

T.C.
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
II.KBB KLİNİĞİ
DOÇ. DR. BURHAN DADAŞ

**BOTULİNUM TOKSİN A'NIN
SIÇAN SUBMANDİBULAR BEZİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. HAYATİ ŞAVK
(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1.GİRİŞ ve AMAÇ	4
2.GENEL BİLGİLER	6
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇ.....	56
7.ÖZET.....	57
8.KAYNAKLAR.....	58

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sırasında tecrübe ve bilgileri ile bana yol gösteren ve yetişmemde çok büyük katkıları olan sayın hocam ve klinik şefim Doç.Dr.Burhan Dadaş'a ve Doç. Dr. Suat Turgut'a, tez danışmanım Op.Dr.Berna Uslu Coşkun'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmam sırasında ilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen sayın şef yardımcım Doç.Dr.Hüseyin Seven'e, Op.Dr.Uğur Çınar'a ve yine tecrübe ve bilgileri ile bana yol gösteren değerli abim Op.Dr.Seyhan Alkan'a teşekkürlerimi arz ederim. Çalışmamda yine büyük emeği geçen Radyoloji uzmanı Dr.Esin Derin şahsında tüm Radyoloji Kliniğine ve Patoloji uzmanı Dr.Tülay Başak şahsında tüm Patoloji Kliniğine teşekkür ederim.

Hastanemiz başhekimi Sayın Doç.Dr.Yüksel Altıntaş şahsında eğitim sırasında bilgi ve deneyimleriyle katkıları esirgemeyen hocalarıma, birlikte uyum ve dayanışma içinde çalıştığım, daima sevgi ile hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında gösterdikleri anlayışla bana destek olan eşim Halime Elçin Şavk'a, biricik kızım Nisa'ya ve tüm eğitim hayatım boyunca benden her türlü desteklerini esirgemeyen babama, anneme, ağabeyime, ablama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Hayati Şavk

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm bilim alanlarında ve tıbbın diğer dallarında olduğu gibi KBB’de oldukça hızlı gelişmeler ve buna bağlı yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Çeşitli hastalıklara eşlik eden hipersalivasyon, etkilenmiş hastaların anlamlı ölçüde konforunu bozan nedenlerin başında gelir. Bu bağlamda, bazı nörolojik hastalıklarda; Serebral palsi, Parkinson hastalığı ve Miyastenia Gravis gibi, klinik olarak anlamlı rahatsız edici düzeyde ağız sulanması (drooling) yakınması olabilir (1). Daha ötesi baş ve boyun tümörü olan hastalarda, yutmanın güç olduğu veya engellendiği hastalarda, bol miktarda tükürük sekresyonu görülebilir. Bu, yara iyileşmesinde güçlük ve kanser cerrahisi sonrası tükürük fistülü oluşumu gibi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Sialore’nin parasempatolitik ilaçlarla sürekli tedavisi, kardiyak yan etkileri nedeniyle kontrendike olabilir. Tükürük bezine invaziv cerrahi prosedür ile eksizyon uygulanması veya timpanik nörektomi tercih edilen terapötik seçeneklerdir (2,3). Bu tip cerrahi prosedürler hastaya çok sıkıntı verir ve tümör operasyonundan sonra sialorenin sadece geçici periyodunu bile kontrol etmede yeterli olmayabilir.

Başka bir problem ise, glandular dokunun kronik inflamatuvar evrelerinde, sessiz geçici dönemlerinde, yeterli olmayan bir çözümdür. Ekskretuar duktusların mekanik oklüzyon yolu ile etkilenmesi, sekretuar ürünlerin konjesyonu sonucu ödem ve abseleşme gibi olası komplikasyonlara açıktır (4). Lokal antikolinergik madde uygulanımı, botulinum toksin A, umut verici terapötik bir yaklaşım olabilir. Dickson ve Shevky, (5) kedilerde timpanik sinir stimülasyonunun tükürük sekresyonunu ortaya çıkardığını ve bunun botulinum toksini ile bloke edilebileceğini göstermişlerdir. Botulizme sıklıkla kserostominin de eşlik etmesi, hipersalivasyon tedavisinde uygun dozlarda lokal botulinum toksin uygulamasının akla uygun olduğu varsayılabilir (6). Toksin başlangıçta strabismus (7) ve iskelet kaslarının diskinezisinin (8) tedavisinde kullanılmıştır ve şimdi Frey’s Sendrom gibi ekzokrin gland hastalıklarının

tedavisinde kullanılmaktadır (9). Baş bölgesindeki tükruk bezlerine lokal etkisi Mann ve ark. (10) tarafından spazmodik tortikoliz tedavisi sırasında yan etki olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı tedavi amacıyla çok sık kullanılan Botulinum toksin A'nın, sıçan submandibular bezi üzerine etkilerinin, histopatolojik ve ultrasonografik olarak değerlendirilmesini yapmaktır.

GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ

Major ve minor tükruk bezleri, oral epitelin proliferasyonu sonucu oluşan hücre kordonlarının, alttaki mezankimal dokuya doğru gelişmesi ile meydana gelirler. Embriyonel yaşamın ilk haftalarında başlayan bu proliferasyon ile hücre kordonları gelişerek dallanmalar meydana gelir ve lümenler oluşmaya başlar.

Tükruk bezleri oral kavitenin ektoderminden gelişirler (11). Primordium veya organın ilk taslağı submandibuler bezde altıncı embriyonel haftada, parotis bezinde yedinci haftada ve sublingual bezde dokuzuncu haftada belirir (12). Primordium bezin ana kanalına dönüşürken, terminal kanallar genişleyerek sekretuar asinileri oluştururlar. Çevredeki mezankimal doku kondanse olarak bezleri lobüllere ayırır ve çevrelerini sararak kapsül oluşturur (13).

Tükruk bezleri gelişirken Donath'a göre üç evre geçirirler (11). İlk evrede primordium oluşumu söz konusudur. İkinci evrede bezde ileri bir diferansiasyon, lobüllerin ve kanalların oluşumu izlenir. Bu evre yedinci ayın sonuna kadar devam ederek, fonksiyonel birimlerin oluşumunu sağlamaktadır. Sekizinci ay ile başlayan üçüncü evrede asiner hücreler ve ara kanallar belirginleşirler. Doğuma kadar çizgili kanallar belirginleşmez. Doğumla beraber, beslenmenin etkisi ile tükruk sekresyonu oluşur. Asinilerin ve kanalların distal segmentlerinin etrafında bulunan myoepitelial hücreler, organın gelişim safhalarında giderek azalırlar. Doğumdan sonra bu hücrelerin mitozları ile yine myoepitelial hücreler oluşurlar (11,12).

Parotis bezinin fõtal gelişimi sırasında interstisyuma çok sayıda lenfosit yerleşir. Bu da intraglanduler lenf nodüllerinin neden sık görüldüğünü açıklamaktadır (11). Ayrıca organ taslaklarının etrafını sarmış olan mezenkimal kondansasyonu sonucu bez içinde lenf nodülleri kalabilir. Tükruk bezi dokusunun submandibuler lenf nodülleri içinde görülmese de olağandır. Bu embriyonel bez yapıları daha sonra tükruk bezi tümörlerinin gelişiminden sorumludurlar.

Sublingual bez dilin altında ağız tabanından 10 veya 20 primordia olarak gelişmeye başlar ve her birinden ayrı birer kanal gelişerek ağız içine doğru irtibat sağlar.

ANATOMİ

Tükrük bezlerinin major grubu 3 çifttir. Bunlar glandula parotis, submandibularis ve sublingualis'tir. Ağız boşluğunda mukoza altında bulunan glandula labiales, buccales, linguales ve palatinae'da minör grubu oluşturur (13).

GLANDULA SUBMANDİBULARİS (Glandula mandibularis, Submaksiller gland)

Bezin önemli bir bölümü submandibuler üçgende musculus digastrikus'un iki karnı arasında bulunur. Önde musculus digastrikus'un ön karnına dayanan glandula submandibularis, arkada digastrik kasın arka karnı ve bezi parotisten ayıran ligamentum stylomandibulare'ye komşudur. Submandibuler bezin alt kısmı musculus digastrikus'un tendonuna kadar iner ve superiorda mylohyoid adalenin üstüne geçen bir parçası öne doğru kıvrılır. Buradan çıkan submandibular kanal (Wharton kanalı), sublingual bezin medialinden geçerek sublingual papillaya açılır.

Submandibuler üçgende fasial arter bez tarafından kapatılmış olup, fasial ven ise bezin üzerinden geçer. Bu iki damar bezi adeta içlerine alırlar (14).

Nervus hypoglossus bezin medialinden, nervus lingualis ise lateralinden geçerler ve dil kasları içine girerler (15,16).

Submandibuler bezin arterleri arteria lingualis ve arteria facialis'den gelir. Venöz drenajı vena facialis anterior'a olur. Parasempatik sinirleri chorda tympani aracılığı ile ganglion submandibulareye gelir, burada sinaps yapar. Buradan çıkan postganglioner lifler bezin içinde dağılırlar. Sempatik lifler ise arteria facialis üzerindeki sempatik pleksusdan gelirler. Sensitif lifler ise nervus lingualis ile beze ulaşırlar (15,17).

Submandibular bezin lenfatik drenajı submental ve submandibuler lenf nodüllerine olmaktadır (12,15).

HİSTOLOJİ

Major ve minör tükürük bezlerinin hepsi bir asiniden ve bir de duktal sistemden oluşmuştur. Histolojik karakterlerine göre bezler üçe ayrılırlar:

1. Seröz salgı yapanlar (Parotis bezi)
2. Müköz salgı yapanlar (Damak ve dil bezleri)
3. Mikst salgılı bezler (Submandibuler, sublingual, dudak, yanak bezleri) (13).

ASİNER SİSTEM

Tükürük bezlerinin salgısı primer olarak asinilerde oluşur. Seröz asinilerin sitoplazmasında, sekretuar siklusun fazı ile kantitatif olarak alakalı olan, PAS pozitif sekretuar granüller bulunur. Bu granüller enzim sentezinden sonra ve sekresyonun deşarjından hemen önce olan granüler matürasyon fazında çok konsantre olurlar. Seröz hücrelerin diğer histolojik karakterleri arasında geniş bazal nükleus, intersellüler sekretuar kapillerler ve RNA'dan zengin bir bazal hücre ergositoplasmı sayılabilir (11).

Bunun tam tersine müköz asini hücresinde şeffaf bir sitoplazma ile yassı bazal nükleus vardır. Sitoplazma müköz vakuollerle kaplıdır. Bu vakuoller değişik konsantrasyonlarda asit ve nötral sialomüsin ihtiva etmektedirler (11,18).

Myoepitelial hücreler asinilerin çevresinde yerleşmiş kontraktıl hücrelerdir. Fostatataz, ATPase, fosforilaz enzimleri ile, aktin ve aktomyozin ihtiva ederler.

DUKTAL SİSTEM

Primer tükürük bezi salgısı su ve elektrolitler ile duktal sistemde birleşir. Ara kanallar ile çizgili kanallar duktal sistemin önemli iki yapısıdır. Ara kanallar tek sıra kübik epitelle örtülü ve

myoepitelial hücrelerin çevrelediği kısa yapılardır. Çizgili kanalların esas görevi aktif sıvı sekresyonudur. Kolumnar epitelden oluşan çizgili kanal yapılarının lümenlerinde fırçası çıkıntılar ve bazal kutuplarında sitoplazmik invajinasyonların oluşturduğu girintiler ile sayısız mitokondri bulunmaktadır. Enerjiyi hücre duvarındaki ATPase sistemi ile, mitokondrilerdeki oksidatif ve hidrolitik enzimler ile sağlarlar. Çizgili kanallar iyodürü konstantre edebilir ve iz elementleri salgırlar (11,18).

İNER LOBÜLER DUKTAL SİSTEM

Ara kanallar ve çizgili kanalların devamını oluştururlar. Esas görevi salgının transportudur. Duktal epitel çok katlı olup etrafında elastik ve kollajen liflerden yapılmıştır. Bu liflerin sayesinde değişik volümdeki salğıya göre genişleme gösterir.

MEZANKİMAL SİSTEM

İçinden damarların geçtiği interstisiyel konnektif doku, asiner ve duktal sistemler arasında bulunmaktadır. Vasküler yapılar ve sinir lifleri duktal sistemin yapısına uygun olarak mezankimal sistem içinde dağılmışlardır (11).

FİZYOLOJİ

Sindirim sisteminin başlangıç kısmı olan ağzın fonksiyonlarını yerine getirebilmesinde gerekli olan tükruk major ve minor tükruk bezlerinden salgılanır. Tükruk renksiz, visküz bir sıvıdır. Ortalama günlük tükruk salgısı 1-1.5 litredir. Günlük tükruk salgısının % 25'i parotis bezi tarafından, % 71'i submandibuler bez, % 3-4'ü sublingual bez, çok azı da minör bezler tarafından salgılanır (11,19).

Tükruk dansitesi 1000-1010 arasında değişir, pH ortalama 6,7 dır (5,6 - 7,6). Tükruk su, inorganik ve organik bileşiklerden oluşmuştur. İnorganik maddeler sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klorür, bikarbonat, düşük konsantrasyonlarda fosfat ve sülfat, eser

miktarda tiyosiyanat, iyodür, florür ve nitritten oluşmuştur. Bu iyonların seviyesi orijin aldığı glanda, yaşa, cinsiyete, stimulusun tipine, plazma konsantrasyonuna, diyet ve hastalığa göre değişme gösterir. Organik bileşikler ise proteinler, aminoasitler, polipeptidler, üre,ürik asit, kreatinin, kolesterol, sitrat, C ve B vitamin kompleksleridir. Proteinler müsin ve amilazdan ibarettir. Bunlara ek olarak çeşitli enzimler, grup spesifik aglütinojenler, albümin ve globülin de tükürükte gösterilmiştir (13,19).

Tükürük sekresyonu ; 1. bazal sekresyon, 2. stimule sekresyon şeklinde meydana gelir. Bazal sekresyon spontan sekretuar aktivite ve tükürük merkezlerinden toksik deşarjlarla meydana gelen sekresyonun toplamıdır. Stimüle sekresyon ise gıdaların, çiğnemenin, termoregülasyon ve diğer bedensel aktivitelerin etkisi ile meydana gelir (19,20).

Tükürük fonksiyonları arasında ağzın nemlendirilmesi, çiğneme, yutma ve konuşmada lubrikasyonun sağlanması, asit ve alkali maddelere karşı pH'nın korunması, karbonhidrat sindirimini başlatması ve antibakteriyel aktivite sayılabilir. Bunlardan ayrı olarak çeşitli maddelerin ekskresyonu, tad alma ve dehidratasyondaki rolü, diş,dişeti, yanak ve dilin gıda maddelerinden temizlenmesi gibi fonksiyonları da vardır (19).

ULTRASONOGRAFİ (USG)

USG, vucut yapılarını incelemek amacıyla kulağın algılayabildiği frekansların çok daha üzerindeki titreşimlerin kullanıldığı, iyonizan radyasyon özelliği bulunmayan bir yöntemdir. İncelenecek vucut bölümlerine yüksek frekanslı ses dalgaları gönderilip, dokulardan yansıyan ve saçılan yankıların uygun bir şekilde işlenmesiyle statik veya dinamik, iki boyutlu kesitsel görüntüler elde edilir. Diagnostik US'de 1-15 MHz. gibi çok yüksek frekanslara ihtiyaç vardır. Bu kadar yüksek titreşimler elde etmek için piezzo elektrik olayından, kurşun zirkonat-kurşun titanat gibi güçlü piezzo elektirik özelliği olan kiristallerin mekanik ve elektrik enerjilerini birbirlerine çevirmesi temelinden yararlanır. Bu şekilde enerji çevirici yapılara transdüser adı verilir.

Ultrasonografik dalgalar maddeyi gezerken absorpsiyon saçılma ve yansıma nedenleriyle birtakım kayıplara uğrar ve intensitesi azalır. Absorpsiyon, sesin frekansı, dokunun absorpsiyon katsayısı ve kalınlığı yanısıra maddenin atom ve moleküllerin ses dalgasını oluşturduğu harekete direncini gösteren akustik empedansına bağlıdır. Organ ve dokuların yapısı heterojen ise saçılma görülür.

Ultrasonografik olarak rezolüsyon, sesin dalga boyu ve ses demetinin kalınlığına bağlıdır. Dalga boyu kısaldıkça aksiel rezolüsyon, ses demeti daraldıkça da lateral rezolüsyon artar.

Diagnostik US'nin iki temel yöntemi, pulse-echo sistemi ve doppler şiftidir.

A. Pulse-echo Sistemi: Pulse-echo sisteminde, vurular arasında yankı için belirli bir bekleme süresi vardır. Uygulamada A, B ve M-mode olmak üzere üç yöntem mevcuttur.

1. A-mode: A-tarama yönteminde, incelenen bölgedeki farklı doku yüzeylerinden yansıyan ses, bir grafik şeklinde kaydedilir. Amplitüd yankının şiddetini, amplitüdlere arası mesafe de yapıların vucut içerisindeki derinliklerini gösterir. Günümüzde kullanımı oldukça azalmış bu yöntemde veriler kantitatifdir. Uygulamaya ekoansefalografi örnek olarak gösterilebilir.

2. M-mode: M-tarama ise, hareketli yapılardan yansıyan ekoların zaman/pozisyon grafiği şeklinde yazdırılmasıyla elde edilir. En sık kalbin incelenmesinde eko-kardiografi yöntemi ile kullanılmaktadır.

3. B-mode: Diagnostik amaçla kullanılan ultrasonografik görüntülemenin temelini oluşturan bu yöntemde yankılar, şiddetlerine göre parlak noktalar şeklinde kaydedilmektedir. Görüntüleri oluşturmak için, incelenen bölgeden alınan kesitin her noktasından gelen ekolar, dijital hafızada sayısal olarak kodlanır ve depolanır. Buna pre-prosesing olayı denir. Bellekteki kodlara göre parlaklık oluşturma ise post-prosesing işlemidir.

İncelenecek bölgenin statik (hareketsiz) görüntüsünü elde eden cihazlara compound scanner denir ve hareketsiz organları görüntülemeye yararlanır. Dinamik (hareketli) görüntüleme elde

edilebilmesi için ise saniyede birçok resim oluşturulmalıdır. Bu işlem, çok sayıda transduser elemanının elektronik uyarılması ya da bir veya birkaç transduser elemanın değişik şekildeki hareketleriyle sağlanabilir. Elektronik transduserler lineer, fazlı (sektör) yada radialdır. Lineer transduserlerde bir çizgi üzerinde dizili çok sayıdaki transduser elemanı belirli bir sıra ile uyarılarak, transduser boyunca vucut kesimi taranmış olur. Fazlı dizilişte ise elemanların hepsi çok az zaman farkı ile uyarılır. Bu dizilişte ses bir noktadan açılı yapacak şekilde vucuda gönderilir. Görüntülerin üçgen şeklinde olmasından dolayı bunlara sektör adı verilmiştir. Radial (aksiyel) transduserlerde ufak ve çok sayıdaki kristaller sayesinde hedef organın 360°'lik görüntüleri elde edilebilir. Mekanik transduserlerde ise bir veya birkaç transduser elemanı osilasyonla veya dönerek tarama yaparlar. Bu tür transduserler de fazlı transduserler gibi üçgen şeklinde (sektör) görüntü oluşturur.

B. Doppler Şifti Sistemleri: Sabit frekanslı ses veren hareketli bir kaynağa yaklaşan akım daha yüksek, uzaklaşan akım daha düşük frekans oluşturur. Buna doppler kayması denir. Bu özellik sayesinde kanın şekilli elemanlarından yansıyan frekans değişiklikleri gözlenerek, kan akımının şiddeti ve yönü incelenebilir. Sıklıkla boyundaki damarsal oluşumları ve kitlenin patolojik vaskülarizasyonunu değerlendirmede kullanılan bu yöntemin değişik uygulama şekilleri vardır.

1. CW Doppler (Continuous wave): Organizmaya devamlı ses dalgaları gönderilir. Transduserde biri sesi gönderen diğeri alan iki aygıt vardır. Bu yöntemle kan akım hızı, yönü ve fizik özellikleri incelenebilir. Kan akımı ve fetal kalp hareketleri ses şeklinde simgelenir.

2. Pulse Doppler: Yüksek frekanslı ultrason vuruları gönderilerek, seçilen derinlikteki bir damardaki akım, selektif olarak incelenebilir ve grafik şeklinde yazdırılabilir.

3. İki Boyutlu Doppler Görüntüleme: Görüntü rezolusyonu yüksek olmakla beraber, damardan gelen sinyallerin yerleri saptanarak, damarın iki boyutlu bir görüntüsü elde edilir.

4. Dupleks Sistem: İncelenecek damar B-tarama ile görüntülenir. Akımın incelendiği kesit damar üzerinde işaretlenir. Bu kesimdeki akım, aynı görüntünün yanında, pulse-doppler grafiği şeklinde yazdırılır.

5. Real-time Renkli Doppler Görüntüleme: Real-time B-mode görüntüdeki kan akımı renkli olarak izlenebilir. Yönüne göre akım, kırmızı yada mavi renktedir. Vasküler malformasyonlar şantlar, renkli real-time olarak belirlenir.

GLANDULA SUBMANDİBULARİSİN NORMAL ULTRASONOGRAFİSİ:

Glandula submandibularis 7-10 gr. ağırlığında, gri sarımsı renkte bir tükrük bezidir. Dış duvarı, corpus mandibulae'dan alt dış ve iç yüzü lamina superficialis'in derin ve yüzeysel yaprağından oluşan üç yüzlü bir loj içinde bulunur. Üç yüzü ve iki ucu vardır.

Alt dış yüzü platysma ve lamina superficialis ile örtülmüştür. İç yüzü, lamina superficialisin derin yaprağı, önden arkaya doğru m.mylohyoideus, m.hyoglossus, m. stylohyoideus ve m.digastricus ile komşuluk yapar. Dış yüz, corpus mandibulae'nin iç yüzündeki fossa submandibularis' e oturmuştur. Ön uç, m.digastricus ile, arka uç, m.stylohyoideus ile sıkı komşuluktur. Arka uç, a.facialis ve glandula parotis'in alt ucu ile de komşudur.

Ductus submandibularis (Wharton kanalı) bezin iç yüzünden çıkar. 3-4 cm. uzunluk ve 1-2 mm çapında olup öne, içe doğru giderek dil altı bölgesine gelir, Caruncula sublingualis üzerindeki ostium umbilicale adlı deliğe açılır.

Ultrasonografik olarak, daha kolay ulaşılabilen kısım bezin alt dış yüzüdür. Bezin, dış yüzü mandibulaya komşuluğu nedeniyle iç yüzü olduğu gibi, ultrasonografide, bimanuel olarak, yani aynı zamanda intraoral palpasyon yaparak daha iyi incelenebilir. İntraoral palpasyon yapan parmak bezin parenkimini hafifçe laterale ve mandibulanın altına iterken transducer dıştan bezin üzerine uygulanır. Bezin iç bölgeleride intraoral olarak incelenebilir. Bu durumda araştırmacının ikinci eli bezi içeri doğru iterek, intraoral olarak yerleştirilmiş olan transdusere yaklaştırır. Ductus

submandibularis'de intra ve ekstraoral olarak incelenebilir. Submandibuler tükürük bezinin yapısal yoğunluğu yaşla korrelasyon gösterir. Genç hastalarda, bez yapısal olarak daha yoğunken, yaşlı hastalarda ileri derecede yapısal elamanlardan fakirdir. Çevresini saran yağ dokularından ancak içerdiği ince ekolarla ayrıştırılabilir. Hatta bazen ancak periglandüler bağ dokusu sayesinde farkedilebilir. Merkezde, normalde lobüllerin ortak kanalını oluşturan, eko vermeyen bir bölge yer alır.

BOTULİNUM TOKSİN (BTX-A)

1897 yılında keşfinden ve 1977 yılında terapötik ajan olarak kullanıma girişinden bugüne botulinum toksin (BTX) çok potent bir zehirden geliştirilerek çok yönlü klinik deney ve pek çok kullanım alanına girdi. BTX muskuler hiperfonksiyon sonucu meydana gelen hastalıkların ve yakın geçmişte de de otonomik disfonksiyon tedavisinde gelişmeler sağladı. Baş ve boyunda, fokal distoni, spazmodik disfoni, vokal tik ve kekeleme, krikofarengal akalazya, çeşitli tremorlar, hemifasyal spazm, temporomandibular eklem hastalıkları, mastikator miyalji, sialore ve hiperhidrozis, baş ağrısı ve çok sayıda kozmetik girişim alanlarını kapsar.

BTX'in geniş uygulanabilir alanı, kendi özel etkilerinden kaynaklanır. BTX etkisi geçicidir ve yıkıcı değildir. Etkileri hedef alanda lokalizedir ve dereceleri minimal sistematik yan etkilerle doz kontrollüdür. Bununla beraber BTX 20 yıllık insanda kullanımı sonucu güvenlidir. Zehirden tedavi yöntemine dönüşümü yüz yıllık çalışmaların sonucu meydana gelmiştir.

Tarih boyunca gelişimi

Botulizm, BTX zehirinin klinik sendromu, toksin tanımlanmadan önce çok iyi biliniyordu. İsmi yunanca kelime olan sucuktan gelir, botulus, ve uzun dönem çürümüş sucukların alımı ile ortaya çıkan özel hastalıkla anıldı.

1895 yılında, Van Ermengem, Belçika köyü olan Ellezes'te pişmemiş jambon tüketiminin uyandırdığı ölümcül besin zehiri epizodları tanımladı (21). Hastalarda tipik botulismus gözlemlendi: otonomik disfonksiyon (ağız kuruluğu, mide bulantısı, paralitik ileus, postür al hipotansiyon) ve flask paralizi, tüm bulgulara ateş eşlik etmiyordu. Van Ermengem otopsi spesmenlerini inceledi, seri hayvanlara verilmiş çürümüş et sonrası bulguları inceledi. Koch's uygulamalarının gerçek olduğu varsayılarak, Clostridium botulinum ve ekzotoksinleri tanımlandı. Bu toksinlerin izolasyonu takip eden yıllarda daha detaylı araştırılarak olası silah olarak kullanımı gündeme geldi. İkinci dünya savaşı boyunca, Amerika Birleşik Devletleri Maryland 'ın Fort Detrick ilçesinde çeşitli uygulamalar yaptı. Bu tehlikeli madde asla materyalize edilmedi ancak Fort Detrick grubu maddeyi saflaştırmayı başardılar. Savaş sonrası, yüksek düzeyde saflaştırılmış BTX diğer çalışmalarda kullanılabilir hale geldi. Böylelikle mekanizması ve etkisi hakkında daha iyi sonuçlar elde edilebilecek düzeye geldi. Bu çalışmalar dışında, hiperaktif kasları güçsüzleştirmek için olası kullanılabilirliği gündeme geldi (22). 1960'lı ve sonrası yıllarda, oftalmolojist olan Dr. Alan Scott, strabismusun alternatif veya cerrahiye ilave olası tedavi yöntemi olarak kullanımı ile ilgili Fort Detrick çalışmasına katılmış olan toksikolojist Dr. Edward Schantz ile görüştü. Birlikte çok sayıda hayvan çalışması yaptılar. Gönüllü insanlara enjeksiyon 1977 yılında başladı, ve insanda BTX kullanımı ilk olarak 1980 yılında bilimsel makale olarak yayımlandı (23,24). 1989 yılında strabismus, blefarospazm ve 7. sinir hastalıkları için bu madde FDA onayını aldı (25). Bununla beraber klinikteki kullanım alanları bunlarla sınırlı kalmadı. Tanımlanmış endikasyon olmayan pek çok uygulama alanı Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi tarafından uygun bulundu, ve 1990 yılındaki NIH konferansında konsensusa varıldı. AAO-HNS komitesi BTX'i spazmodik disfoni, servikal distoni, bazı orolingomandibular distonilerde, hemifasyal spazm veya

sinkinezilerde, Frey sendromu ve fasyal kozmetik kullanımında güvenli ve efektif olarak bulunduğunu kabul etti (26).

BTX'in otolaringolojideki kullanım alanlarını tartışmadan önce, mekanizması, toksisitesi, immün direnci ve genel terapötik uygulamalarını inceleyelim.

Temel Bilgi: Yapı ve Farmakoloji

Botulinum toksininin sekiz serotipi vardır: A, B, C1, C2, ve D'den G2ye kadar. Benzer yapıları olan tüm proteazlar, disülfid bağları ile ağır zincire bağlı hafif zincirlerden oluşmuştur (27). Bununla beraber farklı antijenik stimulus oluştururlar ve nöronda farklı etki yönü vardır. Amerika Birleşik Devletlerinde sadece botulinum toksin tip A'nın (BTX-A) Botox adı altında (Allergan, Inc., Irvine,CA) klinik kullanım uygunluğu vardır.

Kasa enjekte edilen BTX, sinirlerin terminal uçlarından asetilkolin salınımını inhibe ederek flask paraliziye neden olur. Bu süreç dört aşamada gerçekleşir: bağlanma, internalizasyon, membran translokasyonu ve proteaz aktivitesi (28). Bağlanma, toksinin ağır zinciri vasıtasıyla periferik kolinerjik sinir uçlarına spesifik ve geri dönüşümsüz bir şekilde olur. Toksin molekülü endositoz ile ilişkili reseptörlere etki eder. Ağır zincirin de rol oynadığı bu süreçte, toksinin hafif zincirleri endozomun sitoplamik yönünde translokasyonu sağlar. Burada, hafif zincirler çinko bağımlı protez gibi davranarak asetikolin ekzositozunda rol oynayan sinaptik füzyon kompleksini oluşturan üç proteinden birini bölerek nörotransmitter salınımını sinir uçlarında engeller. Her serotipin spesifik etki yönü vardır. BTX-A'nın hedefi 25kD moleküler ağırlıktaki sinaptozom ilişkili proteindir, genellikle SNAP-25 olarak adlandırılır (29).

İyileşme iki farklı fazda görülür (29,30). Başlangıçta, aksesuar uçlar aksonun presinaptik terminal ucunda meydana gelir ve kası stimüle etmeye yöneliktir. Yaklaşık 28 gün sonra, bu yeni oluşan uçlar yavaş yavaş iyilşirken nörotransmitter salınımına başlar, muhtemelen yeniden sentezlenmiş olanlardır, SNAP-25, artan oranda filizlenme(yeniden sinir ucu oluşumu) devam

eder. Yaklaşık 90 gün geçtikten sonra, klinik gözlemlerle uyumlu bir şekilde, yeniden yapılanma tamamlanmış olur.

Tedavi : Doz, Teknik ve Toksikite

Amerika Birleşik Devletlerinde, BTX-A saflaştırılmış kristalin kompleks, vakum-kuru toksin, 100-U formlarında kullanılıyor. Median letal intraperitoneal doz (LD50) Swiss-Webster dişi farelerinde hesaplandı (29). Buna karşın bir ünite Botox, Avrupa 'da kullanılan BTX-A preparatı olan bir ünite Dysport (Maidenhead, UK) ile eşdeğer değildir. Bununla beraber etkinliğinde de farklılık olabilir. 1997 yılından beri kullanılan Botox (BCB2024) 100-U'de 4.8 ng nörotoksin kompleksi içerir.

BTX serbest koruyucu madde olan normal saline ile rehidrasyon gerektirir. Koruyucu madde toksini yıkabilir. Aşırı çalkalamak veya şiddetli ajitasyon, veya aşırı soğuk ortam solüsyondaki toksini denatüre edebilir. Konsantrasyon inceleme yapacak kişinin arzusuna göre değiştirilebilir. Önerilen dozlar, larenksin küçük kaslarının tedavisinde 2.5 U/0.1 mL kullanılabilir, fakat daha düşük hacimle yüksek konsantrasyonlar da kullanılabilir. Enjeksiyon stratejileri değişkendir ve enjeksiyon yapılacak bölgeye bağlıdır. BTX'in enjeksiyon bölgesindeki yayılımına ve hacmine göre etkinliği değişir (31). BTX'in ters etkileri sıklıkla, hedef kaslara komşu kas grubuna toksinin yayılması ile meydana gelir. Pek çok az hacimli enjeksiyonun etkisi, geniş hacimli enjeksiyonun etkisinden daha iyidir. Spazmodik tortikoliz de uygulanan multipl enjeksiyon sonucu komplikasyonlar bildirilmiştir (31). BTX'in, motor uç plaklarda (32) direkt denervasyon yapmasından dolayı multipl enjeksiyonla verilmesi daha efektif bir sonuç sağlar.

EMG rehberliğinin BTX uygulama alanını net belirlemede yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem klinisyene derin çalışma, palpe edilemeyen küçük kasların lokalizasyonu ve geniş kasların en aktif alanlarının tespitinde yardımcıdır. BTX enjeksiyonunu landmark ve palpasyonu kullanarak yüzeysel kaslara enjekte etmek mümkün. Anatomik landmarklar her zaman önemlidir

ve asla göz ardı edilmemelidir. Brin (29) EMG'nin standart enjeksiyona eklenmesi ile olası varyasyonlar da göz önünde bulundurulduğunda motor uçlara toksin uygulanımının etkinliğini maksimum düzeye aldığını savunmuştur. Endoskopi gözetiminde krikofarengal kasa ve larenks kaslarına BTX enjeksiyonu tanımlanmıştır (33-34). EMG yönteminin tercih edilmesinin nedeni, daha güvenli enjeksiyon sağlanmasıdır.

BTX'in klinik etkileri doza bağlıdır. Tedavi yöntemleri hastanın veya kişinin ihtiyaçlarına göre değişebilir. Dozda aynı zamanda hedef organ kitlesine bağlıdır. Tedavideki değişkenler, kontrol etkenlerinin zorluğuna, hastalığın fluktuan olmasına ve enjeksiyon bölgelerinde minimal farklılığın yansımalarına bağlı da olabilir.

Daha önce tedavi edilmemiş bir hastanın terapötik dozunu tespit etmenin hiçbir yolu yoktur. Etkif doz aralığı çeşitli etmenlerce değişkenlik gösterebilir. Önerilen dozlar, adduktor spazmodik disfonide 0.05 ile 30 U arasındadır (35). Klinisyen doğru doz miktarına ancak her kişisel vaka uygulanımı ve kişisel deneyim sonucu varabilir. Bu nedenle, doz ve etkinlik kaydı, yan etki ve yarar oranı, hastaya göre değişkenlik göstermekte, ve hastaya uygulanacak endikasyon sayısına göre değişmektedir. Kullanışlı olan düşük dozda başlayıp, yavaş yavaş doz miktarını artırarak istenen etkiye dek artırmak ve yaklaşık 2 hafta içinde istenen maksimum etkiyi sağlamaktır. Enjeksiyon sonrası 1-3 gün içinde klinik etki ortaya çıkmaz, takip eden 1-2 hafta içinde belirgin etki görülür, ve yaklaşık 3 ay içinde sinirin yeniden yapılanması kadar devam eder. Bu tipik patern iyi anlaşılabilir. Fakat muhtemelen sinirin yeniden yapılanması ile ilişkilidir. Başlangıç etkinin uzunluğu ve güçlüğü plato dönemine bağlıdır ki bu da doza bağlıdır.

Uzun dönem BTX kullanımı, enjekte edilen kaslarda geri dönüşümlü denervasyon atrofisine neden olur (36). Diğerleri enjeksiyon bölgesine mesafesi olan kaslarda tip2b lif miktarında azalma (37) ve EMG'de anormal değişiklikler göstermişlerdir (38,39). Bu bulguların klinik anlamı netlik kazanmamıştır. Başka nörolojik hastalığı olmayan hastaların enjeksiyon alanına

yakın kaslarında güçsüzlük yayınlanmamıştır (29). Buna karşın literatürde 2 vakada generalize botulizm benzeri sendrom ile karşılaşılmıştır (40). BTX, 1 vakada safra kesesi boşalmasını yavaşlatarak bilier kolik oluşumunu tetiklediği savunulmuştur (41). Araştırmacılar bazı kardiovasküler reflekslerde bazı değişiklik tespit etti(42), ancak hayvan çalışmalarında, tüm hayvanlarda, ancak letal dozu aşan miktarlarda yapılan enjeksiyonlarda kardiyak kondüksiyonda değişiklik saptandı (43).

Teratojenisite ve güvenliliği gebelerde BTX uygulaması için henüz kanıtlanmamıştır (29). Çocuklarda uzun dönem BTX kullanımı, primer olarak serebral palsi hastalığında, göstermiştir ki etkinlik ve yan etki oranları erişkinlerdeki ile paralel seyreder (44,45). Miyastenia Gravis (46) ve Charcot- Marie- Tooth hastalığı (29) da içeren nöromusküler sistem hastalıklarında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bununla beraber, literatürde sistemik güçsüzlüğü olan Amiyotrofik Lateral Skleroz tanılı hastada (47), Marchado- Joseph hastalığı olan disfajili 2 olguda (48), Eaton- Lambert-Miyastenia tanılı blefarospazmı olan bir vakada kullanılmıştır (49). Aminoglikozid antibiyotikler nöromusküler transmisyonu engellediği için BTX etkinliğini potansiyalize edebilir (29).

Yirmiyedi yıldan beri insanlarda kullanılan BTX ile ilgili ölüm ile sonuçlanan hiçbir çalışma yayınlanmamıştır. 70 kg. olan bir insanda kabul edilen letal doz, primatlarda yapılan deneyler sonucu, 2800 U (40 U/kg) (50). Olası bir problemde kullanılabilir antikor mevcut olup 21 saat içinde uygulanmalıdır (29). BTX terapisine direnç gösterme iyi bilinmektedir. Antikor blokaj gelişimi sonucu olduğu savunulmuştur. Buna karşın, BTX antikorunu tespit için çeşitli yollar bulunmakla beraber, antikor varlığı olan durumlar ile BTX etksinin yoksunluğu korelasyon göstermemektedir. Pek çok vakada BTX'in kendisinden ziyade inaktif proteinlere bağlanmıştır. İmmün direnç gelişimi daha çok geniş dozlarda ve kısa aralıklarla enjeksiyon yapılan hastalarda görülmüştür (51,52). Bu nedenle nörolojik literatür göz önünde bulundurularak en düşük etkin

dozda enjeksiyon uygulanmasını ve mümkün olabilen maksimum intervallerin kullanılmasını önerilmektedir.(51). Çoğu merkezde, 3 aylık peryotta 300 U'den fazla BTX uygulaması yapılmamaktadır.

Klinik kullanım : Distoni

BTX, otolaringolojik donanıma spazmodik disfoni ve larenksi etkileyen fokal distoni tedavisi ile girdi. Distoni, santral motor işlemlerle karakterize, fonksiyona özel işlevlerin uyardığı muskular spazmlardan meydana gelen kronik nörolojik bir hastalıktır. Bir organa, kaslar veya gruba sınırlı veya generalize olabilir. Larenkste iki kategoriye ayrılmıştır: adduktor ve abduktor, glottik kapanmaya veya açılmaya neden olan spazmlardır.

Botulinum toksinin blefarospazm ve tortikolizde, orbikularis oküli kası ve servikal kasları tutan fokal distonilerdeki umut verici bulguları nedeniyle BTX spazmodik disfonide de denenmiştir. Laringeal EMG yolu ile larenks içine enjeksiyon ilk 1984 Nisan ayında uygulanmıştır (53). O tarihten bu yana, BTX spazmodik disfonide başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Bugün Amerikan Otolaringoloji ve Baş-Boyun Cerrahi Akademisi BTX'i bu hastalıklarda primer tedavi yöntemi olarak onaylamıştır (26).

Normal fonksiyonu gösteren skalada %100 değeri normal konuşma fonksiyonunu gösterirken % 0 hiç konuşamamayı gösterir. Adduktor spazmodik disfoni hastalarında yapılan terapi sonrası %52-%90 oranında konuşma fonksiyonu ile yaklaşık %15 lik bir yarar oranı sağlanmıştır, yaklaşık 15 haftalık iyileşme süreci görülmüştür (35). Abduktor spazmodik disfoni hastaları da yarar görmüştür, daha az olmakla beraber %55-%67 arası konuşma fonksiyonu olup yaklaşık 10.5 haftalık iyilik hali görülmüştür, sebep muhtemelen tekniğin daha zor oluşu ve respiratuar komplikasyonların posterior krikoaritenoid kasta daha agresif oluşudur. Bu uygulamadaki başarı başka yerlerde de kullanımının olabileceğini göstererek çeşitli çalışmalara ışık tutmuştur (54).

Spazmodik disfoni başarısına paralel olarak BTX diğer fokal ve segmental disfoni tedavilerinde de kullanılmıştır, Meige sendromu, izole oromandibüler distoni, blefarospazm, tortikoliz, ve larengeal solunum distonisi gibi (55,56,57). Distoni, her ne kadar stereotip bir hastalık olmasa da hastadan hastaya değişen klinik bulguları mevcuttur. Fizisyen her hastaya özel uygulama yapmalıdır. Uygulama dozu ve enjeksiyon frekansı değişkendir. Sıklıkla, spazmın azalma değeri, fonksiyon kaybıdır, ve fizisyen, hasta ile beraber kabul edilebilir tedavi planı çizmelidir. Klinik deneyimler ve anatomik değerlendirme bu kararlarda etkilidir.

Adduktor spazmodik disfoni de tiroaritenoid kasa enjeksiyon uygulaması sonrası nefes alıp verme disfonisi oluşur. Bu bir komplikasyon olarak nitelendirilemez, fakat efor ile minimize edilebilir. Sonuç olarak BTX'in iki fazdaki etkisi eşit seviyededir. Adduktor spazmodik disfoni vakasında, terapötik etki süresi kısaltılarak, solunum süresi kısaltılabilir. Belli ki hastalar enjeksiyon aralığını azaltmak istiyorlar, fakat her birinin toleransı farklı düzeydedir. Sanatçı gibi sesin çok önemli olduğu olgularda, daha düşük dozlarda sık aralıklarla tedavi mümkündür. Abduktör spazmodik disfonide dispne yan etki olarak ortaya çıkar. Çünkü posterior krikoaritenoid kas güçsüzleşir. Bu potansiyel hayati yan etki nedeniyle sadece tek tarafa tedavi uygulamak gerekmektedir, iki hafta bekleyip maksimum etkiyi gördükten sonra karşı tarafa enjeksiyon yapılmalıdır (35).

BTX tedavisinin gerçek komplikasyonları, laringeal kullanımda disfaji gibi, komşu kaslarda planlanmamış toksin etkisi sonucu meydana gelir. Bunlar enjeksiyon alan netliği ve yayılımı ile ilişkilidir. Difüzyon, yani yayılım, toksin doz ve hacmine bağlıdır. EMG hem doz hem de hacmin azaltılmasını sağlar çünkü enjeksiyon için en iyi bölgeyi yani motor uç plağını gösterir. Endoskopik enjeksiyon görsel rehberlik sağlar, aynı zamanda efektif ve güvenlidir.

BTX başarısı, pek çok nedenle distoni tedavisinde ilginçtir.

Çeşitli araştırmacılar distonideki anormal mekanizmanın kaslara anormal sinyal iletimi ile sınırlı olmayıp santral sinir sistemine anormal nöral feed-back ile olduğunu da savunmuşlardır. Dedo 1976'da bunu spazmodik disfonide rekürren laringeal sinir kesitlerinde bir fikir olarak belirtmiştir (58).

Çoğu merkezde standart adduktor spazmodik disfoni tedavisinde BTX bilateral tiroaritenoid kasa enjekte edilir. Buna karşın unilateral enjeksiyonlar da da tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu bulgular doğrultusunda aslında, çoğu hastada, motor hastalıklar bilateral ve simetriktir, motor kortekste değişen kas haritasında yeniden düzenlenme sırasında, muhtemel periferik mekanizmalarla inhibisyon ve eksitasyon yolları meydana gelmektedir (59,60).

Zamanla duyuşal özellikler etkinliğini kaybeder. Sebebi anlaşılammıştır, ancak görünen o ki distonide santral sinir sisteminde input değişikliği ve etkilenmiş kaslara farklı oranda dağılan sinyaller göndermektedir. Farklı distonilerde, kalıcı girişimler kalıcı bulgularla sonuçlanmamaktadır. Spazmodik disfoni vakalarında her ne kadar rekürren sinir yöntemleri, anterior komissür serbestleştirilmesi ve diğer cerrahi girişimler başlangıç bulguları iyileştirse de uzun dönemde yarar oranı azdır.

BTX uygulaması sonrası, terminal sinirlerin yeniden yapılanması, asetilkolin salınımının bloke edilmesi sonrası devamlı multifazik bir süreçtir (30). Yeniden yapılanma ve yeniden botulinum enjeksiyon siklusları nedeniyle santral sinir sisteminde stabil bir düzen olmadığı için denervasyon gelişmez. BTX'in geniş başarı oranı fokal distonilerde onun spesifik olması, tekrarlanabilir olması ve geri dönüşümlü bir kemodenervasyon yapabilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Klinik kullanım : Larenks

BTX'in distoni tedavisindeki başarısı larenkste ki kas kontraksiyonu ile ilintili diğer hastalıkların tedavisinde denenmeyi gündeme getirmiştir. Kekeleme blokajı, spazmodik distoniye benzer, spesifik hareket anomalisidir. Konuşmanın respiratuar, fonatuar ve/veya artikülatuar mekanizmasını tutabilir. Glottis etkilendiğinde, BTX uygulaması hem subjektif hem de objektif ölçütlerde artma gözlenir (61). Bununla beraber kekemeler uzun dönem enjeksiyon tedavisini tercih etmezler. Çünkü beklentileri spazmodik disfonili hastalardan farklıdır ve efektif kabul edilebilir farklı tedavi protokolleri, kabul edilir düzeydedir (62).

Esansiyel ses tremoru, glottal ve/veya ekstralarengal, BTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Yayınlanmış yazılarda toksin enjeksiyonu ile hastaların yarısından fazlasında yarar görülmüştür, bununla beraber tremor yok edilmemiştir, konuşma bozukluğu ve amplitüdü azalmıştır (63). Bununla beraber vokal tremorun sadece glottik bir fenomen olmadığını, ekstralarengal kasları da etkilediğini, bazen hatta intrinsik larenks kaslarından daha fazla etkilediğini gözledik. Kemodenervasyon tedavisinin planlanmasından önce etkilenen kasların tayini çok önemlidir.

Diğer bir ilginç uygulama sonrası Gille de le Tourette sendromundaki vokal tik ve koprofali kontrolünde sağlamıştır (64,65).

Çeşitli yazarlar, vokal fold granuloma (66,67), posterior glottik sineşi (68), ve ventriküler plika disfonisi (69) tedavisinde BTX'i zayıf adduktorlara enjekte etmişlerdir. Bir veya iki uygulama yeterli gelmiştir. Bu vakalarda altta yatan mekanizma aynı idi.larenksteki nöral inputun manipülasyonu ile iyilik hali sağlanması veya var olan patolojinin rezolüsyonu sonucu olmaktadır. BTX aynı zamanda bilateral vokal kord paralizilerinde hava yolunu sağlamada vokal foldun lateralizasyonu için önerilmiştir ancak sadece hayvansal çalışmalar ile sınırlı kalmıştır (70).

BTX üst özefagus sfinkter spazmında non cerrahi bir tedavi olanağı sağlar. Krikofarengeal kas, alt boyunda EMG ile aktivitesi tespit edilen ve perkutan lokalizasyon sağlanabilen bir kastır. Endoskopik olarak da gösterilebilir. Krikofarengeal spazm nedeniyle disfaji yakınması bulunan hastalarda %70-100 oranında enjeksiyon sonrası iyileşme tespit edilmiştir (33,71,72). Sadece krikofarengeal spazmı olan hastalarda kazanç, beraberinde dismotilite, cerrahi sonrası defekt, inme sonrası disfaji olanlara göre en iyiydi.. BTX enjeksiyonu aynı zamanda miyotomiden fayda görebilecek hastalarda tanı amaçlı da kullanılabilir (71). Bazı krikofarengeal spazmların nedeni gastrik asit reflüsü nedeniyle olur veya bu reflü ağız ağrısına sebep olur, bu nedenle sfinkter relaksasyonundan önce bunun tedavi edilmesi gerekir. Göğüste yanma üst özefagus sfinkterinde zayıflık sonucu oluşan bir komplikasyondur (33).

Krikofarengeal spazm larenjektomi sonrası trakeoözafageal konuşmanın başarısını gösterir. BTX bu hastalarda oldukça yararlı sonuçlar verir (73-75). Radyoterapi almış boyun veya debil hastalarda, BTX cerrahiye iyi bir alternatiftir, bununla beraber BTX enjeksiyonları belli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Klinik kullanım: Oral kavite

Palatal miyoklonus tedavisinde tensor veli palatiniye BTX enjeksiyonu uygulanmıştır (76,77). Ağız açıklığı miyoklonusu baskıladığı için kasın lokalizasyonu güç olabilir. EMG özellikle BTX uygulama yeri tespitinde yararlıdır (78). Velofarengeal inkompetans ve üstaki tüp disfonksiyonu etkiyi sınırlar. Üstaki tüp disfonksiyonu yan etki değildir, sadece doğru kaslara zayıflık sağlayan BTX nedeniyledir, biraz kaçınılmazdır.

Oromandibular distoni BTX tedavisinden fayda gören diğer bir hastalık olup spazmodik disfoni ile karşılaştırılabilir (55,79) Oromandibular distoni predominant kasların gücü ile ilişkilendirilerek sınıflandırılır. Çene-açık, çene-kapalı, çene-deviye, veya dil-protrüzyon distonisi veya bunların kombinasyonu olarak tanımlanabilir. Bazı tipler tedaviye daha uygundur. Dil

kaslarına herhangi bir müdahale ciddi yan etkilere neden olabilir, dizartri ve disfaji gibi (80). Çene açık distonide digastrik kasa BTX enjeksiyonu toksinin intrinsek dil kaslarına yayılımı ile yutma problemi yaratabilir. Perioral tedavi labial inkompetans ile sonuçlanabilir. Oromandibular distoni tiplerinin tedavi başarısı masseter, temporal ve pterigoid kaslarının tutulumu ile sınırlanır.

BTX 'in oromandibular distonide kullanımından daha geniş alanda uygulanımı, temporomandibular eklem hastalıkları, mastikator miyalji ve rekürren temporomandibular dislokasyonu içerir, iyi sonuçlar doğurmuştur (81,82) BTX'in halen daha bu konularda klinik çalışmaları vardır.

BTX'in intraoral uygulamasını kısıtlayan yutma ve konuşma fonksiyonlarına olası yan etkilerdir. Nazogastrik sonda uygulaması sonrası ciddi yutma güçlüğü yakınması gelişebilir ve gerilemesi 3 ayı bulabilir, dizartri de aynı şekilde. Bununla beraber klinisyen orijinal hastalıktan daha ciddi yan etkilere yol açmamak için dikkatli olmalıdır.

Klinik kullanım: Baş ve Boyun

Blefarospazm, orbikularis oküli kasını tutan fokal distoni, FDA onayı almış BTX endikasyonlarından biridir. Yayınlanmış yazılarda, hastaların yaklaşık üçte ikisinde yarar sağlanmıştır, ve çoğunda da normale yakın fonksiyon sağlanmıştır (83,84). Toplamda spazmın redüksiyonu ile birlikte duysal bazı rahatsızlıklarında da azalma görülmüştür (gözde yabancı cisim hissi ve fotofobi gibi). Tedavi sonucu her bir vakada direkt ptoziste azalma, diplopi, midfasyal zayıflık ve epiforaya etkilidir. Midfasyal etkileri engellemek için malar eminensin altına kaçmamalı, lakrimal apparatusa etkiden kaçınmak için alt göz kapağı medialinden kaçınmalı, intraorbital difüzyonu engellemek için göz kapatılmamalı ve orbital sınırdan kaçınılmalıdır. Buna karşın pek çok vakada pretarsal ve preseptal bölüm kaslarına tedavi uygulanmıştır. Blefaroptozisin nedeni levator palpebra superior kasına toksinin orbital septumu geçerek zayıflatması sonucu meydana gelir. Mueller's kas alanından kaçınmak için fizisyenler

alfa-adrenerjik tedavi önermişlerdir. Bunun da kendine ait riskleri vardır. Çok detaylı incelenmemiş önemli bir komplikasyon göz kuruluğudur, toksinin lakrimal glanda antikolinergik aktivite göstermesi ile meydana gelir.

Hemifasyal spazm, fasyal sinirin intrakranyal parçasının vasküler irritasyonu sonucu meydana gelir, böylece istenmeyen sinkinetik hareketler bu sinirin alanında meydana gelir. Bu hastalığı kontrol etmede fasyal sinirin mikrovasküler dekompresyonu, retrosigmoid kranyotomi ile, oldukça başarılıdır (85). Botulinum toksin terapisi cerrahiye bir alternatiftir. Hastaların çoğu faydalanır ve uzun dönem hemifasyal spazm kontrolü sağlar (86-88). Temel dezavantajları kronik tedavi gerektirmesi, blefarospazm gibi oftalmik komplikasyon potansiyelinin olması ve kaslardaki zayıflamaya sekonder fasyal asimetri gelişmesidir (88).

Fasyal sinirin yeniden yapılanmasına sıklıkla sinkinezi eşlik eder. Bu rahatsız edici bir hal aldığı anda, istenmeyen göz kapanması gibi, BTX oldukça yararlıdır (89). Yine fasyal parrezinin akut fazında korneal koruma için terapötik göz kapaması sağlaması diğer bir uygulama alanıdır (90).

Servikal distoni ve tortikoliz bu yazının ötesinde tartışmaya açık bir alandır. Her farklı distonide BTX anatomik ve nörofizyolojik incelemeler tam yapıldığında terapötik değeri vardır. Bunlar sternokleidomastoid, trapez, semispinalis kapitis, splenius kapitis, levator skapula, ve diğer paraspinal kaslardır (91).

Hemifasyal spazm ve blefarospazm tedavisi sırasında BTX'in hiperfonksiyone çizgi bozukluklarında etkili olabileceği görüldü (92). Bu çizgiler, yorgunluk, sinirlilik, anksiyete ve yaşlanmaya bağlı artabilir. BTX ile plasebo-kontrollü, çift kör çalışmada yararı gösterilmiştir (93). Alın, glabella, lateral orbita, ve nazolabial bölgeye enjeksiyon ile çizgilerde düzelme gözlenmiştir (94,95). Yakın zamanda platismaya uygulama ile kaş çizgisinde de düzelme

yapılmıştır (96-98).Kimyasal yöntem ve lazer yöntemi ile kıyaslandığında, BTX daha güvenli, daha iyi tolere edilen, efektif bir kozmetik yöntemdir.

Klinik kullanım: Otonomik Sinir Sistem

Periferik parasempatik sinir sisteminde temel nörotransmitter asetikolindir. Klinik çalışmalar BTX uygulamasının parasempatik stimülasyonu değiştirdiğini göstermiştir. En iyi dokümentasyonu Frey sendrom ve hiperhidroz sağlamıştır. İntrakutanöz BTX enjeksiyonu ile Frey sendromun mükemmel kontrolü sağlanabilir, belki kronik kullanımı kronik denervasyon sonucu ter bezlerinde atrofi sağlar. Bazı hastalara birden fazla uygulama gerekir (99-101).

Dikkatler şimdi pek çok hastalığa eşlik eden sialorenin tedavisine çekilmiştir (Amiyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson hastalığı ve Serebral palsi gibi). Bununla beraber dejeneratif nörolojik hastalılarda BTX'in etkisi halen netlik kazanmamıştır.

Belki rinore tedavisinde BTX önemli yer alacaktır. Gündemdeki çalışmalar BTX'in bu problemdeki terapötik yerini ortaya koymaya yöneliktir (102).

Tablo 1 : Botulinum Toksininin Klinikte Kullanım Alanları

1- Fokal distoniler

Blefarospazm

Oromandibular- fasyal- lingual distoni

Servikal distoni (tortikollis)

Laringeal distoni (spazmodik disfoni)

Mesleki kramplar

Diğer fokal distoniler (idiopatik, sekonder)

2-Diğer istemsiz hareketler

Palatal myoklonus

Hemifasyal spazm

Tremor

Tikler

3-Uygun olmayan kontraksiyonlar

Strabismus

Nistagmus

Miyokimi

Bruksizm (temporomandibuler eklem bozukluğu)

Kekemelik

Spastik mesane

Gerilim başağrıları

Akalazya

Lumbosakral strain ve dorsal spazmlar

Spastisite

Diğer spastik bozukluklar

4-Diğer potansiyel kullanım alanları

Protpektifpitozis, Kozmetik (kırışiklıklar, fasiyal asimetri)

Otonom sinir sistemi v.s

Toksinin Yan Etkileri

Tecrübeli klinisyen tarafından uygun dozda yapıldığında çok iyi tolere edilir. Nadiren erken dönemde enjeksiyon yapılan kaslarda güçsüzlük, komşu kaslarda paraliziler ve lokal otonom disfonksiyonlar görülebilmektedir (35,58). Allerjik reaksiyonlar gelişebilir ve sonraki enjeksiyonlar açısından mutlak kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Disfaji lingual veya spazmodik tortikollis tedavisinde sternokleidomastoid kası içine yapılan enjeksiyonların ardından gelişebilmektedir ve rölatif olarak sık görülen bir yan etkidir. Nedeninin kas güçsüzlüğü veya otonomik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (48). Ayrıca bu tür hastalarda tek veya da çift taraflı vokal kord paralizileri literattirde bildirilmiştir . Hastalar ayrıca çift görme, bulber güçsüzlük, genel güçsüzlük gibi botulismusun potansiyel belirtileri konusunda bilgilendirilmeli, böyle bir durumda derhal hekime başvurmaları önerilmelidir (35).

Uzun dönemde problemler ise, tekrarlayan enjeksiyonlara karşı direnç gelişmesidir. Bunun nedeni toksin nötralizan antikorlar, yeni akson terminallerinin proliferasyonu olabilir. Tekrarlayan enjeksiyonlar neticesinde hastalarda ilaca karşı sekonder yanıtızlık gelişebilmektedir. İmmün mekanizmalarla toksine karşı antikor geliştiğı bilinmektedir (36). Bu sorun genellikle sık sık ve yüksek dozlarda enjeksiyon gerektiren tortikollisli hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Antikor oluşumuna neden olmamak için tekrarlayan ve yüksek doz toksin uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Bu nedenle enjeksiyonların arası 12 haftadan kısa, bir seferde uygulanan toksin dozu ise 300-400 üniteden (Botox) fazla olmamalıdır. Rezistans gelişen durumlarda farklı tipte (B ve F tipleri) botulinum toksinleri uygulamaları konusunda çalışmalar yürütülmektedir (34,81)

Sistemik Yan Etkiler

Ciddi yan etki insidansı kullanılan standart dozlarda oldukça nadirdir. Objektif güçsüzlük olmaksızın genel bir halsizlik hali gelişebilir. Diğer sistemik yan etkiler immun mekanizmalara bağlı olarak gelişen brakial pleksopati veya influenza benzeri hastalıktır (58). Safra kesesi disfonksiyonu otonomik disfonksiyona bağlı olarak gelişebilir. Teorik olarak paralitik ileus, gastrik dilatasyon veya hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon bulguları gelişebilir (35,58).

Uyarılar ve Kontrendikasyonlar

Mutlak bir kontrendikasyonu bulunmamakla birlikte toksine karşı alleijisi olanlarda ve enjeksiyon yerinde enfeksiyon ve enflamasyonu olanlarda uygulanmamalıdır. Nöromusküler bileşkede disfonksiyon yaratan hastalığı (myastenia gravis, Lambert-Eaton Sendromu, motor nöron hst. gibi) olanlarda dikkatli olunmalı, büyük dozlardan kaçınılmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniğinde Şubat ve Nisan 2005 tarihleri arasında yapıldı. Bu deneysel çalışmada 15 adet sağlıklı, yetişkin, dişi Wistar sıçanları (200-360 gr.) kullanıldı. Hayvanlar standart bir diet ile beslendi, su ve besin kısıtlaması yapılmadı. Hormonal etkileri dışarıda bırakmak için seksüel olgun sıçanlar kullanıldı. Gece-gündüz siklusu 12 saatte bir olup tüm deneysel girişimler 14:00-16:00 saatleri arası uygulandı. Çalışma sırasında Helsinki Nihai Senedi'ndeki maddelerin tümüne uyuldu.

15 sıçan iki gruba ayrıldı. Grup 1 sıçanlar (n=5) tedavi edilmemiş kontrol grubunu, II. Grup (n=10) sıçanlar ise BTX-A uygulanan çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubu kendi içinde 5'erli iki gruba ayrıldı. Bütün sıçanların submandibuler bezleri çalışma öncesi sırasıyla 13 MHz'lik B-mod ve power Doppler mod ile incelendi. Bezin uzunluğu, genişliği, derinliği, çevre uzunluğu ve vaskülarizasyonu kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi ve kaydedildi. Çalışma grubundaki (2.grup) 10 sıçana (toksin ile muamele edilmiş grup) ketamin (50mg/kg) ve xylazine (4mg/kg) ile anestezi sağlandı. Median servikal insizyon ile her iki submandibular gland ortaya kondu. Sağ gland tedavi edilen gland olup 2.5 U botulinum toksini A, 0.1 ml. Fiziyojik saline ile sulandırılarak enjekte edildi (Botox, Allergan, USA). Sol submandibular beze dokunulmadı. Tedavinin 14. gününde çalışma grubundaki 5 sıçanın her iki submandibuler bezi yukarıda bahsedildiği şekilde USG'de incelendi ve kaydedildi. Takiben sıçanlar sakrifiye edilerek sağ submandibular bezi eksize edilerek %3,7'lik paraformaldehit solüsyonuna koyuldu. Çalışma grubundaki diğer 5 sıçan ise tedavinin 28. gününde aynı işleme maruz kaldı. Kontrol grubundaki sıçanlar, 28.günde servikal dislokasyon sonucu karbondioksit hiperkapnisi ile öldürüldü. Sağ submandibuler gland hemen eksize edildi ve anında %3,7'lik paraformaldehit solüsyonuna koyuldu. Tüm grupların sağ submandibuler bezleri histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi.

Sonografik incelemeler:

Ultrasonografi, lineer tarayıcı kullanılarak 0, 14 ve 28. gün uygulandı. Sıçanlara daha önce tarif edildiği gibi anestezi verildi, supin pozisyonda aksiyal görüntüleri alındı. Tüm görüntüler aynı basınç aralığında alındı (G102-P2; Simulec Co., Tokyo,Japonya). Görüntü protokolleri şu şekilde idi (B-mod: santral frekans: 13 MHz, kazanç 0 dB, dinamik aralık 85 dB, 5 nokta yakın fokus, derinlik 30 mm: güçlü Doppler mod: santral frekans 14 MHz, sürat aralığı 1.4 cm s, kazanç 50 dB, dinamik aralık 40 dB, 1 nokta fokus, derinlik 30 mm. Her iki grupta aynı koşullarda izlendi.

Görüntü analizleri

Tüm data'lar DICOM elde edildi ve bilgisayar ortamına aktarıldı. Aksiyal görüntüler uzun boyutun tespiti için kullanıldı. Bez boyutundaki değişiklikler(uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluğu) ve damarlanma incelendi (Resim 1, 2).

Bez boyutundaki değişiklikler:

ROI çizimi ile bez çevresi işaretlendi (Resim3). Her aralıkta ortalama ve standart sapma hesaplandı. ROI her bir bez için üç kez tekrarlandı.

Vaskülarizasyon:

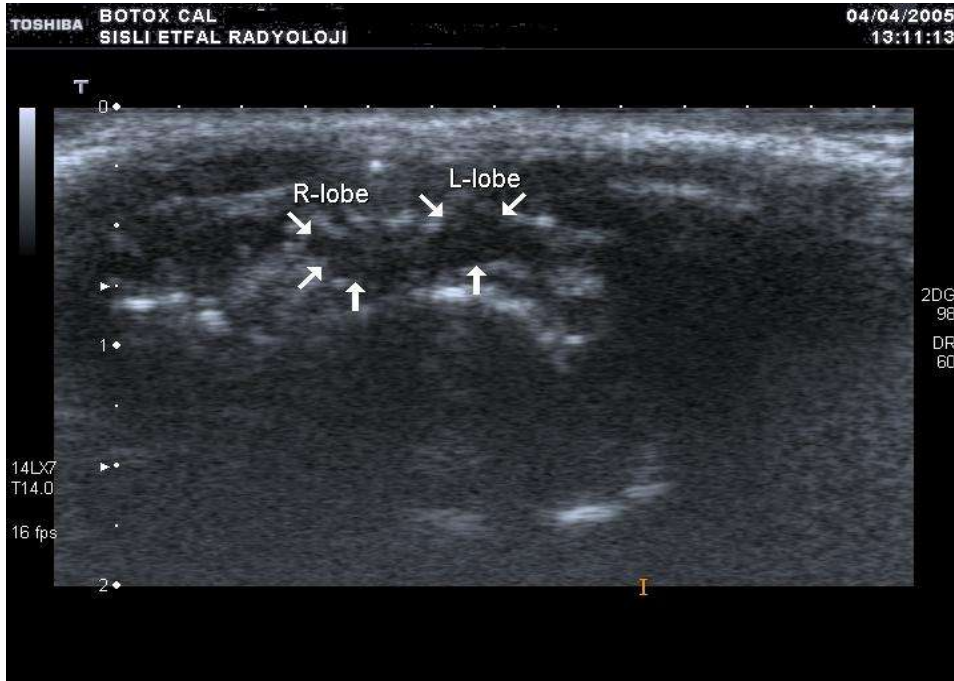
Kontrol ve çalışma grubuna ait bezlerdeki damarlanma aynı radyolog tarafından incelenerek karşılaştırıldı (Resim 4).

Histopatolojik incelemeler:

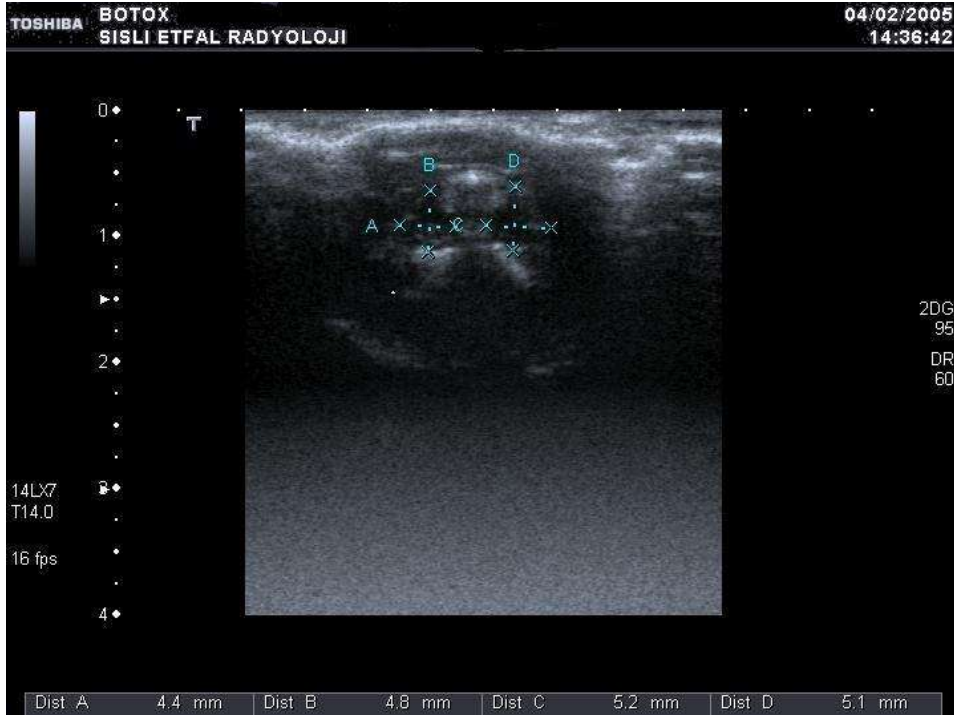
Dehidratasyon ve parafin bloklama sonrası tüm glandlar kesildi ve kurutuldu. Kesitler genel boyanma için öncelikle Hematoksilen-Eozin ile muamele edildi. Tüm kesitler aynı patolog tarafından ışık mikroskobu altında incelenerek kaydedildi.

İstatistiksel İncelemeler

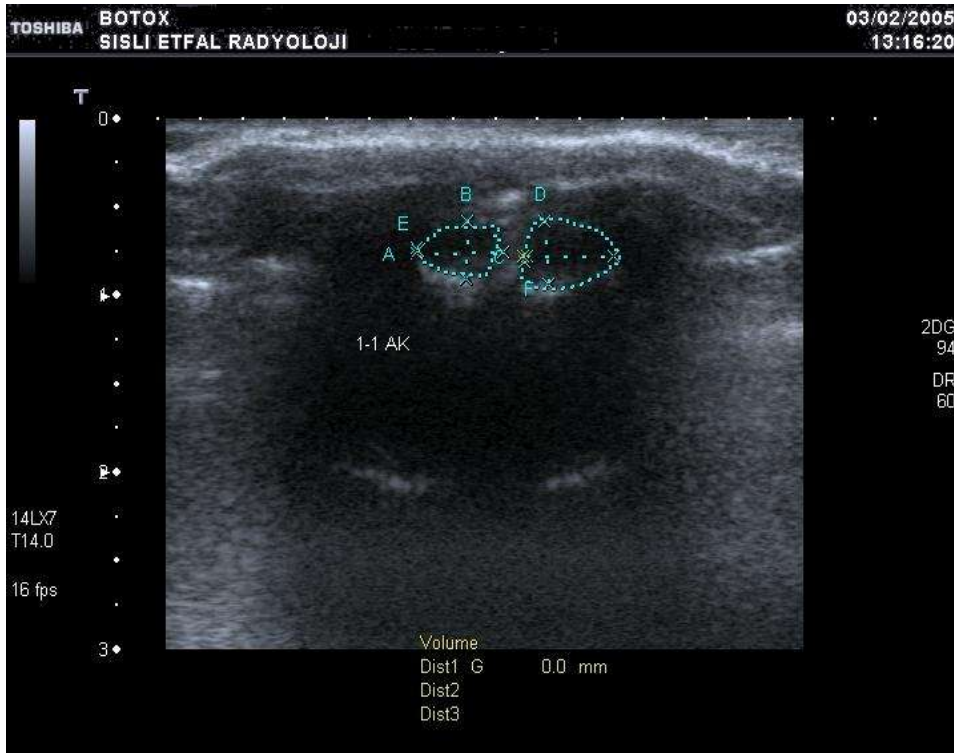
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test ve Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



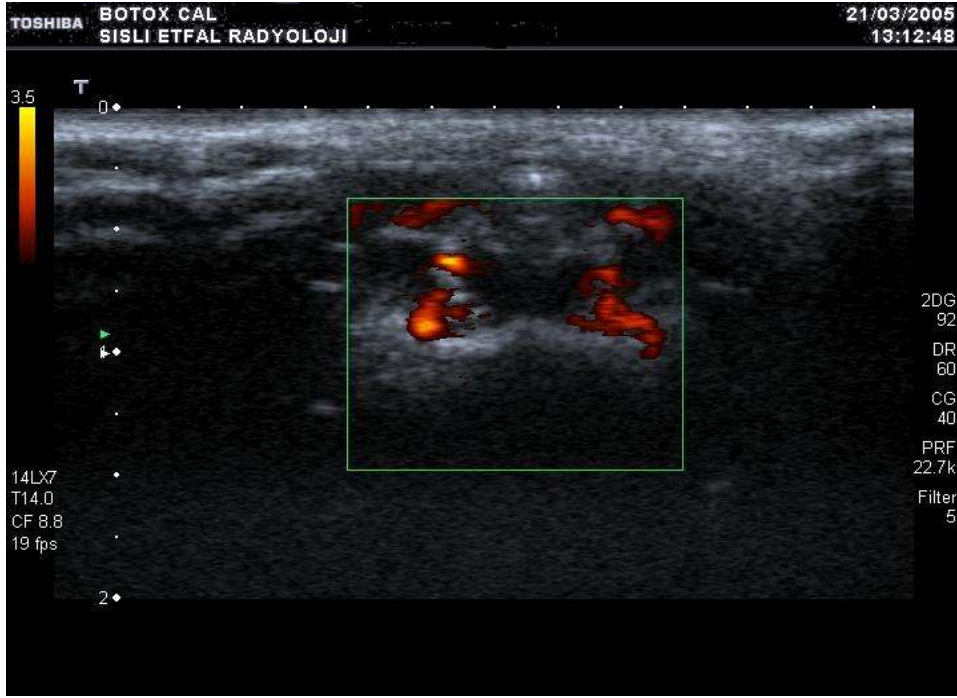
Resim 1 : Sıçan submandibular bezinin USG görüntüsü.



Resim 2 : Sıçan submandibular bezinin boyutlarının USG ile ölçümü



Resim 3 : Sıçan submandibular bezinin çevre uzunluğunun ölçümü



Resim 4 : Sıçan submandibular bezinin vaskülarizasyonunun gösterilmesi

BULGULAR

Kontrol grubunun USG olarak bakılan büyüklük vaskularizasyon sonuçları tablo 2’de verilmiştir.

Çalışma grubunun BTX-A uygulanımı öncesi USG verileri tablo 3’de sunulmuştur. Tablo 4’de ise çalışma grubunun BTX-A uygulanımı sonrası USG verileri sunulmuştur.

Tablo 2 : Kontrol grubunun USG verileri

Sıçanlar (n)	Büyükük				Cevre		Vaskülarizasyon		
	Uzunluk		Genişlik		Uzunluğu				
	Sağ		Sağ		Sağ		Sağ		
1	5,4		4,2		4.5	15,6		+	
2	4.8		4.5		4.3	14,2		+	
3	4,9		4,6		4,2	14.3		+	
4	4.7		4.3		4.4	14,0		+	
5	4.8		4.1		4,6	14.8		+	

Tablo 3 : BTX-A öncesi Çalışma grubunun USG verileri

Sıçanlar (n)	Büyükük				Cevre		Vaskülarizasyon		
	Uzunluk		Genişlik		Uzunluğu				
	Sağ		Sağ		Sağ		Sağ		
I1	5,1		3.2		4.9	14.6		+	
I2	4.9		4.7		4.7	15.2		+	
I3	5..6		5.0		5.2	16.6		+	
I4	4.9		4.4		4.4	14		+	
I5	4.8		4.2		4.5	14.2		+	
II1	5.3		4.3		4.3	15.8		+	
II2	5.1		4.4		4.7	14.2		+	
II3	4.7		4.0		4.5	13.5		+	
II4	4.8		4.4		5.0	12.3		+	
II5	4.7		4.1		4.3	14.1		+	

Tablo 4 : BTX-A sonrası çalışma grubunun USG verileri

Sıçanlar (n)	Büyüklik				Çevre		Vaskülarizasyon		
					Uzunluğu				
					R		R		
	R		R						
I1(14.gün)	3.0		2.5		2.6	8.4		+	
I2	3.2		3.0		2.8	11.0		+	
I3	3.4		3.3		2.2	12.0		+	
I4	3.8		3.3		2.8	9.6		+	
I5	2.9		2.5		2.0	9.4		+	
II1(28.gün)	2.5		2.3		1.6	8.4		+	
II2	2.6		2.0		2.1	8.8		+	
II3	2.4		2.1		2.0	8.4		+	
II4	2.4		1.8		2.3	7.1		+	
II5	2.3		2.3		1.9	8.0		+	

Tablo 5: Botox öncesi değerlere göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Botox Öncesi	Çalışma (n=10)		Kontrol (n=5)		Test ist., <i>p</i>
	Ort.	SD	Ort.	SD	
Uzunluk	4,99	0,29	4,92	0,28	<i>U:21,0; p:0,618</i>
Genişlik	4,27	0,47	4,34	0,21	<i>U:23,5; p:0,853</i>
Derinlik	4,65	0,31	4,40	0,16	<i>U:12,5; p:0,122</i>
Çevre uzunluğu	14,45	1,20	14,58	0,64	<i>U:21,5; p:0,667</i>

U: Mann Whitney U test

Botox öncesi uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluğu değerlerine göre kontrol grubu ve çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)

(Tablo 5).

Tablo 6: Parametrelerin 14. gün ve 28. gün karşılaştırmaları ve botox öncesi ve sonrası karşılaştırılması

		Çalışma				Test ist., <i>p</i>
		14. gün		28. gün		
		(n=5)		(n=5)		
		Ort.	SD	Ort.	SD	
Uzunluk	Botox Öncesi	5,06	0,32	4,92	0,27	<i>U:8,00; p:0,341</i>
	Botox Sonrası	3,26	0,36	2,44	0,11	<i>U:0,00; p:0,009**</i>
	<i>P</i>	<i>Z:-2,023; p:0,043*</i>		<i>Z:-2,032; p:0,042*</i>		
Genişlik	Botox Öncesi	4,30	0,68	4,24	0,18	<i>U:9,00; p:0,459</i>
	Botox Sonrası	2,92	0,40	2,10	0,21	<i>U:0,00; p:0,008**</i>
	<i>P</i>	<i>Z:-2,060; p:0,039*</i>		<i>Z:-2,023; p:0,043*</i>		
Derinlik	Botox Öncesi	4,74	0,32	4,56	0,29	<i>U:8,00; p:0,343</i>
	Botox Sonrası	2,48	0,36	1,98	0,26	<i>U:3,50; p:0,059</i>
	<i>P</i>	<i>Z:-2,023; p:0,043*</i>		<i>Z:-2,032; p:0,042*</i>		
Çevre uzunluğu	Botox Öncesi	14,92	1,04	13,98	1,27	<i>U:6,50; p:0,209</i>
	Botox Sonrası	10,08	1,42	8,14	0,65	<i>U:2,00; p:0,026*</i>
	<i>P</i>	<i>Z:-2,023; p:0,043*</i>		<i>Z:-2,023; p:0,043*</i>		

* $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

** $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

U: Mann Whitney U test

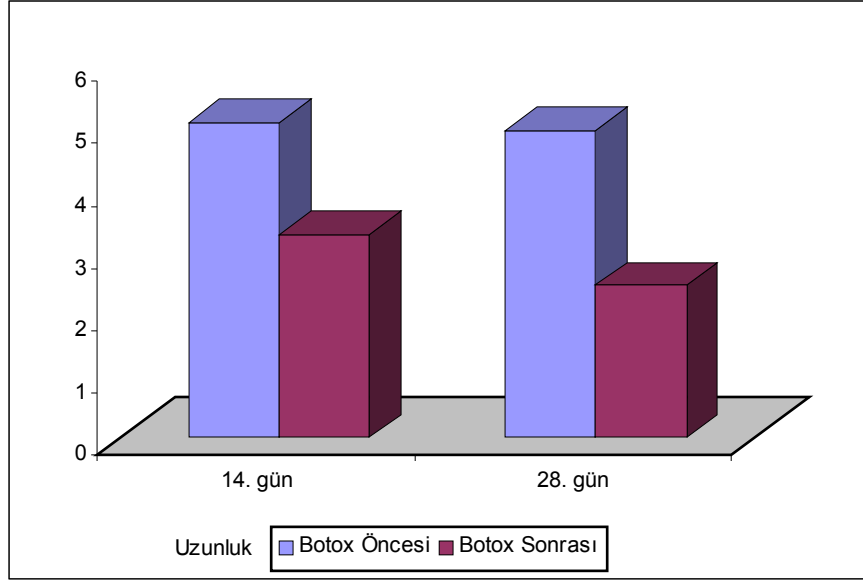
Z: Wicoxon Sign Test

14. gün öldürülen sıçanların botox öncesine göre botox sonrası uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluklarındaki görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (anlamlı olarak küçülmüştür) ($p < 0.05$).

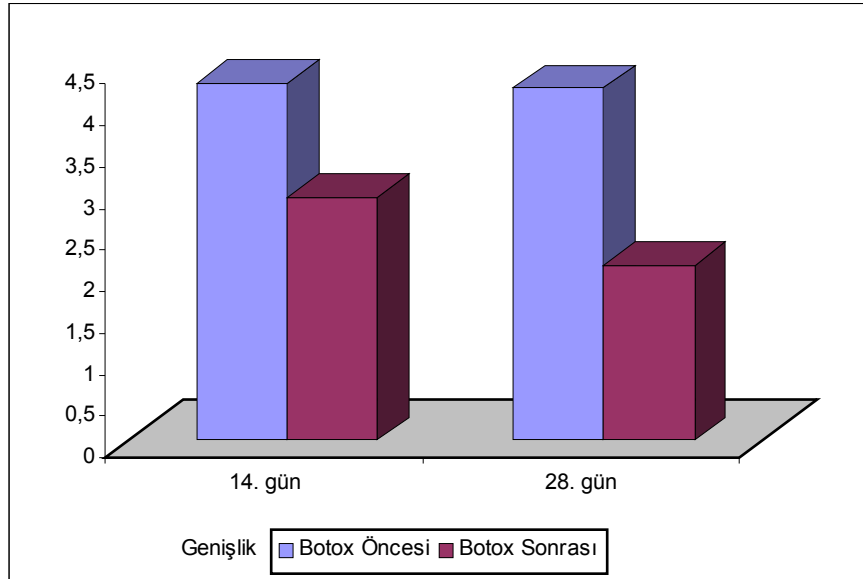
28. gün öldürülen sıçanların botox öncesine göre botox sonrası uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluklarındaki görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (anlamlı olarak küçülmüştür) ($p < 0.05$).

14. gün öldürülen sıçanların botox sonrası uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluğu değerleri, 28. gün öldürülen sıçanların uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluğu değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$)

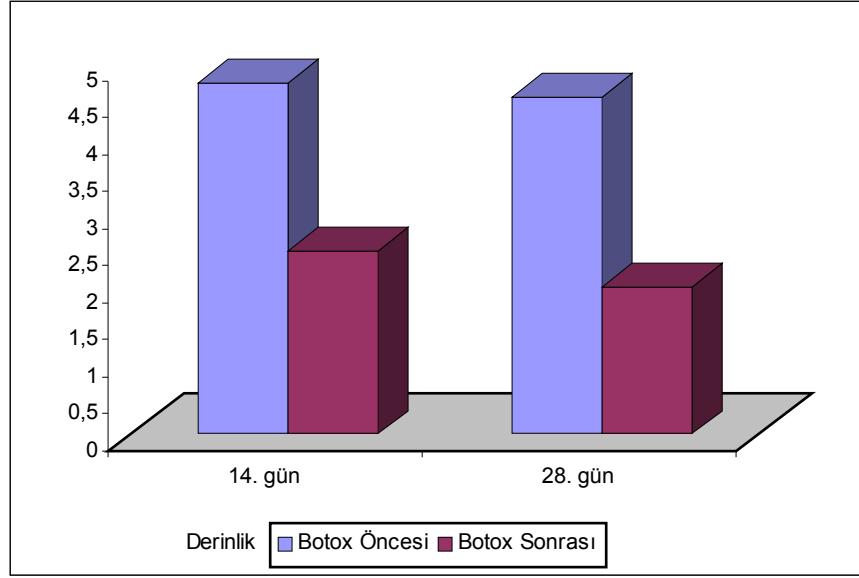
Botoks uygulanımı öncesi çalışma grubunu oluşturan her iki grupta da uygulama öncesi istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (tablo5).



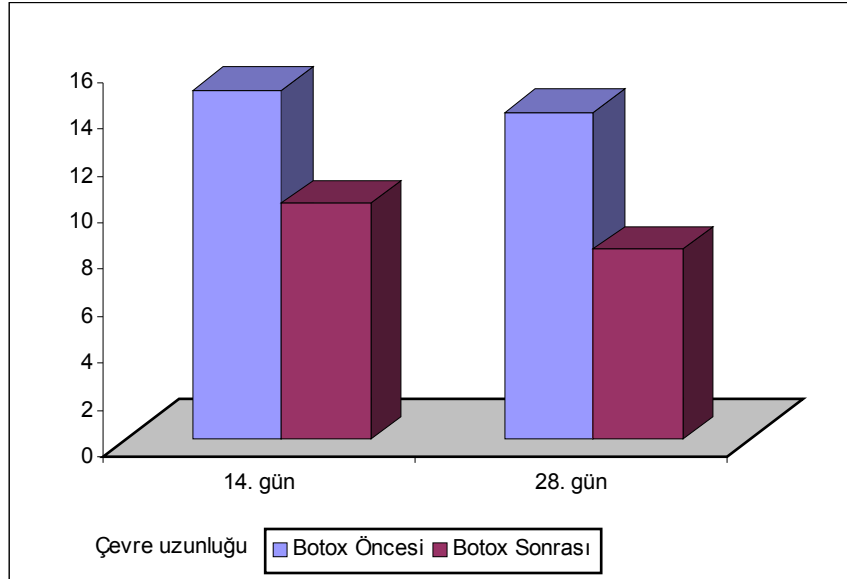
Şekil 1: Uzunluk grafiği



Şekil 2: Genişlik grafiği



Şekil 3: Derinlik grafiği



Şekil 4: Çevre uzunluğu grafiği

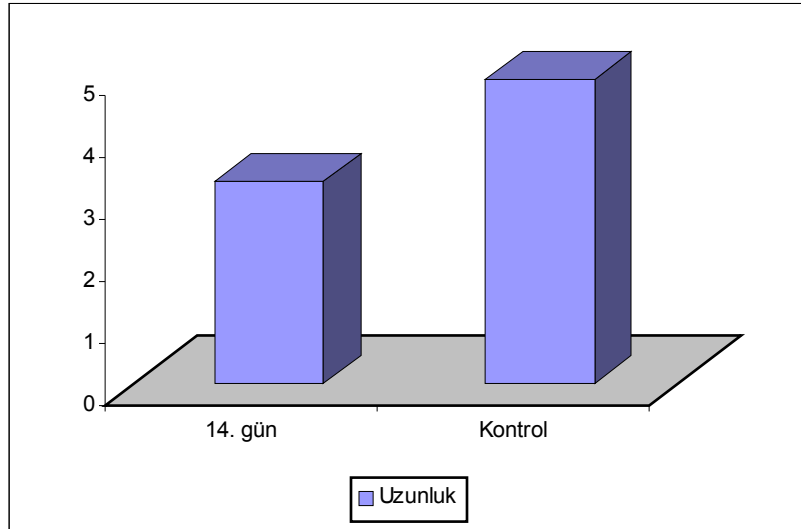
Tablo 7: Botox sonrası değerlere göre 14. gün çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Botox Sonrası	14. gün (n=5)		Kontrol (n=5)		Test ist., <i>p</i>
	Ort.	SD	Ort.	SD	
Uzunluk	3,26	0,36	4,92	0,28	<i>U:0,00; p:0,009**</i>
Genişlik	2,92	0,40	4,34	0,21	<i>U:0,00; p:0,009**</i>
Derinlik	2,48	0,36	4,40	0,16	<i>U:0,00; p:0,009**</i>
Çevre uzunluğu	10,08	1,42	14,58	0,64	<i>U:0,00; p:0,009**</i>

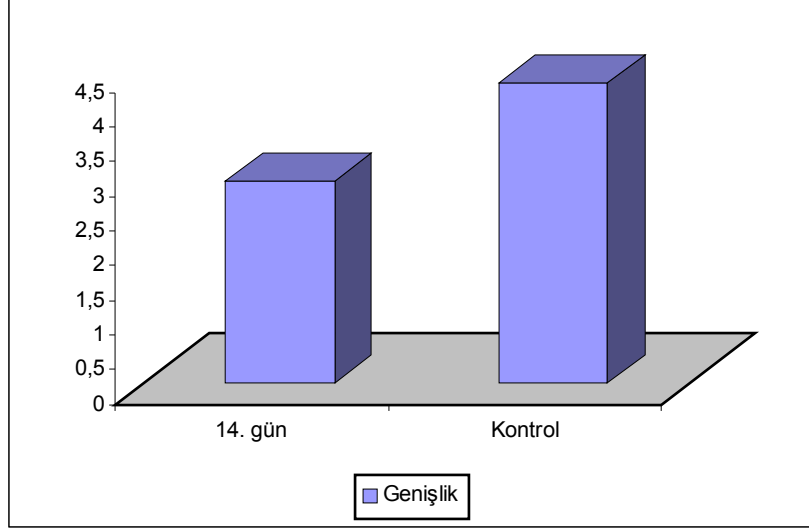
** $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

U: Mann Whitney U test

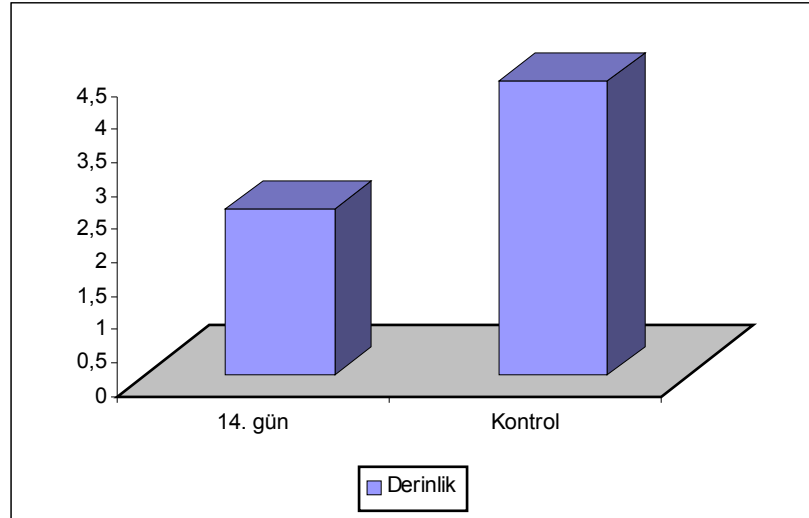
14. gün çalışma grubunun botox sonrası uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluğu düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p < 0.01$) (tablo 6).



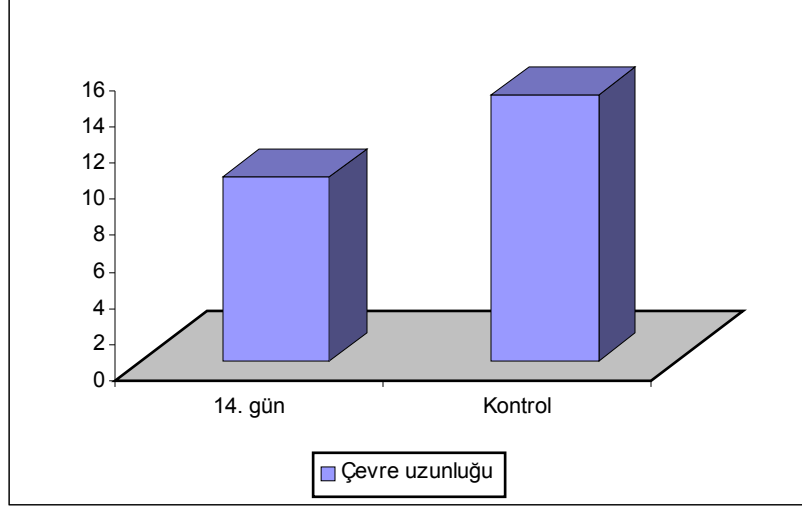
Şekil 5: 14. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre uzunluk grafiği



Şekil 6: 14. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre genişlik grafiği



Şekil 7: 14. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre derinlik grafiği



Şekil 8: 14. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre çevre uzunluğu grafiği

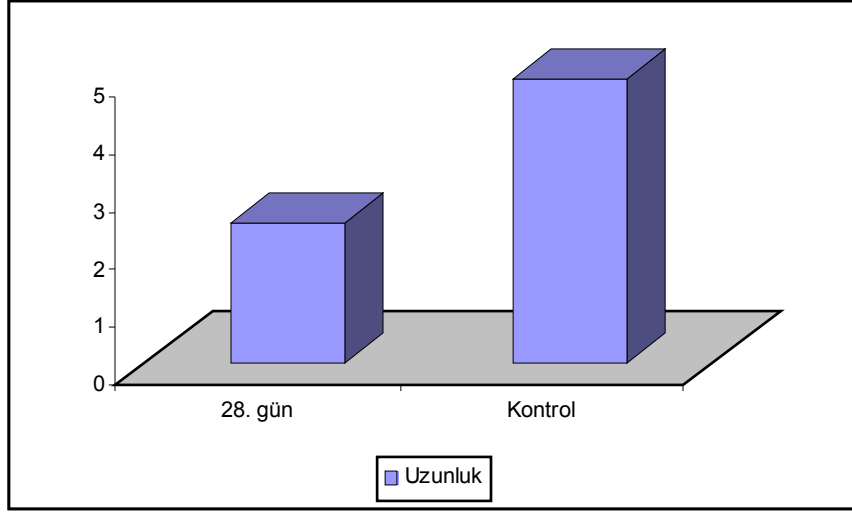
Tablo 8: Botox sonrası değerlere göre 28. gün çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Botox Sonrası	28. gün (n=5)		Kontrol (n=5)		Test ist., <i>p</i>
	Ort.	SD	Ort.	SD	
Uzunluk	2,44	0,11	4,92	0,28	<i>U:0,00; p:0,009**</i>
Genişlik	2,10	0,21	4,34	0,21	<i>U:0,00; p:0,009**</i>
Derinlik	1,98	0,26	4,40	0,16	<i>U:0,00; p:0,009**</i>
Çevre uzunluğu	8,14	0,65	14,58	0,64	<i>U:0,00; p:0,009**</i>

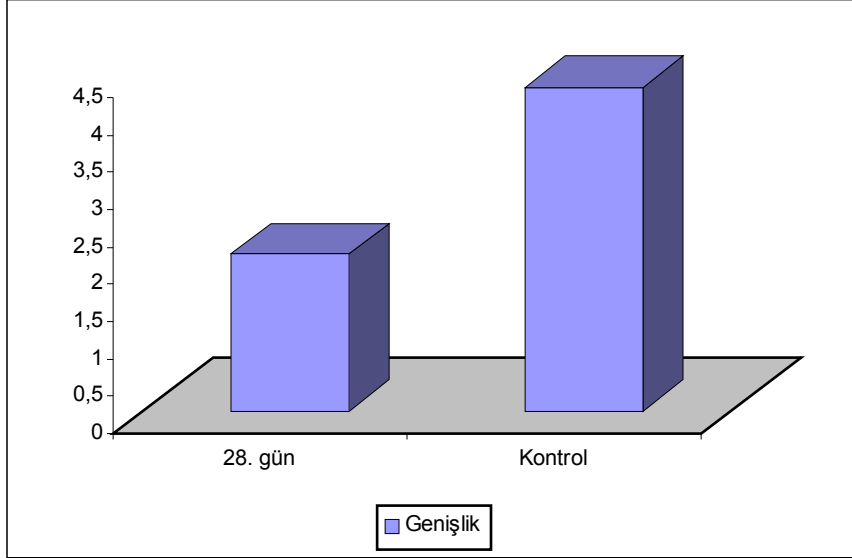
** $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

U: Mann Whitney U test

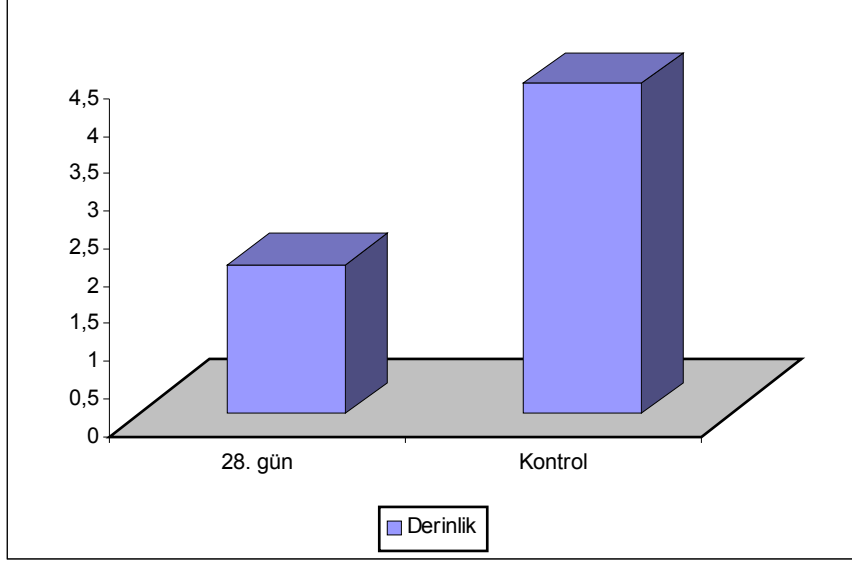
28. gün çalışma grubunun botox sonrası uzunluk, genişlik, derinlik ve çevre uzunluğu düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p < 0.01$) (tablo 7).



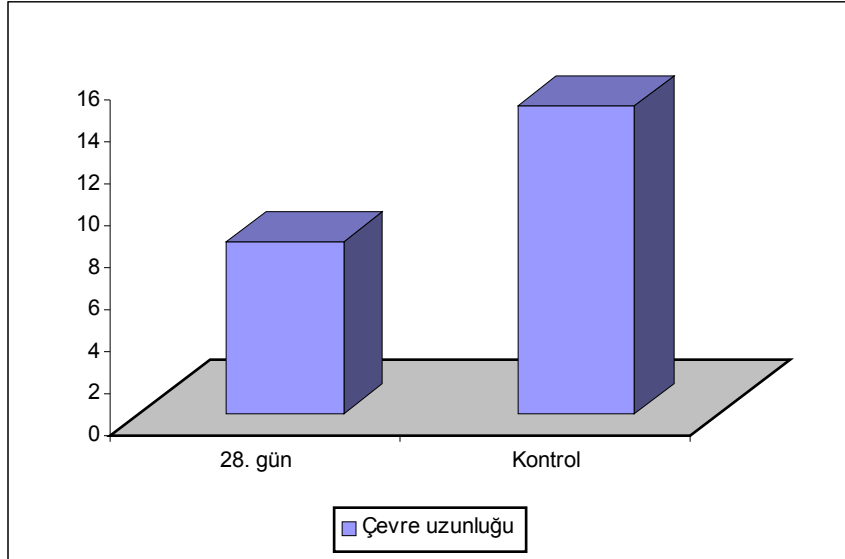
Şekil 9: 28. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre uzunluk grafiği



Şekil 10: 28. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre genişlik grafiği



Şekil 11: 28. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre derinlik grafiği



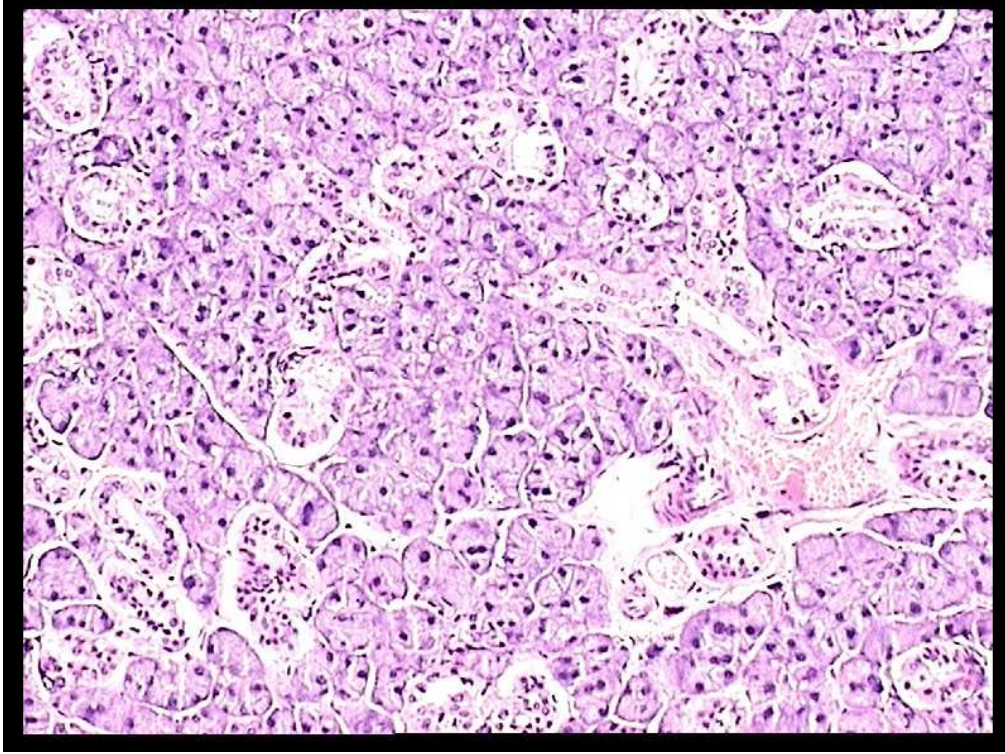
Şekil 12: 28. gün çalışma ve kontrol gruplarına göre çevre uzunluğu grafiği

Vaskülarizasyon:

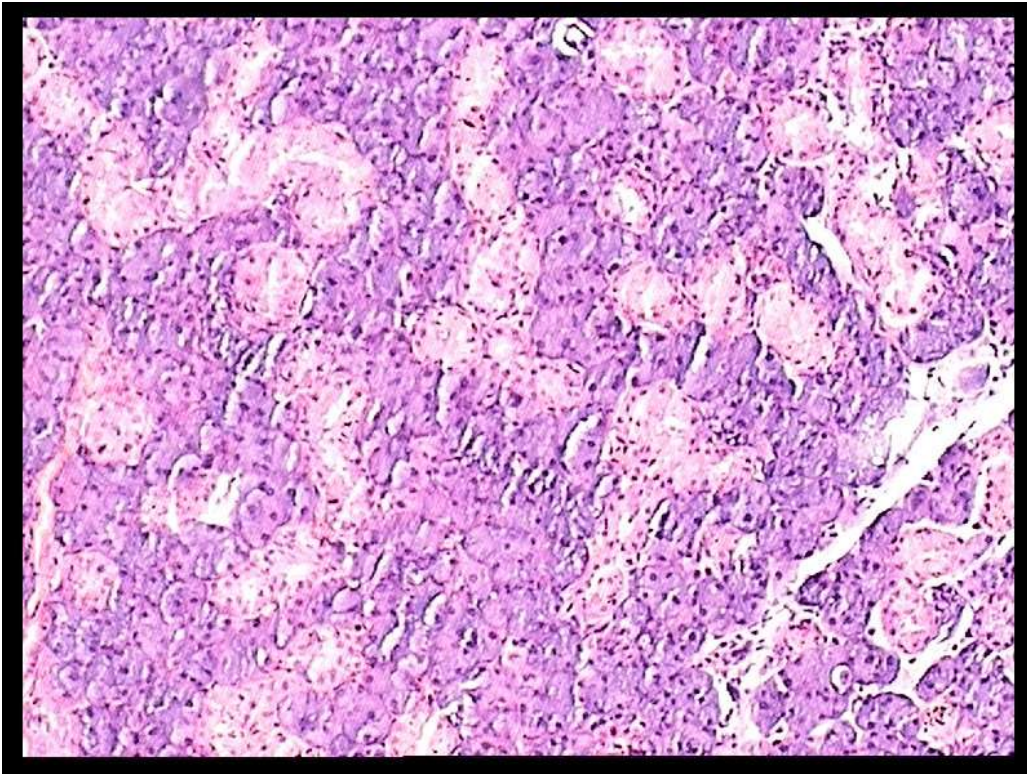
Aynı radyolog tarafından power Doppler ile yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile çalışma grubunun vaskülarizasyonu arasında anlamlı bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir. Yine BTA öncesi ve BTA sonrası 14. ve 28. günlerdeki yapılan incelemelerde vaskülarizasyonda değişikliğin olmadığı gözlenmiştir.

Histopatolojik İncelemeler:

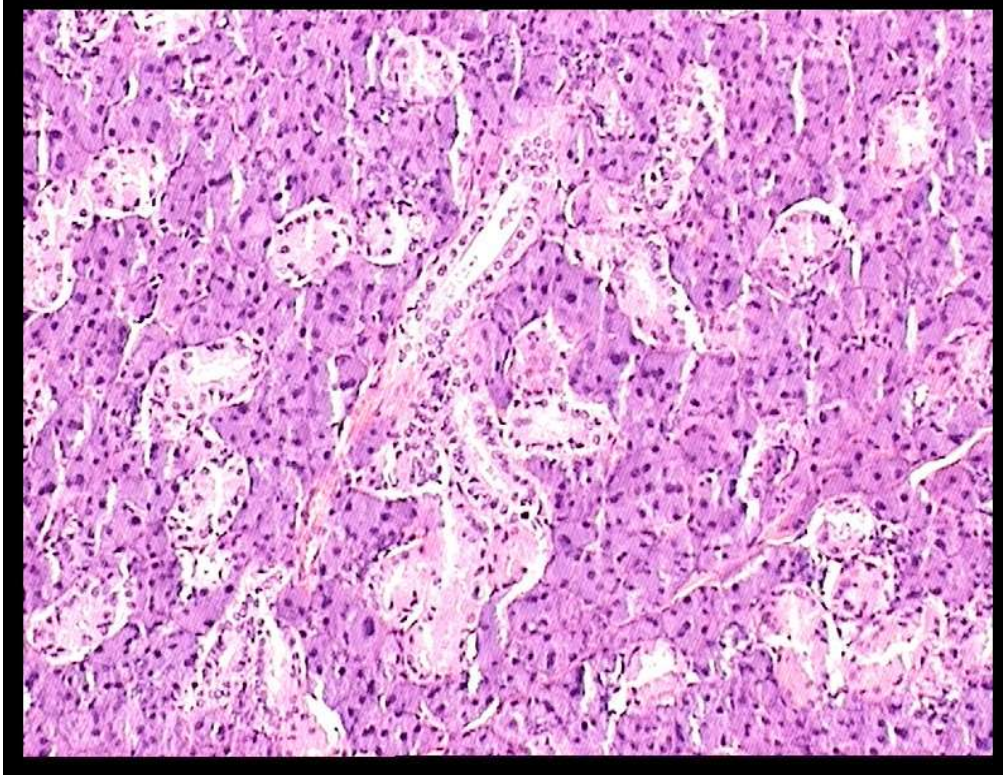
Aynı patolog tarafından yapılan incelemede asiniler, myoepitel hücreleri, duktal yapılar, mezenkim ve vasküler yapılar incelenmiştir. BTA uygulanması sonrası, 14. ve 28. günde normal görünümlü submandibular bezin, histopatolojik incelemesi resim 6 ve 7'de verilmiştir. Kontrol grubuyla, BTX-A uygulanmış sıçanların 14. gün sonunda yapılan histopatolojik incelemeleri karşılaştırıldığında bir sıçan submandibular bezinde lenfositik infiltrasyon dışında değişiklik saptanmamıştır (Resim 8). Kontrol grubuyla, BTX-A uygulanmış sıçanların 28. gün sonunda yapılan histopatolojik incelemeleri karşılaştırıldığında bir sıçan submandibular bezinde lenfositik infiltrasyon dışında değişiklik saptanmamıştır (Resim 9).



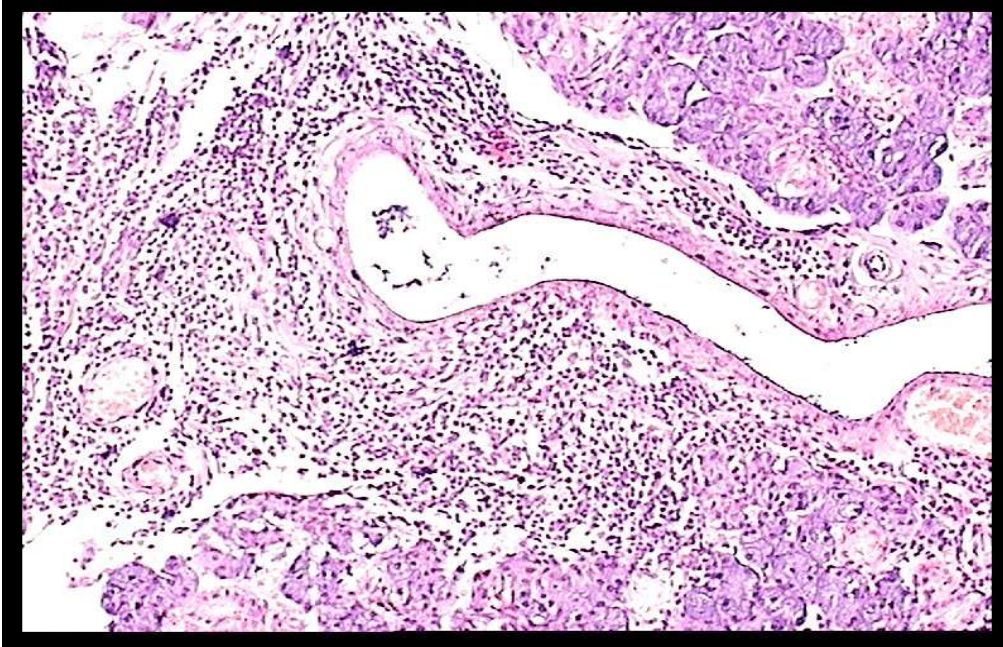
Resim 5 : Kontrol grubuna ait normal görünümlü submandibuler bez (HE 10x10)



Resim 6 : BTX-A sonrası 14. günde normal görünümlü submandibuler bez(HE 10x10)

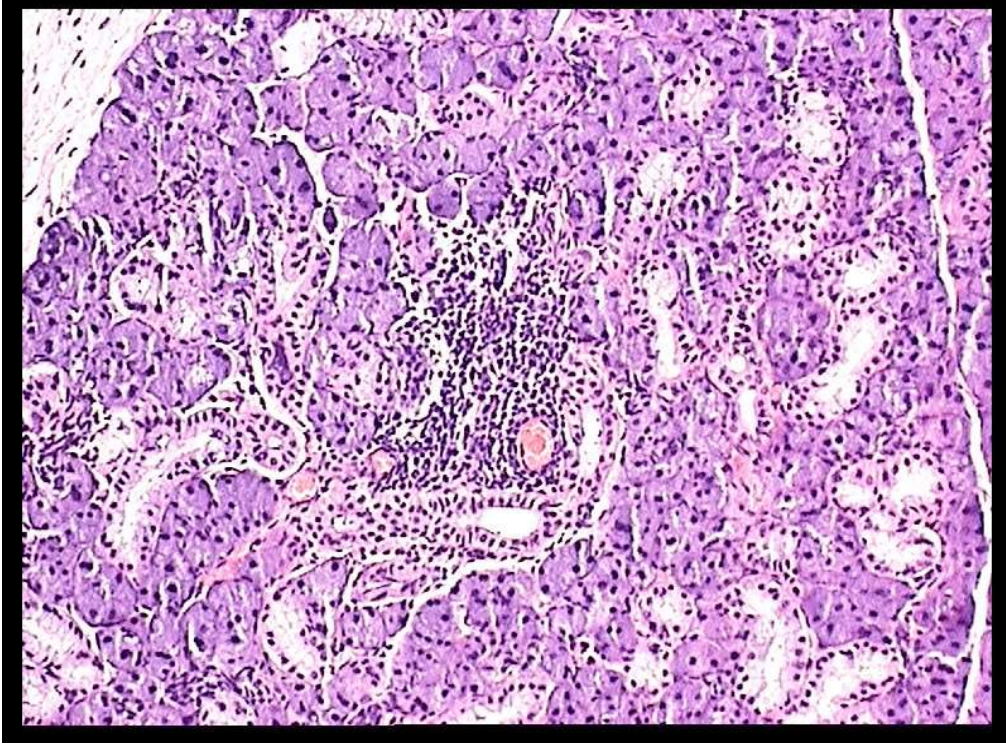


Resim 7 : BTA sonrası 28. günde normal görümlü submandibuler bez(HE 10X10)



Resim 8 : BTX-A sonrası 14. günde lenfositik infiltrasyon gösteren submandibular bez

(HE 10x10)



Resim 9 : BTX-A sonrası 28. günde lenfositik infiltrasyon gösteren submandibular bez
(HE 10x10)

TARTIŞMA

Çeşitli hastalıklara eşlik eden hipersalivasyon, etkilenmiş hastaların anlamlı ölçüde konforunu bozan nedenlerin başında gelir. Bu bağlamda, bazı nörolojik hastalıklarda; Serebral palsy, Parkinson hastalığı ve Miyastenia Gravis gibi, klinik olarak anlamlı rahatsız edici düzeyde ağız sulanması (drooling) yakınması olabilir(1). Daha ötesi baş ve boyun tümörü olan hastalarda, yutmanın güç olduğu veya engellendiği hastalarda, abondan bir tükürük sekresyonu görülebilir. Bu, yara iyileşmesinde güçlük ve kanser cerrahisi sonrası tükürük fistülü oluşumu gibi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Sialore'nin parasempatolitik ilaçlarla sürekli tedavisi, kardiyak yan etkileri nedeniyle kontrendike olabilir. Antikolinergik ilaçlar kserostomi, konstipasyon, taşikardi,üriner retansiyon ve fotofobi gibi yan etkilere yol açabilmektedirler (103). Tükürük bezine invaziv cerrahi prosedür ile eksizyon uygulanması veya timpanik nörektomi tercih edilen terapötik seçeneklerdir (2,3). Bu tip cerrahi prosedürler hastaya çok sıkıntı verir ve tümör operasyonundan sonra sialorenin sadece geçici periyodunu bile kontrol etmede yeterli olmayabilir.

Başka bir problem ise, glandular dokunun kronik inflamatuvar evrelerinde, sessiz geçici dönemlerinde yeterli olmayan bir çözümdür. Ekskretuar duktusların mekanik oklüzyon yolu ile etkilenmesi, sekretuar ürünlerin konjesyonu sonucu şişme ve abseleşme gibi olası komplikasyonlara açıktır (4). Lokal antikolinergik madde uygulanımı, botulinum toksin A, umut verici terapötik bir yaklaşım olabilir. Dickson ve Shevky, (5) kedilerde timpanik sinir stimülasyonunun tükürük sekresyonunu ortaya çıkardığını ve bunun botulinum toksini ile bloke edilebileceğini göstermişlerdir. Botulizme sıklıkla kserostominin de eşlik etmesi, hipersalivasyon tedavisinde uygun dozlarda lokal botulinum toksin uygulamasının akla uygun olduğu varsayılabilir (6). Toksin başlangıçta strabismus (7) ve iskelet kaslarının diskinezisinin (8) tedavisinde kullanıldı ve şimdi Frey's Sendrom gibi ekzokrin gland hastalıklarının tedavisinde

kullanılmaktadır (9). Baş bölgesindeki tükürük bezlerine lokal etkisi Mann ve ark. (10) tarafından spazmodik tortikoliz tedavisi sırasında yan etki olarak bildirilmiştir.

Baş-boyun tümörlerinde sıklıkla gördüğümüz geçici hipersalivasyon için cerrahi yöntem kalıcı yan etkileri nedeniyle kontrendikedir. Bu vakalarda lokal botulinum enjeksiyonu ile geçici hipersalivasyonu, sekresyonu inhibe ederek, hastanın postoperatif bakımını kolaylaştırmak belki bir tedavi seçeneği olabilir. Sialadenit ve diğer kronik inflamatuvar tükürük bezi hastalıklarında sekretuar parenkimin aktivitesi azaldığı için tedavi seçeneği olabilir. Bizim çalışmamızda, kontrol grubuyla, BTX-A uygulanan sıçan submandibular bezlerinin 14. ve 28. günlerdeki histopatolojik incelemesi karşılaştırıldığında, birer vakada lenfosit infiltrasyonu dışında önemli bir fark saptanmamıştır. Bu bulgulara dayanarak, submandibular beze herhangi bir toksik etkisi gözlenmeyen ve invaziv cerrahiye alternatif olarak sefalik tükürük bezlerinde sekresyon blokajı temeline dayanan, lokal botulinum toksininin etkileri deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

Daha önce yapılan bir çalışmada BTX-A enjeksiyonun direkt olarak asiner hücelere toksik olmadığı gösterilmiştir. Onların hipotezine göre botulinum toksinin nöroglandular bileşkede lingual sinirden asetilkolin salınımını inhibe ettiğiidir. Eğer toksin direkt olarak asiner hücelere toksik olsaydı, saline solüsyon enjeksiyonu yapılmış taraf ile karşılaştırıldığında tükürük akımında azalmış olduğunu görmemiz gerekirdi. Eğer toksin sadece nöroglandular bileşkeyi etkiliyor ve direkt asiner hücelere toksik etkisi yok ise, toksin- saline- betanekol stimülasyonu sonrası eşit miktarda tükürük oluşumunu görmemiz gerekirdi. Bazı çalışmalarda intravenöz 5 mg. kolinerjik agonist olan betanekol enjeksiyonu sonrası saline solüsyon ve botulinum enjekte glandlar ile benzer miktarda tükürük oluşturması, asiner hücelerin toksin tarafından etkilenmediğini göstermişlerdir (104). Bizim çalışmamızda da asiner hücelerde BTX-A sonrası herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Önemli olan, bu çalışma net olarak insan submandibular glandının histopatolojik cevabını yansıtmaz, çünkü spesmenlerde farklı varyasyonlarda glanlar gözlenmektedir (105).

Daha önceki morfometrik incelemelerde parotis asiner hücre hacminde önemsiz değişiklikler görülmekle birlikte, özellikle 7. günde, her kesitte nukleus sayısında azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bu etkinin parasempatektomi sonucu geliştiği düşünülmüştür (106). Ekskresyon ürünlerinin hücre içinde tutulumu tükrük oluşumunun azalmasına reaktif olarak gelişmiş olabilir. Bu olay bizim çalışmamızda submandibular bezde gözlenmedi. Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar başka çalışmalarda da verilmektedir (107).

USG'nin daha kolay ve kullanışlı görüntüleme yöntemi olması nedeniyle, bezde meydana gelen değişiklikleri eğer USG doğru fazı bularak ayırabilirse oldukça yararlı olabilir. Bu nedenle bu çalışma sıçan tükrük bezlerindeki BTX-A'nın meydana getirdiği değişiklikleri USG ile tespit edip histopatolojik değişikliklerle doğrularak netlik kazandırmayı amaçlamıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda, USG'i sadece submandibular beze BTX-A'nın enjeksiyonu için kullanılmış olup, BTX-A'nın bezde oluşturduğu değişiklikleri USG ile ortaya koyan bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda BTX-A öncesi ve BTX-A sonrası 14. ve 28. günlerde submandibular bezin uzunluğu, genişliği, derinliği ve çevre uzunluğu karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Yine BTX-A sonrası 14. ve 28. günlerde ki değişiklikler karşılaştırıldığında, 14. günden sonra bezin boyutlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Fakat BTX-A öncesi ve BTX-A sonrası 14. ve 28. günlerde submandibular bezdeki vaskülarizasyona ait değişiklikler incelendiğinde, aralarında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Bu bulgular histopatolojik bulgularla kıyaslandığında, aralarında belirgin bir korelasyon kurulamamıştır. Histopatolojik incelemelerde belirgin bir değişikliğin olmamasına rağmen, USG'de bezin boyutlarındaki bu anlamlı azalmanın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, bunun parasempatektomi neticesinde gelişmiş olabileceği akla gelmektedir. Bu konuda daha net

bulguların ortaya konması için, daha çok deneysel ve klinik çalışmaya ve uzun dönem sonuçların incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

BTX-A'nın sıçan submandibular bezine etkilerinin histopatolojik ve ultrasonografik olarak incelendiği bu çalışmamızın sonucunda şu bilgiler elde edilmiştir.

1. Hipersalivasyon tedavisinde kullanılmakta olan BTX-A, sıçan submandibular bezinde histopatolojik olarak belirgin bir değişikliğe yol açmamıştır.
2. Bezin boyutlarında ultrasonografik olarak belirgin bir azalmanın olması parasempatoktemiye bağlanmış olup, histopatolojik olarak destekleyecek veriler saptanamamıştır.
3. USG, sıçan submandibular bezinin ortaya konmasında, BTX-A'nın daha güvenli bir şekilde enjekte edilmesinde ve BTX-A sonrası değişikliklerin takibinde başarılı bulunmuştur.
4. BTX-A'nın hipersalivasyonda cerrahi ve parasempatolitik ilaçlara kıyasla toksik etkisinin olmaması, sistemik ve lokal yan etkilerinin tolere edilebilir düzeyde olması nedeniyle iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

ÖZET

Bu çalışma Şubat 2005 ile Nisan 2005 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniğinde Kontrol grubunda 5 ve Çalışma grubunda 10 sıçan olmak üzere toplam 15 sıçan üzerinde yapılmıştır.

Çalışmanın amacı tedavi amacıyla çok sık kullanılan Botulinum toksin A'nın, sıçan submandibular bezi üzerine etkilerinin histopatolojik ve ultrasonografik olarak değerlendirilmesini yapmaktır. BTX-A'nın, sıçan submandibular bez üzerinde histopatolojik olarak; asiniler, myoepitel hücreleri, duktal yapılar ve mezenkimal dokular incelendiğinde herhangi bir toksik etkisi görülmemiştir. USG'de, BTX-A sonrası 14. ve 28. günlerde bezin boyutlarında belirgin azalma tespit edilmiştir. Fakat vaskülarizasyonunda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Literatür bulguları ve bizim aldığımız sonuçlar gözden geçirildiğinde, hipersalivasyon tedavisinde beze herhangi bir toksik etkisi ve sistemik yan etkisi olmayan BTX-A diğer tedavi seçeneklerine çok iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Ayrıca USG, sıçan submandibular bezinin ortaya konmasında, BTX-A'nın daha güvenli bir şekilde enjekte edilmesinde ve BTX-A sonrası değişikliklerin takibinde başarı ile kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Seifert G, Miehle A, Haubrich J, Chilla R. Diseases of the salivary glands. Thieme, New York, 1986.
2. Mullins WM, Gross CW, Moore JM. Long-term follow-up of tympanic neurectomy for sialorrhea. Laryngoscope 1979; 89 : 1219-1223.
3. Wilkie TF, Brody GS. The surgical treatment of drooling. A ten-year review. Plast Reconstr Surg 1977 ;59 : 791-797.
4. Laskawi R, Schröder M, Brauneis J. Okklusionstherapie bei chronisch rezidivierender Parotitis? Laryngol Rhinol Otol 1988; 67 : 367-368.
5. Dickson EC, Shevsky R. Studies on the manner in which the toxin of Clostridium botulinum acts upon the body. I. The effect upon the autonomic nervous system. J Exp Med 1923; 37 : 711-731.
6. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment- botulinum toxin A injections of the parotid glands. Med Hypotheses 1997; 48 : 337-339.
7. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 89 : 734-770.
8. Laskawi R, Ellies M, Drobic C, Batz A. Botulinum toxin treatment in patients with hemifacial spasm. Eur Arch Otorhinolaryngol 1994;251 : 271-274.
9. Drobic C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. Acta Otolaryngol (Stockh) 1995; 115 : 459-461.
10. Mann AC. Localized autonomic failure due to botulinum toxin injection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57 : 1320
11. Seibert G. , et al.: Diseases of the salivary glands. Georg Thieme Verlag-Thieme Inc.1986; P.: 7-56.

12. Johns M.E.: The salivary glands : Anatomy and Embryology. The Otolaryn. Clin. North Amer.1972; 10 ; 261-271.
13. Groves J. And Gray R.F. : Asynonpsis of Otolaryngology. Writh Bristol, +th Edition.1985; P. : 248-266.
14. Gray H. : Anatomy of the Human Body. Lea and Febiger, 29th Edition.1973; P. : 1185-1189.
15. Ballntyne J. And Groves J. : Scott- Brown's Diseases of the Ear,Nose and Throat. Butterworths and Co., 4th Edition.1984; Vol. : 1 ;288-293.
16. Odar İ.V. : Anatomi Ders Kitabı. Ayyıldız Matbaası, Ankara.1987; Safta: 52-58.
17. Ballanger J.J. : Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. Lea and Febiger, 13th edition.1985; P: 29-294.
18. Regezi J.A. and Batsakis J.G. : Histogenezis of salivary Gland Neoplasms. Otolaryn. Clin. North Amer.1977; Vol. : 10; 297-307.
19. Ballntyne J. And Groves J. : Scott- Brown's Diseases of the Ear,Nose and Throat. Butterworths and Co., 4th Edition.1984; Vol. : 1 ; 313-334.
20. Rice D.H. : Salivary Gland Physiology. Otolaryn. Clin. North Amer.1977; Vol. : 10, No.: 2 (273-286).
21. Van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Zeitschrift fur Hygiene und Infektionskrankheiten 1897;26:1-56 (translation reprinted in Rev Infect Dis 1979;1:701-719).
22. Schantz EJ. Historical perspectives. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy With Botulinum Toxin. New York; Marcel Dekker, 1994:xxiii-xxvi.
23. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980;87:1044-1049.

24. Scott AB. Foreword. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, 1994: vii-ix.
25. BOTOX (Botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex. Package insert, 1995.
26. American Academy of Otolaryngology—Head & Neck Surgery. Policy statement: Botulinum toxin. Revised April 9,1997; reaffirmed March 1998:1.
27. Brin MF. Botulinum toxin; chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997;Suppl6:8146-168.
28. Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:259-268.
29. Brin MF. Botulinum toxin therapy: basic science and overview of other therapeutic applications. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. *Management of Facial Lines and Wrinkles*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:279-302.
30. dePaiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3200-3205.
31. Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M. Botulinum A toxin for spasmodic torticollis: multiple vs. single injection points per muscle. *Head Neck* 1992;14:33-37.
32. Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 1993;16:964-969.
33. Schneider I, Thumfart WF, Pototschnig C, Eckel HE. Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin: introduction of a new, noninvasive method. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994,103:31-35.

34. Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL. Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;114:787-794.
35. Blitzler A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12- year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1435-1441.
36. Borodic GE, Ferrante R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology* 1992;12:121-127.
37. Ansved T, Odergren T, Brog K. Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. *Neurology* 1997;48:1440-1442.
38. Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for blepharospasm : single-fiber EMG studies. *Neurology* 1986;36:545-547.
39. Lange DJ, Rubin M, Greene PE, et al. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 1991;14:672-675.
40. Girlanda P, Vita G, Nicolosi C. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1992;55:844-845.
41. BakheitAM, Ward CD, McLellan DL. Generalized botulism-like syndrome after intramuscular injection of botulinum toxin type A: a report of 2 cases [Letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:198.
42. Schnider P, Brichta A, Schmeid M, Auff E. Gallbladder dysfunction induced by botulinum toxin A. [Letter]. *Lancet* 1993;342:811-812.
43. Lamanna C, El Hage AN, Vick JA. Cardiac effects of botulinum toxin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988;293:69-83.

44. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum A toxin: report of a preliminary, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994;14:299-303.
45. Denislic M, Meh D. Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1995;26:249-252.
46. Emmerson J. Botulinum toxin for spasmodic torticollis in a patient with myasthenia gravis. *Mov Disord* 1994;9:367.
47. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Kimura J. Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after focal botulinum toxin injection. *Neurology* 1996;46:845-846.
48. Tuite PJ, Lang AE. Severe and prolonged dysphagia complicating botulinum toxin A injections for dystonia in Machado-Joseph disease. *Neurology* 1996;46:846.
49. Erbguth F, Claus D, Englehardt A, Dressier D. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1235-1236.
50. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988;3:333-335.
51. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9:213-217.
52. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45:1743-1746.
53. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lange D, Lovelace RE. Botulinum toxin (BOTOX) for the treatment of 'spastic dysphonia' as part of a trial of toxin injections for the treatment of other cranial dystonias. *Laryngoscope* 1986;96:1300-1301.

54. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. *International Journal of Language and Communication Disorders* 1998;33(Suppl):327-329.
55. Blitzer A, Brin MF, Greene PE, Fahn S. Botulinum toxin injection for the treatment of oromandibular dystonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:93-97.
56. Grillone GA, Blitzer A, Brin MF, Annino DJ, Saint-Hilaire MH. Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinum type A. *Laryngoscope* 1994;104:30-32.
57. Boghen D, Flanders M. Effectiveness of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis. *Eur Neurol* 1993;33:199-203.
58. Dedo HH. Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;S5:4,51-459.
59. Gilio F, Curra A, Loronzano C, Modugno N, Manfredi M, Berardelli A. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol* 2000;48:20-26,
60. Bymes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998;121:977-988.
61. Brin MF, Stewart C, Blitzer A, Diamond B. Laryngeal botulinum toxin injections for disabling stuttering in adults. *Neurology* 1994;44:2262-2266.
62. Stager SV, Ludlow CL. Responses of stutterers and vocal tremor patients to treatment with botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:481-490.
63. Hertegard S, Granqvist S, Lindestad P. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:204-220.

64. Salloway S, Stewart CF, Israeli L, et al. Botulinum toxin for refractory vocal tics. *Mov Disord* 1996;11:746-748.
65. Trimble MR, Whurr R, Brookes G, Robertson MM. Vocal tics in Gilles de la Tourette syndrome treated with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998;13:617-619.
66. Nasri S, Sercarz JA, McAlpin T, Berke GS. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 1995;105:580-588.
67. Orloff LA, Goldman SN. Vocal fold granuloma; successful treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:410-413.
68. Nathan CO, Yin S, Stucker FJ. Botulinum toxin: adjunctive treatment for posterior glottic synechiae. *Laryngoscope* 1999;109:855-857.
69. Kendall KA, Leonard RJ. Treatment of ventricular dysphonia with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1997;107:948-953.
70. Cohen SR, Thompson JW, Camilon FS. Botulinum toxin for relief of bilateral abductor paralysis of the larynx: histologic study in an animal model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:213-216.
71. Blitzer A, Brin MF. Use of botulinum toxin for diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:328-330.
72. Ahsan SF, Meleca RJ, Dworkin JP. Botulinum toxin injection of the cricopharyngeus muscle for the treatment of dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:691-695.
73. Blitzer A, Komisar A, Baredes S, Brin MF, Stewart C. Voice failure after tracheoesophageal puncture: management with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:668-670.
74. Hoffman HT, Fischer H, VanDenmark D, et al. Botulinum toxin injection after total laryngectomy. *Head Neck* 1997;17:92-97.

75. Zormeier MM, Meleca RJ, Simpson ML, et al. Botulinum toxin injection to improve tracheoesophageal speech after total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:314-319.
76. Saeed SR, Brooks GB. The use of clostridium botulinum toxin in palatal myoclonus: a preliminary report. *J Laryngol Otol* 1993;107:208-210.
77. Bryce GE, Morrison MD. Botulinum toxin treatment of essential palatal myoclonus tinnitus. *J Otolaryngol* 1998;27:213-216.
78. Deuschi G, Lohle E, Toro C, Hallett M, Lebovics RS. Botulinum treatment of palatal tremor (myoclonus). In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1994:567-576.
79. Hermanowicz N, Truong DD. Treatment of oromandibular dystonia with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1991;101:1216-1218.
80. Brin MF, Blitzler A, Herman S, Stewart C. Orofaciomandibular and lingual dystonia (Meige syndrome). In: Moore P, ed. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. London; Blackwell Science, 1995:151-163.
81. Moore AP, Wood GD. Medical treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation using botulinum A. *Br Dent J* 1997;183:415-417.
82. Freund B, Schwartz M, Symington JM. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:916-921.
83. Elston JS. Botulinum toxin for blepharospasm. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:191-197.
84. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin A injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985;103:350-374.

85. Janetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm: operative techniques and results in 47 patients. *J Neurosurg* 1987;47:321-328.
86. Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NT. Hemifacial spasm treated with botulinum toxin injections. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1305-1306.
87. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987;2:237-254.
88. Borodic GE. Hemifacial spasm: evaluation and management, with emphasis on botulinum toxin therapy. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:331-351.
89. Borodic GE, Pearce LB, Cheney M. Botulinum toxin A for treatment of aberrant facial nerve regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1993;91:1042-1045.
90. Elston JS. Idiopathic blepharospasm, hemifacial spasm and therapeutic ptosis induction. In: Moore P, ed. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. London: Blackwell Science, 1995:90-100.
91. Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994.
92. Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1018-1023.
93. Keen MS, Blitzer A, Aviv JE, et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1994;94:94-99.
94. Blitzer AB, Binder WJ, Aviv JE, Keen MS, Brin MF. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:389-392.

- 95.** Blitzer A, Binder WJ, Brin MF. Botulinum toxin injection for facial lines and wrinkles: technique. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. Management of Facial Lines and Wrinkles. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:303-313.
- 96.** Frankel AS, Kamer FM. Chemical browlift. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:321-323.
- 97.** Matarasso A, Matarasso SL, Brandt FS, Bellman B. Botulinum A exotoxin for the management of platysma bands. Plast Reconstr Surg 1999;103:645-652.
- 98.** Kane MA. Nonsurgical treatment of platysmal bands with injection of botulinum toxin A. Plast Reconstr Surg 1999;103:656-663.
- 99.** Laccourreye O, Aki E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence, management, and outcome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125:283-286.
- 100.** Lakawi R, Drobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). Laryngoscope 1998;108:381-384.
- 101.** Arad-Cohen A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:237-240.
- 102.** Shaari CM, Sanders I, Wu BL, Biller HF. Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;112:566-571.
- 103.** Kızılay A, Aladağ İ, Özturan O. Parotidektomi sonrası gelişen tükürük fistülünün botulinum toksini ile iyileşmesi. KBB İhtis Derg 2003;10(2):78-81.
- 104.** Christopher M, Shaari, MD, et al. Botulinum toxin decreases salivation from canine submandibular glands. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118:452-457.

- 105.**Elkstrom J, Mansson B, Tobin G. Non-adrenergic, non-cholinergic parasympathetic secretion in the rat submaxillary and sublingual glands. *Pharmacol Toxicol* 1987;60:284-287.
- 106.**Schneyer CA, Hall HD: Autonomic regulation of the immature and adult rat parotid gland, in Schneyer LH, Schneyer CA (ed): *Secretory Mechanisms of salivary Glands*. New York, NY, Academic Press, 1967, pp 155-177.
- 107.**Ellies M, Laskawi R, Götz W, et al: Immunohistochemical and morphometric investigations of the influence of botulinum toxin on the submandibular gland of the rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:148-152.