

Botulinum Toksinin Baş-Boyun Ağrılarının Tedavisinde Kullanımı

Prof. Dr. B. Cem Şener

Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız-Diş-Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Canlı bilimi teknolojinin gelişimi ile sürekli kendini yenilemekte ve her geçen gün medikal alanda akla gelmedik yenilikler ile ortaya çıkmaktadır. Hastalıkların tedavisi için doğada bulunan bazı maddelerin ve bitki esaslarının yanı sıra Fleming'in penisilini keşif etmesinden sonra mikroorganizmaların ürettiği, zehir olarak tanımlanabilen, maddelerin de bir çok hastalığın tedavisinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Benzer şekilde aslında önceleri zehir olarak bilinen botulinum toksin (BoT) gram pozitif anaerobik bakteri olan Clostridium botulinum tarafından sentezlenen bir proteindir (1).

İnsanlarda ve hayvanlarda ağız yolu ile alınması yada açık yaraların enfekte olması halinde "botulizm" adı verilen hayatı tehdit eder nitelikte zehirlenme tablosuna neden olur. Zehirlenmeye maruz kalan kurbanlarda kaslarda generalize felç sonucu tüm kaslarda olduğu gibi solunum kaslarının fonksiyonlarının durması ve ölüm meydana gelmektedir. BoT molekülünün antijenik ve serolojik olarak 7 tipi bulunmaktadır (A,B,C,D,E,F,G). Bunlardan A, B, E ve nadiren F tipleri insanlarda botulisme neden olmaktadır.

Bilinen etki mekanizması; sinir uçlarından uyarılacak dokuya stimulusu ileten molekül olan asetil kolinin salınımını bloke etmek şeklindedir. Bu anlamda

motor sinirlerin kasa uyarı göndermesini engellemesi nedeni ile BoT'in kaslardaki etkisi nöromusküler kavşaklarda meydana gelmektedir. Bu döngüde sadece kaslara gelen uyarı sinir uçlarında bloke edildiği için kas ve sinir yapısında bir bozulma meydana gelmemektedir. Gelişen paralizi BoT molekülünün zamanla organizmanın immün sistemi tarafından yok edilmesi sayesinde kademele olarak (4-6 ay içinde) ortadan kalkar. Bu da BoT etkisinin geçici olduğu anlamına gelmektedir. Benzer etkinlik mekanizması ter bezlerinin sinir uçları tarafından uyarıldığı sinir-ter bezi kavşaklarında da mevcuttur. Bu anlamda da BoT sinir-ter bezi kavşaklarında da etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir.

BoT nörotoksin yapıda olması itibarı ile kullanımında son derece dikkat edilmesi gereken bir ajandır. Özellikle aşırı doz verilmesi halinde yaygın ve istenmeyen etkilere yol açabilir. Bu anlamda doz ayarlamasının üretici firmaların önerdiği ve literatür çalışmalarının sonuçları dikkate alınarak doz ayarlaması ve enjeksiyon bölgelerinin seçimi şarttır. Ayrıca ürün hazırlanışında bakterilerin yumurta içerisinde üretilmesi nedeniyle yumurtaya allerjisi olan bireylerde kullanılmaması gerekmektedir. Aynı zamanda hamilelikte de kullanımı endike değildir.

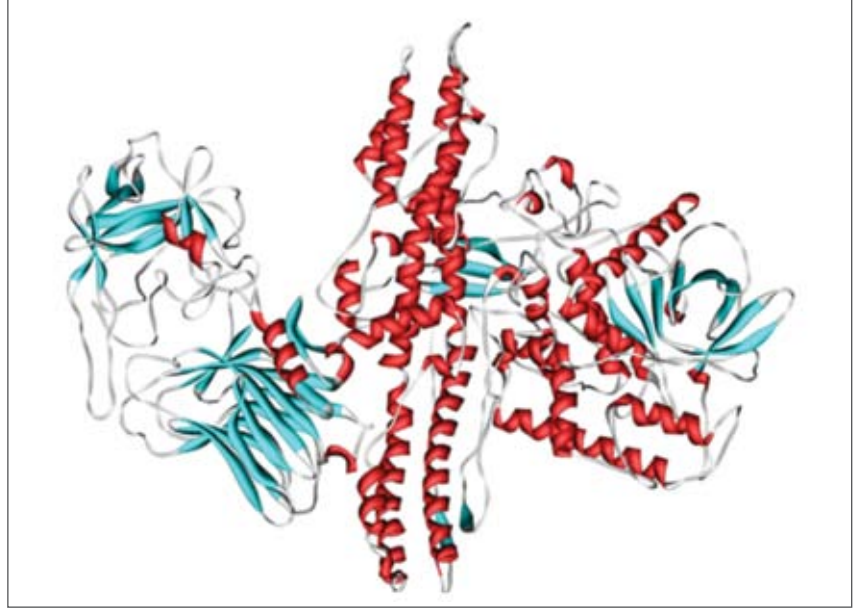
Klinik kullanım

BoT denilince toplum bilincinde öncelikle akla estetik amaçlı uygulamalar gelmektedir. Yüz kaslarının kasılmalarının engellenmesi sayesinde mimik hareketlerine bağlı gelişen cilt kırışıklıklarının önüne geçilmeye çalışılması en çok bilinen ve belki de en sık kullanılan uygulama alanıdır denilebilir. Özellikle alın ve göz kenarlarında gelişen cilt kırışıklıkları ilgili kasların BoT ile geçici olarak paraliz edilmesi sayesinde bir süreliğine azaltmak ve hatta tamamen ortadan kaldırmak mümkün olabilmektedir (3) (Şekil 2).

Bununla birlikte BoT ter bezlerinin uyarımını sağlayan sinir uçlarının blokajı sayesinde istemsiz veya aşırı terleme sorunlarında da geçici çözümler sağlayabilmektedir (4). Ancak bu kozmetik/sosyal endikasyonlarının dışında günümüz modern tıp uygulamalarında, BoT bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

Nörolojide kas tonusları ile ilgili olan hastalıklarda belli bölgedeki kasın hiperaktivitesini ortadan kaldırarak simetrik kas dengesini yeniden kurmak; gerek postür bozukluklarını gerek ise aşırı gerginliğe bağlı ağrıların ortadan kaldırılmalarını sağlamaktadır (5,6). Benzer şekilde istemsiz kasılmalardan olan yüzün mimik kaslarındaki tiklerin engellenmesinde de hastalara geçici fayda sağlayabilmektedir (7). Bu anlamda oftalmolojide göz kaslarının arasındaki tonus dengesini yeniden oluşturmada (8) ve ürolojide idrar tutulmasını sağlayan kasların aşırı kasılmalarını normal hale getirerek idrara çıkma siklusunu dengelemek için de BoT'dan yararlanılabilmektedir (9).

Ancak BoT'nin nasıl bir etki mekanizması ile çalıştığı net bir şekilde bilinmemesine rağmen yarar sağladığı görülen durumlar için de klinikte kullanılmaktadır. Algoloji alanında özellikle migren ağrıların çözümü amacı ile tetik noktalarına yapılan BoT enjeksiyonlarının bir çok olguda yatar sağlaması bu konuda yapılan araştırmaların sayısını son yıllarda arttırmıştır (10). Ağrı mediatörlerinin salınımını inhibe ederek ya da damar çeperindeki düz kasların kasıl-



Şekil 1. Botulinum toksin molekülü.(2)



Şekil 3. Temporomandibuler bozukluk sonucu ağız açmada deviasyon.

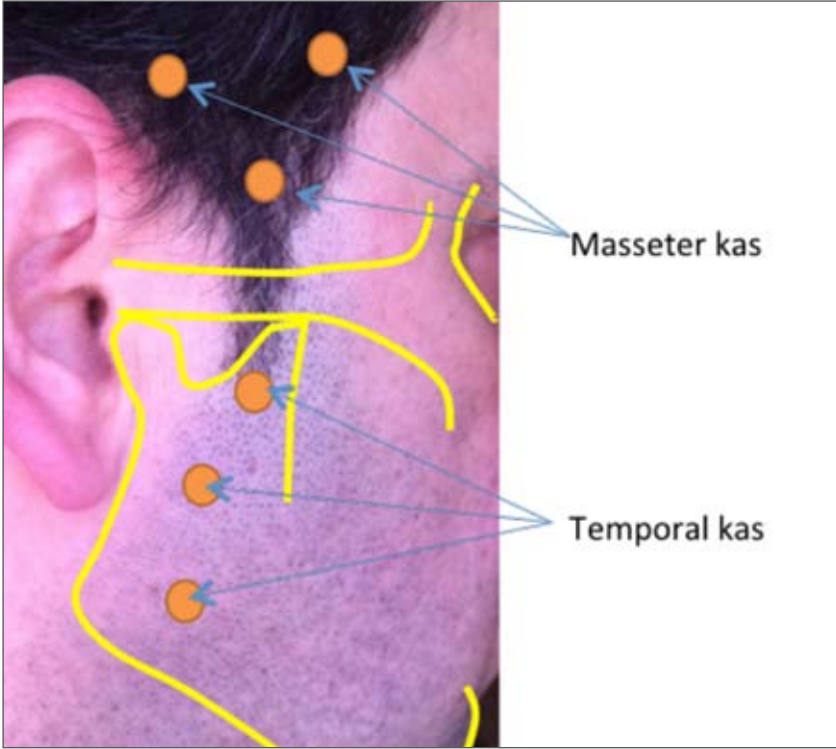
masını bloke ederek etkinliğini gösterdiği öne sürülen BoT ciddi olarak ağrı oluşumunu engelleyebilmektedir.

Çene yüz bölgesinde gelişen kas ve eklem kaynaklı sorunlar ağrıların yanı sıra hareket kısıtlılıkları, ağız açma hareketinde deviasyonlara yol açmaktadır (Şekil 3).

Bu gibi ağrılarda başvuru ağrı kesici, antienflamatuvar ve kas gevşetici ilaçlar mekanik tedaviye destek olarak kullanılmaktadır. Temporomandibuler bozuklukların konservatif tedavisinde kullanılan bu ilaçların özellikle gastrointestinal yan etkileri bir çok olguda kullanımlarını sınırlamaktadır. Özellikle de

bu tedavilerin uzun süreli oldukları göz önünde tutulduğunda kullanımları daha da sorun yaratmaktadır.

Öte yandan BoT migren gibi sorunların çözümünde mekanizması tam olarak açıklanmış olsa da başarı ile kullanılıyor olması temporomandibuler bozukluklara bağlı gelişen ağrıların çözümünde de başarılı olabileceği düşüncesi ile bu alanda da uygulamaya banmıştır. Konservatif tedavi aşamalarının ilkinde çiğneme kaslarının aşırı gerginliği sonucu oluşan ağrıların çözümü için kasların oklüzal splintler ile gevşetilmesi esası ile ağrının önlenmesi mümkün olabilmektedir. BoT'in ağrılı çiğneme kaslarını belirli bir süre için



Şekil 4. Triger noktaların çiğneme kası içerisinde olmasına dikkat edilmelidir.

gevşetmesi sayesinde ilgili ağrının engellenmesi sağlanabilmektedir. Bu amaçla yapılan araştırmalar göstermiştir ki; tetik noktalarına BoT enjeksiyonu ile ilgili kasların gerginlik ağrılarını ortadan kaldırmak mümkündür.

Temporomandibuler eklem hastalıklarında eklem içerisindeki problem çevre kas sistemine yansımakta ve eklem kendisinin dışında çevre musku-

latürün ağrıları da tabloya eşlik edebilmektedir. İkinci yol ise çiğneme kaslarındaki hiper aktivite primer olarak gerginlik ağrısı kaynağı olup, ikincil olarak eklem hastalıklarına yolaçabilir. Bu kısır döngüye giren hastalarda ağrı komponentinin ortadan kaldırılması sayesinde döngünün kırılarak tedaviye adım atılması mümkün olabilmektedir. Bu amaçla BoT kas gevşemesi sayesinde gergin-

lik ağrılarını ve dolayısı ile de, başka primer etken yoksa, eklem hastalıklarının çözümünde bir ışık olabilir. Ancak burada uygulama anlamında dikkat edilmesi gereken önemli nokta enjeksiyonun ilgili çiğneme kasının içerisine yapıldığından emin olunmasıdır (Şekil 4).

Aksi taktirde verilen BoT yüzeysel uygulanır ise tedavi amacına ulaşamadığı gibi; yüzeyde bulunan mimik kasları etki altına alınarak ilgili mimiklerin ortadan kalkmasına neden olunacaktır. Bunu önlemek amacı ile klinisyen emin olabilmek için elektromyografi rehberliğinde çiğneme kası içi enjeksiyonlarını gerçekleştirebilir. Bu sayede yukarıda sözü geçen komplikasyonların önüne geçmek daha kolay olacaktır.

Etki süresi bitiminde yapılan araştırmalar kasların hacminde azalma olduğu ve kas fonksiyonunda atkinlik ortadan kalksa bile zayıflama olduğunu göstermektedir (13,14). Benzer şekilde çocuklukta büyüme ve gelişim potansiyeli dikkate alındığında kemik gelişiminde kasların fonksiyonlarının kısa süre bile ortadan kalkması yada zayıflamasının kemik gelişiminde önemli problemlere yol açması söz konusu olacaktır. Bu nedenle çocukluk döneminde BoT kullanımından mümkünse kaçınmak olası gelişim sorunlarına yol açmamak için önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Montecucco C, Molgó J (2005). Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. Current opinion in pharmacology 5 (3): 274-279. doi:10.1016/j.coph.2004.12.006
2. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Botulinum_toxin_3BTA.png
3. Nguyen AT, Ahmad J, Fagien S, Rohrich RJ. Cosmetic medicine: facial resurfacing and injectables. Plast Reconstr Surg. 2012 Jan;129(1):142e-153e.
4. Komericki P, Ardjomand N. Hyperhidrosis of face and scalp: Repeated successful treatment with botulinum toxin type A. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012 Mar;78(2):201-2.
5. Batla A, Stamelou M, Bhatia KP. Treatment of Focal Dystonia. Curr Treat Options Neurol. 2012 Mar 14. [Epub ahead of print]
6. Kemp S, Kim SD, Cordato DJ, Fung VS. Delayed-onset focal dystonia of the leg secondary to traumatic brain injury. J Clin Neurosci. 2012 Feb 14. [Epub ahead of print]
7. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM, Yiannikas C, Malik R, Russell R, Ouvrier RA. Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. Brain. 1997 Nov;120 (Pt 11):1975-87.
8. Dawson E, Ali N, Lee JP. Botulinum toxin injection into the superior rectus for treatment of strabismus. Strabismus. 2012 Mar;20(1):24-5.
9. Mearini L, Giannantoni A. Botulinum toxin a in prostate disease: a venom from bench to bed-side. Curr Drug Deliv. 2012 Jan 1;9(1):85-94.
10. Negro A, Rocchietti-March M, Fiorillo M, Martelletti P. Chronic migraine: current concepts and ongoing treatments. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Dec;15(12):1401-20.
11. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Tarullo A, Inchingolo AD, Dipalma G, Podo Brunetti S, Tarullo A, Cagiano R. Combined occlusal and pharmacological therapy in the treatment of temporo-mandibular disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Nov;15(11):1296-300.
12. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. Pain. 2011 Sep;152(9):1988-96.
13. Tsai CY, Lin YC, Su B, Yang LY, Chiu WC. Masseter muscle fibre changes following reduction of masticatory function. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 Mar;41(3):394-9.
14. Pihut M, Wisniewska G, Majewski P, Gronkiewicz K, Majewski S. Measurement of occlusal forces in the therapy of functional disorders with the use of botulinum toxin type A. J Physiol Pharmacol. 2009 Dec;60 Suppl 8:113-6.