



BARİATRİK VE METABOLİK CERRAHİ DERNEĞİ

Başkan

Prof. Dr. M. Mahir ÖZMEN

Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Cüneyt KAYAALP

Genel Sekreter

Prof. Dr. Aziz SÜMER

Üye

Prof. Dr. Cem Kaan Parsak

Prof. Dr. Halil ÖZGÜÇ

Prof. Dr. Özgür FIRAT

Doç. Dr. Tevfik Tolga ŞAHİN

Doç. Dr. Recep AKTİMUR

Doç. Dr. Münevver MORAN

OBEZİTE TEDAVİSİNDE ENDOSKOPIK İNTRAGASTRİK BOTULİNÜM TOKSİNİ (BOTOX) UYGULAMASININ YERİ

YÖNETİM KURULU GÖRÜŞÜ

Dernek İletişim:

Podgoritsa Caddesi No: 1, 06610

Birlik-Çankaya / Ankara

Tel : 0 312 454 00 30

Faks : 0 312 454 00 01

E-posta : tsmbbs@tsmbbs.org

Mart 2019

Obezite hem dünya da hem de ülkemizde sıklığı giderek artan ve ciddi sağlık sorunlarına yol açan kronik bir hastalıktır. Günümüzde bilinen en etkili ve uzun süreli tedavisi cerrahi yöntemlerdir. Obezite tedavisinde kılavuzlar ilk tedavi yaklaşımı olarak diyet ve egzersizi önerir. Bu yöntemin başarısız olduğu BKİ > 40 olan, BKİ 35-40 arası olup obeziteye sekonder yandaş sorunları olan hastalarda cerrahi altın standarttır. BKİ 30-35 olup tip 2 diyabeti ilaç ile kontrol edilemeyen hastalarda ise önemli bir seçenektir.

Cerrahi yöntemlerin soranları çok az da olsa komplikasyonlarının olması hem hastaları hem de araştırmacıları daha az invaziv tedavi yaklaşımlarına yöneltmektedir. Özellikle endoskopik uygulamalar sürekli bir araştırma konusudur. Cerrahinin olası risklerinden kaçınılması, geri dönüşümlü olmaları, işlemin görece kolaylığı gibi avantajları ilgiyi arttırmaktadır.

Botulinum nörotoksini (tip A) *Clostridium botulinum* tarafından oluşturulan kas sinir kavşağında asetil kolin reseptörlerine bağlanarak düz ve çizgili kaslarda gevşemeye neden olan bir toksindir. İnsanlarda şaşılık, kas distonileri ve kozmetik uygulamalarda uzun süredir kullanılmaktadır.

Gastrointestinal sistemde akalazya ve anal fissür tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Endoskopik olarak mide dokusuna uygulandığında mide boşalmasında gecikme ve iştah azalmasına neden olması obezite tedavisinde uygulama alanı olabileceğini düşündürmüştü ve konuya ilişkin hem hayvan hem de insan çalışmaları yayınlanmaya başlamıştır (1).

Hayvan Çalışmaları

Literatür incelendiğinde mide içine botox uygulamasının obezite ve mide fonksiyonlarına olan etkisini araştıran deneysel çalışma sayısı azdır. Literatürde bulabildiğimiz üç çalışma ratlarda yapılmış, üçünde de 20 Ü botox antruma uygulanmıştır. Bu çalışma sonuçları botox uygulanan ratlarda daha fazla kilo ve iştah kaybı olduğu saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada bu kilo kaybının geçici bir süreçte olduğu ve sintigrafik çalışmada mide boşalmasının hızlandığı görülmüştür (2,3,4). Bu çalışma sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yazar	Yıl	Ülke	Denek	Çalışma düzeni-doz	Sonuç
Gui	2000	İtalya	Rat	Randomize (botox, saline, kontrol) 20 Ü antrum	On haftalık takipte botox grubunda daha fazla kilo kaybı, daha az yemek tüketimi ve daha uzun süre en düşük kiloda kalma
Coşkun	2005	Türkiye	Obez rat	Randomize (botox, saline, kontrol) 20 Ü antrum	Elli günlük takipte botox grubunda 16. ve 28. günlerde daha fazla kilo kaybı, sintigrafide mide boşalmasında hızlanma
Park	2017	Kore	Obez rat	Randomize (botox, saline, kontrol)	Altı hafta sonunda botox grubunda anlamlı kilo kaybı, lipid profili ve yağ volümünde azalma

Tablo 1. Deneysel çalışma sonuçları.

İnsan Çalışmaları

İlk insan çalışması Rollnik tarafından 2003 yılında olgu bildirimi şeklinde yayınlanmış ve BKİ 31.4 olan bir hastanın antrumuna 100 Ü botox on noktaya uygulanmıştır. İşlemden altı ay sonra %8.9 kilo kaybı ve %32.5 oranında gıda alımında azalma saptanmıştır **(5)**. Bu olgu bildirimi sonrası değişik merkezler vaka serileri ve randomize kontrollü çalışmalar yayınlamıştır. İlk olarak yapılan olgu serilerinde vaka sayıları düşüktür ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu ön çalışmalardan sadece 500 Ü botox uygulanan Albani ve arkadaşlarının çalışmasında kilo kaybı gözlenmiş, bu kilo kaybı sınırlı düzeyde olmuş ve 4 aylık takipte kilo kaybı azalmıştır. İlk çalışmalarda hastalarda genel olarak bir iştah kaybı oluşmuş, mide boşalmasına ilişkin çelişkili sonuçlar elde edilmiştir **(6,7,8,9)**.

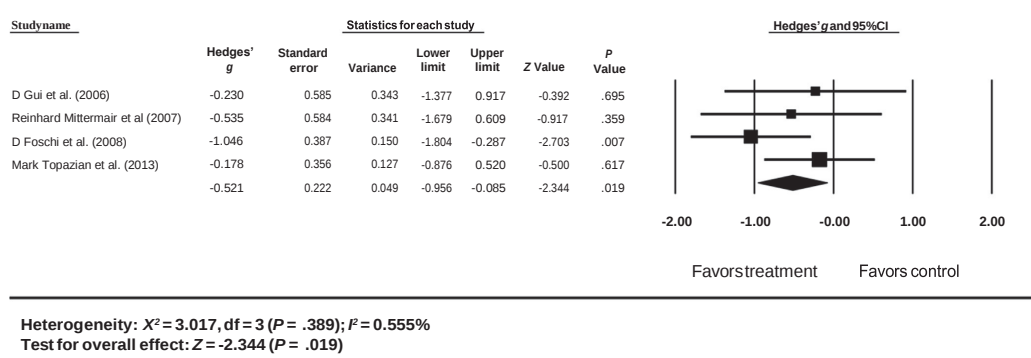
Daha sonra değişik merkezler az sayıda olguyu içeren prospektif randomize çalışmalar yayınlamıştır. Bu çalışmaların büyük bölümünde botox uygulamasının kilo kaybı üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. İtalya ve Çin'den yapılan iki çalışma da botox uygulamasının saline uygulamasından daha etkili kilo kaybına neden olduğu bulunmuştur. Foschi ve arkadaşlarının 24 olguluk çalışmasında 200 Ü botox antruma uygulanmış ve her iki grupta 1200 kalorilik diyetle desteklenmiştir. Botox grubu ortalamada 11.2 kg, salin grubuysa 5.7 kg kilo vermiştir. Liu ve arkadaşlarının çalışmasında 300 ve 100 Ü karşılaştırılmış (salin grubu yok) 300 Ü'nin daha fazla kilo kaybına neden olduğu görülmüştür (5.95 kg vs. 3.5 kg). Yeni yayınlanan bir çalışma da süper-obez hastalara 200 Ü botox antrum ve korpuse endoskopik ultrason kontrolü yapılarak uygulanmış ve saline uygulamasıyla karşılaştırılmıştır. Her iki grup çok düşük kalorili diyet ile desteklenmiş altı aylık takipte her iki grupta belirgin kilo vermiştir (20.2 vs. 24.3). Ancak her iki grup arasında kilo kaybı açısından bir fark bulunamamıştır **(10,11,12,13,14,15,16,17)**. Bu çalışmaların özet sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Meta-Analiz Sonuçları

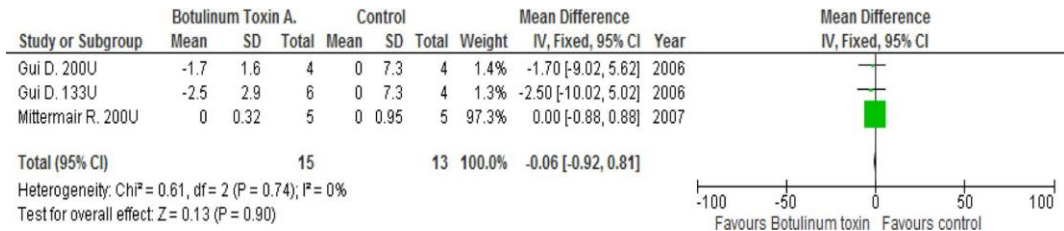
Bu çalışmaları inceleyen iki adet meta-analiz yayınlanmıştır. İlki Bang ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanan çalışmadır. Bu meta-analizde botox uygulaması plasebodan daha etkili bulunmuştur. Yazarlar yalnızca antruma değil daha geniş alanlara çok sayıda (> 10) enjeksiyonun daha etkili olacağını belirtmişlerdir. Bu meta-analize alınan ve plasebo kontrollü dört çalışmadaki olgu sayısı 80'dir. Sadece bir çalışmada botox grubunda anlamlı sonuç elde edilmiştir **(18)**. İkinci bir meta-analiz 2017 yılında Bustamente ve arkadaşları tarafından yapılmış, bu çalışmada Foschi ve arkadaşlarının çalışması yüksek heterojenite içerdiği için inceleme dışı bırakılmıştır. Ortalama BKİ düşüşü 0.12 olmuştur. Botox uygulamasının kilo vermede bir etkinliği olmadığı sonucuna varılmıştır **(19)**.

Yazar	Yıl	Ülke	Denek	Çalışma düzeni-doz	Sonuç
Rollnik	2003	Almanya	Obez erkek	Olgu bildirimi Antrum 100 Ü	BKİ 31.4 olan hasta 4 aylık takip sonrası %8.9 kilo kaybı, %32.5 yiyecek miktarında azalma
Garcia-Compean	2005	Meksika	Obez erkek-kadın	12 olguluk seri Antrum 100 Ü	Kilo kaybı saptanmamış ve mide boşalmasında değişiklik bulunmamış
Albani	2005	İtalya	Şiddetli obez erkek-kadın	8 olguluk seri Antrum 500 Ü	Birinci ayda ortalama 3.2 kiloluk kayıp, 4. ayda bu ortalama 1.7 kg'a düşmüş. Yan etki gözlenmemiş
Junior	2006	Brezilya	Klas 3 obez erkek-kadın	12 olguluk seri Antrum 200 Ü (8-16 nokta) 300 Ü (16-24 nokta)	Kilo kaybı yok. Solid ve semisolid gıdaların boşalmasında değişiklik yok. Erken doygunluk görülmüş, yan etki yok
Ahmad	2016 (editöre mektup)	İngiltere	Obes kadın-erkek	88 hasta 300 Ü antrum, korpus, fundus eşit olarak	Dört ayda ortalama on dört kilo kayıp, 6. ayda 2 kg geri alış. Kusma (%12.5), diyare (%3.4). Tüm hastalar iştahsızlık tanımlıyor
Gui	2006	İtalya	Obez erkek-kadın	14 olgu randomize plasebo kontrollü 133 ü 200 ü antrum	Beş haftalık takipte kilo kaybı istatistiksel anlamlı değil, gastrik boşalma değişken, tüm botox olguları iştah kaybı tanımlamış
Mittemaire	2007	ABD	Klas 1 obez kadın	10 olgu prospektif randomize, çift kör 200 Ü botox antrum vs. saline	Altı aylık takipte kilo kaybı yok
Foschi	2007	İtalya	Morbid obez kadın	24 olgu prospektif randomize, çift kör 200 Ü botox antrum- fundus vs. saline	Sekiz haftalık takip. Her iki gruba 1200 kalorilik diyet. Botox grubu anlamlı daha fazla kilo kaybı (11 vs. 5.7 kg). Botox grubunda mide boşalmasında gecikme
Topazian	2008	ABD	Obez kadın-erkek	10 olguluk open label çalışma, EUS ile uygulama 100 Ü antrum (n= 4) 300 Ü antrum (n= 6)	Her iki grupta 16 hafta sonra benzer kilo kaybına sahip. 300 Ü'lik grupta daha fazla doygunluk ve mide boşalmasında yavaşlama
Li	2012	Çin	Obez erkek, kadın	19 olgu randomize, kontrollü 100 Ü ve 300 Ü antrum, korpus, fundus	On iki hafta sonunda 300 Ü grubunda daha anlamlı kilo kaybı (3.5 vs. 5.95). Gastrik boşalmada gecikme ve ghrelin seviyelerinde azalma
Topazian	2013	ABD	Obez kadın-erkek	60 olgu randomize, kontrollü, çift kör EUS ile antrum Saline, 100, 300 ve 500 Ü	On altı hafta sonunda kilo kaybı, doygunluk, gıda alımı farkı yok. 300 Ü grubunda mide boşalmasında gecikme
De Moura	2019	Brezilya	Süper-obez kadın, erkek	32 olgu randomize kontrollü, çift kör EUS ile saline vs. 200 Ü botox Antrum-korpus İki gruba da 700 kalori diyet	Altı aylık takipte her iki grup arasında kilo kaybı (20.2 vs. 24.3) ve mide boşalması açısından fark yok

Tablo 2. Olgu bildirimi ve randomize kontrollü insan çalışması sonuçları.



Şekil 1. Bang ve arkadaşlarının meta-analiz sonucu.



Şekil 2. Bustamente ve arkadaşlarının meta-analiz sonucu.

Komplikasyonlar

Genel olarak bu çalışmalarda botox uygulamasının ciddi bir yan etkisi saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda reflü, kusma, ishal gibi yan etkiler gözlemlenirse de bu yan etkilerin botox uygulamasından ziyade girişimin bir sonucu olduğu gözlemlenmiştir. Editöre mektup şeklinde yayınlanan bir çalışmada olguların %12.5'inde kusma ve %3.4'ünde diyare bildirilmiştir (**10**). Ancak bir olgu bildiriminde botox uygulaması sonrası total mide nekrozu vakası yayınlanmış ve vaka total gastrektomiye gitmiştir (**20**).

Obezite dışı endikasyonlarda kullanımıyla ilgili olarak FDA tarafından 2008 ve 2009 yıllarında botox kullanımının solunum arresti ve ölüm gibi ciddi yan etkileri olabileceği ve uygulanan alanın ötesine yayılabileceği belirtilmiştir. Yine FDA tarafından 2008 yılında botox uygulamasına bağlı 658 ciddi yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkilerden 180'i aspirasyon, yutma güçlüğü ve pnömonidir. Dört olgu 18 yaş altı olmak üzere 16 ölüm vardır (**21,22**).

Tartışma ve Sonuç

1. İlk yapılan hayvan çalışmalarında elde edilen sonuçlar, klinik çalışmaların önemli bir bölümünde elde edilememiştir ve çalışma sonuçları çelişkilidir. Botox uygulamasıyla bazı çalışmalarda elde edilen kilo kayıpları düşük ve daha çok uygulanan diyetle bağımlı gözükmetedir. Ciddi hipokalorik diyet uygulanmayan çalışmalarda botox etkisiz olmuştur. Süper-obez grupta yapılan bir çalışma da elde edilen sonuçların yalnızca diyet kaynaklı olduğu görülmüştür.

2. Çalışmalarda uygulama alanı ve dozu değişkendir. 100 Ü ve 500 Ü arasında değişmektedir. Çalışmaların çoğunda uygulama antruma yapılırken, birçok araştırmacı korpus ve fundusa da uygulanması gerektiğini belirtmektedir. Tekrarlayan doz uygulamaları ile ilgili bir veri yoktur.

3. Yan etki ve komplikasyon oranı çok düşüktür. Diğer patolojilerde botox uygulamalarında az da olsa yan etkilerin gözlenmesi rapor edilmeyen yan etkileri düşündürülebilir. Total mide nekrozuna gitmiş bir olgu bildirilmiştir.

Obezite tedavisinde minimal invaziv yaklaşımlar hep ilgi ve araştırma konusu olmuştur. Görece basit ve düşük komplikasyonlu girişimler hem hastaların hem de hekimlerin bu tür girişimlere olan talebini arttırmaktadır. Ancak obezite kompleks bir hastalıktır ve tedavisi multidisipliner olmalıdır. Hekimler hastalarına yeni bir tedavi yöntemini uygularken bu yönteme ilişkin var olan yüksek kalitedeki çalışma sonuçlarını göz önüne almakla yükümlüdür. Yan etkilerinin düşük olması bir yöntemi geçerli kılmaz. Harcanan para, emek ve hayal kırıklıkları da göz önüne alınmalıdır. Geçerliliği kanıtlanmamış bir girişimin malpraktise konu olabileceği de düşünülmelidir. Şu an elde olan bilimsel sonuçlar intragastrik botox uygulamasının obezite tedavisinde etkili olmadığını göstermektedir. Bu uygulama eğer yapılacaksa bu sonuçlar hastayla paylaşılmalı ve uygulama etik kurul onayı alınarak bir bilimsel çalışma protokolü içerisinde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanism of action, antinoceptin and clinical applications. Toxicology 2013;306:124-146.
2. Gui D, De Gaetano A, Spada PL, et al. Botulinum toxin injected in the gastric Wall reduces body weight and food intake in rats. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:829-834.
3. Coşkun H, Duran Y, Dilege E, et al. Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin-a injection into the gastric antral layer. An experimental study in the obese rat model. Obes Surg 2005;15:1137-1143.
4. Park JS, Zheng HM, Kim JM, et al. The effect of intragastric administration of botulinum toxin type A on reducing adiposity in a rat model of obesity using micro-ct and histological examinations. Gut and Liver 2017;11:798-806.
5. Rollnik JD, Meier PN, Manns MP, Goke M. Antral injections of botulinum toxin fort the treatment of obesity. Ann Intern Med 2003;138:359-360.
6. Garcia-Compean D, Maldonado Garza H. Intragastric injection of botulinum toxin fort he treatment of obesity. Where are we. World J Gastroenterol 2008;14:1805-1809.

7. Albani G, Petroni ML, Mauro A, et al. Safety and efficacy of therapy with botulinum toxin in obesity: a pilot study. *J Gastroenterol* 2005;40:833-835.
8. Junior CA, Savassi-Rocha PR, Coelho LGV, et al. Botulinum a toxin injected into the gastric Wall for the treatment of class III obesity: a pilot study. *Obes Surg* 2006;16:335-343.
9. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, et al. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg* 2008;18:401-407.
10. Ahmad SS, Sherpa G, Ahmed AR, Ahmad S. Intragastric botulinum toxin-A injection as a treatment for obesity in comparison to gastric balloon. *Obes Surg* 2016;26:2235-2236.
11. Gui D, Mingrone G, Valenza, et al. Effect of botulinum toxin antral injection on gastric emptying and weight reduction in obese patients: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:675-680.
12. Mittermair R, Keller C, Geibel J. Intragastric injection of botulinum toxin for the treatment of obesity. *Obes Surg* 2007;17:732-736.
13. Foschi D, Corsi F, Lazzaroni M, et al. Treatment of morbid obesity by intraparietogastric administration of botulinum toxin: a randomized, double blind, controlled study. *Int J Obes* 2007;31:707-712.
14. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, et al. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg* 2008;18:401-407.
15. Li L, Liu QS, Liu WH, et al. Treatment of obesity by endoscopic gastric intramural injection of botulinum toxin A: a randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology* 2012;59:2003-2007.
16. Topazian M, Camilleri M, Enders FT, et al. Gastric antral injections of botulinum toxin delay gastric emptying but do not reduce body weight. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:145-150.
17. De Moura EGH, Ribeiro IB, Frazao MSV, et al. EUS-guided intragastric injection of botulinum toxin A in the preoperative treatment of super-obese patients: a randomized clinical trial. *Obes Surg* 2019;29:32-39.
18. Bang CS, Baik GH, Shin IS, et al. Effect of intragastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity: a meta-analysis and met-regression. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1141-1149.
19. Bustamante F, Brunaldi VO, Bernardo WM, et al. Obesity treatment with botulinum toxin-A is not effective a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2017;27:2716-2723.
20. Nimeri A, Zaman MB, Maasher A, et al. Endoscopic intra-gastric botulinum toxin injection for obesity leading to total gastrectomy and Roux en y esophago-jejunostomy. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12(Suppl 1):116.
21. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology* 2015;95:65-69.
22. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm176360.pdf>