral orbita bölgesi kırışıklıkları, BTX-A uygulamalarında başarılı bölgelerin başında gelmektedir. Burada bulunan preseptal ve orbital orbiküler kasların inferolateral bölgede hiperaktivitesi söz konusudur.⁴² Bu bölgede değişik enjeksiyon protokolleri bulunsa da daima önerilen, enjeksiyonların orbital rimin en az 1 cm lateralinden yapılması gerekliliğidir. Alt göz kapağına bir-iki ünite cilt altı uygulama ile göz açıklığında artış elde etmek de mümkündür. Göz çevresi uygulamaları sıklıkla alın, glabella ve kaş uygulamaları ile kombine olarak gerçekleştirilmektedir.^{45,46}

KOMPLİKASYONLAR

Komplikasyona sahip olmayan hiçbir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. BTX uygulamaları da bu konuda bir istisna teşkil etmemektedir. Buna karşın, tedavi amaçlı kullanımına başlandığı 1980 yılından beri BTX güvenle kullanılmaktadır. Komplikasyonları; sıklıkla enjeksiyonun hatalı bölgeye yapılması, önerilen doz dışında yapılması ve yanlış enjeksiyon tekniklerine bağlı olarak görülebilmektedir. Uygulamalar mutlaka güvenli koşullarda yapılmalı ve Sağlık Bakanlığından gerekli izinlerini almış ürünler tercih edilmelidir. Literatürde, bunun dışında tercih edilen ürünler sonucu meydana gelmiş ciddi komplikasyonlar bildirilmektedir (botulizm sendromu).⁴⁷ Komplikasyonlar,

toksinin etkisinin geçici olması nedeni ile kalıcı hasar bırakmamaktadır. Göz çevresi uygulamalarında diplopi, göz kuruluğu, kaş veya göz kapağı pitozisi görülebilen komplikasyonlardır. Komplikasyon oluştuğunda, hasta mutlaka yakın izlem altına alınmalı, göz kuruluğu gelişmiş ise suni göz yaşı, göz kapağı pitozisinde ise apraklonidin içerikli damlalar günde üç-dört kez uygulanarak pitozisin derecesi azaltılmaya çalışılmalıdır. Ağız çevresi ve boyun uygulamalarında dozlama titizlikle yapılmalı ve uygulamaya düşük dozlarla başlanmalıdır. Komplikasyon gelişimi halinde hasta bilgilendirilmeli ve meydana gelen istenmeyen durumun geçici olduğu belirtilerek hastanın endişeleri giderilmeye çalışılmalıdır. BTX'in kanıtlanmış bir teratojenik etkisi olmamasına rağmen, gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir. Literatürde BTX uygulanan 18 gebe bulunmaktadır. Bunlardan daha önce de düşük öyküsü olan bir hastada düşük meydana geldiği bildirilmiştir. Bilinmeden gebeliğin erken döneminde toksin uygulaması yapılanlarda, gebeliğin sonlandırılmasına gerek olmadığı düşünülmektedir.^{48,49}

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Gözde Aksoy Aydemir, Yasemin Katırcıoğlu; **Tasarım:** Yasemin Katırcıoğlu, Evin Şingar Özdemir; **Denetleme/Danışmanlık:** Evin Şingar Özdemir; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Gözde Aksoy Aydemir; **Analiz ve/veya Yorum:** Evin Şingar Özdemir, Firdevs Örnek; **Kaynak Taraması:** Yasemin Katırcıoğlu, Firdevs Örnek; **Makalenin Yazımı:** Gözde Aksoy Aydemir; **Eleştirel İnceleme:** Firdevs Örnek.

KAYNAKLAR

1. Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *Indian J Med Res* 2010;132:489-503.
2. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol* 2010;55(1):8-14.
3. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 1):249-59.
4. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20(2):109-20.
5. Jankovic J, Hallet M. *Therapy with Botulinum Toxin*. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 1994. p.87-92.
6. Savrun FK. [Botulinum toxin: history, mechanism of action, therapeutic applications]. *Archives of Neuropsychiatry* 2010;47 Suppl:1-5.
7. Moore P, Naumann M. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. USA; 2003. p.3-76, 343-59.
8. Scott A, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmology* 1973;12(12):924-7.
9. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87(10):1044-9.
10. Gartlan MG, Hoffman HT. Crystalline preparation of botulinum toxin type A (Botox): degradation in potency with storage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108(2):135-40.
11. Yavuzer R. [Use of botulinum neurotoxin in facial aesthetics]. *Gazi Tip Dergisi* 2006; 17(4):189-195.
12. Sami MS, Soparkar CN, Patrinely JR, Hollier LM, Hollier LH. Efficacy of botulinum toxin type a after topical anesthesia. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22(6):448-52.
13. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002;27(11):552-8.
14. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33(3):155-88.
15. Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon* 2001;39(1):27-41.
16. Trindade De Almeida AR, Secco LC, Carruthers A. Handling botulinum toxins: an updated literature review. *Dermatol Surg* 2011;37(11):1553-65.
17. Başar E, Arıcı C. [Use of botulinum neurotoxin in ophthalmology]. *Türk J Ophthalmol* 2016; 46:282-90.
18. Matur Z, Parman Gülşen Y. [Use of botulinum neurotoxin in neurological disease]. *Klinik Gelişim* 2010;23:121-7.
19. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9(2): 213-7.
20. Çakmur R. [Botulinum toxin treatment of blepharospasm and hemifacial spasm]. *Archives of Neuropsychiatry* 2010;47 Suppl:6-10.
21. Wutthiphan S, Kowal L, O'Day J, Jones S, Price J. Diplopia following subcutaneous injections of botulinum A toxin for facial spasms. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34(4):229-34.
22. Price J, Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology* 1997;104(5):865-8.
23. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002;109(6):1183-7.
24. Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, Cahill KV, Burns JA, Holck DE, et al. Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20(3):181-5.
25. Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye (Lond)* 2004;18(5):466-9.
26. Deka A, Saikia SP. Botulinum toxin for lower lid entropion correction. *Orbit* 2011;30(1):40-2.
27. Hofmann RJ. Treatment of Frey's syndrome (gustatory sweating) and 'crocodile tears' (gustatory epiphora) with purified botulinum toxin. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000;16 (4):289-91.
28. Falzon K, Galea M, Cuniffe G, Logan P. Transconjunctival botulinum toxin offers an effective, safe and repeatable method to treat gustatory lacrimation. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(3):379-80.
29. Wojno TH. Results of lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora in lacrimal obstruction and gustatory tearing. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27(2):119-21.
30. Crouch ER. Use of botulinum toxin in strabismus. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(5):435-40.
31. Tengtrisorn S, Treyapun N, Tantisarasart T. Botulinum A toxin therapy on esotropia in children. *J Med Assoc Thai* 2002;85(11):1189-97.
32. Ruiz MF, Moreno M, Sánchez-Garrido CM, Rodríguez JM. Botulinum treatment of infantile esotropia with abduction nystagmus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37(4):196-205.
33. Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37(6):328-32.
34. Metz HS, Dickey CF. Treatment of unilateral acute sixth-nerve palsy with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1991;112(4):381-4.
35. Sener EC, Sanaç AS. Efficacy and complications of dose increments of botulinum toxin-A in the treatment of horizontal comitant strabismus. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 6):873-8.
36. Wu X, Lin N, Ai LK, Wang JH, Yan LJ. [The application of botulinum toxin A in the treatment of restrictive strabismus in thyroid associated ophthalmopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2006;42(12):1063-7.
37. Ozkan SB, Kir E, Dayanir V, Dündar SO. Botulinum toxin A in the treatment of adherence syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34(5):391-5.
38. Wipf M, Palmowski-Wolfe A. [Therapeutic use of botulinum toxin to correct misalignment of the eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016;233 (4):375-80.
39. Christiansen SP, Chandler DL, Lee KA, Superstein R, de Alba Campomanes A, Bothun ED, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Tonic pupil after botulinum toxin-A injection for treatment of esotropia in children. *J AAPOS* 2016;20(1):78-81.
40. Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL; Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type a in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(6 Suppl):1S-22S.
41. Frampton JE, Easthope SE. Botulinum toxin A (Botox cosmetic): a review of its use in the treatment of glabellar frown lines. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(10):709-25.
42. Codner MA, McCord CD. *Cosmetic uses of botulinum toxin. Eyelid & Periorbital Surgery*. 2nd ed. Atlanta, Georgia: Taylor & Francis Group; 2016. p.475-94.
43. Chen AH, Frankel AS. Altering brow contour with botulinum toxin. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003;11(4):457-64.
44. Klein AW. Botox for the eyes and eyebrows. *Dermatol Clin* 2004;22(2):145-9.
45. Kim DW, Cundiff J, Toriumi DM. Botulinum toxin A for the treatment of lateral periorbital rhytids. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003;11(4):445-51.
46. Balikian RV, Zimble MS. Primary and adjunctive uses of botulinum toxin type A in the periorbital region. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2005;13(4):583-90.
47. Souayah N, Karim H, Kamin SS, McArdle J, Marcus S. Severe botulism after focal injection of botulinum toxin. *Neurology* 2006;67(10):1855-6.
48. de Oliveira Monteiro E. Botulinum toxin and pregnancy. *Skinmed* 2006;5(6):308.
49. Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, Singer C, Sethi KD. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(1): 117-9.