

Botulinum Toksini ve Dermatolojide Kullanımı

BOTULINUM TOXIN AND ITS USE OF IN DERMATOLOGY

Selda ÜNAL*, Murat Orhan ÖZTAŞ**

* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Botulinum toksini tıpta giderek daha yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bu derlemede toksinin özellikleri ve dermatolojideki kullanım alanları anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, Kozmetoloji, dermatoloji

T Klin Kozmetoloji 2003, 4:51-60

Summary

Botulinum toxin is used widely in medicine. In this review we described both the characteristics of toxin and the field of use in dermatology.

Key Words: Botulism toxin, Cosmetology, Dermatology

T Klin J Cosmetol 2003, 4:51-60

Botulinum toksini; anaerobik Gr(+) Clostridium botulinum tarafından üretilen bilinen en potent toksindir. Nöromuskuler presinaptik terminalde Asetilkolin salınımını bloke ederek botulismus kliniğine neden olur. Farklı Clostridium botulinum tiplerince üretilen antijenik olarak 7 farklı toksin tipi vardır: A,B,C,D,E,F,G.1 Toksin tiplerindeki farklılık, toksin ve toksin ilişkili toksik olmayan proteinlerin aminoasit dizilimlerinden kaynaklanır (2). İnsan sinir sistemi bu toksin tiplerinin 5'ine (BTX A,B,E,F,G) duyarlıdır.1 BTX C ve D'den ise etkilenmez. BTX A 1296 aminoasit den oluşur. Bunların 848'i ağır zinciri, 448'i de hafif zinciri oluşturur (2).

Botulismus Latince Botulus (sosis)'den türemiştir. 1817'de Justinus Kerner botulismusun kliniğini tanımlamıştır. Botulismus potansiyel olarak nöropatik ve fatal bir hastalıktır. 3 tipi bulunur: Yiyecek kaynaklı botulismus, infant ve yara botulismus (1,3).

Yiyecek kaynaklı botilismus (klasik tip): Nörotoksin A,B,E içeren yiyeceklerin alımından kaynaklanır. Motor ve otonom sinirleri etkiler ve tablo genellikle kranial sinirlerden başlar. Görme

bulanıklığı, disfaji, disartri sık başlangıç semptomlarıdır. Simetrik desendan, flask paraliziye neden olur. Şiddetli vakalarda respiratuar yetmezlik ve ölüm görülebilir (1).

İnfant botulismus: 1 yaş altında intestinal flora içeriğinden dolayı risk artar. Yutulmuş sporlar gastrik epitele bağlanıp çoğalabilirler ve toksin üretebilirler (3).

Yara botulismus: Organizma ile kontamine yaralarda toksin üretimi sonucu ortaya çıkar. Bakteri yara bölgesinde kolonize olur ve sistemik etki toksine bağlı ortaya çıkar. Parantral ilaç kullanıcılarında özellikle de eroin bağımlılarında görülür (1,3).

Klinik: Toksine maruziyetten 12-36 saat sonra; görme bulanıklığı, dilate pupillere bağlı diplopi, disfaji, ağız kuruluğu, asteni, üst ekstremité güçsüzlüğü, diyare ve/veya konstipasyon, bulantı, kusma, abdominal kramplar görülür. Bu semptomları paraliziler ve mekanik ventilasyon gerektirebilen respiratuar yetmezlik izler (3).

Tanı: Klinik bulgular, şüpheli gıda alımı öyküsü veya yara enfeksiyonu mevcudiyeti ve

botulismusu taklit eden diğer nörolojik disfonksiyon nedenlerini (stroke, Guillian Bare send., M. Gravis send. gibi) ayırt etmeye yönelik yapılan testlere dayanılarak konur (3).

Tedavi: Destekleyici tedavi uygulanır ve buna ek olarak hastalığı iyileştirecek ve potansiyel lethal paraliziye önleyecek tek tedavi Trivalan botulinum at antitoksindir (3).

Biyolojik olarak aktif toksin, molekül ağırlıkları 50 ve 100 kD olan iki polipeptid zincirinden oluşur. Bu iki zincir tek bir disülfid bağı ile birbirine bağlanır. Toksin yapısında hemaglutinasyon sağlayan ve sağlamayan özellikte toksik olmayan proteinler de içerir. Zincirler arası disülfid bağı ve nonkovalan güçler; pH değeri, ısı ve ışık maruziyeti ile yapısal değişiklikler geçirir ve sonuç olarak biyolojik aktivitede kayıp ortaya çıkar (2).

Nöromusküler transmisyon sentez, depolanma, salınma, bağlanma, degradasyon, asetil kolinin yeniden oluşumu olmak üzere 6 adımda gerçekleşir.

Kolin, Na^{+2} 'un kotransporter olduğu taşıyıcı bir sistemle ekstraselüler sıvıdan kolinerjik nöron sitoplazmasına taşınır. Asetil CoA, kolin ile birleşir ve asetil kolin (Ach) oluşur. Ach granüllerde depolandığı sinaptik veziküllere taşınır. Bir aksiyon potansiyeli sinir sonlanmasına ulaştığında intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu artış presinaptik membrandaki voltaja duyarlı Ca^{+2} kanallarını açar. Yükselen Ca^{+2} iyon düzeyleri sinaptik veziküllerin hücre membranı ile birleşmesini sağlar.

Salınan Ach sinaptik boşluk boyunca yayılır ve kas lifindeki postsinaptik nikotinic reseptörlere bağlanır ve böylece kas kontraksiyonu ile sonuçlanan sekonder mesajcı sistem aktive olur. Daha sonra Ach, Ach esterase ile hızla Kolin ve Asetat'a parçalanır. Kolin, kolin molekülünü nörona geri yollayan yüksek affiniteli bir transport sistemi tarafından yeniden kullanılabilir (1) (Şekil 1).

Toksinin Moleküler Etkileri

Tüm toksin serotipleri periferik sinir sisteminde nöromusküler bileşke presinaptik terminalinde

Ach salınımını bloke ederek etki gösterir. Toksin otonomik kolinerjik ganglionlarda sinir terminallerine bağlanarak otonomik etkilere de neden olabilir. Ancak bu durum çok yüksek dozlarda ortaya çıkar ve terapotik dozlarda otonomik istenmeyen herhangi bir duruma neden olması olası değildir. Ter bezi aktiviteleri için postganglionik parasempatik sinapslarda bulunan mediatör yine Ach dır. Botulinum toksini burada da Ach salınımını bloke ederek ter üretimini azaltır (3).

Toksine bağlı nörotoksinite 3 adımda gerçekleşir:

1) Bağlanma: Ağır zincirin 50 kD luk karboksit terminali yolu ile toksin presinaptik kolinerjik reseptöre irreversibl bağlanır. İlişkili bağlanma alanları açıkça belirlenememiştir. Farklı toksin serotiplerinde farklı reseptörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu görüş BTX A,B,E yi bağlayan sinaptik vezikül proteini olan sinaptotagmin'in izolasyonu ile itiraz görmüştür.

2) İnternalizasyon: Reseptör aracılı endositoz ile nörotoksin sinir terminalinden içeri alınır. Bu süreç Ca^{+2} 'dan bağımsızdır ve kısmen sinir uyarılmasına bağlıdır. İnternalizasyondan sonra disülfid bağı bilinmeyen bir mekanizma ile ayrılır. Ağır zincirin 50 kD luk amino terminali, iyon kanal formasyonu ve endozomdan nöron sitoplazması içine hafif zincirin translokasyonu ile ilişkilidir.

3) Nöromusküler blokaj: Sinapsda Ach veziküllerinin hücre membranı ile füzyonu ve salınması için gerekli protein izoformları bulunur. Bunlar:

- a) Vezikül ilişkili membran proteini (VAMP, sinaptobrevin)
- b) Sinaptozomal ilişkili protein (SNAP-25)
- c) Sintaksin dir.

Her bir toksinin hafif zinciri kendi amino terminallerinde yoğunlaşan yüksek oranda spesifik Zn^{+2} bağımlı endopeptidaz içerir ve tek bir protein izoformunu tek bir alanda ayırır. Yalnızca BTX C iki proteini ayırır. Ayrılma sonucunda Ach vezikülleri hücre membranı ile birleşemez ve salınmaz (1,3,4) (Şekil 1).

Botulinum Toksin Kullanımının Tarihi Gelişimi

1829'da bir doktor ve yazar olan Justinus Kerner kötü koşullarda hazırlanan sosislerde toksin bulunabileceği ve böyle bir yiyeceğin tüketilmesini takiben uyarı baskılayıcı özellikte bir zehirlenme ortaya çıkabileceğini, aşırı uyarım ile giden motor sistem hastalıklarının tedavisinde bu toksinden faydalanılabileceğini ileri sürdü.

1897'de Belçikalı bir mikrobiyolog olan E von Ermengen gaitadan patojenin izolasyonunu başardı ve Bacillus botulinus olarak adlandırdı.

1956'da Carl Lamanna ve Schantz toksin üretimini başardılar. Toksinin biyolojik silah olarak çeşitli ülkelerde kullanılma endişesi üzerine Schantz öncülüğünde ABD adına toksinin protein yapısı araştırıldı.

1949'da Burgen toksinin presinaptik asetil kolin inhibisyonunu (kemodenervasyon) gösterdi.

1973'de Alan Scott BTX A'yı ilk kez strabismus tedavisinde kullandı. 1979'da FDA prufiye BTX A'nın strabismusun tedavisinde deneysel kullanımını onayladı. 1980'de Scott ve Schantz strabismusun insanda ilk kez deneysel tedavisini uyguladılar. 1985'de toksinin kullanılma endikasyonuna blefarospazm tedavisi de eklendi. 1989'da FDA BTX A'nın strabismus, hemifasiyal spazm ve blefarospazm'da kullanımını onayladı. 1993'de Blitzler tarafından BTX A'nın alın bölgesi, platizma kırışıklıkları tedavisi için kullanımı tariflendi (3-5).

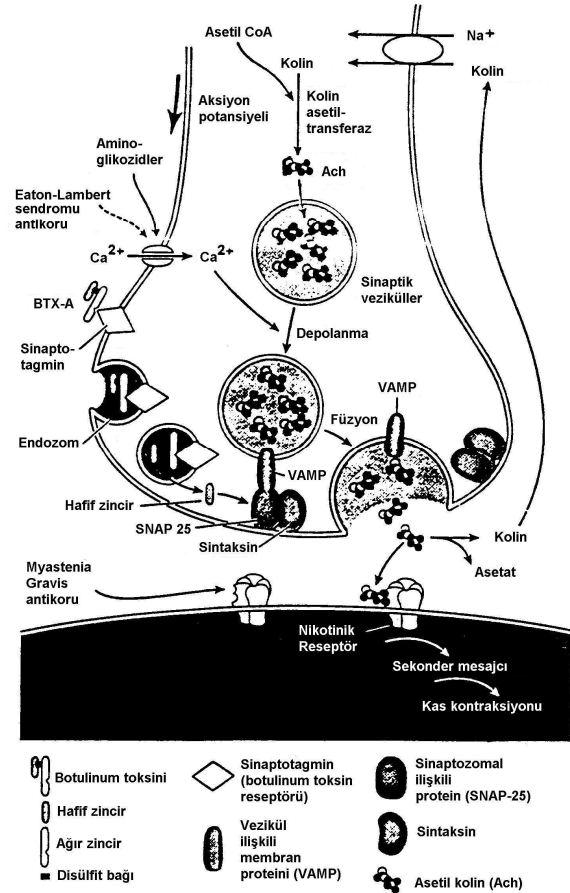
Toksinin Depolanması ve Dilüsyonu

Bir ünite toksin; İsviçre Webster farelerinde intraperitoneal uygulamayı takiben farelerin yarısının ölümüne neden olan (LD50) toksin miktarıdır (3,4,6,7).

Botulinum toksininin mevcut 2 ticari preparatı bulunur. Bunlardan BOTOX'da 100 Ünite toksin bulunur. 2cc %0,9 NaCl ile dilüe edildiğinde her 0,1 cc de 5 Ü toksin bulunur. DYSPOORT ise 500 Ü toksin içerir ve 2,5 cc %0,9 NaCl ile dilüe edildiğinde 0,1 cc'de 20 Ü toksin bulunur. 1 Ü BOTOX

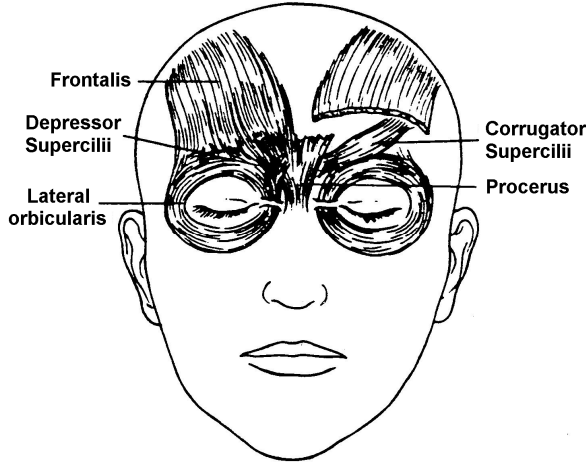
Tablo 1. Botulinum toksininin ticari preparatları ve özellikleri

	Botox	Dysport
İçerik	C botulinum toksin	C botulinum toksin
Şişe	Tip A 100 Ü	Tip A 500 Ü
Diğer Bileşenler	Human Albumin 0,5mg	Human Albumin 0,125mg, Laktoz
Depolanma	Kuru:-5 0C altında Solüsyon:2-8°C	Kuru: 2-8°C solüsyon:2-8°C
Raf ömrü	Kuru: 24 ay Solüsyon 4 saat	Kuru:1 yıl Solüsyon 8 saat
Koruyucu	% 0,9 NaCl	% 0,9 NaCl
Üretici Firma	Allerjen, Irvine CA, USA	Ipsen Ltd. , Wrexham,UK

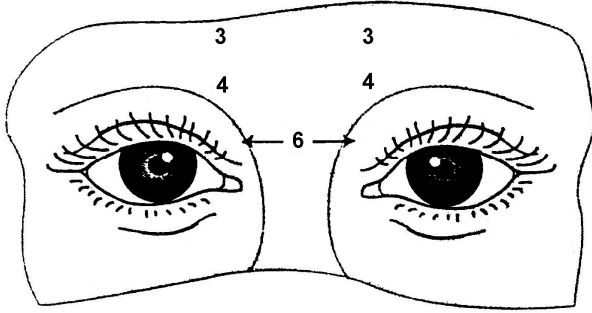


Şekil 1. Kolinerjik nörotransmisyon ve botulinum toksininin etki mekanizması.

yaklaşık olarak 4 Ü DYSPOORT'a eşdeğerdir (2,4,6-9) (Tablo 1).



Şekil 2. Botulinum toksininin uygulandığı fasyal kaslar.



Şekil 3. Yüksek açılı kaşları bulunan kadınlarda glabellar kırışıklıkların tedavisi için toksin uygulama bölgeleri ve dozları.

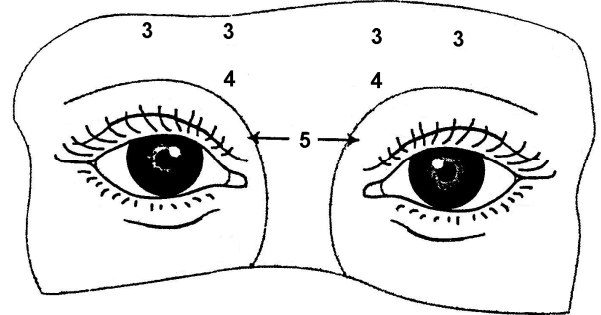
Dermatolojide Botulinum Toksini Kullanımı

Glabellar kırışıklıkların tedavisi; bu bölgede derin kırışıklıklara neden olan ve enjeksiyon gerektiren 2 kas grubu bulunur: Procerus ve corrugator kası (Şekil 1). Vertikal glabellar çizgiler için medial kaş üzerinde corrugator kasına, horizontal çizgiler için orta hatta Procerus kasına toksin enjeksiyonu uygulanır. Her alana 5-10 Ü BOTOX enjeksiyonu yapılır. Kaşların yönü, kas kitlesi, cinsiyet, kaş arkının yüksek veya horizontal oluşu tedavi açısından önemlidir.

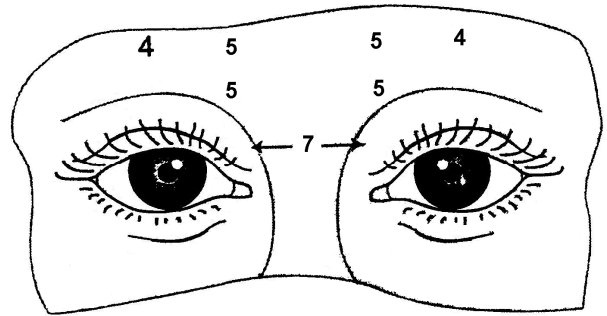
Yüksek açılı kaşları bulunan kadın hastalarda Procerus kasına 5-6 Ü, medial corrugator kasına 4 Ü, corrugator kasının üzerindeki orbicularis kasına 3Ü olmak üzere toplam 20 Ü toksin enjeksiyonu

yapılır. Procerus kasına enjeksiyon, kaşların medial sonlanmaları bir çizgi ile birleştirilerek bu çizginin orta noktalarına yapılır. Enjeksiyonu takiben bu bölgede nazal köprü boyunca horizontal olarak uygulanan masaj ile toksinin depresör supercili kasına yayılması sağlanır. Her iki iç kantusdan geçen iki vertikal çizgi ile diğer enjeksiyon alanları belirlenir. Kemik orbitanın üst kenarı ile bu çizginin kesişim noktasının hemen üzerine 4Ü ve bu noktanın 1 cm üzerine 3 Ü enjekte edilir. Pitozis riski nedeni ile bu alanlara masaj önerilmaz (Şekil 3).

Daha horizontal açılı kaşa sahip ve derin kaş çatma çizgileri olan kadın hastalarda; horizontal kaslar daha geniş ve daha aktiftir. Bu kişilerde kemik kenarın 1 cm üzerinde mid pupiller hatta 3 Ü daha BOTOX ek olarak uygulanır (Total 25 Ü toksin). Bu bölgede toksinin alt bölgelere geçişi ile pitozis gelişme riski daha yüksektir (Şekil 4). Erkeklerde kas kitlesi daha fazladır. Toksin bu 7



Şekil 4. Horizontal tip kaşları bulunan kadınlarda glabellar kırışıklıkların tedavisi için toksin uygulama bölgeleri ve dozları.



Şekil 5. Erkeklerde glabellar kırışıklıkların tedavisinde kullanılan toksin dozları.

Tablo 2. Botulinum toksininin klinikte kullanımı

- a) Dermatoloji
 - Glabellar kırışıklıklar
 - Crow's feet (kaz ayağı) kırışıklıkları
 - Alın kırışıklıkları
 - Perioral kırışıklıklar
 - Platizmal katlantılar
 - Kaşta pitosiz
 - Palmar hiperhidrozis
 - Aksiller hiperhidrozis
- b) Oftalmoloji
 - Strabismus
 - Bleforospazm
 - Nistagmus
- c) Nöroloji
 - Hemifasiyal spazm
 - Fasiyal asimetri
 - Oromandibular distoni
 - Servikal distoni
 - Spazmodik tortikollis
 - Akalazya
 - Gustatuar terleme
 - Sinkinezi
 - Hiperlakrimasyon

Tablo 3. Toksin kullanımında kontrendikasyonlar

- Kas hastalıkları (M. Gravis sendromu, Eaton-Lambert sendromu gibi)
- BTX A enjeksiyon solüsyonlarındaki komponentlere karşı hipersensitivite
- Nöromusküler kavşakta etkili (anestezikler, kas gevşeticiler)
- Koagülasyon sistemine etkili ilaçlarla tedavi (asetilsalisilik asit)
- Lokal anestezik veya aminoglikozit antibiyotik kullanımı
- Koagülopatiler
- Yetersiz hasta kooperasyonu
- Gebelik ve laktasyon

bölgeye toplam 35 Ü şeklinde uygulanır (Şekil 5).

Glabellar bölgeye toksin uygulamalarında daha sık olarak yetersiz yanıt sorunu ortaya çıkar. Bunun en sık neden ise yetersiz dozajdır.

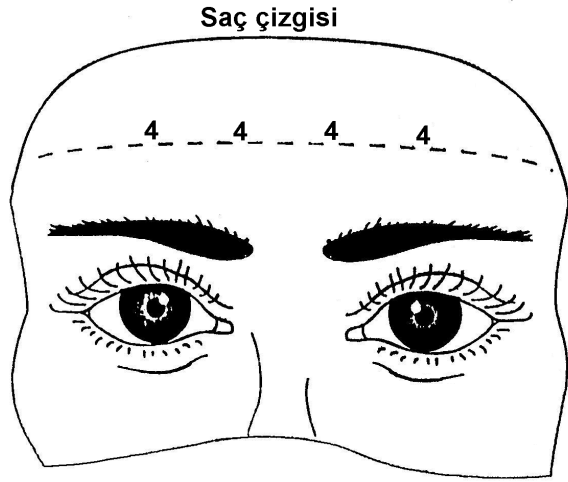
Glabellar bölgede toksine bağlı morarma, uygulama yerinde hafif ağrı, baş ağrısı ortaya çıkabilir. Pitozis oranı oldukça düşüktür. Pitozis toksinin orbital septum boyunca ve levator palpebra

superior kasına yayılması ile ortaya çıkar. Toksinin yukarıya ve laterale doğru enjeksiyonu bu riski minimize eder. Pitozis tedavisinde %0,5 Aproklonidin (İopidin) göz damlası kullanılır ve üst göz kapağında levator kasının hemen altında bulunan ve adrenerjik bir kas olan Müller kasında kontraksiyon sağlanır. Aproklonidin midriazis ve akut kapalı açılı glokoma neden olabilir (4,10-14) (Tablo 4).

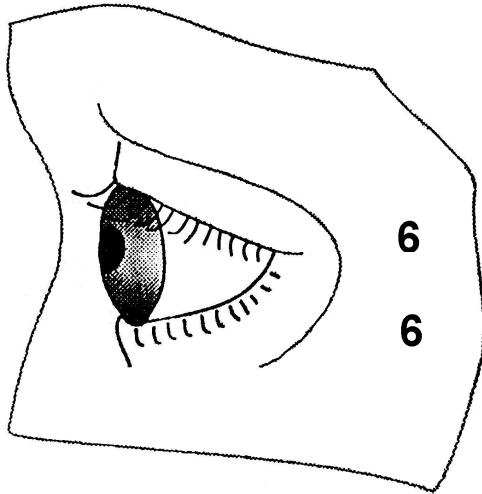
Alın bölgesi (düşünür kırışıklıkları) tedavisi; alındaki horizontal çizgiler frontalis kasının kontraksiyonu sonucu ortaya çıkar (Şekil 2). Belirgin çizgili genç hastalar genellikle kadınlardır ve toksin enjeksiyonuna oldukça iyi yanıt verirler. Kaşlar ve saç çizgisi arasında alını horizontal olarak geçen hayali bir çizgi çizilir. Her iki pupilden ge-

Tablo 4. Botulinum toksininin yan etkileri ve komplikasyonları

- Hematom, ekimoz
- Lokal ağrı, yanma
- Alın ve kaşlar arası bölgede basınç hissi
- Uyuşukluk, baş ağrısı
- Ağız kuruluğu
- Enjeksiyon bölgesinde şişlik
- Üst göz kapağı medialinde şişlik
- Göz kapaklarında ağırlık hissi
- Reversible üst göz kapağı pitozisi
- Kaşta pitosiz ve kaş arkında lateralde yükselme
- Enjeksiyon alanına komşu kasların paralizisi
- Diplopi
- Disfaji
- Boynu kaldırmada güçlük
- Enjeksiyon solüsyonu komponentlerine karşı hipersensitivite
- Anafilaksi
- Supratroklear damar ve sinir hasarı
- Entropion, ektropion, Adı's pupili
- Orbitaya enjektör penetrasyonu
- Korneal ülser ve perforasyonlar
- Zygomatik sinir ve damar hasarı
- Alt lateral orbitada deri fazlalığı
- Kaş sınırında değişme, saç çizgisinde düşme
- Angular arter ve ven hasarı
- Infratroklear ve external nazal sinir hasarı
- Kavernöz sinir trombozu
- Trigeminal sinir dallarına, fasial sinir ve damar dallarına, parotis duktusuna enjeksiyon
- Vokal kord ve larinx kasları paralizisi



Şekil 6. Horizontal alın kırışıklıklarının tedavisinde toksin uygulama bölgeleri ve dozları.



Şekil 7. Lateral orbital katlantıların tedavisinde toksin uygulama bölgeleri ve dozları.

çen vertikal bir çizgi ve bu iki nokta arasında eşit uzaklıkta iki nokta daha belirlenir. Bu 4 noktaya 4-5 Ü, toplam 16-20 Ü toksin enjeksiyonu uygulanır (Şekil 6).

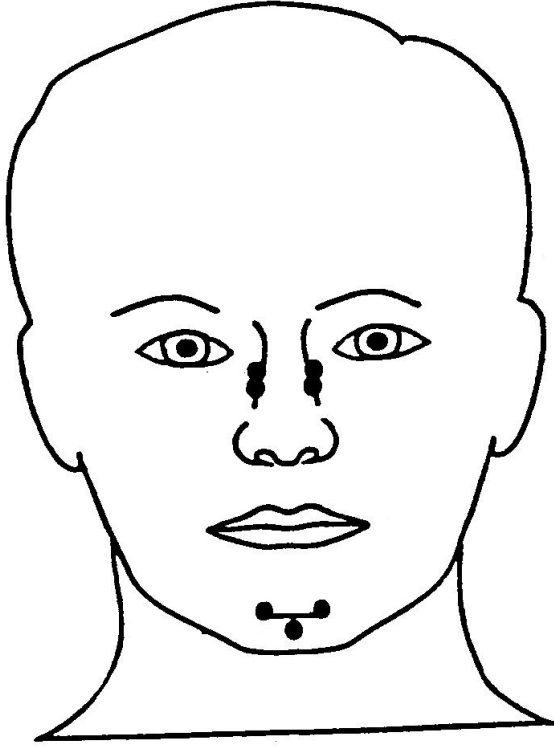
Daha alt yerleşimli kaşları veya herhangi bir derecede kaşta pitozu olan, 50 yaş ve üzeri hastalarda kaşların depessör kaslarına da toksin uygulanmalıdır. Uygulanan enjeksiyonlarda frontalis kası paralizisi, alın bölgesinde düşme ve kaşlarda alçalma ortaya çıkabilir. Görünür son horizontal

alın çizgisi altına lateral alın bölgesinde yapılan enjeksiyonlar toksinin diffüzyonuna veya bu bölgeye direkt enjeksiyona bağlı olarak blefaropitozis ve levator palpebra superior kasında pitozize neden olur. Orbital sınırdan daha yüksek yerleşimli kaşlarda pitozis riski daha düşüktür (4,10,12-15) (Tablo 4).

Periorbital katlantılara (Crow's feet) toksinin uygulanması; Orbikularis okuli kası sfinkter benzeri bir yapıdadır, lifleri sirküler dağılır ve göz kapağının büzülmesini sağlar. Gençlikte bu bölgedeki gülme çizgileri, otuz yaşlarından sonra deri elastikiyetinin kaybı ile belirginleşir ve yaşlılığın bir belirtisi haline alır. Lateral göz katlantıları için dış kantusun 1-1,5 cm lateralinde 1-1,5 cm aralarla 2-4 noktaya enjeksiyon yapılır. Genellikle 6+6 Ü şeklinde uygulanır (Şekil 7). Morarma, diplopi, ektrypion, lateral kaşta düşme, zygomatik majör kasına enjeksiyona bağlı asimetrik gülümseme ortaya çıkabilir. Bu nedenle enjeksiyon kemik orbitadan en az 1 cm uzağa yapılmalı, dış kantusundan geçen vertikal çizgiden daha mediale ve zygomanın inferior kenarına enjeksiyon yapılmamalıdır. Toksinin aşırı miktarda uygulanması göz kapağının kapanmasını ve istemsiz göz kırpma hareketlerini engeller, lateral kaşta düşmeye neden olur. Alt periorbital katlantılara yapılan enjeksiyon ile levator labi superior kasında paraliziyeye bağlı olarak üst dudakta düşme ve normal gülüşün kaybı görülebilir (4,10,12-15) (Tablo 4).

Alt göz kapağı kırışıklıklarına toksin uygulanması; toksin alt göz kapağı kenarında mediopupiller çizgide bir noktaya ve bunun yaklaşık 1 cm lateraline uygulanır. Suborbital enjeksiyon ile daha genç bir görüntü oluşur (open-eye-look). Ayrıca atopik dermatitte görülen Deny Morgan çizgilerinde azalma sağlanır (4,10).

Nasolabial katlantılar için levator labi superior aleque nasi kasına, nazolabial katlantının üst-iç parçasını düzleştirmek amacı ile 5 üniteye kadar BOTOX uygulanabilir (Şekil 8). Tedavi sonrasında üst dudak uzunluğunda artma görülebilmektedir. Kısa üst dudak uzunluğu olan hastalarda tercih edilmekle birlikte bu bölge için daha uygun tedaviler mevcuttur (4,12,13) (Tablo 4).



Şekil 8. Nazal katlantılar ve çene katlantıları tedavisinde toksin uygulama bölgeleri.

Üst dudaktaki kırışıklıklar; orbikularis oris kası kontraksiyonuna bağlı olarak oluşan küçük radial çizgilerdir. Üst dudak sınırında maksimum 4 noktaya toksin enjeksiyonu subkutan olarak her bir kırışıklık için 1-3 Ü şeklinde uygulanır (Şekil 9). Ağızın kapanmasında güçsüzlük, konuşmada değişiklik, asimetrik gülüş oluşabilir (4,12,13) (Tablo 4).

Çenede katlantılar mentalis kasının hiperaktivitesine bağlı ortaya çıkar. Mental katlantılar boyunca 3-4 alana 3-5 Ü toksin enjekte edilir (şekil 8). Ağızın kapanmasında güçlükle görülebilir (4,12,13) (Tablo 4).

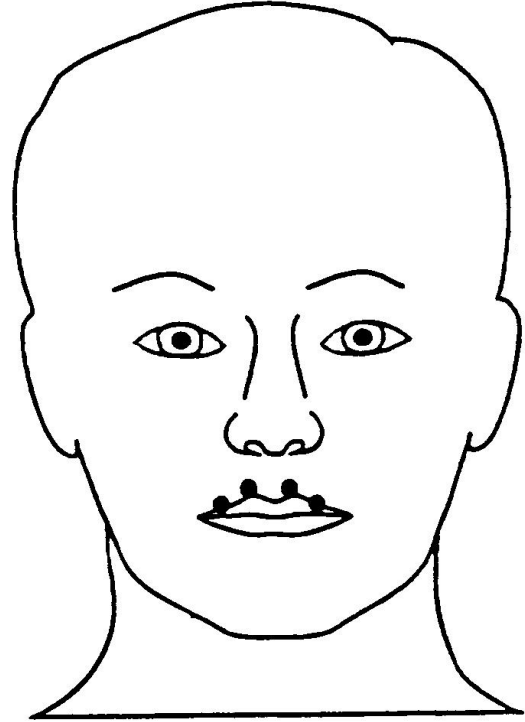
Platizmal katlantılar; elli yaşlarında elastisitede azalma, genetik yatkınlık, subkutan yağ dokuda kayba bağlı olarak ortaya çıkan horizontal ve vertikal kırışıklıklardır. Vertikal bantlar genellikle daha belirgindir. Platizmal bantlar mandibulaklavikula doğrultusunda uzanır. Toksin platizma kasının kasılması sağlandıktan sonra sağ ve sol

katlantı gövdesine 1-1,5 cm aralarla 3 ayrı alana toplam 15 Ü olarak ve her seansda genellikle 2-4 banda enjeksiyon şeklinde uygulanır (total 30-60Ü). Horizontal katlantılara katlantı boyunca katlantının 1 cm üzerine 2-3 cm aralarla toplam 20-30 Ü toksin uygulanır. Platismaya toksin uygulamalarında genellikle belirgin bir komplikasyon oluşmaz. Ancak 75-100 Ü gibi yüksek doz uygulamalarda boyun fleksörlerinde güçsüzlük ve disfaji görülebilir (4,12,14,16) (Tablo 4).

Botulinum toksini hiperhidroz tedavisinde;

1. Gustatuar hiperhidroz (Frey sendromu, aurikulotemporal sendrom)
2. Primer hiperhidroz
 - a) Aksiller hiperhidroz
 - b) Palmar hiperhidrozda uygulanmaktadır.

Termoregulasyondan sorumlu olan ekrin ter bezleri tüm vücutta en yoğun olarak da aksiller bölge ve avuç içlerinde bulunur. İnnervasyonları sempatik sistemle olur, mediator ise asetilkolindir.



Şekil 9. Üst dudak katlantıları tedavisinde toksin uygulama bölgeleri.

Gustatuar terleme ögünler esnasında yüz derisinde terlemenin ortaya çıkmasıdır. Parotis bezi cerrahisi, preauriküler bölgeye travmaya bağlı görülür. 1-2 cm aralarla 7-25 alana 21-38 Ü toksin enjekte edilir. Bir çalışmada hastaların %92'den fazlasında gustatuar terlemede %80'den fazla azalma; hiperhidrotik alanda %93 azalma görülmüştür. Gustatuar terlemede botulinum toksini ile tedavi güvenli, basit, minimal invaziv, yüksek oranda efektiftir.

Aksiller hiperhidrozda sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada her aksillaya 50 Ü enjeksiyon 8 ay süren total anhidroz ile sonuçlanmıştır. Başka bir çalışmada 12 hiperhidrozlu hastanın her aksillasına 50 Ü intradermal enjeksiyon ile 4-7 ay (ortalama 5,2 ay) sonrasında terlemede subjektif geri dönüş ortaya çıkmış ve reenjeksiyon ile en az 5 aylık subjektif anhidroz sağlanmıştır.

Aksiller derinin histolojik muayenesinde tedavi öncesi ve sonrasında ter bezi morfolojisi ve innervasyonda herhangi bir fark gözlenmemiştir. Her aksillaya uygulanan 50 Ü toksin ile terlemede %70-80 oranında azalma gözlemiştir. Enjeksiyona bağlı ağrı ve hematoma ortaya çıkabilmektedir.

Palmar hiperhidrozda her avuç içi için 1-2 cm aralarla 6-50 alana total 36-120 Ü toksin uygulanır. Anhidrotik yanıt yalnızca birkaç çalışmada bildirilmiştir. Gravimetrik değerlendirmede tedaviden 2 hafta sonrasında terlemede %85 azalma görülmüştür. Anhidrotik etki bazı çalışmalarda gözlem periyodundan (13 hf-9 ay) daha uzun sürer ve subjektif değerlendirmede maximum 12 ay etki devam eder. Bazı çalışmalarda ise 2-10 ay sonra etkide azalma görülür. Tedavinin ana dezavantajı enjeksiyon sırasında ağrıdır ve papiller dermis ve epidermisteki serbest sinir sonlanmalarına bağlı ortaya çıkar. Ağrıyı azaltmak için subepidermal enjeksiyonlardan 30 dk önce bilekte median ve ulnar sinirlere %1 lidokain ile sinir bloğu yapılabilir. Parmak uçlarına enjeksiyon uygulanmaz (3,17-20).

Toksin uygulanmasını takiben klinik etki 24-48 saat sonra başlar. 1-2 haftada maksimuma ulaşır. Kişisel varyasyonlar bulunmakla birlikte etki

süresi ortalama 3-6 aydır.4,21 Bazı hastalarda etki 8-9 ay bazılarında ise 12-14 ay sürebilir. Khawaja ve Hernandez bazı vakalarda 18 aya kadar devam eden etki gözlemlemişlerdir (22).

Toksine bağlı gelişen nörojenik atrofi reversibldir. Presinaptik nöronun miyelin kılıfında rejeneratif filizlenme ortaya çıkar, eski nöromusküler bileşkerler etrafında yenileri oluşur. Sonuç olarak kas fonksiyonu yeniden kazanılır.4 Kas fonksiyonunun geri dönüşünü açıklayan diğer bir mekanizma Ach'e karşı sensitivite artışıdır (denervasyon hipersensitivitesi). Normalde nöromusküler son plakta bulunan Ach reseptörleri erişkinde epsilon(ε) subtipinde iken denervasyonu takiben kas membranında fetal delta(δ) subtipi içeren reseptörler ortaya çıkar. Sinir rejenerasyonunu takiben delta reseptörler kaybolur ve sensitivite normale döner (22).

Toksin için 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde hesaplanan toksik doz 2500-3000 Ü (yaklaşık 40 Ü/kg) dir. Tek seansta uygulanan toksin miktarı ise yüz bölgesi için maksimum 40 Ü, boyun bölgesinde ise maksimum 20 Ü'dir (22).

İlaç ve hastalık etkileşimleri;

Birkaç ilaç nöromusküler bileşkeyi etkileyerek Botulinum toksininin etkilerini değiştirir. Aminoglikozidler ile toksinin etkisi potansiyalize olur. Kanamisin, streptomisin ve gentamisin gibi aminoglikozidlerin yüksek dozlarında sinir sonlanmalarında Asetilkolin salınımı engellenir ve botilismus benzeri klinik sendrom oluşur. Bu etkinin Ca⁺² kanal blokajı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. İlacın vücuttan eliminasyonu ile semptomlar hızla azalır (1).

Aminokinolonlar (Klorokin ve Hidroksiklorokin) toksine bağlı paralizinin başlangıcını antagonize ederler. Bunu ya toksinin sinir termineline bağlanmasını ya da hücre içinde toksinin lizozomal süreçlerini inhibe ederek yaparlar (1).

Siklosporinin kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği ile karakterize nöromusküler bloğa neden olduğu bildirilmiştir. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte kasdaki antiinflamatuvar veya

immunosupresif etkilere bağlı olarak veya presinaptik Ca⁺² kanal blokajının sonucu olduğu düşünülmektedir (1).

D-Penisilamin immunolojik olarak yatkın kişilerde asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikör oluşumunu tetikleyebilir. D-penisilamin tedavisi alan romatoid artritli hastaların küçük bir yüzdesinde asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikörler ve Myastenia gravis semptomları gözlenmiştir. Antikör düzeyi ve semptomlar ilaç kesilmesinden sonra birkaç gün içinde azalır (1).

Birkaç dermatolojik olmayan ilaç da nöromuskuler sonplakta motor-sinir sonlanmaları ve postsinaptik nikotinik reseptörler arasında kolinerjik iletiyi bloke eder. Bunlar ya kompetitif antagonist (tubokurarin, pankuronyum, gallamin) ya da agonist blokerler (süksinil kolin)'dir (1). Antagonist blokerler asetilkolin ile reseptör bağlanma alanlarında yarışır. İlacın yeterli bir miktarı asetilkolin reseptörlerini bloke eder ve kas depolarizasyonu önlenir. Agonist blokelerin mekanizması asetilkolinin depolarizan etkisine benzer. Ancak çok daha yavaştır ve kas kasılmasında gecikme ortaya çıkar. Toksin kullanımı nöromuskuler ileti hastalıklarında (Eaton-Lambert sendromu ve M.Gravis sendromu) kontrendikedir (1) (Tablo 3).

Botulinum toksinine karşı nötralizan antikörlerin gelişimi (İmmunorezistans):

Toksinin enjeksiyon şekli, uygulanan seans sayısı, kümülatif doz ve uygulamalar arasında geçen süreye bağlı olarak hastalarda toksine karşı blokan antikör oluşumu görülmüştür. Botulinum toksininin T cell ile teması sensitize T cell oluşumuna neden olur ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile antikörler oluşur. Antikör saptanan hastalarda bunların daha sonra kaybolduğu tesbit edilmiştir. Antikör oluşumunu önlemek için toksin mümkün en düşük dozda kullanılmalı ve tedavi en az 3 ay aralarla uygulanmalıdır (2,3,5).

Botulinum toksini gebede C grubu ilaçlardır. Hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. İnsanlar için teratojenik etkileri bilinmemektedir ve günümüzde teratojeniye ait bildiri yoktur. Toksin kan beyin bariyerini geçemez ve bu nedenle

santral sinir sistemi etkileri yoktur. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Gebede ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir. 2 yaş altındaki çocuklarda kullanımda dikkatli olunmalıdır (1) (Tablo 3).

KAYNAKLAR

1. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of Botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 249-59.
2. Dressler D. Botulinum toxin therapy. 2000; Georg Thieme Verlag, Stuttgart Germany, 1. Baskı, 1-39.
3. Böni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the Use of Botulinum Toxin: Application in Dermatology. Dermatology 2000; 200: 287-91.
4. Becker-Wegerich P, Rauch L, Ruzicka T. Botulinum toxin A in the therapy of mimic fascial lines. Clinical and Experimental Dermatology 2001; 26: 619-30.
5. Carruthers A, Carruthers J. History of the cosmetic use of Botulinum A Exotoxin. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1168-70.
6. Benedetto AV. Products in Dermatologic Surgery: Unapproved treatments or indications. Clinics in Dermatology 2000; 18: 219-28.
7. Lowe NJ. Botulinum Toxin Type A for fascial Rejuvenation. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1216-18.
8. Markey AC. Botulinum A exotoksin in cosmetic dermatology. Clinical and Experimental Dermatology 2000; 25: 173-5.
9. Klein AW. Dilution and storage of Botulinum toxin. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1179-80.
10. Wieder JM, Moy RL. Understanding Botulinum toxin. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1172-74.
11. Hankins CL, Strimling R, Rogers GS. Botulinum A Toxin for Glabellar Wrinkles. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1181-83.
12. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic Use of Botulinum A Exotoxin. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1189-94.
13. Edelstein C, Shorr N, Jacobs J, Balch K, Goldberg R. Oculoplastic Experience with the cosmetic use of Botulinum A Exotoxin. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1208-12.
14. Matarasso SL. Complications of Botulinum A Exotoxin for hyperfunctional Lines. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1249-54.
15. Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of Hyperfunctional lines of the face with Botulinum Toxin A. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1198-1205.
16. Brandt FS, Bellman B. Cosmetic use of Botulinum A Exotoxin for the Aging Neck. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1232-34.
17. Odderson IR. Hyperhidrosis Treated by Botulinum A Exotoxin. Dermatologic Surgery 1998; 24: 1237-41.
18. Heckmann M, Ceballos AO, Plewing G. Botulinum Toxin A for Axillary Hyperhidrosis (excessive sweating). New England Journal of Medicine 2001; 344: 488-93.

19. Vadoud-Seyedi J, Heenen M, Simonart T. Treatment of Idiopathic Palmar Hyperhidrosis with Botulinum Toxin. *Dermatology* 2001; 203: 318-21.
20. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomises parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 323: 596-9.
21. Fulton JE. Botulinum toxin. *Dermatologic Surgery* 1998; 24: 1219-24.

22. Khawaja HA, Hernandez-Perez E. Botox in dermatology. *International Journal of Dermatology* 2001; 40: 311-7.

Geliş Tarihi: 25.10.2002

Yazışma Adresi: Dr.Murat Orhan ÖZTAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD
06510, Beşevler, ANKARA
moztas@med.gazi.edu.tr