T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DERMATOŞALAZİS OLGULARINDA BLEFAROPLASTİ OPERASYONU İLE EKSTRAKTE EDİLEN GÖZ KAPAĞI CİLT DOKULARININ HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.EDA EROĞLU

PROF.DR.MURAT KAYA

DÜZCE-2023



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DERMATOŞALAZİS OLGULARINDA BLEFAROPLASTİ OPERASYONU İLE EKSTRAKTE EDİLEN GÖZ KAPAĞI CİLT DOKULARININ HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.EDA EROĞLU

PROF.DR.MURAT KAYA

DÜZCE

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince medikal ve cerrahi olarak yetkin şekilde yetişmem için eğitimime özveriyle destek sunan, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bize yön veren değerli tez hocam Prof. Dr. Murat KAYA'ya tezime, eğitimime, hayat görüşüme ve vizyonuma katkıları, tüm manevi desteği için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma imkanı bulduğum, kısa zamanda çok şey öğrendiğim, yolumuz ayrıldığında dahil bizden ellerini çekmeyen ve eğitimimize destek olmaya devam eden saygıdeğer hocam Doç.Dr. Hanife Tuba AKÇAM'a,

Uzmanlık eğitimimde teorik ve cerrahi anlamda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bizlere bir abi gibi samimiyetle yaklaşan, yanımızda ve destek olan saygıdeğer hocam Dr.Ö.Ü. Taha SEZER'e,

Her zaman koşulsuz yanımda olan, zorlu asistanlık sürecimi benimle paylaşan ve yükümü hafifleten annem Berrin EROĞLU'ya, desteğiyle her zaman yanımda olan babam Metin EROĞLU'ya, zor zamanları birlikte gülerek kolaylaştırdığımız sevgili kardeşim Erdem EROĞLU'ya,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca birlikte çok şey paylaştığımız, çok şey öğrendiğimiz, çok kıymetli çalışma arkadaşlarım Dr. Gizem CENGİZ ÖZTÜRK, Dr. Sevde AKÇAY, Dr. Emir ALTIKARDEŞLER, Dr. Bayram MEYDAN, Dr. Kübra ERDOĞAN'a,

Tezim için finansal destek sağlayan Düzce Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi'ne

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Amaç: Dermatoşalazisin cilt ve cilt altı dokudaki histopatolojik değişikliklerinin tanımlanması ve botulinum toksininin cilt ve cilt altı bağ doku konfigürasyonuna etkisinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında yürütüldü. 19 dermatoşalazis hastasının 19 gözüne ait dermatoşalazis eksizyon materyalleri (dermatoşalazis grubu) ve blefarospazm nedeniyle göz kapağı botulinum toksin A (BTx-A) enjeksiyonu tedavisi uygulanan ve aynı zamanda dermatoşalazisleri olan 14 hastanın 14 gözüne ait dermatoşalazis eksizyon materyalleri (botoks ve dermatoşalazis grubu) histopatolojik olarak incelendi. Bu patolojilere sahip olmayan farklı endikasyonlarla sağlam sınırla kapak dokusu rezeke edilen 8 hastanın normal cilt dokularına ait eksizyon materyalleri (kontrol grubu) histopatolojik olarak incelenerek kontrol grubunu oluşturdu. Histopatolojik olarak makrofaj sayısı, en geniş lenfatik damar çapı, fibroblast sayısı, kollajen yüzdelerine; Western Blot yöntemi ile kollajen 1 düzeylerine bakıldı. Her hastanın opere edilen iki gözünden biri random olarak seçilerek çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Makrofaj sayısı dermatoşalazis grubunda (10,37±5,94) diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek izlendi. (p=0,031) (botoks ve dermatoşalazis grubunda 5,86±5,17; kontrol grubunda 5,63±3,66) Botoks ve dermatoşalazis grubunda bakılan makrofaj değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ve kontrol grubuna yaklaşmış bulundu. En geniş lenfatik damar çapı dermatoşalazis grubunda (0,348±0,173) diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. (p<0,001) (Botoks ve dermatoşalazis grubunda 0,194±0,132, kontrol grubunda 0,085±0,076). Ayrıca dermatoşalazis grubuna göre botoks ve dermatoşalazis grubunda perivasküler lenfosit sayısı grade'i düşme ve kontrol grubuna yaklaşma meylinde idi. Kontrol grubunda G0 ve düşük grade'li hasta sayısı diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı fazla idi. Dermatoşalazis grubunda yüksek grade'li hasta sayısı (G2 ve G3), botoks ve dermatoşalazis grubuna göre anlamlı yüksekti. (p=0,011)

Western-Blot analizi sonucunda botoks ve dermatoşalazis hastalarında, dermatoşalazis grubuna kıyasla kollajen 1 seviyeleri istatistiksel anlamlı düşük izlendi. ($p<0.05$)

Sonuç: Btx-A uygulamasının dokuda histopatolojik düzeyde inflamasyonu baskılayıcı ve fibrozisi azaltıcı etkileri olduğunu öngörmekteyiz. Daha geniş ve daha iyi standardize edilmiş hasta grupları ile yapılacak daha uzun dönem klinik çalışmalarla sonuçlarımızın teyit edilmesi gerekmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Dermatoşalazis, blefaroplasti, blefarospazm, botulinum toksin, histopatoloji, western-blot

ABSTRACT

Aim: Investigation of histopathological changes on skin and subcutaneous tissue in patients with dermatochalasis and investigation to histopathological effects of botulinum toxin on skin and subcutaneous tissue in patients with blepharospasm

Material and Method: Dermatochalasis specimens (dermatochalasis group) of 19 eyes of 19 patients with dermatochalasis, dermatochalasis specimens of 14 eyes of 14 patients with dermatochalasis who treated BTx-A injection due to blepharospasm (botox and dermatochalasis group) and excision materials of normal skin tissues of 8 patients who did not have these pathologies and whose eyelid tissue was resected with intact margins for different indications (control group) were included in this study. Only one eye of each patient was randomly included in the study. Specimens were determined by the number of macrophages, the largest lymphatic vessel diameter, the number of fibroblasts, the percentage of collagen with histopathological examination and collagen 1 levels with Western-Blot method. The study was performed at Düzce University Faculty of Medicine Ophthalmology Clinic between June 2022 and June 2023.

Results: The macrophage levels were higher in the dermatochalasis group (10.37±5.94) compared to the other two groups. (p;0.031) (5.86±5.17 in the botox and dermatochalasis group, 5.63±3.66 in the control group). This difference was statistically significant. The macrophage values in the botox and dermatochalasis group were found to be statistically significantly lower than the dermatochalasis group and closer to the control group. The largest lymphatic vessel diameter was found to be statistically significantly higher in the dermatochalasis group (0.348±0.173) compared to the other two groups. ($p<0.001$) (0.194±0.132 in the botox and dermatochalasis group, 0.085±0.076 in the control group) In addition, the perivascular lymphocyte grade was lower in the botox and dermatochalasis group compared to the dermatochalasis group and tended to approach the control group. The number of G0 and low grade patients in the control group was statistically significantly higher than the other two groups. The number of high-grade patients

(G2 and G3) in the dermatochalasis group was significantly higher than in the botox and dermatochalasis group. (p;0.011)

Result of western blot, collagen 1 level was found to be statistically significantly decreased in botox and dermatochalasis group compared to dermatochalasis group. ($p<0.05$)

Conclusion: We predict that Btx-A injection has effects that reducing inflammation and fibrosis at the histopathological level on the skin and subcutaneous tissue. Our results need to be confirmed by long-term clinical studies with larger and better standardized patient groups.

Key Words: Dermatochalasis, blepharoplasty, blepharospasm, botulinum toxin, histopathology, western-blot

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
ETİK KURUL ONAYI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ÖZET iii
ABSTRACT v
KISALTMALAR DİZİNİ ix
TABLO DİZİNİ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ŞEKİL DİZİNİ xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Göz Kapağı Anatomi ve Histolojisi 3
2.1.1 Cilt ve cilt altı bağ dokusu 3
2.1.2 Orbikülaris okuli kası 4
2.1.3 Orbital septum 7
2.1.4 Orbital yağ doku 7
2.1.5 Retraktör kaslar 8
2.1.6 Tars 11
2.1.7 Konjonktiva 11
2.2 Göz Kapağı Vasküler ve Lenfatik Drenajı 12
2.3 Göz Kapağı Sinir Ağı 13
2.4 Göz Kapağı Embriyolojisi 15
2.5 İnvolüsyonel Periorbital Değişiklikler ve Blefaroplasti 16
2.5.1 Dermatoşalazis 16
2.5.2 Blefaroşalazis 16
2.5.3 Blefaroplasti 17
2.6 Blefarospazm, Hemifasyal Spazm ve Tedavi Yaklaşımları 25
2.6.1 Esansiyel blefarospazm 25
2.6.2 Hemifasyal spazm 28
2.7. Botulinum Toksin ve Oftalmolojide Kullanımı 30
2.7.1 Botulinum toksin 30
2.7.2 Botulinum toksin klinikte kullanımı ve endikasyonları 32
2.7.3. Botulinum toksinin oftalmolojide kullanımı 34

2.7.4 Botulinum toksinin yan etkileri 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. Çalışmanın Etik Yönü 36
3.2. Hasta Seçimi 36
3.3 Üst Kapak Blefaroplasti Cerrahisi 38
3.4 Benign Esansiyel Blefarospazm Hastalarında Btx-A Enjeksiyonu 39
3.5 Histopatolojik İnceleme 40
3.6 Western Blot Protokolü 42
3.7 İstatistiksel Analiz 44
4. BULGULAR 44
5. TARTIŞMA 48
5.1. Dermatoşalazis 48
5.2. Botoks ve Dermatoşalazis 50
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKÇA 55

KISALTMALAR DİZİNİ

OO	Orbiküleris okuli
GH	Gestasyonel hafta
BoNT	Botulinum nörotoksini
BTx-A	Botulinum toksin tip A
BFS	Blefarospazm
HFS	Hemifasyal spazm
BEB	Benign esansiyel blefarospazm
FDA	Food and Drug Administration
U	Ünite
mL	Mililitre
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
SNARE	soluble N-ethyl maleimide-sensitive factor attachment protein receptor
VAMP	vesicle associated membrane protein
SNAP-25	synaptosome-associated protein of 25 kDa

TABLO DİZİNİ

TABLO 1. Demografik Veriler……..... 45

TABLO 2. Makrofaj sayısı, en geniş lenfatik damar çapı(µm), 1 mm²'deki fibroblast sayısı, kollajen yüzdesi üç grup arasında kıyaslandı…… 46

TABLO 3. Perivasküler Lenfosit Sayısı; yok(0), hafif(1), orta(2), şiddetli(3) olarak derecelendirildi……..... 47

ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL1. Göz Kapağı Anatomisine Genel Bakış 3

ŞEKİL 2. Orbikülaris Okuli Kası Anatomisi 5

ŞEKİL 3. Pretarsal orbikülaris okuli kası anatomisi 6

ŞEKİL 4. Göz kapağı yağ paketleri 8

ŞEKİL 5. A. Levator kasının aponevroz ile bileşkesi ve levator aponevrozunun tarsal plak ile ilişkisi **B.** Distrofik levator kası ve aponevrozunun tarsal plaktan uzaklaşmış görünümü..... 10

ŞEKİL 6. Göz kapağı arteryel beslenmesi 13

ŞEKİL 7. Göz kapağı venöz drenajı..... 13

ŞEKİL 8. Göz kapağı motor innervasyonu 14

ŞEKİL 9. Göz kapağı duyusal innervasyonu 15

ŞEKİL 10. Çizim hattı boyunca elektrokoter ile cilt insizyonu 21

ŞEKİL 11. A. Pre-operatif fotoğraf **B.** Post-operatif ilk gün fotoğrafı 23

ŞEKİL 12. Sol Gözde Minimal Superior Sulkus Deformitesi 39

ŞEKİL 13. En geniş lenfatik damar çapı ölçümü..... 41

ŞEKİL 14. Perivasküler lenfosit sayısı 41

ŞEKİL 15. Makrofaj sayısı..... 42

ŞEKİL 16. Kollajen yüzdesi 42

ŞEKİL 17. A. Collagen I protein seviyesinin Western blot analizi sonucu elde edilen bantların temsili fotoğrafı. **B.** Bantlardan elde edilen sayısal verilerin istatistiksel grafiği. Veriler ortalama ± SD olarak gösterilmiştir.a, Kontrol'e göre anlamlılığı, b, Dermatoşalazis'e göre anlamlılığı gösterir. 48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dermatoşalazis, genelde yaşlanmaya bağlı gelişen, bilateral üst göz kapaklarında laksite artışı ve sarkma ile karakterize involüsyonel değişikliktir. Patofizyolojide kutanöz elastisitede ve kalınlıkta azalma, orbital septumun zayıflaması, orbital yağ dokunun atrofisi, kantal tendonların, levator aponevrozunun ve alt kapak retraktörlerinin incelmesi ve gerilmesi, frontal kasın ve epikranyal aponevrozun zayıflaması etkendir. Göz kapaklarındaki düşüklük, kozmetik problem oluşturmasının yanı sıra ileri olgularda görme alanını ciddi düzeyde daraltmakta ve fonksiyonel körlük sebebi olmaktadır(1).

Son zamanlarda göz kapağı lenfatik drenajındaki değişikliklerin dermatoşalazis patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Göz kapağı lenfatik drenajı sayesinde dermal doku proteinlerinin, makrofajların uzaklaştırılması, interstisyel sıvının absorbsiyonu sağlanmaktadır. Dermal lenfatik kapillerler dermiste fonksiyonel özel bir elastik ağ ile çevrilidir. Bu elastik ağ lenfatiklerin absorbsiyon fonksiyonunda ve peristaltik aktivitelerinde önemli role sahiptir. Ekstrasellüler matriksteki patofizyolojik durumların bu lenfatik damarların filtrasyon ve reabsorbsiyon kapasitesini etkilediği kanıtlanmıştır. Cilt ve cilt altı dokudaki involüsyonel değişikliklere bağlı gelişen elastik doku kaybı lenfatik damarlardaki fonksiyon kaybına sebep olarak dermatoşalazis gelişimini arttırmaktadır. Dermatoşalazis gelişen hastalarda üst kapak blefaroplasti tedavisi altın standart yöntemdir (2).

Bazı dermatoşalazis olgularına eşlik edebilen blefarospazm (BFS) ise orbikularis okuli (OO) kasında spazmodik kontraksiyonlara bağlı göz kapaklarında kronik aralıklı ya da persistan kapanmaya sebep olan fokal bir distonik bozukluktur. İleri olgularda OO kasında persistan spazm sebebiyle gözler sürekli kapanabilir, fonksiyonel görme problemleri gelişebilir. BFS tedavisinde botulinum toksin A (BTx-A) enjeksiyonu ilk seçenek tedavi olarak kolaylıkla ve yüksek başarıyla uygulanmaktadır (3).

BTx-A nöromuskuler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe ederek yaptığı geçici kas paralizisi etkisi ile BFS tedavisinde kullanılmaktadır. BTx-A etkisi 24-48 saat içinde başlayıp 10-14 günde maksimuma çıkar, 3-4 ayda ise sonlanır(4).

BTx-A'nın subkutan enjeksiyonu sonrası etkisi süresince cilt altı dokuda oluşturabileceği histopatolojik değişiklikler çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Botulinum toksin enjeksiyonu sonrasında kollajen liflerin daha iyi konfigürasyon ve oryantasyon gösterdiği bazı deneysel çalışmalarda tanımlanmıştır.

Özellikle ileri yaş grubunda bazı hastalarda dermatoşalazise BFS de eşlik etmekte ve bu hastalarda görsel fonksiyonlar ileri düzeyde kısıtlanmaktadır. Bu hastalarda BFS endikasyonu ile tekrarlayan botulinum toksin enjeksiyonu uygulanmış olabilmekte ya da hasta tedavi almamışken tarafımıza ilk kez başvurabilmektedir.

Bizim çalışmamızda involüsyonel dermatoşalazis endikasyonu ile üst kapak blefaroplastisi uygulanan olgularda eksize edilen cilt dokuları histopatolojik olarak incelenecektir. BFS'ye ek dermatoşalazisi bulunan hastaların botulinum toksin enjeksiyonu yapıldıktan 14 gün sonra üst kapak blefaroplastisi yapılacak ve eksize edilen cilt dokuları histopatolojik olarak incelenecektir. Sonuçlar birbirleriyle ve kontrol grubuyla kıyaslanacaktır.

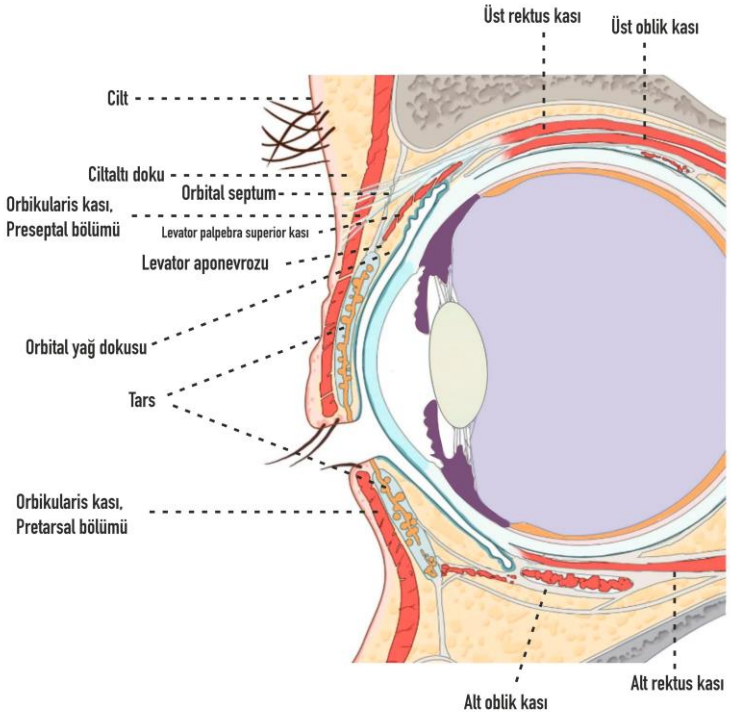
Çalışmamızın amacı dermatoşalazisli olgularda cilt ve cilt altı dokular incelenerek dokulardaki histopatolojik süreçlerin tanımlanması, botulinum toksin enjeksiyonunun cilt ve cilt altı dokulardaki bağ doku konfigürasyonuna, inflamasyona ve fibrotik süreçlere etkisinin araştırılmasıdır. Bu histopatolojik etkilerin daha iyi aydınlatılması ile klinik ve cerrahi yaklaşımımızda yeni bakış açıları ve daha ileri çalışmalara vizyon geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Göz Kapağı Anatomi ve Histolojisi

Göz kapağı anatomik yapıları 7 tabaka şeklinde incelenebilir.

1. Cilt ve cilt altı bağ doku
2. Orbiküler kas
3. Orbital septum
4. Orbital yağ doku
5. Rekraktör kaslar
6. Tars
7. Konjonktiva
8. Diğer



ŞEKİL 1. Göz Kapağı Anatomisine Genel Bakış

2.1.1 Cilt ve cilt altı bağ dokusu

Göz kapağı cildi insan vücudundaki en ince cilt dokusudur ve cilt altı yağ dokusu içermemesi özelliği ile eşsizdir. Göz kapağı cildi bu özelliği ile her göz kırpma esnasında harekete maruz kaldığı için yaşla birlikte göz kapağı laksitesi gelişmesi beklenen bir durumdur. Hem üst hem de alt göz kapaklarında pretarsal doku altındaki dokuya sıkı bağlı, preseptal doku ise altındaki dokuya daha zayıf bağlıdır. Bu nispeten gevşek yapı sıvı birikimi ve ödem gelişimi için potansiyel boşluklar yaratır (5).

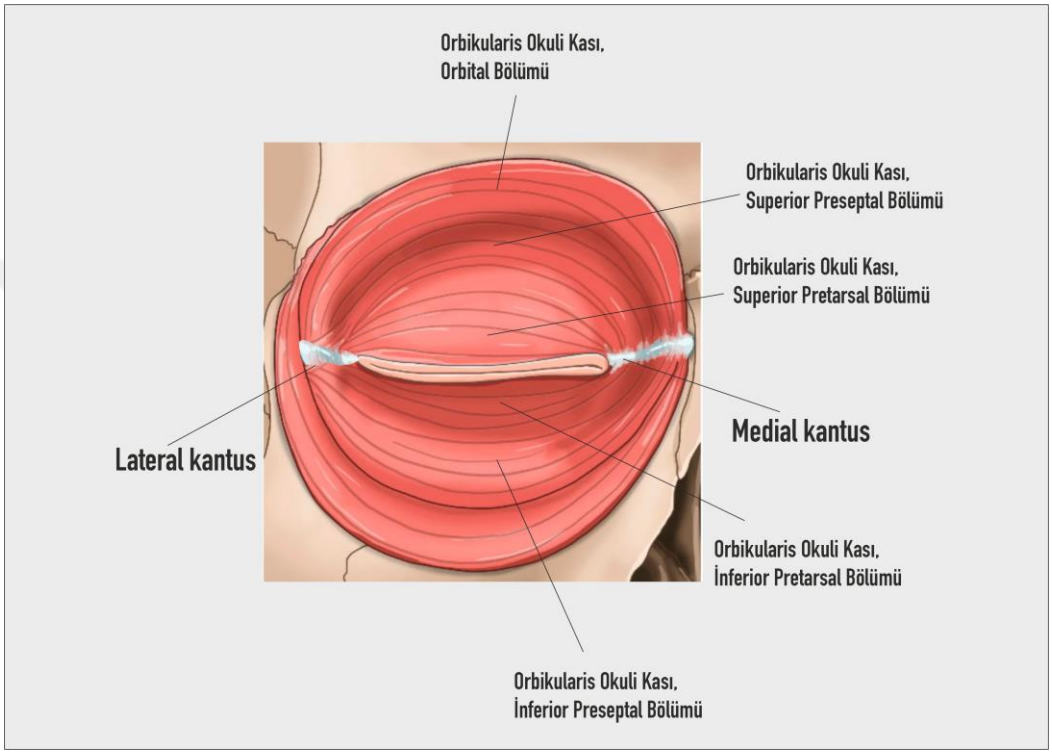
Üst göz kapağı kıvrımı, yüzeysel aponevrotik liflerin orbikülaris intermusküler septasına yapışması ile ciltte oluşan, genellikle göz kapağı kenarının 8-10 mm üzerinde yer alan horizontal katlantıdır. Asyalı olmayanların göz kapaklarında, normal kozmetik görünümün devamı ve göz kapağı cildinin sarkmasını engellemek için blefaroplasti cerrahisinde kapak kıvrımı yeniden oluşturulmalıdır. Asyalıların göz kapaklarında, orbital septumun levator aponevrozu üzerine daha distalde yapışması ve ekstrakonal orbital yağ dokunun aşağı uzanımı nedeniyle bu kıvrım yoktur ya da daha düşük pozisyondadır. Daha az belirgin olan bir göz kapağı kıvrımı alt kapağın medial üçte ikisinde mevcuttur. Bu kıvrımlar, ön ve arka göz kapağı lamellerinin birleşiminin devamını sağladıkları için göz kapağı fonksiyonunda önemlidirler. Kapak cildinin sarkmasını ve mekanik entropionu önler. Bu kıvrımın distalinde cilt-kas lamelinin alttaki dokulardan daha yükseğe taşındığı herhangi bir göz kapağı işlemi sırasında, kıvrımın yeniden oluşturulması, bu komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (6).

2.1.2 Orbikülaris okuli kası

Orbikülaris okuli (OO) kası, göz kapağı cildinin hemen altında yer alan ve çok parçadan oluşan çizgili kas tabakasıdır. Göz kapaklarını kapatan ana kastır. 7. kranial sinir ile innerve olur. Bu kasın kontraksiyonu palpebral fissürü daraltarak göz kapaklarının kapanmasını sağlar. Belli parçaları lakrimal pompa fonksiyonu da görür. OO kası orbital, palpebral ve lakrimal kısımlar olmak üzere anatomik 3 parça

halinde incelenir. Palpebral kısım ise orbital septumun üzerinde yer alan preseptal ve tarsın üzerinde yer alan pretarsal kısım ve silier (marjinal) kısım olarak alt gruplara ayrılabilir (7).

Palpebral kısım (pretarsal, preseptal) istemsiz göz kırpmadan sorumlu iken orbital kısım göz kapağının güçlü kapanmasını sağlar.

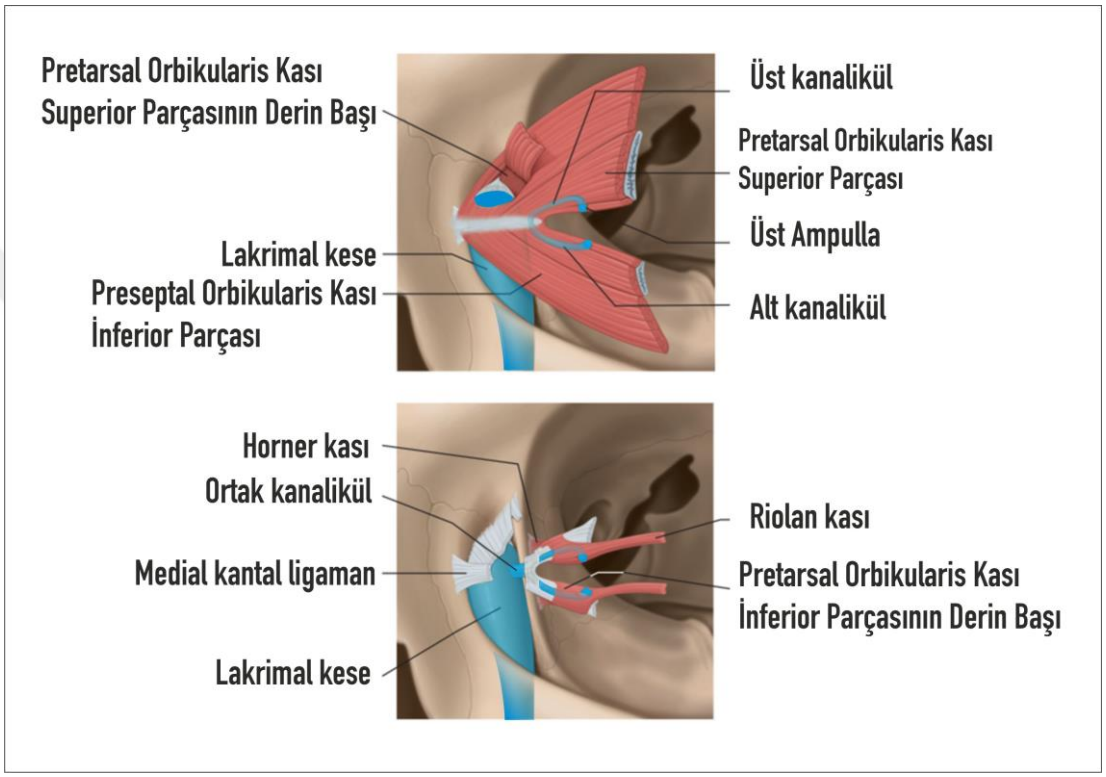


ŞEKİL 2. Orbikülaris Okuli Kası Anatomisi

Palpebral Kısım

Pretarsal kısım: Pretarsal orbikülaris kası derin ve yüzeyel yerleşimli iki başlı bir kastır. Derin başı posterior lakrimal kristadan, yüzeyel başı medial kantal tendonun ön kolundan orijin alır. Ortak kanalikül yakınında, pretarsal orbikülaris kasının derin başının lifleri birleşerek Horner kası (arka lakrimal kas) adını alır ve medial kantal tendonun arka kolundan lakrimal krest posterioruna tutunur. Pretarsal orbikülaris liflerinin üst ve alt kapak segmentleri lateral kantal alanda birleşerek lateral kantal tendonu oluşturur. Temel işlevi lakrimal pompa fonksiyonunu sağlayan horizontal göz hareketidir. Bununla birlikte göz kapağının istemsiz göz kırpma şeklinde kapanması fonksiyonuna yardım eder (8).

Preseptal kısım: Preseptal orbikülaris kası medial kantal tendonun üst ve alt kenarlarından orijin alır ya da ortak tendondan tek başlı şekilde başlar. Derin lifler lakrimal kese etrafındaki fasya ve arka lakrimal kristadan başlar, yüzeyel lifler ise iç kantal tendonun ön dalından kaynaklanır. Dışta orbital kenarda alt ve üstten gelen lifler lateral palpebral birleşim çizgisi (raphe) oluştururlar (8).



ŞEKİL 3. Pretarsal orbikülaris okuli kası anatomisi

Orbital Kısım

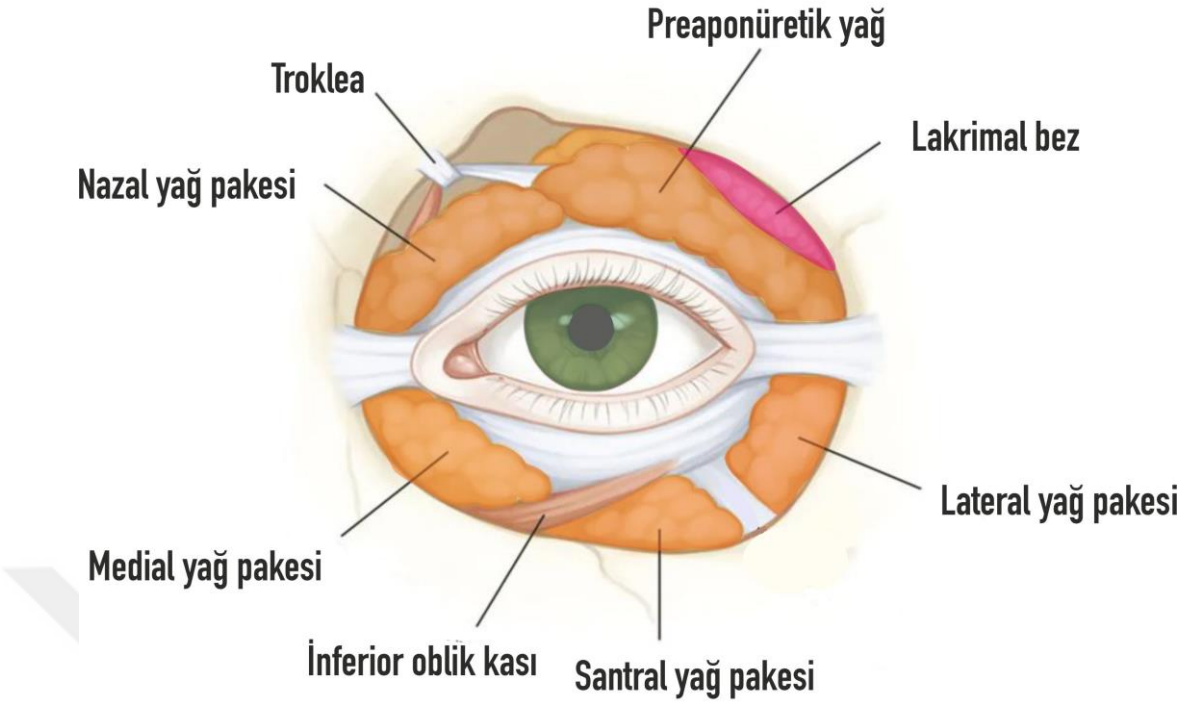
Orbikülaris kasının orbital parçası, anterior lakrimal krestin önünde medial kantal tendonun ön kısmı, frontal kemiğin orbital proçesi ve maksiller kemiğin frontal proçesinden orijin alır. Kas lifleri devamlı bir elips şeklindedir ve orijin noktasının hemen altına insersiyo yapar. Kapak marjininde orbikülaris kasının esas liflerinin daha arkasında yer alan özelleşmiş çizgili kas demeti, Riolan kası, gri çizgiyi oluşturur. Meibomian bez sekresyonunda, göz kırpmada ve kirpiklerin pozisyonunda rolü bulunmaktadır (9).

2.1.3 Orbital septum

Orbital septum, göz kapağını orbitadan tam ayıran ince bir bağ doku membrandır. Arkus marjinalisten orijin alır. Arkus marjinalis, fasyal periostun, orbital periorbitanın, alından ve saçlı deriden galea aponevrotikanın ve orbital septumun birleşme yeri olan sıkı fibröz bir adezyon halkasıdır. Üst göz kapağında, orbital septum superior tarsal kenarın 2-5 mm üzerinde levator aponevrozuyla kaynaşır. Asyalılarda bu daha aşağıda, tars üzerinde olur. Alt göz kapağında ise, inferior tarsal kenarın hemen altında kapsulopalpebral fasya ile kaynaşır. Kantal açılarda septum iki tabakaya ayrılır. Ön tabaka, fibröz kantal ligamanın üzerine yapışır; arka tabaka, medialde arka lakrimal kreste, lateralde orbikülaris kasının derin başları ile birlikte arkaya geçip orbital tüberküle yapışır (10).

2.1.4 Orbital yağ doku

Orbital yağ orbital septumun arkasında üst göz kapağında levator aponevrozunun, alt göz kapağında kapsulopalpebral fasyanın önünde yer alır ve ekstrakonal orbital yağın öne doğru uzantısıdır. Üst göz kapağında medial ve santral (preaponevrotik) olmak üzere 2 yağ paketi bulunur. Alt göz kapağında ise medial, santral ve lateral olmak üzere 3 yağ paketi bulunur. Yağ paketleri cerrahide önemlidir çünkü göz kapağı ana retraktörlerinin hemen önündeki düzlemi tanımaya yardımcıdırlar. Üst kapakta santral yağ paketi levator aponevrozunun hemen önünde seyretmesi ile elektif göz kapağı cerrahilerinde ve dokuda normal anatomik ilişkilerin bozulmuş olduğu göz kapağı travması olgularında önemli bir mihenk olur(11). İnferior oblik kası alt kapakta medial ve santral yağ paketleri arasında seyreder(12). Yağ paketleri ince bir fibröz kapsülle çevrilidir ve bu kapsül önde orbitoseptal doku ile devamlıdır. Yağ paketlerinin, orbital septumun zayıflaması ve bollaşması ile öne doğru şişkinlik yapması ileri yaşta yaygın olarak ve bazı genç bireylerde genetik özelliklerle ilişkili olarak gelişebilmekte ve kabarık, sarkık göz kapaklarına neden olmaktadır.



ŞEKİL 4. Göz kapağı yağ paketleri

2.1.5 Retraktör kaslar

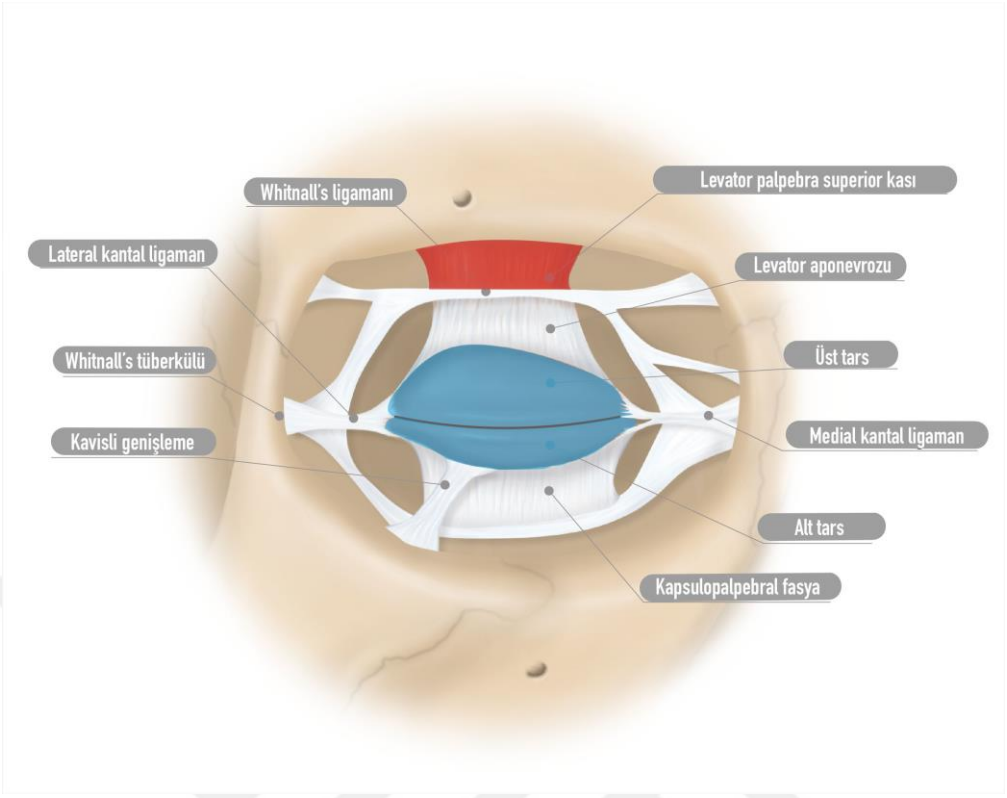
Üst kapak retraktörleri levator palpebra superior kası ve onun aponevrozu ile superior tarsal kas (Müller kası), alt kapak rekraktörleri ise kapsülopalpebral fasya ile inferior tarsal kastır(13).

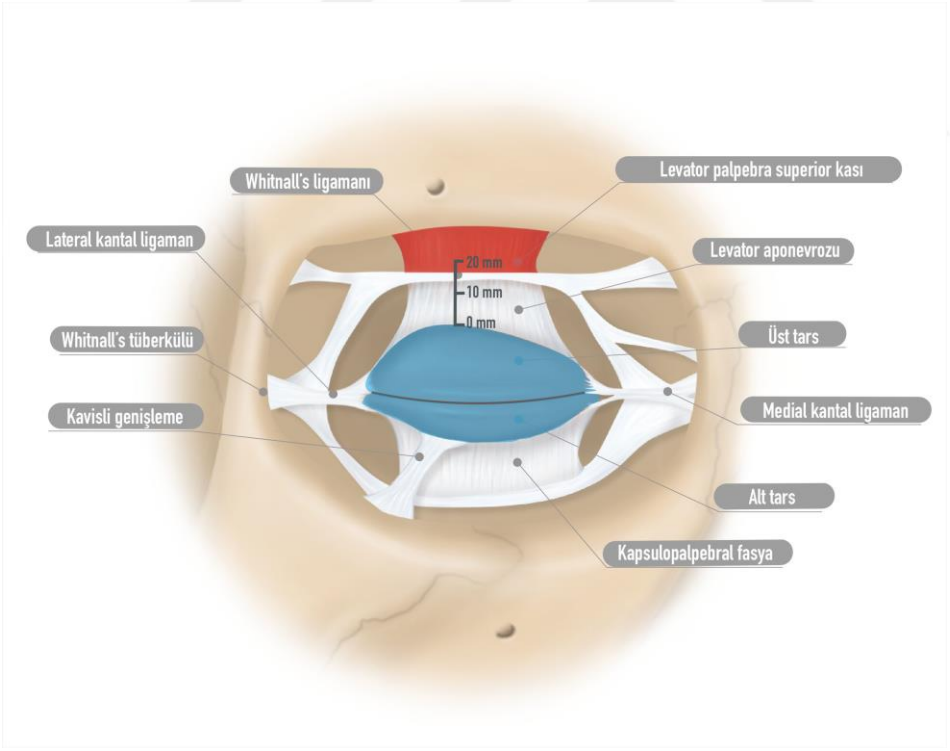
Üst Kapak Retraktörleri: Üst göz kapağında levator palpebra superioris kası sfenoid kemiğin küçük kanadından, Zinn halkasının hemen üzerinden başlar ve üst rektus kasına yakın öne doğru ilerler. Levator kasının muskuler parçası yaklaşık 40 mm, aponevrozu ise 14-20 mm uzunluktadır. Superior transvers ligament (Whitnall ligamanı) üst orbital rimin hemen arkasında, levator kasının genişleyip, kas kılıfının kalınlaşıp kondanse olarak levator kasının önünde ve arkasında üst orbita boyunca horizontal olarak seyretmesiyle oluşur. Medialde trokleanın etrafındaki fasyaya ve çevreleyen orbita kemiğinde yapışır. Lateralde lakrimal bezin kapsülüne ve frontal kemiğin periostuna yapışır. Whitnall'in üst transvers orbital ligamanı göz kapağı ile levator aponevrozuna ve geniş üst orbital fasyal sistemin ön kısmına destek sağlar (14).

Levator kası Whitnall ligamanında tarsa kadar yaklaşık 10-14 mm aşağı kadar devam eden kendi fibröz aponevrozuna döner. Levator aponevrozunun distaldeki genişlemeleri medial ve lateral boynuzlarıdır. Daha aşağıda ve kantuslara doğru uzanan medial ve lateral boynuzlar Whitnall ligamanının daha yukarıdaki bağlantıları karıştırılmamalıdır. Lateral boynuz lateral orbital tüberküle, medial boynuz ise lakrimal krestin posterioruna yapışır. Lateral boynuz güçlüdür ve lakrimal bezi orbital ve palpebral parçalarına böler ve lateral tüberküle sıkı yapışır. Medial boynuz ise daha zayıftır, medial kantal tendona ve lakrimal krestin posterioruna daha gevşek olacak şekilde bağlanır.

Levator aponevrozu tarsa doğru uzanır ve superior tarsal kenarın üzerinde anterior ve posterior olmak üzere iki kısma ayrılır. Anterior kısımdan çıkan bantlar, üst tarsal sınırın yakınında pretarsal orbikularis kasının intermusküler septasına yapışır ve bu bantlar kas ve cildi çekerek üst göz kapağı çizgisini oluşturur. Kapak çizgisinin üzerinde sarkan orbiküler kas, yağ ve cilt ile üst kapak katlantısı oluşur. Levator aponevrozunun posterior kısmı ise tarsın alt yarı parçasının ön yüzüne yapışır. En sıkı yapıştığı yer kapak marjinin yaklaşık 3 mm yukarısıdır. Aponevrozun tars ile bağlantısının zayıflamasına sebep olacak göz kapağı cerrahi girişimleri, intraokuler inflamasyon durumları, göz kapağı travmaları pitozis ile sonuçlanabilir. Levator ve üst rektus kası 3. kranial sinir olan okulomotor sinirin üst dalı ile innerve olur. 3. kranial sinirin üst dalının palsisinde pitozis ve yukarı bakış kısıtlılığı gelişir (15).

Müller kası, üst kapağın diğer protraktörüdür. Tarsın üst sınırının 12-14 mm üstünde, Whitnall ligamanı seviyesinde, levator kas liflerinin arka yüzeyinden orijin alır. Müller kası sempatik innervasyona sahip bir düz kastır. Üst göz kapağını 2-3 mm kaldırır. Kasın hasarında ve Horner sendromunda hafif pitozis gelişir. Müller kası, özellikle tars çizgisinin hemen üstünde konjonktivaya posteriorundan sıkıca yapışıktır. Tars üst kenarının hemen üzerinde Müller kası ile levator aponevrozu arasında yerleşen periferal arteryel ark cerrahi sırasında Müller kasının bulunmasında yol göstericidir.





ŞEKİL 5. A. Levator kasının aponevroz ile bileşkesi ve levator aponevrozunun tarsal plak ile ilişkisi **B.** Distrofik levator kası ve aponevrozunun tarsal plaktan uzaklaşmış görünümü

Alt Kapak Retraktörleri: Üst kapaktaki levator aponevrozunun alt kapaktaki analoğu olan kapsulopalpebral fasya, Lockwood alt asıcı ligamanından başlayan fibröz, çarşafa benzer bir uzantıdır ve alt orbital septum ile birlikte alt tarsal plağa yapışır. Kapsulopalpebral fasyadan orbikularis intermusküler septasına ince fibröz lifler gider ve bu şekilde alt kapak kıvrımı oluşur. Lockwood asıcı ligamanı, alt rektus, alt oblik ve bunların kasnak sistemlerinin kondanse olmasıyla oluşur ve alt orbitada medialden laterale doğru uzanır.

Alt kapakta alt tarsal kas, üst kapaktaki Müller kasının analoğudur. Kapsülopalpebral fasyanın hemen arkasında uzanır. Alt tarsal kas Müller kasına göre daha az gelişmiştir ve intraoperatif ayırt edilmesi zor olabilir (16).

2.1.6 Tars

Tars, alt ve üst göz kapağında yapısal destek oluşturan yoğun, fibröz plaklardır. Üst tarsal plağın vertikal uzunluğu 8-10 mm, alt tarsal plağın vertikal uzunluğu 3-4 mm'dir. Tars, medialde ve lateralde OO kasının yüzeyel ve derin lifleriyle birleşir ve kantal ligamanları oluşturur. Özellikle lateral kantal ligaman gevşektir ve yaşla birlikte daha fazla gevşer. Bu sebeple alt göz kapağında involüsyonel değişiklikler gelişir. Lateral kantal desteğin tekrar oluşturulması, alt göz kapağının rekonstrüksiyonunda ve gevşekliğin düzeltilmesinde önemlidir (17).

2.1.7 Konjonktiva

Konjonktiva, göz kapaklarının arka yüzeyini kaplayan bir müköz membrandır. Palpebral kısımları tarsal plakların ve Müller kaslarının hemen arkasında yer alır ve bulbar konjonktivaya katıldığı fornikslere doğru devam eder. Forniks asıcı ligamanları, üstte levator ve üst rektus kaslarının birleşik kılıflarından başlayan düz kas hücreleri ve fasyal ligamanlardan oluşur, altta ise Lockwood ligamanından başlar. Bu asıcı yapılar konjonktival prolapsusu önlemek için rekonstrükte edilmelidir.

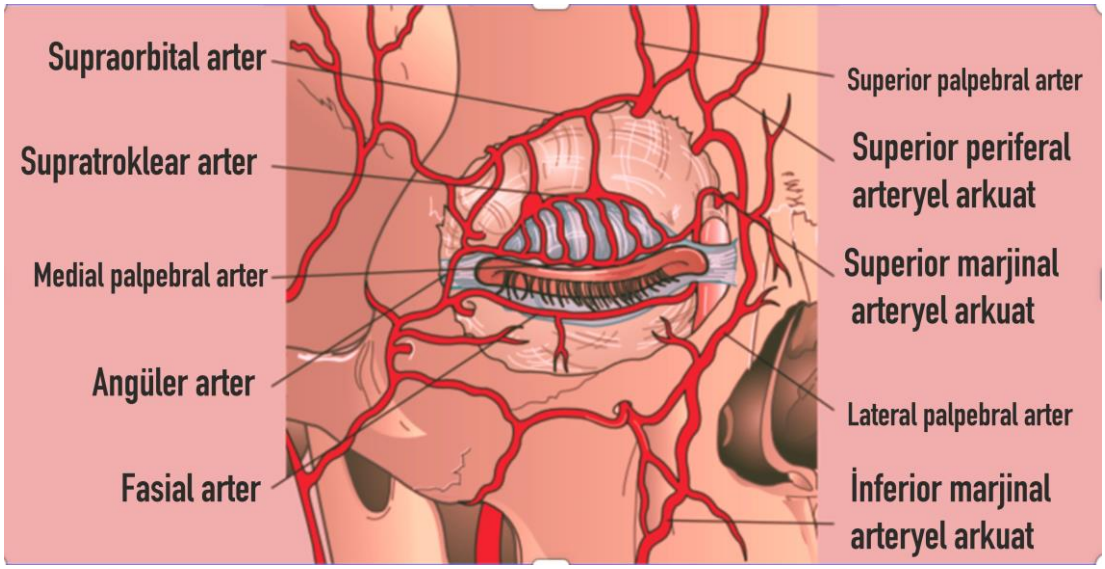
Konjonktiva müsin sekrete eden goblet hücreleri ve aksesuar lakrimal bezler olan Wolfring ve Krause bezlerini içerir. Aksesuar lakrimal bezler üst ve alt kapakta subkonjonktival alanda bulunurlar. Wolfring bezleri primer olarak nonmarjinal tarsal kenar boyunca, Krause bezleri ise fornikslerde yerleşir (18).

2.2 Göz Kapağı Vasküler ve Lenfatik Drenajı

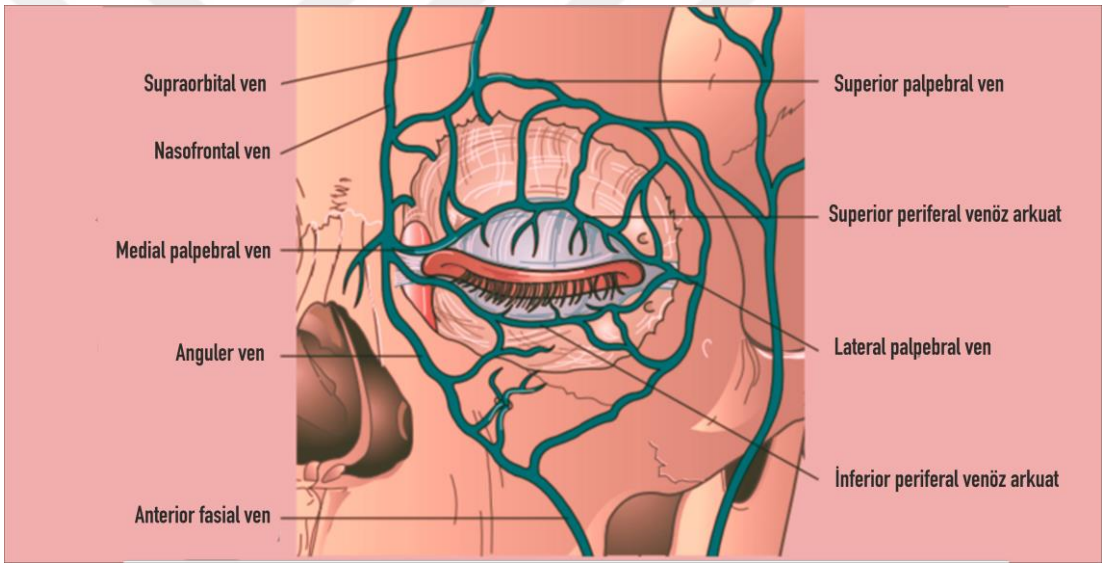
Göz kapağı vasküler beslenmesi çok geniştir. Arka göz kapağı lameli esas olarak oftalmik arterin lakrimal ve nazal dalları ile konjonktiva aracılığıyla anterior silier arterlerden anastomoz bağlantılarla beslenir. Üst göz kapağında, göz kapağı kenarı boyunca marjinal arkad ve tars üst sınırı boyunca periferal arkad olmak üzere iki arteryel arkad bulunur. Alt göz kapağında sadece marjinal arkad bulunur. Her bir göz kapağında arkadlar medial ve lateral palpebral arterlerden beslenir. Göz kapağı rekonstrüktif işlemleri sırasında bu besleyici damarlardan biri mümkün olduğunca korunmalıdır. Ön göz kapağı lameli, ayrıca arkadların medial ve lateral orijinlerinin yakınında, derin orbital sistemle anastomoz yapan transvers fasiyal, yüzeyel temporal ve angular arterler aracılığı ile yüzeyel karotid sistemden de kanlanır (19).

Göz kapaklarının venöz drenajı hem ön fasiyal damarlara hem de süperior oftalmik ven aracılığı ile derin orbital sisteme olur.

Lenfatik damarlar göz kapaklarında ve konjonktivada mevcuttur. Drenaj, derin ve yüzeyel servikal nod sistemlerine olmaktadır. Üst göz kapağının medial üçte biri ve alt göz kapağının medial üçte ikisi submandibuler nodlara drene olur. Ancak son çalışmalarda göz etrafındaki tüm bölgelerin preaurikuler nodlara drene olduğu daha yaygın bir lenfatik drenaj paterni öne sürülmüştür. Subkutan göz kapağı dokularının geniş eksizyonu ve inferolateral göz kapağı bölgesine yapılan derin insizyonlar bu bölgedeki lenfatik damarların hasarlanması sonucu kalıcı lenfödeme sebep olabilir (20).



ŞEKİL 6. Göz kapağı arteryel beslenmesi



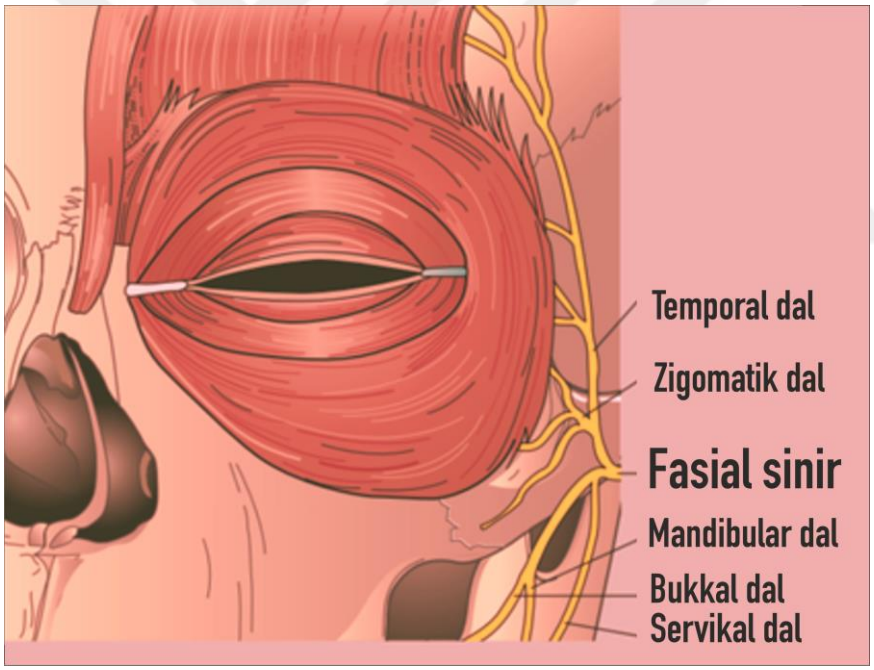
ŞEKİL 7. Göz kapağı venöz drenajı

2.3 Göz Kapağı Sinir Ağı

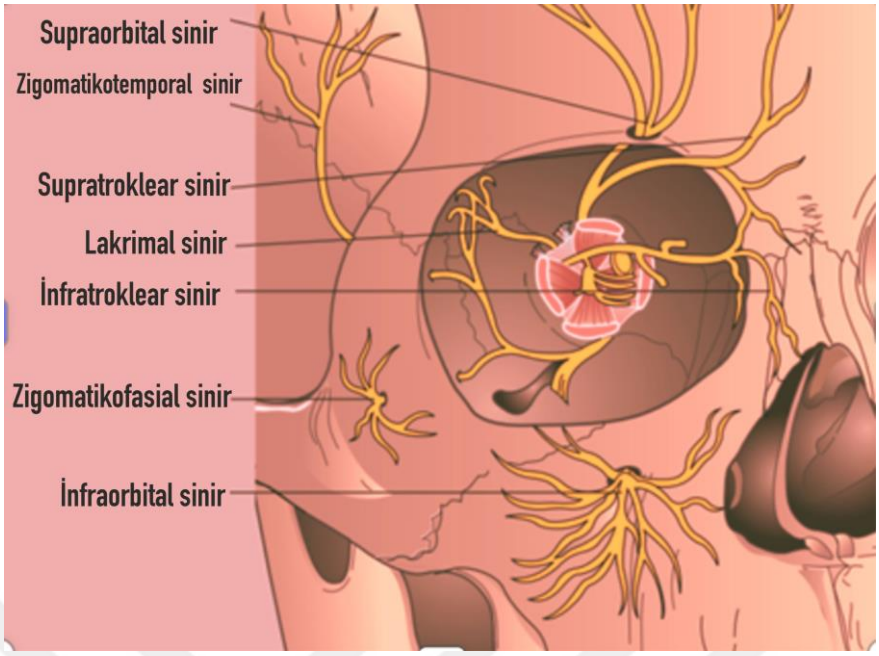
Göz kapaklarının duyusal sinir ağı, trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları aracılığı ile gasseriyan gangliyondan geçer. Duyusal bilgi, santral üst göz kapağından supraorbital sinirle, medial üst göz kapağından supratroklear ve infratroklear sinirlerle taşınır. Her üç sinir, oftalmik dala katılmak için geriye doğru gider. Lakrimal sinirin terminal dalları, üst göz kapağının lateral kısmından duyusal bilgi alır. Zigomatikotemporal ve zigomatikofasiyal sinirler, sırasıyla şakak ve lateral

kantal bölgelerden duyu alır. Bu sinirler, orbita içinde zigomatik sinire katılmak için lateral orbital duvarı küçük foraminalar aracılığı ile penetre ederler ve ikincisi infraorbital sinirle birleşmek için geriye gider. Alt göz kapağından duyusal innervasyon, medialde infratroklear sinirden bazı katkılar ile beraber esas olarak infraorbital sinir aracılığı ile trigeminal sinirin maksiller dalından gelir.

Orbikülaris kasına motor innervasyon fasiyal sinirin temporal ve zigomatik dalları aracılığı ile gelir ve sıklıkla bukkal daldan da anastomoz bağlantılar içerir. Bu zigomatik bağlantılar lateralde dallanan bir patern oluştururlar. Lateral kantal ve göz kapağı rekonstrüktif işlemleri sırasında korunmaları gerekir. Levator kası, motor innervasyonunu okülamotor sinirin üst dalından alırken, Müller kası esas olarak çeşitli orbital sinirler ve arterlerle beraber internal karotid sistemi aracılığı ile diffüz sempatik dallardan alır (3).



ŞEKİL 6. Göz kapağı motor innervasyon



ŞEKİL 9. Göz kapağı duyusal innervasyonu

2.4 Göz Kapağı Embriyolojisi

Göz kapakları sekonder mezenkimden ve yüzey ektoderminden gelişir. Cilt epiteli, konjonktiva, zeiss, meibomius, moll bezleri ve karinkül yüzey ektoderminden gelişir. Orbital septum, tars, levator, Müller, orbikülaris kasları ise mezodermden gelişir.

Üst göz kapağı 6. gestasyonel hafta (GH) sonunda frontonazal çıkıntıdan, alt göz kapağı ise maksiller çıkıntıdan gelişmeye başlar. Bu aşamada göz kapaklarının ön yüzü iki kat, arka yüzü tek kat epitel ile örtülüdür. Arka yüzdeki epitelden tarsal konjonktiva gelişir. 7. GH'da mezenkim içine epitel hücreleri girerek kapakların iç 1/6'sında kanalikül ve punktumların prekürsörlerini oluşturur. 8. GH'da nazal ve temporalden başlayarak gelişen göz kapaklarının füzyonu sağlanır. 20. GH'da ise alt ve üst göz kapakları birbirinden ayrılır. Göz kapaklarının füzyonu sonrasında orbiküler kas, meibomius bezleri, tarslar, kanaliküller, punktumlar, kirpik folliküleri, zeis ve moll bezleri, konjonktiva gelişmeye başlar.

12. GH'da levator kası ve aponevrozu, 14. GH'da Müller kası gelişmeye başlar. 16. GH'da kanaliküller gelişir fakat punktumlar tıkalıdır.

31. GH'da OO ve levator kaslarında sinirsel innervasyonun gelişmeye başlaması ile göz kapaklarının hareketi başlamış olur (21).

2.5 İnvolüsyonel Periorbital Değişiklikler ve Blefaroplasti

2.5.1 Dermatoşalazis

Dermatoşalazis, göz kapağı cildinde ve bağ dokusundaki fazlalık ve gevşekliktir. Genellikle orbital yağ doku fıtıklaşması ile ilişkilidir. Sıklıkla yaşlı hastalarda gelişir fakat orta yaşta da görülebilir. Genç hastalarda gelişmesinde en sık sebep ailevi yatkınlıktır. Dermatoşalazise pitozis de eşlik edebilir.

Dermatoşalazisin öncül sebebi yaşlanmadır. Erkek cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, açık ten rengi, tiroid orbitopati, bağ doku hastalıkları, travma gibi faktörler ise gelişme riskini arttırmaktadır.

Üst kapakta belirgin dermatoşalazisi olan hastalar genelde göz çevresinde ağırlık hissi ve ağrı, üst görme alanında daralma, puslu görme, gözde sulanma, gözlerde uykulu ve yorgun görünümden yakınmaktadır. Alt kapak dermatoşalazisi genelde yalnızca kozmetik bir problem olarak karşımıza çıkar (22).

2.5.2 Blefaroşalazis

Blefaroşalazis involüsyonel bir değişiklik değildir. Ancak klinik olarak dermatoşalazise benzemektedir ve mutlaka dermatoşalazisten ayırt edilmesi gerekmektedir. Blefaroşalazis, anjionörotik ödemin nadir ailevi bir varyantıdır. Genellikle genç kadınları etkilemektedir. Göz kapaklarında tekrarlayıcı inflamatuar ödem atakları gelişir. Rekürren ataklar sonucunda ciltte incelme ve kırışma meydana gelerek dermatoşalazis görünümüne sebep olur. Ek olarak, gerçek pitozis, lakrimal bezin orbital lobunun fıtıklaşması, orbital yağ doku atrofisi, göz kapağı vaskülarite artışı da blefaroşalazise sebep olabilir. Blefaroşalaziste tekrarlayan inflamasyon atakları olması sebebiyle göz kapağı değişikliklerinin ve pitozisin cerrahi onarımı karmaşıktır (23).

2.5.3 Blefaroplasti

Blefaroplasti üst ve alt kapaklarda fazlalık cilt, kas ve yağ dokunun eksizyonunu içeren cerrahi işlemdir.

Üst kapak blefaroplastisi, oküloplastide en sık uygulanan cerrahi prosedürlerdendir. Ciltte involüsyonel yapısal değişiklikler genelde perioküler bölgeden başlar. Zamanla ciltteki sarkmaya bağlı görme alanı defektleri gelişebilir. Blefaroplasti genelde görme alanı defektleri gelişmesi sebebiyle yapılır. Ancak yalnızca estetik kaygılara yönelik de operasyon planlanabilir.

Üst göz kapağı blefaroplastisi en sık dermatoşalazise yönelik yapılmaktadır. Kirpik pitozisi ile birlikte olan epiblefaron, blefaroşalazis, inflamasyon, travma gibi fonksiyonel sebepler üst göz kapağı blefaroplastisi operasyonu endikasyonu olabilir (24).

Kozmetik ve fonksiyonel memnun edici sonuçlar için hasta preoperatif iyi değerlendirilmelidir.

Preoperatif Değerlendirme

Preoperatif değerlendirme ve görüşmede hastanın beklentileri iyi anlaşılmalı ve hastanın yapılan cerrahinin hedefini, operasyonun sağlayabileceği sonucu iyi anlaması sağlanmalıdır. Hastaya operasyonun riskleri, olası komplikasyonları net bir şekilde açıklanmalıdır. Detaylı bir aydınlatılmış onam alınmalı ve iyi dökümante edilmelidir. Aydınlatılmış onam formunda ölüm, kalıcı görme kaybı, ciddi ekspojure gibi çok nadir gelişebilecek ileri riskler bulunmalıdır. Aydınlatılmış onam formu, retrobulber ve orbital hemoraji, bunlara bağlı gelişebilecek kalıcı görme kaybı, gözde açıkta kalma, açıkta kalmaya bağlı kornea hasarı, çift görme gibi nadir fakat önemli oftalmolojik komplikasyonları içermelidir. Bunların yanı sıra göz kapağı ve göz çevresinde şişlik, morarma, rezidü fazla cilt kalması, skar, asimetri, geçici lagoftalmus gibi minör komplikasyonlar da hastaya anlatılmalı ve mutlaka aydınlatılmış onam ile dökümante edilmelidir.

Hastaya geçireceği operasyon ve operasyonun riskleri sosyokültürel düzeyine göre açıklanmalıdır. Hastanın psikolojik durumu tahlil edilmeli, psikiyatrik geçmişi

gözden geçirilmelidir. Gerekli görülürse hasta operasyon önerilmeden bir psikiyatriste yönlendirilmelidir. Hastanın sosyokültürel düzeyi ve psikiyatrik durumu anestezi türü seçiminde de önem kazanmaktadır. Sosyokültürel seviyesi düşük ya da anksiyete bozukluğu olan hastalar lokal anestezi altında operasyona uyum sağlayamayabilirler.

Hastanın diyabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid hastalığı, solunum yolu hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, böbrek hastalığı, tekrarlayan ödem ve kanama bozuklukları gibi sistemik hastalıkları sorgulanmalıdır. Düzenli kullandığı ilaçlar, bitkisel ve diyetsel takviyeler kanama riskini arttırabileceğinden öğrenilmelidir.

Hasta kanama diyatezi açısından sorgulanmalıdır. Antikoagülan ve aspirin kullanımı varsa öğrenilmelidir. Hasta antikoagülan kullanıyorsa neden başlandığı öğrenilmeli, ilgili hekimle görüşerek cerrahi öncesinde kesilmelidir.

Sigara ve alkol kullanımı sorgulanmalı, mevcutsa kesilmelidir. Üst blefaroplasti gibi nispeten basit bir işlemde bile sigara ve alkol doku iyileşmesini olumsuz etkileyebilmektedir.

Öncelikle görme keskinliği muayenesi ile başlayan tam bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Hastanın sistemik ve carrahi medikal geçmişi sorgulanmalıdır. Oküler ve perioküler cerrahi öyküsü, varsa travma öyküsü detaylandırılmalıdır. Tiroid hastalığı sorgulanmalı, hasta tiroid göz hastalığı açısından değerlendirilmelidir. Dermatoşalazis hastaları kuru göz sendromu açısından değerlendirilmelidir, kuru gözü olan hastaların korneaları post-operatif yakın takip edilmelidir. Gözyaşı sekresyonu ve gözyaşı film tabakası, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı menisküsü yeterliliğine bakılarak değerlendirilmelidir. Göz kırpma refleksleri değerlendirilmelidir.

Lagoftalmus varsa saptanmalıdır, varlığı ve yokluğu dokümante edilmelidir. Bell fenomeni değerlendirilmelidir. Yaşanabilecek medikolegal bir durumda hastada operasyon öncesinde var olan bir lagoftalmusun postoperatif gelişmediğinin ispatı için dökümantasyon önem arz eder.

Bilgisayarlı görme alanı testi manuel elevasyon yapılarak ve yapılmadan uygulanmalı ve görme alanı defekti kaydedilmelidir. Elevasyon ile görme alanı testi

yapılarak dermatoşalazise benzer görme alanı defektleri yaratabilecek glokom ve nörooftalmolojik patolojiler saptanabilir.

Gözler primer pozisyonda iken pre-operatif fotoğraf çekilmelidir. Cerrahi öncesi ve sonrası fotoğraflar kayıt altına alınmalıdır. Kayıtlı fotoğraflar medikolegal sorunlarda belge niteliği taşıyacağı için önemlidir.

Palpebral fissür yüksekliği ve kontürü, üst göz kapağı pozisyonu, üst göz kapağı kıvrımı, kaş pozisyonu, frontal kas fonksiyonu değerlendirilmelidir (25).

Cerrahi Teknik

Başarılı bir blefaroplasti cerrahisi için göz kapağı ve periorbital bölge anatomisine hakim olunması çok önemlidir. Kaş ve glabella kadar orta yüz yapıları ve alt göz kapağının işlevi üst göz kapağını etkiler ve estetik rekonstrüksiyon hedeflenen hastalarda cerrahi planlamada bu durum dikkate alınmalıdır. Hasta komşu yüz bölümleri olan alın, burun, şakak, yanaklara yapılacak cerrahilerden fayda görebilir. Böyle hastalarda genişletilmiş yüz cerrahisi düşünülebilir.

Cerrahi hazırlığında en önemli aşama fazla cilt dokusunun işaretlenmesidir. İşaretleme yapılırken göz kapakları mümkün olduğunca doğal pozisyonda olmalıdır. Hasta gözünü sıkmamalı ya da asiste eden kişi çevre ciltte fazla gerginlik yaratmamalıdır. Üst göz kapağı dermatoşalazis dokusu dişsiz bir pensetle kaldırılarak fazlalık olan gevşek cilt dokusu belirlenir ve çizim yapılır. Hasta yukarı ve aşağı baktırılarak kapak kıvrımının ve fazla cilt dokusunun belirginleşmesi sağlanır. Kapak kıvrım çizgisi uygun bir pozisyondaysa çizimin alt sınırı olarak işaretlenebilir. Levator aponevrozu defektine bağlı kapak kıvrımı asimetrik ya da yüksek olabilir. Bu durumda defektif hat baz alınmadan yeni bir kapak kıvrımı oluşturulmalıdır. Asyalı olmayanlarda, merkezi kapak kıvrımı yüksekliği erkeklerde 6-9 mm ve kadınlarda 8 -11 mm'dir.

Kapak kıvrımının oluşturulmak istendiği hatta midpupiller hizada kapak kenarının yaklaşık 10 mm üzerinde olacak şekilde ilk nokta belirlenir. Daha sonra iç ve dış kantuslara doğru çizgiler ilerletilerek hafifçe eğimli bir kavisle doğal kapak kıvrımı yapısı ile uyumlu bir işaretleme yapılır. En iç ve dış noktası medial ve lateral kantusun 4-5 mm yukarısında, en yüksek noktası çizginin merkezinde midpupiller

hizada kapak kenarının 10 mm yukarısında olacak şekilde kavisli çizim ile insizyon alt kenarı oluşturulur (26).

Çıkartılacak fazla cilt dokusu 'pinch tekniği' (forsepsin iki ucu arasına kıstırmak) kullanılarak belirlenebilir. Forsepsin alt ucu kapak kıvrımını oluşturduğumuz hatta yerleştirilirken diğer ucu ile fazla cilt dokusu tutularak insizyon hattının üst sınırı belirlenir. Üstteki uç kirpikler dışa dönmeye başlayana kadar fazlalık cilt dokusu forseps ile tutulur. Tutulan fazla cilt, dermatoşalazisi giderecek yeterlilikte eksize edilecek kadar olmalı ancak üst kapak kenarını 1-2 mm'den daha fazla yukarı çekmemelidir. Bu şekilde konulan bir işaret her iki yönde uzatılarak içte ve dışta artan bir eğimle alttaki çizgi ile birleştirilir ve insizyon üst kenarı da belirlenmiş olur. Bu teknikle hasta ameliyat masasında yatar pozisyonda iken işaretleme yapılır. Bazı cerrahlarca ise hasta oturur pozisyonda iken işaretleme yapılması tercih edilir.

Çizgilerin medial uzantısı punktumun daha medialine, lateral uzantısı orbital rimin dış kenarının daha lateraline geçmemelidir. Çizimin en dış birleşim noktası, lateral kantustan yaklaşık 1 cm mesafede olabilir. Üst kesi ile kaş alt kenarı arasında mutlaka en az 10 mm mesafe olmalıdır.

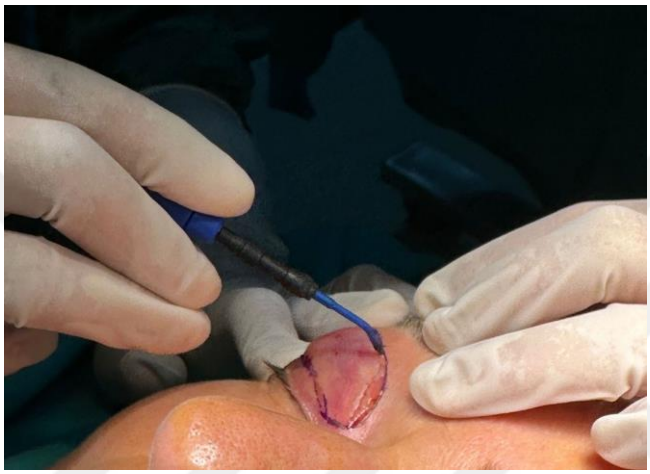
Fazla cilt dokusu belirlenirken eksizyon sonrası kaş alt hizası ile üst göz kapağı marjini arasında en az 20 mm üst göz kapağı dokusu kalacak şekilde planlama yapılarak operasyon sonrası lagoftalmustan kaçınılmalıdır (27).

Orbikülaris kas rezeksiyonu ve yağ alımı birçok faktöre göre belirlenir. Kas ve yağ doku korunarak yapılan konservatif blefaroplasti günümüzde daha popülerdir.

Blefaroplasti lokal anestezi veya bilinçli sedasyon altında yapılabilir. Hastanın bilinçli olması ve gözünü açıp kapatabilmesi kapak fonksiyonlarını ve simetriyi operasyon esnasında kontrol edebilmemiz için önemlidir. Planlama ve çizim yapıldıktan sonra cerrahi eksizyon yapılacak bölgeye lokal anestezik enjeksiyonu yapılır. Lokal anestezik olarak epinefrin içeren %1'lik lidokain kullanılır. 27 Gauge enjektör iğnesi ile lateralden mediale doğru iğne geri çekilirken anestezik suborbiküler planda injekte edilir. Göz kapaklarına birkaç dakika masaj yapılarak anesteziğin yayılımı sağlanır ve bu sürede epinefrinin vazokonstrüktif etkisi başlar. Levator kasının etkilenmemesi için derin enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Yağ doku

eksizyonu yapılacaksa septum açıldıktan sonraki aşamada derin ek bir lokal anestezi uygulanır.

Çizim yapılan sınırlardan cilt kesisi yapılır ve yüzeyel olarak eksize edilir. Cilt kesisi ve disseksiyonu yapılırken 15 bıçaklı bistüri, Westcott makas, elektrokoter, radyofrekans iğnesi ya da CO2 lazer kullanılabilir(28). Yazarların fikri, cilt insizyonunda lazer kullanımının çok belirgin bir avantaj sağlamadığı yönündedir (29).



ŞEKİL 10. Çizim hattı boyunca elektrokoter ile cilt insizyonu

OO kasının rezeke edilmesi ile ilgili literatürde net bir uzlaşı bulunmamakla birlikte son dönemde yapılan çalışmalarda kasın olabildiğince korunması önerilmektedir. Özellikle pretarsal OO kası her zaman tamamıyla korunmalıdır. Preseptal OO kası ise hastanın yaşına, dermatoşalazisin yoğunluk derecesine, herhangi bir kaş kaldırma işlemi yapılıp yapılmamasına göre değişen miktarlarda rezeke edilebilir.

Bazı hastalarda orbital septum açılarak gerekli miktarda yağ doku eksizyonu yapılır. Yağ doku eksizyonu yapılacaksa orbital septum mediale doğru insizyon yapılarak açılır. Yağ kapsülüne ulaşılır, yağ kapsülü insize edilerek yağ paketi bulunur. Prolabe olmuş preaponevrotik ve medial yağ doku nazikçe tutularak klemp ile sıkıştırılır kanama kontrolü sağlanarak eksize edilir. Eksizyon, koter ile de yapılabilir. Eksizyon yapılmaksızın yalnızca koterizasyon da özellikle yağ doku fıtıklaşmasının az olduğu hastalarda yağ dokusunun büzüşmesini sağlayarak istenen estetik görünüme ulaşılmasını sağlayabilmektedir. İnce bir şerit şeklinde preseptal

orbikülaris kası çıkarılması ile birlikte yağ doku eksizyonu ile daha belirgin ve estetik bir kapak kıvrımı oluşturulabilir. Medial yağ paketinin gereğinden az rezeksiyonu post-operatif sonucun memmuniyetini azaltabileceği gibi santral yağ paketinin agresif rezeksiyonu da boş bir superior sulkus görünümüne sebep olabilir (A frame deformitesi). Santral yağ pakesi eksizyonu yapılacaksa altında uzanan aponevroz hasarından kaçınmak gerekmektedir (30,31).

Nadiren lakrimal bezin orbital lobu parolabe olarak üst göz kapağının lateralinde şişlik görünümü oluşturabilir. Prolabe olmuş lakrimal bezin preaponevrotik yağ dokunun lateral parçasından ayrımının yapılması önemlidir. Lakrimal bez septuma kadar derindir, pembemsi renktedir; preaponevrotik yağ doku ise sarımsıdır. Lakrimal bezin prolabe olduğu görüldüyse superolateralde orbital rimin periostuna 6.0 prolen gibi kalıcı bir sütürle asılarak repoze edilmelidir.

Hemoraji alanları koterize edilerek kanama kontrolü sağlanır. Orbikülaris kası da çıkarılıyorsa kanamanın çoğu kas kesilirken, özellikle lateralde lakrimal arterin dallarının (lateral palpebral) kasa girdiği yerde gelişir. Hemostaz sağlamak için monopolar koter, bipolar koter, pilli koter, radyofrekans koter veya CO_2 lazerin koagülasyon modu kullanılabilir. Cilt uç uca kapatılarak operasyon sonlandırılır. 6.0 katgüt sütür önerilmekle birlikte 6.0 prolen ya da naylon sütür kullanılabilir. İnsizyon bölgesine topikal antibiyotikli pomad uygulanır. Yara yerine topikal antibiyotikli oftalmik pomad günde 2 kez 7-10 gün boyunca uygulanmalıdır. İlk 24 saat göz kapaklarına soğuk uygulama ve dik yatış önerilmektedir. Hastaya ilk hafta ağır kaldırmaması ve aktivitesini sınırlaması önerilmelidir. Absorbe olmayan sütürler 5-7 gün içinde alınır. Şişlik ve morluklar ortalama 10-14 günde gerilemekte, tam iyileşme ise 3-4 ayı bulmaktadır (30,31).

Aşağıda kliniğimizde opere edilen hastanın pre-operatif ve post-operatif fotoğrafları görülmektedir.



ŞEKİL 11. A. Pre-operatif fotoğraf **B.** Post-operatif ilk gün fotoğrafı

Cerrahi Komplikasyonları

Üst göz kapağı blefaroplastisi, dikkatli bir ameliyat planı yapılıp titiz bir cerrahi teknik uygulansa dahi tüm cerrahi işlemlerde olduğu gibi bazı komplikasyon riskleri taşımaktadır. Bununla birlikte üst göz kapağı blefaroplastisi genel olarak hasta memnuniyetinin yüksek olduğu etkin bir cerrahi prosedürdür.

Asimetri en sık karşılaşılan post-operatif sorunlardan biridir. Detaylı preoperatif değerlendirme ve operasyon esnasında dikkatli simetrik ölçümler alınması ile risk minimalize edilir. Post-operatif asimetri gelişirse genellikle küçük revizyonlarla yönetilebilir.

Erken dönemde, ilk 1 hafta içerisinde, gelişebilecek komplikasyonlar; korneal abrazyonlar, kuru göz, göz kapağı hematomu, enfeksiyonlar, kemozis, yara yeri ayrışmasıdır. Retrobulber hemoraji, göz küresi perforasyonu, santral retinal arter oklüzyonu nadir fakat çok ciddi olası komplikasyonlardandır. 1-6. haftalar arasında pitozis, lagoftalmus, lakrimal sistem disfonksiyonu ve strabismus görülebilir. 6. hafta sonrasında görülen uzun dönem komplikasyonlar pitozis, lagoftalmus, superior sulkus deformitesi, kapak katlantısı anormallikleri, hipertrofik skarlar, dermal pigmentasyon ve kuru göz sendromudur.

Blefaroplasti operasyonu sonrası gelişebilecek en korkulan komplikasyonlar retrobulber hemoraji ve orbital hemorajidir. Hastada beklenenin ötesinde ağrı ve görme keskinliğinde azalma varsa ilk bu tanıların dışlanması gerekmektedir. Hastada belirgin ağrı, görmede azalma ya da bulanıklık, belirgin asimetrik şişlik, yeni gelişen propitozis, diplopi, relatif afferent pupil defekti, göz hareketlerinde kısıtlılık, göz içi basıncında artış görülür. Saptandığında ivedilikle yara yeri açılmalı, orbital basınç

yeterince azaltılamazsa lateral kantal tendonun üst ve alt bacağı kesilerek kantotomi ve kantoliz işlemi yapılmalıdır.

Lagoftalmus ödeme, lokal anestezik ya da cerrahi travmanın etkisiyle gelişen orbikülaris kası parezisine bağlı geçici olabileceği gibi cildin gereğinden fazla alınması sonucu kalıcı olarak da gelişebilir. Septum yapılarının sütürasyonu sonucunda gelişen anormal skarlar post-operatif lagoftalmus sebebi olabilmektedir. Post-operatif lagoftalmusu önlemek ve normal göz kapağı işlevinin devamı için en az 20 mm üst göz kapağı dokusu korunarak eksizyon yapılmalıdır. Orbikülaris kası alınması konusunda konservatif davranılması da post-operatif lagoftalmus gelişim riskini azaltır (32). Orbikülaris kas tonusunun yerine gelmesi ile lagoftalmus tamamen gerileyebilmektedir. Masaj desteğinin bu aşamada olumlu etkisi bulunmaktadır. Lagoftalmusa bağlı açıkta kalma keratopatisi hafif ve asemptomatik olabilir ve kapakların tam kapanması ile tamamen gerileyebilir. Hasta gün boyu düzenli suni gözyaşı ve gece yatarken lubrikan jel kullanmalıdır. Ciddi 'ekspojure' varsa korneal dekompanzasyon sonucu korneal ülser ve perforasyon gelişebilmektedir. Bu tür durumlarda ya da kalıcı lagoftalmus söz konusuysa tam kat cilt grefti ile tamir düşünülmelidir. Tam kat cilt grefti uygulanmasına rağmen yetersiz orbikülaris mevcut olabilir ve bu da devam eden lagoftalmusa sebep olabilir. Bu durumda üst göz kapağına ağırlık implantasyonu yapılabilir (27).

Pitozis, genellikle pre-operatif mevcut olup dermatoşalazis sebebiyle muayene esnasında gözden kaçmaktadır. Cerrahi sonrasında dermatoşalazis düzeldiğinde ise blefaropitozis belirginleşmektedir. Levator aponevrozunun cerrahi esnasında hasarlanmasına bağlı pitozis gelişebilmektedir. Zaman içinde kendiliğinden düzelme olmazsa pitozise yönelik ikinci bir levator cerrahisi planlanmalıdır.

Uzun dönemde yara iyileşmesi ile ilgili 'medial webbing', hiperpigmentasyon, hipertrofik skar, persistan skar eritemi gibi problemler oluşabilmektedir. Lokal vitamin E içerikli ve steroidli kremler, düzenli masaj, antifibrotik ajanların subkütanöz enjeksiyonu tedaviye yardımcıdır.

Superior sulkus deformitesi, cerrahi sonrasında superior sulkusun olması gerekenden daha derin ve boş gözükmesi, dolgunluğunu yitirmesi olarak tanımlanabilir. Yaşlanmayla birlikte, medial yağ paketleri prolabe olma eğilimi

gösterir. Preaponevrotik santral yağ paketleri ise involüsyona uğrama eğilimindedir. Bu sebeple cerrahi esnasında preaponevrotik yağ dokusunun olabildiğince korunması ile superior sulkus deformitesi gelişme riski azaltılabilir. Medial yağ paketleri parlak ve açık sarı olmaları ile daha koyu sarı preaponevrotik yağ paketlerinden ayrılabilirler (33). Ayrıca operasyon esnasında levator palpebra kası hasarı en aza indirgenmelidir. Levator aponevrozunun tars ile yaptığı bağlanmanın dehisensi olması gerekenden derin ve yüksek bir superior sulkus görünümüne sebep olabilir.

Okuler motilite bozuklukları ve diplopi ekstraoküler kas yaralanmaları sebebiyle gelişebildiği tanımlanan önemli nadir komplikasyonlardandır. Lokal anesteziğin derin difüzyonu ya da damar dışına çıkması sebebiyle geçici ekstraoküler kas parezileri gelişebilmektedir. Diplopinin monoküler mi binoküler mi olduğu saptanmalıdır. Monoküler diplopi kuru göze bağlı oküler yüzey problemlerine ya da cerrahi sonrası gelişen refraktif değişikliklere bağlı gelişmiş olabilir. Binoküler, vertikal diplopi ise üst kapak blefaroplastisinde superonazalde orbital yağ doku eksizyonu için yapılan derin diseksiyon sırasında troklea ve/veya üst oblik kasın hasarı düşündürür (İyatrojenik Brown Sendromu) (27).

2.6 Blefarospazm, Hemifasyal Spazm ve Tedavi Yaklaşımları

2.6.1 Esansiyel blefarospazm

Blefarospazm, göz kapaklarında istemsiz kasılmalar ve kapanma, göz kırpmada artış ile seyreden bir fokal distoni şeklidir. Erişkin başlangıçlı distoniler içinde en sık görülenlerden biridir. Genellikle altıncı dekadda görülür ve kadın cinsiyeti daha fazla etkiler. İzole gelişebileceği gibi, yüzün alt kısmında distonik hareketlerle karakterize orofasyal distoni (Meige sendromu), mandibuler distoni (Brüeghel sendromu), grafospazm, tortikollis gibi diğer kas gruplarının tutulduğu farklı tablolarla birlikteliği de görülebilir. Semptomlar tipik olarak stres, yorgunluk, ışık uyaranı ile tetiklenir. Semptomlar aralıklı ya da devamlı olabilir, genellikle yavaş ilerleyici seyirlidir. Bilateral görülmesine rağmen iki göz asimetrik tutulabilir (34).

Benign esansisyel blefarospazmda (BEB) göz çevresindeki protraktör kaslarda, OO, korrugatör ve proserus kaslarında istemsiz kasılmalar ve göz kırpma sayısında artma görülür. Bu kasılmalar sonucunda göz kapağında parsiyel ya da total kapanmalar gelişir. Spazmlar hafif seyirmeler şeklinde başlayıp zaman içinde kuvvetli kasılmalara ilerleyebilir. Hastanın günlük aktivitelerini kısıtlar, yaşam kalitesini düşürür. İlerlemiş bir tablo fonksiyonel körlük sebebi olabilir.

BEB, temelde benign bir hastalık olmasına karşın bu fonksiyonel etkilenim sebebiyle hastaların şikayeti oldukça fazladır. Çoğu hasta özellikle aşırı aydınlık ortamlarda, rüzgarlı havalarda ve stresli zamanlarında belirtilerin daha da şiddetlendiğinden yakınır. Parlak ışıkla birlikte semptomların artabilmesi nedeniyle fotofobi sıklıkla eşlik eder. Buna karşılık birçok hasta dinlenme zamanlarında, sessiz ortamlarda ve aşırı dikkat gerektiren işler ile meşgul olduklarında belirtilerin hafiflediğinden bahseder, hatta yalnızca konuşmakla bile semptomlar azalabilmektedir (35).

BEB hastalarının bir kısmı özellikle günün ilerleyen saatlerinde şikayetlerinin belirginleştiğini ve akşam saatlerinde arttığını belirtebilir. Bu durum myastenia graviste izlenen pitozis ile ayırıcı tanı yapılmasını gerektirebilir. Ancak tam tersi olan vakalar da bildirilmiştir. Uyku sırasında belirtiler tamamen kaybolur. Sıklıkla sadece uzanıp dinlenmek bile belirtilerin yatışması için yeterli olabilir. Bu, blefarospazm ile hemifasyal spazm arasındaki önemli bir farktır. Hemifasyal spazmlı hastalar özellikle uzanıp dinlendiklerinde ve geceleri kasılmaların arttığından şikayetçidirler.

Patolojik göz kapanması yapabilen oldukça çok sayıda hastalık vardır. Bu yüzden bir hastaya BEB tanısı koymadan önce özellikle ayırıcı tanının dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir.

Esansiyel blefarozspazm ayırıcı tanısında öncelikle anamnez sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Semptomların tek taraflı ya da bilateral olması mutlaka sorgulanmalıdır, her ne kadar nadiren tek taraflı olabilse de esansiyel BFS'si olan bir hastada bulguların klasik olarak bilateral olması beklenir. Hastanın kullandığı ilaçlar detaylı bir biçimde sorgulanmalıdır. Ek olarak fasiyal kaslar ya da ekstremite kaslarının da distonileri mevcutsa hemifasyal spazm, Meige sendromu gibi başka tanılar gündeme gelebilir.

BFS, HFS ile klinik olarak ayırt edilmelidir. HFS, yüzün tüm yarımında aralıklı, senkron, gros kasılmalar şeklinde görülür ve çoğu zaman tek taraflıdır. HFS genellikle perioküler bölgeden başlar ve zaman içinde tüm yüz yarımında görülür.

BEB, en fazla kuru göz olmak üzere farklı oküler patolojilere sekonder gelişebilen refleks BFS'den ayrılmalıdır. Oldukça sık bir oranda keratokonjonktivitis sikka BFS gibi bulgu verebilmekte ve damla ve/veya pomad tedavileri ile bulgular gerileyebilmektedir.

Myastenik ptozis dışındaki konjenital, paralitik veya yaşlılığa bağlı pitozislerde bulguların sabit kalması sebebiyle doğru tanıyı koyabilmemiz kolaydır.

Özellikle BFS levator inhibisyon tipi myasteniye benzer bulgular vermektedir. Ayırıcı tanıyı yapabilmek için Simpson Testi, kapak seğirme bulgusu (Cogan), elektromiyografi (EMG) ve antikor taranması gibi testler mutlaka istenmelidir. Bazen BFS altında yatan başka bir sebep bulunabilir; özellikle bazal ganglion hastalıkları bulunabilen sebepler arasında sık izlenenlerdir.

BEB tanısı klinik olarak konur ve klinik olarak tipik bir olguda altta yatan olası etyolojilere yönelik rutin ek inceleme gerekmez.

BEB'in sebebi hala net bilinmemekle birlikte, bazal ganglion disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (36).

Primer tedavisi botulinum toksin A (BTx-A) enjeksiyonudur. BTx-A enjeksiyonu 3 ya da 4 perioküler bölgeye 2,5-5 ünite (U) toksinin subkutan enjeksiyonu ile gerçekleştirilir ve hastaların neredeyse %95'inde enjeksiyonun uygulandığı kasların geçici paralizisi ile semptomatik rahatlama sağlanır. Yapılan çalışmalarda özellikle daha etkili bir yöntem olan Riolan kasına BTx-A enjeksiyonun tercih edilmesi gerektiği ve bu yöntemin maliyetini daha az olduğu belirtilmektedir. Tipik olarak üç ayda bir enjeksiyonların tekrarlanması gerekir.

BFS tedavisinde medikal tedavi denenmiş olmakla birlikte istenen etkinlik sağlanamamış bu yöntem çok tercih edilmemektedir.

BFS'da OO myektomisi, frontal askı cerrahisi, levator palpebra kasının cerrahi olarak kısaltılması, fazlalık göz kapağı cildinin alınması(blefaroplasti) gibi cerrahi

tedaviler de BTx-A tedavisine yanıtsız hastalarda uygulanmıştır. BTx-A tedavisinin yetersiz kaldığı vakalarda frontal askı ameliyatı (süspansiyon ameliyatı) uygulanabilir. Bonn Üniversitesi göz kliniğinde BFS'lı hastaların yaklaşık %4'üne bu ameliyat uygulanmıştır. Süspansiyon ameliyatı uzun yıllardan beri üst göz kapağı pitozisi olan birçok hastada uygulanmıştır. Bu ameliyatta derinin altına konan erimeyen bir sütür materyali kullanılarak üst göz kapağı kenarı kaş bölgesine asılmaktadır. Frontal kasın kasılması sonucu kaşların yukarı kalkması, dolayısıyla üst göz kapağının da kaşlarla birlikte yukarıya doğru hareket etmesi ile göz kapaklarının açılması bu ameliyatın temel prensibidir. Bu ameliyattan sonra frontal kasın orbiküler kasa göre daha da güçlenmesi ve istenen fonksiyonu görebilmesi için alın bölgesine BTx-A enjeksiyonu yapılmaz, fakat diğer bölgelere yapılmaya devam edilir. Miyektomi artık nadiren uygulanmakta olup botulinum toksinini tolere edemeyen ya da botulinum toksin enjeksiyonu tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilir (37).

2.6.2 Hemifasyal spazm

Yedinci kraniyal sinirin innerve ettiği fasiyal kasların, istemsiz-düzensiz kasılmaları "Hemifasiyal Spazm" (HFS) olarak tanımlanır. Spazmlar genellikle alt göz kapağında seyirmeler olarak başlar ve daha sonra göz çevresi, ağız çevresi ve platisma kaslarını da tutacak şekilde yayılır. İstemsiz göz kapağı kapanmasıyla fonksiyonel görme kaybına ve hastanın gündelik yaşamında fonksiyon kaybına neden olabilir (38). HFS primer (%79) ve sekonder (%21) olmak üzere iki ayrı formda incelenmektedir (39). Primer HFS genellikle 5. veya 6. dekatta, başlangıç yaşı geniş bir aralıkta değişebilmektedir ve tek taraflı olarak başlar. Hasta popülasyonunun %1-6'sında semptomlar 30 yaşından önce başlar (40). Ancak 40 yaşından önce başlayan vakalarda altta yatan bir patolojinin olabileceği unutulmamalıdır.

Primer HFS'de sebep fasyal sinir köküne bası yapan ektatik ya da aberran anormal bir damar yapısıdır. En sık inferior serebellar arter (AICA) olmak üzere, daha nadir olarak posterior inferior serebellar arter, vestibüler arter gibi diğer damarlarların anomalilerine bağlı gelişebilir. HFS, altta yatan başka bir duruma bağlı

gelişirse sekonder HFS olarak sınıflandırılmaktadır. Serbellopontin bileşke tümörleri, akustik nörinom, menengiom, epidermoid kist, araknoid kist, lipom, beyin sapı lezyonları (inme, travma, demyelinizan hastalıklar, tümörler), infeksiyonlar (otitis media, tüberküloz menenjiti), posterior kranial fossanın yapısal anomalileri (Paget hastalığı, Chiari malformasyonu), parotis bezi tümörleri, Bell palsisi, travma, intrakranial arteryel anevrizmalar, A-V fistüller, anjiomlar sekonder HFS sebebi olabilmektedir (41).

HFS'nin ortalama prevalansı 100.000'de 10 civarındadır (kadınlarda 100.000'de 14.5 ve erkeklerde 100.000'de 7.4) (42). HFS genelde sporadiktir. Ailesel vakalar da bildirilmesine rağmen oldukça nadirdir (43). Bilateral vakalar %1'in altındadır. Bunlar da unilateral olarak başlar ve birkaç ay ile birkaç yıl sonra diğer tarafa yayılım gösterir.

HFS ve BFS ayırıcı tanısını bazı klinik farklar ile yapabilmekteyiz. BFS'de HFS'den farklı olarak OO kasının tek taraflı değil bilateral senkron kasılmalarını gözleriz. Bilateral HFS vakalarında bile göz çevresindeki kasılmalar asenkrondur. Bir başka ayırıcı özellik ise BFS'de göz kapanırken kaşlar aşağı doğru hareket ederken (Charcot bulgusu) HFS'de göz kapanırken kaşların yukarı doğru hareket etmesidir. (diğer Babinski bulgusu).

Tardif diskinezi, motor tikler, yüz kaslarını içine alan fokal kortikal nöbetler, fasiyal sinir zedelenmesinden sonra meydana gelen anormal rejenerasyon sonucu sinkineziler, fasiyal myokimiler HFS ile karışabilecek ve ayrımı yapılması gereken nörolojik patolojilerdir. Psikojenik HFS ise belli bir paterninin olmaması, sıklık ve yoğunluğunun sürekli değişiklik göstermesi ile HFS'den ayırt edilebilir.

HFS klasik olarak tek taraflı ve %90 oranında OO kasından başlar (44). Kısa-ardışık kasılmalar istemsiz göz kapanmalarına neden olur. Bu kapanmayla birlikte kaş yukarı doğru hareket eder. Buna 'diğer Babinski işareti' denir. Bu klinik başlangıç şekli primer HFS'de daha yaygın görülür. Sekonder nedenlere bağlı HFS'de alt ve üst yüz kaslarının etkilenimi eş zamanlı olabilmektedir (44). Kasılmalar yüzün üst yarısında başladıktan sonra zamanla aşağıya doğru ilerleyip perioral kaslara ve sonunda platisma kasına yayılır. Birçok hareket bozukluğu kliniğinin aksine HFS kontraksiyonları uyku esnasında da devam edebilir ve

insomniaya neden olabilir. Bazı hastalarda stapedius kası tutulumuna bağlı kulakta çınlama, işitme kaybı ve bunun dışında orta düzeyde fasiyal sinir paralizisi izlenebilir (45). Semptomlar, stres durumları, konuşma, okuma ve bazen de yeme aktivitelerinde artabileceği gibi, yüzün bazı bölgelerine dokunulması şeklinde uyarı verildiğinde bu semptomlar yatışabilir (duyusal hileler). Hastalığın doğal seyri kronikleşme eğilimindedir. Ancak %10'dan az hastada spontan iyileşme bildirilmiştir (46). HFS tanısı klinik olarak konmaktadır. Her hastanın detaylı öyküsü alınmalı ve altta yatan olası sekonder neden düşünülen hastalarda ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Sekonder nedenlerin dışlanması açısından EMG (lezyona bağlı denervasyon bulgusu), demyelinizan hastalıklar ve beyin sapına etki eden yer kaplayıcı lezyonların dışlanması için beyin MRG, medikal tedaviden fayda sağlanamayan ve girişimsel cerrahi düşünülen hastalarda MRG anjiyografi kullanılmaktadır (47).

HFS ciddiyetine, tedavi yanıtına göre medikal ve cerrahi farklı tedavi seçenekleri ile yönetilebilmektedir. En yaygın kullanılan primer tedavi hem etkinliğinin fazla hem de yan etkilerinin sınırlı olması sebebiyle botulinum toksin enjeksiyonudur. Hafif ve erken evrelerde, botulinum toksin enjeksiyonu tedavisini istemeyen hastalarda HFS tedavisinde sistemik peroral karbamazepin, gabapentin, benzodiazepinler (klonazepam), antikolinerjikler, baklofen, haloperidol gibi antikonvülsan ilaçlar kullanılabilmektedir. Bu ilaçlar kasılmaları hafifletmede bir miktar etkindir fakat tedavi sonuçları hastadan hastaya değişmekte ve sedasyon, uyku hali gibi kısıtlayıcı yan etkileri sık izlenmektedir. Kliniği çok ilerlemiş HFS vakalarında ve botulinum toksin tedavisine dirençli olan hastalarda mikrovasküler dekompresyon cerrahisi uygulanabilmektedir (38).

2.7. Botulinum Toksin ve Oftalmolojide Kullanımı

2.7.1 Botulinum toksin

Clostridium botulinum bakterisi anaerob, sporlu, gram pozitif bir basildir. Bu bakterinin toksini olan botulinum toksin insanlar için bilinen en potent toksindir. Dışkıda ve toprakta yaygın olarak bulunmaktadır. Bakterinin ısıya duyarlı toksini ile meydana gelen nöroparalitik bir hastalık olan botulizm, toksinin oral yolla alınması

sonrası 2-3 gün içinde başlayan disfaji, disfoni, kaslarda güçsüzlük, diplopi ile bulgu verir. Tedavi edilmediğinde solunum kaslarını tutarak ölümcül seyreder.

Bu toksin, son yıllarda terapötik ve kozmetik amaçla çok yaygın kullanılmaktadır.

Botulinum Toksinin Tarihçesi

Tedavi amaçlı kullanımı ilk kez 1980 yılında Scott ve ark.'nın şaşılık tedavisindeki uygulamaları ile başlamıştır (48). Şaşılık tedavisindeki başarılı uygulamalardan sonra 1989 yılında BTx-A Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından insanlarda kullanımı için onay almış ve BOTOX® adıyla piyasaya sürülmüştür. 1980'li yılların sonunda fokal distoniler olan BFS ve HFS primer tedavisi için de kullanılmaya başlanmıştır(49). BFS tedavisinde kullanımı sırasında göz çevresi kırışıklıklarını azalttığının fark edilmesiyle kozmetik amaçlı kullanımı başlamıştır. Türkiye'de 2001 yılında botox (Allergan, Inc., Irvine, California), 2002 yılında dsyport (Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, Arizona) Sağlık Bakanlığı'ndan kullanım ruhsatı almıştır.

Botulinum Toksinin Yapısal Özellikleri ve Etki Mekanizması

Clostridium botulinum, antijenik olarak farklı 7 serotipe (A-G) sahip gram pozitif, anaerobik basildir. A, B, E, F ve G serotipleri insanlarda botulizme neden olur. Tip A en potent olan ekzotoksindir. Aynı zamanda ticari olarak da en sık kullanılan BoNT tipi BTx-A'dır. Çalışma hastalarımızda da botulinum toksinin bu formu uygulanmıştır.

Botulinum toksin nöromuskuler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe ederek geçici kas paralizi oluşturur.

Toksin toplam 150 kD molekül ağırlığında olup 100 kD'luk ağır ve 50 kD'luk hafif zincirden oluşmaktadır. İki zincir birbirine disülfid köprüsü ile bağlanmıştır. Ağır zincir çinko bağımlı metalloendoproteaz bulundurur. Bu proteaz zincirleri ayırarak toksinin aktif forma dönüşmesini sağlar. Ağır zincirde C (karbon) ve N (azot) terminalleri bulunmaktadır. Karbon terminali kolinerjik presinaptik reseptörlerin aracılık ettiği hücreye bağlanmadan sorumlu iken azot terminali toksinin hücre içinde yer değiştirmesini ve hafif zincirin endozomal membranda

geçişini sağlar. Hafif zincir, toksinin hücre içinde etki gösteren parçasıdır. Bu parça endozom membranı ile presinaptik membranın birleşmesinden sorumlu SNARE (soluble Nethyl maleimide-sensitive factor attachement proteine receptor) proteinlerine bağlanır. SNARE proteinlerini parçalayarak sinaptik aralığa asetilkolin salınımını önler (49)(50). SNARE (soluble N-etil maleimide sensitive factor attachment protein) proteinlerinden en önemli üç tanesi; vezikül ilişkili membran protein (VAMP- diğer adı sneptobrevin-2), SNAP- 25 ve sintaksindir. Bu proteinler vezikülün membranla birleşmesinde ve asetilkolinin ekzositozunda önemli rol oynar. Botulinum toksinin her bir serotipi farklı proteini ayırmaktadır. BTx-A, C ve E, SNAP-25'i ayırır (51).

Etki mekanizması aşağıdaki gibi dört aşama şeklinde özetlenebilir:

1. Toksin presinaptik sinirde akseptörüne hızlı, seçici ve geri dönüşümsüz olarak bağlanır.

2.Hücre içinde vezikül içine alınır.

3. Vezikül membranından geçerek sitozole ulaşır.

4. SNARE proteinlerinin proteolizi ile asetilkolin salınımı inhibe olur (52)(53).

2.7.2 Botulinum toksin klinikte kullanımı ve endikasyonları

Günümüzde toksinin Botoks (Allergan, Inc., Irvine, California), Dysport (Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, Arizona), Myobloc/Neurobloc (Solstice Neurosciences, Inc., Louisville, Kentucky), ve Xeomin/Bocouture (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Almanya) isimli 4 ticari preparatı mevcuttur. BTx-A ürünleri arasında farklılıklar vardır. FDA 2009 yılında BTx-A ürünlerinin potenslerinin dilüsyon düzeyine göre değişiklik gösterdiğini belirtmiştir. Klinik pratikte çoğu uygulayıcı Botoks ile aralarındaki fark nedeniyle 1/2,5-3 ünite (U) oranında uygulamayı önermektedir. Bir U Botoks, bir U Xeomin'e, 50-100 U Myobloc'a eşit etkinliktedir. Botoks bir flakonda 100 U, Dysport bir flakonda 500 U, Xeomin bir flakonda 50 ve 100 U (2 formu mevcut) BTx-A içermektedir. Myobloc ise bir flakonda 2500-10000 U arasında BTx-B ihtiva eden 3 farklı formda

bulunmaktadır. Myobloc diğer BoNT ürünlerinin aksine sulandırmaya gerek duyulmadan doğrudan kullanıma hazırdır (54).

BTx-A preparatının dağıtımı liyofilize toz içeren flakon formunda olur. 100 U BTx-A içeren Botoks flakonunun 1-8 mL steril serum fizyolojik ile sulandırılması önerilir. Bu şekilde 0,1 mL'lik sulandırılmış Botoks 1,25-10 U arasında BTx-A içerir (55).

Klinik pratikte Botoks flakonunu 4 mL steril serum fizyolojik ile sulandırıp elde ettiğimiz 0,1 mL de 2,5 U BTx-A toksini en sık kullandığımız dozdur.

500 U BTx-A içeren Dysport flakonu 2,5-5 mL serum fizyolojik ile (10-20 U/0,1 mL) sulandırılabilir.

BoNT çok frajil olduğundan kullanıma hazırlarken çalkalamadan hassas hazırlanmasına dikkat edilmelidir. BoNT hazırlandıktan sonra 2-8°C'de saklanmalıdır. Çalışmalarda BTx-A preparatı serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra +2 ile +8°C arasında depolanarak 2 haftaya kadar güvenle ve etkinliğinde azalma olmadan kullanılabileceği bildirilmektedir (56). Preparat hazırlandıktan sonra bir sonraki kullanım için saklanacaksa sterilitenin korunmasına dikkat edilmelidir.

BoNT'nin etkisi 24-72 saat sonra başlar ve maksimum etkiye 7-14 gün içerisinde ulaşır. 2-4 ay sürmekle birlikte etkinin derecesi ve süresi doza bağlıdır. Genellikle 6 ayda reinnervasyonun tamamlanmasıyla tam düzelme olur. Tekrarlayan uygulamalarda tolerans gelişebilir (57).

BoNT enjeksiyonu için 30 gauge iğne içeren 1 mL'lik enjektörler tercih edilir. Enjeksiyondan önce deri alkol içermeyen antiseptik solüsyonlar ile temizlenmeli ve kurulanmalıdır. Ağrı duyusunu azaltmak için lidokain ve prilokain karışımı içeren topikal kremler kullanılabilir. Enjeksiyon sırasında deri gerilerek yüzeyel damarlar belirginleştirilir ve bu damarlardan kaçınılarak enjeksiyon yapılır (58).

BTx-A'nın kozmetik yaygın kullanımının yanı sıra birçok tıp branşında oldukça geniş bir terapötik endikasyon alanı mevcuttur.

BTx-A Kullanım Endikasyonları

- Lokal distoniler: Servikal distoni, blefarospazm, ekstremite distonisi, oromandibular distoni, distonik tremor, larengeal distoni
- Üst motor nöron sendromuna bağlı spastisite tedavisinde ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, nöroloji branşlarınca (İnme, travmatik beyin hasarı, spinal kord hasarı, serebral palsi, multipl skleroz, herediter spastik paraparezi, nörodejeneratif hastalıklar)
- İstemsiz kas aktivitesinin eşlik ettiği distoni dışındaki hastalıklar: Hemifasyal spazm, tremor, tikler, sinkinezi, miyoklonus, bruksizm, nistagmus, kekemelik
- Düz kas hiperaktivite bozuklukları: Akalazya, Hirschspung hastalığı, kronik anal fissürler, hiperaktif mesane
- Bölgesel kas spazmı ve buna bağlı oluşan ağrılar
- Spazmodik tortikollis
- Şaşılık, nistagmus
- Kozmetik: Yüz kırışıklıkları ve asimetrileri
- Bölgesel kas spazmları ve bunlara bağlı gelişen ağrılar (59)
- Vazospastik hastalıklar: Reynaud fenomeni; bu endikasyonla kullanımı 2003 yılında tanımlanamamış bağ doku hastalığı olan bir hastaya palmar hiperhidrosis nedeni ile BTx-A enjeksiyonu yapılması ile hastanın Raynaud fenomenine bağlı ağrılarında azalma, parmak ucundaki ülserde iyileşme olduğunun görülmesi sonucu tesadüfi olarak başlamıştır (60,61).
- Terleme bozuklukları: Aksiller, palmar ve plantar terleme, Frey sendromu.
- Sialore, anismus, vaginusmus
- Kronik migren tedavisi (62)
- Aksiller hidradenit tedavisi
- Yüzdeki skarların genişlemesinin önlenmesi amacıyla (63)
- Subpektoral implant uygulamasını takiben kas spazmını önlemek, kozmetik sonucu geliştirmek amaçlı (64)

Yeni tedavi perspektifleri geliştirilmesi adına Btx-A son dönemlerde deneysel olarak da sıkça kullanılmaktadır.

2.7.3. Botulinum toksinin oftalmolojide kullanımı

BoNT 1989'da şaşılık, blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisi için, 2002'de estetik amaçlı kullanımı için FDA tarafından onay almıştır. Türkiye'de ise 2001 yılından beri Sağlık Bakanlığı'ndan onay almıştır, fonksiyonel ve estetik amaçlı olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır (65).

Kadınlarda ve erkeklerde tekrar eden mimik kası fonksiyonları ile yerleşen yüz kırışıklıklarının tedavisi BoTN'in en yaygın kullanım alanıdır. Ayrıca oftalmolojide şaşılık, blefarospazm, hemifasiyal spazm, üst kapak retraksiyonu, entropium, lakrimal bez hipersekresyonu, fasiyal paralizi gibi durumlarda, şaşılık ve okülоplastide yaygın olarak kullanılmaktadır (66).

2.7.4 Botulinum toksinin yan etkileri

Btx-A terapötik dozlarda oldukça güvenlidir ve sınırlı yan etki profiline sahiptir. Enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesinde ağrı, ödem, ekimoz, kanama, enfeksiyon gelişebilecek olası lokal yan etkilerdendir. Halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, grip benzeri semptomlar da bildirilmiştir. Ağızda kuruluk hissi, deride pullanma, ciltte döküntü, geçici hiperestezi görülebilir (67).

BFS ve HFS tedavisi sonrasında pitozis, vertikal kayma, diplopi, epifora, kuru göz, lagoftalmi, nadiren entropiyon, ektropiyon, keratit, korneal perforasyon bildirilmiştir.

Alına ve perioküler bölgeye yapılan enjeksiyonlar sonrası pitozis, kaş pitozisi, kaş asimetrisi ve kaşta kontür bozuklukları görülebilir. Frontal kasa yapılan enjeksiyonlarda vertikal hatta alın yarımından daha fazla kaşa yaklaşılırsa pitozis riski artmaktadır (68).

Spazmodik tortikollis (servikal distoni) tedavilerinde disfaji bildirilmiştir.

BTx-A, hedef dokudan atıldığında ya da yanlışlıkla damar içine enjekte edildiğinde sistemik yan etkiler oluşabilir.

BTx-A'nın çocuklarda güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanamadığından gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı önerilmemektedir. Botoksun teratojenitesi hakkında kesin bir bilgi yoktur. Gebelik kategorisi C olarak kabul edilmektedir (69).

Özellikle tekrarlayan uygulamalarda en önemli sorunlardan biri toksine karşı direnç gelişimidir. Bu dirençten toksine karşı gelişen nötralizan antikorlar sorumludur. Direnç sıklığı literatürde %3 ile %17 arasında bildirilmiştir. Sık enjeksiyon yapılması, bir seferde yüksek dozda enjeksiyon yapılması (</=100 U LD50) direnç gelişim riskini arttırır (70).

Yapılan çalışmalarda botulinum toksinin insan LD50'sinin 30-40 U/kg olduğu gösterilmiştir (71).

BoNT'nin difüzyonu toksine bağlı yan etkilerin oluşması açısından klinikte önemlidir. BoNT'nin yüksek hacimde ve/veya yüksek dozda kullanılması difüzyon alanını artırarak yan etki oluşum riskini arttırır (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Etik Yönü

Düzce Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan ve Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nden gerekli izinler alındıktan sonra Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'na resmi başvuru yapıldı. Tez çalışmamız ilgili etik kurulca onaylandıktan sonra hasta kabulüne başlandı (Karar No:2022/104). Çalışma kapsamında yapılması planlanan muayene ve görüntüleme işlemlerinden önce her bir katılımcıdan Helsinki Bildirgesi (Fortaleza, Brezilya, Ekim 2013) doğrultusunda etik ilkelere bağlı kalınarak bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Katılımcılara herhangi bir ücret ödenmedi.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamız, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Dermatoşalazis nedeniyle cerrahi tedavi gerektiren ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 19 hastanın 19 gözüne ait dermatoşalazis eksizyon materyalleri (dermatoşalazis grubu), BFS nedeniyle göz kapağı BTx-A enjeksiyonu tedavisi uygulanan ve aynı zamanda dermatoşalazisleri olan 14 hastanın 14 gözüne ait dermatoşalazis eksizyon materyalleri (botoks ve dermatoşalazis grubu) ve bu patolojilere sahip olmayan farklı endikasyonlarla sağlam sınırla kapak dokusu rezeke edilen 8 hastanın normal cilt dokularına ait eksizyon materyalleri (kontrol grubu) çalışmada kullanıldı.

Dermatoşalazis grubuna 40 yaş ve üstü, üst göz kapağında fazlalık şikayeti ile polikliniğimize başvuran, muayenesi sonucu blefaroplasti ameliyatı endikasyonu konulan, muayenede ek bir kapak patolojisi izlenmeyen (pitozis, entropion, ektropion vb.) dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar dahil edildi. BTx-A uygulanan dermatoşalazis hastaları grubuna 40 yaş ve üstü, üst göz kapağında seyirme ve kasılma şikayeti ile polikliniğimize başvuran, muayenesi sonucu BEB tanısı konan ve Btx-A enjeksiyonuna karar verilen aynı zamanda dermatoşalazisi bulunan hastalar alındı. Bu hastaların detaylı anamnez, fizik muayene ve muayanede şüpheli bir bulgu varsa nöroloji bakısı ile blefarospazmlarının altta yatan sekonder bir sebebi olmadığından emin olundu. Bu hastalar arasından muayeneleri sonucu blefaroplasti ameliyat endikasyonu konulan, ameliyat olmayı isteyen, muayenede ek bir kapak patolojisi izlenmeyen (pitozis, entropion, ektropion vb.) dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar BTx-A uygulanan dermatoşalazis hastaları grubuna dahil edildi. Kontrol grubuna ise göz kapağında kitle sebebiyle polikliniğimize başvuran, sağlam cerrahi sınırla kitle eksizyonu operasyonu planlanan 40 yaş üstü, muayenede ek bir kapak patolojisi izlenmeyen, dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar dahil edildi.

Üç grup için de ortak dışlama kriterleri; gebelik mevcudiyeti, laktasyon mevcudiyeti, daha önce herhangi bir sebeple göz kapağı cerrahisi geçirmiş olmak, göz kapağına daha önce travma almış olmak, göz kapağında bu travma ya da cerrahilere ait skar/keloid bulunması, koagülopatiler, tanılı herhangi bir dermatolojik hastalığı bulunmak (psöriasis, ekzema vb.), tanılı herhangi bir bağ doku hastalığına sahip olmak, tanılı herhangi bir nöromuskuler hastalık ya da myopatiye sahip olmak (Multiple skleroz, Myastenia gravis, Lambert-Eaton), göz kapağında aktif infeksiyon bulunması olarak belirlendi.

BTx-A uygulanan dermatoşalazis hastaları grubu için Btx-A enjeksiyonunun kontraendike olduğu bir durumu olmak, daha önce Btx-A'ya ya da herhangi bir içerik maddesine karşı gelişmiş alerjik reaksiyon öyküsü ek dışlama kriterleridir.

3.3 Üst Kapak Blefaroplasti Cerrahisi

Üst kapak blefaroplastisi öncesi antikoagülan kullanan hastaların medikasyonları 1 hafta öncesinde ilgili branş ile ortak karar alınarak kesildi. Tüm hastalar anestezi premedikasyonu uygulanmaksızın lokal anestezi altında opere edildi. Hastalar ameliyat masasına alınıp cerrahi alan sterilitesi sağlandıktan sonra, yatar pozisyonda iken simetrik bir sonuç elde etmek için üst kapak dermatoşalazis şiddetlerine bağlı olarak "pinch" tekniği ile çizim yapıldı. Alt kesi için hastaların kendi kapak çizgisi, üst kesi için fazlalık cildin miktarına göre 'pinch' tekniği ile belirlenen noktalar referans alındı. İşaretleme ve çizim hastanın dermatoşalazis şiddetine ve göz kapağı yapısına göre spesifikleştirilmekle birlikte ortalama medial komissürün 5-7 mm yukarısına, lateral kantal açının 8-10 mm yukarısına ve lateral komissürün 12-15 mm superolateraline işaretleme yapılarak insizyon hattı planı belirlendi. Lateralde işaretleme yaklaşık 20 derecelik açı verecek şekilde orbital rimin dış kenarı hizasında sonlandırıldı. Nazal kesi alanı yağ doku prolapsusu varlığına ve şiddetine göre belirlendi. Lokal anestezi için epinefrin içeren %1'lik lidokain ile cilt infiltrasyon anestezisi yapıldı ve ortalama 10 dk beklendikten sonra daha önce işaretlenen insizyon hattından elektrokoter ile cilt kesisi yapıldı. Cilt ve cilt altı dokusu OO kasını içermeyecek şekilde eksize edildi ve eksizyon materyali dokular makas yardımı ile vertikal orta hattan iki eş parçaya kesildi. Dokulardan biri formol içine alındı, bir diğer doku buz aküsü üzerinde proteinlerin denatürasyonuna izin verilmeden yardımcı personel tarafından hızlıca -80 °C dolabına konuldu. Eksizyon sonrasında kanama kontrolü için elektrokoterin koagülasyon modu kullanıldı. Steatoblefaron varlığında OO kası ve septum açılıp medial palpebral artere dikkat edilerek, sulkusun çökmemesi için aşırı yağ paketi alınmasından kaçınılarak yağ paketleri eksize edildi.

Cilt altı OO kası ve tarsı içeren sütürler ile kapak kıvrımı oluşturuldu. Kapak kıvrım çizgisini oluştururken kapak kenarına olan mesafesinin erkek hastalarda 7-8

mm, kadın hastada 9-10 mm olmasına dikkat edildi. Kapak cildi 6-0 prolen sütür ile sütüre edildi. Her ameliyat aynı teknik ile, tek cerrah tarafınca gerçekleştirildi. Ameliyat sonrası prolen sütürler 1.haftada alındı. Cerrahi sonrasında hastalarda erken dönemde hafif ekimoz, periorbital ödem ve hiperemi dışında ciddi komplikasyon gelişmedi. İlk günde 2 hastada periorbital ödem sebebiyle minimal açıkta kalma görülse de suni gözyaşı ve lubrikan desteği ile kornea etkilenmeksizin birinci hafta kontrollerinde kapaklarda tam kapanma görüldü. Bir hastada tek gözde minimal superior sulkus deformitesi izlendi.



ŞEKİL 12. Sol Gözde Minimal Superior Sulkus Deformitesi

3.4 Benign Esansiyel Blefarospazm Hastalarında Btx-A Enjeksiyonu

Blefarospazm ile polikliniğimize başvuran hastalarda BTx-A enjeksiyonu poliklinik şartlarında yapıldı.

Çalışmamızda OnabotulinumtoksinA (Botox® Allergan) kullanıldı. Hazırlık aşamasında her botoks flakonu 4 mL prezervansız steril %0.9'luk dengeli salin çözeltisi ile sulandırıldı. 1 flakon Botox® 100 U BTx-A içermektedir ve sulandırdığımız flakonda 0,1 mL de 2,5 U BTx-A bulunmaktadır.

Enjeksiyon için 30 gauge iğne ve 1 mL'lik insülin enjektörü kullanıldı. Enjeksiyon öncesinde göz kapağı cildi alkol içermeyen antiseptik solüsyon ile temizlenerek alan sterilizasyonu sağlandı. Enjeksiyon steril şartlar altında uygulandı. Yüzeyel damarlardan kaçınarak, cildin hemen altında orbikülaris kasına difüze olacak şekilde enjeksiyon yapıldı. BTx-A enjeksiyonu üst ve alt kapakta toplam 5

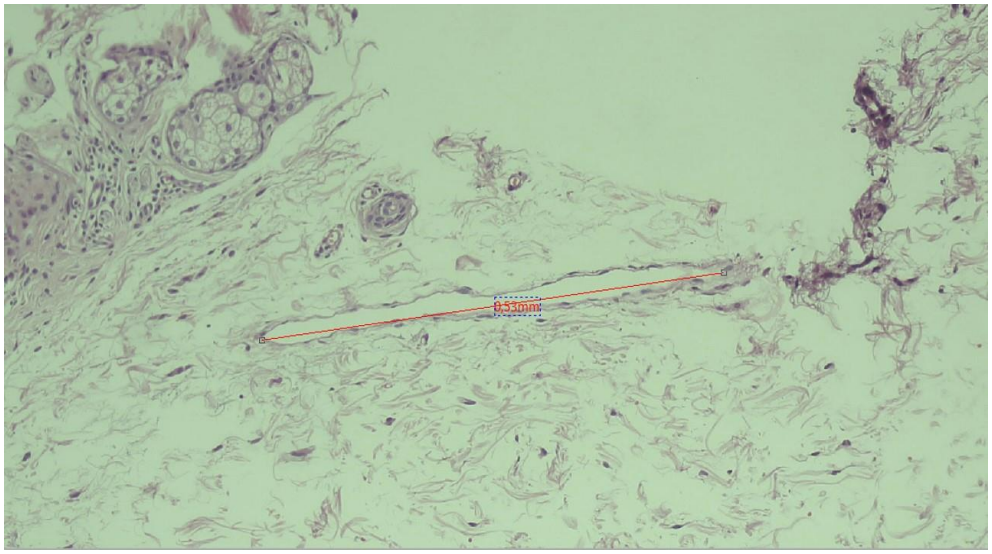
noktadan, üst ve alt kapakların preseptal OO kasının medial ve lateral kısımlarından yapılarak pitozis riski en aza indirgenmeye çalışıldı. Her noktada 0.1 mL, 2.5 U olacak şekilde her hastada toplamda 12.5 U BTx-A enjeksiyonu yapıldı. Tüm hastalarda etkin BFS kontrolü sağlandı. Hiçbir hastada başta pitozis olmak üzere botoks enjeksiyonuna bağlı lokal ve sistemik herhangi bir yan etki gelişmedi.

Bu grup için seçilen hastaların aynı zamanda dermatoşalazisi de bulunmaktaydı. Kronik blefarospazmlarına ek dermatoşalazis fonksiyonel görme kayıplarını arttırmakta idi. BTx-A enjeksiyonu yapıldıktan sonra toksinin en etkin düzeye ulaştığı 10-14. gün aralığında bu hastaların üst göz kapağı blefaroplasti ameliyatları aynı cerrahi teknikle yapıldı. Çıkarılan dokular ilk grupla aynı şekilde makas yardımı ile vertikal orta hattan iki eş parçaya kesilip dokulardan biri formol içine, diğeri buz aküsü üzerinde proteinlerin denatürasyonuna izin verilmeden hızlıca yardımcı personelce -80 ◌̊C dolabına konuldu.

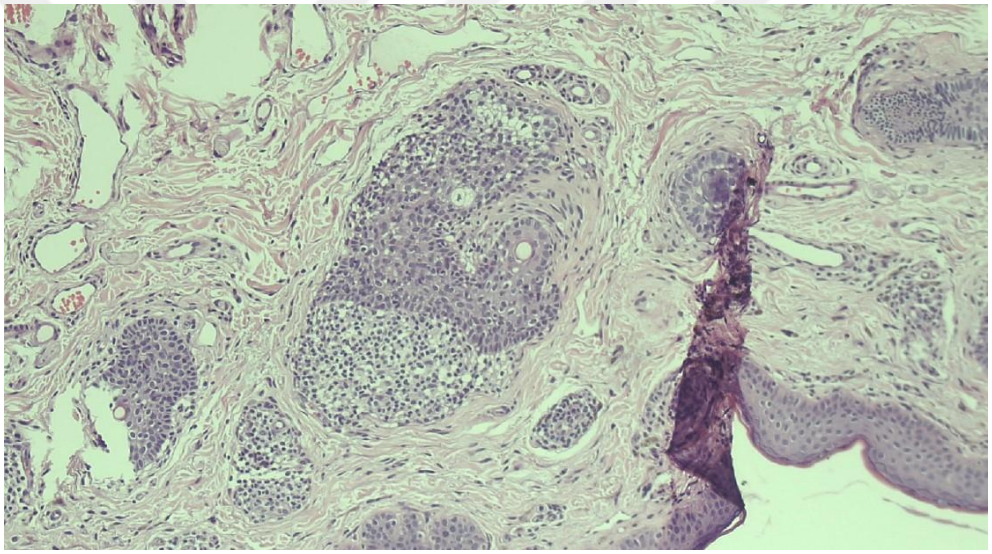
Enjeksiyon işlemleri her zaman aynı tek göz hekimince yapıldı. Blefaroplasti operasyonları bilateral aynı tek cerrah tarafınca, aynı cerrahi teknik ve malzemeler kullanılarak yapıldı.

3.5 Histopatolojik İnceleme

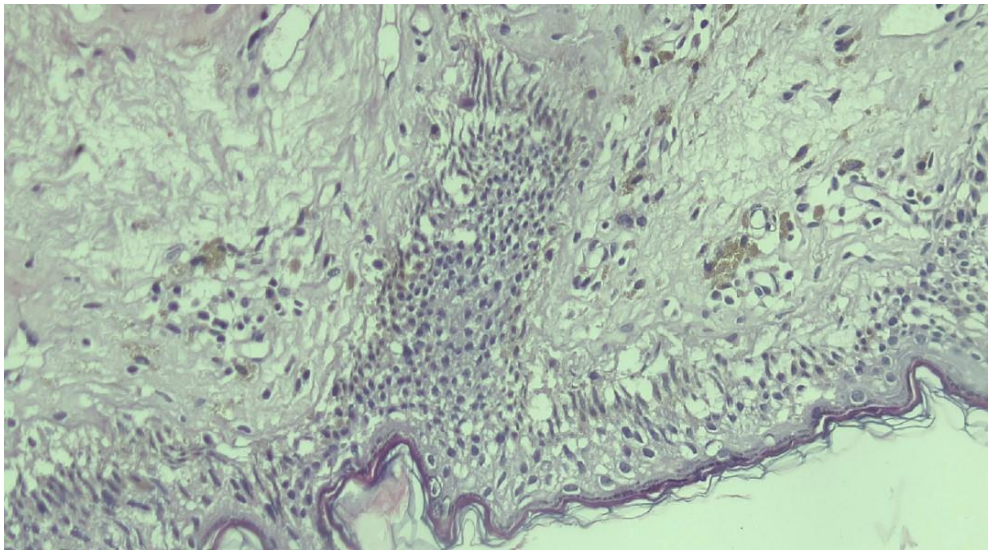
%10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edilen dokular rutin takip işlemleri sonrasında parafine gömülüp 3 mikrometrelik kesitler alınarak Hematoksilen Eozin ve Gomori Trikrom yöntemleri ile boyandı. Histopatolojik olarak en geniş lenfatik damar çapı, makrofaj sayısı, perivasküler lenfosit sayısı, milimetrekaredeki fibroblast sayısı ve kollajen yüzdesine bakıldı. Tüm spesmenler aynı patolog tarafınca incelendi. Makrofaj sayısı 20'lik objektifte rastgele seçilen tek bir alanda ölçüldü.



ŞEKİL 13. En geniş lenfatik damar çapı ölçümü



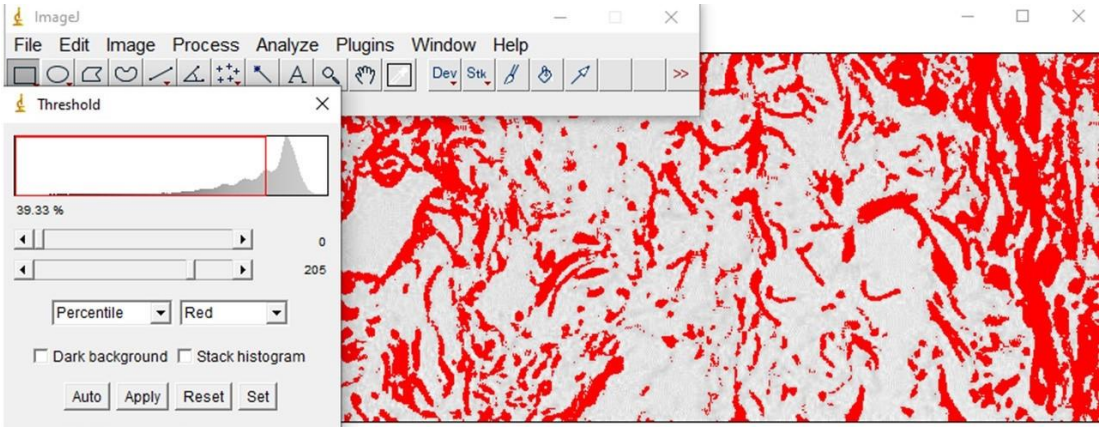
ŞEKİL 14. Perivasküler lenfosit sayısı



ŞEKİL 15. Makrofaj sayısı

Lenfositik infiltrasyon 20'lik objektifte rastgele seçilen tek alanda incelenerek yok(0),hafif(1), orta(2), şiddetli(3) olarak skorlandı.

Kollajen yüzdesi Image J görüntü analizi programı kullanılarak hesaplandı.(73)



ŞEKİL 16. Kollajen yüzdesi

3.6 Western Blot Protokolü

Dokular -80 C°'de saklanan ortamdan çıkartılarak erimesi beklendi. Gerekli sayıdaki eppendorf tüpler üzerine doku isimleri yazıldı. Daha sonra cam üzerine alınan dokular bistüri yardımı ile mekanik olarak parçalandı. Parçalanan dokuların ağırlıkları tartılıp not edildikten sonra eppendorf tüplerinin içine konuldu. 1ml lizis buffera 30 µl proteaz inhibitör kokteyli (PİK) (Roche, #1169749800) ilave edildikten sonra dokuların yer aldığı eppendorflara 0.2 gram dokuya 600 µl lizis buffer ve proteaz inhibitör kokteyli karışımı eklendi. 15 dk bir vortex yapılan dokular 1 saat inkübe edildikten sonra sonikatör ile parçalandı. Eppendorflardaki hücreler +4C° de 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant alınarak ve içerdiğindeki protein oranı BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, #23225) kullanılarak tespit edildi. Örnekler elektroforezden önce 95°C'deki suda 5 dakika kaynatıldı. Elektroforez jeli için gerekli olan amonyum per sülfat (APS) hazırlandı. Protein miktarları eşit olacak şekilde her kuyucuğa 10 µl örnek yüklendi ve mini protean sistem tankının içine yerleştirildi. Mini protean sistem tankına elektroforez solusyonu eklendi ve tank güç kaynağına bağlandı. Güç kaynağı aracılığı ile 100 Volt, 50 miliamperde yaklaşık 80 dakika boyunca proteinler elektroforez edildi. Jel üzerinde proteinler yürütüldükten sonra, polyvinylidene fluoride (PVDF) membrana aktarmak için üstte ve altta 3'er adet filtre kâğıdı olacak şekilde sandviç biçiminde hazırlandı. Proteinleri içeren jel üzerine PVDF membran konularak hazırlanan sandviç mini protean sistemindeki tank blot içerisine alındı. Transfer solüsyonu mini protean tankına eklendi ve +4°C'de 32 voltta gece boyu proteinlerin membrana transfer olması sağlandı. Proteinlerin PVDF membrana transferinden sonra elde edilen membran, TBS-T ile hazırlanan %5'lik yağsız süt tozu ile oda ısısında 1 saat çalkalayıcı üzerinde bloklandı. Daha sonra membran, üreticinin tavsiyesi dikkate alınarak hazırlanmış ve bloklama solüsyonu içinde sulandırılmış olan primer antikor Collagen I (1/1000, ST John's Laboratory, #STJ98600) ve internal kontrol olarak da β-aktin (1/2000, Cell Signaling, #13E5) kullanılarak +4°C'de gece boyu karıştırıcı üzerinde inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında TBS-T ile 3 kez 10 dakika yıkama yapıldı. Ertesi gün membran, bloklama solüsyonu hazırlanmış konjuge sekonder antikor ile 2 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında TBS-T ile 3 kez 10 dakika yıkama yapıldı. Membran, chemiluminisansla (BioRad,#1705061) 5 dakika inkübe edilir sonrasında karanlık oda içerisinde membranlardaki sinyaller X-ray

filme ekspoze edildi. Film, geliştirici ve tespitten geçirildikten sonra distile su ile yıkanıp kurutuldu. Kurutulan filmler taranarak bilgisayara aktarıldı ve İmagej programı kullanılarak her bandın boyanma yoğunlukları analiz edildi. Elde edilen Collagen I verileri β-aktin'e oranlanarak normalize edildi. Normalize edilen veriler GraphPad Prism 9 ile analiz edildi.

3.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS v.22 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle ve varyans homojenliği Levene testiyle incelenmiş, grup karşılaştırmalarında one-way ANOVA ve çoklu karşılaştırmalar için LSD post hoc testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri analizi Fisher-Freeman-Halton testi ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak dikkate alınmıştır.

Western blot istatiksel analizi: Elde edilen verilerin analizi GraphPad Prism 9 ile yapılmıştır. Tüm Western blot verileri one-way ANOVA takiben Holm -Sidak metodu kullanılarak analiz edildi. İstatiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 41 hasta dahil edildi. 19 dermatoşalazis hastasının bilateral, simetrik blefaroplasti operasyonu uygulanan gözlerinden rastgele biri seçilerek 19 gözü çalışmaya alındı. 14 eş zamanlı blefarospazm ve dermatoşalazisi bulunan hastanın önce blefarospazm endikasyonu ile eşit doz ve lokalizasyonlardan BTx-A enjeksiyonu uygulanıp 14 gün sonrasında bilateral, simetrik blefaroplasti operasyonu uygulanan gözlerinden rastgele biri seçilerek 14 gözü dahil edildi. Kontrol grubunu oluşturan 8 hasta farklı tanılarla (göz kapağında kitle) göz kapağı pozitif sınırlı eksizyonu uygulanan daha genç ve dermatoşalazise sebep olacak cilt sarkıklığı bulunmayan hastalardır. Alınan patolojik dokudan pozitif sınırla ayrılan normal göz kapağı cilt dokuları kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Hastaların 22'si kadın (%53,6) 19'u erkek (%46,3) idi ve ortalama yaşları dermatoşalazis grubunda 58,89±8,70[a], botoks ve dermatoşalazis grubunda 58,00±9,25[a], kontrol grubunda 45,25±6,47[b] izlendi. Dermatoşalazis grubu ile botoks ve dermatoşalazis gruplarının yaşları benzer özelliktedir, bu iki grup ile kontrol grubunun yaşları arasında ise fark izlenmiştir (p=0,001). Bu istatistiksel anlamlı farkın sebebi kontrol grubunu oluşturacak dokuların involüsyonel değişiklikler göstermemiş göz kapağı dokuları olması gerekliliği idi. Bu sebeple kontrol grubunu oluşturan hastalar göz kapaklarında gözle görülür, makroskobik laksite artışı başlamamış olan daha genç hastalar olarak seçildi. Dermatoşalazis grubundaki 19 hastanın 9'u erkek (%47,4), 10'u kadın (%52,6); botoks ve dermatoşalazis grubunu oluşturan 14 hastanın 6'sı erkek (%42,9), 8'i kadın (%57,1), kontrol grubunu oluşturan 8 hastanın 4'ü kadın 8%50), 4'ü erkek (%50) idi. Gruplardaki cinsiyet dağılımları benzerdi (Tablo 1).

TABLO 1. Demografik Veriler

	Dermatoşalazis (n=19)	**Botoks ve Dermatoşalazis (n=14)**	**Kontrol (n=8)**	**P Değeri**
Yaş	58,89±8,70[a]	58,00±9,25[a]	**45,25±6,47[b]**	**0,001**
Cinsiyet(n,%)				
Erkek	9 (47,4)	6 (42,9)	4 (50,0)	0,942
Kadın	10 (52,6)	8 (57,1)	4 (50,0)	

Kısaltmalar: n, olgu sayısı

Makrofaj sayısı dermatoşalazis grubunda **10,37±5,94** , botoks ve dermatoşalazis grubunda 5,86±5,17, kontrol grubunda 5,63±3,66 idi. Dermatoşalazis grubundaki makrofaj sayısı diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek izlendi. **(p= 0,031)** (Tablo2)

En geniş lenfatik damar çapı dermatoşalazis grubunda **0,348±0,173 µm,** botoks ve dermatoşalazis grubunda 0,194±0,132 µm, kontrol grubunda 0,085±0,076 µm idi. Dermatoşalazis grubunda en geniş lenfatik damar çapı diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. **(p<0,001)** (Tablo2)

Fibroblast sayısı dermatoşalazis grubunda 388,74±107,81/mm², botoks ve dermatoşalazis grubunda 357,43±142,06/mm², kontrol grubunda 0,085±0,076/mm² olarak saptandı. Üç grup arasında istatistiki anlamlı fark izlenmedi. (p=0,668) (Tablo2)

Kollajen sayısı dermatoşalazis grubunda 39,37±6,52, botoks ve dermatoşalazis grubunda 39,03±5,28, kontrol grubunda 38,78±6,03 olarak saptandı. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. (p=0,970) (Tablo2)

TABLO 2. Makrofaj sayısı, en geniş lenfatik damar çapı(µm), 1 mm²'deki fibroblast sayısı, kollajen yüzdesi üç grup arasında kıyaslandı.

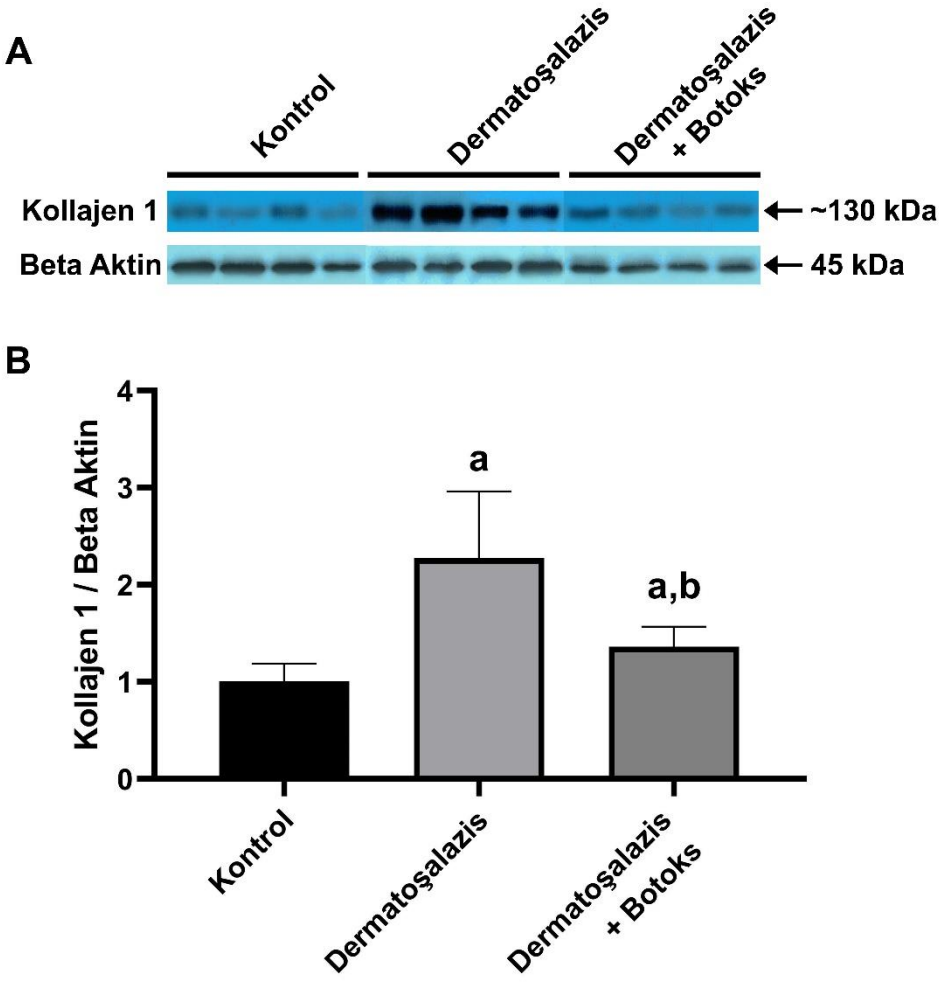
	Dermatoşalazis (n=19)	**Botoks ve Dermatoşalazis (n=14)**	**Kontrol (n=8)**	**P Değeri**
Makrofaj	**10,37±5,94[a]**	5,86±5,17[b]	5,63±3,66[b]	**0,031**
Damar Çapı	**0,348±0,173[a]**	0,194±0,132[b]	0,085±0,076[b]	**<0,001**
Fibroblast	388,74±107,81	357,43±142,06	351,00±104,52	0,668
Kollajen	39,37±6,52	39,03±5,28	38,78±6,03	0,970

Perivasküler Lenfosit Sayısı dermatoşalazis grubunda G0 hiç hasta yok idi. 7 hasta (%36,8) G1, 6 hasta (%31,6) G2, 6 hasta (%31,6) G3 olarak derecelendirildi. Botoks ve dermatoşalazis grubunda 3 hasta G0 (%21,4), 7 hasta G1(%50,0), 2 hasta G2 (%14,3), 2 hasta G3 (%14,3) olarak derecelendirildi. Kontrol grubunda ise 5 hasta G0 **(%62,5)**, 2 hasta G1 (%25,0), 1 hasta G2 (%12,5) olarak derecelendirildi. Kontrol grubunda hiç G3 hasta yoktu. Kontrol grubunda G0 ve düşük grade'li hasta sayısının fazlalığı diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı saptandı. **(p< 0,05)** (tablo3)

TABLO 3. Perivasküler Lenfosit Sayısı; yok(0), hafif(1), orta(2), şiddetli(3) olarak derecelendirildi.

Perivasküler lenfosit sayısı n (%)	Dermatoşalazis (n=19)	Botoks ve Dermatoşalazis (n=14)	Kontrol (n=8)	P Değeri
YOK G0	0 (0,0)[a]	3 (21,4)[ab]	**5 (62,5)[b]**	
HAFİF G1	7 (36,8)	7 (50,0)	2 (25,0)	**0,011**
ORTA G2	6 (31,6)	2 (14,3)	1 (12,5)	
ŞİDDETLİ G3	6 (31,6)	2 (14,3)	0 (0,0)	

Western blot sonucunda dermatoşalazisli hastalarda kollajen 1 protein seviyesi kontrole göre yüksektir. Bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0.05$)(Şekil 1). Botoks uygulanan dermatoşalazis hastalarında ise kollajen 1 seviyesi dermatoşalazis hastalarına kıyasla azalmıştır. Bu azalış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$)(Şekil 1). Botoks uygulaması kollajen 1 protein seviyesini azaltsa da kontrole göre halen yüksektir. Dolayısıyla botoks ve dermatoşalazis grubu kollajen 1 protein seviyesi kontrolden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.05$)(Şekil 20).



ŞEKİL 17. A. Collagen I protein seviyesinin Western blot analizi sonucu elde edilen bantların temsili fotoğrafı. **B.** Bantlardan elde edilen sayısal verilerin istatistiksel grafiği. Veriler ortalama ± SD olarak gösterilmiştir.a, Kontrol'e göre anlamlılığı, b, Dermatoşalazis'e göre anlamlılığı gösterir.

.

5. TARTIŞMA

5.1. Dermatoşalazis

Cilt yaşlanması multifaktöryel etyolojik nedenleri olan fizyolojik bir süreçtir. Ciltte incelme, laksite artışı, kırışıklık ve sarkma gibi şikayetlere yol açabilir. Cilt yaşlanması belirtileri çoğunlukla ilk olarak oküler bölgede görülmektedir.

Dermatoşalazis de, yaşlanmanın göz çevresindeki etkilerinden biridir. Yüzün odak noktası olması sebebiyle, genç hastalarda dahil perioküler bölgede yaşlanma ile gelişen hafif değişiklikler önemli kozmetik problemler olarak algılanabilmektedir. Yaşlı hastalarda, yoğun dermatoşalazislerde ise hastalar daha çok gözlerde ve göz kapaklarında ağırlık hissinden, görme alanlarındaki daralmadan yakınmaktadır. Çok ilerlemiş vakalarda dermatoşalazis fonksiyonel körlük sebebi olabilmektedir.

Dermatoşalazis tedavisinde tretinoin, vitamin C, alfa beta hidroksiasitler gibi kollajen üretimini arttırmayı amaçlayan topikal tedaviler, fraksiyone CO_2 lazer tedavisi gibi seçenekler geliştirilmeye çalışılmaktadır fakat etkinlikleri oldukça sınırlıdır. Dermatoşalazisin altın standart tedavisi blefaroplasti operasyonudur. Genetik, güneş ışığı maruziyeti, radyasyon maruziyeti, beslenme alışkanlıkları, alkol kullanımı, sigara kullanımı gelişme riskini arttıran faktörlerdir. Bu yönüyle değerlendirildiğinde erken ya da geç yaşta, kozmetik ya da fonksiyonel sebeplerle blefaroplasti operasyonuna toplumda çok yüksek oranda ihtiyaç duyulmaktadır. Nitekim blefaroplasti, dünya çapında en sık uygulanmakta olan fasyal estetik cerrahi prosedürlerinden biridir (74).

Etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik dermatoşalazis spesmenleri incelenerek yapılan histolojik çalışmalarda lenfatik damarların sayılarında artış ve lenfatik damarlarda dilatasyon, kollajen demetleri arasındaki boşluklarda genişleme saptanmıştır. Lenfatik sistemin yapısında ve işlevini sürdürmesinde önemli rolü olan elastik liflerde azalma izlenmiştir. Dermatoşalazis patogenezinin başlangıcı olarak subklinik inflamasyon ve elastolizis, buna bağlı gelişen lenfostazis öngörülmüştür (75).

Bizim çalışmamızda da dermatoşalazis spesmenlerinin incelendiği grupta histopatolojik olarak diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı en geniş lenfatik damar çaplarına sahip olduğunu saptadık. Bu sonuç dermatoşalazis etyopatogenezinde lenfostazisi suçlayan diğer çalışmalar ile uyumludur(2). Nagi K. ve ark. ise histopatolojik olarak elastik liflerdeki kayıp ve elastik liflerdeki yıkımın başlangıcını subklinik inflamasyon olarak açıklamışlardır (75).

5.2. Botoks ve Dermatoşalazis

Botulinum toksin uygulamaları terapötik amaçlı başlamış olsa da günümüzde en sık kullanımı kozmetik amaçlıdır. Botulinum toksin 1979'da ilk kez şaşılıkta kullanılmaya başlanmış, daha sonra blefarospazm ve hemifasyal spazm tedavisinde klinik pratiğe dahil olmuştur. FDA'nın 2002 yılında BTx-A'nın alın kırışıklıkları için kullanımını onaylaması ile botulinum toksinin kozmetik amaçlı kullanımı başlamıştır ve oldukça yaygınlaşarak devam etmektedir (76).

Oftalmolojide şaşılık, blefarospazm, hemifasyal spazm, entropium, lakrimal bez hipersekresyonu, kapak retraksiyounda terapötik yaklaşım ile ve periorbital kırışıklıklar (kaz ayağı) için kozmetik yaklaşım ile BTx-A yaygın olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde BTx-A oftalmatoloji ve kozmetik cerrahideki kullanımının yanı sıra miyofasiyal ağrı sendromu, spazmodik disfoni, oromandibular distoni, kranioservikal distoni, Frey sendromu, Hirschsprung hastalığı, tortikollis, hidradenitis suppuritiva, hiperhidrosis ve migrende de etkin olarak kullanılmaktadır (77). Dolayısı ile Btx-A terapötik amaçlı birçok klinik branşın kullanım alanına girmektedir. Bu yaygın kullanım alanı, aynı zamanda kozmetolojik olarak artan kullanım sıklığı ile Btx-A tıp dünyasında popüler bir bilimsel araştırma konusudur ve deneysel olarak da güncel bir yer edinmiştir.

Btx-A etkisini sinir-kas kavşağında presinaptik veziküllerden asetilkolin salınımını inhibe ederek ve geçici (2-6 ay etki süresi ile) kas paralizisi oluşturarak gösterir. Kozmetolojide kas paralizisine bağlı yüz kırışıklıklarının botulinum toksin etki süresi boyunca açılması sağlanarak kullanım görür. Botulinum toksinin primer etki mekanizması ile sağlanan kas paralizisi yanında presinaptik veziküllerden Ach salınımını inhibe edişi gibi farklı nörotransmitterlerin salınımını da etkileyebilecek olması ve oluşturduğu kas paralizisine bağlı gelişebilecek sekonder etkiler de araştırılmaktadır.

Çalışmamızda dermatoşalazisi ve blefarospazmı bulunan hastalarda, blefarospazmları için BTx-A enjeksiyonu uyguladıktan 10-14 gün sonrasında

uygulanan blefaroplasti operasyonları ile elde ettiğimiz dermatoşalazis spesmenlerini (botoks ve dermatoşalazis grubu) inceledik. Bu grubun verilerini dermatoşalazis grubu ile ve kontrol grubu ile karşılaştırdık. Dermatoşalazisi bulunmayan, farklı kapak patolojileri ile kliniğimizde opere ettiğimiz hastalardan pozitif sınır ile aldığımız kapak dokuları kontrol grubunu oluşturmaktadır. Bu üç grup birbiri arasında kıyaslanarak Btx-A'nın göz kapağı cilt ve cilt altı dokusu üzerindeki histopatolojik etkilerini saptamayı amaçladık.

Histopatolojik olarak makrofaj sayısı, en geniş lenfatik damar çapı (µm), 1 mm²'deki fibroblast sayısı, kollajen yüzdesi, perivasküler lenfosit sayısı, Western-Blot tekniği ile kollajen 1 düzeyleri değerlendirildi.

Histopatolojik olarak mm²'deki kollajen yüzdeleri değerlendirildiğinde 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo2). Fakat botoks ve dermatoşalazis grubunda kollajen demetlerinin daha iyi organize olduğu ve daha düzenli konfigürasyon gösterdiği izlenmiştir.

Çalışmamızda benzer cinsiyet ve yaş özellikleri gösteren ve BTx-A uygulanmadan alınan dermatoşalazis spesmenleri ile kıyaslandığında, BTx-A uygulandıktan 14 gün sonra eksize edilen dermatoşalazis materyallerinin makrofaj sayısında, en geniş lenfatik damar çapında istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür (Tablo2). Bu sonuç botulinum toksinin doku üzerinde anti-inflamatuar etkileri olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Literatürde BTx-A 'off label' olarak psöriasis, rozasea, atopik dermatit, alopesi gibi dermatolojik inflamatuar hastalıklarda kullanılmaktadır. Bu hastalıklarda BTx-A etkinliği, BTx-A'nın nörojenik inflamasyonu inhibe etmesi olarak açıklanmaktadır (78). BTx-A CGRP, Subtance P, VIP salınımını, eozinofil infiltrasyonunu, mast hücre aktivitesini ve vazodilatasyonu azaltarak nörojenik inflamasyonu baskılamakta, antifibrotik etkide bulunmaktadır (79).

Psöriasis odaklı ratlarda yapılan preklinik çalışmalarda, BTx-A'nın psoriasiste kutanöz inflamasyonu azaltmadaki etkileri araştırılmıştır. Ward ve ark. yaptıkları preklinik fare deneyinde transgenik KC-Tie2 psöriatik fare modeli kullanarak BTx-A uygulanması ile akantoziste iyileşme, CD4+ T hücrelerinde, CD11c+ dendritik

hücrelerde, IL-23 ekspresyonunda azalma ve sonuçta psoriazise bağlı inflamasyonda anlamlı bir baskılanma saptamışlardır (80). Bir başka deneysel çalışmada KC-Tie2 psöriatik fare modeli kullanılarak intradermal BTx-A ve salin uygulanması sonuçları karşılaştırılmıştır. Tedaviden 2-6 hafta sonra BTx-A uygulanan ratlarda psöriatik aktivitede azalma ve histolojik olarak lenfositik infiltrasyonda azalma saptanmıştır (81).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu sonuçlara benzer olarak BTx-A uygulanmış grupta anti-inflamatuar etki düşündürecek şekilde perivasküler lenfositik infiltrasyonda azalma saptanmıştır (Tablo 3). Ayrıca makrofaj sayısında, en geniş lenfatik damar çapında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo 2). Çalışmamızın literatürdeki bu çalışmalara üstünlüğü insan dokularında ve göz kapağı spesmenlerinde yapılmış bir çalışma olmasıdır.

Botulinum toksinin histopatolojik etkileriyle ilgili geçmiş çalışmalar bulunmaktadır. Ancak literatürde göz kapağı özelinde eksizyonel spesmenler ile histopatolojik olarak yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Literatürde El-Domyati ve ark.'nın perioküler kırışıklıklara (kaz ayağı) yönelik botoks uygulamasından hemen önce ve botoks uygulamasından 3 ay sonra perioküler cilt punch biyopsilerini histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir. Kollajen tip1, kollajen tip3 ve elastin düzeylerini karşılaştırdıkları bu çalışmanın sonucunda kollajen tip1, kollajen tip3, elastin düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat kollajen demetlerinin BTx-A uygulanan dokularda daha düzenli ve organize olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmamızda Western-Blot yöntemi ile bakılan kollajen tip1 düzeyinde botoks ve dermatoşalazis grubunda, dermatoşalazis grubuna göre istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır (Şekil 1). Çalışmamızın BTx-A uygulandıktan sonra 14. günde, BTx-A'nın etkinliğinin maksimum olduğu zamanda spesmenin alınmış olması, 15-20 mm'lik bir kapak cildi spesmeninin Western-Blot yöntemi ile incelenmiş olması yönüyle El-Domyati ve ark.'nın çalışmasına üstün olduğu düşünülmektedir. El-Domyati ve ark. çalışmalarında, punch biyopsi ile çok daha küçük bir alanı immünhistokimyasal olarak incelemişlerdir. Punch biyopsiler BTx-A uyguladıktan 3 ay sonra alınmış olduğundan toksin etkinliğinin zayıflamış olabileceği düşünülebilir (82).

BTx-A enjeksiyonu sonrası ekstrakte edilen dokularda Western Blot ile değerlendirilen kollajen tip 1 düzeyindeki azalmayı, BTx-A enjeksiyonunun anti-fibrotik etkisi olarak öngörmekteyiz. Ratlarda yapılan BTx-A'nın cerrahi yara iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği çalışmada, yara yerine BTx-A uygulanan grupta kontrol grubuna göre yara yerinde, 2 hafta sonra inflamatuar hücrelerde anlamlı azalma, 4 hafta sonra fibroblastlarda anlamlı azalma, TGF-β1 ekspresyonunda azalma izlenmiştir. Bu çalışmada botulinum toksinin kas dokudaki relaksasyona bağlı yara yeri gerilimini azaltarak fibrozisi azalttığı ve yara iyileşmesine olumlu etkide bulunduğu sonucuna varılmıştır (83). İmmünhistokimya ile 4. haftada bakılan TGF-β1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. TGF-β1 yara iyileşmesinde en önemli sitokinlerden bir tanesidir ve dokuda trombositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, keratinositler, lenfositler ve makrofajlar tarafınca üretilir. TGF-β1 kollajen sentezini arttırır ve keratinosit göçünü, anjiyogenezi ve fibroplazileri uyarır. TGF-β1 ekspresyonundaki azalma BTx-A enjekte edilen grubun yara iyileşmesinde inflamasyon cevabının azaldığını göstermektedir (83). Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak bakılan makrofaj sayısı botoks ve dermatoşalazis grubunda dermatoşalazis grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşüktür. **(p= 0,031)** Fibroblast sayısı botoks yapılan grupta sadece dermatoşalazis yapılanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (Tablo 2). Perivasküler lenfosit infiltrasyonu istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır **(p= 0,011)** (Tablo3). Bu bulgular BTx-A uygulanmasının anti-inflamatuar etkisini desteklemektedir. Western-Blot ile bakılan kollajen 1 düzeyleri BTx-A uygulanan grupta dermatoşalazis grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır. Bu sonucu literatürden örnek verdiğimiz rat çalışmasında istatistiksel anlamlı azalan TGF- β1 ile uyumlu şekilde botulinum toksinin yara yerinde gerilimi, dolayısıyla fibrozisi azaltma etkisi olduğunu düşünmekteyiz (Şekil 1).

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucuna göre botulinum toksin enjeksiyonunun göz kapağında yara iyileşmesinde anti-inflamatuar, anti-fibrotik etkilerde bulunduğunu düşünmekteyiz.

Dermatoşalazis grubunun histopatolojik analizinde, tartışma bölümünde dermatoşalazis metninde bahsettiğimiz subklinik inflamasyon durumunu çalışmamızdaki bulgulara dayanarak BTx-A'nın azaltabileceğini öngörmekteyiz. BTx-A'nın yaşlanma karşıtı kozmetik uygulamalarda bir hastada kronik olarak uzun dönemli uygulanması sıklığının artışı ve uygulanmaya başlanmasının 20'li yaşlara kadar düşmesi sebebiyle bu kronik BTx-A uygulanması dermatoşalazis görülme sıklığını uzun dönemde azaltabilir. Üst yüzde kaz ayağı ve kaş uygulamalarının BTx-A'nın difüzyonu ile göz kapağı cilt ve cilt altı dokularına uzun dönemde etkisinin bu yönde olabileceği düşünülebilir ve geniş örneklemli uzun dönem çalışmalarla araştırılmalıdır (84).

Çalışmamızın bazı yönlerinden dolayı kısıtlıyıcılığı vardır. Öncelikle doku örneklerinin tüm gruplarda az sayıda olması çalışmamızın eksiğidir. Histolojik olarak çok daha fazla sayıda doku ile çalışma yapılması daha doğru sonuçların alınmasını sağlayacaktır. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan dokuların sadece pozitif sınırdaki normal cildi içerecek kısımdan alınmış olması sebebiyle diğer gruplardaki eksizyon spesmenlerine göre çok küçük dokular olması çalışmamızın diğer kısıtlayıcı durumudur. Her ne kadar dermatoşalazis ve botoks ve sadece dermatoşalazis uygulanan grupların yaş ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer olsa da kontrol grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Bunun en önemli sebebi ise benzer yaş grubunda dermatoşalazisi bulunmayan hasta grubu oluşturulamamış olmasıdır. Doku düzeyinde inflamasyonu etkileyebilecek genetik, dokunun UV maruziyeti, inflamasyona yönelik sistemik belirteçlerin değerlendirilmemesi çalışmanın önemli kısıtlılığı arasındadır. Bu sebeple tek göze botoks yapılarak diğer gözün kontrol grubu olarak düzenleneceği çalışmalarla ileri dönemde bu kısıtlılığı aşan ve daha fazla doku spesmeni ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak BTx-A'nın fibrozisi azalttığı yönündeki sonuçlarımıza dayanarak blefaroplasti operasyonları öncesinde yapılacak BTx-A enjeksiyonunun

daha iyi yara iyileşmesi sağlayabileceği düşünülebilir. Cerrahi sonrasında gelişecek anormal yara iyileşmesi durumlarında, granülasyon dokularında, hipertrofik skarlarda BTx-A enjeksiyonu uygulanabilirliği daha geniş örneklemli, daha uzun süreli klinik araştırmalarla araştırılabilir. Bu yönü ile çalışmamız göz kapağının inflamatuar lezyonlarının tedavisinde BTx-A enjeksiyonunun 'off label' olarak denenebileceği yeni klinik çalışmalara yön verebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Damasceno RW, Avgitidou G, Belfort Jr. R, Dantas PEC, Holbach LM, Heindl LM. Eyelid aging: pathophysiology and clinical management. Arq Bras Oftalmol. 2015;78(5).

2. Karnaz A, Katircioglu YA, Ozdemir ES, Celebli P, Hucumenoglu S, Ornek F. The Histopathological Findings of Patients Who Underwent Blepharoplasty Due to Dermatochalasis. Semin Ophthalmol. 2018 Apr 3;33(3):407–11.

3. Kaltenmaier M, Vanselow K, Rollnik J, Maschke M. Therapie des essentiellen Blepharospasmus mit Botulinumtoxin. Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie. 2019 Jul 10;87(07):355–60.

4. Hassell TJW, Charles D. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. Toxins (Basel). 2020 Apr 22;12(4):269.

5. Eyelids, Skin and Subcutaneous Connective Tissue. In: American Academy of Ophthalmology. p. 159–61.

6. Dutton JJ. Okuloplasti ve Orbita Cerrahisi Atlası. 2021. 7 p.

7. Downie LE, Bandlitz S, Bergmanson JPG, Craig JP, Dutta D, Maldonado-Codina C, et al. BCLA CLEAR - Anatomy and physiology of the anterior eye. Contact Lens and Anterior Eye. 2021 Apr 1;44(2):132–56.

8. Kakizaki H, Malhotra R, Selva D. Upper eyelid anatomy: An update. Ann Plast Surg. 2009;63(3).

9. Tong J, Patel BC. Anatomy, Head and Neck, Eye Orbicularis Oculi Muscle. StatPearls. 2019.

10. Patel BC, Volner K, Malhotra R. Transconjunctival Blepharoplasty. 2022.

11. Patel BC, Malhotra R. Upper Eyelid Blepharoplasty. 2022.

12. Bhattacharjee K, Ghosh S, Ugradar S, Azhdam AM. Lower eyelid blepharoplasty: An overview. Indian J Ophthalmol. 2020 Oct;68(10):2075–83.

13. Ludwig PE, Aslam S, Czyz CN. Anatomy, Head and Neck, Eye Muscles. 2022.

14. Will MJ. Upper Eyelid Blepharoplasty. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics. 2016 Sep;24(2):125–33.

15. Ng SK, Chan W, Marcet MM, Kakizaki H, Selva D. Levator palpebrae superioris: an anatomical update. Orbit. 2013 Feb;32(1):76–84.

16. Olver JM, Barnes JA. Effective small-incision surgery for involutional lower eyelid entropion11The authors have no propriety interest in this study. Ophthalmology. 2000 Nov;107(11):1982–8.

17. Alghoul M, Pacella SJ, McClellan WT, Codner MA. Eyelid Reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2013 Aug;132(2):288e–302e.

18. Takahashi Y, Watanabe A, Matsuda H, Nakamura Y, Nakano T, Asamoto K, et al. Anatomy of Secretory Glands in the Eyelid and Conjunctiva. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2013 May;29(3):215–9.

19. Heran Dreyfus F, Galatoire O, Koskas P, Lafitte F, Nau E, Bergès O. Pathologie vasculaire orbito-palpébrale. Vol. 39, Journal Francais d'Ophtalmologie. 2016.

20. Branham GH. Lower Eyelid Blepharoplasty. Facial Plast Surg Clin North Am. 2016 May 1;24(2):129–38.

21. Tawfik HA, Abdulhafez MH, Fouad YA, Dutton JJ. Embryologic and Fetal Development of the Human Eyelid. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2016;32(6):407–14.

22. Damasceno RW, Avgitidou G, Belfort Jr. R, Dantas PEC, Holbach LM, Heindl LM. Eyelid aging: pathophysiology and clinical management. Arq Bras Oftalmol. 2015;78(5).

23. Koursh DM, Modjtahedi SP, Selva D, Leibovitch I. The Blepharochalasis Syndrome. Surv Ophthalmol. 2009 Mar 1;54(2):235–44.

24. American Academy of Ophthalmology, Oculofacial Plastic and Orbital Surgery, 2019-2020 .

25. Bhattacharjee K, Misra D, Deori N. Updates on upper eyelid blepharoplasty. Vol. 65, Indian Journal of Ophthalmology. 2017.

26. Bhattacharjee K, Misra D, Deori N. Updates on upper eyelid blepharoplasty. Indian J Ophthalmol. 2017;65(7):551.

27. Yang P, Ko AC, Kikkawa DO, Korn BS. Upper Eyelid Blepharoplasty: Evaluation, Treatment, and Complication Minimization. Semin Plast Surg. 2017 Feb;31(1):51–7.

28. Biesman BS. Blepharoplasty: laser or cold steel? Skin Therapy Lett. 2003;8(7):5–7.

29. Rohrich RJ, Coberly DM, Fagien S, Stuzin JM. Current concepts in aesthetic upper blepharoplasty. Plast Reconstr Surg. 2004 Mar;113(3):32e–42e.

30. Patel BC, Malhotra R. Upper Eyelid Blepharoplasty. In Treasure Island (FL); 2023.

31. Lyon DB. Upper blepharoplasty and brow lift: state of the art. Mo Med. 2010;107(6):383–90.

32. Mack W. Blepharoplasty Complications. Facial Plastic Surgery. 2012 Jun 21;28(03):273–87.

33. Sires BS, Saari JC, Garwin GG, Hurst JS, van Kuijk FJ. The color difference in orbital fat. Arch Ophthalmol. 2001 Jun;119(6):868–71.

34. Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology [Internet]. Vol. 7, Frontiers in Neurology . 2016. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2016.00045

35. Moore GH, Anderson RL. The Benign Essential Blepharospasm Research Foundation. Int Ophthalmol Clin. 2018;58(1):25–31.

36. Kranz G, Shamim EA, Lin PT, Kranz GS, Voller B, Hallett M. Blepharospasm and the modulation of cortical excitability in primary and secondary motor areas. Neurology. 2009 Dec 8;73(23):2031–6.

37. Wabbels B, Roggenkämper P. Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Jan;245(1):45–50.

38. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. J Neurol Sci. 2015 Sep;356(1–2):27–31.

39. Tambasco N, Filidei M, Nigro P, Parnetti L, Simoni S. Botulinum Toxin for the Treatment of Hemifacial Spasm: An Update on Clinical Studies. Toxins (Basel). 2021 Dec 9;13(12):881.

40. Tan EK, Chan LL. Young onset hemifacial spasm. Acta Neurol Scand. 2006 Jul;114(1):59–62.

41. Colosimo C, Bologna M, Lamberti S, Avanzino L, Marinelli L, Fabbrini G, et al. A Comparative Study of Primary and Secondary Hemifacial Spasm. Arch Neurol. 2006 Mar 1;63(3):441.

42. Rudzińska M, Wójcik M, Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy. J Neural Transm. 2010 Jun 14;117(6):765–72.

43. Carter JB. Familial Hemifacial Spasm. Archives of Ophthalmology. 1990 Feb 1;108(2):249.

44. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: Clinical findings and treatment. Muscle Nerve. 1998 Dec;21(12):1740–7.

45. Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: Differential diagnosis of unilateral facial spasms. Movement Disorders. 2011 Aug 1;26(9):1582–92.

46. Maroon JC. Hemifacial Spasm. Arch Neurol. 1978 Aug 1;35(8):481.

47. Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: Ectopic/ephaptic excitation. Muscle Nerve. 1985 Sep;8(7):545–55.

48. Scott AB. Botulinum Toxin Injection into Extraocular Muscles as an Alternative to Strabismus Surgery. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1980 Jan;17(1):21–5.

49. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. Trends Biochem Sci. 2002 Nov;27(11):552–8.

50. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. J Neurol. 2001 Apr 10;248(S1):I3–10.

51. Lam SM. The basic science of botulinum toxin. Facial Plast Surg Clin North Am. 2003 Nov;11(4):431–8.

52. White CM, Greensmith L, Vrbová G. Repeated stimuli for axonal growth causes motoneuron death in adult rats: the effect of botulinum toxin followed by partial denervation. Neuroscience. 1999 Dec;95(4):1101–9.

53. Herreros J, Marti E, Ruiz-Montasell B, Casanova A, Niemann H, Blasi J. Localization of Putative Receptors for Tetanus Toxin and Botulinum Neurotoxin Type A in Rat Central Nervous System. European Journal of Neuroscience. 1997 Dec;9(12):2677–86.

54. Dowell VR. Botulism and Tetanus: Selected Epidemiologic and Microbiologic Aspects. Clinical Infectious Diseases. 1984 Mar 1;6(Supplement_1):S202–7.

55. Trindade De Almeida AR, Secco LC, Carruthers A. Handling Botulinum Toxins. Dermatologic Surgery. 2011 Nov;37(11):1553–65.

56. HEXSEL D, RUTOWITSCH MS, DE CASTRO LCM, DO PRADO DZ, LIMA MM. Blind Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Injections of a Commercial Preparation of Botulinum Toxin Type A Reconstituted up to 15 Days Before Injection. Dermatologic Surgery. 2009 Jun;35(6):933–40.

57. Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. Muscle Nerve. 1993 Sep;16(9):964–9.

58. Stephan S, Wang T. Botulinum Toxin: Clinical Techniques, Applications, and Complications. Facial Plastic Surgery. 2011 Dec 28;27(06):529–39.

59. Dressler D, Johnson EA. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. J Neural Transm. 2022 Jun 9;129(5–6):829–33.

60. Motegi S ichiro, Sekiguchi A, Saito S, Ishibuchi H, Kishi C, Yasuda M, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary. J Dermatol. 2018 Mar;45(3):349–52.

61. Kossintseva I, Barankin B. Improvement in Both Raynaud Disease and Hyperhidrosis in Response to Botulinum Toxin Type a Treatment. J Cutan Med Surg. 2008 Jul 1;12(4):189–93.

62. Janis JE, Barker JC, Javadi C, Ducic I, Hagan R, Guyuron B. A Review of Current Evidence in the Surgical Treatment of Migraine Headaches. Plast Reconstr Surg. 2014 Oct;134:131S-141S.

63. Wilson AM. Use of Botulinum Toxin Type A to Prevent Widening of Facial Scars. Plast Reconstr Surg. 2006 May;117(6):1758–66.

64. Senior MA. BOTOX AND THE MANAGEMENT OF PECTORAL SPASM AFTER SUBPECTORAL IMPLANT INSERTION. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2000;106(1). Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2000/07000/BOTOX_AND_THE_MANAGEMENT_OF_PECTORAL_SPASM_AFTER.53.aspx

65. Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum Toxin in Ophthalmology. Surv Ophthalmol. 2007 Jan 1;52(1):13–31.

66. Başar E, Arıcı C. Use of Botulinum Neurotoxin in Ophthalmology. Turk Oftalmol Derg. 2016 Dec 1;46(6):282–90.

67. Bakheit AM. The Possible Adverse Effects of Intramuscular Botulinum Toxin Injections and their Management. Curr Drug Saf. 2006 Aug 1;1(3):271–9.

68. Klein AW. Complications with the use of botulinum toxin. Dermatol Clin. 2004 Apr;22(2):197–205.

69. Morgan JC. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jan 1;77(1):117–9.

70. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. Toxins (Basel). 2019 Aug 26;11(9):491.

71. Lowe NJ, Shah A, Lowe PL, Patnaik R. Dosing, efficacy and safety plus the use of computerized photography for botulinum toxins type A for upper facial lines. Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2010 Jan 12;12(2):106–11.

72. Maio M de. Therapeutic uses of botulinum toxin: from facial palsy to autonomic disorders. Expert Opin Biol Ther. 2008 Jun 14;8(6):791–8.

73. Botsali A, Erbil H, Eşme P, Gamsızkan M, Aksoy AO, Caliskan E. The Comparative Dermal Stimulation Potential of Constant-Volume and Constant-Amount Diluted Calcium Hydroxylapatite Injections Versus the Concentrated Form. Dermatologic Surgery. 2023 Jun 30;

74. Toyos MM. Continuous Wave Fractional CO_2 Laser for the Treatment of Upper Eyelid Dermatochalasis and Periorbital Rejuvenation. Photomed Laser Surg. 2017 May;35(5):278–81.

75. Nagi KS, Carlson JA, Wladis EJ. Histologic Assessment of Dermatochalasis: Elastolysis and Lymphostasis Are Fundamental and Interrelated Findings. Ophthalmology [Internet]. 2011;118(6):1205–10. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642010010833

76. Yiannakopoulou E. Serious and Long-Term Adverse Events Associated with the Therapeutic and Cosmetic Use of Botulinum Toxin. Pharmacology. 2015;95(1–2):65–9.

77. Kattimani V, Tiwari RC, Gufran K, Wasan B, Shilpa P, Khader A. Botulinum toxin application in facial esthetics and recent treatment indications (2013-2018). J Int Soc Prev Community Dent. 2019;9(2):99.

78. Popescu MN, Beiu C, Iliescu MG, Mihai MM, Popa LG, Stănescu AMA, et al. Botulinum Toxin Use for Modulating Neuroimmune Cutaneous Activity in Psoriasis. Medicina (B Aires). 2022 Jun 16;58(6):813.

79. Park TH. The effects of botulinum toxin A on mast cell activity: Preliminary results. Burns. 2013 Jun;39(4):816–7.

80. Ostrowski SM, Belkadi A, Loyd CM, Diaconu D, Ward NL. Cutaneous Denervation of Psoriasiform Mouse Skin Improves Acanthosis and Inflammation in a Sensory Neuropeptide-Dependent Manner. Journal of Investigative Dermatology. 2011 Jul;131(7):1530–8.

81. Ward NL, Kavlick KD, Diaconu D, Dawes SM, Michaels KA, Gilbert E. Botulinum Neurotoxin A Decreases Infiltrating Cutaneous Lymphocytes and Improves Acanthosis in the KC-Tie2 Mouse Model. Journal of Investigative Dermatology. 2012 Jul;132(7):1927–30.

82. El-Domyati M, Attia SK, El-Sawy AE, Moftah NH, Nasif GA, Medhat W, et al. The use of Botulinum toxin-A injection for facial wrinkles: a histological and immunohistochemical evaluation. J Cosmet Dermatol. 2015 Jun;14(2):140–4.

83. Lee BJ, Jeong JH, Wang SG, Lee JC, Goh EK, Kim HW. Effect of Botulinum Toxin Type A on a Rat Surgical Wound Model. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2009;2(1):20.

84. Brodsky MA, Swope DM, Grimes D. Diffusion of botulinum toxins. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2012;2.