

HAMİLELERDE VE LAKTASYONDA BOTULİNUM TOKSİN A UYGULAMALARININ YERİ APPLICATIONS OF THE BOTULINUM TOXIN A IN PREGNANCY AND BREAST FEEDING

Tonguç İşken, Ergin Yücel

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

Sayın Editör,

Botulinum toksini, Clostridium botulinum bakterisinden elde edilen bir tür toksindir. Botulinum toksininin 8 farklı alt tipi (A, B, C1, C2, D, E, F ve G) vardır. Bunlardan sadece ikisi, tip A ve B ticari olarak kullanılmaktadır. Botulinum toksin tip A (BTA) piyasada iki ayrı firma tarafından üretilen Botox® ve Dysport® isimleri ile, tip B ise Myobloc® ismi altında bulunmaktadır. Botox® kullanımında daha sık tercih edilmekte olup, Dysport® 'a oranla 2- 4 kat daha uzun etkilidir.

Botulinum toksin tip A (BTA), nöromusküler bileşkeye asetilkolin salınımını önleyerek, kaslarda geri dönüşümlü paraliziyeye neden olmaktadır. Etkisi uygulama sonrası 6. saatte başlar ve maksimum etki 7-14 günde görülür. Üç-altı ayda etkisi sonlanır.

Endikasyonları; Esansiyel blefarospazm,¹ spazmodik tortikollis,² spazmotik laringeal³ ve ekstremitte distonilerinde,⁴ akalazyaya,⁵ anal fissür,⁶ TME ağrıları, fasiyal asimetri, konjenital nistagmus,⁷ tikler,⁸ baş ağrıları,⁹⁻¹¹ hiperhidrozis, Frey sendromu,¹² esansiyel tremor, parotis glandı ve fistülülerinde^{13,14} ve estetik amaçlı olarak kırışıkların giderilmesinde kullanımını sayılabilir.¹⁵

BTA gerek tedavi ve gerekse estetik amaçlı olarak, özellikle de üretkenlik çağındaki bayanlarda yaygın olarak kullanılan farmakolojik bir ajandır. Bu kişilerde hamilelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı, ilacın olası teratojen etkileri ve/veya anne sütü yoluyla fetüste oluşabilecek patolojik etkileri halen tartışılan bir konudur.

Kontrendikasyonları; Kişide albumin hipersensitivitesi, nöromusküler hastalık (myastenia gravis, Lambert- Eaton sendromu gibi) bulunması; penisi-

lamin, aminoglikozid, kinin, kalsiyum kanal blokeri, antikoagülan tedavi uygulanıyor olması; psikiyatrik rahatsızlık olması; enjeksiyon fobisi olması; laktasyonda veya hamile olması durumunda ilacın uygulanması kontrendikedir.¹⁶

Yan etkileri; Yan etkiler lokal, bölgesel ve sistemik komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Lokal olarak en sık görülen komplikasyon ağrıdır. Bölgesel, levator paralizisine bağlı üst göz kapağı pitozu, frontal kas disfonksiyonuna bağlı kaş pitozu, zigomatik major paralizisine bağlı dudaklarda asimetri, boyunda derin kas gruplarının etkilenmesine bağlı disfaji görülebilir. Ayrıca, eritem, ekimoz, ödem, raş, hiperestezi ve hematoma görülebilir. Bunları azaltmak için, yavaş enjeksiyon, topikal anestezi krem ve buz uygulaması ve non-steroid antiinflamatuar ilaçların kullanımı önerilmektedir.¹⁷

Literatürde sistemik komplikasyonları çok nadirdir. Sadece iki olgu tanımlanmıştır. Bunlar da albümine bağlı gelişen reaksiyonlardır. Bulantı, halsizlik, vücudun farklı alanlarında kızarıklıklar şeklinde rapor edilmiştir.

İnsanda BTA'nın letal doz 50 değeri 2800-3500 U arasında değişmektedir. Tip B'nin ise bu değeri 144000 U'dur.¹⁸

Teratojenite sınıflamasında BTA "C" kategorisinde sınıflandırılabilir. Bu kategorideki ilaçlar, hayvan çalışmalarında teratojen etkisi görülen, ancak insanlarda böyle bir çalışma yapılmayan ilaçlar veya hem hayvan hem insanda ilaçla ilgili teratojenite çalışmasının yapılmadığı ilaçlardır. Literatüre bakıldığında hayvan ve insanda böyle kapsamlı bir çalışmanın olmadığı görülmektedir. Fakat tek tük çalışmalar mevcuttur.

TARTIŞMA:

BTA'nın hamilelerde ve laktasyonda kullanımı çekinceli yaklaşılacak bir konudur ve yukarıda da belirtildiği gibi kontrendike olarak kabul edilir. Bununla ilgili klinik olarak hasta üzerinde yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak hamileliği fark edilmeden BTA uygulanan hastalardan dünyaya gelen çocukların değerlendirilmesini bildiren az sayıda çalışma vardır.¹⁹⁻²¹ Bu çalışmalarda sunulan hastalarda BTA uygulaması daha çok hamileliğin ilk 3 ayında yapılmıştır. Buradaki hastalar ortalama 35 yaşındadır ve 60 ünite civarında BTA almışlardır. İzlemler sırasında herhangi bir erken doğum veya düşük olayına rastlanmamıştır. Çocuklarda doğumsal bir anomali tespit edilmemiş olup, doğum sonrası APGAR skorları ortalama 9/10 dur.²⁰

Bir diğer çalışmada, BTA uygulaması yapan 900 doktora uygulama sonrası anket verilmiş ve bunlardan 396'sı bu anketi yanıtlamıştır. Bunlardan da 12 tanesi, toplam 16 gebe kadına BTA uyguladığını rapor etmiştir. Bu kadınlardan sadece bir tanesinde spontan düşük görülmüş, diğer bir tanesi ise terapötik abortus ile sonuçlandırmıştır. Diğer gebeler normal sürede doğum yapmışlar ve hiçbir fetusta anomali gözlenmemiştir.²² Hamilelik esnasında yiyeceklerle bağlı botulismus gelişen bir olguda gebelik normal olarak sonlanmıştır.²³

Literatürde BTA ile ilgili yapılan tek hayvan çalışmasında, rat uteruslarını invitro ortamda BTA sıvıya bırakılmış ve myometrial kontraksiyonlar kaydedilmiştir. Kontraksiyonların BTA etkisiyle azaldığı ve BTA ortamdan uzaklaştırılmasıyla kontraksiyonların normale döndüğü gözlenmiştir.²⁴

Sonuç olarak; pratikte BTA'nın hamile ve süt verenlerde kullanımı kontrendike olarak kabul edilse de, bu görüşü kanıtlayan çalışmalar yoktur. Mevcut yayınlar doğrultusunda BTA'nın fetal anomali riskini artırmadığı, gebelik sürecine etki etmediği görülmüştür. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konsensus toplantısında; "BTA süt vermede, hamilelikte ve çocuklarda uzun süre kullanımında güvenliği ispatlanmamış bir ajan" olarak ifade edilmektedir.²⁵ Ancak bu konudaki çalışmaların ve mevcut olgu sayısının artması bu sorunun yanıtının daha netleşmesine yol açacaktır.

SONUÇLAR

Hamileliği bilinmeden yanlışlıkla uygulanan BTA'nın klinik sonuçlarının bir veri tabanı sisteminde toplanması daha iyi bir veri toplama yolu olacaktır. Bu tipteki bir veri tabanının Türk Plastik ve Estetik Cerrahi Derneği internet sitesi içinde oluşturulabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca hamilelik ve laktasyonda BTA etkilerini ortaya koymak adına kapsamlı hayvan çalışmaları yapılması yararlı olacaktır.

Dr. Dr. M. Tonguç İŞKEN

Cumhuriyet Mahallesi Plaj yolu Ekas Sitesi D Blok Kat: 4 No:8
İzmit Kocaeli 41100

tongucisken@yahoo.com

tel: 0 262 303 7202

KAYNAKLAR

1. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm.* 2008;115(4):585-91.
2. Collins A, Jankovic J. Botulinum toxin injection for congenital muscular torticollis presenting in children and adults. *Neurology.* 2006; 26;67(6):1083-5.
3. Watts C, Nye C, Whurr R. Botulinum toxin for treating spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil.* 2006 Feb;20(2):112-22.
4. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology.* 1992;42:627-30.
5. Lake JM, Wong RK. Review article: the management of achalasia - a comparison of different treatment modalities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 15;24(6):909-18
6. Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S, et al. Comparison of surgical vs chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2008;10(6):529-30.
7. Carruthers J. The treatment of congenital nystagmus with Botox. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1995;32(5):306-8.
8. Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol.* 2000; Aug;57(8):1190-3.
9. Martin-Araguz A, Garrido-Carrion A, Fernandez-Armayor V. [Prophylaxis of chronic daily headache with a simplified regimen of subcutaneous administration of botulinum toxin type A.]. *Rev Neurol.* 2007; 1-15;45(7):385-8.
10. Jabbari B. Treatment of chronic low back pain with botulinum neurotoxins. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11(5):352-8
11. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Predictors of Response to Botulinum Toxin Type A (BoNTA) in Chronic Daily Headache. 2008;48(2):194-200.
12. Clayman MA, Clayman SM, Seagle MB. A review of the surgical and medical treatment of Frey syndrome. *Ann Plast Surg.* 2006;57(5):581-4.
13. Lim YC, Choi EC. Treatment of an acute salivary fistula after parotid surgery: botulinum toxin type A injection as primary treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(2):243-5.
14. Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(11):883-7.
15. Sarrabayrouse MA. Indications and limitations for the use of botulinum toxin for the treatment of facial wrinkles. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26(4):233-8.
16. Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol.* 2004;22(1):66-75.

17. Vartanian AJ, Dayan SH. Complications of botulinum toxin A use in facial rejuvenation. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005;13(1):1-10.
18. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA.* 2006 Nov 22;296(20):2476-9.
19. Newman WJ, Davis TL, Padaliya BB, et al. Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. *Mov Disord.* 2004;19(11):1384-5.
20. de Oliveira Monteiro, E. Botulinum toxin and pregnancy. *Skinmed.* 2006;5(6):308.
21. Cersosimo MG, Bertoti A, Roca CU, et al. Botulinum toxin in a case of hemimasticatory spasm with severe worsening during pregnancy. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(1):6-8.
22. Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, et al. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):117-9.
23. Magri K, Bresson V, Barbier C. [Botulism and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2006;35(6):624-6.
24. Garza JJ, Downard CD, Clayton N, et al. Clostridium botulinum toxin inhibits myometrial activity in vitro: possible application on the prevention of preterm labor after fetal surgery. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):511-3.
25. The National Institutes of Health. Botulinum toxin. Consensus Statement, November 12-14, 1990. *Arch Neurol.* 1991;48(12):1294-8.