

# BOTULİNUM TOKSİN A: KOZMETİK UYGULAMA VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Ahmet TERZİOĞLU, Doğan TUNCALI, Ayşe YÜKSEL BARUTÇU, Nesrin Tan BAŞER, Gürcan ASLAN

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Cebeci, Ankara

## ÖZET

*Botulinum toksini, son 20 yıldır yüz bölgesi kırışıklıklarının tedavisinde kozmetik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Toksinin özelliklerinin ve uygulama yöntemlerinin bilinmesi, kozmetik sonucu etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle çalışmamızda, botulinum toksini hakkında literatürü gözden geçirmek ve klinik uygulama tecrübelerimizi sunmak amaçlanmıştır. Botulinum nörotoksini presinaptik nöromusküler bileşkede asetil kolin serbestlenmesini önleyerek iskelet kasında gevşek paralizi oluşturur. Toksinin etkisi doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Kırışıklıklar, temel olarak cilt yaşlanması, solar etkiler ve mimik kaslarının etkisi ile oluşur ve botulinum toksini uygulaması ile dinamik kırışıklıkların görünümü silikleşir. Toksin, daha iyi kozmetik sonuç elde etmek için estetik cerrahi operasyonlar ile birlikte de kullanılabilir. Kozmetik uygulamalarda gelişen komplikasyonlar, uygulama tekniğine bağlı ortaya çıkar ve etki gibi geri dönüşümlüdür. Biz hastalarımızda botulinum toksini uygulaması ile üst yüz bölgesi kırışıklıklarında tatmin edici sonuçlar elde edildiğini gördük, fakat deneyimlerimiz sonucunda özellikle alt yüz bölgesinde toksin tedavisi yerine diğer yöntemlerin (dolgu materyalleri, lazer gibi) kullanımını tavsiye etmekteyiz. Anahtar Kelimeler: botulinum toksin A, kırışıklık, botox*

## SUMMARY

*Botulinum toxin is used for treatment of the face wrinkles since twenty years. The most important factor affecting cosmetic results was considered of application techniques and characteristic of the toxin. Therefore, we have purposed to review the literature and to offer our experience in this study.*

*Botulinum toxin made flask paralysis in muscles by preventing the release of acetylcholine from presynaptic neuron at the neuromuscular junction. The effect of toxin is reversible and dosage addict. The wrinkle is formed caused by skin aging, solar effect and the mimic muscles. The dynamic wrinkles are disappeared with botulinum toxin injection. The toxin can be used combined with surgical operations for the better cosmetic results. The complications developing during cosmetic application are appearance because of the fault technique and it is reversible such as its effect.*

*We have achieved satisfactory results in the upper face area wrinkles with application botulinum toxin but have recommended to usage other methods instead of botulinum toxin treatment in the inner face area in consequence of our experience.*

**Key Words:** botulinum toxin A, wrinkle, botox

## GİRİŞ

Botulinum toksini ilk olarak 1897 yılında, Clostridium botulinum bakterisinden elde edilmiştir<sup>1,2</sup>. Terapotik kullanımı ise 1970'de strabismus tedavisi ile başlar<sup>3</sup>. 1992 yılında Carruthers ve arkadaşlarının<sup>4</sup> blefarospazm tedavisi amacı ile botulinum toksin A uygulanan hastalarda periorbital kırışıklıkların kaybolduğunu bildirmesinin ardından, toksin hızla kozmetik amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>1</sup>.

Toksinin özelliklerinin ve uygulama yöntemlerinin bilinmesi kozmetik sonucu etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle bu çalışmada, botulinum toksini hakkında literatürü gözden geçirmek ve klinik uygulama tecrübelerimizi sunmak amaçlanmıştır.

## BOTULİNUM TOKSİNİNİN ÖZELLİKLERİ

Botulinum nörotoksini presinaptik nöromusküler bileşkede asetil kolin serbestlenmesini önleyerek iskelet kasında gevşek paralizi oluşturur<sup>1,5</sup>. Toksinin A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F ve G olarak bilinen 8 farklı serotipi vardır<sup>2,3,5,6</sup>. Yalnızca botulinum toksin A (BTX-A) ve botulinum toksin B (BTX-B)'nin ticari formları mevcuttur<sup>1</sup> ancak Tip F'in de klinik kullanımı için çalışmalar devam etmektedir. Tüm serotiplerin toksin boyutu, aktivasyon düzeyi, hücre içine girişi, reseptör ve alıcı bölgeleri, kas zayıflatıcı etkisi ve antijenik yapıları farklıdır<sup>5,6</sup>.

Asetil kolinin sinaptik aralığa ekzositozunda üç protein rol oynar. İlk ikisi sinir hücresinin membranında bulunan SNAP-25 (synaptosome ilişkili protein) ve sintaksin'dir<sup>1,5,8</sup>.

Üçüncüsü ise asetil kolin vezikülünde bulunan ve synaptobrevin olarak bilinen VAMP (vezikül ilişkili protein)'dir<sup>1,5</sup>. Toksin serotipleri içerdikleri çinko bağımlı metalloproteaz enzimine bağlı olarak değişik proteinlere bağlanır<sup>1</sup>. Tip A, C<sub>1</sub> ve E, SNAP-25'e bağlanırken<sup>5</sup>, Tip C<sub>2</sub> sintaksini, Tip B, D, F ve G ise VAMP'yi hedef alır<sup>1,5</sup>. Sonuçta tüm toksinler hedef proteinlerini parçalayarak asetil kolinin sinaptik aralığa çıkışını engellerler<sup>1</sup>.

Sinir sisteminde asetil kolinin kullandığı iki reseptör sistemi bulunur. Biri kas ve nöral ganglialarda bulunan nikotinik reseptörler, diğeri ise salgı bezleri, kalp kası ve düz kasta bulunan muskarinik reseptörlerdir. Toksinin nikotinik reseptör inhibisyonu ile kas paralizisi etkisi, muskarinik reseptör inhibisyonu ile de otonomik etkileri ortaya çıkar<sup>5</sup>. Terapotik kullanımda istenen etkilere muskarinik reseptörler, istenmeyen yan etkilere ise otonomik reseptörler sorumludur<sup>5</sup>. Toksin kan-beyin bariyerini geçemediği için santral sinir sistemine etkisi yoktur<sup>9</sup>.

Botulinum toksininin etkisi doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür<sup>1,9</sup>. İnhibisyonun ardından yeni sinir terminalleri oluşur ve uygulamanın 28. gününde bu yeni terminalden nöral iletim sağlanmaya başlar<sup>3,10</sup>. Bu dönemde kas-sinir ilişkisi yalnızca bu yeni terminal ile sınırlıdır. Daha sonra (yaklaşık 90. günde) inaktive edilen protein orijinal sinir terminalinde yeniden sentezlenmeye başlar ve nöral iletim geri döner<sup>5</sup>. Klinikte de bu süreden sonra botulinum toksini etkisini kaybetmeye başlar.

BTX-A'nın (Botox®-Allergan, Inc., Irvine, California ve Dysport®-Ipsen Limited, Maidenhead, Berkshire, UK) ve BTX-B'nin (Neurobloc®-Elan Pharma Ceuticals, South San Francisco, California) ticari formları farklı etki güçlerine sahiptir. Kabul gören fikre göre 1 ünite Botox®, yaklaşık 3-4 ünite Dysport®'a ve 50-100 Ünite Neurobloc®'a eşittir<sup>1,11,12</sup>. İnsanlar için BTX-A'nın letal dozu tam olarak bilinmemekle beraber 2800-3500 Ü Botox® olduğu düşünülmektedir<sup>1,8</sup>. BTX-B için ise letal dozun 144000 Ü olduğu tahmin edilmektedir<sup>13</sup>. Tip A ile F yüksek düzeyde ve birbirlerine yakın güvenlik sınırında iken, Tip B otonomik reseptörlere daha fazla affinite gösterdiği için bunlardan 3 kat daha az güvenlidir<sup>7</sup>.

BTX-A'nın toz formu buzdolabında saklandığında 4 yıl süreyle stabil kalabilmektedir<sup>3</sup>. Uygulama için serum fizyolojik ile karıştırıldıktan sonra ise klinik etkinliği 4-12 saatte hızla kaybolur<sup>1,14</sup>. BTX-B ise sıvı formda kullanıma sunulur ve oda ısısında 9 ay, buzdolabında 36 ay etkinliğini korur<sup>1,5,13</sup>.

Etki süresi en fazla olan toksin BTX-A'dır ve bunu Tip B ve F takip eder<sup>1,15</sup>. Kabul edilen görüşe göre Tip A toksinin etkisi klinik kullanımda 3-6 ay sürer, ancak ter ve tükürük bezlerindeki etki süresi 20 aya kadar uzayabilmektedir<sup>1</sup>.

Botulinum toksini nötralizan antikor oluşumunu indükleyen bir polipeptiddir<sup>1,6</sup>. Greene ve arkadaşları<sup>1,6</sup> anti-BTX-A antikor gelişiminin yüksek dozlu ve kısa aralıklı tedavi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Antikor geliştiğinde ise çapraz antikor gelişimi olmadığı için Tip A toksin yerine Tip B kullanılabilir<sup>1</sup>.

Toksine ve human albümine karşı allerji durumu

bilinen hastalarda, nöromusküler bileşke hastalıklarında (Myastenia Gravis, Eaton Lambert, multipl skleroz gibi), gebe ve emzirenlerde tedavi kontrendikedir<sup>1,2,6</sup>. Toksinin insanlarda bildirilen teratojenik etkisi olmamasına rağmen hayvan çalışmalarında fetal ağırlığı azalttığı ve ossifikasyonu geciktirdiği bulunmuştur<sup>1</sup>.

Aminoglikozidler, siklosporin, D-penisilamin, süksinil kolin, kinidin, magnezyum sülfat ve linkozaminler asetil kolin salınımını azalttığı için toksinin etkisini arttırırken, aminokinolonlar hücre içine girişi engelleyerek etkiyi azaltırlar<sup>1,2,6</sup>.

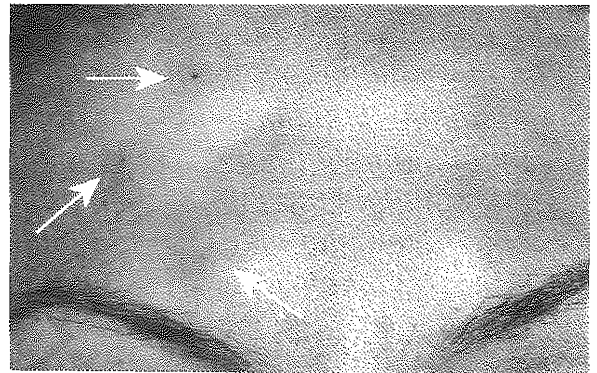
### BOTULİNUM TOKSİN A'NIN KOZMETİK KULLANIMI

Kırışıklıklar temel olarak, cilt yaşlanması (deri kalınlık, elastikiyet ve yağ kaybı), solar etkiler ve mimik kaslarının etkisi ile oluşur<sup>3,16</sup>. Hareket sırasında ortaya çıkan ve istirahat sırasında fark edilmeyen çizgilere dinamik kırışıklıklar, istirahat de belirgin olan çizgilere statik kırışıklıklar denir<sup>1,14,17,18</sup> (Fotoğraf 1). Statik kırışıklıklar çevresel faktörler, genetik ve deri tipi ile ilişkili iken, dinamik kırışıklıklar yüz kaslarının tekrarlayan hareketleri ile oluşur<sup>1,19</sup>. BTX-A tedavisi kas hiperfonksiyonunu ortadan kaldırarak dinamik kırışıklıkları gideren tatminkar, güvenli ve minimal invaziv bir yöntemdir<sup>1,9,13,20,21</sup>.

İyi bir kozmetik sonuç için yeterli anatomi bilgisine sahip olmak gerekir. Kozmetik uygulamalarda gelişen komplikasyonlar genellikle uygulama tekniğine bağlı ortaya çıkmaktadır ve geri dönüşümlüdür.



Fotoğraf 1: A ve B dinamik kırışıklıklar, C ve D statik kırışıklıklar.



Fotoğraf 2: Enjeksiyon bölgesinde hiperemi ve ödem gelişimi.

Özellikle üst yüz bölgesine girişim planlanan hastalarda, kompanse göz kapağı ve kaş pitozu araştırılmalı ve toksin uygulaması ile pitozum aşık hale gelebileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca stabil kırışıklıkların, özellikle de derin olanların tedavisinde BTX-A yetersiz kalabilir ve ek girişimlere (dolgu materyalleri gibi) ihtiyaç duyulabilir.

Yüz bölgesinde toksinin, enjekte edildiği bölgenin 2.5-3 cm etrafına yayıldığı bilinmektedir<sup>6</sup>. Kozmetik uygulamalarda toksin migrasyonunu engellemek için, düşük volüm ve yüksek konsantrasyonlu solüsyonlar kullanılır. Kozmetik uygulamalarda biz genellikle 100 Ü Botox® flakonunun, 2.5 ml serum fizyolojik ile sulandırılması sonucunda elde edilen 40 Ü/ml'lik solüsyonu tercih etmekteyiz.

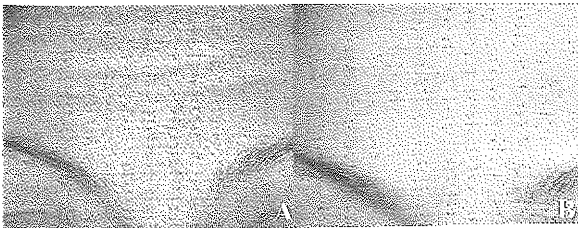
Enjeksiyon ağrısını engellemek için hastalara buz veya topikal anestezi uygulaması yapılabilir. Buz uygulamasını, vazokonstriksiyon etkisi ile ekimoz gelişimini de azalttığı için tavsiye etmekteyiz. Enjeksiyon tüberkülün enjektörü ile yapıldığında, uygulama daha kontrollü ve daha ağrısız olur. Bazı hastalarda enjeksiyon bölgesinde geçici hiperemi ve ödem ortaya çıkabilir (Fotoğraf 2). Hastaların enjeksiyondan sonra müdahale alanına masaj yapmaları, toksinin migrasyonuna sebep olabilir<sup>11</sup>. Migrasyonu önlemek için biz, uygulama sonrası 1 saat kadar baş elevasyonu öneriyoruz.

### Üst Yüz Bölgesi Uygulamaları

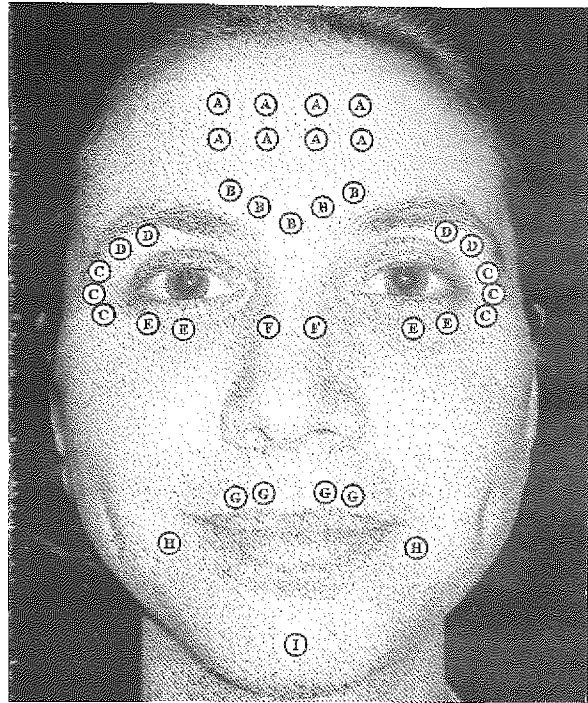
#### Ahın ve glabellar kırışıklıklar

Ahın bölgesindeki çizgiler için tedavi hedefi frontal kasıdır. Frontal kas, kaşları eleve eder ve kontraksiyonu ile deride transvers yönde çizgiler oluşturur<sup>22</sup> (Fotoğraf 3). Frontal kası gevşetmek için ahın bölgesine total doz 15-20 Ü olacak şekilde 1 cm aralıklarla simetrik noktalara 2.5 Ü Botox® (veya toplam 40-50 Ü Dysport®) enjeksiyonu yapılır (Fotoğraf 4)<sup>22</sup>. Kaş pitozunu önlemek için enjeksiyon kaşın 1.5-2 cm üzerinden yapılmalı ve lateral limbus hizasının lateraline geçilmemelidir<sup>22</sup>. Ancak lateral frontal kas aktivitesi fazla olan hastalarda kaş lateralleri fazla eleve olabilmektedir.

Glabella kırışıklarından sorumlu iki tane kas yapısı bulunur. Proscrus kası kaşların medial kenarını aşağı doğru çeker ve glabellada transvers çizgiler oluşturur<sup>14,22</sup>. Korrugator süpersili kası ise kaş mediyalini aşağı ve içe doğru çekerken bu bölgede vertikal çizgiler oluşturur<sup>14,22</sup> (Fotoğraf 5). Tedavide 5 noktaya 4'er ünite, toplamda ise 20 Ü Botox® (veya 80-100 Ü Dysport®) enjeksiyonu yapılır (Fotoğraf 4). Proscrus ve korrugator kaslarının



Fotoğraf 3: A ahın bölgesi kırışıklıkları, B tedavi sonrası görünüm.



Fotoğraf 4: BTX-A'nın yüz bölgesindeki enjeksiyon noktaları

- a-Frontal bölge kırışıklıkları için enjeksiyon noktaları
- b-Glabella kırışıklıkları için enjeksiyon noktaları
- c-Kaz ayağı kırışıklıkları için enjeksiyon noktaları
- d-Kaş lateralini kaldırmak için enjeksiyon noktaları
- e-Alt göz kapağı kırışıklıkları için enjeksiyon noktaları
- f-Bunny çizgileri için enjeksiyon noktaları
- g-Vertikal üst dudak kırışıklıkları için enjeksiyon noktaları
- h-Marionette çizgileri için enjeksiyon noktaları
- ı-Mental bölge enjeksiyon noktası

fonksiyonu kaşı aşağı çekmek olduğu için, Botox® uygulamasından sonra medial kenarlar eleve olur. Enjeksiyon kaşın tam üzerine veya daha inferiora yapılırsa toksinin orbitaya migrasyonu ile levator palpebrale kasının paralizisi ve pitoz ortaya çıkabilir<sup>6</sup>. Pitoz gelişiminin engellenmesinde, enjeksiyon sırasında parmak ile baskı yaparak bölgenin izole edilmesi ve yüksek dozlu-düşük volümlü solüsyon kullanımı yararlı olmaktadır. Genellikle toksinin etkisinin azalması ile 1-2 ay içinde pitozda kendiliğinden düzelme kaydedilir. Hastalarda memnuniyetsizlik çok fazla ise topikal  $\alpha_2$  adrenerjik ajanlar kullanılabilir fakat bu ajanların etkisi genellikle kozmetik olarak anlamlı değildir.

#### Lateral periorbital kırışıklıklar

Kaz ayağı kırışıklıkları (Crow's feet), gülme sırasında lateral kantustan ışınsal tarzda dağılan çizgilerdir<sup>16,22</sup> ve orbikularis oküli kasının etkisi ile oluşur (Fotoğraf 6). Orbikularis oküli sirküler bir kasıdır ve kontraksiyonu gözü güçlü şekilde kapatır<sup>14</sup>.

Kaz ayağı çizgilerinin BTX-A ile tedavisinde öncelikli hedef, orbikularis oküli kasının orbital parçasının lateral kenarını denerve etmektir<sup>22</sup>. Enjeksiyon, lateral rektus kasına difüzyonu engellemek için, lateral orbital kenarın 1 cm lateraline ışınsal tarzda yapılır. 3-4 kırışıklık bölgesine,

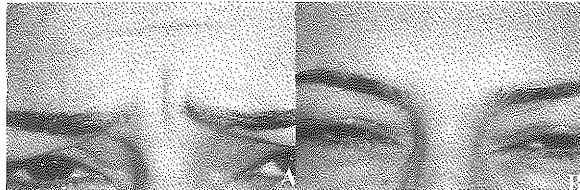
5-10 ünite arasında değişen dozlarda ve 5-10 mm aralıklarla uygulama yapılmalıdır (Fotoğraf 4). Enjeksiyon sonrası kaş laterallerinde elevasyon görülür. Ekimoz oluşma ihtimali bu bölgede diğer bölgelere göre daha fazladır. Enjeksiyonun fazla superiora yapılması sonucunda üst göz kapağı pitozu, fazla inferiora yapılması sonucunda zigomatik kas paralizisi ile dudak asimetrisi gelişebilir. Orbiküller kasın aşırı paralizisi ile de göz kapamada zayıflık gelişebilir<sup>6</sup>.

Alt göz kapağı ve infraorbital bölge kırışıklıklarında preseptal orbikülaris okülü kasma iki noktada 1-2 Ü Botox® uygulaması yapılır (Fotoğraf 4)<sup>22</sup>. Fazla enjeksiyon bu bölgede ektropion, göz kapama zayıflığı, kuru göz sendromu, lateral rektus kası paralizisi ve infraorbital yağ dokusunun psödoherniasyonu ile sonuçlanabilir<sup>2,23</sup> (Fotoğraf 7). Alt göz kapağı uygulaması yaptığımız hastaların bir bölümünde ektropion ve göz altı torbalanma ortaya çıktığı için, bu bölge enjeksiyonlarının dikkatli yapılmasını tavsiye etmekteyiz.

### Kaş Kontürü Değişimi

Kaş pozisyonu ve kontürü, elevatör ve depresör etkiler ile belirlenir. Kaş elevatörü sadece frontal kastır<sup>24</sup>. Kaş depresörleri ise orbikülaris okülü, korrugator süpersili ve proscrus kaslarıdır<sup>14,24</sup>. BTX-A'nın kaş depresörlerine selektif enjeksiyonu kaşın 2-3 mm yükselmesini sağlar<sup>2</sup>.

Daha fazla elevasyon için cerrahi yöntemler tercih edilmelidir. Lateral orbikülaris okülü kasma 8-10 Ünite Botox® uygulaması kaş lateralinin elevasyonu için yeterlidir (Fotoğraf 4). Kaş medial elevasyonu içinse proscrus ve korrugator kaslarına, glabellar kırışıklık tedavisine benzer şekilde uygulama yapılır. Frontal kasın selektif denervasyonu ise kaş düşüklüğü ile sonuçlanır ve asimetri durumlarında uygulanabilir. Göz kapağı pitozunu önlemek için toksin, orbital kenarı altına enjekte edilmemelidir.



Fotoğraf 5: A glabella kırışıklıkları, B tedavi sonrası görünüm.



Fotoğraf 6: A ve B kaz ayağı kırışıklıkları, C ve D tedavi sonrası görünüm.

### Orta Yüz Bölgesi Uygulamaları

Nazal yayvanlaşma (flaring), nazal kasın alar parçasının hiperaktivitesine bağlı olarak, burun kanadının tekrarlayan dilatasyonudur<sup>25</sup> ve yaklaşık 2-5 Ü Botox®'un her iki alar bölgeye enjeksiyonu ile tedavi edilebilir<sup>22</sup>.

"Bunny" çizgileri, transvers nazal kasın kontraksiyonu ile burun radiksinde oluşur<sup>2,25</sup>. Orbital bölgeye yapılan BTX-A enjeksiyonlarından sonra da bu çizgiler belirgin hale gelebilir ve "Botox işareti" olarak isimlendirilir. Burunun her iki yanına 2 Ü Botox® verilerek tedavi edilir (Fotoğraf 4). Enjeksiyon fazla inferiora yapılırsa levator labii superior alaque nasi ve levator anguli oris kaslarının paralizisi ile dudakta pitoz ve asimetrik gültüş gelişebilir. Zıt olarak yüksek yapılan enjeksiyonlar da, medial rektus kası paralizisi ve diplopi ile sonuçlanabilir.

BTX-A'nın nazolabial oluk üzerine olan etkinliği tartışmalıdır. Özellikle derin kırışıklıkların tedavisinde hem toksinin etkisi azdır, hem de bu bölgedeki kasların tamamı etkilenerek kommissür asimetrisi ve dudak pitozu gelişebilir<sup>6,26</sup>. EMG kontrolünde foldun üst 1/3 bölgesinde levator labii superior alaque nasi kasına selektif Botox® enjeksiyonu uygulaması da istenen etki için yetersiz kalabilir. Asimetri gelişimi fazla olduğundan, bu bölgenin tedavisi için diğer augmentasyon yöntemlerinin kullanılmasını (dolgu maddeleri gibi) tavsiye etmekteyiz.



Fotoğraf 7: BTX-A tedavisi ardından gelişen infraorbital yağ doku psödoherniasyonu.

### Alt Yüz Bölgesi Uygulamaları

Klasik "marionette çizgileri" oral kommissürde bulunur ve depresör anguli oris kasının hiperaktivitesi sonucu oluşur<sup>2,22</sup>. Kasın denervasyonu ile zigomatikus major ve minör kasları kommissürü eleve edip nötral pozisyona getirir. Enjeksiyon kommissürlerin yaklaşık 1 cm lateral ve inferioruna, 2-3 Ü Botox® olacak şekilde yapılır (Fotoğraf 4). Daha mediyal enjeksiyonlar orbikülaris oris kasının zayıflığı ile sonuçlanarak, asimetrik veya yetersiz ağız kapamaya sebep olabilir.

Vertikal üst dudak çizgileri sıklıkla "sigara çizgileri" olarak bilinir ve orbikülaris oris kasının tekrarlayan kontraksiyonları sonucunda gelişir<sup>22</sup>. Kasın yetmezliğine

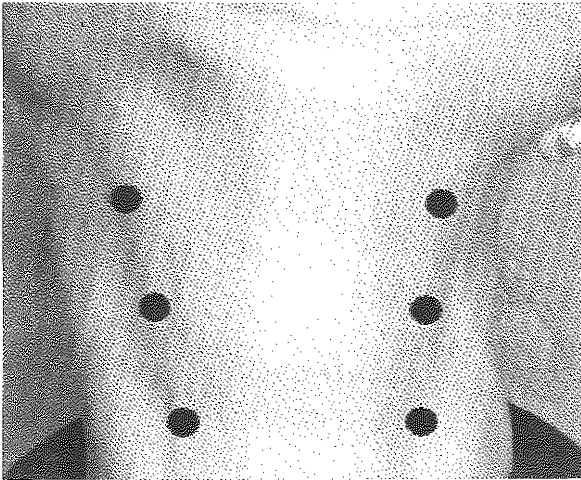
neden olmamak için sadece 3-4 alana 1-3 Ü Botox® enjeksiyonu yapılmalıdır (Fotoğraf 4) <sup>6</sup>. Aşırı tedavi, konuşma ve yeme fonksiyonlarında zayıflık ile sonuçlanır. Hastalarımızda özellikle sıvı alımı sırasında oral inkompetans gelişiminin fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle konvansiyonel metodların (lazer gibi) kullanımının daha etkin olduğunu düşünmekteyiz.

Mental kasın hiperfonksiyonu sonucunda mentumda transvers kırışıklık oluşabilir ve 5-10 Ü Botox® uygulaması ile silik hale getirilebilir (Fotoğraf 4) <sup>22,25</sup>. Aşırı doz uygulaması yetersiz ağız kapama ile sonuçlanır. Çenede portakal kabuğu görünümü (peau d'orange) ise yaşa bağlı olarak subkutan dokunun incelmeye sonucunda mental kas hareketlerinin görünür hale gelmesidir ve Botox® tedavisi çeneye yumuşak bir görünüm verir <sup>18,25</sup>.

### Boyun bölgesi uygulamaları

Boyundaki horizontal bantlar yaşlanma ile beraber platizma kasının ayrılması ve tonus kaybı sonucunda oluşurken, vortikal bantlar genellikle kasın hiperkinetik aktivitesine bağlı ortaya çıkar. BTX-A tedavisi ile bu bölgede iyi kozmetik sonuçlar elde edilmektedir <sup>2,15,18,22</sup>.

Enjeksiyon teknikleri değişmekle beraber, bizim kullandığımız yöntem, bant uzunluğu boyunca 2.5 cm aralıklarla 3 alana altışar ünite Botox® uygulaması şeklindedir (Fotoğraf 8). Total doz 50-100 Ü Botox® civarında olmalıdır. Transvers çizgiler için de aralıklı dağıtılmış Botox® tedavisi yapılabilir <sup>25</sup>. Derin enjeksiyonlar disfaji ve ses değişiklikleri ile sonuçlanabilir.



Fotoğraf 8: BTX-A'nın boyun bölgesindeki enjeksiyon noktaları.

### TARTIŞMA

1989'da Amerika'da Food and Drug Administration, BTX-A'nın blefarospazm, strabismus ve hemifasial spazm tedavisinde kullanımını <sup>6</sup> ve 2002'de glabellar bölgede estetik amaçlı kullanımını onaylamıştır <sup>2</sup>. Türkiye'de ise 2001 yılında Botox®, 2002 yılında da Dysport® kullanım ruhsatı almıştır.

Etkinin lokalize olması nedeni ile toksinin enjektabl

formu, oral formdan daha güvenlidir <sup>1,6</sup>. Şimdiye kadar literatürde terapötik amaçlı kullanım ile sadece bir ölüm vakası bildirilmiştir. Kozmetik amaçlı kullanımda ise yaşamı tehdit eden, sistemik, allerjik veya ürtikeryal komplikasyonlara rastlanmamıştır <sup>27</sup>.

Üretici firma, toksinin kuru formunun serum fizyolojik solüsyonu ile hazırlandıktan sonra 4 saat içinde kullanımını önermektedir. Lowe <sup>28</sup> ise, hazırlanmış toksinin 7. günde etkisinin %40-50'sini kaybettiğini belirtmiştir. Ancak Garcia <sup>1,14,29</sup> hazırlanan solüsyonun buzdolabında 30 gün etkinliğini koruduğu söylemiştir. Biz inaktif ürün kullanımının antikor gelişimini artırması nedeni ile, hazırlanan toksini 24 saat içinde kullanmayı tercih ediyoruz.

Hayvan çalışmalarında tekrarlayan toksin uygulamaları ile hedef kasta uzun dönemde atrofi ve sinirlerde demiyelinizasyon geliştiği bildirilmiştir <sup>6,14</sup>. Klinik uygulamada da özellikle glabellar bölge kırışıklığı olan hastalarımızda, her tedavi seansının ardından kırışıklıkların ilk şekline göre hafiflediği tespit edilmiştir.

Toksin özellikle üst yüz bölgesi uygulamalarında etkin olmasına rağmen deneyimlerimiz alt yüz bölgesinde uygulama sonuçlarının yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu bulgu başka çalışmalarda da tespit edilmiştir <sup>30,31</sup>.

BTX-A, daha iyi kozmetik sonuç için estetik cerrahi operasyonlar ile birlikte de kullanılabilir. Dolgu materyali uygulamalarından yaklaşık 1 ay önce yapılan BTX-A tedavisi kas denervasyonu ile doku ekspansiyonunu azaltır ve dolgu maddesinin migrasyonunu ve doku reddini önler <sup>14</sup>. Bazı çalışmacılara göre mekanik etki engellenerek inflamatuvar yanıt azalır ve implant resorpsiyonu azalır <sup>13</sup>. Yüz germe operasyonu sırasında lateral periorbital kırışıklıkların tedavisi için toksin kullanılabilir <sup>3,13</sup>. Statik kırışıklıkların hedef alındığı lazer tedavisine ek olarak kullanılan BTX-A, dinamik kırışıklıkları da engelleyerek daha iyi sonuç elde edilmesini sağlar <sup>14,22</sup>. Kaş kaldırma operasyonunda cerrahi öncesi yapılan BTX-A uygulaması, kaş depresörlerini zayıflatarak, periosteal fiksasyonun daha kolay ve güçlü olmasını sağlar <sup>14,22</sup>. Ayrıca, laserasyon bölgesindeki kaslara BTX-A uygulanarak, yara gerilim gücü azaltılabilir ve minimal gerilim ile oluşacak skarın daha az olmasını sağlanabilir.

BTX-A insanlar için bilinen en güçlü nörotoksindir ve bu nedenle alternatif bir yöntem geliştirmek amacıyla etkiyi taklit eden daha küçük sentetik polipeptidlerin kullanımı gündeme gelmiştir <sup>32</sup>. Ancak bu peptidlerin hücre zarından geçişlerinin kısıtlı olması nedeni ile etkileri ve kozmetik amaçlı kullanımları günümüzde sınırlıdır. BTX-A uygulamasından önce hastalar, ekimoz, alerji, kaş düşüklüğü, asimetri, ptiz, pseudohermiasyon, oral inkompetans ve yutma zorluğu gibi oluşabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca hastalara tedavinin geçici olduğu ve yeterli etkinin tek uygulama ile sağlanamayabileceği anlatılarak, uygulamayı yapacak olan hekim tarafından "sözel onay" ile yetinmek yerine, kapsamlı şekilde hazırlanmış yazılı bir "onam formu" hazırlanıp, hastaya imzalatılmalıdır. Bu şekilde gelecekte ortaya çıkabilecek anlaşmazlıklarda hekimin haklarını korumak mümkün olacaktır.

**SONUÇ**

Botulinum toksin A'nın kozmetik kullanımı her geçen gün daha popüler olmaktadır. Ancak başarılı sonuç elde etmek için hekimin uygulama tekniğini çok iyi bilmesi gerekir. Ayrıca tüm kırışıklıklarda istenen sonucu veremeyeceği unutulmamalıdır. Biz botulinum toksin uygulaması ile üst yüz bölgesi kırışıklığı olan hastalarımızda, tatmin edici sonuçlar elde edildiğini gördük, fakat deneyimlerimiz sonucunda özellikle alt yüz bölgesinde toksin tedavisi yerine diğer yöntemlerin (dolgu materyalleri, lazer gibi) kullanımını tavsiye etmekteyiz.

*Op. Dr. Ahmet TERZİOĞLU*

*38. Cad. No: 9/8*

*06530 Yüzüncüyıl-ANKARA*

**KAYNAKLAR**

- Dayan SH. Botox. In: Thomas JR. (ed). Facial Plastic Surgery Clinics of North America, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 431-520, 2003.
- Rohrich RJ, Janis JE, Fagien S, Stuzin JM. The cosmetic use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg* 112: 177S, 2003.
- Guerrissi JO. Intraoperative injection of botulinum toxin A into orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast Reconstr Surg* 112: 151S, 2003.
- Carruthers J, Carruthers A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 18: 17, 1992.
- Kim EJ, Ramirez AL, Reeck JB, Maas CS. The role of botulinum toxin type B (myobloc) in the treatment of hyperkinetic facial lines. *Plast Reconstr Surg* 112: 88S, 2003.
- Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg* 20: 109, 2001.
- Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B and F in mice. *Toxicon*. 39: 1815, 2001.
- Lowe N. The 8th European Academy of Dermatology and Venerology Congress. Amsterdam, 1999.
- Sposito MMM. New indications for botulinum toxin type A in cosmetics: Mouth and neck. *Plast Reconstr Surg* 112: 75S, 2003.
- Paiva A, Frederic AM, Molga J, Aoki KL, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Neurobiology* 96: 3200, 1999.
- Carruthers A, Carruthers J. The cosmetic use of botulinum A exotoxin. In: Dzubow LM. (ed). *Cosmetic dermatologic surgery*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1989.
- Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundh H, Gedin S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H. A double blind, randomized, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 64: 6, 1998.
- Matarasso A, Deva AK and the Plastic Surgery Educational Foundation DATA Commite. Botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg* 109: 1191, 2002.
- Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 112: 40S, 2003.
- Matarasso A, Matarassao SL, Brandt FS, Bellman B. Botulinum A exotoxin for the management of platysma bands. *Plast Reconstr Surg* 112: 127S, 2003.
- Kane MAC. Classification of crow's feet patterns among Caucasian women: The key to individualizing treatment. *Plast Reconstr Surg* 112: 33S, 2003.
- Ahn KY, Park MY, Park DH, Han DG. Botulinum toxin A for treatment of facial hyperkinetic wrinkle lines in Koreans. *Plast Reconstr Surgery* 112: 66S, 2003.
- Fagien S. Botulinum toxin type a for facial aesthetic enhancement: Role in facial shaping. *Plast Reconstr Surg* 112: 6S, 2003.
- Erk Y, Kayıkçıoğlu A, Manavbaşı İ. Fasiyal hiperkinetik çizgilerin giderilmesinde botulinum toksini uygulanması. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 6: 167, 1998.
- Ahn MS, Catten M, Mass CS. Temporal brow lift using botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 112: 104S, 2003.
- Nauman M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 20: 981, 2004.
- Sommer B, Sattler G. (ed). *Botulinum toxin in aesthetic medicine*, Berlin, Blackwell Science, 2001.
- Tatlıdede S, Akbay S, Turgut G, Sade Ç, Kurt A, Baş L. Altın ve göz çevresinde botulinum toksin A uygulamalarımız. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 9: 185, 2001.
- Mass CS, Kim EJ. Temporal brow lift using botulinum toxin A: An Update. *Plast Reconstr Surg* 112: 109S, 2003.
- Carruthers J, Carruthers A. Botox use in the mid and lower face and neck. *Semin Cutan Med Surg* 20: 85, 2001.
- Kane MAC. The effect of botulinum toxin injections on the nasolabial fold. *Plast Reconstr Surg* 112: 66S, 2003.
- Carruthers JD, Lowe NJ, Mentor MA, Gibson J, Eadie N, for the Botox Glabellar Lines II Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg*. 112: 21S, 2003.
- Lowe NJ. Botulinum toxin type A for facial rejuvenation: United States and United Kingdom perspectives. *Dermatol Surg* 24: 1216, 1998.
- Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression: A dose-response study. *Dermatol Surg* 22: 39, 1996.
- Keen M, Blitzer A, Aviv J. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of double blind, placebo controlled study. *Plast Reconstr Surg* 94: 94, 1998.
- Matarasso SL. Complication of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 24: 1249, 1998.
- Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas G, Gill A, Fernandez-Ballaster G, Ponsati B, Gutierrez L, Perez-Paya E, Ferrer-Montiel A. A synthetic hexapeptide (Argireline) with anti wrinkle activity. *Int J Cosmet Sci* 24:303, 2001.