

Botulinum Toksininin Tükürük Bezi Patolojileri Tedavisinde Kullanımı

The Use of Botulinum Toxin in Treatment of Salivary Gland Pathologies

Dr. Filiz AYDOĞAN, Dr.Haldun OĞUZ

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği, Ankara

ÖZET

Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksin olan botulinum toksini kulak burun boğaz alanında birincil olarak aşırı yada uygunsuz kas kontraksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Spazmodik disfoni, oromandibuler distoni, blefarospazm, vokal tikler, kekemelik, krikofaringeal akalazya, hemifasial spazm, temporomandibuler eklem bozuklukları ve kozmetik uygulamalar endikasyonları içindedir. Son yıllarda otonom sistem bozukluklarında kullanımı giderek artmaktadır. Toksinin etki mekanizması, periferik kolinerjik sinirlerin presinaptik terminallerinde asetil kolin salınımını engelleyerek sinir iletiminin önlenmesidir. Bu etkisini hem nöroglanduler kavşakta, hem de nöromuskuler kavşakta yapar. Nöroglanduler kavşaktaki etkisi nedeniyle tükürük sekresyonunu baskılamak için parotis fistülü, sialosel, faringokutanöz fistül, sialore ve Frey sendromu olgularında kullanılmaktadır. Botulinum toksinin uygulama protokolü ve optimum dozu için tam bir fikir birliği olmamasına karşın, tükürük bezlerinde bahsedilen endikasyonlarda kolay, etkili ve güvenilir bir tedavi olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler

Botulinum toksinleri, tükürük bezleri, Frey sendromu, sialore

ABSTRACT

Botulinum toxin, which is produced by Clostridium botulinum, is used primarily to treat the disorders of excessive or inappropriate contraction of muscles in the field of otolaryngology. Its indications involve spasmodic dysphonia, oromandibular dystonia, blepharospasm, vocal tics, stuttering, cricopharyngeal achalasia, hemifacial spasm, temporomandibular joint disorders and cosmetic applications. The use of botulinum toxin in autonomic disorders has gradually increased in recent years. The action mechanism of the toxin is to prevent neurotransmission by blocking the release of acetylcholine at presynaptic terminals of peripheral cholinergic nerves. The toxin shows this effect both in the neuroglandular and neuromuscular junctions. The toxin is used to suppress the saliva secretion in cases with parotid fistula, sialocele, pharyngocutaneous fistula, sialorrhea and Frey syndrome, because of its action on the neuroglandular junction. Although there is no defined full consensus on the optimum dose and application protocol for botulinum toxin, its therapeutic use in above-mentioned indications on salivary glands, is simple, effective and reliable.

Keywords

Botulinum toxins, salivary glands, Frey syndrome, sialorrhea

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 01.07.2006 · Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 29.09.2006

Yazışma Adresi

Dr. Haldun OĞUZ

Elvankent Emlak Bankası Konutları A13-25, 06930, Elvankent, Ankara
Tel: 0533 300 00 00 E-posta: drhoguz@gmail.com

Clostridium Botulinum ve Botulizm

Gram pozitif, anaerobik, spor formulu bir bakteri olan Clostridium botulinum'un ürettiği nörotoksinler botulizm denilen tabloya neden olur (1,2). İnsan botulizminin 3 farklı formu gözlenir. Yiyecek kaynaklı, infantil ve yara formu. Yiyecek kaynaklı klasik formu nörotoksin tip A, B ve E içeren yiyeceklerin alınmasıyla oluşur. Motor ve otonomik sinirlerin genellikle kranial sinirlerden başlayan simetrik, desendan flasid paralizisiyle karakterizedir. Bulanık görme, disfaji ve disartri en yaygın başlangıç belirtileridir ve ciddi olgularda solunum durması ve ölüme yol açabilir. Infantil form sporların yutulması ve infant bağırsağında toksinin üretilmesiyle, yara formu ise yaralarda üretilen toksinle oluşur (1). Botulinum toksini periferik kolinerjik sinirin presinaptik terminallerinde asetil kolinin salınımını engelleyerek sinir iletimini önler (3-5). Toksin hem nöroglanular, hem de nöromuskuler kavşakta etkilidir (5). Etki 4 aşamada oluşur: Bağlanma, içeriye girme, membran translokasyonu ve proteaz aktivitesi (1,5). Bilinen en güçlü toksin olmasına rağmen, nöronların ölümine neden olmaz, geri dönüşlü kimyasal denervasyona neden olur (1,6). Denervasyonun düzelmesi yeni motor end plateler ve aksonal dalların oluşumu (nörojenesis) ile olur. Sinir son uçları ve kas motor end plateleri arasında yeniden bağlantı kurulur (1,2,6).

Botulinum Toksininin Klinik Kullanımı

Botulinum toksini 1897 yılında keşfedilmiştir. 1977 yılından sonra gönüllü insanlarda kullanılmaya başlanarak terapötik bir ajan haline gelmiştir (6,7). 1989 yılında strabismus, blefarospazm ve 7. sinir bozukluklarında kullanımı için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (1,7). Kulak Burun Boğaz alanındaki birincil kullanım endikasyonu aşırı yada uygunsuz kas kontraksiyonlarının tedavisidir. Bu endikasyona örnek olarak spazmodik disfoni, oromandibular distoni, blefarospazm, vokal tikler, kekemelik, krikofaringeal akalazyza, çeşitli tremorlar ve tikler, hemifasial spazm, temporomandibular eklem bozuklukları ve kozmetik uygulamalar gösterilebilir (7). Son yıllarda migren ve gerilim baş ağrıları, Frey sendromu, sialore ve rinore gibi otonom bozukluklarda da kullanılır olduğu ispatlanmıştır (4,6,7).

Toksinin antijenik olarak farklı 8 serotipi vardır (2,3). Bu tipler A, B, C1, C2, D, E, F ve G'dir. İnsan sinir sistemi A, B, E, F ve G tiplerine duyarlıdır (1). En çok kullanılan, botulinum toksin A'dır. Botulinum toksin B servikal distoninin tedavisinde 2001 yılında FDA lisansı almıştır (1,6). Toksinin tüm tipleri kas zayıflığı ve paralizisi gibi klinik etkilere sahip olsa da, büyüklük, biosentez ve etkilerinin hücresel mekanizmadaki farklılıkları, klinik etki ve güvenilirlikte farklılıklara yol açabilmektedir (6).

Botulinum toksin A tedavisinde kazanılmış rezistans tanımlanmıştır. Bunun antikor gelişimine bağlı olduğu düşünülmektedir (7). Bu durum, tedavide kalıcı etki kaybına yol açabilir (8,9). Serotipler arasında çapraz nötralizasyon yoktur. Bir tipe direnç geliştiren hasta diğer bir serotipten yarar sağlayabilir (7). Toksin antikorunu belirlemek için testler olmasına karşın, antikor varlığı ile toksinin etkinliği arasında değişmez bir ilişki olmadığından pratikte kullanılmamaktadır (6,7). Rezistans gelişiminin önlenmesi için, en küçük etkili dozun kullanılması, ek enjeksiyondan kaçınma ve tedaviler arasındaki aralığın mümkün olan en uzun süre olması önerilmektedir (7).

Toksin enjeksiyonundan sonra herhangi bir klinik etki görülmeden genellikle 1-3 gün geçer. Bir yada 2 hafta süreyle belirgin etki dönemi görülür. Daha sonra yumuşak bir plato etkisi sinir iyileşmesi tamamlanıncaya kadar ortalama 3 ay sürer. Bu tipik örneğin sinir iyileşme sürecine bağlı olduğu düşünülmektedir. Başlangıç ve plato döneminin uzunluğu ve şiddeti kullanılan doz ile orantılıdır (7).

Ülkemizde botulinum toksin A içeren 2 ticari ürün vardır: Botox® ve Dysport®. Botulinum toksin dozları LD50 mouse ünitesi ile ifade edilir. Her iki preparatta kullanılan üniteler eşdeğer etkinlikte değildir. Botox® ünitesi Dysport® ünitesine göre 3-5 kez daha etkindir (6,9). Tablo-1'de kısaca solüsyonların özellikleri karşılaştırılmıştır. Ülkemizde olmayan botulinum toksin B formülasyonu Amerika'da Myoblock®, Avrupa'da ise Neuroblock® adıyla pazarlanmaktadır. Botulinum toksinin ticari ürünleri arasında doz eşdeğerliği matematiksel olarak tariflenememiştir (6). Tedavide klinik standartizasyon yoktur ve bireysel olarak ayarlanmalıdır. Klinik cevabı etkileyen faktörler ticari ürün, anatomi, doz cevap ilişkisi, depolama ve immunojenite'dir (1). Şiddetli çalkalamak, koruyucu ile bekletmek ve dondurmamak solüsyonu denatüre edebilir (3). Botulinum toksinin etkisi geçici ve bölgeseldir. Teda-

Tablo 1. Botulinum toksini içeren ticari ürünler ve özellikleri

	Botox®	Dysport®	Neuroblock®/Myoblock®
Üretici firma	Abdi İbrahim	Gen İlaç	Elan/Athena
Nörotoksin tipi	A	A	B
Ünite/Flakon	100	500	2500/5000/10000
Flakon/Paket	1	1-2	
Saklama koşulları	2-8°C	2-8°C	2-8°C
Dayanıklılık süresi	24 ay	12 ay	24 ay
Çözücü	%0.9 NaCl	%0.9 NaCl	%0.9 NaCl
Eşdeğer doz	1	3-5	50-100

vinin amacı kür değildir, semptomatik rahatlama-
dır (3,6). Botulinum toksin A, gebelik için C kate-
gorisinde bir ilaçtır. Teratojenik etkileri ve süte geçip
geçmediği bilinmemektedir. Gebelerde ve süt veren
kadınlarda kullanımı kontrendikedir (1). Serebral
palsili çocuklarda uzun süre kullanımına ait yeter-
li veri mevcuttur. Etkinliği ve yan etki profili eri-
şkin deneyimlerine paraleldir (3). Nöromusküler ge-
çiş bozukluklu hastalarda kontrendikedir (3). Botu-
linum toksininin insanlarda kullanıldığı 26 yıl için-
de, sadece bir olguda, botoks ve lidokain karışımına
bağlı anafaksi bildirilmiştir (10). Botox® için LD 50
dozu 70 kg.lık bir erkek için yaklaşık olarak 2500-
3000 MÜ aralığındadır (1). Nöromusküler kavşak
üzerine etki yapan çeşitli ilaçlar botulinum toksin-
nin etkisini değiştirebilirler (1). Aminoglikozidlerin
büyük dozları sinir uçlarında asetil kolinin salı-
nımını önleyebilir ve botulizm benzeri klinik tablo
oluşturabilir (1). Aminokolinler, paralizinin baş-
lamasını antagonize ederler. D-penisilamin, im-
munolojik olarak yatkın hastalarda asetil kolin re-
septör antikorunun oluşumunu tetikleyebilir (1).
Bazı ilaçlar ise motor sinir uçları ve postsinaptik re-
septörler arasında kolinerjik geçişi bloke ederler. Bu
ilaçlar, ya kompetitif antagonist blokerler (tuboku-
ranine, pankuronium, gallamine) yada agonist blo-
kerler (süksinil kolin)'dir (1).

Genellikle iyi tolere edilen, geçici şişlik ve morar-
ma gibi yan etkileri vardır. Yan etkiler uygulama ye-
rine göre değişir ve ilacın uygulandığı kastan kom-
şu kaslara toksinin difüzyonuna bağlıdır (6,7). Aynı

bölgeye uzun süreli uygulanımı geçici denervasyon
atrofisine yol açar. Kan beyin bariyerini geçmediğinden
santral sinir sistemi üzerine etkili değildir (7).

Botulinum Toksini ve Tükürük Bezleri

Botulizmin temelindeki ana semptomlardan biri
olan ağız kuruluğu, tükürük sekresyonunu baskıla-
mak için kullanımının temel mantığını oluşturur
(2,11). Botulinum toksin tip A'nın lokal enjeksiyonu
2000 yılından beri özellikle nörolojik hastalarda tü-
kürük bezinin sekresyonunu azaltmak için tedavide
kullanılmaktadır (6,12).

Majör tükürük bezleri ortalama günde 1,5 litre
tükürük üretir. Uyarılmamış durumda tükürüğün
%70'i submandibuler ve sublingual bezlerde üretilir
(13-15).

Uyarılmış durumda, parotis bezi tükürüğün ço-
ğunluğunu üretir (16). Asetilkolin medyatörlü mus-
karinik parasempatik uyarı baskın olmasına karşın
hem parasempatik, hem sempatik uyarı tükürük sal-
gısını artırır (16). Botulinum toksin, genellikle su ve
elektrolitlerin salgılanmasından sorumlu olan koli-
nerjik yolu bloke eder. Protein salgısından sorum-
lu olan adrenerjik parçasını etkilemez (17). Otit ve
submandibuler ganglionlar bezlerin yakınında yer-
leştiğinden, toksinin ganglionu, sinir bez bileşke-
sini yada direkt olarak asini hücrelerinden sıvı sal-
gılanmasından hangisini bozduğu tam olarak bi-
linmemektedir (16). Tükürük bezlerine botulinum
toksin A uygulamasının endikasyonları Tablo 2'de
özetlenmiştir (18).

Tablo 2. Tükürük bezlerine botulinum toksin A uygulama endikasyonları

1. Tükürük fistülleri
Parotis cerrahisi
Larenjektomi
Farenjektomi
2. Tükürük aspirasyonu, salya akışı, disfaji
Nörolojik bozukluklar (ör. amyotofik lateral skleroz, Operculum sendromu)
Tümör rezeksiyonu sonrası (ör. supraglottik kanser, dil kökü kanseri)
Rekonstrüktif cerrahi sonrası (ör. larenks, trakea)
Üst ösefagus segmentinin stenozu sonrası (ör. tümörler, skarlar)
Larenks bozukluklarının sensitivitesiyle oluşmuş disfaji nedenleri
3. İdiopatik hipersalivasyon
4. Sialosel
5. Kronik sialadenit?

Parotis Fistülü ve Sialoselde Botulinum Toksin Kullanımı

Parotis fistülü ve sialosel, parotis bezi bölgesinde travma yada parsiyel rezeksiyondan sonra görülebilen bir komplikasyondur (2,4,15). Drenaj, baskılı sargı, parotidektomi, timpanik nörektomi, antikolinerjik ilaçlarla farmakoterapi ve lokal radyasyon seçilen tedavilerdir (2,4,19). Botulinum toksin uygulaması alternatif bir tedavi olarak son yıllarda denenmektedir.

Capaccio (20), Stenson kanalında yerleşen bir taş çıkarmak için başarısız intraoral cerrahi sonrası gelişen parotis sialoselli bir olguyu bildirmiştir. Bu hastaya litotripsi ile birlikte 50MÜ Botox® subkutan olarak uygulanmış, 3 ay sonraki takipte kanal genişliğinin normale indiğini ve hastanın takipten 26 ay sonra şikayetinin olmadığını bildirilmiştir. Ragona ve ark. (4), travma sonrası gelişen parotis sialoselli olgularında botulinum toksin F'yi 10 MÜ

dozda elektromiyografi eşliğinde uygulamıştır. Tedaviden 2 yıl sonraki takipte hastalığın olmadığı ve yan etki görülmediği bildirilmiştir. Botulinum toksin A'nın etkisi nöroglanduler kavşakta nöromusküler kavşaktan daha uzundur (11–27 aya karşılık 3–5 ay). Yazarlar, botulinum toksin F enjeksiyonunda da benzer etkiyi gözlemlemişler ve bu rakamların nöroglanduler kavşakta 3,5 ay ve nöromusküler kavşakta 1 ay olduğunu bildirmişlerdir. Botulinum toksin F'yi tercih etmelerinin nedenini uzun süreli bezin denervasyona bağlı yan etkileri minimize etmek (tükürük kanalı taşı, sielektazi ve enfeksiyon gibi) olduğunu bildirmişlerdir.

Von Lindern ve ark. (2) Dysport® enjekte ettikleri, travma ve parsiyel parotidektomi sonrası gelişen, parotis fistüllü 2 hasta bildirmişlerdir. Botulinum toksin A enjeksiyonundan 5 gün sonra drenajın kesildiğini, hastalardan birine 450 MÜ, diğerine 650 MÜ Dysport® enjekte ettiklerini ve hastalarda rekürrens yada retansiyon kisti olmadığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde, Lichius ve ark. (15) yüzeysel parotidektomiden sonra oluşan parotis fistüllü hastada Dysport® 100 Ü parotisin derin lobuna ultrasonografi (US) altında enjekte ettiklerini, 11 ay süre ile hastanın sıkıntısı olmadığını, bu dönemde yapılan aynı dozdaki tekrar enjeksiyonun fayda sağladığını bildirmişlerdir. Parotis bezi yakınında enjeksiyonun komplikasyonu olarak üst yanakta hissizlik, nazolabial foldun kaybı ve üst dudakın geçici hafif parezisi literatürde bildirilmiştir (19). Toksin enjeksiyonunun bez yapısında kalıcı değişikliklere yol açmadığı hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (17). Sialosel ve parotis fistülü tedavisinde Botulinum toksin A enjeksiyonu etkili ve güvenilir bir tedavi olmanın yanı sıra, agresif tedavilerden hastayı koruması yönünden de önemlidir (4).

Faringokutanöz Fistülde Botulinum Toksin Kullanımı

Botulinum toksini, faringokutanöz fistül olgularında da kullanılabilir. Lichius ve ark. postoperatif faringokutanöz fistüllü 3 hastada Dysport®'u parotis ve submandibuler bezlere bilateral ve her noktaya 10 MÜ olacak şekilde (parotiste 10 farklı nokta, submandibuler bezde 3 farklı nokta) US ile enjekte etmişlerdir (21). Tükürük salgılanması 1 hafta içinde azalmış, fistül enjeksiyondan 3–4 hafta sonra kapanmıştır. Tükürük salgısı 7–9 hafta sonra normale dönmüştür.

Nörolojik Bozukluğu Olan Hastalarda Botulinum Toksini Kullanımı

Sialore dudak kenarının dışına tükürük çıkışı olarak tanımlanır (13). Nedenleri nöromusküler disfonksiyon (ör. Parkinson), hipersekresyon, duyuşsal yada motor disfonksiyondur. Çocuklarda zeka geriliği ve serebral palsi yaygın nedenleridir. Sialore, sosyal izolasyona ve fiziksel olarak perioral çatlaklar, maserasyon, sekonder enfeksiyonlar, dehidrasyon ve kötü kokuya neden olur (12,13). Kalıcı hipersalivasyon, bez rezeksiyonu, boşaltıcı duktusların transpozisyonu ve timpanik nörektomi gibi cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir. Radyoterapi uygulanabilir. Sistemik antikolinergik tedavi de verilebilir ancak yan etkileri sıktır (11,13,14). İnvaziv yöntemler geçici hipersalivasyon durumları için uygun değildir (18). Bushara (11), amyotrofik lateral sklerozlu (AML) hastalarda sialore tedavisi için parotis bezi içine botulinum toksinin kör enjeksiyonunu bildirmiştir. Pal ve ark., 9 Parkinsonlu hastaya Bushara'nın tariflediği şekilde botulinum toksin A'yı 2 ayrı noktadan enjekte etmişlerdir (22). Birinci fazda 9 hastanın 7'sine toplam 7,5 Ü botoks uygulanmış, ikinci fazda 8 hafta sonra 15 Ü bilateral uygulanmış, diğer 2 hastada ise yalnızca yüksek doz uygulanmıştır. Hastaların %88,9'unda tükürük salgısında objektif azalma görülmüştür (22). Parkinson hastalarında yapılmış bir çalışmada ise sialore üzerine Myoblock® ile plasebo etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 16 hastanın yarısına toplam 2500 Ü bilateral parotis ve submandibuler bezlere enjekte edilmiş ve 1 ay sonraki değerlendirmelerinde plaseboya göre anlamlı azalma tespit edilmiştir. Hastaların 2'sinde tedavinin nonspesifik olarak durumlarında kötüleşmeye yol açtığını görmüşlerdir. Yazarlar bu muhtemel yan etkinin daha ileri değerlendirme gerektirdiğini düşünmektedir (16). Lipp ve ark. nörolojik bozukluğu olan 32 sialoreli hasta üzerinde 3 farklı dozun etkinliği ve güvenirliliğini belirlemek için plasebo kontrollü bir çalışma yapmıştır (14). Dysport®, 18.75, 37.5 yada 75 ünite her bir parotis bezine uygulanmış ve ilk uygulamadan 3 ay sonra aynı doz tekrar edilmiştir. Tükürük salgısının yüksek doz grubunda belirgin azaldığı gözlemlenmiştir. 1 ay süreyle stabil azalma ve uygulamadan 2 ay sonra kısmen hastalıkta yineleme gözlenmiştir. Nörolojik bozukluğa bağlı sialoreli 10 hastada yapılmış başka bir çalışmada submandibuler ve parotis bezlere US eşliğinde toplam 50-100 Ü Botox® enjekte edilmiştir. Hastaların %90'ında tükürük sal-

gısı azalmıştır. Tükürük oranında azalma %55 olarak bulunmuş ve cevabın ortalama etki süresi 4,7 ay olarak belirlenmiştir. Yan etki olarak bir hastada kuru ağız bildirilmiştir (12). Winterholler (23) AML'li bir hastanın parotis bezine yaptığı 25 Ü Botox® enjeksiyonundan sonra fasiyal zayıflık gözlediğini bildirmiştir. Bu nedenle, 2 hastada tükürük bezlerine kanal yoluyla, retrograd 12,5 Ü botulinum toksini her bir parotis ve sublingual beze uygulamıştır. 4-8 hafta süren salgı azalması görmüş; ancak enjeksiyonlar ağırlı olarak değerlendirilmiş, bir hastada antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi gerektiren dil kökü ve sublingual bezde şişlik, diğer hastada 4 ile 21.günler arası yutma gücünü görmüştür. Hastalar enjeksiyonun tekrarını istememişlerdir. Ellies ve ark. (24) farklı nörolojik bozuklukları olan 5 çocuğa US ile parotis ve submandibuler bezlere toplam 50-65 Ü Botox® uygulamıştır. Hastaların tümünde 2 hafta sonra semptomlar düzelmiştir. 12 haftalık takipte hiçbir hastaya yeni enjeksiyon gerekmemiş, hiçbirinde kuru ağız komplikasyonu görülmemiştir.

Serebral palsili çocuklarda yapılmış bir çalışmada submandibuler bezlere tek doz Botox® etkinliği skopolamin tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Genel anestezi ile çocuklara 15 kg altı için 15 Ü/ bez, 15-25 kg için 20 Ü/ bez ve 25 kg üzeri çocuklar için 25 Ü/ bez doz US eşliğinde uygulanmıştır. Kısa süreli etki skopolamin ile aynı oranda izlenmiştir. Enjeksiyondan 2 hafta sonra cevap %64 ve 24 hafta sonra %49 olarak bildirilmiştir. Yan etki olarak 2 hastada geçici yutma bozukluğu görülmüştür. Bu durum bir hastada lokal şişliğe, diğer hastada çevre kaslara difüzyona bağlı olarak düşünülmüştür. Her iki tedavinin sonuçları birbiriyle aynı olarak bulunmuştur (25).

Parotis beze enjeksiyon sırasında karotis arter yada fasial sinirin dallarına istenilmeyen zedelenmeler olabilir. Bu küçük boyutlu iğne kullanılarak ve enjeksiyonu Bushara'nın (11) tarif ettiği şekilde mandibula ramusu, mastoid sürecin anterior sınırı ve sternokleidomastoid adalenin üst bölümü arasında başparmak ve parmak ile parotis bezin üst bölümünü sıkıştırarak kaçınılabılır (11). Parotis beze toksin enjekte edildiğinde yalnızca yüzeysel bölüme uygulanması önerilir. Toksin uygulamasından sonra temporomandibuler eklem (TME) rekürren dislokasyonunu bildirilmiştir. Masseter kas içine toksin diffüzyonu, çene kapanmasında zayıflığa yol açarak TME dislokasyonuna neden olur (26).

Çoğu yazar US eşliğinde parotis ve submandibuler beze enjeksiyonu savunmaktadır (12,18,21,26). Parotiste bu Stenson kanalının ve ona eşlik eden fasial sinirin bukkal dalları ve transvers fasial arterin yaralanmasından kaçınmayı kolaylaştırır. Submandibuler bezde ise çevre kaslara toksin enjeksiyonunu engeller (26). Elektromyografi (EMG) ve US'yi gerekli görmeyen çalışmalarda, bezlerin kolaylıkla tanınabildiği, kolinerjik inervasyonun bez boyunca yayıldığı, EMG ve US ile belirlemeyi gerektiren özel bir alanın olmadığı savunulmaktadır (16).

Frey Sendromu Tedavisinde Botulinum Toksinin Yeri

Frey sendromu, otik ganglion ve tükürük bezi dokusu arasında kesilmiş parasempatik liflerin aberran rejenerasyonudur. Bu subkütanöz damarların ve ter bezlerinin innervasyonuna yol açar (27). Tükürük bezi sekresyonunu uyaran parasempatik sinirler ve terlemeye yol açan sempatik sinirlerin her ikisi de kolinerjik otonom lifler olduğundan, toksin terlemeyi inhibe edebilir (5). Hastalar genellikle parotis bez üzerindeki deride yemek yeme sırasında yada yiyecek kokusu ile başlayan terleme ve kızarıklıktan şikayetçidir (27). Terlemeyi azaltan ilaçlar çoğunlukla başarısızdır. Cerrahi tedavi olarak timpanik nörektomi düşünülebilir. Botulinum toksin A tedavisi Frey sendromlu hastalarda ilk kez 1994 yılında denenmiştir (28). Beerens ve Snow (27), 13 Frey sendromlu hastada yaptıkları çalışmada Minör Starch Iodine testi ile terleme alanını ölçerek her 4 cm² alana 7,5 Ü Dysport® uygulamıştır. Bir hastadaki ağrı dışında enjeksiyonların iyi tolere edildiği bildirilmiştir. İki hastada komplikasyon olarak tedaviden sonraki ilk hafta ağız köşesinde kas parezisi geliştiği, bunun 10–12 hafta sonra tam düzeldiği bildirilmiştir.

Tugnoli ve ark. (8) Frey sendromunun tedavisinde bir hastada Botulinum toksin F enjeksiyonunu denemişlerdir. Bu hastada daha önce tortikolis nedeniyle botulinum toksin A enjeksiyonu yapılmış ve immünrezistans gelişmiştir. 40 Ü toksin F uygulaması sonrası 12 saatte semptomların azaldığı, 3 gün sonra tam olarak asemptomatik oldukları ve etkinin 3,5 ay süresince sürdüğü bildirilmiştir.

43 Frey sendromlu hastada yapılan bir çalışmada her 4cm² alana 2.5 Ü Botox® uygulanmış, tüm hastalarda patolojik terlemenin kesildiği gözlenmiş, 5 hastada küçük kütanöz hematoma, deride kızarıklık yada hafif ağrı dışında yan etki gözlenmemiştir. Etki süresi ortalama 17,3 ay olarak bulunmuştur. Botulinum toksin A'nın intrakütanöz enjeksiyonu, Frey sendromunda basit, emin ve etkili bir tedavi olarak öne çıkmaktadır (28).

SONUÇ

Botulinum toksini, son yıllarda submandibuler ve parotis bezlerde tükürük salgılanmasını baskılamak amacıyla değişik endikasyonlarda kullanılmaktadır. Literatürde bildirilmiş başarılı yayınlar olmasına karşın, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalar ve geniş seriler eksiktir. Tükürük bezleri için botulinum toksininin optimum dozu ve uygulama protokolü konusunda tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Tekrarlayan enjeksiyonların etkinliğini gösteren uzun süre takipli yayınlar da henüz yoktur. Yeni çalışmaların bu belirsizliklere cevap vereceği umulmaktadır. Günümüze kadar yapılmış çalışmaların ışığında, sialore, parotis fistülü, sialosel ve Frey sendromu tanısı alan hastalar için botulinum toksin enjeksiyonu kolay, etkili ve güvenilir bir tedavi olarak agresif tedavilerden önce seçilmesi gereken bir tedavidir.

KAYNAKLAR

1. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:249-259.
2. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Apel T, Berge S, Reich RH. New prospects in the treatment of traumatic and postoperative parotid fistulas with type A botulinum toxin. *Plastic and Reconst Surg.* 2002;109:2443-2445.
3. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: Basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope.* 2001;111:218-226.
4. Marchese Ragona R, Blotta P, Pastore A, Tugnoli V, Eleopra R, De Grandis D. Management of parotid sialoceles with botulinum toxin. *Laryngoscope.* 1999;109:1344-1346.
5. Bjerkhoel A, Trobbe O. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otol.* 1997;111:839-844.
6. Moore AP. Movement, visceral and autonomic disorders: use of botulinum toxin. *Hospital Medicine.* 2003;64:452-459.
7. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: Basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope.* 2001;111:218-226.
8. Tugnoli V, Anna SA, Marchese Ragona R, Eleopra R, De Grandis D, Montecucco C. Treatment of Frey syndrome with botulinum toxin type F. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:339-340.
9. Guntinas-Lichius O. Injection of botulinum toxin type B for the treatment of otolaryngology patients with secondary treatment failure of botulinum toxin type A. *Laryngoscope.* 2003;113:743-745.
10. Li M, Goldberger BA, Hopkins C. Fatal case of botox-related anaphylaxis? *J Forensic Sci.* 2005;50:169-172.
11. Bushara KO. Sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment- botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses.* 1997;48:337-339.
12. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:538-541.
13. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhoea: a management challenge. *Am Fam Physician.* 2004;69:2628-2634.
14. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology.* 2003;61:1279-1281.
15. Guntinas-Lichius O, Sittel C. Treatment of postparotidectomy salivary fistula with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:1162-1164.
16. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhoea in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;62:37-40.
17. Ellies M, Gottstein U, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Laskawi R. Reduction of salivary flow with botulinum toxin: Extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas and sialadenitis. *Laryngoscope.* 2004;114:1856-1860.
18. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope.* 2002;112:82-86.
19. Vargas H, Galati LT, Parnes SM. A pilot study evaluating the treatment of postparotidectomy sialoceles with botulinum toxin type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:421-424.
20. Capaccio P, Paglia M, Minorati D, Manzo R, Ottaviani F. Diagnosis and therapeutic management of iatrogenic parotid sialoceles. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:562-564.
21. Guntinas-Lichius O, Eckel HE. Temporary reduction of salivation in laryngectomy patients with pharyngocutaneous fistulas by botulinum toxin A injection. *Laryngoscope.* 2002;112:187-189.
22. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JKC. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology.* 2000;54:244-247.
23. Winterholler MGM, Erbguth FJ, Wolf S, Kat S. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea in ALS: serious side effects of a transductal approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:417-418.
24. Ellies M, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Wilken B, Laskawi R, Hanefeld F. Successful management of drooling with botulinum toxin A in neurologically disabled children. *Neuropediatrics.* 2002;33:327-330.
25. Jongerius PH, van den Hoogen FJA, van Limbek J, Gabreels FJ, Van Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: A controlled clinical trial. *Pediatrics.* 2004;114:620-627.
26. Jongerius PH, Joosten F, Hoogen FJA, Gabreels FJM, Rotteveel JJ. The treatment of drooling by ultrasound-guided intraglandular injections of botulinum toxin type A into salivary glands. *Laryngoscope.* 2003;113:107-111.
27. Beerens AJE, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *British Journal of Surg.* 2002;89:116-119.
28. Laskawi R, Rohrbach S. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin: special aspects. *ORI J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63:294-297.