

Botulinum Toksini

Botulinum Toxin

Ali Tanakol¹, Zekayi Kutlubay², Burhan Engin², Server Serdaroğlu²

¹Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Botulinum toksini medikal anlamda birçok alanda kullanılmaktadır. Yüz bölgesi uygulamaları sırasında kozmetik etkisi fark edilmiştir. Toksin, kas hareketleri sırasında oluşan kırışıklıkları azaltır. Botoksun eklin ter bezleri üzerinde baskılayıcı etkisi vardır. Bu etkisinden yararlanılarak primer hiperhidroz tedavisinde de botoks kullanılabilir. Botoks enjeksiyonunda uygun dozlar kullanılması sonrasında, diğer kozmetik işlemlerde olduğu gibi hastanın takibi gerekmektedir. İşlem sonrasında kas inhibisyonuna bağlı çeşitli komplikasyonlar saptanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin, kozmetoloji, primer hiperhidroz

ABSTRACT

Botulinum toxin can be used for different medical aims. Cosmetic aspects were noticed after facial application. Toxin can reduce active muscle induced wrinkles. Botox has got inhibitory effect on eccrine sweat glands. According to this effect, it can also be used in the treatment of primary hyperhidrosis. After botox injection is applied in appropriate dosages, patients should be followed up such as other cosmetic procedures. After application several side effects can be detected according to muscle inhibition.

Keywords: Botulinum toxin, cosmetology, primary hyperhidrosis

Giriş

Botoks, bilinen en güçlü biyolojik toksinlerden biridir. İlk defa sosis zehirlenmesine bağlı gastroenterit salgınında botulus kavramı bildirilmiştir (botulus, Latince sosis demektir). Toksin gram pozitif anaerob sporlu bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından salgılanır. Bakteri 8 farklı antijenik özellikte ekzotoksin (A, B, C₁, C₂, D, E, F and G) üretir (1). Bu nörotoksinler ağır ve hafif zincirlerden oluşan protein yapısındadırlar. Bu yüzden kolayca denatüre olabilirler. Temel etki mekanizması asetilkolin salınımının

inhibisyonudur (1). Dermatolojide nöromusküler bileşke ve eklin ter bezleri üzerindeki etkisinden yararlanır. Dinamik kırışıklıklar ve hiperhidrozun tedavisinde dermatolojide kullanım alanı bulmuştur. Nörotoksin ağır zinciri kolinerjik nöronların presinaptik yüzeyine bağlanır. Oluşan toksin reseptör kompleksi endositozla hücre içine alınır. Nörotoksin hafif zincir endopeptidaz aktivitesi göstererek SNARE proteinlerine etki eder. SNARE proteinleri transport veziküllerinin doğru hedef membranı tanımları ve o membran ile kaynaşması için özel reseptörlerdir. Botulinum toksin-A, SNAP-



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ali Tanakol, Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Tel.: +90 533 770 02 57 **E-posta:** d.r_alt@hotmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7510-4734

Geliş tarihi/Received: 04.02.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.06.2019

Atf/Cite this article as: Tanakol A, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroğlu S. Botulinum Toxin. Dermatoz 2019;10(4):107-110

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

25 proteinini bloke eder (2). Botulinum toksin-B ise vezikül ilişkili membran proteinini bloke eder (2).

Botulinum toksini 2002 yılında 18-65 yaşları arasında orta ve şiddetli dinamik glabellar çatık kaş çizgileri olan erişkinlerde Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından geçici tedavi olarak onaylanmıştır. Primer aksiller hiperhidroz geçici tedavisinde FDA tarafından 2004 yılında onaylanmıştır.

Temel uygulamalar, yüzün üst kısmında bulunan kaş çatma çizgileri, kaz ayakları, horizontal alın çizgilerini hedefler (3). Bu kaslar, hiperdinamik kaslardır. En iyi yanıt ve en az yan etki bu uygulamalar sırasında elde edilir.

Alt yüz uygulamaları, yüz ifadesi, çiğneme, konuşmadan sorumlu kasları hedefler. Düşük dozlarda uygulanması gereken bu teknikte, kasların fonksiyonelliği korunmalıdır. Aksi takdirde ciddi komplikasyonlar oluşabilir. En iyi sonuç, dinamik kırışıkları olan statik kırışıkları en az düzeyde olan hastalardan alınır. Botoks uygulamasının bazı kontraendikasyonları arasında gebelik, emzirme, aktif enfeksiyon varlığı, keloid veya hipertrofik sikatris, kanama bozukluğu, yara iyileşme bozukluğu, deri atrofisi, aktif dermatoz, bileşenlere karşı aşırı duyarlılık, süt allerjisi, tedavi alanında ciddi güçsüzlük (Bell's palsy), nöromusküler hastalıklar, tedavi öncesi tedavi alanındaki kası aktif kasamama, son 6 ay içinde göz veya göz cerrahisi geçirmek, aminoglikozid, penisilamin, kinin, kalsiyum kanal blokerleri, kontrolsüz sistemik durumlar, yüz ifadesinin önemli olduğu meslekler, gerçek dışı beklentiler bulunur (4). Botoks, FDA tarafından gebelik kategorisi C olarak belirlenmiş olup gebelik sırasında kontrollü ve yeterli çalışma mevcut değildir (5). Botoks uygulamasına bağlı faydalar olası yan etkilerinden fazlaysa kullanılması önerilir (5).

Ticari olarak botulinum toksin tip A'nın 2 tipi vardır. Bunlar, onabotulinum toksin A (BOTOX®), ve abobotulinum toksin A'dır (DYSPORT®). Onabotulinum toksin A'nın bir flakonunda 100 ünite, 5 nörotoksin proteini bulunur. Raf ömrü soğuk zincirde 24 aydır. Abobotulinum toksin A'nın bir flakonunda 500 ünite ve 12,5 nörotoksin proteini vardır. Raf ömrü soğuk zincirde 15 aydır. Onabotulinum toksin A'nın bir ünitesi yaklaşık 4 abobotulinum toksin A ünitesine denk gelir (6).

Uygulama öncesinde, sırasında ve sonrasında yapılması gereken bazı işlemler vardır. İşlemden önce yazılı onam alınır. İşlem sırasında hedef bölgeler, alkol içermeyen bir temizleyici ile temizlenir ve kurumaya bırakılmalıdır. Bir hafta önceden tüm kanama yapıcı ilaçlar bırakılmalıdır. İşlem bölgeleri işaretlenir. Enjeksiyon kaslar gevşek durumdayken yapılır. İşlemin etkisini artırmak ve hızlandırmak amacıyla 2 saat boyunca işlem yapılan bölge kaslarının sık kullanılması önerilir. Uygulama sonrası diffüzyon

riskini en aza indirmek amacıyla hastalara 2-4 saat dik pozisyonda durmaları, 1 gün boyunca masaj gibi travmatik işlemlerden uzak durmaları tembihlenmelidir. Bir BOTOX® flakon için ideal olarak 2,5 mL serum fizyolojik kullanılmalıdır.

İşlemden 2-3 gün sonra kasların işlevinde kısmi kayıp, bir veya iki hafta sonra maksimum kayıp yaşanır. İşlemden 2 hafta sonra hasta değerlendirilerek düzeltme yapılabilir. Kas fonksiyonu yaklaşık 2-5 ay sonra geri döner.

Yüzün üst bölgesinde Botoks-A uygulamaları glabellar, frontal, kaz ayağı bölgelerini ve kaş elevasyonunu hedefler.

Frontal Bölge

Hedef, alın çizgileridir. Alın bölgesi tedavisinde mutlaka glabellar kompleks de tedavi edilmelidir. Frontal kasın tamamının blokajı pitoza neden olabilir. Alın, glabellaya aşırı doz uygulamalarda kaş hareketleri kaybolursa maske surat ifadesi oluşabilir. Bu yüzden hedef, yüzeysel düşük doz uygulamalarla kası zayıflatmak olmalıdır. Hastadan kaşlarını kaldırması istenir. Oluşan ilk horizontal çizginin üstüne uygulama yapmak gerekir. Subkütan enjeksiyonlar yapılır. Toplam 10-20 ünite Botoks-A dozu kullanılır. Uygulama midpupiller hattın mediyaline yapılır. Orta bölgede yoğunlaşan işlemlerde kaşın yapısı değişebilir. Kaşın lateral kısmının kalkması ile Mephisto bulgusu oluşabilir. Midpupiller hattın hemen lateraline yapılan enjeksiyonlarla bu durum engellenir (7).

Glabella

Botoksun kozmetik amaçlı ilk onaylı endikasyonudur. Ana hedef kaslar, corrugator supercilii ve procerus supercilii'dir. Üç veya beş noktaya enjeksiyon yapılır. Her enjeksiyon noktası için 2,5-5 ünite, toplamda 12,5-20 ünite Botoks-A uygulanır. Komplikasyonları arasında, blefaropitozis vardır. Bu yan etki yaklaşık 6 hafta içinde spontan geriler. Tedavide α - adrenerjik göz damlaları kullanılabilir. Kaş pitozu bir başka komplikasyon olup lateral limbus lateraline yapılan enjeksiyonlara bağlı oluşur (8).

Kaz Ayağı Çizgileri

Göz dış kısmında yerleşen kaz ayakları orbikularis okuli kasının kasılmasına bağlı oluşurlar. Orbital rimin 1 cm dışında, zigomanın üst kenarının üzerinde ve kaşın altında lateral limbus çizgisine doğru olan alanda uygulama yapılır. Enfraorbital bölge kırışıklıklarında, tedavi öncesinde SNAP test yapılır ve göz kapağında anormal bir gevşeklik tespit edilmeyen hastalarda işlem yapılabilir (8). Uygun hastalara orta pupilla hattında alt göz kapağının 3 mm altında 1-2 ünite Botoks-A enjeksiyonu yapılabilir. Bir cm aralıklarla 3 noktaya uygulama yapılır. Her noktaya 2-5 ünite Botoks-A kullanılır,

toplamda ise 5-15 ünite uygulanır. Komplikasyonları arasında en sık ekimoz (9) olmakla beraber, fotofobi, dudak ve yanak düşüklüğü, blefaroptozis, daha nadir olarak kseroftalmi, lagoftalmus, ektropion görülür (7,10).

Tavşan Çizgileri

Üst nazal kasın ve procerus kasının kasılmasıyla oluşurlar. Güvenli hat, burun duvar lateralinde nasion ala çizgisinin hemen medialindedir. Her bir alana 2-4 ünite Botoks-A yapılır (7). Komplikasyonları arasında lakrimal drenaj bozukluğu, üst dudak sarkması bulunur (11).

Kaş Elevasyonu

Hedef kas superolateral orbicularis okulidir. Uygulama, orbital kenarın en az 1 cm dışı, supraorbital çıkıntının aşağısı ve lateral limbus çizgisinin laterale olmalıdır (7).

Perioral Uygulamalar

Orbicularis oris kasının inhibisyonu hedeflenir. Enjeksiyonlar, ağız lateral kenarlarından en az 1 cm uzakta, vermilyon hattında dudaklara paralel olmalıdır. Filtrum bölgesine işlem yapılmaz. Üst dudakta tercihen 4 noktaya, alt dudakta ise toplam 2 nokta simetrik olarak seçilerek her noktaya 1-2 ünite enjeksiyon yapılır. Subdermal enjeksiyonlar tercih edilmelidir (12). Ağız fonksiyon bozukluğu olabilir. Ağız çalkalama, tükürme, kaşıkla yeme gibi fonksiyonlarda bozukluklar yan etki olarak görülebilir (13).

Gummy Smile (Diş Eti Gülüşü)

Gülme sırasında diş eti santral kesici dişlerin üzerinden 3 mm'nin üzerinde görüldüğünde diş eti gülüşü kavramı kullanılmaktadır. Levator labii superioris alaeque nasi kası inhibe edilir. Her bir kasa 1-2 ünite Botoks-A uygulanabilir (7,14).

Marionette Çizgileri

Ağız köşesini aşağı çekerek üzüntülü yüz görünümü oluşur. Depressor anguli oris kası hedeflenir. Her bir kas grubuna 2-3 ünite Botoks-A enjeksiyonu yapılır. Ağız kenarına yakın yapılan enjeksiyonlarda konuşma, telaffuzda değişiklikler ve oral kommissurlarda asimetri görülebilir (13).

Çene Bölgesi

Mental kasın kontraksiyonları çenede portakal kabuğu görünümüne neden olabilir. Toplam 5-10 ünite Botoks-A enjeksiyonu orta hatta tek veya orta hattan simetrik uzaklıkta 2 noktaya doz bölünerek yapılabilir. Enjeksiyonlar, orbicularis oris kasının distalinde mental kasa yapılmalıdır (15).

Burun Ucu Kaldırma

Depressor septi nasi kasının inhibisyonu amaçlanır. Kolumellanın tabanına 3 ünite Botoks-A enjekte edilir (11,16).

Boyun Uygulamaları

Platisma kası alt çenenin aşağı doğru çekilmesini sağlar. Bu kas boyun sarkmalarına neden olur. Kas bandı boyunca 1-1,5 cm aralarla 2-5 ünite Botoks-A enjeksiyon yapılır. İki platismal banda yapılan total doz 30 üniteyi geçmemelidir. Yüksek dozlarda, dizartri, disfaji, boyun fleksiyon güçsüzlüğü görülebilir (13).

Primer Hiperhidroz

Primer hiperhidrozda, ekrin ter bezlerinin yoğunluğu normaldir. Sempatik sinir hiperreaktivitesi ve disregülasyonu mevcuttur. Koltuk altı, palmoplantar bölge, yüz etkilenebilir. Terlemenin en az 6 aydır devam etmesi, bilateral olması, fokal yoğun terlemenin olduğu, günlük aktivitenin bozulması, 25 yaşın altında görülmesi, aile hikayesi, uykuda fokal terlemenin kesilmesi tanıda klinisyene yardımcı olur (17).

Tanı amacıyla aksillar bölgeye iyot solüsyonu uygulanır. İyot kuruduktan sonra nişasta serpilir. Koyu mor alan işaretlenir. Bu alanda 20 tane enjeksiyon noktası 1-2 cm aralıklarla işaretlenir. Her bir noktaya 2,5 ünite onabotulinum toksin A intradermal papül oluşturacak şekilde enjekte edilir (17). Her aksilla için 50 ünite uygulanır (18). Her ayak tabanı veya el için 50-100 ünite uygulanır bir flakon paylaşılırarak yapılabilir. Geçici kas güçsüzlüğü en sık görülen komplikasyondur. Uygulama alanı dışında kompensatuvar hiperhidroz da yan etki olarak görülebilir (17).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.T., Konsept: A.T., Z.K., B.E., Dizayn: A.T., Z.K., B.E., S.S., Veri Toplama veya İşleme: A.T., Analiz veya Yorumlama: A.T., Z.K., B.E., S.S., Literatür Arama: A.T., Yazan: A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

- Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 249-259.
- Dressler D, Adib Saberi F. Botulinum toxin: mechanisms of action. Eur Neurol 2005; 53: 3-9.

3. Kartal Durmazlar SP, Eskioglu F. Botulinum toxin (fundamentals before practice). *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29: 702-707.
4. Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol* 2004; 22: 66-75.
5. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxinA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 179-187.
6. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas J, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002; 72: 459-462.
7. Carruthers J, Carruthers A. Practical cosmetic botox techniques. *J Cutan Med Surg* 1999; 4: 4-9.
8. Beer K, Cohen JL, Carruthers A. Cosmetic uses of botulinum toxin A. *Clinical Uses of Botulinum toxins' de*. Ed. Ward AB, Barnes MP. Cambridge, Cambridge University Press 2007; 15: 328-348.
9. Flynn TC, Carruthers JA, Carruthers JA, Clark RE II. Botulinum A toxin (Botox) in the lower eyelid: Dose-finding study. *Dermatol Surg* 2003; 29: 943-950.
- 10- Klein AW. Complications, adverse reactions, and insights with the use of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2003; 29: 549-556.
11. Ahn BK, Kim YS, Kim HJ, Rho NK, Kim HS. Consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A in Asians. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1843-1860.
12. Ascher B, Talarico S, Cassuto D, et al. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit) - part II: wrinkles on the middle and lower face, neck and chest. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1285-1295.
13. Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. *Dermatol Surg* 2003; 29: 468-476.
14. Mazucco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 1042-1051.
15. Carruthers J, Carruthers A. BOTOX treatment for expressive facial lines and wrinkles. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 8: 357-361.
16. Dayan SH, Kempiners JJ. Treatment of the lower third of the nose and dynamic nasal tip ptosis with Botox. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 1784-1785.
17. Grunfeld A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 87-102.
18. Connolly M, de Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 681-697.