



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
BİTİRME TEZİ**

**KOZMETİK AMAÇLI BOTOX, DERMAFİLLER VE
PRP UYGULAMALARI**

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

BEYZA GÜLSEREN

Danışman

DOÇ. DR. BARIŞ ALTUĞ AYDİL

MAYIS, 2020

İSTANBUL

TEŞEKKÜR

Tez hazırlığım süresince mesleki ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Doç.Dr. Barış Altuğ Aydil'e ve değerli asistanım Dt.Yağmur Çömlekçioğlu'na, sonsuz güven ve destekleriyle hep yanımda olan sevgili aileme ve canım arkadaşlarım Dr.Yahya Kaan Karatepe,Kübra Doğan ve Beste Benzer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İçindekiler

ÖZET	v
SUMMARY	vi
KISALTMALARIN LİSTESİ	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ	1
2.ANATOMİ BİLGİSİ.....	1
2.1.BAŞ BOYUN BÖLGESİ VASKÜLARİZASYONU	1
2.2.GÜVENLİ DOLGU UYGULAMALARI İÇİN TEMEL VASKÜLER İPUÇLARI.....	2
2.3.BAŞ BOYUN BÖLGESİ İNNERVASYONU	3
2.4.YÜZ KASLARI	4
2.4.1.ÜST YÜZ KASLARI	4
2.4.2.ORTA YÜZ KASLARI	5
2.4.3.ALT YÜZ KASLARI	5
2.4.4.ÇİĞNEME KASLARI	6
2.5.YÜZÜN ANATOMİK KATMANLARI	6
3.BOTULİNUM TOKSİN	9
3.1. BOTULİNUM TOKSİN VE TARİHÇESİ	9
3.2.CLOSTRİDİUM BOTULİNUM.....	9
3.3.BOTULİNUM TOKSİN ETKİ MEKANİZMASI	11
3.4.NÖROMUSKULER SİNAPSTA BOTULİNUM TOKSİN ETKİLERİNİN SAFHALARI	11
3.5.BOTULİNUM TOKSİN KULLANIMININ ENDİKASYONLARI	11
3.6.BOTULİNUM TOKSİN KULLANIMININ KONTRAENDİKASYONLARI.....	12
3.7. BOTULİNUM TOKSİN KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR.....	12
3.8. BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMASI SONUCU GELİŞEBİLECEK ÇENE YÜZ BÖLGESİ KOMPLİKASYONLARI.....	13
3.9. MATERYAL VE DOZAJ	13
3.9.1. TİCARİ PREPARATLAR	13
3.9.2. DOZAJ	14
3.10. DENTAL BOTULİNUM TOKSİN KOZMETİK AMAÇLI UYGULAMA ALANLARI	14
3.10.1. BENİGN MASSETER KAS HİPERTROFİSİ	14
3.10.2. NASOLABİAL BÖLGE İNDİRME (GÜLÜŞ TASARIMI).....	15
3.10.3. PERİORAL BÖLGE VE NASOLABİAL KIRIŞIKLIKLAR (TİRYAKİ KIRIŞIKLIKLARI)	15
3.10.4. MONA LİSA (MARRIONETTE) ÇİZGİLERİ.....	15

3.10.5. KİRAZ DUDAK.....	15
3.10.6. MENTAL KIRIŞIKLIK (PORTAKAL KABUĞU).....	16
4. DERMAL DOLDURUCULAR.....	16
4.1. DERMAL DOLDURUCULARIN TARİHİ	16
4.2. DERMAL DOLDURUCULARIN İDEAL ÖZELLİKLERİ	16
4.3. DERMAL DOLDURUCULARIN FASİYAL BÖLGE ENDİKASYONLARI	17
4.4. DERMAL DOLDURUCUNUN KONTRENDİKASYONLARI	17
4.5. DERMAL DOLDURUCULARIN SINIFLANDIRMASI.....	17
4.5.1. YAŞAM SÜRESİNE GÖRE	17
4.5.2. UYGULANDIĞI BÖLGEYE GÖRE	18
4.5.3.DOLGU MADDESİNİN KAYNAĞINA GÖRE	18
4.6. SIK KULLANILAN DERMAL DOLDURUCULAR.....	18
4.6.1. HYALURONİK ASİT	18
4.6.2. KALSİYUM HİDROKSİAPATİT(CaHA).....	19
4.6.3. POLİ-L-LAKTİK ASİT (PLLA)	20
4.6.4. POLİMETİLMETAKRİLAT (PMMA)	20
4.6.5. POLİALKİLAMİD.....	21
4.7. DOLDURUCULARIN ENJEKSİYON PROSEDÜRÜ.....	21
4.7.1. ANESTEZİ PREPARASYONU	22
4.7.2. ENJEKSİYON TEKNİĞİ	22
4.7.3. ENJEKSİYON SONRASI ÖNERİLECEKLER	23
4.7.4. DERMAL DOLDURUCULARLA GÖRÜLEN GENEL KOMPLİKASYONLAR	23
4.8.DERMAL DOLDURUCULAR OLARAK KULLANILAN YENİ TERÖPATİK AJANLAR.....	24
4.8.1. KÖK HÜCRELER	24
4.8.2. OTOLOG DAMAR TRANSPLANTASYONU	24
5.TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP)	24
5.1. YARA İYİLEŞMESİNDE PRP KULLANIMININ TARİHİ	25
5.2. HAZIRLAMA TEKNİKLERİNİN GELİŞİMİ.....	26
5.2.1. SAF TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (P-PRP)	26
5.2.2. LÖKOSİT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (L-PRP)	26
5.3. PRP KULLANIM ALANLARI	27
5.4. YÜZ KOZMETİĞİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN KULLANIMI.....	30
6.SONUÇLAR.....	33
7.KAYNAKÇA	34

ÖZGEÇMİŞ.....	40
---------------	----

ÖZET

Fasiyal kozmetik uygulamalar, minimal invaziv olması ve cerrahi müdahalelere nazaran daha az yan etkisi olması sebebiyle gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Minimal invaziv girişimler arasında tüm dünyada en fazla uygulama bulan yöntem ise botulinum toksin tip A enjeksiyonları olarak belirtilmiştir.

Botulinum toksin tip A enjeksiyonu, özellikle fasiyal bölgede kozmetik amaçlı kullanılmaktadır. Bunun yanında, daha etkili bir tedavi için, zaman zaman lazerler, dermal doldurucular, yüz gerdirme, blefarospazm gibi bazı uygulamalarla kombine olarak uygulanabilmektedir.

Dermal doldurucular, deri içine veya deri altına enjeksiyon yoluyla, çeşitli nedenlerden dolayı oluşan hacim kayıplarını düzeltmek veya var olan hacmi artırmak amacıyla yaygın olarak uygulanmaktadır. Fasiyal bölgede özellikle nasolabiyal katların tedavisinde, dudak ve ağız çevresinde çok tercih edilmektedir.

Günümüzde trombositten zengin plazma, botoks gibi epidermis veya dermise enjekte edilerek kullanılabilmektedir. Trombositten zengin plazma enjeksiyonu ile kollajen, keratin sentezleyen fibroblast ve keratinositlerin sayıları artarak gerginlik ve esneklik sağlanmaktadır.

Uygulama yerinin doğru seçimi, dayanıklılık, fiyat, yan etkiler, hasta beklentileri, doğru ve başarılı bir tedavi için önem taşıyan hususlardır. Çeşitli kozmetik yöntemlerin farklarının, üstünlüklerinin, endikasyonlarının, avantaj ve dezavantajlarının doğru bilinmesi ve hastaya en uygun yöntemin seçilmesi, fasiyal kozmetik uygulamalarda başarının temel anahtarı olacaktır.

SUMMARY

Facial cosmetic applications are gaining importance day by day because they are minimally invasive and have fewer side effects than surgical interventions. Among the minimally invasive procedures, the method that finds the most application worldwide is stated as botulinum toxin type A injections. Botulinum toxin type A injection is used for cosmetic purposes, especially in the facial area. In addition, it can be applied from time to time in combination with some applications such as lasers, dermal fillers, facelift, blepharospasm for a more effective treatment.

Dermal fillers are widely used to correct volume losses due to various reasons or to increase the existing volume by injection into the skin or subcutaneously. It is highly preferred in the facial area, especially in the treatment of nasolabial folds, around the lips and mouth.

Today, platelet-rich plasma can be used by injection into the epidermis or dermis, such as botox. With platelet-rich plasma injection, the numbers of collagen, keratin-synthesizing fibroblasts and keratinocytes are increased and tension and flexibility are provided.

The right choice of place of application, durability, price, side effects, patient expectations, are important issues for a correct and successful treatment. Accurate knowledge of the differences, advantages, indications, advantages and disadvantages of various cosmetic methods and choosing the most appropriate method for the patient will be the key to success in facial cosmetic applications.

KISALTMALARIN LİSTESİ

BTX:	Botulinum Toksin
CaHA:	Kalsiyum hidroksiapatit
CSH:	Kalsiyum Silikat Hidrat
EMG:	Elektromiyografi
FDA:	Gıda ve İlaç Dairesi
LPCGF:	Sıvı Bazlı Büyüme Faktörleri
PAAG:	Poliakrilamid
PLLA:	Poli-L-Laktik Asit
PMMA:	Polimetilmetakrilat
PRF:	Trombositen Zengin Fibrin
PRP:	Trombositten Zengin Plazma
SMAS:	Yüzeyel Muskuloaponevrotik Sistem
SNAP:	Snaptozomal İlişkili Protein
SNARE:	Snaptozomal İlişkili Protein Reseptörleri

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1:	A. Carotis Eksterna ve Dalları
Şekil 2:	A. Facialis Önden Görünümü (Anastomoz Bölgeleriyle)
Şekil 3:	Tehlikeli ve Güvenli Bölgeler
Şekil 4:	Yüz Kasları
Şekil 5:	Subkütanöz Deri Tabakası

Şekil 6: Fasiyal Ligamentler

Şekil 7: Yüzün Yağlı Dokuları

1.GİRİŞ

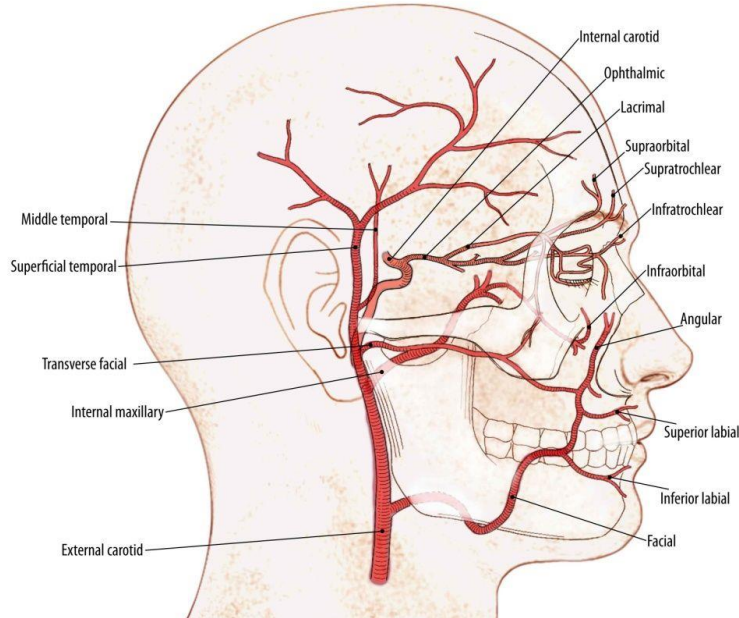
Günümüz dünyasında giderek artan yaşam beklentisi ile bireylerin toplumda verimli olarak geçirdiği süre artmaktadır. Profesyonel ve sosyal yaşantıdaki aktif geçen sürenin uzaması bireylerin daha sağlıklı ve genç görünmek arzuları üzerinde etkili olmaktadır. Doğumla birlikte başlayan yaşlanma ve yıpranma sürecini en çok yansıtan bölgelerden biri olan yüz bölgesi, gençleştirme işlemlerinin odak noktasını teşkil etmektedir. Yüz gençleştirme amacıyla tanımlanan ameliyatlarda giderek artan sayıda uygulama bulmakla birlikte, iyileşme dönemine ihtiyaç göstermeleri, geride bıraktıkları insizyon skarları ve beraberlerinde getirdikleri olası komplikasyon riskleri nedeniyle bireyler tarafından çekinilen girişimlerdir. Bu nedenle gerek yüz gençleştirme gerekse yüze ait özelliklerde değişiklikler yapma amacıyla uygulanabilen minimal invaziv girişimlerin popülaritesi hızla artmıştır.

2.ANATOMİ BİLGİSİ

2.1.BAŞ BOYUN BÖLGESİ VASKÜLARİZASYONU

Baş-boyun bölgesi vaskülarizasyonunun kaynağı internal ve eksternal karotis arterleridir (1). Yüzü besleyen ana damarlar eksternal karotis artere aittir. İnternal karotis arterin katkısı daha azdır (Şekil 1). İnternal karotis arter, karotis kanalından kafa içine girer ve anteromedial bir dönüş yaparak kavernoöz sinüse doğru ilerler. Burada oftalmik dallarını verir. Oftalmik arter, orbita içerisinde supraorbital ve supratroklear dallarını verir. Bu dallar frontal kasın derin tabakalarında ilerler ve orbita medialis ile alın bölgesinin kanlanmasını sağlarlar. Eksternal karotis arter mandibuler köşeyi döndükten sonra iki temel dal verir. Birincisi yüzeyel temporal arterdir. Lateral kenarda ilerleyen arter önce subdermal seyrederek ancak daha sonra fasiyal kasların derin tabakalarına iner ve supraorbital ve supratroklear arterlere anastomoz verir. Yüzün lateral kısmında fasiyal siniri, fasiyal kasları ve deriyi, daha yukarıda verdiği dallarla da temporal bölgeyi, alnı ve kafatası lateralini besler. İkinci dal ise internal maksiller arterdir. Mandibula arkasında ilerler inferior alveolar dalı verir ve daha sonra alt dudak, gingiva, oral kavite ve çeneyi besleyerek mental arter olarak sonlanır. Önemli bir diğer dal da infraorbital arterdir (1,2). Fasiyal arter eksternal karotis arterin yüzü besleyen ana dalıdır ve mandibular köşede eksternal karotis arterden ayrılır, submandibular bezin arkasından dolanır ve masseter kasının önünden mandibulayı dönerek yüze ulaşır. Fasiyal artere fasiyal ven eşlik eder. Fasiyal arter masseter kasının yaklaşık 1 cm önünde mandibulayı döndükten sonra oldukça kıvrımlı bir seyir izleyerek gözün medial kantusuna kadar ulaşır. Dudağın lateral kenarından yaklaşık 1,5 cm uzakta perioral kasların derinine iner ve yaklaşık 15 mm derinde seyrederek (3). Burun kenarından da yaklaşık 0,5 cm uzaktan subkutan olarak geçer. Seyri sırasında ağız kenarında verdiği ilk dal inferior labial arterdir. Daha sonra oral komissürde superior labial arter ve lateral nasal arteri verir. Superior ve inferior labial arterler orta hatta karşıdan gelen benzerleriyle birleşir, anastomoz oluşturur ve orbicularis oris kası içine çok sayıda küçük dal verirler. Superior labial arter vermilion hizasında mukozaya ile orbicularis oris kası arasında seyrederek. Bu ana daldan kutanöz, mukozal ve vermilion dalları verir. İnternal labial arter derinde alveolar sınırda, orbicularis oris kasıyla dudak depressorlarının arasında seyrederek (4,5). Lateral nazal arter burun ve yanak arasında seyrederek superior ve inferior dalları vererek

burnun beslenmesini sağlar (2). Lateral nazal arter nazolabial sulkus ve burun yan kenarından geçerek medial kantusta angüler arter olarak göze ulaşır. Seyri esnasında fasiyal arterle yüzeyel temporal arter ve maksiller arter arasında çok sayıda anastomoz gelişir. Anguler arter medial kantustan 6-8 mm içeride yer alır, lakrimal beze 5 mm uzaklıktadır. Anguler arter supraorbital, supratroklear ve dorsal nazal arterlerle anastomozlar yapar (2,4) (Şekil 2). Fasiyal arterin ileri derecede kıvrımlı seyri nedeniyle dallanma şekilleri ve yerleri kişiler arasında önemli varyasyonlar gösterebilir. Yüzün arteriyel sistem dağılımı Şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir. Fasiyal venöz sistem arteriyel dağılıma paralellik gösterir. Temporal ve alın lateral bölgesi yüzeyel temporal vene drene olur. Alın orta kısmı supraorbital ve supratroklear venlere drene olur ve bunlar da oftalmik venöz sistem ve anguler venle birleşirler. Anguler ven burnun yan kenarından ilerler ve daha sonra superior ve inferior labial venlerin drenajını da alarak anterior fasiyal veni oluşturur. Anterior fasiyal ven fasiyal arterin arkasında mandibulayı geçer ve internal juguler vene boşalır (1,6).



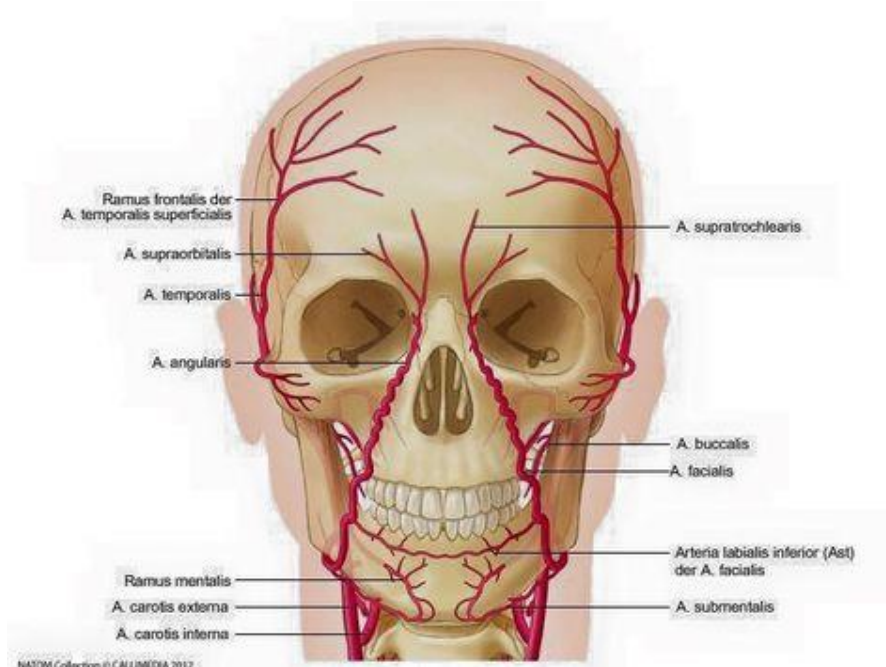
Şekil 1. A. carotis eksterna ve dalları (7)

Kozmetik ve cerrahi işlemlerde kullanılabilecek supraorbital, infraorbital ve mental sinir blokları birçok büyük kolaylık sağlar (Şekil 5). Her 3 sinir de pupiller hatta aynı plan üzerinde yer alan foraminalardan deri yüzeyine ulaşır. İnfraorbital foramen hedef alınarak yapılan infraorbital blok alt göz kapağı, burun yan yüzü, üst dudak ve bunların arasında kalan yanak bölgesinin anestezisini sağlar. Supraorbital foramen hedef alınarak yapılan supraorbital sinir blokajı üst göz kapağı, alın ve lambdoidal suture kadar olan parietal alanda anestezi sağlar. Mental foramen hedef alınarak yapılan blokaj ise alt dudak ve mandibulada anestezi sağlar.

2.2.GÜVENLİ DOLGU UYGULAMALARI İÇİN TEMEL VASKÜLER İPUÇLARI

Dolgu maddelerine ait vasküler komplikasyonlar sıklıkla intravasküler enjeksiyon veya yüksek volümlü ve hızlı yapılan enjeksiyonlarda oluşan kompresyona bağlı ortaya çıkar. Vasküler komplikasyon sonucu nekroz gelişimi genellikle bölgenin kanlanmasının tek bir arteriyel dalla sağlandığı ve anastomozların az olduğu alanlarda gelişir. Bu bölgelerin başında glabella ve nazolabial sulkuslar gelir. Ancak alın, kaz ayakları, alt dudak ve yanak dolgu uygulamalarında da vasküler komplikasyonlar bildirilmiştir. Glabellar bölgede supraorbital ve supratroklear arterlerin yüzeye nispeten

daha yakın olması ve kollateral dolaşımın sınırlı olması riski artırır (8). Enjeksiyon sırasında ani şiddetli ağrı, renkte soluklaşma ve ardından viole renk gelişimi vasküler oklüzyonun erken belirtileridir. Ardından erozyon ve ülserasyon oluşur (9). Az sayıda olguda embolizasyon nedeniyle retinal arter oklüzyonu ve hemipleji gelişimi bildirilmiştir (10,11). Glabellar uygulamada enjekte edilen materyalin retrograd akımla periferik arterlerden oftalmik ve santral retinal artere ulaşmasıyla görme kaybı gelişebilir. İntraarteriyel uygulamalar ve özellikle sistolik basıncın üzerinde bir basınçla yapılan enjeksiyonlar retrograd emboli riskini artırır (10). Yapılan çalışmalarda oral komissüra civarı enjeksiyonlarda lateral 15- 20 mm'lik alanda 10-15 mm'lik derinlik ve burun köşesinden lateral 0-5 mm'lik alanda 10-15 mm derinlik tehlikeli bölge olarak belirlenmiştir (3). Önemli dolgu enjeksiyon bölgelerinden olan temporal bölgede de özellikle medial zigomatikotemporal ven risk altındadır. Bu veni korumak için lateral epikantus'tan temporale doğru uzanan ve tragus lateral epikantus arasındaki çizginin 18,8 mm'lik bölümü ile, epikantustan buna dik olarak çıkılan çizginin 19 mm'lik bölümü arasında yer alan bölge tehlike alanı olarak kabul edilmektedir (12) (Şekil 2). Dudak enjeksiyonlarında hem alt hem üst dudakta vermillion sınırında yüzeysel enjeksiyonlar güvenlidir. Alt dudakta her planda uygulama güvenliyken, üst dudakta enjeksiyon dudak orta bölümüne yapılmalı, superior labial arteri korumak adına kas altına derin enjeksiyondan kaçınılmalıdır (4). İntravasküler enjeksiyona işaret edecek bir bulguyla karşılaşıldığında hemen enjeksiyon durdurulmalı ve enjekte edilen materyal ne tip olursa olsun hemen intralezyoner hyaluronidaz enjeksiyonu yapılmalıdır. Ardından bölgeye %2 nitrogliserin krem ve ılık kompres uygulamasına başlanmalıdır. Ayrıca subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulamasının da faydalı olduğu bildirilmiştir. Bunların yanısıra prednizolon, aspirin ve proflaktik antibiyotik ve antiviral uygulamaları da önerilmektedir (13).



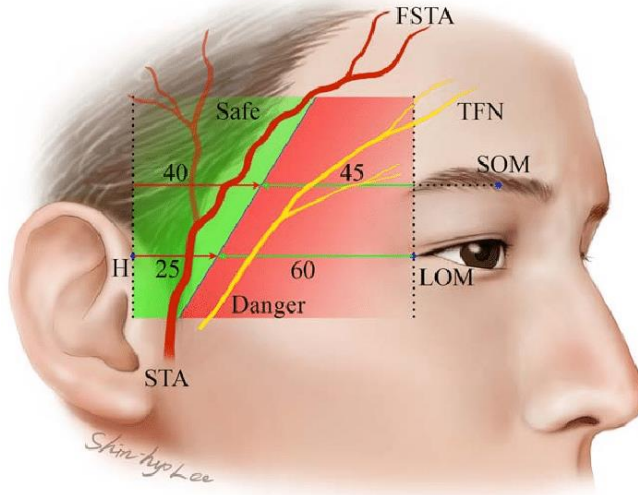
Şekil 2. A. facialis önden görünümü (anastomoz bölgeleriyle) (14)

2.3.BAŞ BOYUN BÖLGESİ İNNERVASYONU

Fasiyal sinir kafatasını stylomastoid forameninden terkeder. İlk ekstrakranial dalı posterior auriküler daldır. Daha sonra fasiyal sinir parotis bezinin içerisinde korunarak ilerler. Bu sırada temporal, zigomatik, bukkal, marjinal mandibular ve servikal olarak

beş ana dal verir. Bunlar parotisten çıkarak kendi alanlarını innerve ederler. Fasiyal sinirin temporal dalı parotis bezinin üst kısmından çıkar ve zigomatik arkı yüzeyel olarak geçer. Anterior ve superior aurikuler kasları, orbikularis okuli kasını, oksipitofrontal kasın ön kısmını, corrugator supercilii kasını ve proserus kasını innerve eder. Kozmetik uygulamalarda bu sinir hasarı daha sıktır ve göz kapağında düşme ve göz kapağının sıkıca kapatılamaması ile sonuçlanır. Zygomatik dal parotisten çıktıktan sonra gözün alt kenarına doğru ilerler. Orbikularis okuli kasını ve majör/minör zigomatik kasları innerve eder. Hasarlanması ektropion gelişimine, göz kırpmada zayıflamaya ve özellikle gülerken fasiyal asimetri gelişimine neden olur. Bukkal dal buksinatör, rizorius, orbikularis okuli kaslarını innerve eder. Bu dalın hasarı ısıklık çalma ve dudak büzme fonksiyonlarında zayıflamaya ve fasiyal asimetriye neden olur. Marjinal mandibular dal ise parotis alt kenarından çıkar ve mandibulanın alt ucuna paralel seyrederek. Depresor angulis oris, depresor labii inferioris ve mental kasları innerve eder. Bu sinirin hasarı konuşma ve gülme sırasında asimetriye neden olur.

Servikal dal ise parotis alt ucundan çıkıp mandibula köşesinin arkasından aşağı inerek platysmaya ulaşır (2). Fasiyal sinirin dağılım alanları cerrahi ve kozmetik uygulamalar için “güvenli bölgeler” ve “tehlikeli bölgeler” olarak iki bölüme ayrılır. Tehlike bölgeler Şekil 3’te gösterilmiştir (1,2). Yüzün duysal innervasyonu trigeminal sinirle sağlanır. Trigeminal sinirin oftalmik dalının supraorbital ve supratroklear dalları üst göz kapağı medial ve alnı, infratroklear dalı üst gözkapağı medial kısmı ve burun üzerini innerve eder. Maksiller dalın infraorbital dalı burun yan kenarlarını, üst dudak ve yanağı innerve ederken mandibular dalın mental dalı çene ve alt dudak lateralini, bukkal dalı yanağı, aurikülotemporal dalı kulak dış kısmı ve temporal bölgeyi innerve eder. Kozmetik uygulamalara bağlı nöral komplikasyonlar nadirdir. Sinirlerin enjeksiyon sırasında iğneyle zedelenmesi veya enjeksiyon ya da şiddetli masaj nedeniyle basınca maruz kalması geçici duysal defektlere neden olabilir. Motor defektler özellikle tehlike zonlarında agresif cerrahi işlemler nedeniyle ortaya çıkar. Ancak sinir dağılım varyasyonlarının olabileceği de unutulmamalıdır.



Şekil 3. Tehlikeli ve Güvenli Bölgeler

2.4.YÜZ KASLARI

2.4.1.ÜST YÜZ KASLARI

Frontal kas: Oksipitofrontal kasın ön bölümüdür. Tek fonksiyonu kaşların yukarı kaldırılmasıdır. Bu hareket yüze şaşırma ifadesi verir ve alın çizgilerinin oluşmasına neden olur. Kas istirahat halindeyken kaşlar normal pozisyonlarını alırlar.

Fasiyal sinirin temporal dalı tarafından innerve edilir.

Orbicularis oculi: Bu sfinkter benzeri kas göz kapaklarının altında adeta orbital açıklığı çevreler ve lateralde temporale doğru uzanır. Orbita lateralinde üst dudak ve yanak elevatörlerinin üzerinde seyreder. Göz kapağı kapanması kasın farklı bölümlerinin çalışması ile ortaya çıkar. Tam ve sıkı kapanma tüm bölümlerin bir arada çalışması sayesinde olur. Fasiyal sinirin temporal ve zigomatik dalları ile innerve olur.

Corrugator supercilii: Frontal kemiğin orta alt kenarından başlayıp üst laterale doğru fan şeklinde açılarak ilerler. Frontal ve orbikülaris okuli kaslarının altında yer alır. Kasılması kaşları medial-aşağı çeker ve kaşlar arasındaki vertikal çizgilerin oluşmasına neden olur. Fasiyal sinirin temporal dalıyla innerve olur.

Procerus: Nazal kemiğin üst orta kısmından başlar, vertikal olarak glabellada corrugatorların arasında ilerler. Bu kasın kasılması burun kökünde horizontal çizgilerin oluşmasına neden olur. Fasiyal sinirin temporal dalıyla innerve olur.

2.4.2.ORTA YÜZ KASLARI

Orbicularis oris: Ağız orifisini çevreler. Derin ve yüzeysel bölümleri vardır. Derin bölüm dudakların sıkıca kapanmasını sağlar. Yüzeysel bölüm ise yüzün mimik kaslarına katkıda bulunur ve alt dudağın retraksiyonunu sağlar. Fasiyal sinirin marginal mandibular ve bukkal dallarıyla innerve olur.

Zigomaticus major: Zigomatik kemikten başlar ve ağız köşesinde sonlanır. Kasılması ağız köşelerinin yukarı kalkmasını sağlar. Fasiyal sinirin bukkal ve zigomatik dallarıyla innerve olur.

Buccinator: Çiğneme ve üfleme gibi ağız hareketlerinde yanakların molar dişlere doğru bastırılmasını sağlar. Fasiyal sinirin bukkal dallarıyla innerve olur.

Zigomaticus minor: Zigomatik majörün medialinde yer alır. Zigomatik kemiğin lateralinden üst dudağın kenarına uzanır ve üst dudağın yukarı çekilmesini sağlar. Nazolabial sulkusu derinleştirir. Fasiyal sinirin bukkal ve zigomatik dalları tarafından innerve edilir.

Levator labii superioris alaeque nasi - Levator labii superioris: Maksillanın frontal çıkıntısından başlayıp burun kenarından üst dudağa inen iki kastır. Levator labii superioris infraorbital foramenin üstünden başlar ve infraorbital damar ve sinirin üzerinde seyreder. Üst dudağın yukarı kaldırılmasını sağlarlar. Levator labii superioris alaeque nasi aynı zamanda burun deliklerinin genişlemesini sağlar. Fasiyal sinirin bukkal ve zigomatik dallarıyla innerve olurlar.

Levator anguli oris: İnfraorbital foramenin altından başlayıp dudak köşesine uzanır ve dudak köşesinin yukarı kalkmasını sağlar. Fasiyal sinirin bukkal ve zigomatik dallarıyla innerve olur.

Risorius: Dudak köşelerini yukarı çeken kaslardan biridir. Fasiyal sinirin bukkal dallarıyla innerve olur.

Nasalis: İki bölümden oluşur. Bir bölümü burun dorsumu üzerinde transvers seyreder ve kompresyon sağlar. Diğer burun kanatlarında yer alır ve burun deliklerinin açılmasını sağlar.

2.4.3.ALT YÜZ KASLARI

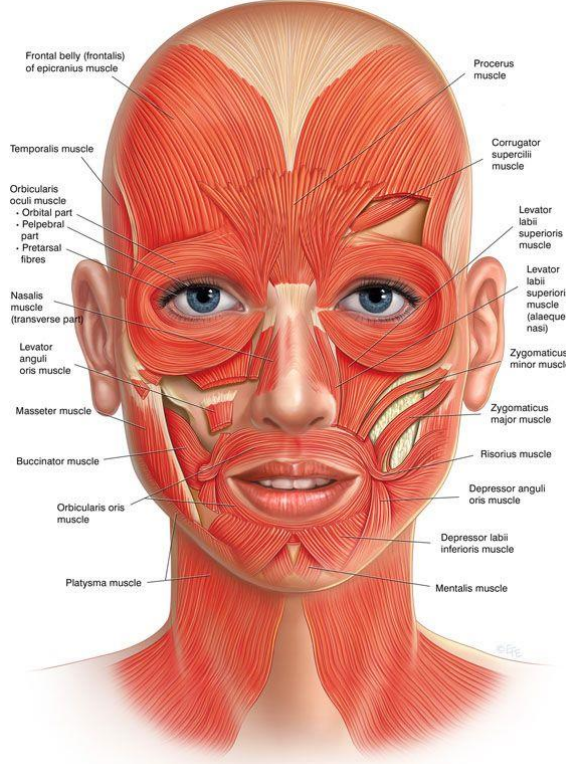
Depressor anguli oris: Dudak yan kenarlarını aşağı çeker ve alt dudağın eversiyonunu sağlar.

Depressor labii inferioris: Alt dudağın aşağı ve dışa doğru hareketini sağlar. Fasiyal sinirin marginal mandibular dalıyla innerve olur.

Platysma: Subkutan yerleşimli ince bir kasdır. Boyunda yer alır ve kemiğe bağlı değildir. Alt dudağı, mandibulayı ve ağız kenarlarını aşağı ve yana doğru çeker. Fasiyal sinirin servikal dalıyla innerve olur.

2.4.4.ÇİĞNEME KASLARI

Yüzün lateral kenarlarında yer alırlar. Bu kaslar temporal, masseter, medial ve lateral pterygoid kaslarıdır. Bunlar derin yerleşimli kaslar olup mandibular sinirin dallarıyla innerve olurlar. Yüz bölgesinin kas dağılımı Şekil 4’da gösterilmiştir (1,2).



Şekil 4. Yüz Kasları (14)

2.5.YÜZÜN ANATOMİK KATMANLARI

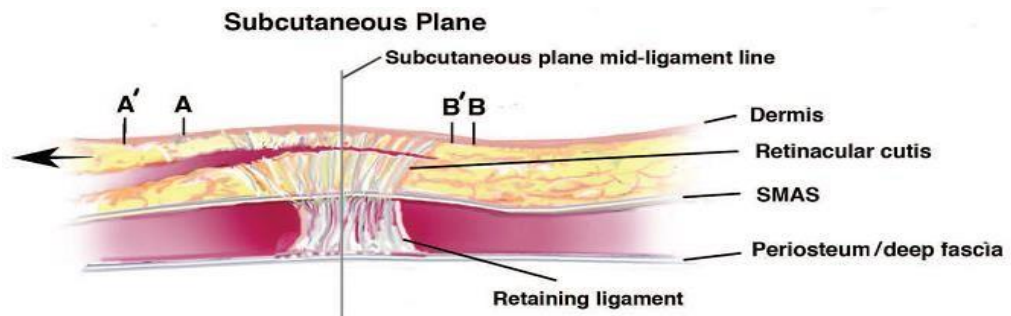
Yüzün yumuşak dokusu dışarıdan içeriye doğru 5 tabakadan oluşmaktadır.

Deri:

Epidermis ve dermis tabakaları bulunmaktadır. Epidermis tabakası en dışta yer almaktadır ve cildin sağlıklı ve genç görünümünden sorumludur. Dermis tabakasında cildi besleyen damarlar, sinir uçları, cildin elastikiyetini sağlayan destek dokuları bulunmaktadır (3).

Subkütanoz Tabaka (Deri Altı Tabakası):

Yüzün hacim miktarını belirleyen tabakadır. Deri altı yağ dokusu tabakasından ve bu yağ dokusu arasında bulunan ve dermisi alttaki SMAS tabakasına bağlayan fibröz retinakular kutis bağları tabakasından oluşmaktadır (Şekil 5). Deri altı dokunun özellikleri yüzdeki anatomik alanlara göre değişiklik göstermektedir. Örneğin; dudak ve göz kapağı bölgeleri daha kompakt bir yapıda olup yağ dokusu barındırmazken, nasolabiyal fold gibi alanlarda yağ dokusu ve retaining ligamentler daha fazla bulunmaktadır (3).



Şekil 5 .Subkütanöz Deri Tabakası (3). Şekilde A noktası diseksiyonun başladığı yeri, B noktası yüzde lifting yapılması veya sıkılaştırılması istenen bölgeyi göstermektedir. A' ve B' noktaları deri veya SMAS (yüzeyel muskuloaponevrotik sistem) flebi çekildiğinde A ve B noktalarının yerini göstermektedir.

Muskuloaponevrotik Tabaka:

Bu katmanda fasyalar ve mimik kasları yer almaktadır. Baş bölgesindeki fasyalar; Saçlı derinin altında "galea", alında "frontalis fascia", şakaklarda "temporoparietal (superficial temporal) fascia", göz çevresinde "orbicularis fascia", yüzün alt ve orta üçte birlik kısmında "superficial musculoaponeurotic system (SMAS)" ve boyunda "platysma" adını almaktadır (148). SMAS (superficial musculoaponeurotic system) sert bağ dokusu-kas yapısıdır. Nasolabial, ağız ve göz çevresi alanlarında yüz kasları ile ilişkilidir (3).

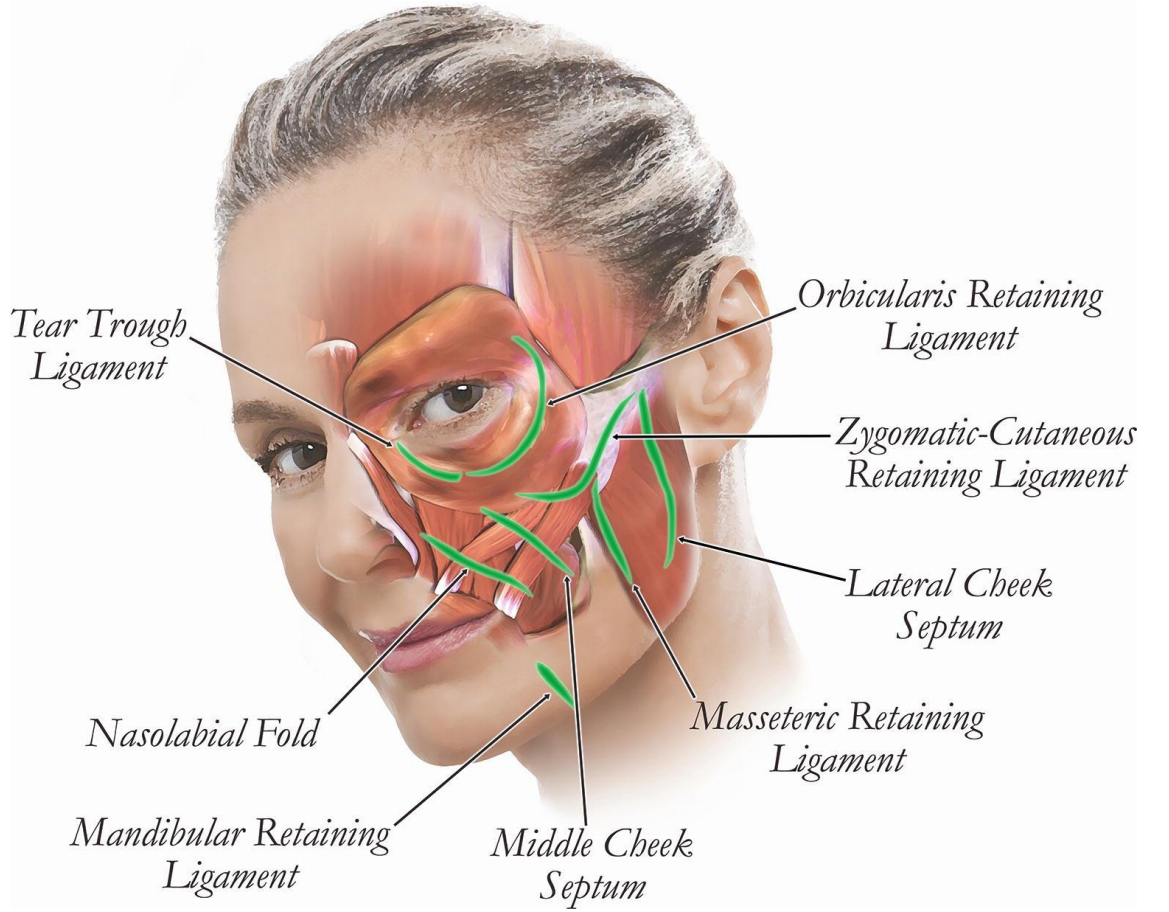
Üst SMAS (Yüzün üst kısmı): Yan kısımda temporalis fasya üzerini örtmektedir ve m. sphincter colli profundus yapmaktadır. Bu kas kompleksini: m. frontalis, m. orbicularis oculi (periorbitalis), m. zygomatici, m. levator superioris (quadratus) et anguli oris et alaeque nasi (levatores), m. orbicularis oris yapmaktadır. Bunlar yüz kemiklerine güçlü bağlanmaktadır (84).

Alt SMAS: Primitive platysma ile oluşmaktadır ve m. sphincter colli superficialis adını almaktadır. Bu kas kompleksini; platysma, m.risorius, m.depressor anguli oris (triangularis), m.auricularis posterior yapmaktadır. Bu kaslar yüz kemiklerine yapışmamaktadır. SMAS parotid bezini daha yüzeysel örtmekte ve parotideomasseterik fasyayı oluşturmaktadır (84).

Retaning Ligamentler ve Anatomik Boşluklar

Retaning ligamentler, yumuşak doku boşlukları, deri yüzeyine uzanan sinirler, damar paketleri ve deri yüzeyine uzanan küçük fasiyal kas grupları bu tabakada yer almaktadır. Kemikler ve yüz kasları üzerlerinde bulunan deriye ve SMAS tabakasına retaining ligamentler ile bağlanmaktadır. Deri altındaki damar ve sinirler bu ligamentler ile deriye ulaşırlar. Retaning ligamentler ağız, göz ve burun çevresindeki alanlarda daha yoğun bulunmaktadır ve yüzeyel yağ alanlarını çevreleyerek deri altı yağ dokusunun bulunduğu kompartmanlar içerisinde stabil kalmasını sağlamaktadır(84).

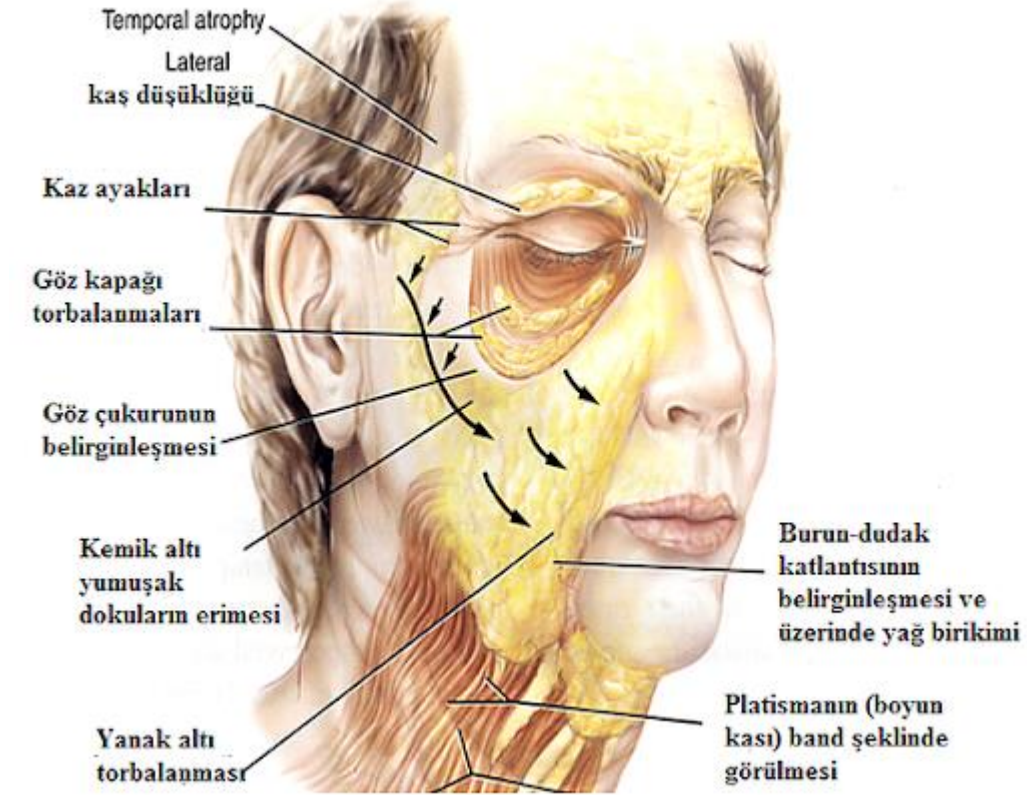
Yaşlanma sonucu görülen yağ dokularının yer değişimi, ligamentlerin oldukları alanların da değişimine sebep olmaktadır. Zygomatic ligamentler; yanakların çökmesine bu da nasolabial fold gelişimine, orbital retaining/malar ligamentler; yaşlanma sürecinde malar bağ oluşumuna, Masseter-kutanöz ligamentler; yanaklarda olukların oluşumuna ve ağız köşelerinde marionette çizgilerine, Mental ligament; gıdı (jowl) bölgesindeki katlantıya yol açmaktadır (3).



Şekil 6. Fasiyal Ligamentler (19)

Derin Fascia:

Periosteum bu katmanda yer almaktadır ve en altta bulunan deri altı yumuşak doku katmanıdır (3).



Şekil 7. Yüzün yağlı dokuları (19)

3.BOTULİNUM TOKSİN

3.1. BOTULİNUM TOKSİN VE TARİHÇESİ

Botulinum toksin tıpta ve dişhekimliğinde nöromusküler aktiviteyi belirli süreler bloke ederek çeşitli endikasyonlarda tedavi ya da kozmetik amaçlar ile kullanılan *Veclostridium botulinum* adlı bakteriden elde edilen bir toksindir. Botoks (BTX) adı botulinum ve toksin sözcüklerinin ilk hecelerinden türetilmiştir. Botulinum Toksin nöromusküler sinapta asetilkolin salımını belirli bir süre engelleyip reversible paralizi ile etkisini gösterir.

Bu konu ile ilgili ilk bilgiler, 1700'li yıllarda sosis zehirlenmeleri ile ilgili besin zehirlenmesi olgularına dayanmaktadır. İlk botulizm olgusunu 1815 yılında Justinus Kerner sunmuş, 1820 yılında sosis zehirlenmesi ile ilgili 76 olgu içeren raporunu bildirmiştir. 1895'te Belçikalı mikrobiyolojist Emile Pierre van Ermengem besin zehirlenmesine yol açan bakteriyi izole etmiş vebacillus botulinum olarak adlandırmıştır. 1897 yılında bakterinin anaerobik mikroorganizma olduğunu saptayarak adını aerob genus *Bacillus* yerine anaerob genus *Clostridium botulinum*'a çevirmiştir. *Clostridium botulinum* sporlu, anaerob, hareketli gram pozitif özellikte çubuk şeklinde, yüksek ısıya oldukça duyarlı bir bakteridir te Edward Schantz *Clostridium botulinum* toksinini ayırtırdı yılında ise Burgen ve arkadaşları botulinum toksininin nöromusküler faaliyetleri azaltıcı etkisini keşfettiler (18).

3.2.CLOSTRİDİUM BOTULİNUM

Botulinum toksin, *Clostridium botulinum* tarafından üretilen birbiri ile benzer özellikler taşıyan sekiz tip (A, B, C1, C2, D, E, F, G) nörotoksinin ortak adıdır. *Clostridium botulinum* sporlu, anaerob, hareketli gram pozitif özellikte çubuk şeklinde

bir bakteridir. Sekiz tip toksinden A, B, E, F tipleri insanda; C ve D tipleri hayvanda toksik etkiliyken G tipinin toksik etkisi yoktur. Botulinum, bilinen en güçlü nörotoksindir. İnsan için bilinen en zehirli madde olan botulinum toksinin, kilogram başına 0,001 mikrogram uygulanması öldürücü olabilmektedir. Botulinum toksini en çok bilinen zehirlerden olan VX maddesinden 15000 kez, sarin gazından 100 kez daha güçlü bir zehirdir. Toksinler sıcaklığa dayanıksız suda çözünebilen asitlere dirençli yüksek moleküllü proteinlerdir. *Clostridium botulinum* toksinleri ısıya duyarlıdır. Kaynama derecesinde birkaç saniyede tahrip olurlar. 80 derecede, 6 dakikada ve 72 derecede, 12 dakikada tamamen inaktif hale geçerler (19,20).

1973 yılında oftalmolog Dr. Alan B. Scott, 'A' Tipi Botulinum Toksini maymunlarda denemiş, 1980 yılında ise insanda uygulamaya geçerek strabismus (şaşılık) giderme amaçlı kullanmıştır (20). Böylelikle Botulinum Toksin ilk uygulamalarını oftalmolojide bulmuş, paralitik strabizm, sekonder strabizm, blepharospasm (göz kapağı apraksisi) gibi olgularda olumlu sonuçlar alınmıştır. İleri strabizm vakalarında cerrahi tedavi öncesi hazırlık amaçlı kullanılmıştır (21).

1982'de oftalmolog Dr. Jean Carruthers San Fransisco'ya gelerek Dr.A. Scott'un FDA (Food and Drug Administration, US) için yürüttüğü Botulinum Toksin çalışmasına katılmış, 1982'den itibaren Botulinum Toksin preparatı Oculinum'u Kanada'da kendi hastaları üzerinde kullanmaya başlamış ve 1987 de blefarospazm hastalarından birinin lateral kantus çizgilenmeleri bölgesindeki (göz kenarında kaz ayağı çizgileri) düzelmeyi belirtmesiyle Botulinum Toksin'in kozmetik etkisi ortaya çıkarılmıştır. Dr. J. Carruthers ve eşi dermatolog Dr. Alastair Carruthers, Vancouver da araştırmalarına devam ederek Botulinum Toksin'in estetik uygulama prensiplerini geliştirmişlerdir (22, 23). Kasım ayında FDA tarafından gözde strabismus ve blefarospazmın tedavisi için hiperaktivite gösteren m. orbicularis oculiye bilateral Botulinum Toksin enjeksiyonlarına 12 yaş üzeri hastalar için onay verilmiştir. 15 Nisan 2002'de FDA Botulinum Toksin'in glabelladaki kırışıkları yumuşattığını geçici olarak onaylamıştır. 2000'li yıllara gelindiğinde Botulinum Toksin'in dermatoloji ve plastik-rekonstrüktif cerrahide, yüz kırışıklıklarına karşı başarılı kozmetik kullanımı gösterilmiş, uygulamanın hızla yaygınlaşması İtalya başta olmak üzere estetik alanda non-invaziv cerrahi olmayan tedavileri kapsayan medikal estetik adlı yeni bir branşın doğmasına yol açmıştır. Botulinum Toksin'in spazmodik tortikollis (servikal distoni)de kullanımı ilk olarak 1986'da gösterilmiştir ve günümüzdeki tedavi seçenekleri arasına girmiş, hastaların %90'ında baş pozisyonu bozukluğunda ve ağrıda azalma saptandığı bildirilmiştir (24). Boyun kaslarına yapılan enjeksiyonlardan sonra ciddi bozukluğu olanlar haricinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların %5-9'unda ise; geçici disfaji saptanmıştır. Ayrıca tik ve tremor gibi bozuklukların tedavisinde de etkili bulunmuştur. Botulinum Toksin çok çeşitli spastik bozukluklarda kullanılmıştır. Serebral paralizli hastaların yürüme paternlerinde düzelmeye sağladığı, multiple skleroziste uyluk adduktör kaslarının kas kontraksiyonunu azalttığı, üst ekstremitelerde spastisitesinde hareket derecesini artırdığı bildirilmiştir (25). Spasmodik disfoni (larengeal distonilerin) tedavisinde Botulinum Toksin deneysel ve klinik olarak kullanılmış, normal ya da normale yakın ses elde edildiği gösterilmiştir (26, 27). Hemifasial spazmlı hastalarda enjeksiyon öncesi beyin MR tetkiklerinin yapılması gerektiği ayrıca bu hastalarda distonili hastalara oranla toksin etkinliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır (28). Botulinum Toksin'in migren, astım, obezite gibi birçok hastalığa etkisi üzerine araştırmalar devam etmektedir. Masseter hipertrofisi ve temporomandibuler eklem (TME) bozukluklarının tedavisinde kullanılmıştır (29,30). Son dönemde BTX-A tipi ilaçların sayısında hızlı bir artış olduğu gözlemlenmektedir. Halen piyasada Botox, Vistabel, Dysport, Azzalure, Xeomin, Neuronox ve Prosigne ticari markaları ile satışa sunulmuş olan BTX-A tipi ilaçlar bulunmaktadır. Botulinum

Toxin Tip B (BTX-B) kullanıldığı ilaç olarak ticari ismi Amerika Birleşik Devletleri'nde Myobloc, Avrupa Birliğinde ise Neurobloc olan preparat bulunmaktadır. BTX-B'nin servikal distoni tedavisine uygunluğu ise 21 Kasım 2000 yılında onaylanmıştır. Halen BTX-A ve BTX-B kas distonileri ve hipertrofiler, bruksizm, hiperfonksiyonel çizgilenmeler, yüzdeki kırışıklıklar, aksiller hiperhidrosis (koltukaltı terlemesi), palmar hiperhidrosis (el ve ayak terlemesi), Frey sendromu (aurikülotemporal sendrom, parotis bezi cerrahisi veya travması sonrasında yanakta görülen terleme) tedavisinde kullanılmaktadır (31). Botulinum Toksin'in yüz estetiğinde uygulandığı bölgelerden; glabella, frontal bölge, lateral kantal bölge ve mentum bölgesi en sık enjeksiyon uygulanan bölgelerdir (23).

3.3.BOTULİNUM TOKSİN ETKİ MEKANİZMASI

Botulinum toksininin etki mekanizması, sinir uçlarında iletimi sağlayan maddelerden asetil kolinin salınımını engelleyip sinirler ile sinirlerin ulaştığı organlar arasındaki iletimi durdurmak şeklindedir. Toksin bir proteaz enzimi olarak görev yapmaktadır. Toksinin hedefi hücre duvarında bulunan Snare (Soluble N-Eethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor) proteinleridir. Botulinum toksini snare proteinlerinin bir veya birkaçını parçalayarak sinaptik uyarı aracılığı ile asetilkolin salınımını önler ve kasta geri dönüşümlü paraliz yapar. Toksin ağır ve hafif zincirden oluşmaktadır. Ağır zincir presinaptik reseptörlerin aracılık ettiği hücreye bağlanmadan sorumludur. Toksinin diğer parçası olan hafif zincir ise, nörotoksin parçasını oluşturur. Bu parça snare proteinlerine bağlanır ve bunları parçalar. Botulinum toksininin ilk belirtileri 2-5 günde ortaya çıkar ve 3-6 aylık bir süre zarfında kaslarda hiperaktivitenin inhibisyonuna neden olur (32, 33).

3.4.NÖROMUSKULER SİNAPSTA BOTULİNUM TOKSİN ETKİLERİNİN SAFHALARI

- 1-Botulinum Toksin Öncesi: Akson kas lifi üzerindedir,
- 2-Bağlama (Binding): Botulinum Toksin sinir terminaline bağlanır,
- 3-İçeri Alma (İnternalizasyon): Botulinum Toksin reseptör-ortamlı endositosis ile içeri alınır,
- 4-Blokaj: Hafif zincir SNAP-25 e bağlanarak parçalar ve nöro ileti vezikülünün füzyonunu durdurarak asetilkolin salınımına engel olur,
- 5-Aksonal Filizlenme (Nevre Sprouting): Uygulamadan 4-12 hafta sonra nöral terminal uzayarak kollateral aksonal filizlenme ile yeni sinir terminalleri oluşur ve sinir iletimi tekrar başlar. Botulinum Toksin için nöromüsküler iletinin tekrar başlaması ve asetilkolin salınımı için tekrar geçen süre 3-6 ay olarak bulunmuştur. C serotipi de A serotipine benzer ancak diğer serotipler daha kısa süre etkilidir. Etki süreleri üzerinde dilüsyon öncesi saklanma şartları, raf ömrü, dilüsyon konsantrasyonu ve sonrasında saklanma koşulları-tazeliği ile dozaj ve toplamda uygulanan Botulinum Toksin miktarının tesiri vardır (32,33).

3.5.BOTULİNUM TOKSİN KULLANIMININ ENDİKASYONLARI

Botulinum Toksin tıpta kas distonileri ve hipertrofiler, hiperfonksiyonel çizgilenmeler, yüzdeki kırışıklıklar, el, ayak, koltuk altı terlemesinin tedavisinde kullanılmasının yanı sıra diş hekimliğinde de pek çok kullanım endikasyonuna sahiptir. Diş hekimliğinde botulinum toksininin kullanım endikasyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz (32, 33):

-Bruksizm

- Benign Masseter Hipertrofisi
- Frey Sendromu
- Ortognatik Cerrahi sonrasında relapsların önlenmesinde
- Oromandibular ve baş boyun distonileri
- Temporomandibular eklem rahatsızlıkları
- Çene yüz bölgesinde kozmetik amaçlı kullanım
- Çene yüz bölgesi ağrıları
- Tükürük bezi patolojileri
- Trigeminal nevraji

3.6.BOTULİNUM TOKSİN KULLANIMININ KONTRAENDİKASYONLARI

Botulinum Toksin geniş kullanım endikasyonlarının yanında birtakım kontrendikasyonlara ve yan etkilere de sahiptir. BTXA'nın kontrendikasyonları (33,34):

- Hipersensitivite
- Uygulama alanında enfeksiyon
- Hamilelik ve lohusalık
- Sistemik kas hastalıkları
- Aminoglikozit türü antibiyotikler, tübokurarin tipi myorelaksanlar ve nöromusküler transmisyon ilaçlarının kullanımı
- Antikoagulan kullanan hastalar
- Dismorfofobi
- İnflamatuvar deri hastalıkları olarak sıralanabilir.

3.7. BOTULİNUM TOKSİN KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

-Bell felci (fasiyal paralizi), genellikle tek taraflı olarak fasiyal sinirin dış etkenlere bağlı paralizi sonucunda yüzün yarısında meydana gelen kas güçsüzlüğüdür. Sarkoidoz gibi hastalıklarda çift taraflı ortaya çıkabilir. Etiyolojisi kesin değildir. Yaygın olan teori fasiyal sinirin belki de herpes gibi bir virüs enfeksiyonu nedeni ile şişip zarar görmesidir. Tipik belirtileri, ifadesiz bir yüz, felç olan tarafta hareketsizlik, sarkık komissura ve tükürük kontrolünün azalması, gözün kısmen kapanması ve gözyaşı sızmasıdır. Hastalıktan etkilenmemiş olan taraftaki kaslar oynatıldığında yüzde çarpılmalar meydana gelir.

-Dismorfofobi, psikiyatrik bir hastalık olup genellikle gizli kalan bir rahatsızlıktır. Dismorfofobik kişilerin sıklıkla aşırı aynaya bakma veya farz edilen kusuru saklama girişimleri vardır. Kırıklıklar, yara izleri, damar lekeleri, ten rengindeki solukluk veya kızarıklık, ödem, akne veya diğer lezyonlar, yüzde asimetri veya orantısızlık, saçın inceliği veya yüzdeki aşırı kıllanma gibi, yüz ve baştaki hayali veya abartılmış kusurları olduğunu düşünürler. Dismorfofobik hastaların hemen hemen tümü sosyal ve mesleki ortamlardan kaçınırlar. Hatta abartılmış kusurları nedeniyle alaya alınma endişeleri yüzünden evden çıkamaz hale gelirler. Genellikle diş hekimleri ile estetik cerrahlara çok sık giden bu kişilerin en çok kusur buldukları yerler saç, deri ve burun olarak saptanmıştır.

-Antikoagulan maddeler, Aspirin, E vitamini, ginkgo bilboa, St. Johnswort (binbirdelik otu), omega-3 gibi antikoagulanların kullanımı enjeksiyon sonrası hemoraji ve ekimoz oluşumuna yol açmamak için 1-2 hafta önce kesilmelidir (33).

3.8. BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMASI SONUCU GELİŞEBİLECEK ÇENE YÜZ BÖLGESİ KOMPLİKASYONLARI

Botulinum Toksin'in uygulaması sonucu gelişebilecek çene yüz bölgesi komplikasyonları ise; alerji, enjeksiyon bölgesinde ağrı, toksine karşı direnç gelişmesi, diplopi (çift görme), ektropion (göz kapağının dışa dönmesi), ptosis (üst göz kapağının sarkması) kaslarda zayıflama, yutma zorluğu, enjeksiyon bölgesinde morarma, dudak ve tükrük hareketlerinin kontrolünde zayıflamadır (33,34).

3.9. MATERYAL VE DOZAJ

3.9.1. TİCARİ PREPARATLAR

Botox: Üreticisi Allergan Inc, Irvine, California, ABD'dir. 100 IU flakonlarda pazarlanır. Pazardaki ilk BTX-A tipi ticari ürün olmanın avantajı ile hakkında birçok literatür bulunmaktadır. Raf ömrü 3 yıldır. Üreticisi 1ml veya 2.5ml dilüsyonları önermektedir. Prospektüse göre maksimum etki için dilüsyondan sonra 4 saat içinde tüketilmelidir. Dilüe form 2-8 °C'de 24 saat buzdolabında saklanabilir. Botox ilk 3 ay için toplam 400 MU dan fazla kullanılmamalıdır. MU olarak, 20 ünite Botox;100 ünite Dysport'a eşdeğerdir.

Vistabel: Botox'u üreten Allergan tarafından, Botox'un yarı flakon hacminde 50U olarak piyasaya sürülmüştür. Daha az ilaç gereken tedaviler için düşünülmüştür.

Dysport: Ipsen Ltd. (Slough, İngiltere) tarafından üretilmektedir. 500U lik flakonlarda satılmaktadır. Botox'a göre Botulinum Toksin-A tipi toksini daha saf olup ısıya karşı daha dayanıklıdır ve bu nedenle bozulma riski daha düşüktür.

Azzalure: Ipsen'in daha düşük doz gerektiren tedaviler için 125U luk flakonda ürettiği Botulinum Toksin-A preparatıdır

Xeomin: Merz Pharmaceuticals (Frankfurt am Main, Almanya) tarafından üretilmektedir. Piyasada 150U'luk flakonlar halinde bulunmaktadır. Halen mevcut en saf Botulinum Toksin-A preparatıdır.

Neuronox: Medy-Tox (Seul, Kore) tarafından dış pazarlar için üretilip, Pacific Pharmaceuticals (Kore) üretici ismi ile pazarlanmaktadır. Kısaltılmış ismi KbtxA dır. Kore iç pazarında Meditoxin adı ile yer alır. 100U lik flakonlarda bulunur. Botox ile karşılaştırmalı çalışmaları vardır.

Prosigne: Lanzhou Biological Products Institute (Çin) tarafından üretilen BTX- A preparatıdır. Hindistan'da CBTX-A adı ile pazarlanmaktadır. Botox kıyaslamalı araştırmalarda denenmiştir.

Myobloc: Solstice Neurosciences, Inc. (ABD) üretici firmasıdır yılında servikal distoni için FDA onayı alan Botulinum Toksin-B (rimabotulinumtoxinb) tipi preparattır. Avrupa'da Daneurobloc markası altında satılmaktadır. 5000U flakonda hazırlanmıştır (20).

3.9.2. DOZAJ

Botulinum Toksin derin dondurucuda -5 °C’de, buzdolabında 2-8 °C de dilüe edilmeden 6 ay saklanabilir. Liofilize Botulinum Toksin preparatlarının kullanılmadan önce serum fizyolojik ile dilüe edilmesi gereklidir. Dilüasyonun, flakonu sallamadan hafifçe karıştırarak ve köpük oluşturulmadan yapılması önerilmekte, aksi halde çok narin olan toksinin inaktivasyonu gerçekleşebilmektedir. Ayrıca preparat çekilmiş enjektörü ısıdan korumak, iğne keskinliğini azaltmamak için sık enjektör değiştirmek gereklidir. Dilüe edilmiş flakonlar sadece 2-8 °C aralığında buzdolabında saklanabilirler, derin dondurucuda donar ise kristalize olacağından kullanılamaz hale gelir. Botulinum Toksin dondurucudan veya buzdolabından çıktıktan 4-8 saat içinde kullanılması önerilmekle birlikte, dilüe edilmiş preparatın soğuk ortamda etkinliğini 6 haftaya kadar koruduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Tedaviye başlarken direnç gelişimini önlemek amacıyla mümkün olan en düşük doz seçilmelidir. Enjeksiyonların arası en az 3 ay olması ve 3 aydan kısa süren ilave enjeksiyonlardan kaçınılması gereklidir. Botulinum Toksin-A preparatları markasına göre 500, 150, 125, 100 ve 50U’lık flakonlarda bulunmaktadır. Dolayısı ile dilüasyon oranları ve markaya göre ünite birimlerde, kullanılan enjektöre göre dizyem birimlerde farklılık olmaktadır. Hesaplamaların bu kriterler göz önünde tutularak yapılması gereklidir. Enjeksiyon öncesi 10U/0.1 ml (100U/1ml, Botox için; eşdeğeri 500U/1ml Dysport) ya da 5U/0.1 ml (50U/1ml, Vistabel için; eşdeğeri 100U/2ml Botox ya da 500U/2ml Dysport) olmak üzere steril serum fizyolojik ile dilüe edilmesi önerilmektedir. Serum fizyolojik ile dilüsyonda yüz bölgesinde gereksiz şişkinlik yaratmamak için daha konsantre olan 1ml serum ile dilüsyon, geniş kaslarda ise daha yaygın uygulama için 2ml serum fizyolojik ile dilüsyon tercih edilmektedir. Enjeksiyon öncesi kullanılan enjektörün 1 dizyem ünitelik solusyonunun kaç U Botulinum Toksin preparatına denk geldiği saptanmalıdır. Pratik bir örnekleme için en sık kullanılan Botulinum Toksin-A preparatlarından flakonu 100U olan Botox ile flakonu 500U olan Dysport’u aynı miktarda 1ml serum fizyolojik ile dilüe ettiğimizde tüberkülin enjektörün 1 dizyemi 1U Botox’a ve 5U Dysport’a eşdeğer olacaktır. Diğer bir anlatımla noktasal enjeksiyonda 1ml dilüe efektif Botulinum Toksin uygulama dozu 5 dizyem ise Botox preparatı ile 5U, Dysport ile 25U doz verilir. Özetle kullanılan preparata, dilüsyona ve enjektöre göre dozaj ayarlaması hesaplanmalıdır. Yetersiz doz, kasın yüzey genişliği, hastanın yaşı, uygulanan teknik, doğru kas seçimi yapılmaması ve kullanım sırasında soğuk zincire uyulmaması Botulinum Toksin başarısını etkiler. Botulinum Toksin-B serotipi, ABD’de Neuroblok, aynı preparat Avrupa’da da Myoblok adı altında piyasada bulunmaktadır. Botulinum Toksin-A ya dirençli vakalarda Botulinum Toksin-F serotipinin kullanılması için deneysel ve klinik çalışmalar yapılmakta, ancak halen F serotipi preparatı ticari olarak mevcut değildir (33).

3.10. DENTAL BOTULİNÜM TOKSİN KOZMETİK AMAÇLI UYGULAMA ALANLARI

3.10.1. BENİGN MASSETER KAS HİPERTROFİSİ

Benign masseter kas hipertrofisi masseter kasın bilateral olarak ağrısız şişliği ile karakterizedir. Klinik olarak masseter kası her iki tarafta da kemik sertliğindedir. Ağrı görülmez. Bireylere kare şeklinde bir yüz görünümü kazandırır. Hastaların temel şikâyeti, zaman zaman psikolojik sorunlara da yol açabilen estetik görünümdür.

Massetere Botulinum Toksin enjeksiyonları öncesinde hastaya çene sıkıştırılarak kasın ön ve arka sınırları saptanır, bazal mandibulanın yaklaşık 1cm üzerinde yatay bir hatta ön, orta, arka noktalara, orta noktanın da 1cm yukarısındaki noktaya 8mm derinlikte enjeksiyon

yapılır (ör: her noktaya 5-10U 1ml dilüe Botox veya 20-40U Dysport). Temporal kas enjeksiyon öncesinde ağız sıkıştırılarak aktive edilip anterior hattı belirlenir. Bu hattın 1cm distalinde alnın 1/3 orta bölgesini oluşturan yatay bandın alt ve üst sınırlarına ortadan geçen temporal artere dikkat edilerek birer enjeksiyon (5-10U Botox; 20-40U Dysport) yapılır. Enjeksiyon derinliği 8mm, açısı 90 derece olmalıdır. Medial pterigoid kas için angulus mandibulae'nin posteromedial kısmından yatay düzleme 45 açı ile 13mm derinlikte enjeksiyon yapılır (20-40U Dysport). İleri bruksizm vakalarında masseter ve temporal enjeksiyonlar yeterli gelmezse uygulanabilir. Lateral pterygoid kasa sadece ileri bruksizm vakalarında, masseter ve temporal ve medial pterigoide enjeksiyonlar yeterli gelmez ise Botulinum Toksin düşünülmelidir. Frankfurt düzlemi (ala tragal hat) üzerinde tragusun yaklaşık 3cm anterioruna 13mm enjektör ile BTX verilir (20-40U Dysport). Lingual kasa dil köküne doğru, dil el ile dışarı ve yana çekilerek, çift taraflı 8mm enjeksiyon yapılır (10-20U Dysport). Lingual artere dikkat edilmelidir (36-37).

3.10.2. NASOLABİAL BÖLGE İNDİRME (GÜLÜŞ TASARIMI)

(m.levator labii superioris alaeque nasi, m.depressor septi nasi)

Burun-dudak arası bölgenin paralizisi ile üst dudağın aşağı sarkarak dişetlerini maskelemesiyle gummy smile'in kompensasyonu hedeflenir. Spina nasalis anterior a 8mm derinlikte 45 açı ile; ala nasi 4mm lateraline çift taraflı olarak 4mm derinlikte 90 açı ile enjeksiyonlar yapılır (5-10U). Dr. B. Khanna'nın yaptığı çalışmaya göre bu yöntemle 5U'luk dozda 3.6 mm ve 10U luk dozda 6.4mm dudak örtmesi elde edilir (38).

3.10.3. PERİORAL BÖLGE VE NASOLABİAL KIRIŞIKLIKLAR (TİRYAKİ KIRIŞIKLIKLARI)

(m.orbicularis oris)

Dudaklar çevresindeki kırışıklıkların m. orbicularis oris'in paralizi ile giderilmesi hedeflenir. Uygulama öncesinde fonksiyon yaptırılarak seniliteye bağlı kırışıklıklar ile ayırıcı tanı konur. Nasolabial bölgenin yarısını üç eşit parçaya ayıracak şekilde 2şer noktaya çift taraflı olarak 4mm derinlikte enjeksiyon yapılır (her noktaya 2.5U). Komissuralar, dudak bordürü (vermillion hattı) ve filtrum enjeksiyon harici tutulur. Alt dudakta Vermillion hattının 4mm dışında orta hat ve burun kanatlarının izdüşümüne çift taraflı 4mm derinlikte toplam 3 noktaya 2-4U yapılır (33).

3.10.4. MONA LİSA (MARRİONETTE) ÇİZGİLERİ

(m.depressor anguli oris)

Normalde insanların %65 i zigomatik kasların kasılması ile Mona Lisa gülüşüne sahiptirler. Bunun olmadığı vakalarda depresör kasın (m. depressor anguli oris) paralizisi ile komissuraların yukarı kaldırılıp gülümseme etkisinin güçlendirilmesi hedeflenir. Frontalden bakıldığında burun kanatlarının dışına tanjant geçen eğik düzlem ile bazal mandibulanın dış yüzüne tanjant eğimli düzlemlerin kesiştiği noktanın 1cm üzerine enjeksiyon yapılır (5U). Noktaların simetrik olması çok önemlidir (33).

3.10.5. KİRAZ DUDAK

(m. depressor labii inferioris)

Alt dudağın dolgun gözükmesi istenilen olgularda dudağı deprese eden kasın (m. depressor labii inferioris) paralizisi hedeflenir. Alt dudak-çene ucu arası mesafe ile orta hat-komissura arası mesafelerin orta noktalarına çift taraflı olarak 4mm derinlikte 90 açı ile 5U enjekte edilir. Alt dudak de, a ve o seslerine yardımcı olduğu için yüksek dozdan kaçınılmalıdır (33).

3.10.6. MENTAL KIRIŞIKLIK (PORTAKAL KABUĞU)

(m. mentalis)

Mental kas aktive olduğunda ortaya çıkan portakal kabuğu kırışıklıklarının giderilmesi hedeflenir. Orta hat üzerinde tuberositas mentale ye 8 mm derinlikte 90 açı ile enjeksiyon yapılır (33).

4. DERMAL DOLDURUCULAR

4.1. DERMAL DOLDURUCULARIN TARİHİ

İlk olarak 1893 yılında otolog yağ transferi, dolgu amacıyla uygulanmıştır. 1899 yılında parafin enjeksiyonu kullanılmıştır. Bunu 1950 yılında sıvı silikon dolgu maddesi uygulanması takip etmiştir. Bunlara karşı gelişen ciddi reaksiyonlar sonrasında 1970'lerde sığır kollajeni ile ilgili çalışmalar başlamıştır (30).

Sığır kollajeni dolgu maddesi olarak FDA onayını 1981 yılında almıştır. Bu tarihten sonra birçok yeni dolgu maddesi geliştirilmiş ve giderek daha fazla uygulanmaya başlanmıştır (39).

4.2. DERMAL DOLDURUCULARIN İDEAL ÖZELLİKLERİ

- Kullanımı kolay olmalıdır.
- Uzun etkili olmalıdır.
- Etkisi görünür olmalıdır.
- Gerektiğinde etkisi geri döndürülebilir olmalıdır.
- Sonuçları güvenilir olmalıdır.
- Enjeksiyonu ağrısız olmalıdır.
- Allerjik, karsinojenik ve teratojenik olmamalıdır.
- Doku içinde yer değiştirmemelidir.
- Doğal hissettirmelidir.
- Ucuz olmalıdır.

-Atrofi, kırışıklık ve skarların uzun dönem doğal görünüm kazanmasını sağlayacak şekilde hastanın anatomisine uyumlandırılabilirdir.

4.3. DERMAL DOLDURUCULARIN FASİYAL BÖLGE ENDİKASYONLARI

Yüzdeki çizgilenme, kırışıklık ve kıvrımların azaltılması:

- Nazolabial sulkuslar
- Dudak kenarı çizgilerinde
- Perioral çizgilerde,
- Dudak kontürünün düzeltilmesi ve dolgunlaştırılmasında,
- Alın çizgilerinde, glabellar çizgilerde, periorbital çizgilerde
- Elmacık kemiklerinin üzerinde,
- Atrofik/deprese skarların düzeltilmesi:
- Lipoatrofiler, akne skarları
- Angular şelit, dermal atrofi, AİDS, lipodistrofi gibi dermatolojik hastalıklarda
- Nazal depresyonlarda
- Kulak küpesi sarkmaları (Earring ptosis) (40,41,32)

4.4. DERMAL DOLDURUCUNUN KONTRENDİKASYONLARI

- Kullanılacak ürünlere hipersensitivitesi olan hastalar
- Gerçekçi olmayan beklentileri olan bireyler
- Keloidal eğilim
- Otoimmün hastalıklar (42)

4.5. DERMAL DOLDURUCULARIN SINIFLANDIRMASI

4.5.1. YAŞAM SÜRESİNE GÖRE

a. Geçici veya yarı kalıcı olarak adlandırılan dolduruculardır. Geçici doldurucular genellikle 1 yıldan az kalırlar; yarı kalıcı olanlar ortalama 1-2 yıl kalırlar. En çok kullanılanlar;

- Hyaluronik asit
- Kalsiyum hidroksiapatit (CaHA)

-Poli-L-laktik asit (PLLA) (43,44)

b. Kalıcı doldurucular; rezorbe olmazlar 2 yıldan fazla etkilerini sürdürürler.

-Polimetilmetakrilat (PMMA)

-Poliakrilamid (PAAG)

-Polialkilamid (43,44)

4.5.2. UYGULANDIĞI BÖLGEYE GÖRE

-Dermal

-Subdermal

-Subperiostal

4.5.3.DOLGU MADDESİNİN KAYNAĞINA GÖRE

-Heterogreft

-Allogreft

-Otogreft

-Sentetik materyal (45)

4.6. SIK KULLANILAN DERMAL DOLDURUCULAR

4.6.1. HYALURONİK ASİT

Hyaluronik asit; bağ dokuların, interstisyel membranların, dermisin, eklemlerin ve gözdeki camsı cismin endojen glikozaminoglikan polisakkarit komponentidir. HA deride suyu bağlar ve subkutanöz dokunun yapısal ve mekanik özelliklerini temin eder. Artan yaşla beraber derideki HA'nın azaldığı düşünülür ki bu da dehidratasyon ve kırışıklıklara sebep olmaktadır (46).

Hyaluronik asit türevi doldurucular, yüzdeki kırışıklıkların ve foldların görünüşünü düzeltmek için FDA tarafından kozmetik kullanım açısından onaylanan ilk doldurucu sınıflarından biridir. Bu doldurucular, farklı substanslara çapraz bağlarla bağlı olan D-glukuronik ve N-asetil-D-glikozaminlerin polimerlerinden oluşur. Bu özellik sayesinde doldurucu enjekte edildikten sonra stabilize sağlanır (47).

HA'nın reolojik özellikleri çalışılırken, G' olarak bilinen elastik storage modülü, jelin sertliğinin ve basınç altında deformasyon direncinin bir ölçüsüdür ki yüksek G' yüksek deformasyon direncine işaret eder. Kompleks viskozite (η^*) kesme kuvvetlerine gösterilen direncin bir ölçüsüdür. Büyük G' ve η^* değerlerine sahip ürünler daha sıkı ve daha az dağılma eğiliminde olurlar. Orta dereceli G' ve η^* değerlerine sahip doldurucularda, daha az sıkılık ve dağılmaya daha fazla eğilim vardır (47).

HA devamlılığına etki eden en önemli faktörler doldurucuların dayanıklılığını iyileştiren çapraz bağ yüzdesi ve doldurucuların kütlelerine göre daha büyük hacimler

oluşturmasına olanak tanıyan su bağlama kabiliyetidir; böylece arzu edilen kozmetik etkiler elde edilmektedir (48).

Restylane, Perlane ve Juvederm Streptococcus equi adlı bakterinin fermantasyonu ile üretilmiştir. HA doldurucular bifazik ve monofazik olarak ayrılabilirler. Restylane ve Perlane farklı partikül büyüklüklerine sahip bifazik jelle formüle edilmiş non-animal stabilize edilmiş ürünlerdir. Daha büyük partiküllerin, degradatif kuvvetlere maruz kalan yüzey alanını azaltarak, ürünün stabilitesini artırdığı düşünülmektedir (49).

Restylane-Lve Perlane-L FDA tarafından 2010 yılında onaylanmıştır ve ek olarak lidokain uygulamasının da hasta konforunu artıracığı belirtilmiştir.

Juvederm ultra ve Juvederm ultra plus, partikülsüz üretilmiş stabilize yumuşak jellerdir. Farklılık çapraz bağların yüzdesiyle ilgilidir. Juvederm Voluma XC (20mg/ml smooth HA) 29 Ekim 2013 yılında FDA tarafından özellikle orta-yüz bölgesinde hacim sağlanması amacıyla kozmetik kullanımı için onaylanmıştır (49).

Mekanizma:

Restylane-ve Perlane enjeksiyonundan sonraki 1 hafta içinde akut inflamatuvar cevap gözlenir. Tek tabaka fibroblastlar implantın etrafında kapsül şekli oluştururlar ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu implanta tutunur. 1 aydan sonra implant çevresinde de novo tip 1 kollagen birikimi artar. 1-4 ay arasında yabancı cisim reaksiyonu belirtisi minimaldir ve implant makrofajlarca yavaşça ayrıştırılmaya başlanmıştır (50).

4.6.2. KALSİYUM HİDROKSİAPATİT(CaHA)

Enjekte edilebilir kalsiyum hidroksiapatit, endojen kollajen üretimini uyaran bir yarı-kalıcı yumuşak doku ogmentasyon ürünüdür. Etkililik ve stabilize açısından tatmin edici klinik etkilerin tek enjeksiyondan yaklaşık 8 ay sonrasına kadar sürdüğü, çoklu enjeksiyonlarda ise 10-12 aya kadar çıktığı belirtilmiştir. Büyük-partikül kalsiyum hidroksiapatit ile daha az dinamik alanlara enjekte edildiğinde daha uzun cevaplar (24 aya kadar) görüldüğü belirtilmiştir (18,50).

Radiesse; Sodyum karboksimetilselüloz, gliserin ve steril su barındıran %70 jel taşıyıcının içinde dağılan rezorbe olabilen sentetik CaHA mikrosferlerinden oluşmaktadır ve 9-15 ay etkili olmaktadır (18).

CaHA doldurucular ile kollajen doldurucuların karşılaştırıldığı randomize kontrollü denemelerde, Radiesse ürününün klinik sonuçlarda üstünlük gösterdiği ve hastaların ve doktorların %90'ından fazlası tarafından kollajene tercih edildiği belirtilmiştir (18).

CaHA ile HA doldurucularının estetik sonuçlarını karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü denemeler yapılmaktadır. Radiesse'yi Restylane ile karşılaştıran bir çalışmada, 6, 9 ve 12 ayda Radiesse uygulanmış hastalar üstün estetik sonuçların varlığı belirtilmiştir (35). Radiesse ile Perlane ve Juvederm Ultra karşılaştırıldığı zaman, Perlane veya Juvaderm Ultra uygulanmış hastalara göre 8 aylık Radiesse uygulanmasının ardından önemli ölçüde fazla klinik iyileşme görülmüştür (51).

Mekanizma:

- implantın kendi başlattığı inisyal ogmentasyon
- kollagenin endojen üretimi zamanla hacim artışı sağlamaktadır (23).

Komplikasyonlar

CaHA doldurucular biyoyumlu materyaller olmasının ve gerçek granülomatöz reaksiyonların görülmediğinin belirtilmesiyle birlikte yabancı cisim reaksiyonu, submukozal nodül oluşumunun gözlemlendiği bildirilmiştir. Dudakta oluşan nodüllere intralezyonel triamsinolon enjeksiyonu (1 mg) ile nodüllerin tamamının çözüldüğü belirtilmiştir (52).

4.6.3. POLİ-L-LAKTİK ASİT (PLLA)

Enjekte edilebilen PLLA, bir yabancı cisim reaksiyonuna ve dermal fibrozise sebep olarak endojen kollajen üretimini uyarıp hacimlendirici etki yapan sentetik, ayrıştırılabilir bir polimerdir (48).

Etkilerin kademeli doğası nedeniyle, PLLA sarkık derili bölgeler için daha uygundur ve kullanım amacına göre belli çizgilere odaklanarak uygulama yapılmaması gerekmektedir (43).

Sculptra; dondurarak kurutulmuş-lipofilize edilmiş sentetik inert PLLA-polimeridir. 3-5 mL steril su ile yeniden yapılandırılmış sodyum karboksimetilselüloz ve non-pirojenik mannitol içermektedir. Ortalama 24 ay etkili olmaktadır (46).

Mekanizmasında 2 önemli etki rol oynamaktadır;

-PLLA degrade olduğunda yabancı cisim reaksiyonu ve dermal fibrosis oluşturulur, zamanla hacim kazandıran endojen kollajen üretimi stimule edilmiş olur.

-implantın kendi başlattığı inisyal ogmentasyon etkili olmaktadır (46).

Komplikasyonlar

Gözle görülmeyen fakat palpe edilebilir nodüller PLLA enjeksiyonlarının yaygın lokal yan etkisidir; fakat rastlantı sıklığı daha büyük seyreltici oranıyla ve daha uzun rekonstitusyon süresiyle azaltılabilmektedir (53). Subkutanöz nodul oluşumunun hastaların %40–50'sinde görüldüğü ve bu nodüller palpe edilebilir fakat asemptomatik ve gözle görülmez olduğu belirtilmiştir (43).

4.6.4. POLİMETİLMETAKRİLAT (PMMA)

PMMA doldurucu ürünleri, bağ dokusuna tamamen entegre hale gelen ve endojen kollajen üretimini uyarıcı kalıcı yaşam implantlarıdır (53).

Artefill; 35mg/ml sığır kollajeni solüsyonunda dağılan, 30-42 mikrometre PMMA mikrosferleri barındıran ve 0.3%lidocain içeren bir doldurucudur. Artefil ile bovin kollajeni karşılaştıran bir merkez randomize kontrollü denemesinde, 12 ayda Artefil uygulanmış hastaların 87%'sinde kayda değer koreksiyon görüldüğünü bildirmiştir. 4-5 yıl değerlendirilen 69 kişilik bir grupta PMMA 1. ve 5. yıllar arasında nasolabial fold'un ileri düzey koreksiyonunu sağlamaya devam ettiği ve doğrulamayı 5. yılda da koruduğu belirtilmiştir (34).

Mekanizma:

İnert-metabolize edilemeyen PMMA yapısı, bovin kollajen taşıyıcısının yerine geçen otolog kollajen tarafından mikrosferleri enkapsüle ederek sarmalamaktadır. (41). Mikrosferlerin etrafındaki neo kollajenler zamanla hacim kazandırmaktadır (54,41).

Komplikasyonlar:

Doldurucunun kalıcı olması nedeniyle gecikmiş yan etkilerin oluşma potansiyelinin olduğu belirtilmiştir. Hastalar 4-5 yılda değerlendirildiğinde %2,2 görülme sıklığında yan etkilerin oluşumu görülmüştür ve bunların %2'sine eksizyon veya intralezyonel steroid enjeksiyonu gerekmiştir (55).

4.6.5. POLİALKİLAMİD

Bu dolduruculardan Bioalcamid; %4 alkilamid ve %96 su içeren jel formunda kalıcı dolgu maddesidir. Enjeksiyondan sonra vücuttaki kollajen tarafından herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu veya alerjik olay görülmeksizin yaklaşık 45 günde enkapsüle edilmektedir. Bu sürece kadar ödem ile birlikte, materyal hacminde %10' luk bir azalma olabileceği belirtilmiştir. Fakat vücutta Bioalcamid'i yıkan bir enzim olmadığı için ve doldurucunun oksidasyona, hidrolize karşı dirençli yapısından dolayı ilk azalma belirtilerinden sonra kalıcı olduğu bilinmektedir (46). İnce kollajen tabaka ile enkapsüle edilen implant materyalinin enjekte edildiği yerde sabitlenmesi özelliği, enjeksiyon yapılan yerden çevre dokuya doğru yer değiştirmesini engellemektedir. Bu nedenle Bioalcamid diğer dolgu maddelerine göre çok büyük miktarlarda enjekte edilebilmekte (500 - 1500 cc) ve daha sonra gerekirse enjekte edilen doldurucu çıkarılabilmektedir. Enjeksiyonu allerji testi gerektirmemektedir. Oda sıcaklığında saklanabilmektedir (43).

Fakat yüz bölgesi gibi cildin ince olduğu yerlerde 2 ay ara ile birkaç seans uygulama yapılması, fazla miktarda bioalcamidin tek seferde enjeksiyonundan kaçınılması tavsiye edilmektedir (34).

Komplikasyonlar:

Bütün kalıcı doldurucularda enfeksiyon ve granülom oluşumu riski bulunmaktadır. Enfeksiyon riskinin; doldurucunun doğasına, uygulanan doldurucu miktarına, enjeksiyon derinliğine, enjeksiyon yapılan vücut bölgesine bağlı olduğu belirtilmiştir (43).

“Dutch Society of Cosmetic Medicine”nin üyeleri bu materyalin komplikasyonlarıyla ilgili 4,738 bioalcamid uygulaması yapılan 3,196 hasta üzerinde bir çalışma yapmış ve yaklaşık 5%'inde şu komplikasyonları gözlemişlerdir;

- İnflamasyon
- Akümüasyon
- Kollajen kapsülünün sertleşmesi
- Migrasyon
- HIV-pozitif kişilerde komplikasyon riskinde artış (56).

4.7. DOLDURUCULARIN ENJEKSİYON PROSEDÜRÜ

Doldurucu uygulamasının hastaya estetik getirisi geçici doldurucularla %90 tekniğe ve %10 malzemeye dayandırılırken, genelde kalıcı doldurucularla %99 tekniğe dayandırılmaktadır (40).

4.7.1. ANESTEZİ PREPARASYONU

Enjeksiyon bölgesinin ve bu bölgeyi çevreleyen derinin antiseptiklerle temizlenmesi gerekmektedir. Uygulamanın teknik faydası ve hastanın konforu için anestezi yapımı önemlidir;

-Rahatlatıcı ve sakin bir tavırla konuşmak-talkestezi

-Buz uygulaması

-Topikal EMLA krem uygulaması

-Rejyonel sinir blokları; infraorbital, mental, maksiler, submukozal (uygulama yapılan bölgeye bağlı olarak eğer uygulanabilirse yapılmalıdır)

-Masaj, vibrasyon uygulaması gibi distraksiyon tekniklerinin yapılması anestezi preparasyonunda tavsiye edilmektedir (43).

4.7.2. ENJEKSİYON TEKNİĞİ

Uygun enjeksiyon tekniği seçimi kontur düzensizliği riskini sınırlamak ve başarılı sonuçlar elde etmek için gerekmektedir.

Tekniğin seçimi endikasyona, lokasyona, materyale, iğnenin büyüklüğüne bağlıdır (57). İlk 4 tekniğin daha genel kullanıma sahip olduğu, diğerlerinin daha spesifik kullanımları olduğu 7 teknik belirtilmiştir (25).

1.Lineer teknik; vermilyo-kütanöz sınırlar ve nazolabiyal foldlar, uzun ve düz yüz çizgileri, glabella bölgesi lineer teknik için ideal bölgelerdir. Tekniğin aslı; kırışıklık veya fold bölgesi boyunca iğnenin tam boyda yerleştirilerek papiller veya retiküler dermiste bir kanal oluşturulmasını ve kanalın doldurucu materyalle doldurulmasını içermektedir. Doldurucu materyal “anterograd” yöntemle veya “retrograd” yöntemle enjekte edilebilmektedir. Glabellar çizgilenmenin olduğu bölgeler gibi yüksek damarlanma bölgelerinde olası damar içi enjeksiyonun önüne geçebilmek için retrograd tekniğin daha güvenilir olduğu belirtilmiştir. Retrograd yöntem daha yaygın olmasına rağmen vermilion hattı gibi “white roll” hattı boyunca potansiyel boşluk olan bölgelerde anterograd teknik önerilmiştir (29,32).

2.Seri delik uygulama tekniği; Enjeksiyon bölgesine sıralı olarak birden çok enjeksiyon yapılmasıyla uygulanmaktadır. Kırışıklık veya foldların tamamen giderilmesi ve yumuşak devamlı dolgu elde edebilmek için enjeksiyonların sık ve yakın olmasına özen gösterilmelidir. Enjeksiyon yaparken cildi hafifçe çekmenin daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayacağı belirtilmiştir. Enjeksiyon sonrası” gap” oluşursa masaj yapmak ve mold-silme hareketleri yapmak materyalin yumuşak bir tabaka şeklinde yayılmasını sağlamaktadır. Bu teknik sivilce izlerinde, sık alın çizgilerinde, glabellada, filtral kolonlarda ve cerrahi olmayan rinoplastide, nazolabiyal foldlarda uygulanabilmektedir. Lineer teknikle benzer uygulama alanları olmasına rağmen seri delik tekniği daha geniş foldlarda daha faydalı olmaktadır (29).

3.Yelpaze şekli-fanning uygulama tekniği; Bu yöntem lineer tekniğe benzer şekilde uygulanır; fakat iğne tamamen çekilmeden farklı bir yöne (saat yönüne veya tersine) doğrultulmaktadır. Aynı zamanda periferik bölgenin aynı

enjeksiyon bölgesinden doldurulabilmesine imkân tanır. Doldurucu maddenin tabanda kümelenmemesine dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir (57,58).

4.Cross-hatch-kümeleme tekniği; Yanak ve marionette çizgileri gibi daha büyük bölgelerde bu yöntemin oldukça etkili olduğu belirtilmiştir. Bu yöntemde lineer yollar bir dizi birbirini kesen dik yollar oluşturmak için kullanılmaktadır. Kesişen yolların, yüzeyin altında ızgara oluşturacak şekilde yaklaşık 5-10 mm uzaklıkta tutulması gerektiği belirtilmiştir. Bu alan dolgunun eşit dağılmasını sağlamaktadır. Daha sonra bölgeye hafif masaj uygulamanın dolgunun birleşmesini ve bölgenin yumuşamasını sağladığı bildirilmiştir (27).

5.Deposit (tabakalama) tekniği

6.“Fern” tekniği

7.Koni tekniği bilinen diğer tekniklerdendir.

Bazı vakalarda en iyi sonuçlar elde etmek için botulinum toksin uygulandıktan bir hafta sonra doldurucu uygulaması yapılabilir (59).

Enjeksiyon tekniğinden bağımsız olarak palpe etmenin ve masaj uygulamanın düzensizlikleri uzaklaştıracağı belirtilmiştir (28).

4.7.3. ENJEKSİYON SONRASI ÖNERİLECEKLER

-Hastalara 48 saat boyunca aşırı soğuk/sıcaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

-Uygulama yapılan bölgeye masaj yapmaktan ve ağır fiziksel aktiveden 6 saat boyunca uzak durması söylenmelidir.

-Hastalara bir gece başlarını yüksek tutacak şekilde uyumaları tavsiye edilmelidir (30).

4.7.4. DERMAL DOLDURUCULARLA GÖRÜLEN GENEL KOMPLİKASYONLAR

1-Erken Dönem Komplikasyonları

-Hipersensitivite reaksiyonları

-Ağrı

-Hematom ve ekimoz,

-Enfeksiyonlar-herpes simpleksin yeniden aktivasyonu, bakteriyel enfeksiyonlar

-Nonhipersensitivite ilişkili şişkinlik

-Akneiform erüpsiyonlar

-Kalıcı veya geçici eritem

- Deri nekrozu
- Embolism (körlük)
- Tindal efekt (22)

2-Geç Dönem Komplikasyonları

- İmplant migrasyonu
- Telanjektazi
- Granuloma oluşumu
- Lipoatrofi
- Hipertrofik skar oluşumu
- Steril abseler (25)

4.8.DERMAL DOLDURUCULAR OLARAK KULLANILAN YENİ TERÖPATİK AJANLAR

4.8.1. KÖK HÜCRELER

“Liposuction” yoluyla adipoz dokusu kolayca elde edilir ve yumuşak doku rejenerasyonu veya tamiri için faydalı olan kök hücreler için iyi bir kaynak oluşturur. Bulgulara göre, yağ dokusunda vücuttaki diğer tüm dokulara göre daha yüksek oranda yetişkin kök hücre bulunmaktadır; yağ gramı başına yaklaşık 5000 adipoz kaynaklı kök hücreye karşın, bir milimetre kemik iliği başına 100-1000 kök hücre bulunmaktadır (60).

4.8.2. OTOLOG DAMAR TRANSPLANTASYONU

Otolog damar transplantasyonu hastanın istenmeyen damarlarıyla yapılabilmektedir. İşlem, hastanın varikoz veya bacağındaki veya elindeki diğer istenmeyen damarların çıkarılması, endotelial hücrelerin yok edilmesi için bu damarın hipertonic tuzlu suya daldırılması ve sonrasında, artan materyal parçalarının (kollajen, elastin, ve kas tabakası içeren) dermal defekte implant edilmesi suretiyle yapılmaktadır (52). Endotel, implant bölgesinde anjiogenez oluşumunu engellemek için ortadan kaldırılmalıdır. Şu ana kadar sonuçların komplikasyonsuz olduğu ve uzun süreli dayanıklı olduğu belirtilmiştir. Sonuçlar olumlu olsa da bu işlem şu anda zahmetli olarak belirtilmektedir ve fazla damar bulunduran hastalar için geçerli olmaktadır (23).

5.TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP)

Trombositler ilk kez deri greftlerinde trombin ve fibrinojen gibi plazma ürünlerin aktivasyonu için 1944 yılında Cronkite tarafından kullanılmıştır. 1972 yılında ise sinir hasarlarında kullanılması Matras tarafından önerilmiştir. Yıllar içinde trombositler çeşitli amaçlar ile hayvan testlerinde ve klinik çalışmalarda denendikten sonra PRP ilk kez Marx tarafından, normal plazmadakinden daha yüksek oranda trombosit içeren süspansiyon olarak tanımlanmıştır (61).

PRP; genel tanımıyla otojen kan dokusundan elde edilen, trombosit seviyesi normalin

üzerinde olan plazma parçası olarak tanımlanmaktadır. İsimlendirilmesinde bazı yazarlar trombosit jel, trombosit konsantresi terimlerini de kullanmaktadırlar. Ancak Marx ve arkadaşları bu kullanımların yanlış olduğunu, trombosit konsantresinin biyolojik olarak aktivite gösteremeyen bir yapı olduğunu belirtmişlerdir. Trombositten zengin plazmanın ise az miktar plazma içindeki yüksek konsantrasyondaki trombosit ifade ettiğini ve biyolojik olarak aktivite gösterebilen bir yapı olduğunu belirtmişlerdir. PRP, içeriğinde yüksek miktarda trombosit ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve pıhtılaşma faktörleri bulunmaktadır. Normal kan pıhtısı %95 kırmızı kan hücresi içeriğine karşılık %4'lük trombosit içeriğine sahiptir. PRP'de ise %95 oranında trombosit içeriği ve %4'lük eritrosit içeriği vardır⁵⁴. Yani yara bölgesindeki eritrosit-trombosit oranını tersine çevirmektedir. Normal bir yaralanma ya da cerrahi sonrasında alanda yaklaşık 232.000 trombosit bulunmasına karşılık, PRP uygulamasından sonra bu sayı 785.000'e çıkmaktadır. Bu da PRP uygulamasıyla bölgedeki trombosit sayısı %338 arttırıldığını göstermektedir (55). Genel olarak yumuşak dokunun ve sert dokunun iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmaktadır. Elde edilen PRP, direkt olarak lezyon bölgesine enjekte edilerek ya da greft materyali ile karıştırılarak kullanılır. Antikoagülan ile prepare edilen PRP uygulama sahasına taşınması 8 saati geçmemelidir. Her ne kadar uzun saklama süresine sahip olsa da hızlı bir şekilde kullanılmalıdır. Çünkü içinde daha önceden sentezlenmiş bulunan büyüme faktörlerinin %95i bir saat içinde salgılanmaktadır. Ayrıca bu faktörlerin transplante edilen bölgede etkinliği de sadece 7 güne kadar sürmektedir.

Yapılan çalışmalarda kemik greft materyalleri ile PRP uygulamalarının, erken kemik rejenerasyonuna ve yumuşak doku iyileşmesine öncülük ettiği gibi, matür trabeküler kemik yoğunluğunun da %15-30 oranında arttığını göstermektedir (62).

İyileşme ve kemik rejenerasyon aktivitesinde iki mekanizma görülmektedir. İlki kemik iliği kök hücrelerinin aktivasyonu ile osteoblastlardan TGF- β salınımıdır. İkinci ve daha sık görülen mekanizma ise; makrofajların kemotaksis ile alana gelip trombositlerle yer değiştirmesi ve 3. günden sonra büyüme faktörlerinin ana kaynağı olmasıdır. Makrofajlar, PDGF'nin etkisi ile grefte tutunurlar, greft ile sağlıklı komşu doku arasında oksijen değişimi olur. PDGF'nin etkisi azalarak yerini makrofaj kaynaklı büyüme faktörlerine ve anjiyogenik faktörlere bırakır. Bu büyüme faktörleri PDGF ile aynı etkilere sahiptir. Aradaki tek fark, trombositlerden değil, makrofajlardan salınmalarıdır.

PRP, içeriğindeki lökositler ve interlökinler sayesinde spesifik olmayan konak yanıtın oluşmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda *E.coli*, *S.aureus*, *C.albicans* ve *C.neoformans* gibi mikroorganizmalara karşılık antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve dokuda bu aktivitenin devam etmesini sağladığı belirtilmiştir(63).

PRP, oral-maksillofasiyal cerrahide geniş kullanım alanları bulmasının yanında baş boyun cerrahisinde, spor hekimliğinde, jinekoloji, üroloji, pediatrik cerrahi, kardiyovasküler cerrahi, oftalmoloji, ortopedi, yanık tedavisinde ve yumuşak doku lezyonlarının tedavisinde ve kısmen de olsa plastik cerrahide kullanılmaktadır (64).

5.1. YARA İYİLEŞMESİNDE PRP KULLANIMININ TARİHİ

Fibrinojenin yara yapıştırıcısı olarak kullanılması 1940lı yıllara kadar dayanmaktadır. Koagülasyon faktörlerinin eldesi ve konsantre edilmesi ile ilgili tekniklerin ilerlemesiyle 1970'lerde bu çalışmalar hız kazanmıştır. 1972 ilk kez bir periferik sinirin fibrin yapıştırıcısı ile onarıldığı bildirilmektedir. Trombosit jel, 1970'lerin başında çok bileşimli kan ürünlerinin bir yan ürünü olarak geliştirilmiştir. Tekniklerin ve kullanılan ekipmanların hızlı bir şekilde gelişmesiyle 1990'larda kandaki çeşitli elementlerin doğal iyileşmenin bir parçası olduğu ve konsantre bir şekilde yaraya uygulandığında iyileşmeyi hızlandırdığı keşfedilmiştir (65).

5.2. HAZIRLAMA TEKNİKLERİNİN GELİŞİMİ

Fibrin yapıştırıcılar, fibrin macunları ve fibrin doku adezivleri adları altında Avrupa'da 1970lerin başından beri ticari formlar halinde piyasaya sunulmuştur. PRP laboratuvarında, ameliyathanede veya muayenehanelerde operasyon öncesinde hastadan alınan kanla hazırlanmaktadır. Özellikle dental kullanımlar için az miktarda PRP dakikalar içinde kolaylıkla elde edilmektedir.

Temel olarak PRP otolog kanın belirli bir devirde santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Trombosit membran bütünlüğünü korumak için antikoagülan olarak asid sitrat dekstroz tip A kullanılmaktadır. Çok farklı PRP hazırlama teknikleri bulunmaktadır. Bunlar;

1. Standart kan bankası prosedürleri ile:

-Aferez ünitelerinde

-Tam kan donörlerinden hazırlanabilir.

2. Test tüpünden 20-60 cc kandan hazırlanabilir.

3. Ticari olarak bulunan otomatik hazırlama cihazları kullanılarak hazırlanabilir (60).

Klinik olarak hazırlama tekniklerinde genel ortak noktalar şunlardır: Cerrahiden önce ve cerrahi sırasında hastadan alınan kan antikoagülan içeren tüpe alınır ve hemen santrifüj işlemi başlatılır. Bu aşamada tekniğin uygulanmasında farklılıklara göre Saf Trombositten Zengin Plazma (S-TZP ya da P-PRP) ya da Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-TZP ya da L-PRP) olmak üzere iki farklı konsantrasyon hazırlanabilmektedir.

5.2.1. SAF TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (P-PRP)

İlk defa 1999 yılında Anitua tarafından geliştirilmiştir. P-PRP elde edebilmek için antikoagülan ajan içeren tüpe alınan kanın ilk santrifüjü sonrası, santrifüj tüpünün en üstünde bulunan hücreden fakir plazma tabakasının tamamı ve orta bölümde yer alan sarımtırak tabakanın hücreden fakir plazmaya bakan yüzeysel kısmı pipetle alınarak farklı bir tüpe aktarılır. İlkine göre daha yüksek devirde gerçekleşen ikinci santrifüj sonrası oluşan hücreden fakir plazma tabakası pipetle çekilerek atılır. Tüpte kalan malzemeye kalsiyum klorid eklenerek pıhtılaşması sağlanır. Elde edilecek ürün içinde lökositlerin bulunmasına engel olmak için, sarımtırak tabakanın sadece üst kısmını kullanmak malzemenin trombosit içeriğinin de düşük olmasına yol açar. P-PRP elde etme tekniği klinikte uygulanabilen maliyeti düşük bir uygulamadır. Fakat hazırlanmasının zor olması olumsuz yanındır (66).

5.2.2. LÖKOSİT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (L-PRP)

Lökosit ve trombosit zengin plazma eldesi için antikoagülan ajan içermeyen tüpe alınan kanın ilk santrifüjü sonrası, hücreden fakir plazma ve sarımtırak tabakanın tamamı ile kırmızı kan hücresi içeren tabakanın bir kısmı yeni bir tüpe aktarılır. İlkine göre daha yüksek devirde gerçekleşen ikinci santrifüj sonrası hücreden fakir plazma tabakası pipetle çekilerek atılır. Elde edilen ürüne sıgır trombin ya da kalsiyum klorid eklenerek pıhtılaşması sağlanır. Elle yapılan ve zaman alan bu işlemler sonrası elde edilen L-PRP miktarı azdır ve düşük yoğunluklu fibrin matriksi içerdiği için iyileşme döneminde yerleştirildiği dokuda hızla yok olur. Tekniğin başarısı yapan kişiye bağlı olması sebebiyle sonuçların tekrarlanabilirliği güvenilir değildir. L-PRP birçok araştırmada temel protokolünde santrifüj süresi ve gücü değiştirilerek birbirinden farklı şekilde elde edilmiştir. Bu araştırmaların çoğunda, kullanılan L-PRP'nin içeriği tam olarak belli değildir. Örneğin ilk santrifüj sonrası sarımtırak tabakanın tamamının ikinci tüpe alınmaması hücre içeriğini etkiler ve L-PRP yerine S-PRP elde edilmesine sebep olabilir (67).

İlk santrifüj sonrasında kan 3 tabakaya ayrılır. Santrifüj sonrasında en altta kırmızı kan hücreleri, ortada platelet ve beyaz kan hücreleri en üstte ise molekül ağırlığı en düşük asellüler plazma (trombosit poor plazma) bulunmaktadır.

İkinci aşamada çok farklı protokoller uygulanmakla beraber ilk santrifüjden daha hızlı

ve daha uzun süreli olan ikinci santrifüje gider ve temelde kırmızı kan hücre tabakası ve asellüler plazma tabakası uzaklaştırılarak sadece beyaz kan hücreleri ve yoğun trombosit içeren 'buffy coat' tabakası elde edilir.

Böylece hazırlanan PRP trombositleri aktive etmek için trombin ve/ veya kalsiyum ile karıştırıldıktan sonra uygulamaya hazır hale gelir. Standart hücre separatörleri ile PRP hazırlanması işleminde genel olarak bir ünite kan kullanılmaktadır. Hızlı ve yavaş santrifüj teknikleri ile normal trombosit konsantrasyonundan 2 ila 4 kat daha fazla trombosit içeren PRP elde edilebilir. Bunlardan bazıları şunlardır. CAT (Fresenius, Wilmington, DE), Sequestra (Medtronic, Minneapolis, MN), Haemonetics Cell Saver 5 (Haemonetics Corp., Braintree, MA) (63,64). Ayrıca 6 ml'den, 45-60 ml'e kadar PRP hazırlayabilen, küçük kompakt ofis sistemleri de bulunmaktadır. Bunlardan bazıları ise şunlardır; GPS (Cell factor Technologies, Inc., Warsaw. IN), PCCS (Implant Innovations, Inc., Palm Beach Gardens.FL), the Symphony II (DePuy, Warsaw, IN), the SmartPREP (Harvest Technologies Corp, Norwell, MA), and the Magellan (Medtronic, Minneapolis, MN). Bu sistemlerden elde edilen trombosit konsantrasyonu değişmekle birlikte elde edilen PRP'lerdeki trombosit konsantrasyonu normalin 2 ila 8 katı arasında değiştiği bildirilmiştir (20). Standart laboratuvar teknikleri ile de PRP elde edilebilmesine rağmen, işlem özel dikkat gerektirmekte, genel olarak iki santrifüj işlemi ve birden fazla transfer gerektirdiğinden sterilitenin sağlanması zor olabilmektedir. PRP hazırlandıktan sonra 8 saat koagüle olmadan kalabilmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi PRP içindeki alfa granüllerden büyüme faktörlerinin ve proteinlerin salınması için aktive olması gerekmektedir. Bunun içinde değişik teknikler tarif edilmekte olup kalsiyum ve sığır trombinini karışımı kullanılmaktadır.

Antikoagülan kullanılmadığından kan örnekleri tüpün cam yüzeyiyle temas ettiği anda doğal mekanizmayla pıhtılaşmaya başlar. Bu sebeple bu tekniğin başarısı kanın elde edilmesinin ve elde edilen kanın santrifüj cihazına aktarılmasının hızına bağlıdır. Klinik olarak kullanılabilir bir TZF pıhtı tabakası ancak toplanan kanın hızlı bir şekilde santrifüj edilmesiyle sağlanır. Eğer kanın alınması ve santrifüj edilmesi arasındaki zaman uzun ise başarısızlık kaçınılmaz olacaktır. Fibrin yaygın bir şekilde tüp içerisinde polimerize olacağından kıvamı olmayan küçük miktarda bir kan tabakası elde edilecektir. Bu TZF protokolü serum ve trombosit içeren bir fibrin tabaka elde edilmesine olanak verir (68).

5.3. PRP KULLANIM ALANLARI

Çalışmalar PRP'nin gingival fibroblastlar, oral osteoblastlar, periodontal ligament fibroblastları üzerinden periodontal rejenerasyonu desteklediğini göstermiştir (68).

PRP ayrıca ameliyat sahalarında ve yara iyileşmesinde antibakteriyel özelliği sayesinde katkı sağlamaktadır. Antibakteriyel özelliğini ise Staphylococcus aureus, Escherichia coli ve Klebsiella pneumonia üzerinde göstermektedir. PRP ayrıca Enterococcus faecalis, Candida albicans, Streptococcus agalactiae ve Streptococcus oralis gibi oral mikroorganizmalar üzerine de etki gösterdiği görülmüştür. Bu yüzden postoperatif enfeksiyonlarla mücadele için potansiyel etkileri olan bir sistemdir.

PRP epitelyal migrasyonu, rezorbe olan bariyerlerce emilmesi sayesinde azaltır. Bu özelliği sayesinde ayrıca büyüme faktörlerinin lokal bir kaynağı olur ve sert ve yumuşak dokunun maturasyonunu destekler. PRF ve kemik greftlerinin kombinasyon halinde kullanılmaları olumlu sonuçlar doğurmaktadır. Choi ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada PRP ve kemik greft materyallerinin karıştırılarak kullanılmasının yeni kemik oluşumu açısından yararlarını sorgulamışlardır. Dokuda uzun süre yüksek miktarda büyüme faktörü konsantrasyonunun olması hücreleri iyi etkilemediğini göstermiştir. Yüksek PRP konsantrasyonlarında iyileşme kötü etkilenirken düşük PRP konsantrasyonlarında ise iyileşmenin iyi etkilendiğini göstermişlerdir (69).

Literatürde PRP'nin kullanımı ayrıca devamlı defektlerde, sinus lifting augmentasyonlarında, periodontal/periimplant defektlerinde kullanımından bahsetmektedir. Subantral sinus

augmentasyonlarında⁸¹ ve dental implantların rehabilitasyonunda L-PRF membranların kemik ve gingival iyileşmenin stimülasyonu için kullanımıyla ilgili de pek çok çalışma mevcuttur.

Başka bir araştırmada ise Del Corso ve arkadaşları 2012 yılında maksillar santral kesici immediyat implant operasyonunda kullanmış ve sağlıklı bir iyileşme ve estetik başarı elde ettiğini rapor etmiştir.

Radial sinir hasarları üst ekstremitenin en sık görülen hasarları arasındadır (85). Direkt sinir travmaları, kompleks humerus kırıkları, baskı (cumartesi gecesi felci gibi), iatrojenik lezyonlar daha nadir olarak tümör gibi etyolojiler sebep olmaktadır. Nöroliz, sinir greftleri ya da tendon transferleri gibi çok fazla sayıda tedavi seçeneği bulunan bu yaralanma için yeni tedavi metodları da geliştirilmektedir. PRP kullanımı da bunlar arasında bulunan yeni tedavilerdendir. Bu tip sinir hasarları için umut vaat edici bir tedavi metodu olduğu yönünde beklentiler vardır. Garcia de Cortazar ve arkadaşları bir yayınlarında travmadan sonra nöroliz gelişen bir vakada 4 ay sonra PRP kullanımı sonucunda EMG'de olumlu sonuçlar alındığını göstermişlerdir (85). PRP uygulamasından 14 ay sonra hasta yeniden fonksiyon kazanmış, radyal sinir reinnervasyonu sağlanmıştır (85).

Üçüncü molarlar en sık gömüklükleri görülen dişlerdendir. Toplumun %90'ında bulunan 3. Molar dişler, %33 oranında gömük kalmaktadır. Gömük kalmasının sebebi ise hem genetik hem de çevresel faktörler olarak gösterilmektedir. Gömük dişler hastalarda çeşitli sıkıntılara sebebiyet verebilmektedir. Cerrahi işlemler vasıtasıyla çekilen bu dişler, cerrahisi ne kadar basit olursa olsun yumuşak doku, vital dişler, sert doku ve nörovasküler paketle alakası olması bu işlemi kompleks hale getirmektedir. Bu işlemler ikinci molar dişlerde periodontal cep formasyonu oluşmasına, sementin açığa çıkmasına sebep olmakta, bu durum da oral dokular için sıkıntı oluşturmaktadır. Trombositten zengin konsantrasyonların içeriklerinde büyüme faktörleri gibi yara iyileşmesini destekleyen faktörler barındırması sebebiyle bu cerrahi işlemler sonrası kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir. Osseöz lezyonların iyileşmesini hızlandırdıkları gibi yumuşak doku iyileşmesine de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (70).

Diş çekiminden sonra vertikal ve horizontal kemik kaybı implant uygulamalarını zorlaştıran temel faktörlerdendir. Kemik kaybının önlenmesi için çok çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar osteojenik, osteoindüktif, osteokondüktif greft materyalleri gibi hem mekanik destek hem de osteojen hücreleri stimüle ederek kemik yapımını desteleyen materyallerin kullanımıdır. Primer kapamanın sağlanması re-epitelizasyonu sağlayarak greftin retansiyonunu arttırdığı gibi hasta konforunu da arttırmaktadır (71). Kemik rezorpsiyonunun önlenmesi için greft materyalleri kullanılmaktadır. Allojenik greftler, aynı türler arasında aktarılan greftlerdir. Taze dondurulmuş ya da taze kurutulmuş mineralize ve demineralize formları bulunmaktadır. Xenogreftler farklı türler arasında kullanılan greftlerdir. At, büyükbaşlar ve domuz gibi hayvanlar kaynak olarak kullanılmaktadır. Alloplastlar ise biyolojik doldurucu olarak görev yapan sentetik kemik materyalleridir (72).

PRP kullanımı içeriğindeki antikoagülan sebebiyle yara iyileşmesine negatif etki yapabilmektedir. PRF ise yara iyileşmesini destekleyici olarak etki göstermektedir. Çünkü antikoagülan içermemekte ve PRP'den daha fazla beyaz kan hücresi içermektedir. İçerikteki fazla makrofaj, daha fazla TGF- β içeriği, trombosit kökenli büyüme faktörü ve VEGF içermektedir (94).

Yerke ve arkadaşları, yaptıkları bir araştırmada çeşitli greftleme materyallerinin (PRP-CSH, PRF-CSH ve RCD) ve greftleme yapılmayan kontrol grubunun yumuşak doku iyileşmelerinin farklarını incelemişlerdir. Bütün gruplar 21 gün içinde komplikasyonsuz bir şekilde iyileşmişlerdir (73).

Cheah ve arkadaşları, histolojik ve radyolojik incelemeler yaptıkları araştırmalarında PRP-CSH kombinasyonunun, horizontal ve vertikal kemik kaybını önlediği, rezorpsiyonu

engellediğini, ayrıca yeni kemik yapımını da desteklediğini göstermişlerdir. Sammartino ve arkadaşları ise PRP- kollagen membran kombinasyonunun üçüncü molar cerrahisinden sonra kullanımı ile ilgili histolojik inceleme yaptıkları araştırmalarında, bu kombinasyonun kullanımının erken kemik matürasyonunu desteklediğini ancak kemik rejenerasyonunu arttırmadığını göstermişlerdir.

Eman Ibraheem ve arkadaşları, diyabetik kontrolü sağlamış, implant destekli mandibular overdenture protez kullanan diyabet hastalarında, dental implantlar çevresinde kemik yüksekliği miktarına, PRP kullanımının etkisini radyografik olarak incelemişler ve PRP kullanılan ve kullanılmayan grupların ikisinde de kemik yüksekliğinde azalma olduğunu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir (74).

Del Corso ve arkadaşları, PRP jel kullanımının pahalı olmasından ve uzun hazırlamazamanından dolayı bırakılması gerektiğini onun yerine PRF'nin daha kullanıcı dostu, ekonomik ve kolay hazırlanma gibi özelliklerinden dolayı tercih edilmesi gerektiğini söylemişlerdir. PRF kullanımı periodontoloji ve oral cerrahide PRP'ye göre daha tercih sebebidir (75).

Peng W. ve arkadaşları peri-implant kemik defektlerinde PRP kullanımıyla ilgili olarak bir araştırma yapmışlardır (76). Büyükbaşlardan alınan xenogreftlerin osteokondüktif özelliğinden dolayı, implantların osseointegrasyon kapasitesini arttırdığı bilinmektedir. PRP ise dental ve oral cerrahide iyileşmeye yardımcı olan bir ajan olarak kullanılmaktadır. Tavşanlar üzerinde yaptıkları deneyde, periimplant kemik defektini xenogreft ve PRP kullanarak iyileştirmeye çalışmışlar ancak PRP kullanılmayan kontrol grubunda kemik iyileşmesinin daha hızlı olduğunu görmüşlerdir. Bu yüzden PRP kullanımının kemik defektini iyileştirmede gecikmeye neden olabileceğini söylemişlerdir (76).

Az sayıda makale deneysel modeller üzerinde uyguladıkları çalışmalarda implant yüzeyinin PRP solüsyonu ile kaplanması osseointegrasyonu arttırdığını savunmaktadırlar (77,78). Fakat karşı tarafta birçok bağımsız araştırma PRP ile kaplanmış implant yüzeylerinin osteointegrasyon döneminde herhangi bir yarar sağlamadığını göstermektedir (79,80).

PRP hazırlanması zaman alan bir işlemdir. PRP kullanılmadan standart prosedürler uygulanarak yerleştirilen implantların başarısının %96'nın üzerinde olduğu düşünüldüğünde, implant yerleştirmeden önce yüzeyin PRP ile kaplanması klinik pratiğinde pek yeri yoktur (81,82).

Dental implant kullanan hastalarda zamanla dokunma duyusunda artma olduğu rapor edilmiştir (83). Literatürde osseopersepsiyon olarak bilinen bu fenomen, yerleştirilen implantların çevresinde oluşan, orofasiyal bölgede çok sayıda bulunan mekanoreseptörlerle alakalıdır (84). Yapılan son araştırmalarda, dental implantların, periferik nöral haberleşmede etkileri olduğu gösterilmiştir (85,86). Primer sensoriomotor kortekste de aktivasyona sebep olduğu düşünülmektedir (87). PRP ise içeriğindeki büyüme faktörlerinin yardımı ile nöral hücrelerin kurtulmasına ve periferik sinir rejenerasyonuna yardımcı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (88,89).

Maksiller posterior dişlerin kaybindan sonra, sinüs pnömatizasyonu ile dikey kemik miktarında kayıplar yaşanmaktadır. Dişsiz alanların rehabilitasyonu için kullanılan dental implantların yerleştirilmesine müsaade etmeyecek kadar fazla olan kemik rezorbsiyonlarının olduğu vakalarda sinüs lifting prosedürleri uygulanmaktadır. Bunlar arasında otojen kemik greftleri, allograftler, xenogreftler, sentetik materyaller, demineralize edilmiş otojen diş blokları ve çeşitli kombinasyon materyalleri bulunmaktadır (90,91).

Morsi ve arkadaşlarının maksiller sinüs tabanı yükseltme ile eş zamanlı olarak implant uygulamasında PRP kullanılmasını değerlendirmek amacıyla 12 hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Maksilla posterior bölgede kemik yüksekliği 4-9 mm olan 12 hasta rastgele iki gruba ayrılmışlardır. Kontrol grubuna implant ile birlikte PRP uygulanırken diğer grupta PRP kullanılmamıştır. Operasyondan sonraki üçüncü ve altıncı aylarda konik ışınli bilgisayarlı

tomografi ile kemik formasyonu ve mineralizasyon dereceleri değerlendirilmiştir. Radyografik olarak elde edilen sonuçlara göre her iki grupta da postoperatif 3. ve 6. aylarda implant çevresindeki yeni kemik formasyonu ve kemik yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek çıkmıştır. Fakat kontrol grubundaki kemik yoğunluğu diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur (92).

Kim ve arkadaşları, yaptıkları bir araştırmada demineralize otojen diş bloklarının greft materyali olarak kullanımının sinüs lifting prosedürlerinde olumlu sonuçlar verdiğini görmüşlerdir. Demineralize otojen diş blokları 3. Molar dişlerden, periodontal ve endodontal sebeplerle çekilmiş dişlerden elde edilebilirler. Biyouyumlu ve osteoindüktif- osteokondüktif kapasiteleri olan materyallerdir (93).

Kim ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada Auto-FDT blokların az miktarlarının (tek diş ile hazırlanan) PRP ile kullanımının, başarılı bir sinüs greft materyali olduğunu göstermişlerdir. Diğer greft materyallerine göre avantajları bulunmaktadır. Herhangi donör saha yarasının oluşmaması ve ticari greft materyali kullanılmamasının hem hastayı hem de hekimi gereksiz mâli yüklerden koruduğunu göstermiştir.

Yakın zamanda, PRP'nin periodontal tedavideki etkinliği üstüne yapılmış sistematik tarama çalışmasının sonucuna göre PRP diş eti çekilmesinde etkili olmasına karşın kronik periodontitiste klinik ataşman seviyesi üstüne etkili değildir. Mandibular furkasyon defektleri üzerine yapılan bir çalışmada Pradeep ve ark.'ları PRP'nin belirgin derecede iyileşme göstermesine rağmen defektleri tam olarak kapatamadığını ve PRP'nin rejenerasyon materyali olarak sınırlı bir role sahip olduğu sonucuna varmışlardır (94). Fakat PRP'nin tek başına etkinliğini hesap etmek zordur. Çünkü birçok çalışmada rejeneratif cerrahinin sonucunu iyileştirmek için PRP, greft materyalleriyle kombine olarak kullanılmıştır. Hatta birçok çalışmada defektleri kapatmada bir de bariyer membran kullanılmıştır. Bu sebeple PRP'nin etkinliği bariyerin etkisinden dolayı maskelenmiş olabilir.

Del Fabbro ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik tarama çalışmasının sonuçlarına göre, kemik içi defektlerde PRP'nin greft materyalleriyle birlikte kullanımı pozitif bir etki göstermektedir. Fakat, diş eti çekilmesi tedavisinde belirgin bir etki bulunamamıştır (95). Benzer olarak, periodontal kemik içi defektlerde PRP'nin diğer greftlerle birlikte kullanımının etkinliği üzerine yapılan kontrol grubu olan iki klinik çalışmada PRP ile kombine greft materyallerinin, greft materyallerinin tek başına kullanıldığı gruba oranla daha etkili sonuç elde etmişlerdir (96). Eş zamanlı olarak, Bharadjaw ve arkadaşları kemik greftlerine PRP eklenmesinin periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde yararlı olabileceğini göstermişlerdir (97). Kemik içi defektlerde PRP ile greft materyallerinin etkinliği konusunda farklı sonuçlar PRP'nin greft materyallerine katılmasının önemli bir katkı sağlamadığını gösteren diğer araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Özdemir ve arkadaşları kemik içi defektlerde PRP ile kemik greftlerinin birlikte kullanımının 6 aylık bir iyileşme periyodundan sonra etkili olduğu ve PRP'nin tek başına kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkarmadığını rapor etmişlerdir (98).

Diş eti çekilmesi tedavisinde PRP kullanımını inceleyen az sayıda klinik karşılaştırma çalışması yapılmıştır. Keçeli ve arkadaşları bağ dokusu grefti ve bağ dokusu grefti ile birlikte PRP kullanımı arasında klinik olarak bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir (99).

5.4. YÜZ KOZMETİĞİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN KULLANIMI

Yüz derisi zamanla gerginliğini kaybeder ve ciltte çökmeler başlar. Günümüzde trombosit zengin plazma botoks gibi epidermis veya dermise enjekte edilerek kullanılabilir. Trombosit zengin plazma enjeksiyonu ile kollajen, keratin sentezleyen fibroblast ve keratinositlerin sayıları artarak gerginlik ve esneklik sağlanmaktadır. Çalışmalar gösteriyor ki enjeksiyondan 3 hafta sonra cilt gerginliğinde ve esnekliğinde artış yaşanır (100).

Damar içi enjeksiyona bağlı “trombus” gelişimi, “sinir yaralanmaları”, “hematom”, “sekonder enfeksiyon” ve “perioral-periorbital bölgelerde şişlik” gelişebilir.

Trombositten zengin plazma liposuction yöntemi ile elde edilen yağ dokusu ile kombinasyonuyla cilt esnekliği sağlanabilir. Lokal anestezi altında 3.0-4.0 mm’lik kanüllerle alınan yağ dokusu 3000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilip 1 ml yağ dokusu 0.3-0.5 ml trombositten zengin plazma ile karıştırılarak ilgili alanlara enjeksiyon uygulanmıştır. Klinik çalışmaların sonucunda 18 ay sonra hastaların yüz estetiğinde olumlu yönde değişim gözlenmiştir (101).

6.SONUÇLAR

Diş hekimliğinde kullanılan botulinum toksini, dermal doldurucular ve PRP uygulamalarının fasiyal bölgede kozmetik amaçlı kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Minimal invaziv olarak etki gösteren bu tedavilerin kolay uygulanabilirliği ve olumlu sonuçlar vermesi cerrahi tedavilere alternatif olarak kullanılmalarını sağlamaktadır. Bazı vakalarda da cerrahi teknikler ile kombine kullanımları başarıyı arttırmaktadır.

Tedavilerde en başarılı sonuçlara ulaşmak için materyalleri tanımak, yeterli anatomi bilgisine sahip olmak, uygulama prosedürlerini, etki mekanizmalarını ve olası komplikasyonlarını bilmek son derece önem arz etmektedir.

İlerleyen yıllarda toplumda artan estetik kaygılarla birlikte botulinum toksini, dermal doldurucular ve PRP uygulamalarının kozmetik amaçlı kullanımının daha da yaygınlaşması beklenmektedir.

7.KAYNAKÇA

1. Bentsianov B, Blitzer A. Facial anatomy. Clin Dermatol 2004;22:3-13.
2. Marur T, Tuna Y, Demirci S. Facial anatomy. Clin Dermatol 2014;32:14-23.
3. Phumyoo T, Tansatit T, Rachkeaw N. The soft tissue landmarks to avoid injury to the facial artery during filler and neurotoxin injection at the nasolabial region. J Craniofac Surg 2014;25:1885-9.
4. Tansatit T, Apinuntrum P, Phetudom T. A typical pattern of the labial arteries with implication for lip augmentation with injectable fillers. Aesthetic Plast Surg 2014;38:1083-9.
5. Lee SH, Lee M, Kim HJ. Anatomy-based image processing analysis of the running pattern of the perioral artery for minimally invasive surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2014;52:688-92.
6. Levesque AY, de la Torre JL. Midface anatomy, aging and aesthetic analysis. Facial Plast Surg Clin North Am 2015;23:129-36.
7. Schünke M , Schulte E , Schumacher U ve ark., Ed. Prometheus LernAtlas - Baş, Boyun ve Nöroanatomi . 5. baskı. Stuttgart: Thieme; 2018. DOI: 10.1055 / B-006-149644
8. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: Protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. Derm Surg 2006;32: 276-81.
9. Feinendegen DL, Baumgartner RW, Vuadens P, et al. Autologous fat injection for soft tissue augmentation in the face: a safe procedure? Aesthetic Plast Surg 1998;22:163-7.
10. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, et al. Blindness following cosmetic injections of the face. Plast Reconstr Surg 2012;129:995-1012.
11. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, et al. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the injectable filler safety study. Dermatol Surg 2009;35:1629- 35.
12. Yang HM, Jung W, Won SY, et al. Anatomical study of medial zygomaticotemporal vein and its clinical implication regarding the injectable treatments. Surg Radiol Anat 2015;37:175-80.
13. Belezney K, Humphrey S, Carruthers JD, et al. Vascular compromise from soft tissue augmentation. J Clin Aesthet Dermatol 2014;7:37-43.
14. Bentsianov B, Blitzer A. Facial anatomy. Clin Dermatol 2004;22:3-13.
15. Davies T, Karanovic S, Shergill B. Essential regional nerve blocks for the dermatologist: part 1. Clin Exper Dermatol 2014;39:777-84.
16. Alghoul M, Codner M A. Retaining ligaments of the face: review of anatomy and clinical applications. Aesthet Surg J. 2013 Aug 1;33(6):769-82. doi: 10.1177/1090820X13495405. Epub 2013 Jul 12.
17. Lorenc ZP, Smith S, Nestor M, et al. Understanding the functional anatomy of the frontalis and glabellar complex for optimal botulinum toxin type A therapy. Aesthetic Plast Surg 2013;37:975-83.
17. Hassouneh B, Newman JP. Lasers, fillers and neurotoxins: avoiding complications in the cosmetic facial practice. Facial Plast Surg Clin Nort Am 2013;21:585-98.
18. Frank J. Erbguth (2004). "Historical notes on botulism,Clostridiumbotulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin".MovementDisorders(Movement Disorder Society (Wiley), 2004; 19(S8):2-6.
19. Retaining ligaments of the face: review of anatomy and clinical applications.Mohammed S. Alghoul, Mark A. Codner Published in Aesthetic surgery journal 2013
- 20.ScottAB.Botulinumtoxininjectionintoextraocularmusclesasanalternativetostrabismu

- ssurgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1980;17(1):21-5
21. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscle to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1981;79:734-370, 421.
 22. Flynn TC, Carruthers A, Carruthers J. Surgical pearl: the use of the Ultra-Fine II short needle 0.3-cc insulin syringe for botulinum toxin injections. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):931-3.
 23. Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin in facial rejuvenation: an update. *Dermatol Clin*. 2009;27(4):417-25.
 24. Tsui JKC, Eisen A, Stoedl AJ, Calne S. Double blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*, 1986;2:245-247.
 25. Munchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *Clinical review. British Medical Journal*, 2000;320:161-165.
 26. Cichon JV, McCaffrey TV, Litchy WJ, Knops JL. The effect of botulinum toxin type A injection on compound muscle action potential in an in vivo rat model. *Laryngoscope*, 1995;105:144-148.
 27. Brin MF, Blitzer A, Steward C. Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): observation of 901 patients and treatment with botulinum toxin. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong DL. *Advances in neurology. Dystonia*. Philadelphia: Lippincott, Raven, 1998;237-252.
 28. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998;64:751-757.
 29. Guardà-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio*, 2008;26(2):126-35.
 30. Arıncı A, Güven E, Yazar M, Başaran K, Keklik B. Effect of injection of botulinum toxin on lateral pterygoid muscle used together with the arthroscopy in patients with anterior disk displacement of the temporomandibular joint. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.*, 2009;19(3):122-9.
 31. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol.*, 2004;22(1):40-4.
 32. Şenel Veziroğlu F, Deniz K, Bayram B. Maksillofasial Cerrahinde Botulinum Toksin-A Uygulamaları ADO Klinik Bilimler Dergisi 2009;3(1):300-305.
 33. Tosun T. Diş hekimliğinde Botulinum Toksinlerinin Kullanımı, 2010 <http://www.dentiss.com/?m=yayinlar&id=140> Erişim Tarihi: 04.02.2010
 34. Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin in Dermatol*, 2004;22(1):66-75.
 35. De Bree R, Duyndam JE, Kuik DJ, Leemans CR. Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2009;135(3):287-90.
 36. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain.*, 2002;18(6):198-203.
 37. Daelen B, Thorwirth V, Koch A. Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1997;26:458-460.
 38. Khanna B. Lip stabilization with botulinum toxin. *Aesthetic Dentistry Today*. 2007; 3:54-59.
 39. Freund BJ, Schwartz M. Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache*. 2002;42(10):1033-7.
 40. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial

surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 2009.

41. Bakke M, Møller E, Werdelin LM, Dalager T, Kitai N, Kreiborg S. Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(6):693-700.

42. 31. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain.*,2002;99(3):465-73.

43. Cichon J V, McCaffrey T V, Litchy W J, Knops J L. The effect of botulinum toxin type A injection on compound muscle action potential in an invivo ratmodel. *Laryngoscope*, 1995;105:144-148

44. Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin in facial rejuvenation: an update. *Dermatol Clin.* ,2009;27(4):417-25.

45.Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Longterm results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1998; 64:751-757.

46. Lowe NJ, Yamauchi P.Cosmetic uses of botulinum toxins for lower aspects of the face and neck. *Clin Dermatol.*, 2004;22(1):18-22.

47. Tan EK, Jankovic J. Treating Severe Bruxism With Botulinum Toxin. *JADA*

48. Borodic GE, Acquadro MA. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Chronic Facial Pain. *The Journal of Pain*,2002;3(1):21-27.

49.www.tradekorea.com

50.www.aestheticreview.com

51. Martos Díaz P, Bances del Castillo R, Mancha de la Plata M, Naval Gías L, Martínez Nieto C, Lee GY, Muñoz Guerra Clinical results in the management of Frey's syndrome with injections of Botulinum toxin.M.*Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(4):248-52.

52. Freund B, Schwartz M.The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. *Oral Health.*, 1998;88(2):32-7

53. Freund B, Schwartz M, Symington JM.Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders.*Br J Oral Maxillofac Surg.*,2000;38(5):466-71.

54. Freund BJ, Schwartz M Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: preliminary observations.*Br J Oral Maxillofac Surg.*,2003;41(5):351-2

55. Gür OH.,Fonksiyonel disk deplasmanı olan hastalarda botulinum toksin A'nın etkinliğinin incelenmesi, Doktora Tezi,2005.

56. Polo M.Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133(2):195-2.

57. KurtogluC,GurOH,KurkcüM,SertdemirY,Guler-UysalF,UysalH.Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement.*JOralMaxillofacSurg.*,2008;66(8):1644-51.

58. www.wiki.uiowa.edu

59. 54.Woodell-May JE,Ridderman DN,Swift MJ,Higgins J.Producing accurate platelet counts for Platelet Rich Plasma :Validation of a hematology analyzer and preparations techniques for counting .*J craniofac Surg* 2005 ;16:749-756.

55. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2003; 69: 664-664h.

56. Pierce GF, Tarpley J, Yanagihara D, Deuel TF. PDGF-BB, TGF-B1, and basic FGF in dermal wound healing: neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol.* 1992; 140:1375– 88. 22.

57. Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomasen A, Pierce GF. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB: requirement of an active bone marrow. *Am J Surg*. 1989; 158:345-50.
58. Andia E, Rubio-Azpeitia J, Martin I, Abate M: Current concepts and translational uses of platelet rich plasma biotechnology; in Ekin - ci D (ed.): *Biotechnology*. InTech, 2015, DOI: 10.5772/59954. <https://www.intechopen.com/books/biotechnology/current-concepts-and-translational-uses-of-plateletrichplasma-biotechnology>.
59. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure plateletrich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27(3):158-67.
60. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J et al. Different preparation methods to obtain platelet component as a source of growth factors for local application. *Transfusion* 2001; 41: 1217-24
61. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(4):529-35.
62. Tamimi FM, Montalvo S, Tresguerres I, Blanco Jerez L. A comparative study of two methods for obtaining plateletrich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(6):1084-93.
63. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous trombositol gel. *J Extra Corpor Technol* 2004; 36:28–35. 20.
64. Hannon TJ, Polston G, Pekarske WJ, et al. Determination of platelet yields from platelet rich plasma for five autotransfusion devices.; Cardiothoracic Research and Education Foundation; 1999
65. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e37-44.
66. Anitua E, Troya M, Orive G. Plasma rich in growth factors promote gingival tissue regeneration by stimulating fibroblast proliferation and migration and by blocking transforming growth factor- β 1-induced myodifferentiation. *J Periodontol*. 2012; 83:1028–1037.
67. Anitua E, Tejero R, Zalduendo MM, Orive G. Plasma rich in growth factors promotes bone tissue regeneration by stimulating proliferation, migration, and autocrine secretion in primary human osteoblasts. *J Periodontol*. 2013;84:1180–1190.
68. Anitua E, Troya M, Orive G. An autologous platelet-rich plasma stimulates periodontal ligament regeneration. *J Periodontol*. 2013;84:1556–1566.
69. Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, Overdevest EP, van Zundert A, Knape JT, Castelein RM, Creemers LB, Dhert WJ. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res*. 2008;26:404–410.
70. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:417–420.
71. Anitua E, Alonso R, Girbau C, Aguirre JJ, Muruzabal F, Orive G. Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF®-Endoret®) against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:652–657.
72. Drago L, Bortolin M, Vassena C, Taschieri S, Del Fabbro M. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol*. 2013;13:47.
73. Garg AK, Gargenese D, Peace I. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy. *Dent Implantol Update*. 2000;11:41–44.
74. Kanakamedala A, Ari G, Sudhakar U, Vijayalakshmi R, Ramakrishana T, Emmadi

P. Treatment of a furcation defect with a combination of platelet rich fibrin and bone graft-A case report. *ENDO (Lond Engl)* 2009;3:127–135.

75. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:56–59.

76. Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:420–424.

77. Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:281–286.

78. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol.* 2000;71:1654–1661.

79. Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I--Background and processing techniques. *J Oral Implantol.* 2001;27:38–42.

80. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17:86–94.

81. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol.* 2009;80:2056–2064.

82. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant Dent.* 2009;18:102–111.

83. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent.* 2009;18:220–229.

84. Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Implant Dent.* 2004;13:65–72.

85. García de Cortázar U, Padilla S, Lobato E, Delgado D, Sánchez M. Intraneural Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Radial Nerve Section: A Case Report. *J Clin Med.* 2018 Jan 29;7(2).

86. Terzis, J.K.; Konofaos, P. Radial nerve injuries and outcomes: Our experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 127, 739–750.

87. Scherstén E, Lysell L, Rohlin M. Prevalence of impacted third molars in Dental students. *Swed Dent J* 1989;13:7-13

88. Tischler M. Platelet-rich plasma. The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *N Y State Dent J* 2002;68:22-4.

89. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:297-300.

90. Barteck BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 1: rationale and materials selection. *J Oral Implantol.* 2001; 27(4):187-93.

91. Periodontal materials. *Darby I Aust Dent J.* 2011 Jun; 56 Suppl 1():107-18.

92. Yerke LM, Jamjoom A, Zahid TM, Cohen RE. The Effect of Platelet-Rich Fibrin,

Calcium Sulfate Hemihydrate, Platelet-Rich Plasma and Resorbable Collagen on Soft Tissue Closure of Extraction Sites. *J Funct Biomater*. 2017 May 25;8(2).

93. Torres-Lagares D, Bonilla-Mejías C, García-Calderón M, Gallego-Romero D, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL. Prospective assessment of postextraction gingival closure with bone substitute and calcium sulphate. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep 1; 15(5):e774-8.

94. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J *Tissue Eng Part B Rev*. 2017 Feb; 23(1):83-99.

95. Cheah CW, Vaithilingam RD, Siar CH, Swaminathan D, Hornbuckle GC. Histologic, histomorphometric, and cone-beam computerized tomography analyses of calcium sulfate and platelet-rich plasma in socket preservation: a pilot study.

96. Sammartino G, Tia M, Gentile E, Marenzi G, Claudio PP. Platelet-rich plasma and resorbable membrane for prevention of periodontal defects after deeply impacted lower third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Nov; 67(11):2369-73.

97. Ibraheem E. Impact of Platelet-Rich Plasma on Bone Height Changes around Platform Switched Implants Supporting Mandibular Overdentures in Controlled Diabetic Patients. *OA Maced J Med Sci*. <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2015.126>

98. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun; 13(7):1207-30.

99. Peng W, Kim IK, Cho HY, Seo JH, Lee DH, Jang JM, Park SH. The healing effect of platelet-rich plasma on xenograft in peri-implant bone defects in rabbits. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016 Mar 24;38(1):16.

100. Fontana, S.; Olmedo, D.G.; Linares, J.A.; Guglielmotti, M.B.; Crosa, M.E. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent*. 2004, 13, 73-78.

101. Fuerst, G.; Gruber, R.; Tangl, S.; Sanroman, F.; Watzek, G. Enhanced bone to implant contact by platelet-released growth factors in mandibular cortical bone: a histomorphometric study in minipigs. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2003;18: 685-690.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi / yeri:12/03/1996 tarihinde Kütahya'da doğdum.
İlköğretim: Arslanbey İlköğretim Okulu'nda okudum.
Lise:Eskişehir Fatih Fen Lisesi'nde okudum.
Üniversite: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Medeni durum: Bekar