

# Deribilimde Botulinum Toksini<sup>¶</sup>

## BOTULINUM TOXIN USE IN DERMATOLOGY

Ekin (BOZKURT) ŞAVK\*

\*Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, AYDIN

### Özet

Çizgili kaslarda nöromusküler iletimi engelleyerek paralizisi yapan botulinum toksininin bu etki mekanizmasından yararlanarak terapötik amaçlı kullanılabileceği düşünülmüş ve botulinum toksini uygulaması ile tıbbin çeşitli dallarında başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu yazıda, botulinum toksininin klinik farmakolojisi ve genel endikasyonları gözden geçirildikten sonra, deribilimdeki kullanımı ile ilgili verilerin bir derlemesi sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Botulinum toksini, Deribilim

T Klin Dermatoloji 2000, 10:152-155

### Summary

A very potent paralytic agent, botulinum toxin is recently beginning to be used as a therapeutic modality in various fields of medicine with quite good results. In this article, the clinical pharmacology and use of this toxin is reviewed with special emphasis on its dermatological applications.

**Key Words:** Botulinum toxin, Dermatology

T Klin J Dermatol 2000, 10:152-155

Doğada çık sayıda hayvan, bitki ya da bakteri kaynaklı zehir (toksin) bulunur. Hayvansal zehirler arasında yılan, artropod, yengeç, çeşitli kabuklu deniz hayvanları, bazı kurbağa ve balıkların venomları sayılabilir. Bitki kaynaklı bir zehir kürardır. Bakteriyal zehirlerin en tipik bir örneğini ise botulinum toksini (BT) oluşturur (1).

Ölümcül besin zehirlenmeleri epidemilerinin sorumlusu olarak bildiğimiz ve "en zehirli zehir" olarak da tanımlanan BT gerçekten de moleküler ağırlığına oranla yol açtığı etkiler açısından bakıldığında bilinen en güçlü toksindir (2). Çizgili kaslarda nöromusküler iletimi engelleyerek paralizisi yapan BTnin bu etki mekanizmasından yarar-

lanarak terapötik amaçlı kullanılabileceği düşünülmüş ve BT uygulaması ile tıbbin çeşitli dallarında başarılı sonuçlar alınmıştır (3). Bu yazıda BT ve günümüzde deribilimdeki yeri ile ilgili bilgiler özetlenecektir.

### Klinik farmakoloji

Clostridium botulinum bakterisince üretilen BTnin A'dan G'ye isimlendirilen ve farklı antijenik yapıya sahip 7 serotipi bulunur. En güçlü toksik etkiye botulinum toksin tip A (BT-A) sahiptir (2,3). BT-B ve BT-F'in de klinik uygulanabilirliği araştırılmaktadır (4). Clostridium kültürlerinden saflaştırılarak kristal formda hazırlanan BT-A ısıya dayanıksız 150 kd'luk bir polipeptiddir. Hemaglutinin ve 150 kd'luk "nontoksik molekül" adlı bir başka molekül ile kompleks oluşturur. Parenteral uygulamada bu nontoksik protein molekülünün toksisite üzerinde etkisi olmaz iken, oral alımda toksini barsaktaki proteolitik enzimlerden koruyarak toksisiteyi artırıcı etki gösterir (3).

**Geliş Tarihi:** 21.06.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Ekin (BOZKURT) ŞAVK  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD  
AYDIN

<sup>¶</sup>Bu çalışma Türkiye Dermatoveneroloji Derneği'nin İzmir'deki 17.11.1998 tarihli aylık bilimsel toplantısında

18-20g.lık dişi Swiss-Webster tipi farelere intraperitoneal olarak uygulandığında bunların %50'sini öldüren toksin miktarı yani median letal doz (LD50) 1 ünite olarak tanımlanmıştır. Hernekadar tam değerler bilinmese de 70 kg'lık bir insan için toksik dozun 2500-3000 U (40 U/kg) olduğu kabul edilir (2,3).

BT-Anın terapötik amaçlı kullanım için halen mevcut olan tek preparatı Botox'tur (Allergan Pharmaceuticals, Irvine,CA) (2,3). 100 U'lık flakonlarda liyofilize olarak bulunan toksin, serum fizyolojik ile istenilen oranda seyreltilerek kullanılabilir. Bir flakondaki tüm toksin tek enjeksiyonla uygulansa bile bu doz (100 U) insanlar için toksik dozun (2500-3000 U) çok altında olduğundan, BT-A uygulamalarında toksisite riski son derece düşüktür. Uygulamada esas dikkat edilmesi gereken ise toksinin etkinliğini yitirmediğinden emin olmaktır. Hazırlanan solusyon 4-6 saat içerisinde kullanılmaz ise etkisinde yarıya yakın azalma ortaya çıkmaktadır. Yine solusyonun sallanması ya da çalkalanması sırasında da toksin kolayca denatüre olabilmektedir (3).

BTnin temel toksik etkisi nöromüsküler kavşaktaki presnaptik nöronlardan asetil kolin salınımını engelleyerek yol açtığı kimyasal denervasyondur. Bunun sonucunda da çizgili kaslarda paralizi oluşur (2,4). Dilüe BT-A solusyonu enjeksiyonundan 2-3 gün sonrasında beliren kas güçsüzlüğü, takibeden enjeksiyonlarla 8-10 gün içerisinde tam paraliziye ulaşır. Aslında bu kalıcı bir denervasyondur. Ancak nöromüsküler kavşakta zaten sürekli işlemekte olan onarım mekanizmaları ile yeni akson oluşumu, yani nörogenез de denervasyon oluşur oluşmaz uyarılır ve 10 gün içerisinde pre ve postsnaptik uçlarda çok sayıda yeni aksonun tomurcuklandığı gözlenir. Zamanla çoğalan bu uçlar organize olarak nöromüsküler iletimin yeniden başlamasını sağlarlar. BT enjeksiyonlarından 3-6 ay gibi süreler sonrasında toksik etkinin ortadan kalkışından toksinin temel etkisindeki azalma değil, aktive olmuş nörogenез sorumludur (2).

BTnin etkinliğinin zamanla azalmasının bir başka nedeni de immün direnç oluşmasıdır. Protein yapıdaki toksine karşı nötralize edici güçlü antikorlar gelişebilmekte ve bu da terapötik amaçlı kullanımındaki etkinliğin azalmasına yol açmaktadır (2,3). Antikor oluşumu oranı %3-10 olarak

bildirilmiştir (3). Terapötik kullanımı kısıtlayıcı önemli nedenler arasındaki bu antikorların oluşum riskini arttıran faktörler, yüksek dozda uygulama (her seansta 100 üniteden fazla), ilk enjeksiyondan sonraki ay içerisinde rapel yapılması ve toksinin enjeksiyon sırasında sistemik dolaşıma karışmasıdır. BT-Anın dermatolojik kullanımı sırasında antikor oluşumu ise henüz bildirilmemiştir (3).

### Klinik uygulama

BTnin sağaltım amaçlı kullanımı ile ilgili ilk bildiri Scott ve arkadaşlarınca 1973'te yapılmıştır (5). Çok düşük dozda BT ile maymunların ekstraoküler kaslarında zayıflama elde edilen bu çalışmayı takiben, 1980'de aynı araştırmacı bu defa BTni ilk kez insanlarda strabismus sağaltımında kullanmıştır (6). Yoğun laboratuvar ve klinik deneyimler sonrasında 1989'da Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç Dairesi'nce (FDA) de BT-A'nın strabismus, blefarospazm ve diğer fasyal sinir hastalıklarında terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliği onaylanmıştır (2). Başta oftalmolojik hastalıklar olmak üzere BTnin sağaltıcı etkinliğinin gösterilmiş olduğu çeşitli patolojiler Tablo 1'de yer almaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere toksinin en yaygın kullanımı oftalmoloji ve nörolojide olmaktadır.

### Dermatolojide BT

Benign esansiyal blefarospazm sağaltımı amacıyla BT uygulanan hastalarda alındaki kırışıklıkların da kaybolduğunun gözlenmesini takiben, toksin ilk kez 1988'de Carruthers ve Carruthers tarafından bu dermatolojik endikasyonla kullanılmaya başlamıştır. Glabellar kıvrımın BT-A enjeksiyonu ile ortadan kaldırılması ile ilgili klinik çalışmaların ilk sonuçları 1992'de yayınlanmıştır (2). Bunu izleyen yıllarda pek çok araştırmacı yüzdeki kırışıklıkları ortadan kaldırabilmeyi hedefleyerek çeşitli mimik kaslarına BT-A uygulamışlar ve hayli yüz güldürücü sonuçlar bildirmişlerdir (7-12).

Yüzdeki çizgiler ve kırışıklıklar yaşlanma, yerçekimi ve kas hareketleri sonrasında belirginleşmektedirler. Bu çizgilerin ortadan kaldırılmasında kullanılan çeşitli dolgu maddelerinin allerjik reaksiyonlar ya da infarkta varan damar tıkanıklıklarına yol açabildiği bilinmektedir. BT-A ise kas tonusunu azaltarak bu çizgileri ortadan kaldırabilen ve ciddi uygulama komplikasyonları olmayan bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Gerçekten de

yapılan çok sayıda klinik araştırmada kas içerisine BT-A enjeksiyonu ile bir yılı bulan etkinlik elde edilirken hiçbir sistemik yan etki gözlenmemiştir (2,7-9).

BT-A enjeksiyonu en sıklıkla glabellar kıvrımındaki çizgileri gidermek için kullanılmaktadır. Kaşların çatılması sırasında hayli belirginleşen bu çizgiler bazı bireylerde sürekli belirgin kalmakta bu da olumsuz bir yüz ifadesine neden olmaktadır. Corrugator superciliaris, procerus ve medial orbiküler kasların oluşturduğu glabellar kas pakedindeki bu üç kasın her birine yapılan enjeksiyonlar ile iki kaş arası gerdirilebilmektedir. Carruthers, glabellar kıvrımın ortadan kaldırılması için kadınlarda 25, erkeklerde 35 U BT-A önermektedir (2). Blitzler ve arkadaşları da 5 ile 20 U arasında değişen dozda uygulamada buldukları olguların %95'inde tatminkar kozmetik düzelme saptamışlardır (10).

Glabellar kıvrıma BT-A enjeksiyonunun en sıklıkla izlenen yan etkisi olguların %1-2'sinde gözlenen geçici ptozistir (13). Diğer yan etkiler ise enjeksiyon yerinde geçici ödem ve ekimoz olarak saptanmıştır. Toksinin teratojen olduğuna dair veri olmamakla birlikte, BT-Anın gebelere ve emziren annelere uygulanması önerilmemektedir. Yine, nöromusküler hastalık öyküsü olanlarda olası bir alevlenmeye neden olabileceğinden BT-A uygulanmamaktadır. Aminoglikozidlerin de nöromusküler iletimi engelleyerek BT-A etkisini arttırabilecekleri akılda tutulmalıdır (2).

Kozmetik amaçla BT-A uygulanan diğer alanlar alın, ağız, burun ve göz çevresidir. Ancak bu bölgelerdeki kırışıklıklar önemli fizyolojik görevler yüklenmiş olan kas gruplarının kasılması sonucu ortaya çıktığından bu kasların tam paralizisi değil perezisi, yani kısmen zayıflatılmaları hedeflenir. Bu nedenle genelde bu kas gruplarına uygulanan BT-A dozu glabellar alandakinden düşüktür. Blitzler ve arkadaşlarının 162 olguya uyguladıkları ve yüksek oranda düzelme elde ettikleri toplam 210 BT-A enjeksiyonunda bu dozlar alın için 5-25U (ort.±/SD, 17.3±/6.2), göz çevresi için 5-15U (6.2±/1.6), nazolabial alan için 2.5-5U (3.12±/1.2) ve platizma için 10-20U'dir (15±/4.0) (10). Çalışmacılar yaşlı olgularda daha yüksek doza gereksinim olduğunu; en başarılı sonuçları da sırasıyla alın, glabella, göz ve nazolabial alanlarda elde ettikleri-

ni bildirmişlerdir. Pribitkin ve arkadaşları ise 1997'de pozolojinin saptanmasını ve olguların izlemine EMG kontrolü ile yaptıkları çalışmalarında düzelmenin yaş ile ilişkisiz olduğu, kadın olgulardaki sonuçların da erkeklerdekilere oranla daha olumlu olduğunu gözlemlemişlerdir (12).

BT-Anın dermatolojideki bir başka kullanım alanı lokalize hiperhidrozistir. Ciddi fonksiyonel ve emosyonel sorunlara yolaçabilen primer aksiller ya da palmoplantar hiperhidrozisin günümüzdeki sağaltım seçenekleri alüminyum tuzları, iontoforez, lokal ya da sistemik antikolinergik ajanlar ve transtorasik endoskopik sempatektomidir (14). Ancak bu seçeneklerin sonucusu dışındakiler kısa süreli ve kısmi yarar sağlamakta, transtorasik sempatektominin ise ciddi sistemik komplikasyonları olabilmektedir. Sodomotor postgangliyonik sempatik sinirlerin nörotransmitteri olan asetil kolinin salınımını kalıcı olarak engelleyen BT-Anın ter bezlerinin yakınına enjekte edilmesi ile terlemenin azaltılabileceği ilk olarak Frey sendromlu olgularda

**Tablo 1.** BT endikasyonları

1. Oftalmolojik:
-strabismus
-akut okulomotor sinir paralizisi
-nistagmus
2. Nörolojik:
-distoniler
*blefarospazm
*spazmodik tortikolis
*laringeal distoni (spazmodik disfoni)
*ekstremitte distonileri ("yazar ve müzisyen krampları")
-spastisite
*multipl skleroz
*serebral palsi
*posttravmatik
*serebrovasküler olay sonrası
-tremor
-tikler
-myoklonus
-hemifasyal spazm
3. Diğer
-maseter kas hipertrofisi
-anal fissür
-akalazya
-detrusor sfinkter dissinerjisi
4. Dermatolojik
-hiperkinetik yüz çizgileri
-lokalize hiperhidroz

gösterilmiştir (14). Gustatuar hiperhidrozis olarak da bilinen bu tablo, parotidektomi sırasında aurikulo-temporal sinirin hasar görmesi sonucunda parotis lojunda beliren hiperhidroz ile karakterlidir. Frey sendromlu olgularda alınan olumlu yanıtlar, araştırmacıları diğer alanlardaki lokalize hiperhidrozisin sağaltımında da BT-Ayı denemeye yöneltmiştir. Bugüne kadar yayınlanmış olan sonuçlar olumlu ancak bildirilen olgu sayıları azdır. Naumann diğer sağaltımlara yanıtız 16 aksilla, 8 avuç ve 2 ayak tabanında 0.75U/cm<sup>2</sup> BT-A ile terlemenin 3-7 günde tümüyle kesildiğini ve bu etkinin 5 aya kadar sürdüğünü bildirmiştir (15). Shelley, 4 palmar hiperhidrozis olgusunda, ulnar ve median sinir blokajı eşliğinde, her bir avuca 2U'lık toplam 50 subepidermal BT-A enjeksiyonu uygulamış ve olguları bir yıl süreyle Minor'un iyot-nişasta testi ile izlemiştir. Bir hafta içerisinde tüm olgularda anhidrozis gelişmiş ve bu etki bir olguda 4 ay, iki olguda 7 ay, son olguda ise bir yıl kadar sürmüştür (16). Glogau 12 aksiller hiperhidrozis olgusunda her bir aksillaya 50U BT-A enjeksiyonu ile 4-7 ay arası tam anhidrozis elde etmiş, tekrarlanan enjeksiyonlar ile aynı etkinin sürdürülebildiğini gözlemiştir (17). Lokalize hiperhidrozis sağaltımında BT-A uygulamasının henüz bildirilmiş ciddi ya da kalıcı bir yan etkisi saptanmış değildir. Bu da, diğer sağaltım yöntemlerine refrakter kalmış olan olgularda, etkinliği yanında güvenilirliği ile de BT-Ayı tercih edilebilir kılmaktadır.

"En zehirli zehir"den "güçlü bir ilac"a dönüşme sürecindeki BT-Anın deribilim ile ilişkisinin kırışıklıkların ve aşırı terlemenin giderilmesi ile sınırlı kalıp kalmayacağını gelecekte hep birlikte göreceğiz.

#### KAYNAKLAR

1. Senanayake N, Roman GC. Disorders of neuromuscular transmission due to natural environmental toxins. *J Neurol Sci* 1992; 107:1-13.
2. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin

- use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:788-97.
3. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology and immunology. *Symposium on The Clinical Use of Botulinum Toxin*. New York, 1991.
4. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 1994; 7:358-66.
5. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973; 12:924-7.
6. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:1044-9.
7. Goodman G. Botulinum toxin for the correction of hyperkinetic facial lines. *Australas J Dermatol* 1998; 39:158-63.
8. Frankel AS, Kamer FM. Chemical browlift. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:321-3.
9. Guerrissi J, Sarkissian P. Local injection into mimetic muscles of botulinum toxin A for the treatment of facial lines. *Ann Plast Surg* 1997; 39:447-53.
10. Blitzer A et al. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123:389-92.
11. Ellis DA, Tan AK. Cosmetic upper-facial rejuvenation with botulinum. *J Otolaryngol*. 1997; 26:92-6.
12. Pribitkin EA et al. Patient selection in the treatment of glabellar wrinkles with botulinum type A injection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:321-6.
13. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin in the treatment of glabellar frown lines and other facial wrinkles. In: *Therapy with botulinum toxin*. Jankovic J, Hallet M eds. New York: Marcel Dekker, 1994: 577-95.
14. Naver H, Aquilonius SM. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin. *European Journal of Neurology* 1997; 4 (Suppl 2):75-9.
15. Naumann M et al. Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998; 134:301-4.
16. Shelley WB et al. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:227-9.
17. Glogau RG. Botulinum A neurotoxin for axillary hyperhidrosis. No sweat Botox. *Dermatol Surg* 1998; 24: 817-9.