



Nuray YILMAZ ALTINTAŞ
Ümmügülsüm COŞKUN

Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE

DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2016; 30 (1): 43 - 49
<http://www.fusabil.org>

Orofasiyal Bölgede Botulinum Toksin Uygulamaları

Botulinum toksini, son 30 yılda tıbbin bir çok dalında ve rahatsızlıkta, hem terapötik hem de kozmetik amaçla kullanılabilen bilinen en güçlü biyolojik toksindir. Her ne kadar son yıllarda kozmetik kullanımı nedeni ile oldukça popüler olsa da, kasların fazla kasılmasının sebep olduğu düşünülen birçok hastalıkta başarılı olarak kullanılmaktadır. Orofasiyal bölgede de; temporomandibular eklem hastalıkları, tükürük bezi hastalıkları gibi kaslar ile ilişkili bir çok rahatsızlığın tedavisinde, botulinum toksin tedavi seçeneklerinin arasına girmiştir. Bu nedenle bu derlemede, botulinum toksinin tarihi gelişimi, yapısı ve etki mekanizması, toksisitesi, endikasyonları, kontraendikasyonları ve yan etkilerine son literatür eşliğinde değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksinleri, maksillofasiyal cerrahi, temporomandibular eklem, estetik

Applications of Botulinum Toxin in Orofacial Region

Botulinum toxin, the most potent biological toxin, which can be used both for therapeutic as well as for cosmetic purposes in several medical conditions and diseases over the last 30 years. Although its use has been popular in the field of cosmetic treatment in the recent years, it has also been used by a number of disorders thought to be caused by excess contraction of the muscles. In the orofacial region; botulinum toxin has become one of the treatment options in the treatment of many diseases associated with muscles such as temporomandibular joint and salivary gland disorders. For this reason, this review discusses through the latest literature the historical development structure, the mechanism of action, toxicity, indications, contraindications and side effects of the agent.

Key Words: Botulinum toxins, maxillofacial surgery, temporomandibular joint, esthetics

Giriş

Saflaştırılmış botulinum toksin (BTX) , tıpta kullanılan ilk bakteriyel toksindir. Otuz yılı aşkın süredir klinik olarak kullanımı sonrası, tıbbın her alanında çok amaçlı yararlanılan bir ilaç haline gelmiştir. BTX'in klinik uygulamaları gün geçtikçe artmakta ve yeni uygulama alanları gelişmektedir (1). BTX'in primer olarak, yüz bölgesinde çizgi ve kırışıklık tedavisinde kozmetik amaçlı kullanıldığı düşünülse de aslında servikal distoni, hiperhidroz, blefarospazm, şaşılık, siyalore, nöropatik fasyal ağrı, kas hastalıkları, fasyal paraliz ve temporomandibular eklem hastalıkları gibi birçok alanda kullanılmaktadır (1, 2). Diğer klinik endikasyonları ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir.

Bu derlemede, BTX'in tarihçesi, etki mekanizması, yapısı ve oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında kullanıldığı durumlar tartışılacaktır.

Geliş Tarihi : 05.01.2016
Kabul Tarihi : 17.04.2016

Tarihçe

Gıda kaynaklı botulizm ilk olarak 1820 yılında Alman doktor ve şair Justinus Kerner tarafından tanımlanmıştır (3). Almanya'daki bir sosiz zehirlenmesi salgını sonrası toksik içeriğin; sekretuar, ağırlı ve kozmetik bir rahatsızlığa neden olduğu belirtilmiştir. Bu toksinin teröpatik olarak kullanılabileceğini belirten ilk yazar Kerner'dir. *Clostridium botulinum* ekzotoksini yani BTX'nin, spor oluşturan gram-pozitif, anaerop karakterde *Clostridium botulinum* bakterisinin ürettiği bir nörotoksin olduğu 1897 yılında Van Ermengem tarafından gösterilmiştir (4).

Yirminci yüzyılda BTX, birçok ülke tarafından biyolojik silah olarak kullanılmıştır. Her ne kadar birçok ülke, "Biyolojik ve Toksik Silahlar Sözleşmesi"ni imzalayarak biyolojik silahlarla ilgili araştırmaları durdurmuş olsa da, BTX'in sadece medikal alanda kullanımı için saflaştırılmasına devam edilmektedir (1). Burgen ve ark. (5) tarafından 1949 yılında BTX'nin nöromuskuler iletimi bloke ettiği gösterilmiştir. Ancak ilk deneysel çalışmalar, bir göz doktoru olan A.B. Scott tarafından 1973 yılında, primatlarda strabismusu tedavi amacıyla BTX'i eksternal göz kaslarında kullanılarak yapılmıştır. O zamandan itibaren bir çok alanda yenilikçi tedaviler ve şaşkırtıcı sonuçlarla BTX'in kullanımı artmıştır (1). FDA tarafından BTX (Allergan, Inc.) kullanımı ilk olarak 1989

Yazışma Adresi Correspondence

Nuray YILMAZ ALTINTAŞ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı,
Trabzon-TÜRKİYE

dtnurayilmaz@yahoo.com

yılında 12 yaşından büyük hastalarda; strabismus, blefarospazm ve servikal distoni tedavisi için onaylanmıştır (6). BTX'in kozmetik uygulamalarda kullanımı ise 1988 yılında ilk olarak başlamış, ancak yaygın bir tedavi şekline gelmesi 1990'ların ortalarında olabilmıştır (1, 4). Bu yıllarda BTX; fasyal bölge kırışıklıkları, lateral kantal çizgileri, platizma bantları, orbicularis oris enjeksiyonları, masseter kası enjeksiyonları ve temporomandibular bölge rahatsızlıklarında kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları ise BTX'in oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında birçok farklı klinik kullanımı tanımlanmıştır (1).

BTX'in Yapısı ve Toksikitesi

BTX tek zincirli bir polipeptid olarak sentezlendikten sonra endojen bakteriyel proteazlar yardımıyla ikili zincir formunu alır. Ağır ve hafif olarak ayrılan bu iki zincirin bir arada tutunması disülfid ve nonkovalent bağ ile olur (4). Her iki zincir de nörotoksinite için önemlidir (1). Ağır zincir, bağlanma ve toksinin hücre içine alınmasından sorumluyken, hafif zincir asetilkolin egzozitozunu engelleyerek paralizasyonu sağlar. Bu kimyasal denervasyon hem kaslarda hem de ter bezlerinde etkili olur (4). Çizgili kaslara enjekte edildiğinde, kaslarda kimyasal denervasyon 2-3 gün içinde başlar. Toksin saatler içerisinde irreversible olarak presinaptik nörona bağlanır ancak etkisinin tamamlanması 2 hafta sürer (7). Kasın tekrar fonksiyonu, nöron sonlanmalarının aşamalı rejenerasyonu ve yeni nöromusküler bağlantı formasyonunun artması sonucu yaklaşık 3 ay sonra tekrar başlar ve 6. aya kadar devam edebilir. Klinik etkilerinin başlaması ve bitmesi de bu sürelerle denk düşer (4, 7).

Asetilkolin salınımının inhibisyonu sonucu oluşan uzayan kas gevşemesi, uzun süren ağrının da dinmesine neden olur. Böylece miyofasiyal ağrı sendromu gibi durumlarda önemli avantaj sağlar (8). Ayrıca BTX, kolinerjik nöromusküler iletimi bloke ederek, ter bezlerinde, göz yaşı bezlerinde, tükürük bezlerinde ve düz kaslarda etkili olur (9).

BTX'in 7 farklı serotipi (A, B, C, D, E, F, G) vardır. Bunlardan BTX-A en güçlüsü ve ilk tıbbi kullanıma giren formudur. Günümüzde tedavi amacıyla sadece A (Botox-Dysport) ve B (Myoblock) tipleri kullanılmaktadır (4). Tedavi dozları ise her marka toksin için farklıdır. Bir toksin için önerilen doz sadece o toksine özeldir, aynı serotip özelliğine sahip olsalar bile hiçbir şekilde benzerlik göstermezler. Uygulama esnasında toksinin tedavi dozlarına çok dikkat etmek gereklidir çünkü farklı preparasyonlar vücudun farklı yerlerinde farklı etki gösterebilirler (10).

BTX bilinen en toksik materyaldir. Popülasyonun %50'si için ölümcül bir toksin olduğu tahmin edilmektedir. Hayvan çalışmaları baz alınarak yaklaşık, 0.009-0.15 µg intravenöz olarak, 0.7-0.9 µg inhalasyon yoluyla, 70 µg oral yolla alındığında toksik doza ulaşabilir. Primatlarda yapılan çalışmalarda intramusküler BTX enjeksiyonunda, 70 kg olan bir yetişkin için lethal doz yaklaşık 2500-3000 U olarak belirtilmiştir (11, 12).

Botulinum toksikasyonunda erken teşhis önemlidir ve buna bağlı gelişen klinik belirtiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavisinde ise klinik tanı konulmaz konulmaz acilen antitoksin uygulamasıdır böylece paralizinin derecesi ve şiddeti azaltılabilir. Ayrıca solunum yetmezliği gelişirse uzun süreli mekanik ventilasyon (2-7 ay süreyle) yapılmalıdır (13).

Tablo 1. Botulinum toksikasyonu sonucu gözlenen klinik belirtiler

1. Ani gelişen, ateşsiz, simetrik diplopi, pitoz, bulanık görme, fotofobi, disfoni, fasyal paralizisi, disfaji
2. Simetrik boyun ve kol kaslarında güçsüzlük; solunum kasları ve ekstremiteleri tutan iskelet kas paralizisi
3. Postural hipotansiyon, ağız kuruluğu, kardiyovasküler, intestinal ve üriner otonomik disfonksiyon

Oral ve Maksillofasiyal Bölgede BTX Kullanım Alanları

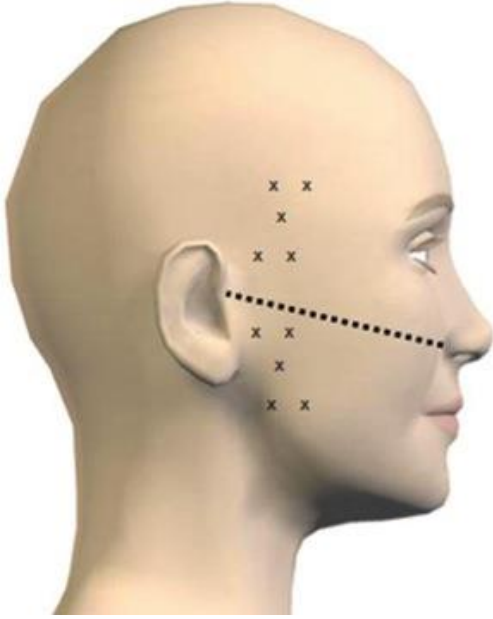
BTX'in Teropatik Amaçlı Kullanımı

Temporomandibular eklem (TME) Rahatsızlıkları

TME hastalıkları terimi, TME'in gerçek patolojisi olabileceği gibi çiğneme kaslarının disfonksiyonu sonucu gelişen ve çiğneme fonksiyonunu etkileyen birçok hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. TME rahatsızlıklarının bulgu ve belirtileri; kronik veya akut fasyal ağrı, çiğneme kaslarında hassasiyet, TME bölgesinde ağrı, hareket esnasında TME'de kliking veya krepitus, deviasyon ve kısıtlı ağız açıklığı şeklindedir (14). Bu rahatsızlıkların ayırıcı tanıları da kompleksdir çünkü etyolojileri nonspesifiktir ve baş-boyun bölgesindeki ağrılar ile karıştırılabilir. TME hastalıklarında birçok sınıflandırma olmasına karşılık, temel olarak çiğneme kaslarını ilgilendiren (miyofasiyal) ve eklem kendisini ilgilendiren (artrojenik) olmak üzere iki ayrı kategoride değerlendirilebilir (15).

Miyofasiyal ağrılarının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir (8). Çiğneme kası rahatsızlıkları içinde en sık rastlanana miyofasiyal ağrıdır. Miyofasiyal ağrıda bir grup kasta kasılma olur ancak miyospazmda olduğu gibi kasta kısılma söz konusu değildir. Kas, tendon veya fasyalarda lokalize hassas noktalarda (tetik noktalar) bölgesel ağrı mevcuttur (16). Başarılı bir şekilde tedavisi için multimodal yaklaşımlar gereklidir. Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, antidepresanlar, kas gevşeticiler, trigger noktalarına lokal anestezi ve steroid enjeksiyonları gibi tedavi seçenekleri olsa da bu yaklaşımların uzun dönem etkinliği yoktur. TME ile ilişkili miyofasiyal ağrılarda bunlara ek olarak oklüzal splint tedavisi, fizyoterapi gibi tedavi seçenekleri vardır. Daha önceden yapılmış çalışmalarda, miyofasiyal ağrı mevcut TME rahatsızlığı olan hastalarda BTX'in masseter ve temporal kaslara enjeksiyonu sonucu subjektif olarak ağrı ve hassasiyetin azaldığı görülmüştür (17-19) (Şekil 1 ve 2) Devamlı kas kontraksiyonu, kan damarları ve dokuda iskemiye yol açabilir ve bu da miyofasiyal ağrı sendromunda farklı trigger noktalarında ağrıya neden olur. BTX'in gergin kaslarda süre gelen gevşeme ile ağrının ortadan kalkacağı düşünülmektedir (18). Farklı

bir çalışmada da BTX'in enjekte edildiği yerden çok santral olarak bölgeyi etkilediği ve santral sinir sistemine nosiseptif iletimin azaldığı belirtilmiştir (20).



Şekil 1. Masseter ve temporal kasları için BTX enjeksiyon bölgeleri (19)



Şekil 2. Masseter kasına ultrason yardımıyla BTX enjeksiyonu

Göbel ve ark. (21) yaptıkları randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çok merkezli çalışmada BTX enjeksiyonu yapılmış miyofasiyal ağrıya sahip hastalarda, mevcut ağrının anlamlı şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Sidebottom ve ark. (22) ise, çiğneme kasları ile ilişkili miyofasiyal ağrı mevcut, konservatif tedavilerden başarılı sonuçlar alınamamış ve antidepresan kullanmayı reddeden hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir. Toplamda 62 hastada etkilenen çiğneme kaslarındaki trigger noktalarına BTX enjeksiyonu yapmışlardır. Hastaların pre-operatif ve post-operatif 6 hafta sonraki değerlendirilmeleri sonucu hastaların %79'u mevcut ağrılarında azalma tespit edilirken, ağız açıklıklarında ortalama 0.9 mm artış meydana gelmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlar ile BTX enjeksiyonlarının bu hastalarda faydalı etkilere sahip olduğunu ancak konservatif tedaviler sonucu başarılı olmazsa bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir.

TME rahatsızlıklarından anterior disk deplasmanları, iç düzensizliklerin sadece bir tipidir ve TME bölgesinde ağız açma ve kapama esnasında oluşan sesin en yaygın sebebidir (16, 23). Oklüzal splint tedavisi, teröpatik egzersizler veya eklem lavajı tedavi seçenekleri arasındadır. Son yıllarda yayınlanan vaka raporlarında, TME'de klicking mevcut hastaların lateral pterigoid kaslarına BTX enjeksiyonu ile tedavi seçenekleri yayınlanmıştır. Bakke ve ark. (24) klicking tedavisi için lateral pterigoid kasa BTX enjeksiyonunu, ilk defa 2005 yılında yayınladıkları makalede tanımlamışlardır. Redüksiyonlu disk deplasmanına sahip iki hastada elektromiyografi (EMG) yardımıyla 6 ay aralıklarla 3 kez olmak üzere BTX enjeksiyonu yapmışlar ve hastaları 1.5 sene takip etmişlerdir. Hastaların her ikisinde de tedavi sonrası, TME bölgesinde ses kaybolmuş ve hastaların ağız açıklığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Sadece kontralateral hareketlerde azalma tespit edilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulgularına göre ise disk-kondil ilişkisinde bir miktar düzelme olduğu ancak hala bir miktar (11-30 derece) disk deplasmanın mevcut olduğu izlenmiştir. Farklı bir çalışmada ise 7 hastada 11 eklemden BTX enjeksiyonu yapılmış ve 4. ay takiplerinde TME bölgesinde sesin kaybolduğu, MR'da disk pozisyonunda düzelme olduğu ancak ağız açıklığında ve lateral hareketlerde azalma olduğu belirtilmiştir (25).

Bruksizm, diş yüzeylerinde aşınmalara, oklüzyonun dikey boyutunda azalmaya, kas tonusunda artışa ve TME'de adaptif değişikliklere neden olmaktadır. TME bozukluklarda bruksizmin de rolü olduğu düşünülmektedir (16). Bruksizmin distoninin bir formu olduğu, distonilerde kullanılan BTX'in, bruksizmde de başarılı sonuçlar verebileceği düşünülmüştür (26). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, bruksizm mevcut 6 hastada masseter ve temporal kaslara BTX enjekte edilirken, 6 kontrol hastasında ise salin enjekte edilmiştir. Yapılan enjeksiyon sonrası 4, 8 ve 12 haftalık kontrollerde, deney grubunda bruksizm aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı kaydedilmiştir. Ancak bruksizm ile ilişkili temporal kasta herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (27). Aynı şekilde Guarda-Nardini ve ark.

(28) yaptıkları çalışmada bruksizm ve miyofasiyal ağrı mevcut 10 hastanın çiğneme kaslarına BTX, 10 hastada ise salin enjekte etmişlerdir. Hastalar maksimum ağız açıklıkları, lateral-protroziv hareketler ve ağrı yönünden değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak, plesebo grubuna göre BTX enjekte edilen grupta, anlamlı olarak ağrı azalma ve objektif ve subjektif klinik bulgularda düzelme tespit edilmiştir. Çalışmacılar, BTX'in bruksizme sahip miyofasiyal ağrı sendromlu hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir.

TME'in internal düzensizliğinde meydana gelen rahatsızlığının ve disfonksiyonun giderilmesinde atrosentez, açık artrotomi gibi cerrahi işlemlere göre daha az invaziv bir yöntemdir (1). TME'de artrosentez işlemini destekleyici olarak yapılan intramuskuler BTX enjeksiyonu umut verici sonuçlar vermiş ve iki prosedürün arasında sinerji olabileceği öne sürülmüştür (29).

TME dislokasyonu, mandibular kondilin artiküler eminensi aşarak anteriorda konumlanmasıdır. BTX kullanımının kronik dislokasyona sahip bireylerde kullanımı ile ilişkin vaka raporları mevcuttur (30-32). Ancak etkinliğinin değerlendirilebilmesi için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. 1997 yılında, Daelen ve ark.(32) TME dislokasyona ve nörolojik hastalığa sahip hastalarda BTX tedavisini tanımlamışlardır. Dislokasyon tedavisi için BTX enjeksiyonu, EMG yardımıyla eksternal medial pterigoid veya lateral pterigoid kasına yapılmıştır. Bir başka çalışmada ise, TME dislokasyonlarında BTX enjeksiyonun etkili olduğunu ancak pterigoid boşluğa BTX yayılımı sonucu orta seviye disfaji yaşanabileceğini bildirilmiştir (30).

Tükürük Bezi Hastalıkları

Kserestomi botulismın ilk belirtilerinden biridir ve bu sebepten dolayı siyalorede BTX kullanımı araştırma konularından biri olmuştur. Hayvan çalışmalarında BTX'in teröpatik etkisinin, tükürük bezlerindeki kolinerjik reseptörler üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Tükürük bezi hücrelerinde tükürüğün sekresyonu da kolinerjik reseptörlerin aktive edilmesiyle gerçekleştiğinden, BTX bezlerin salgı faaliyetini deprese eder (33). Tükürük bezi ile ilgili olarak, tükürük fistülleri, tükürük aspirasyonu, disfaji, idiopatik hipersalivasyon, sialosel, kronik sialadenit gibi patolojilerde BTX'den yararlanılmaktadır (34). Ayrıca Frey Sendromu tedavisinde BTX kullanımı ile kolinerjik metabolik yol ile anormal olarak re-inerve edilen tükürük bezlerini inhibe edilir. Böylece gustatorik terlemeden etkilenmiş bölge küçülterek başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (35-37). Frey sendromu tedavisinde uygulanan cerrahi işlemler sonucunda fasiyal sinirin zedelenmesi, postoperatif hemoraji, ödem, hematoma, enfeksiyonlar, skar oluşumu gibi dezavantajlar göz önüne alındığında BTX uygulaması tercih edilebilecek bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır (34). Tükürük bezinde BTX kullanımında EMG veya ultrasonografi yardımıyla yapılan tedavilerin daha güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir (1).

Trigeminal Nevralji

BTX; trigeminal nevralljide medikal tedavinin yanıt vermediği, cerrahi uygulanamayacak hastalarda ya da cerrahi tedavinin başarısız olduğu hastalarda uygulanmaktadır (26). Zhang ve ark. (38) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, trigeminal nevrallji mevcut 84 hastada farklı dozlarda trigger noktalarına BTX veya salin enjekte etmişler ve BTX ile tedavi edilen hastalarda dozdan bağımsız başarılı sonuçlar almışlardır. BTX'in trigeminal nevralljide kullanımında sistemik yan etkilerden çok lokal yan etkiler izlenmiştir. Lokal yan etkiler de, enjeksiyon bölgesinde ödem ve çevredeki kasların etkilenmesiyle gözlenen fasiyal asimetridir. Ancak bu etkiler birkaç hafta içinde geçtiği gözlenmiştir. Trigeminal nevralljide BTX kullanımında, hastalarda ağrının tedavi edilmesinin yanı sıra bu etkinin uzun sürmesi de avantajları arasındadır. Ancak BTX'in sadece teröpatik seçeneklerden biri olduğu unutulmamalıdır (38, 39).

BTX'in Perioperatif Kullanımı

BTX'in perioperatif kullanımı çok sık akla gelmesi de, aslında birçok alanda kasların gücünü azaltarak, postoperatif dönemde yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (40). Maksillofasiyal bölgede cerrahi müdahale gerektiren fasiyal laserasyonların yara iyileşmesi, plasebo gruba daha hızlı ve skar oluşumunun daha az olduğu gözlenmiştir (41). BTX ayrıca çene kırıklarında özellikle rijid fiksasyonun tam olarak sağlanamadığı vakalarda, kasları immobilize ederek segmentlerin yer değiştirme kuvvetini azalttığına dair vaka çalışmaları mevcuttur (42-44).

BTX'in dental implantoloji alanında kullanımı ile ilgili literatürde çok vaka raporu olmasa da, Ihde ve ark. (45) özellikle immediat yükleme yapılacak olan dental implant uygulanmış hastalarda, masseter ve temporal kaslarda BTX kullanımının güvenli ve etkili olduğunu belirtmişlerdir.

BTX'in Kozmetik Amaçla Kullanımı

Benign Masseter Hipertrofisi

Benign masseter kas hipertrofisi, masseter kasın bilateral olarak ağrısız şişliği ile karakterizedir. Etiyolojisinde habitual tek taraflı çiğneme, günlük yaşantıda ve uyku esnasında diş sıkma ve gıcırdatma, strese bağlı parafonksiyonel çene hareketleri, aşırı sakız çiğneme veya konjenital malformasyon sayılabilir (1, 46). Intramasseter BTX enjeksiyonu ile yapılan çalışmaların sonuçları umut vericidir ve hastaları memnun etmektedir (47).

Aydil ve ark. (48) yaptıkları çalışmada, masseter hipertrofisi tanısı konmuş 28 hastada, 6 aylık aralıklarla toplamda 6 kez masseter kasına BTX enjeksiyonu yaparak ortalama 13.2 ay takip etmişlerdir. Sonuç olarak, ardışık enjeksiyonlar sonrası değerler karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak her bir enjeksiyon sonrası masseter kas kalınlığında anlamlı gerileme saptamışlardır. Tedavi

bitiminde ise yapılan ölçümlerde bu gerilemenin kalıcı olduğunu görmüşlerdir.

BTX enjeksiyonunun masseter hipertrofinde kullanımı ile ilgili başka bir çalışmada, 121 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve çoklu enjeksiyonlar sonrası ultrason ile belirlenen masseter kas kalınlığının başlangıç kas kalınlığına oranla azaldığı bildirilmiştir. Masseter hipertrofinde BTX kullanımının uzun dönemde de etkili olduğu ve enjeksiyon sayısı ile kas hacminin azalması arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (49).

Fedorowicz ve ark. (50), masseter hipertrofinde BTX kullanımı ile ilgili yayınladıkları derlemede, masseter hipertrofinde kullanılacak olan cerrahi prosedürlere karşı BTX enjeksiyonunun daha çok avantaja sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ancak masseter hipertrofinde BTX enjeksiyonu kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların mevcut olmadığını ve bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği açısından daha çok kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Gülüş Estetiği

Gülüş ve gülüş estetiği; dişler, diş etleri ve dudakların birbiriyle ilişkisinden etkilenir. Etkileyici bir gülüş için bu 3 elementin uygun ölçü ve düzende olması gereklidir. Diş etlerinin gülüş esnasında 3 mm'den fazla görünmesi gingival veya gummy smile olarak adlandırılır. Bu görünüm bazı hastalar için estetik kaygılar taşır ve bu nedenle gingivoplasti, ortognatik tedaviyi içeren bazı cerrahi tedaviler ile düzeltilebilir. Morbiditesi ve tedavi masrafları yüksek ve tedavi süresi uzun olan bu seçeneklere ek olarak, hızlı ve etkili bir yöntem olan BTX enjeksiyonu da önerilmektedir (51). Gummy smile mevcut 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, üst dudak elevatör kaslara BTX enjeksiyonu yapılmış ve hastalar 2 ila 24 hafta arasında takip edilmiştir. Hasta takiplerinde hasta memnuniyeti sorgulanmış ve standart fotoğraflama ile gülüş profili kontrol edilmiştir. Enjeksiyon öncesi diş eti görünümü 5.2 mm iken, 2. hafta sonunda 0.9 mm olarak ölçülmüştür. 24. hafta sonunda ise tedavi başlangıcındaki değerlere geri dönüş olmamış ancak 30 ila 32. haftalarda BTX etkinliği kaybolmuştur (52).

Komplikasyonlar

Her ne kadar BTX yüksek güvenilirliğe sahip olsa da, immünolojik, alerjik ve lokal komplikasyonlar izlenebilir.

Teorik olarak BTX hazırlanmasında albümin kullanıldığı için hastalarda alerjik reaksiyon gelişebileceği yönünde düşünce olmasına rağmen bu zamana kadar herhangi gibi bir alerjik reaksiyonla karşılaşılması (1). Komplikasyonlar ve yan etkiler; enjeksiyon ile ilişkili veya BTX ile ilişkili olarak sınıflandırılabilir. Enjeksiyon ile ilgili komplikasyonlarda ağrı, morarma, eritem, ödem, hassasiyet, baş ağrısı, enfeksiyon, hissizlik, vazovagal atak ve bilinç kaybı gözlenebilir. Teropatik uygulamalarda BTX ile ilgili komplikasyonlar ise, göz kuruluğu, yüz kaslarında güçsüzlük, kserostomi, gülümseme ve mimik hareketlerinde asimetri, kısıtlı ağız açıklığı, çift görme,

boyunda güçsüzlük, yutmada güçsüzlük, çene dislokasyonu, ses değişiklikleridir (1, 53). Ciddi komplikasyonlar genellikle BTX'i uygulayan kişinin yetersiz deneyimine ve bilgisine bağlı olarak görülmektedir. BTX'in istenmeyen kas liflerine enjeksiyonu veya difüzyonu sonucu istenmeyen komplikasyonlar yaşanabilir. BTX'in lokal difüzyonunun enjeksiyon noktasından 3 cm çevresine ulaştığı gösterilmiştir. Bu nedenle istenmeyen kaslara toksinin difüzyonunu önlemek için yüksek konsantrasyonda ve düşük volümde kullanımı önerilmektedir (54).

Tan ve Jankovic (55) bruksizm nedeniyle masseter kasına BTX enjekte edilen 21 hastanın 1'inde disfaji tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada (56) ise masseter hipertrofini nedeniyle BTX ile tedavi edilen hastaların %64'ünde çiğneme kuvvetinde azalma, %27'sinde yüzün ifadesinde değişiklik, %27'sinde ise tat değişikliği bildirilmiştir. Maksillofasiyal bölgede botulinum toksin uygulamaları ile ilgili bir derlemede, izlenen yan etkilerin genellikle teropatik amaçlı yüksek dozda BTX uygulanan hastalarda veya komple sistemik hastalığa sahip bireylerde ortaya çıktığını belirtilmiştir. Bu nedenle tedavilerde enjeksiyon dozu ve volümü komplikasyonlar açısından büyük önem kazanmaktadır (45).

BTX Kontraendikasyonları

- Gebelik ve laktasyon
- Tedavi alanında aktif enfeksiyon
- Daha önceden var olan kas hastalıkları
- BTX içeriğindeki komponentlerin herhangi birine karşı bilinen hipersensitivite sahip hastalar
- Hipertrofik veya keloidal sikatris mevcut hastalar
- Gerçekçi olmayan beklenti içindeki hastalar
- Aminoglikozid türevi antibiyotik veya nöromusküler iletiyi inhibe eden ve BTX etkilerini artıran ilaç (kalsiyum kanal blokerleri, kinin, magnezyum sülfat) kullanan hastalar
- Psikolojik bozukluğu olan hastalar
- Kanama bozukluğu olan hastalar (4, 26, 53)

Sonuç

BTX'in oral ve maksillofasiyal bölgede uygulamaları, son yıllarda giderek artan kullanımı ile tercih edilen bir ajan olmuştur. Estetik diş hekimliğinde ve orofasiyal bölgede karşılaşılan problemlerde tek başına veya diğer tedaviler ile beraber BTX kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve her geçen gün yeni kullanım alanları ortaya çıkmaktadır. Ancak BTX'in kullanım alanları ile ilgili çok sayıda vaka raporları mevcut olsa da, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. BTX kullanımının avantajlarının yanı sıra, dezavantajları ve komplikasyonları her tedavide göz önünde bulundurulmalı ve başarılı sonuçlar için doğru yöntem ve doz kullanılması gerekliliği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; 39: 197-207.
2. Nayyar P, Kumar P, Nayyar PV, Singh A. BOTOX: Broadening the horizon of dentistry. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: ZE25-29.
3. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999; 53: 1850-1853.
4. Durmazlar PK. Botulinum toksini (Uygulamaya geçmeden bilinmesi gerekenler). *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 29: 702-707.
5. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949; 109: 10-24
6. Tinastepe N, Kucuk BB, Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio* 2015; 33: 291-298.
7. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004; 75: 951-957.
8. Zhou JY, Wang D. An update on botulinum toxin A injections of trigger points for myofascial pain. *Current Pain and Headache Reports* 2014; 18: 386.
9. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of the rapetic botulinum toxin preparations. *Disability and rehabilitation* 2007; 29: 1761-1768.
10. Freeman SR, Cohen JL. New neurotoxins on the horizon. *Aesthetic Surgery Journal / The American Society for Aesthetic Plastic Surgery* 2008; 28: 325-330.
11. Herrero BA, Ecklung AE, Streett CS, Ford DF, King JK. Experimental botulism in monkeys--a clinical pathological study. *Experimental and Molecular Pathology* 1967; 6: 84-95.
12. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992; 56: 80-99.
13. Kılıç S, Biyolojik Silah Olarak Toksinler. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2006; 63: 85-106
14. Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015; 44: 1018-1026.
15. Freund B, Schwartz M. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. *Oral Health* 1998; 88: 32-37.
16. Yalçın S, Aktaş İ. Dişhekimiğinde Temporomandibular Eklem Hastalıklarına Yaklaşım. 1. Baskı, İstanbul: Vestiyer Yayın Grubu; 2010.
17. Freund BJ, Schwartz M. Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache* 2002; 42: 1033-1037.
18. De Andres J, Cerda-Olmedo G, Valia JC, et al. Use of botulinum toxin in the treatment of chronic myofascial pain. *Clinical Journal of Pain* 2003; 19: 269-275.
19. Alshawdi A, Nadershah M, Osborn T. Therapeutic applications of botulinum neurotoxin in head and neck disorders. *The Saudi Dental Journal* 2015; 27: 3-11
20. Arezzo JC. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *The Clinical Journal of Pain* 2002; 18: 125-132.
21. Gobel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: Results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain* 2006; 125: 82-88.
22. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2013; 51: 199-205.
23. Emara AS, Faramawey MI, Hassaan MA, Hakam MM. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013; 42: 759-764.
24. Bakke M, Moller E, Werdelin LM, et al. Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2005; 100: 693-700.
25. Emara AS, Faramawey MI, Hassaan MA, Hakam MM. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013; 42: 759-764.
26. Vezirođlu FŞ, Deniz K, Bayram B. Maksillofasial Cerrahinde botulinum TOKSİN-A uygulamaları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi* 2009; 3: 300-305.
27. Lee SJ, McCall WD Jr., Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2010;89:16-23.
28. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: A controlled placebo pilot study. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice* 2008; 26: 126-135.
29. Freund BJ, Schwartz M. Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: Preliminary observations. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2003; 41: 351-352.
30. Bouso OV, Gonzalez GF, Mommsen J, et al. Neurogenic temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: Report of 4 cases. *Oral Surg Oral Med O* 2010; 109: E33-37.
31. Fu KY, Chen HM, Sun ZP, Zhang ZK, Ma XC. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2010; 48: 281-284.

32. Daelen B, Thorwirth V, Koch A. Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1997; 26: 458-460.
33. Ellies M, Gottstein U, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Laskawi R. Reduction of salivary flow with botulinum toxin: Extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis. *The Laryngoscope* 2004; 114: 1856-1860.
34. Büyükyüz N, Öztürk M. Diş hekimliğinde botulinum toksin uygulamaları. *Dental Klinik Dergisi* 2012: 20-24.
35. Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: Treatment with botulinum toxin. *Acta Oto-laryngologica* 1995; 115: 459-461.
36. Laskawi R, Drobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *The Laryngoscope* 1998; 108: 381-384.
37. Cantarella G, Berlusconi A, Mele V, Cogiamanian F, Barbieri S. Treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin type B. *Otolaryngology--head and neck surgery: Official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010; 143: 214-218.
38. Zhang H, Lian Y, Ma Y, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Headache and Pain* 2014; 15: 65.
39. Li S, Lian YJ, Chen Y, et al. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *The Journal of Headache and Pain* 2014; 15: 43.
40. Adler CH. Perioperative use of botulinum toxins. *Toxicon* 2009; 54: 654-657.
41. Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study. *Mayo Clinic proceedings* 2006; 81: 1023-1028.
42. Akbay E, Cevik C, Damlar I, Altan A. Treatment of displaced mandibular condylar fracture with botulinum toxin A. *Auris, Nasus, Larynx* 2014; 41: 219-221.
43. Kayikcioglu A, Erk Y, Mavili E, Vargel I, Ozgur F. Botulinum toxin in the treatment of zygomatic fractures. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2003; 111: 341-346.
44. Canter HI, Kayikcioglu A, Aksu M, Mavili ME. Botulinum toxin in closed treatment of mandibular condylar fracture. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 58: 474-478.
45. Ihde SKA, Konstantinovic VS. The therapeutic use of botulinum toxin in cervical and maxillofacial conditions: An evidence-based review. *Oral Surg Oral Med O* 2007; 104: E1-11.
46. Yaman ZÖŞ, Göktepe S. Benign masseter hipertrofinin botulinum toksin tip A ile tedavisi. *İÜ Diş Hek Fak Der* 1997; 31: 3-6.
47. Shim WH, Yoon SH, Park JH, Choi YC, Kim ST. Effect of botulinum toxin type A injection on lower facial contouring evaluated using a three-dimensional laser scan. *Dermatologic surgery: Official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2010; 36: 2161-2166.
48. Aydil B, Basaran B, Unsaler S, Suoglu Y. The use of botulinum toxin type A in masseter muscle hypertrophy: long-term effects and lasting improvement. *Kulak Burun Bogaz İhtisas Dergisi* 2012; 22: 249-253.
49. Kim NH, Park RH, Park JB. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2010; 125: 1693-1705.
50. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Db Syst Rev* 2013:1-17.
51. Mazzucco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63: 1042-1051.
52. Polo M. Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008; 133: 195-203.
53. Small R, Hoang D. A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures. In: Gül Ü (Editör). *Botulinum Toksin Uygulamaları*. 1. Baskı, Ankara: Dünya Tıp Kitapevi, 2015: 20-21.
54. Eken A. Botulinum toksin A uygulaması komplikasyonları ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2012; 5: 6-11.
55. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 211-216.
56. Kim HJ, Yum KW, Lee SS, Heo SS. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. *Dermatol Surg* 2003; 29: 484-489.