

Pediyatrik hastalarda siyalore tedavisinde ultrasonografik görüntü eşliğinde intraglandüler botulinum toksin A enjeksiyonu

Ultrasound-guided intraglandular botulinum toxin A injections in the treatment of sialorrhea in pediatric patients

Özgül Gergin¹, Burak Erkmen², Serap Önder³, Gizem Meral³, Şeyma Meliha Su⁴

¹Medipol Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²SBÜ, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³SBÜ, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴SBÜ, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada siyaloreli çocuklarda majör tükürük bezlerine uygulanan botulinum toksin A (BTX-A) enjeksiyonuna ilişkin klinik deneyimimiz sunuldu ve sonuçlarımız değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya majör tükürük bezlerine BTX-A enjeksiyonu yapılan 17 pediyatrik hasta (11 erkek, 6 kadın; ort. yaş: 9.6±4.5 yıl; dağılım, 4-17 yıl) dahil edildi. Hastaların siyalore ile ilgili şikâyet şiddeti Siyalore Sıklık ve Şiddetini Değerlendirme Skorlaması (DFSS) kullanılarak değerlendirildi. Skorlama işlem öncesinde, işlemden sonra ve birinci, üçüncü ve altıncı ayda ebeveynler tarafından dolduruldu. Botulinum toksin A enjeksiyonu sonrası kısa ve uzun vadede skorlar arasında fark olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Tedavi öncesi DFSS ile tedavi sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aydaki skorlar ayrı ayrı karşılaştırıldığında tedavi sonrası yapılan tüm skorların tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavi sonrası altıncı ay skorlarının birinci ve üçüncü ay skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Bununla birlikte tedavi sonrası birinci ve üçüncü ay skorları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda siyalore semptomu bulunan çocuklarda iki taraflı parotis ve submandibüler bezlere yapılan BTX-A enjeksiyonunun etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Botulinum toksin A, enjeksiyon, tükürük bezi, siyalore.

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to present our experience and evaluate our results of botulinum toxin A (BTX-A) injection applied to major salivary glands in children with sialorrhea.

Patients and Methods: Seventeen pediatric patients (11 males, 6 females; mean age: 9.6±4.5 years; range, 4 to 17 years) who underwent BTX-A injection were included in the study. The severity of complaints about sialorrhea of the patients was evaluated using the Sialorrhea Frequency and Severity Assessment Score (DFSS). The scoring was completed by the parents before the procedure and at the first, third, and sixth month after the procedure. Whether there was a difference between the short- and long-term scores after the BTX-A injection was investigated.

Results: When the pretreatment DFSS was compared with the scores at the first, third, and sixth months after treatment, it was observed that all posttreatment scores were statistically significantly lower than before the treatment ($p<0.05$). It was observed that the sixth month scores after the treatment were statistically significantly higher than the first and third month scores ($p<0.05$). However, there was no statistically significant difference between the first and third month scores after treatment ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, BTX-A injection to bilateral parotid and submandibular glands was shown to be an effective method in children with symptoms of sialorrhea.

Keywords: Botulinum toxin A, injection, salivary gland, sialorrhea.

Geliş tarihi: 20 Ağustos 2022 Kabul tarihi: 13 Ekim 2022 Online yayım tarihi: October 28, 2022

İletişim adresi: Dr. Burak Erkmen, SBÜ, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 34785 Sancaktepe, İstanbul, Türkiye. e-posta: dr.burakerkmen@gmail.com

Atıf:

Gergin Ö, Erkmen B, Önder S, Meral G, Su ŞM. Pediyatrik hastalarda siyalore tedavisinde ultrasonografik görüntü eşliğinde intraglandüler botulinum toksin A enjeksiyonu. KBB Uygulamaları 2022;10(3):121-125.

Siyalore tükürük salgısının istemsiz şekilde oral kaviteden akmasıdır. Bebeklik döneminde ve erken çocuklukta sıklıkla karşılaşılan bu durum oral motor kontrolün sağlanması ve sensöriyal gelişimin düzelmesi ile aşamalı olarak azalır.^[1] Siyalorenin beş yaşından sonra devam etmesi patolojik olarak kabul edilir. Nörolojik bozukluğun eşlik ettiği hastalarda aşırı tükürük üretiminden çok tükürüğün yutulmaması nedeni ile siyalore oluşumu söz konusudur. Drenaj yoluna göre anterior ve posterior olarak sınıflandırılırken, anterior formu genelde yaşam kalitesini etkileyen bir durum iken posterior formu aspirasyon pnömonisi gibi hayatı tehdit edici durumlara neden olabilir.^[2]

Siyalore tedavisinde dört ana tedavi yöntemi mevcuttur: (i) oral motor eğitim, (ii) antikolinergik ilaçlar, (iii) botoks enjeksiyonu ve (iv) cerrahi yöntemler. Birçok merkez bu tedavilerin çeşitli kombinasyonlarını kullanmaktadır. En önemli tedavi endikasyonu, hastanın yaşam kalitesinin etkilenmesidir. Oral motor eğitim, hastalarda tek başına sıklıkla işe yaramamakla beraber denenmesi gereken bir yöntemdir.^[1] Antikolinergik ilaçların kullanımı ile kserostomi, konsitipasyon, üriner sorunlar ve görme bozuklukları şeklinde yan etkiler görülmektedir. Tükürük kanalı ligasyonu veya relokasyonu, bez eksizyonu gibi çeşitli cerrahi yöntemler tanımlanmıştır ancak genel anestezi gerektirmeleri nedeni ile kullanımları sınırlı kalmıştır.^[2]

Botulinum toksin A (BTX-A) uygulamaları, strabismus tedavisi için oküler kas enjeksiyonu olarak uzun süredir uygulanmasına rağmen siyalore tedavisi amacıyla tükürük bezlerine uygulanması için onayı çok yakın zamanda verilmiştir. Toksinin majör tükürük bezlerine enjeksiyonu ile sekreto-motor innervasyon inhibe edilerek tükürük salgısı azaltılmış olur. Lokal olarak enjekte edilmesi nedeniyle antikolinergik ilaçlarda görülen sistemik yan etkiler görülmez.^[3]

Pediyatrik yaş grubunda siyalore tedavisi amacıyla BTX-A uygulamaları konusundaki mevcut veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, siyalore nedeniyle submandibüler ve parotis bezlerine BTX-A tedavisi uygulanan pediyatrik hasta grubundaki sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta popülasyonu

Bu çalışmada Aralık 2017 - Ocak 2021 tarihleri arasında kliniğimizde siyalore şikâyeti nedeniyle ultrasonografik görüntü eşliğinde intraglandüler BTX-A enjeksiyonu uygulanan 17 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri ve komorbid hastalıkları kaydedildi. Uygulama öncesinde antikolinergik tedavi veya siyalore nedeni ile cerrahi geçiren hastalar, myastenia gravis gibi kas hastalığı tanısı

konulanlar ve BTX-A alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 17 hasta (11 erkek, 6 kız; ort. yaş 9.6±4.5 yıl; dağılım 4-17 yıl) çalışmaya dahil edildi.

BTX-A enjeksiyonu

Çalışmamızda enjeksiyon materyali olarak Botox (onabotulinumtoksin A-Allergan Inc., Dublin, İrlanda) kullanıldı. İşlem öncesi 2.5 mL serum fizyolojik ile sulandırma yapıldı. Enjeksiyon miktarı kilodan bağımsız olarak ultrasonografik görüntü eşliğinde her iki submandibüler bez 20 ünite, her iki parotis bezine 30 ünite olacak şekilde yapıldı.^[3] Tüm hastalara aynı radyolog tarafından enjeksiyon uygulandı.

Subjektif değerlendirme

Hastaların siyalore ile ilgili şikâyet şiddeti Rashnoo ve ark.^[4] tarafından oluşturulan Siyalore Sıklık ve Şiddetini Değerlendirme Skorlaması (Drooling Severity and Frequency Scale) kullanılarak değerlendirildi. Bu ankette siyalorenin şiddeti; 1: kuru-salya yok, 2: çok az ıslak (sadece dudaklar ıslak), 3: biraz ıslak (dudaklar ve çene ıslak), 4: ıslak (elbiseler nemli), 5: aşırı ıslak (eller ve çevredeki objeler ıslak) şeklinde skorlanmaktadır. Sıklığı ise; 1: salya yok, 2: bazen (her gün değil), 3: çoğunlukla (her gün ama gün boyu değil), 4: sürekli şeklinde skorlanmaktadır. Skorlama, işlem öncesinde, işlemden sonra birinci, üçüncü ve altıncı ayda ebeveynler tarafından dolduruldu (Tablo 1).

İstatiksel analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Windows için SPSS 16.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. BTX-A enjeksiyonu öncesi, sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aydaki skorlar arasında fark olup olmadığı Wilcoxon signed rank testi kullanılarak hesaplandı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın yedisinde serebral palsi, beşinde epilepsi ve beşinde otizm tanısı vardı (Tablo 2).

On yedi hastaya toplam 19 uygulama yapıldı ve tüm uygulamalar lokal anestezi altında gerçekleştirildi. İşlem sonrası erken dönemde fayda gören iki hastanın takiplerinde şikâyetlerinin artması nedeniyle ilk işlem sonrası altıncı ayda uygulama tekrar yapıldı. Botoks enjeksiyonuna rağmen bir hastanın siyalore şiddet ve sıklığında azalma olmadı. Literatürde, işlem sonrası görülebileceği belirtilen disfaji ya da nazogastrik tüp ihtiyacı hastaların hiçbirinde olmadı.

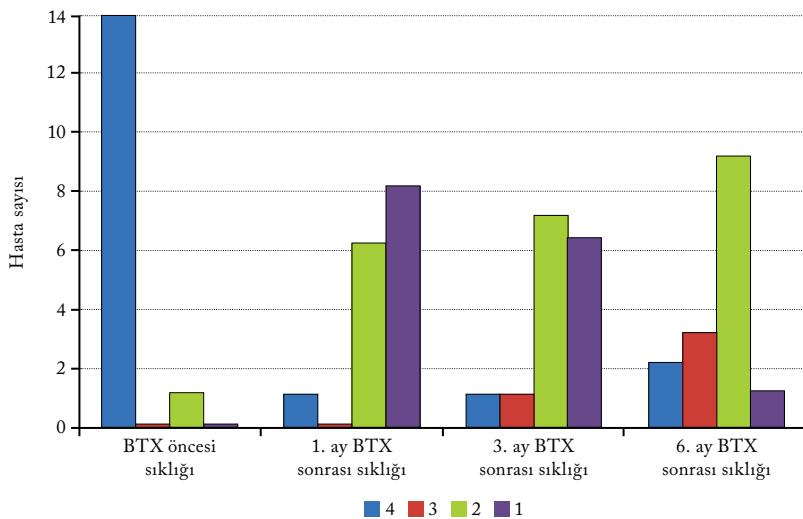
Tablo 1 Siyalore sıklık ve şiddetini değerlendirme skoruması		
Skorlama	Siyalore sıklığı	Siyalore şiddeti
1	Salya yok	Kuru-salya yok
2	Bazen (her gün değil)	Çok az ıslak (sadece dudaklar ıslak)
3	Çoğunlukla (her gün ama gün boyu değil)	Biraz ıslak (dudaklar ve çene ıslak)
4	Sürekli	Islak (elbiseler nemli)
5		Aşırı ıslak (eller ve çevredeki objeler ıslak)

Tablo 2 Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları				
Demografik özellikler	n	%	Ort.±SS	Dağılım
Yaş ortalaması (yıl)			9.6±4.5	4-17
Cinsiyet				
Kız	6	35.3		
Erkek	11	64.7		
Komorbid hastalıklar				
Serebral palsi	7	41.7		
Epilepsi	5	29.4		
Otizm	5	29.4		
Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.				

Subjektif değerlendirme

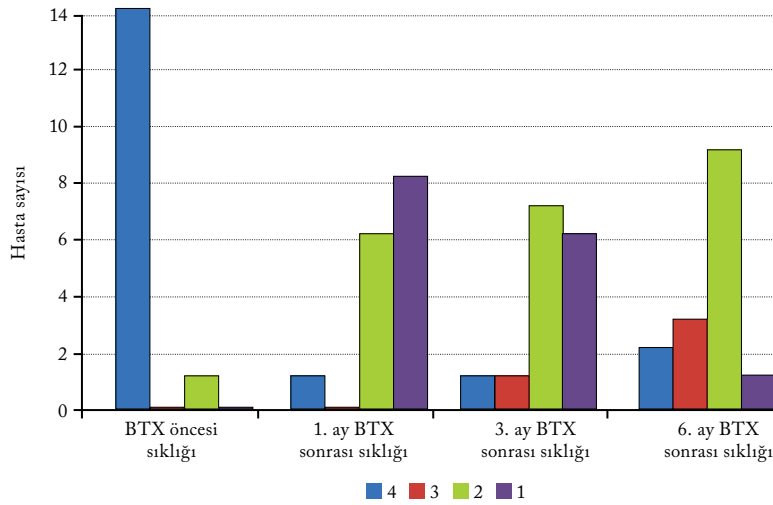
Tedavi öncesi siyalore sıklık (DFS), şiddet (DSS) ve şiddet + sıklık (DFSS) skoruması ile tedavi sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aydaki skorlar ayrı ayrı karşılaştırıldığında tedavi sonrası yapılan üç skorumanın da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavi sonrası altıncı ay skorlarının birinci ve üçüncü ay skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Bununla birlikte tedavi sonrası birinci ve üçüncü ay skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Siyalore sıklık skorumasını Botulinum Toksin-A (BTX-A) enjeksiyonu öncesi, enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı ay skorlarının karşılaştırılması.

1: Salya yok; 2: Bazen (her gün değil); 3: Çoğunlukla (her gün ama gün boyu değil); 4: Sürekli.



Şekil 2. Siyalore şiddet skorlamasının; Botulinium Toksin-A (BTX-A) enjeksiyonu öncesi, enjeksiyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı ay skorlarının karşılaştırılması.

1: Kuru-salya yok; 2: Çok az ıslak (sadece dudaklar ıslak); 3: Biraz ıslak (dudaklar ve çene ıslak); 4: Islak (elbiseler nemli); 5: Aşırı ıslak (eller ve çevredeki objeler ıslak).

TARTIŞMA

Çalışmamızda botoks enjeksiyonunun siyalore tedavisinde etkinliğinin değerlendirilmesi açısından şiddet, sıklık ve şiddet + sıklık skorları değerlendirildi. Botoks öncesi ile karşılaştırıldığında birinci, üçüncü ve altıncı ay skorları üç parametre için de anlamlı şekilde azalma gösterdi. Bu nedenle botoks tedavisinin siyalore tedavisinde etkin rol oynadığı görüldü. Tedavi sonrası altıncı ay skorlamalarının birinci ve üçüncü ay skorlamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Bu durum da botoks etkinliğinin altıncı aya kadar devam ettiği halde etkinliğinin azalma eğiliminde olduğunu ve reenjeksiyon gerekliliğinin altıncı aydan sonra gerekeceği yönünde bilgiler vermiştir. Takip sürelerinin altı ay ile sınırlı olması nedeniyle reenjeksiyon zamanlaması için net görüş ortaya çıkmamasına karşın üç ila altı ay arasında uygulamanın tekrarlanmasının doğru bir yaklaşım olacağı sonucu çıkarılabilir. Literatürde 8-16 hafta olarak belirtilen etkinlik süresinin altı aya kadar devam etmesinin nedeni olarak ise ultrasonografi (USG) kullanımı ile bezlere etkin uygulama yapılmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür.^[5,6] Ultrasonografi kullanımının etki süresini uzatması ve komplikasyon oranlarını azaltılması gibi avantajları mevcuttur. Öte yandan botoks sonrası birinci ay skorlarının en düşük seviyede olması ise tedavi etkinliğinin çabuk başladığını göstermesi açısından önemlidir.

Siyalore oluşumunda, kötü orofarengal koordinasyon, duyuşal farkındalığın azalması, kötü postür/baş duruşu, azalmış ya da yetersiz yutma, oral

kavite ya da dental anatomik malformasyonları, havayolu tıkanıklıkları (adenoid hipertrofi, nazal obstrüksiyon, makroglossi) ve gastroözofageal reflü gibi etkenler rol oynamaktadır. Bununla birlikte familial disotonomi ve antikonvülzan ilaç kullanımı gibi durumlarda fazla tükürük üretimine bağlı olarak da siyalore görülebilir.^[6]

Siyalore anterior ve posterior olarak sınıflandırılır. Anterior siyalorede, tükürüğün dudak ve çeneye doğru aktığı, daha şiddetli olgularda kıyafetlerin de ıslandığı görülür. Bu durum ciltte çatlaklar oluşmasına, perioral enfeksiyonlara ve dehidratasyona sebebiyet verebilir. Posterior siyalorede, tükürük akıntısı dil kökünden larengeal alana doğru sızar. Bu durum ıslak bir sese ve havayoluna sızması ile de aspirasyona sebebiyet verebilir. Gelişebilecek aspirasyonlara sekonder aspirasyon pnömonisi ortaya çıkabilir ve bu durum hayatı tehdit edici olabilir.

Siyalore tedavisinde davranışsal terapi oldukça uzun süre gerektiren ve yüksek relaps oranları ile karşımıza çıkan bir tedavi modelidir.^[1] Antikolinergik ilaçlar ise etkinliğinin tartışmalı olmasının yanında ağız kuruluğu, bulanık görme ve üriner retansiyon gibi tedavinin devamına engel olacak yan etkilerin de sıkça görüldüğü bir yöntemdir.^[1] Duktal ligasyon/relokasyon ve bez eksizyonu gibi invaziv cerrahi yöntemler ise etkin yöntemler olarak görülmekle beraber hangi bezlere operasyon yapılması gerektiğinin kararının zor verilmesi ve olası komplikasyonlar göz önüne alındığında son seçenek olarak ele alınması gereken tedavi yöntemidir. Botoks enjeksiyonu ise minimal

invaziv bir yaklaşım olarak özellikle USG eşliğinde uygulandığında oldukça güvenli ve etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.^[6]

Botulinum toksinin majör tükürük bezlerine enjeksiyonu ile sekreto-motor innervasyon inhibe edilerek tükürük salgısı azaltılmış olur. Literatürde çeşitli uygulama miktarları olsa da 1 ünite/kg ya da 15 kg'dan düşük ağırlıklı çocuklarda bez başına 15 ünite; 15-25 kg ağırlıklı çocuklarda bez başına 20 ünite; 25 kg'dan fazla ağırlığı olan çocuklarda bez başına 25 ünite şeklinde kullanım önerilmiştir.^[7] Møller ve ark.'nın^[8] serebral palsili çocuklarda yaptıkları çalışmada her iki submandibüler beze 20 ünite, her iki parotis bezine 20 ünite ile başlayıp yetersiz sonuç almaları durumunda kademeli olarak 30 ünite seviyelerine artırmışlardır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında her iki submandibüler bezine 20 ünite, her iki parotis bezine 30 ünite olacak şekilde BTX-A uygulanmış ve bu uygulama dozunun efektif ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.^[8] Bizim çalışmamızda da her iki submandibüler bezine 20 ünite, her iki parotis bezine 30 ünite olacak şekilde uygulama yapılmış ve bu uygulama dozunun da efektif ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Botoks enjeksiyonu submandibüler ve parotis bezlere uygulandığında %89 ila %95 oranında başarı göstermektedir.^[9] Lokal olarak enjekte edilmesi nedeniyle antikolinergik ilaçlarda görülen yan etkiler görülmez. Botoks kontraendikasyonları myastenia gravis ya da Eaton-Lambert sendromu gibi nöromusküler hastalıklar ile ilaca alerjisi olanlardır. Rölatif kontraendikasyonlar ise aminoglikozid ya da nöromusküler transmisyonu etkileyen medikasyon kullanan hastalardır. Literatürde bez için botoks yapımına bağlı olarak ölüm ya da majör komplikasyon bildirilmemiştir. En sık görülen komplikasyonlar tükürük koyulaşması %3.9; kserostomi %3.3; disfaji %3.3 ve aspirasyon pnömonisi %2.2'dir. En majör komplikasyonlar aspirasyon pnömonisine bağlı hospitalizasyon; ciddi disfajiye bağlı nazogastrik tüp takılması ve başın motor kontrolünün kaybıdır. Bez dışına toksin difüzyonunun olması başın motor kontrol kaybının başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir.^[6] Hastalarımızdan hiçbiri işlem sonrası literatürde görülebildiği belirtilen disfaji ya da nazogastrik tüp ihtiyacı olmadı. Ancak iki hastamızda tedaviye yanıt alamadık. En sık görülen yan etkiler işlem sonrası gelişen kızarıklık ve eritemdir.

Sonuç olarak çalışmamızda siyalore semptomu bulunan çocuklarda iki taraflı parotis ve submandibüler bezlere yapılan BTX-A enjeksiyonunun etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Botoks uygulamasının USG eşliğinde yapılması, minimal invaziv yaklaşım olarak düşük komplikasyon riski ile birlikte siyaloreli çocukların

tedavisinde etkin bir yaklaşım olarak günlük pratikte daha fazla yer bulacak bir tedavi yöntemidir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 14.07.2017, no: 33). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

Yayın için Hasta Onayı: Ebeveynlere çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş hasta onam formu imzalatıldı.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Yazar Katkıları: Fikir ve çalışma dizaynı: Ö.G.; Makale yazımı ve literatür taraması: B.E.; Veri toplama ve hasta takibi: G.M.; İstatistik: S.S.; Girişimsel işlemler: Ş.M.S.

Çıkar çakışması beyanı: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Leung AK, Kao CP. Drooling in children. Paediatr Child Health 1999;4:406-11.
2. Lawrence R, Bateman N. Surgical management of the drooling child. Curr Otorhinolaryngol Rep 2018;6:99-106.
3. Alvarenga A, Campos M, Dias M, Melão L, Estevão-Costa J. BOTOX-A injection of salivary glands for drooling. J Pediatr Surg 2017;52:1283-6.
4. Rashnoo P, Daniel SJ. Drooling quantification: Correlation of different techniques. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015;79:1201-5.
5. Bothwell JE, Clarke K, Dooley JM, Gordon KE, Anderson R, Wood EP, et al. Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children. Pediatr Neurol 2002;27:18-22.
6. Meece RW, Fishlock KF, Bayley EW, Keller M. Ultrasound-guided botox injections of salivary glands in children with drooling. Journal of Radiology Nursing 2010;29:20-4.
7. Lungren MP, Halula S, Coyne S, Sidell D, Racadio JM, Patel MN. Ultrasound-guided botulinum toxin type A salivary gland injection in children for refractory sialorrhea: 10-year experience at a large tertiary children's hospital. Pediatr Neurol 2016;54:70-5.
8. Møller E, Pedersen SA, Vinicoff PG, Bardow A, Lykkeaa J, Svendsen P, et al. Onabotulinumtoxin A treatment of drooling in children with cerebral palsy: A prospective, longitudinal open-label study. Toxins (Basel) 2015;7:2481-93.
9. Gerlinger I, Szalai G, Hollódy K, Németh A. Ultrasound-guided, intraglandular injection of botulinum toxin A in children suffering from excessive salivation. J Laryngol Otol 2007;121:947-51.