

# Botulinum Toksininin Dermatolojide Kozmetik Dışı Endikasyonları

Uzm. Dr. Belma Türsen<sup>1</sup>, Prof. Dr. Ümit Türsen<sup>2</sup>

1 Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü, Mersin

2 Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin  
Tel: 0 324 337 43 00 E-mail: utursen@mersin.edu.tr

## Özet

### Botulinum Toksininin Dermatolojide Kozmetik Dışı Endikasyonları

Botulinum toksini tıpta ve dermatolojik bilimlerde değişik klinik uygulama alanları bulmaktadır. Bugünlerde araştırmacılar dermatolojide hipertrofik sikatris, pomfoliks, ekrin anjiyomatozis, Hailey-Hailey hastalığı, liken simpleks kronikus, notaljiya parestetika, psoriasis, alopesi areata ve granulosis rubra nazi gibi nonkozmetik alanlarda da botulinum toksini tedavisi uygulayabilmektedir. Bu derlemede dermatolojide botulinum toksininin nonkozmetik kullanımıyla ilgili klinik çalışma ve deneylere genel bir göz atılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Botulinum toksin A, kozmetik dışı, endikasyon

Dermatoz 2014; 5(2): 1452d3

## Abstract

### Non-Cosmetic Indications of Botulinum Toxin in Dermatology

Botulinum toxin A has a wide variety of clinical applications in medical and dermatologic sciences. Nowadays, researchers introduce some other indications for botulinum toxin in especially noncosmetic aspects of dermatology such as hypertrophic scar, pompholix, eccrine angiomatosis, Hailey-Hailey disease, lichen simplex chronicus, notalgia parestetica, psoriasis, alopecia areata and granulosis rubra nasi. In this general overview of the use of botulinum toxin in dermatology, an extensive literature search was carried out to updates of all dermatology-oriented experiments and clinical trials about noncosmetic use on the mentioned aspect of botulinum toxin

**Key words:** Botulinum toxin A, noncosmetic, indications

## Giriş

Botulinum toksinleri şiddetli gıdaya bağlı bir hastalık olan botulizm tablosu etkeni olan ajanlardır. Bu nörotoksinler doğada bulunan en toksik maddelerdendir. Botulinum toksin tip 1 A, ilk olarak özellikle anormal kas kontraksiyonları ile seyreden hastalıklardan strabismus ve blefarospazm tedavisinde 1970' li yıllarda uygulanmıştır. Şu anda bu toksinin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından blefarospazm, strabismus, hemifasyal spasm ve spastisite tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Botulinum toksininin ilk kozmetik kullanımını 1990 yılında Carruthers tarafından bilimsel makale olarak yayınlanmıştır. Tedavi edici etkisini asetil kolin ekskresyo-

nu presinaptik bloke ederek göstermekte olup, bu durum kas zayıflamasına yol açar. Distonik veya spastik hastalıklarda tekrarlayan yüksek doz botulinum toksin enjeksiyonlarında kalıcı kaslarda dejenerasyon veya atrofi bulgusunun kanıtı bulunmamaktadır. Botulinum toksini tüm terapötik kullanımlarında genel olarak güvenilir ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur. Bu derlemede botulinum toksininin özellikle nonkozmetik kullanımlarına değinilecektir (1,2).

## Botulinum toksini tipleri

Botulinum toksininin 8 immunolojik serotipi bulunmakta olup, bunlar A, B, C-alfa, C-beta, D, E, F ve G olarak üretile-

bilmektedir. Nöromuskuler bileşkede aynı etkiye sahip olmalarına karşın, molekül ağırlığı, biyosentez ve etki bölgesine göre farklılıklar göstermekte ve bu durum klinik etkide farklılığa yol açabilmektedir. Tip A Amerika Birleşik Devletleri tarafından kullanımı uygun bulunan, servikal distoni ve blefarospazm tedavisi için geliştirilmiş, uluslar arası botulinum toksini A olan BOTOX' tur. Tip B ve F şu anda araştırma halinde olup, tip A' ya karşı antikor geliştiren hastalarda kullanımı konusunda çalışmalara devam edilmektedir. Daha fazla konsantre tip B toksini MYOBLOC olarak bilinmektedir ve Athena Nörobilimler, Foster City, Kaliforniya' da E' lan Pharmaceuticals tarafından geliştirilmiştir. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi, bu toksinin de servikal distoni tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Reloxin ise Dysport' un yeni formülasyonu şeklinde Medici Pharmaceutical Corp, Scottsdale, AZ, USA, tarafından geliştirilmiş olup, botulinum tip A toksini hemaglutinin kompleksi şeklinde 15 yıldan uzun zamandır özellikle distoni ve spastisite tedavisinde uygulanmaktadır. Dysport (Ipsen Biopharm Ltd, Wrexham, Wales) gibi bu ajanla da 2002 yılından itibaren klinik çalışmalar yapıp, 2009 Nisan ayında Amerikan İlaç Dairesi tarafından bu yeni botulinum nörotoksin Tip A olan Reloxin kullanımı onaylanmıştır (2).

## Botulinum toksininin etkileri

Botulinum toksini, Clostridium botulinum tarafından üretilen nörotoksik polipeptit ve nontoksik proteinler içermektedir. Botulinum toksini hedef dokudaki kasa veya deriye injekte edildiğinde anhidrotik etkileri ağır zincir molekülünün kolinerjik sinir uçlarında spesifik olarak eksprese edilen glikoproteinlere bağlanması nedeniyle oluşur. Tüm molekülün pinositozla internalizasyonundan sonra, zincirler sitoplazmaya geçer. Hafif zincir soluble-N-etimaleimid-sensitif füzyon (SNARE) yapışma protein reseptörlere ekzositozla bağlanıp, asetil kolinin sitozolden sinaptik yarığa geçişini etkiler. Eğer hedef yapı kas ise kimyasal denervasyonla parezi, ter bezi ise ter sekresyonunda inhibisyon ortaya çıkar. Botulinum toksin injeksiyonundan sonra 2-5 gün içinde kas parezi en azından 3 ay devam etmek üzere başlar ve tedricen bu süreden sonra geriler. Doz ilişkili etkinlik elektromiyografik aktiviteyle bilinmekte olup, küçük dozlarda bile etki gösterebilmektedir. Doz arttırım platosuna ulaşıldığında ek dozlar daha güçlü etkiye neden olamamaktadır. Doz-süre ilişkisi daha az oranda bulunmaktadır. Çok küçük dozlarda, yüksek dozlara oranla daha sınırlı etki elde edilebilmektedir. Satürasyon ise yüksek dozlarda 3 ay sonra bile gözlenebilmektedir. Prencip olarak kas atrofisi, uzamış botulinum toksini tedavisiyle oluşabilir. Ancak çok nadirdir. Kas hipertrofisi tekrarlayan botulinum A injeksiyonlarıyla normale dönebilmektedir. Yüksek dozlarda bazı kasları hedefleyen tedavi durumları arasında blefarospazm ve spazmotik distoni yer almaktadır (2).

Botulinum toksini kas spinal reflekslerini de etkiler. Kas kasıldığında afferent sinyaller kas işi organından Ia ve II lifleriyle iletilir. Antidistonik etkisiyle hedef kaslarda kas parezi sonucu spinal refleks inhibisyonu da oluşmaktadır. Botulinum toksini sfinkter Oddi veya anal sfinkter gibi otonom sinir sistemi tarafından innerve edilen hiperaktif

düz kasları da etkilemektedir. Düz kas üzerine etkisi, çizgili kaslara olan etkisinden farksızdır. Ayrıca botulinum toksini hiperaktif ter bezi, lakrimal bezler ve tükürük bezlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu etkisi asetil kolin salınımında inhibisyonla ortaya çıkmaktadır. Bu durumlarda doz ilişkili etkisi hedef dokuya göre değişmektedir. Anhidrotik etki için en düşük doz 2 ünite Botox kullanmaktır. Doz yanıtı ter bezleri için lineer bir etki olmamasına karşın, doz-süre etkinliği için de bu durum geçerlidir. Çok düşük, 10 üniteden bile az Botox kısmi ve geçici bir etkinlikle ancak 3 ay kadar aksiller hiperhidrozda faydalı olabilmektedir. Orta doz 50-100 ünite Botox ise 9-12 ay civarı süre, 200 ünite gibi yüksek doz ise 15 aydan fazla etkinlik gösterebilmektedir. Frey sendromunda, aksiller hiperhidroza göre düşük dozların daha uzun tedavi edici etkisi gösterilmiştir. Botulinum toksini molekül ağırlığı 150 kD' dan hafif olduğu için kan-beyin bariyerini geçememektedir. Radyoaktif işaretli botulinum toksini kedilere intramuskuler injekte edildiğinde retrograd transporta edilebilmektedir. Bu transfer yavaş olup, santral sinir sistemine ulaşmadan inaktive edilmektedir. Kültüre spinal kord hücrelerinde botulinum toksini hafif zincirleri 11 haftadan fazla kalabilmektedir. Botulinum toksini intramuskuler injeksiyonu indirekt olarak santral sinir sistemi aktivitesini etkileyebilmektedir. Hiperaktif kaslara botulinum injeksiyonu sonrası ağrı azaltıcı etki gözlenmektedir. Formalinle uyarılan ağrı oluşturulmuş hayvan modelinde botulinum toksininin direkt analjezik etkinliği saptanmıştır. Fare iris kası ve dorsal kök gangliyon nöronlarında, nörojenik inflamasyonda ve ağrı algılamada etkili substans P gibi nöropeptitlerin asetil kolinle birlikte bloke edildiği düşünülmektedir. Enkefalin gen ekspresyonu botulinum toksini injeksiyonu sonrası gastroknemius kasında artmakta iken, asidik fibroblast büyüme faktör genleri ise azalmaktadır. Tüm botulinum toksini tipleri içinde en güçlü etkinlik, botulinum toksini A ile gözlenmektedir. Botulinum toksini nosisepsiyonda önemli nörotransmitter glutamati da inhibe edebilmektedir. Üstelik kalsitonin gen ilişkili peptitin (CGRP) otonomik vasküler sinir terminalerinden ve PC12 hücrelerinde noradrenalin salınımına da botulinum toksini A neden olabilmektedir. Miyofasyal ağrı sendromunda 10-20 ünite Botox basınç ağrısını hem ağrı skorlaması hem de göresel analog skorlamasında azaltmaktadır. İnflamasyon yaratan ultraviyole-B uygulamasından sonra 100 ünite Dysport intrakutanöz olarak serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında sıcak, soğuk ağrısı ve sekonder hiperaljezi ve mekanik duyarlılık üzerine inflame ve noninflame deri arasında insan derisi üzerinde etkinlik farkı gösterilememiştir. Ağrı duyusuna göre kaşıntı duyusu farklı olup, deride kutanöz C lifleri tarafından iletilmektedir. Bu duyuda nörotransmitterler, histamin ve substans P, vazoaktif intestinal peptit ve CGRP gibi inflamatuvar medyatörler görev almaktadır. İntradermal olarak prostoglandin E2, bradikinin, serotonin ve IL-1 injekte edildiğinde kaşıntı oluşabilmektedir. Liken simpleks ve dishidrotik ekzematadaki klinik çalışmalarda, botulinum toksini A' nın anti-pruritik etkinliği gösterilmiştir (1-3).

Tekrarlayan botulinum toksini injeksiyonları çoğu hastada etkinlik göstermeye devam ederken, bir kısım

hastada ise nötralizan blokan antikörlara bağlı tedavi yanıtı zırlığı gözlenebilmektedir. Yalnızca ağır zincire karşı gelişmiş antikörlar nörotoksinin fonksiyonlarını bozabilmektedir. İmmünizasyon, yüksek doz alan, daha genç hastalar ve daha sık enjeksiyon yapılan nöromuskuler hastalıklar gibi intramuskuler uygulamada daha sık oluşmaktadır. Hiperhidroz veya estetik nedenli botulinum toksini uygulamalarında ise nötralizan veya blokan antikörl gelişimi gösterilememiştir (2).

## Kontrendikasyonları

Botulinum toksini A' nın teorik olarak kontrendike olduğu durumlarda arasında miyastenya gravis, amiyotrofik lateral skleroz, ayrıca enjeksiyon bölgesinde lokal enfeksiyon, bileşige bağlı hipersensitivite reaksiyonu, gebelik ve laktasyon yer almaktadır. Botulinum toksini kullanımından aminoglikozid ve kürar tipi nondepolarize blokör, kinidin, magnezyum sülfat ve süksinil kolin gibi nöromuskuler iletimi etkileyebilen ilaçları alan hastalarda kaçınmak gerekmektedir (1).

## Kullanım Endikasyonları

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından glabellar çizgilerin ve kaş arasındaki çizgilerin görünümünün geçici düzeltilmesi, şaşılık, blefarospazm, servikal distoni ve primer aksiller hiperhidrozis tedavisinde botulinum toksini kullanılabilirliği önerilmektedir. Bu amaçlarla kullanıldığında botulinum toksini deri veya kas dokusuna enjekte edilir. Bu yeni formülasyon glabellar çizgileri 50 ünite dozlarında inhibe etmektedir. Kane ve ark' nın plasebo kontrollü klinik çalışmasında tek Reloxin tedavisinin cinsiyet ve kas kütlesine bağlı olarak iyi tolere edildiğini, plaseboya göre glabellar çizgilerde uzun süreli düzelme sağladığını göstermiştir. Yanıt ve etki süresi Afrika kökenli Amerikalı hastalarda daha uzun saptanmıştır. Uzun dönem güvenilirliğini araştıran bir çalışmada 1200 hastalık seride Reloxin tedavisine bağlı anjiyoödem ve taşifilaksi gözlenmemiştir (1).

## Botulinum Toksininin Non-kozmetik Dermatolojik Uygulamaları

### Pomfoliks

Son gelişmeler ışığında botulinum toksini pomfolikse karşı etkili olabilmektedir. Botulinum toksininin en büyük handikapı, enjeksiyona ihtiyaç duyulmasıdır ve bu yüzden topikal formlarının geliştirilmesine çalışılmaktadır. Prospektif kontrollü bir çalışmada her iki eline de topikal steroid tedavisi uygulayan 8 erişkin hastada, daha şiddetli etkilenen el tarafına 100 ünite Botulinum toksini enjeksiyonu uygulanmıştır. Botulinum toksini enjekte edilen tarafta kaşınma ve vezikülasyon daha erken gerilediği gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda botulinum toksininin terlemeyi azaltarak, dishidrotik el ekzemasında nüks oranını düşürebileceği sonucuna varılmıştır. Diğer bir çalışmada ise veziküler el dermatiti olan 10 hastanın bir eli ortalama 162 ünite dozda olmak üzere botulinum toksini ile tedavi edilirken, kontrol olarak ise diğer el tedavi edilmemiş. Hastaların kendisini 5-6 hafta sonra değerlendirilmesi istenip, 10 hasta da iyi veya çok iyi etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Görsel lineer analog eşliğinde kaşınmanın tedavi olan tarafta %39, tedavi edilmeyen tarafta ise %52 oranında bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgularla klinik düzelme de tespit edilmiştir. Tedaviyi iyi ya da çok iyi tanımlayan 7 hastadan 6' sının yaz aylarında terleme veya hastalığının kötüleştiğini belirtmişlerdir. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte substans P ve CGRP inhibisyonunun bu iyileşmeden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (3).

## Hiperhidroz

Botulinum toksininin lokalize hiperhidroz tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Botulinum toksini topikal tedaviye yanıt vermeyen primer fokal aksiler hiperhidroz tedavisinde kullanımı Amerika İlaç Dairesi tarafından onaylanmaktadır. Son bir çalışmada 27 hastalık palmar hiperhidrozlu hasta serisinde şiddetli olgularda etkili olmak için enjeksiyon sayısını ve enjeksiyon dozunu arttırmanın gerekliliği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada lokal olarak BOTOX 2 ünite/enjeksiyon olmak üzere sağ el üzerinde 30 bölgeye uygulanmış ve her iki el arasında etkinlik aylık olarak değerlendirilmiştir. Tedavi edilmemiş ele oranla tedavi elde 1/5 oranında terleme geliştiği saptanmıştır. İlave olarak, tedavi edilmemiş elde ter miktarının hafifçe azaldığı gözlenmiştir. Zamanla tedavi edilmiş elde de hafifçe terleme artışı saptanmıştır. Ancak 6. ayda enjeksiyon yapılan tarafta terlemenin yarı oranında daha az olduğu tespit edilmiştir. Son bir çalışmada ise 154 primer hiperhidrozlu bilateral T2-T3 torakoskopik sempatektomi ve botulinum toksini A enjeksiyon yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Her 2 gruptaki hastalar da hızlı ve belirgin bir şekilde düzelme gözlenmiştir. Tedaviden 6 ay sonra cerrahi grupta hafifçe, botulinum grubunda ise daha belirgin bir şekilde aktivasyon olmuş. Hasta memnuniyeti botulinum enjeksiyonu yapılan grupta başlangıçta daha iyi iken, 6 ay sonra tersine bir memnuniyet azalması gözlenmiştir. Cerrahi tedavi maliyeti, yaklaşık olarak botulinum toksini maliyeti ile eşdeğer bulunmuştur. Genel olarak ise torakoskopik sempatektomi, botulinum enjeksiyon tedavisinden üstündür. Daha fazla başlangıç maliyeti ve konforsuz bir yöntem oluşu, kompensatuvar terlemenin fazla gözlenmesi nedeniyle bu tedaviden kaçınılmaktadır. İlginç olarak diğer bir 17 hastalık sempatektomi sonrası gövdede kompensatuvar hiperhidrozlu hasta içeren bir seride, 100-500 ünite botulinum toksini enjeksiyonu ile etkili ve güvenli tedavi yöntemi olarak tespit edilmiştir. Botulinum tedavisinin buradaki en önemli sorunu tedavi maliyeti ve etkisinin sınırlı sürede olmasıdır (4-6).

## Kromhidroz

Kromhidroz nadir gözlenen ve renkli terlemeyle karakterize bir tablodur. Bazen ilaç ve gıda alımıyla ilişkili olabileceği gibi, idyopatik olarak da gözlenebilmektedir. Renkli terleme durumu psikolojik rahatsızlık yaratabilmektedir. Botulinum toksini A tedavisi hem aksiller hem de yüzde gözlenen izole 2 adet kromhidrozlu hastada başarılı bulunmuştur. İlk olarak Wu ve ark yüzde gözlenen kromhidrozda BOTOX tedavisini denemişler ve etki süresinin 19 hafta olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalığın apokrin bez tutulundan çok, ektrin bez tutulumu ile oluştuğu sonucuna varılmıştır. Daha sonra ise Beer ve ark' ları aksiller kromhidroz olgusunda kullanmışlardır. Bu olgularda kullanılan BOTOX, 100 ünitesi 4 mL dilüsyonda her aksillaya 50 ünite olarak enjekte edilmiş ve 7. günde tama yakın kromhidrozda gerileme saptanmıştır. Yılda 2 kez idame olarak bu tedavi 100 ünite olarak uygulanmıştır. Botulinum toksini dışında tedavi alternatifleri arasında oral antikolinerjikler, alüminyum içeren solüsyonlar ve aksilla için cerrahi eksizyon tedavileri bulunmakta olup, bu tedavilerin hiçbiri geniş kullanım açısından yüz güldürücü olmamıştır. Kromhidrozun botulinum toksini ile tedavisi yalnızca dramatik yanıt yaratmayıp, hasta yaşam kalitesini de düzeltebilmektedir. Tek dezavantajı ise tedavi maliyetinin yüksekliği olmaktadır (7).

## Ektrin anjiyomatoz

Botulinum toksininin ektrin anjiyomatöz hamartom tedavisinde başarılı bir şekilde kullanıldığı ile ilgili literatürde bir adet olgu bildirisi

mevcuttur. Bu olguda yazar, 2.5 ünite her injeksiyon sahasına botulinum toksini injekte edilerek, 1.5 cm aralıklarla 14 injeksiyon uygulanmış ve etkinliği iyot-nişasta testiyle değerlendirilmiştir. Botulinum toksini izotonik sodyum klorür ile her 0.1 ml içinde 2.5 ünite konsantrasyonda olacak şekilde dilüe edilmiş ve her bir 1 ml lik insülin şırıngasında toplam 35 ünite botulinum toksini elde edilmiştir. İnjesiyon yüzeysel olarak bir kabarıklık oluşturacak şekilde uygulanmış ve vasküler komponente erişmeyecek şekilde epidermisin 2 mm derinliğinde kalacak şekilde yapılmıştır. Hiperhidroz hemen sonra gerileyip, 5 ay boyunca devam etmiştir. Hastanın yaşam kalitesi belirgin şekilde düzelmiş ve tedavi sonucunda memnun kalmıştır. Hiperhidroz 5 ay sonra yeniden oluşunca, hasta yeniden aynı tedaviyi istemiş ve bu tedavi uygulanmıştır. Sonuç olarak botulinum toksini erkin anjimatöz hamartom lezyonlarındaki hiperhidroz tedavisinde yeni tedavi yöntemi olarak uygulanabilmektedir (8).

### Hailey-Hailey Hastalığı

Aksiller bölge gibi intertriginöz alanlarda gözlenen benign ailesel pemfigus tablolarında botulinum toksini tedavisi etkili bir cerrahi dışı yöntem olarak uygulanabilmektedir. Yeni yapılan bir çalışmada çok sayıda uygulanan tedaviye direnç geliştiren yaygın Hailey-Hailey hastalığı olan 6 olguda Botox/Dysport tedavileri uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda çok az yan etki ile botulinum toksini tedavisinin lezyonların iyileşmesinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Sonuçta botulinum toksini tedavisi yaygın Hailey-Hailey olgularında güvenli ve etkili bir yöntem olup, diğer tedavilere adjuvan olarak uygulanabilmektedir (9).

### Dermatokalazi

Randomize bir çalışmada hafif veya orta derecede dermatokalazisi olan 40 hastada, lateral kaş altına tek doz botulinum toksini uygulayarak, alt göz kapağı dermatokalazisi olan hafif ve orta derecede hastalarda etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna varılmıştır (10).

### Liken simpleks kronikus ve notaljiya parestetika

Açık bir çalışmada 3 hastada şiddetli kaşıntılı liken simpleksi olan olgularda asetil kolin bloklayarak etki gösteren botulinum toksini injeksiyonunun etkinliği araştırılmıştır. Asetil kolin bu durumlarda en dominant kaşıntı medyatörü olabilir. Notaljiya parestetikalı 2 olguda da botulinum toksini injeksiyonunun etkili olduğu ve hastaların belirtilerinin 18 aydan fazla takip süresinde yenilemediği gösterilmiştir (11,12).

### Granülozis rubra nazı

Granülozis rubra nazı bir olguda botulinum toksini injeksiyonu etkili bulunmuştur. Grazziotin ve ark, iyodin-nişasta testiyle hiperhidrozu değerlendirmişlerdir. Prilokain-lidokain içeren anestezi kremi nazal dorsuma uygulamasından 30 dakika sonra, 10 adet intraepidermal 0.1 ml olmak üzere yaklaşık 2 ünite botulinum toksini burnun her 2 tarafına olmak üzere injekte edilmiştir. Hastanın tedavinin 1. ayında belirgin bir şekilde hiperhidroz ve eriteminde düzelmeye saptanmış ve bu durum 6 ay boyunca devam etmiştir. Bu injeksiyonda 1 yıl sonra hiperhidrozun tekrarlama üzerine tek seferlik botulinum toksini injeksiyonu tekrarlanmıştır (13).

### Ekrin polihidrokiyoma

Botulinum toksini tedavisinin başarılı bir şekilde multiple ektrin hidrokiyomada uygulandığı bir olgu bildirisi bulunmaktadır.

Multiple fasyal ektrin hidrokiyomasi olan 18 hasta içeren bir çalışmada 2 seans halinde intradermal olarak botulinum A toksini lezyon etraflarına uygulandığında, 3-4 hafta içinde lezyonlarda belirgin düzleşme saptanmıştır. Botulinum toksininin yan etkileri geçici ve minimal olup, 5-7 ay boyunca tedavi etkinliği devam etmiştir (14,15).

### Epidermolizis bülloza simpleks

Epidermolizis bülloza simpleksli bir olguda başarılı bir şekilde botulinum toksini tedavisi bildirilmiştir. Weber-Cockayne tipte epidermolizis bülloza simpleksli bu olguda, botulinum A toksini hastanın bir ayağına uygulanmış ve diğer ayağı kontrol olarak kabul edilip sadece serum fizyolojik injekte edilmiştir. İyodin-nişasta testiyle yüksek terleme bölgeleri önce işaretlenmiştir. Daha sonra posterior tibiyal ve sural sinirler bloke edilerek ayak tabanı anestezisi sağlanmıştır. Bir şişe botulinum toksini-A 10 ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek 0.1 ml si 1 ünite olan botulinum toksini elde edilmiştir. Daha sonra sağ ayak tabanında 1 cm aralıklarla orta ve derin dermise 0.1 ml botulinum injekte edilmiş ve toplam 100 ünite botulinum toksini kullanılmıştır. Sol ayak tabanına ise kontrol olarak sadece toksin içermeyen steril serum fizyolojik injeksiyonu yapılmıştır. Hasta bu işlemi iyi tolere edip, injeksiyona bağlı hiçbir yan etki tanımlamamıştır. Botulinum toksini tedavisinin 3. ayında tedavi edilen ayakta 4 adet bül olmak üzere 1.6 cm<sup>2</sup> lezyon saptanırken, kontrol ayakta ise 2.4 cm<sup>2</sup> genişlikte lezyon saptanmıştır. Bu değerlerle tedavi edilen tarafta bül sayısında %64, bül alanında ise %65 oranında bir gerileme tespit edilmiştir. Sadece bir olgu bildirisi olmasına karşın bu sonuçlar ümit verici olarak gözlenmiştir (16).

### İnvers psoriasis

İnvers psoriasis olan 15 hastalık bir seride botulinum toksini tedavisinin, hastanın tedavi edilen alanlarında subjektif semptomlarında, eritem ve masere alanlarında fotoğrafik kanıtlarla gerileme yapabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, botulinum toksini-A 2.8 cm aralıklarla 2.4 ünite olmak üzere lezyon yaygınlığı ve şiddetine göre 50-100 ünite değişen toplam doz aralıklarıyla uygulanmıştır (17).

### Pakionişi konjenita:

Özellikle yaz aylarında yürümede büyük problemleri olan 3 pakionişi konjenital olguda botulinum toksini tedavisi başarılı bulunmuştur. Bu olguda 25 ml prilokainin alt ayağa turnike sonrası intravenöz bölgesel anestezi sonrası, botulinum A toksini intrakutanöz plantar bölgeye injekte edilmiştir. Bir hafta içinde 3 hastada da kuruluk ve plantar basınç noktalarında ağrı gerileme tespit edilmiştir. Bu etkinlik ise 6 hafta-6 ay arası değişen sürelerde devam etmiştir (18).

### Raynaud fenomeni

Literatürde vazospastik parmak iskemisi olan olgularda botulinum toksini tedavisi uygulaması bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık 26 hastalık bir seride retrospektif olarak botulinum toksini perinörovasküler dokulara bilek, distal avuç içi veya parmak ucu boyunca uygulandığında çok az komplikasyonla Raynaud fenomeninde ağrı düzelmeye ve iyileşmeye olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerde ve kadınlarda, renk ve klinik olarak daha fazla injeksiyon sonrası düzelmeye tespit edilmiştir. Komplikasyonlar arasında lokalize injeksiyon ilişkili ağrı ve geçici intrinsik kas zayıflıkları tespit edilmiştir. Sonuç olarak botulinum toksini-A vazospastik dijital iske mi tedavisinde güvenli ve kullanışlı bir yöntem olabilmektedir (19).

## Yüzde flushing ve Frey sendromu

Multiple pulse dye lazer tedavisine yanıt vermeyen persistan yüz flushingi olan bir olgu botulinum toksini ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu sonuçlarla az miktarda kullanılan botulinum toksininin persistan yüz flushinginde geçici bir azalma sağlayabildiği düşünülmüştür (20). 2013 yılında yapılan idyopatik boyun ve göğüs duvarında flushing tanımlayan 22 hastalık bir seride maksimum doz 100 ünite olmak üzere ikişer ünite her alana botulinum toksini A uygulanmış ve hastaların %90' ında hızlı bir şekilde flushinglerinde gerileme saptanmıştır. Tedavinin 4. haftasında yapılan değerlendirmede ise yaşam kalite indekslerinde belirgin düzelmeye gözlenmiştir. Çalışma sonucunda botulinum toksininin idyopatik boyun ve göğüs ön duvarındaki flushingin tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (21). Parotidektomi geçiren hastaların hemen hepsinde aurikülotemporal sendrom veya gustatuvar terleme olarak adlandırılan Frey sendromu cerrahi sonrası otik gangliyon ve subkutan damarlar arasındaki parasempatik liflerin kesilmesi ve aberran rejenerasyonu sonucu oluşmaktadır. Bununla birlikte yalnız bir kısım hastada tedavi ihtiyacı olabilmektedir. Bu sendrom gustatuvar terleme, flushing ve sıcaklık hissinin preauriküler ve temporal bölgelerde olması ile karakterizedir. Kalın deri flepleri ve kısmi yüzeysel parotidektomi Frey sendromu gelişme riskini minimize etmek için önemli bir tekniktir. Frey sendromu tedavisinde intrakutanöz botulinum injeksiyonu etkili, uzun süreli ve iyi tolere edilebilen bir yöntem olup, rekürrens olduğunda tedavi yenilenebilmektedir. Son zamanlarda yapılan 7 hastalık Frey sendromu serisinde yaşları 30-68 arası değişen hastalarda minör iyodin-nişasta testinde 80 ünite botulinum toksini tip B cm2 başına ortalama toplam doz 2354 olmak üzere gustatuvar terlemenin olduğu düşünülen işaretli alanlara intrakutanöz olarak uygulanmış ve botulinum toksini tip B' nin de bu hastalığın tedavisinde kullanılabilen etkili bir alternatif toksin olabileceği düşünülmüştür. Tedavi sonrası 1. ayda 7 hastanın 6' sında gustatuvar terleme ve flushing gerilemiş, 1 hastada ise semptomlarda azalma gözlenmiştir. Minör test ile de belirgin düzelmeye saptanmış ve bu düzelmeye 4 hastada 6 ay, 3 hastada ise 3 ay boyunca devam etmiştir. Tedavinin 12. ayında ise tüm hastalar başlangıca göre daha iyi durumda olduklarını belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda botulinum toksini tip B' de A toksini gibi Frey sendromu tedavisinde alternatif etkili bir yöntem olabileceği düşünülmüştür (22).

## Hipertrofik Sikatris

Hipertrofik sikatris tedavisi etkili ve mükemmel bir tedavi yöntemi bulunmadığı için hala bir sorun teşkil etmektedir. Son bildirilerde botulinum A toksininin yara iyileşmesinde düzelmeye sağladığı belirtilmektedir. Xiao ve ark botulinum A toksininin hipertrofik sikatris tedavisinde etkili olabileceğini ileri sürmüştür. Klinik çalışmalarında, botulinum toksininin hipertrofik sikatris gelişme riskini azalttığı veya yok ettiğini bildirmişlerdir (23).

## Vulvodini

Vulvodini fazla anlayışlamayan, kronik ağrı durumu olup, standart tedavilere sıklıkla yanıt vermemektedir. Şu anki tedaviler arasında antidepresanlar, antikonvülanlar, biofeedback, pelvik taban fizik tedavisi ve cerrahi yer almasına karşı, çoğu tedaviye hastalar yanıt vermemektedir. Gunter ve ark tedaviye dirençli bir vulvodini olgusunda botulinum toksini ve cerrahi tedaviyi birlikte kullanmışlardır. Total 10 ünite botulinum toksini A perineal kas içine doğru 2 bölgede injekte edilmiş ve allodinde azalma saptanmıştır. Disparonisi devam eden hastaya vestibulektomi

uygulanmıştır. Cerrahi sonrası 2. ayda ise hastanın hiçbir belirtisi kalmamıştır (24).

## Anal fissür

Radwan ve ark ise 38 anal fissürlü hastada botulinum toksini tedavisi uygulanıp, tedavinin 2. ayı sonunda değerlendirilmiş ve hastaların %89' unda kronik komplikasyonsuz anal fissürde etkili bulunmuştur. Sonuçta cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir. Kullanılan toplam Botox dozu, 10-20 ünite olmak üzere internal anal sfinktere saat 3 ve 9 hizasında olarak 2 injeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Botox sempatik sinir fonksiyonu ve internal anal sfinkter miyojenik tonusunu bloklayıp, sfinkter hipertonusunu önler ve bu şekilde lokal doku perfüzyonu artarak kronik anal fissürde iyileşmeye neden olur. Bu kas paralizisi ortalama 3-4 ay kadar sürebilmektedir. Botox ayrıca hızlı bir şekilde analjezi sağlayıp, anal fissürde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olabilmektedir (25).

## Depresyon

Majör depresyon sık ve ciddi gözlenen bir hastalık olup, rutin farmakolojik tedavilere dirençli olabilmektedir ve çoğu dermatolojik hastalıkların başlamasına öncülük edebilmektedir. Finzi ve ark, glabella çizgilerine majör depresyonlu 10 hastaya BOTOX tedavisi uygulamışlardır. Uygulanan 10 hastanın 9' unda duyu durumlarında düzelmeye saptanmıştır. Toplam 29 ünite olmak üzere proserus ve korrugator süpersili kaslarına 5 bölgeye injeksiyon uygulanmıştır. Yazarlar yüz ifadesindeki kırıksıklıkların depresyonu iletilebileceğini, yüz ifadesindeki düzelmenin mutluluk yaratabileceğini, ancak bu konuda kontrollü bir çalışma yapılması gerekliliğini ileri sürmüşlerdir (26).

## Alopesi Areata

Cho ve ark ise alopesi areatada botulinum toksini tedavisini nörotransmitter seviyelerini etkileyip, nöroimmunolojik mekanizmalarla faydalı olabileceğini düşündüklerinden denemişlerdir. Bu çalışma için 10 ünite Botox' u intradermal olarak 3 ayrı bölgeye 7 hasta saçlı derisine uygulamışlardır. Bir hastada spontan iyileşme nedeniyle tedaviyi terk etme, 1 hastada alopesisinde artış ve diğer 5 hastada ise tedavi etkisizliği saptandığı için çalışma etkisiz bulunmuştur (27).

## Sonuç

Botulinum toksininin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, yeni kullanım alanları bulup, botulinum toksini kullanma endikasyonlarını geliştirebilecektir. Bununla birlikte hekimlerin botulinum toksininin farmakolojisi, ayrıca deri anatomi ve fizyolojisini maksimum hasta yararı için iyi bilmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Feily A, Fallahi H, Zandian D, Kalantar H. A succinct review of botulinum toxin in dermatology; update of cosmetic and noncosmetic use. J Cosm Dermatol 2011; 10: 58-67.
2. Bansal C, Omlin KJ, Hayes CM, Rohrer TE. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A. J Cosm Dermatol 2006; 5: 268-272
3. Wollina U, Karamfilov T. Adjuvant botulinum toxin A in

dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 40-42

4. Karamfilov T, Konrad H, Karte K, Wollina U. Lower relapse rate of botulinum toxin A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase. *Arch Dermatol* 2000; 136: 487-490.

5. Wollina U, Karamfilov T, Konrad H. High-dose botulinum toxin A therapy for axillary hyperhidrosis markedly prolongs the relapse-free interval. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 536-40.

6. Naumann M. Evidence-based medicine: Botulinum toxin in focal hyperhidrosis. *J Neurol* 2001; 248:31-3.

7. Beer K, Oakley H. Axillary chromhidrosis: report of a case, review of the literature and treatment considerations. *J Cosm Dermatol* 2010; 9: 318-320

8. Barco D, Baselga E, Alegre M et al. Successful treatment of eccrine angiomatous hamartoma with botulinum toxin. *Arch Dermatol* 2009; 145: 241-3.

9. Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB et al. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg* 2000; 26: 371-4.

10. Cohen JL, Dayan SH. Botulinum toxin a in the treatment of dermatochalasis: an open-label, randomized, dose-comparison study. *J Drug Dermatol* 2006; 5: 596-601.

11. Hekmann M, Heyer G, Brunner B, Plewig G. Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 617-9.

12. Weinfeld PK. Successful treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol* 2007; 143:980-2.

13. Grazziotin TC, Buffon RB, da Silva Manzoni AP et al. Treatment of granulosis rubra nasi with botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1298-9.

14. Woolery-Lloyd H, Rajpara V, Nijhawan RI. Treatment for multiple periorbital eccrine hidrocystomas: botulinum toxin A. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 71-3.

15. Ebrahimi A, Radmanesh M. Botulinum toxin type-A (BT-A) for the treatment of multiple eccrine hidrocystomas. *J Dermatolog*

*Treat* 2009; 1: 1-4.

16. Abitbol RJ, Zhou LH. Treatment of epidermolysis bullosa simplex, Weber-Cockayne type, with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol* 2009; 145: 13-5.

17. Zanchi M, Favot F, Bizzarini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 431-436.

18. Swartling C, Vahlquist A. Treatment of pachyonychia congenita with plantar injections of botulinum toxin. *Br J Dermatol* 2006; 154: 763-5.

19. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am* 2009; 34:446-52.

20. Yuraitis M, Jacob CI. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg* 2004; 30: 102-4.

21. Geddoa E, Matar HE, Paes TRF. The use of botulinum toxin-A in the management of neck and anterior chest wall flushing: pilot study. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1547-1550.

22. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 821-7.

23. Liu A, Moy RL, Ozog DM. Current Methods Employed in the Prevention and Minimization of Surgical Scars. *Dermatol Surg* 2011; 37: 1740-1746

24. Gunter J, Brewer A, Tawfik O. Botulinum Toxin A for Vulvodinia: A Case Report. *J Pain* 2004; 5: 238-240.

25. Radwan MM, Ramdan K, Abu-Azab I, Abu-Zidan FM. Botulinum toxin treatment for anal fissure. *African Health Sciences* 2007; 7: 14-17.

26. Finzi E, Wasserman E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin A: A Case Series. *Dermatol Surg* 2006; 32: 645-650.

27. Cho HR, Lew BL, Lew H, Sim WY. Treatment Effects of Intradermal Botulinum Toxin Type A Injection on Alopecia Areata. *Dermatol Surg* 2010; 36: 2175-2181.