



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

**NAZOGLABELLAR BÖLGEYE UYGULANAN BOTULİNUM
TOKSİN ENJEKSİYONUNUN NAZAL VALV VE BURUN
TIKANIKLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. Dr. Artoghrul İSAZADE

Ankara, 2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

**NAZOGLABELLAR BÖLGEYE UYGULANAN BOTULİNUM
TOKSİN ENJEKSİYONUNUN NAZAL VALV VE BURUN
TIKANIKLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. Dr. Artoghrul ISAZADE

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üye. Dr. Sabuhi Jafarov

Ankara, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu'na;

Eğitimimde çok büyük katkıları olan ve bana mesleğimi kazandıran tüm hocalarıma;

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde bana büyük destek olan hocam, abim ve tez danışmanım Sayın Dr. Sabuhi Jafarov'a;

Tezimin hazırlanmasında ve diğer çalışmalarımda yanımda bulunup özveri ile yardım eden uzmanlık eğitimini keyifli kılan tüm asistan arkadaşlarıma;

Klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm odyolog, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Sevgisi ve fedakarlığı ile her zaman yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen çok kıymetli eşim Dr. Gültekin Hüseyinli'ye;

Hayatın tüm zorluklarına rağmen bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan, sevgi ve şefkatleriyle beni hayata hazırlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Artoghrul İSAZADE, 2023

ÖZET

Botulinum toksin A (BoT-A) enjeksiyonu ile fasiyal kırışıkların giderilmesi uzun zamandır sıkça ve güvenle kullanılmaktadır. Çeşitli mimik kaslara uygulanan botulinum toksini ayrıca nazal kaslara da uygulanmaktadır. Ancak nazal kaslara uygulanan BoT-A'nın burun fonksiyonlarından en önemlisi olan burun tıkanıklığı üzerine etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Literatürde kısıtlı sayıda çalışmada periferik tip fasiyal paralizi ile ortaya çıkan nazal obstrüksiyon ve nazal valv yapısının kollapsı gösterilse de bunu hangi patofizyolojik mekanizma ile oluşturduğu tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değil.

Bu çalışmada, nazoglabellar bölgeye uygulanan botulinum toksin enjeksiyonunun nazal valv alanı ve burun tıkanıklığı üzerine olan etkisini objektif ve subjektif yöntemler ile araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya nazoglabellar bölge BoT-A enjeksiyonu uygulanan 16 gönüllü dahil edildi. Bütün katılımcıların glabellar bölgesine 5 noktadan toplam 20 IU, transvers nazal kasların her birine 3 IU nörotoksin uygulandı. Her iki nazal pasaj ayrı ayrı (toplam 32 nazal pasaj) enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 1 ay sonra akustik rinometri (AR) ile değerlendirildi. Ayrıca, enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 1 ay sonra burun tıkanıklığı subjektif olarak NOSE (Nazal Obstrüksiyon Semptom Değerlendirme) ölçeği ile değerlendirildi. AR, standartizasyonu sağlamak ve nazal siklusun etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla her iki nazal pasaj oksimetazolin ile dekonjeste edildikten 10 dakika sonra yapıldı. NOSE ölçeği ise nazal dekonjestan uygulanmadan hemen önce hastalar tarafından dolduruldu.

NOSE ölçeği puanları BoT-A enjeksiyonu öncesi ortalama $6,3 \pm 5,3$ iken enjeksiyon sonrasında $3,8 \pm 5,9$ olarak bulundu. NOSE ölçeği puanlarında düşüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,119$). Toplam 32 nazal pasajdan dekonjesyon sonrası elde edilen nazal valvin kesitsel alanını temsil eden Minimal Cross-sectional Area 2 (MCA2) değerlerinin ortalaması $1,20 \pm 0,27$ santimetre kareden enjeksiyon sonrası $1,22 \pm 0,29$ santimetre kare değerlerine yükseldi. Ancak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,741$).

Sonuç olarak, bu çalışma nazoglabellar bölgeye uygulanan BoT-A enjeksiyonunun nazal valv bölgesinin kesitsel alanını gösteren MCA2 değerinde ve subjektif olarak burun tıkanıklığını değerlendiren NOSE ölçeği skorunda anlamlı bir değişiklik yapmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Nazal valv, botulinum toksini, burun tıkanıklığı, akustik rinometri



ABSTRACT

The Effect on the Nasal Valve and Nasal Obstruction of Botulinum Toxin Injection Applied to the Nasoglabellar Region

Botulinum toxin A (BoT-A) injection has been used frequently and safely for many years for the elimination of facial wrinkles. Botulinum toxin, which is applied to various mimic muscles, is also applied to the nasal muscles. However, the effect of BoT-A applied to the nasal muscles on nasal obstruction, which is one of the most important nasal functions, is unknown. Although a few studies in literature have shown nasal obstruction and nasal valve collapse occurring with peripheral type facial paralysis, the pathophysiological mechanism through which this is formed has not been fully clarified.

The aim of this study was to apply objective and subjective methods to investigate the effect on the nasal valve area and nasal obstruction of botulinum toxin injection applied to the nasoglabellar region.

The study included 16 volunteers who underwent BoT-A injection to the nasoglabellar region. For all the study participants, the injections were administered as a total of 20 IU to 5 points in the glabellar region and 3 IU to each of the transverse nasal muscles. Before and at 1 month after the injections, each nasal passage of each subject (total 32 nasal passages) was evaluated separately with acoustic rhinometry. Nasal obstruction was evaluated before and at 1 month after the injection with the NOSE scale (Nasal Obstruction Symptom Evaluation). For standardisation and to eliminate the effects of the nasal cycle, the acoustic rhinometry was performed 10 mins after decongestion of both nasal passages with oxymetazoline. The NOSE scale was completed by each subject immediately before the administration of nasal decongestant.

The NOSE scale points were determined as mean 6.3 ± 5.5 before the injection and 3.8 ± 5.9 at 1 month after the injection, but the decrease was not statistically significant ($p=0.119$). For the total 32 nasal passages, the Minimal Cross-sectional Area 2 (MCA2) values representing the cross-sectional area of the nasal valve were determined as mean 1.20 ± 0.27 cm after nasal passage decongestion and 1.22 ± 0.29 after the injection. The difference was not determined to be statistically significant ($p=0.741$).

In conclusion, the results of this study demonstrated that BoT-A injection applied to the nasoglabellar region did not create a significant change in the MCA2 value showing the

cross-sectional area of the nasal valve region, and subjectively there was no difference in the NOSE scale evaluating nasal obstruction.

Keywords: Nasal valve, botulinum toxin, nasal obstruction, acoustic rhinometry



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Burun ve Nazoglabellar Bölge Anatomisi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.1. Burnun Dış İskelet Yapısı	3
2.1.2. Nazal ve Nazoglabellar kaslar	5
2.1.3. Burnun Fizyolojisi	7
2.2. Nazal Valv	9
2.2.1. Nazal Valv Anatomisi	9
2.2.2. Nazal Valv Bölgesi Fizyolojisi.....	9
2.2.3. Nazal Valv Muayenesi.....	10
2.3. Burun Tıkanıklığında Tanısal Testler.....	12
2.3.1. Subjektif Testler	12
2.3.2. Objektif Testler.....	12
2.4. Botulinum Toksin A	13
2.4.1. Botulinum Toksin A'nın Etki Mekanizması	14
2.4.2. Botulinum Toksin A'nın Nazoglabellar Bölge Uygulamaları.....	16
2.4.3. Botulinum Toksin A Enjeksiyonunun Yan Etkileri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20

3.1.	Çalışma Tasarımı	20
3.2.	Bireyler	20
3.3.	Gönüllülerin Çalışmaya Alınışı	21
3.3.1.	Anamnez	21
3.3.2.	Fizik Muayene	21
3.4.	NOSE Ölçeği Sorgulama.....	21
3.5.	Akustik Rinometri Ölçümü	22
3.6.	Botulinum Toksin A Enjeksiyonu	24
3.7.	İstatistiksel Analiz	24
4.	BULGULAR	26
5.	TARTIŞMA.....	35
6.	SONUÇ.....	40
7.	KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ÜLK:	Üst lateral kartilaj
ALK:	Alt lateral kartilaj
LLSAN:	Levator labii superior alaeque nasi
İNV:	İnternal nazal valv
NOSE:	Nazal obstrüksiyon semptom değerlendirme
SNOT-22:	Sino-nasal sonuç testi – 22
AR:	Akustik rinometri
RMM:	Rinomanometri
BoT-A:	Botulinum toksin A
FDA:	Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
WHO:	Laringofaringeal reflü
IU:	International Unit
SNAP-25:	Soluble N-ethylmaleimide Sensitive Factor Attachment Protein 25
SNARE:	SNAP reseptörü
PSG:	Polisialogangliosid
BoT-B:	Botulinum toksin B
BoT-C:	Botulinum toksin C
BoT-D:	Botulinum toksin D
BoT-F:	Botulinum toksin F
BoT-G:	Botulinum toksin G
BoT-X:	Botulinum toksin X
G:	Gauge
MCA1:	Minimal cross-sectional area 1
Dist1:	Distance 1
MCA2:	Minimal cross-sectional area 2

Dist2:	Distance 2
Vol1:	Volume 1
Vol2:	Volume 2
SS:	Standart sapma
CAA:	Çeyrekler arası açıklık
Ort:	Ortalama
SPSS:	Statistical package for the social sciences
IBM:	International business machines
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
BT:	Bilgisayarlı tomografi
TRPM8:	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8
m:	metre
sn:	saniye
%:	yüzde
cm:	santimetre
cm ² :	santimetre kare
cc:	cubic centimeter
°:	derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Burun dış iskelet yapısı	4
Şekil 2.2. 'Scroll' bölgesi histolojik kesiti.....	4
Şekil 2.3. 'Bunny' çizgilerinden sorumlu kaslar	5
Şekil 2.4. Burun kasları	6
Şekil 2.5. Nazal valv anatomisi	9
Şekil 2.6. Cottle testi	11
Şekil 2.7. Botulinum toksin etki mekanizması	15
Şekil 2.8. Botulinum toksin alttiplerinin etki yerleri	16
Şekil 2.9. Nazoglabellar bölge BoT-A enjeksiyonu noktaları.....	16
Şekil 2.10. Burun bölgesindeki kırışıklıklar.....	17
Şekil 3.1. Akustik rinometri uygulaması.....	23
Şekil 3.2. Akustik rinogram (MCA1 ve MCA2)	24
Şekil 4.1. Cinsiyetler arası yaş ortalamalarının karşılaştırılması	26
Şekil 4.2. BoT-A enjeksiyonu öncesi sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması.....	27
Şekil 4.3. BoT-A enjeksiyonu öncesi sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması.....	28
Şekil 4.4. BoT-A enjeksiyonu sonrası sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması.....	29
Şekil 4.5. BoT-A enjeksiyonu sonrası sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.6. Dekonjeste sol nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırması	31
Şekil 4.7. Dekonjeste sağ nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırması	32
Şekil 4.8. Dekonjeste tüm nazal pasajların BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırması.....	33
Şekil 4.9. BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası NOSE ölçeği puanlarının grafik ile karşılaştırılması.....	34

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. NOSE anketi.....	22
Tablo 4.1. Cinsiyetler arası yaş ortalamalarının karşılaştırılması	26
Tablo 4.2. BoT-A enjeksiyonu öncesi sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4.3. BoT-A enjeksiyonu öncesi sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.4. BoT-A enjeksiyonu sonrası sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.5. BoT-A enjeksiyonu sonrası sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.6. Dekonjeste sol nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.7. Dekonjeste sağ nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.8. Dekonjeste tüm nazal pasajların BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.9. BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası NOSE ölçeği puanlarının karşılaştırılması	34

1. GİRİŞ

Botulinum toksininin yüz mimik kaslarında kullanımının güvenli ve etkili olduğu bilinmektedir (1). Glabellar çizgiler veya perioküler kırışıklıkların giderilmesi için botulinum toksin tedavisi uygulanan bireyler, tedavi edilen kasları kasmaya çalıştıkları için tedaviden sonra burun kökünde ve yanlarında çizgilenmeler fark edebilirler. Burundaki bu kırışıklıklar, genellikle levator labii superior alaeque nasi ve transvers nazal kasın kasılması ile görülür. Bu kırışıklıklar genellikle gülümseme veya gözleri kısma ile ortaya çıkar ve bazı bireyler için endişe kaynağı olabilir (2). Bu nedenle, güncel pratikte nazoglabellar bölge enjeksiyonlarında genelde nazal kaslara da botulinum toksin uygulaması yapılmaktadır.

Yüzün mimik kasları, esas olarak yüzdeki deliklerin etrafında gruplandırılmıştır. Bu nedenle, primer işlevlerinin bu açıklıkların sfinkterleri ve dilatörleri olarak hareket etmek olduğu ve yüz ifadesinin işlevinin ikincil olarak geliştiği ileri sürülmektedir. Transvers nazal kas, maksilladan köken alarak lateral krus ile radiks arasında burun sırtına kadar yükselir. Bu kas internal nazal valvi dışarıdan çevreliyor (3). Nazal valv, burnun üst lateral kıkırdağa karşılık gelen hareketli, hava akışını düzenleyen kısmını belirtmek için kullanılmaktadır. Valv alanı kıkırdak ve kemik tarafından stabilize edilirken, modülasyonun nazal kaslar ve nazal septum ve alt konkanın erektile mukozası tarafından meydana geldiği varsayılmaktadır (4). Bu nazal kas aktivitesinin yokluğunun alar kollaps ile sonuçlanabileceği fasiyal paralizi hastalarında gösterilmiştir (5).

Estetik amaçlı nazoglabellar bölgeye uygulanan botulinum toksin nazal kaslarda kas aktivitesini etkileyerek geçici parezi veya paralizi oluşturmaktadır. Ancak bu bölgeye uygulanan BoT-A enjeksiyonunun nazal solunum fonksiyonu üzerine etkisini araştıran çalışma literatürde bulunmamaktadır. Hipotezimiz nazoglabellar bölgeye uygulanan botulinum toksinin estetik görünümün yanı sıra burnun solunum fonksiyonları üzerine de olumlu veya olumsuz etkisinin olabileceğidir. Bu hipotezimizden yola çıkarak, nazoglabellar bölgeye sıkça uygulanan botulinum toksin enjeksiyon tedavisinin nazal valv alanı ve burun tıkanıklığına olan etkisini objektif ve subjektif yöntemler ile araştırmak amaçlanmıştır.

Hipotez 1

H0: Nazoglabellar bölgeye uygulanan botulinum toksin nazal valv fonksiyonunu etkilemez.

H1: Nazoglabellar bölgeye uygulanan botulinum toksin nazal valv fonksiyonunu etkiler.

Hipotez 2

H0: Nazoglabellar bölgeye uygulanan botulinum toksin burun tıkanıklığına sebep olmaz.

H1: Nazoglabellar bölgeye uygulanan botulinum toksin burun tıkanıklığına sebep olur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun ve Nazoglabellar Bölge Anatomisi ve Fizyolojisi

Burun yüzün tam merkezinde yer alan, bu nedenle hem estetik hem fonksiyonel önemi olan bir yapıdır. Göz ve ağız gibi diğer fasiyal yapılarla olan yakın ilişkisi sayesinde fasiyal karakterin belirlenmesine katkıda bulunur (6). Nazoglabellar bölge iki kaş ortasında yer alan yüzün orta üst bölümünde yerleşen anatomik bir alanıdır. Nazoglabellar bölge yüz mimiklerinde belki de gün içerisinde en fazla kullanılan bölgedir. Glabellar alan kaşların çatılması, üzülme, sıkıntı, sinirlilik ve kızma gibi sıklıkla negatif yüz ifadelerinde kullanılmaktadır.

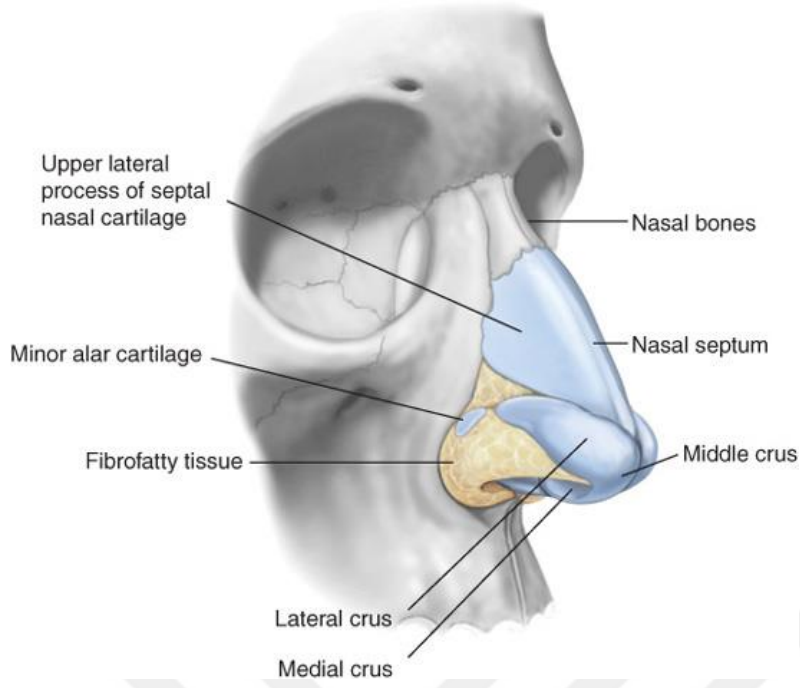
2.1.1. Burnun Dış İskelet Yapısı

Burun piramit şeklindedir. Yaklaşık olarak üst 2/5 kısım kemik çatıdan ve alt 3/5'i kıkırdak çatıdan oluşmaktadır. Kemik piramit, burun kemikleri, frontal kemiğin nazal parçası ve maksillanın iki frontal projesinden oluşur. Maksiller kemiğin ön kenarları, nazal kemiklerin alar kenarları apertura piriformisi meydana getirir ve altta ortada orifisin kenarları kalınlaşarak spina nazalis anterioru meydana getirir. Nazal kemikler inferoposteriorda etmoid kemiğin lamina perpendikularisi ile birleşir (7).

Burun kemikleri küçük kama şeklindedir. Sefalik kısım daha kalın ve dar, kaudal kısım ise daha ince ve geniştir. Birbirlerine orta hatta, internazal sütür oluşturan hafif tırtıklı sınırlarla bağlanırlar. Kranial olarak, frontonazal sütür oluşturmak için frontal kemiğin nazal kısmı ile birleşirler. Piramidin eğimli tarafının yaklaşık yarısında, yan kenarları frontomaksiller sütürde maksillanın frontal çıkıntısı ile buluşur (Şekil 2.1) (8).

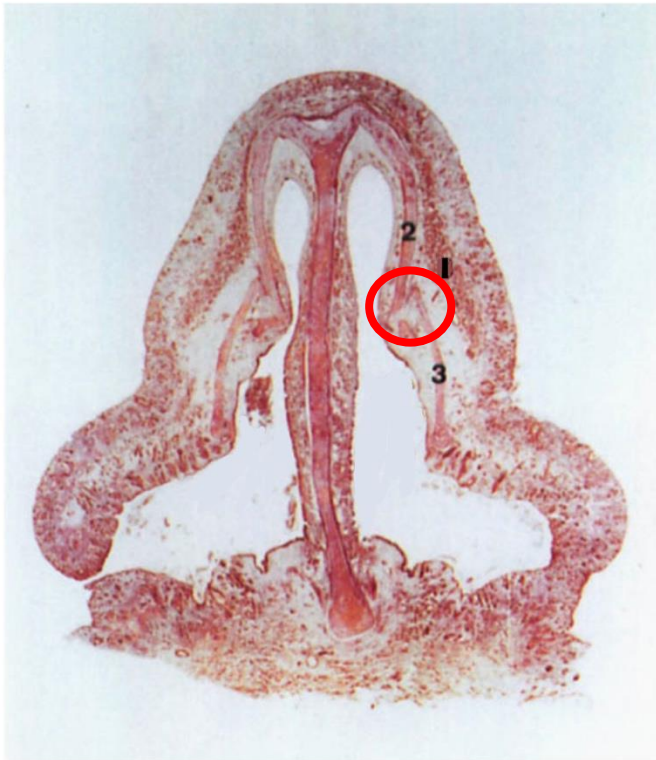
Maksillaların frontal projesleri, nazal ve lakrimal kemikler arasında yer alır ve kemik çatının dorsolateral kısmını oluşturur. Maksillanın komşu kaudal kısımlarından daha kalındırlar. Lateral osteotomiler genellikle burnun bu bölümünde gerçekleştirilir (8).

Burun eksternal kıkırdak yapısında bir çift üst lateral kartilajlar, alar kartilajlar ve aksesuar kartilajlar yer alır. Aksesuar kartilajların destek görevleri dışında fonksiyonel önemleri yoktur. Alar kartilajlar klasik olarak lateral krus, medial krus ve dom segmentini oluşturan intermediate krus olarak üç bölüme ayrılır.



Şekil 2.1. Burun dış iskelet yapısı

Üst lateral kartilaj (ÜLK) rhinion bölgesinde nazal kemiğin 2-7 mm altına girmektedir. Alt lateral kartilajın (ALK) üst lateral kartilaj tarafından örtülen 4-6 mm'lik kısmına "Scroll" bölgesi adı verilir (Şekil 2.2) (9).



Şekil 2.2. 'Scroll' bölgesi histolojik kesiti (kırmızı halka: scroll bölgesi, 1: transvers nazal kas, 2: üst lateral kartilaj, 3: alt lateral kartilaj lateral krusu)

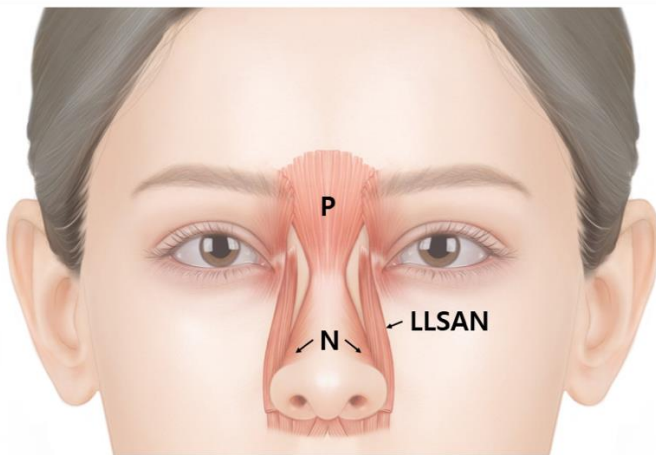
2.1.2. Nazal ve Nazoglabellar kaslar

Eksternal nazal piramit neredeyse tamamen ince bir kas tabakası ile kaplanmıştır. Ayırt edilebilecek kasların sayısı ve adları konusunda bir fikir birliği yoktur. Tüm burun kaslarının mimik işlevi vardır. Bazıları ayrıca nefes almada rol oynar ve burun yan duvarı için stabilite sağlar (10).

Procerus kası, çifti olmayan tek burun kasıdır. Nazofrontal sütür bölgesinden kaynaklanır, kaudal yönde yelpazelenerek cilde yapışır. Bu kas lifleri, burun kökündeki derinin transvers kırışmasına neden olur. Bazı lifler burun kanatlarına kadar aşağı ulaşabilir ve bu nedenle burun kanatlarının yükseltilmesine ve burun deliğinin genişletilmesine yardımcı olabilir (8,10).

Levator labii superior alaeque nasi (LLSAN) kası maksillanın frontal prosesinden başlar. Lateral krusun perikondriyumuna giren küçük bir medial kısma sahiptir. Böylece hem burun deliğinin dilatatörü hem de lateral lobüler duvarın elevatörü olarak işlev görebilir (8, 11).

Nazalis kası alar ve transvers olarak 2 kısımdan oluşur ve lateral nazal duvarın en önemli stabilizatörüdür. Transvers kısım maksilla süperiorunda kanin diş hizasından köken alarak lateral krus ile radiks arasında burun sırtına kadar yükselir. Alar kısım transvers kısımdan daha fazla medial hatta uzanır. Orta hatta kontralateral nazalis kası ile birleşerek süperiordan procerus kasının alt kısmına katılarak ters “Y” şeklinde olan nasalis-proserus aponeurosis'i oluşturur. Bu kas internal nazal valvi dışarıdan çevreliyor. Nazalis kasının lifleri burun kanadını lateralden çekebilir ve nazal valv alanını genişletebilir (Şekil 2.3) (11).

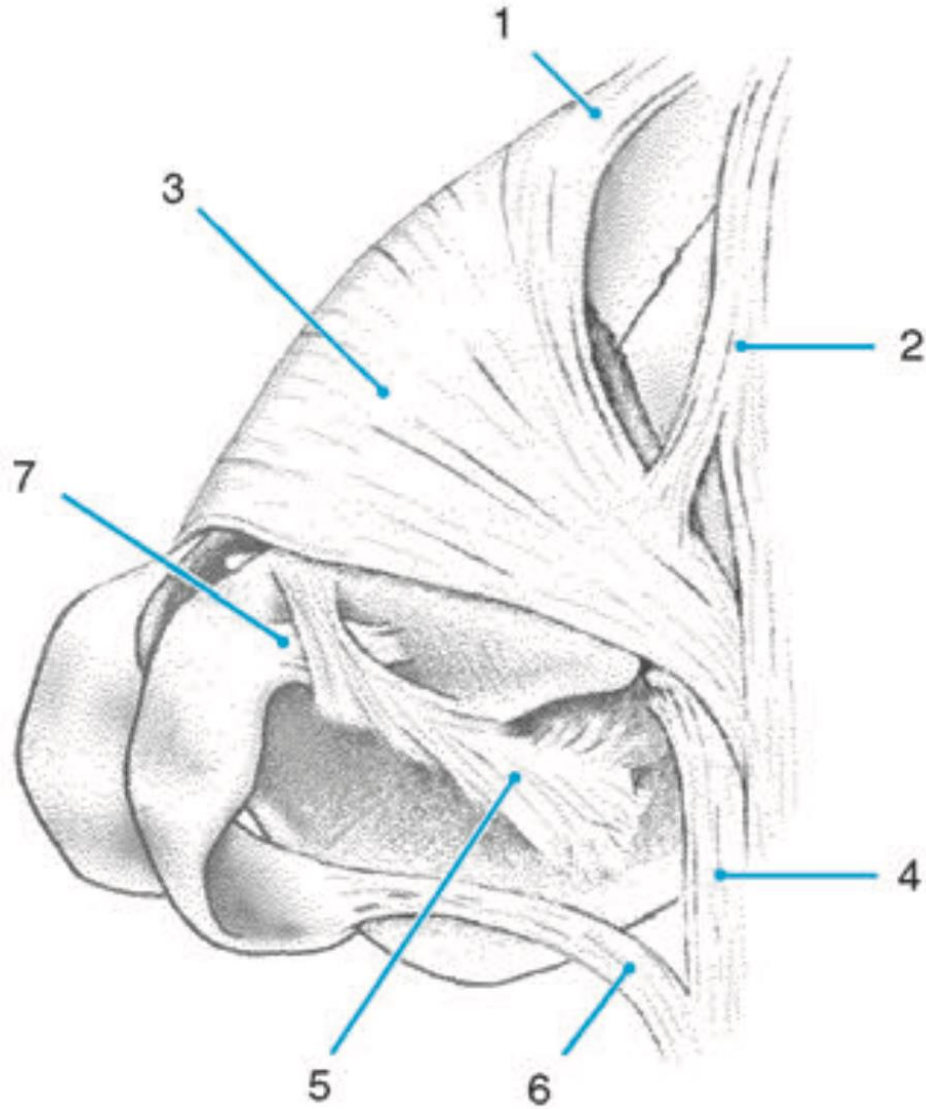


Şekil 2.3. 'Bunny' çizgilerinden sorumlu kaslar (P: proserus, LLSAN: Levator labii superioris alaeque nasi, N: nazalis)

Dilatör naris kası, lateral krustan çıkar ve nazolabial oluğun derisine tutunur. Bu kas, burun deliğinin dilatatörü olarak nazalis kasının alar kısmı ile birlikte hareket eder (8, 10).

Depresör septi nasi kası, nazal kasın alar kısmının lifleri ile birlikte insisiv dişlerin üzerindeki maksilladan kaynaklanır ve ALK'nın medial krusuna yapışır. Görevi burun deliğini genişleterek membranöz septumu aşağı çekmektir (8,10).

Apisis nazi kası, lateral krusun alt medial kısmında yer alan çok küçük bir kastır. İşlevi tartışmalıdır (Şekil 2.4) (8,10).



Şekil 2.4. Burun kasları (1: procerus kası; 2: levator labii superioris alaeque nasi kası; 3: nazal kasın transvers kısmı; 4: nazal kasın alar kısmı; 5: dilatör naris kası (m. dilatör naris); 6: depresör septi kası; 7: apisis nazi kası)

2.1.3. Burnun Fizyolojisi

Filogenetik sıraya göre altı farklı nazal fonksiyon tanımlanabilir:

1. Koku alma
2. Solunum
3. Klimatizasyon (solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi)
4. Solunum yolunun partiküllerden temizlenmesi ve savunması
5. Konuşma üretimi
6. Yüz ifadesi ve güzellik

En önemli burun işlevi ise nefes almaktır. Burun, solunum yolunun ilk bölümünü oluşturur ve bu sistem içinde üç ana görevi yerine getirir:

1. Solunum direncinin büyük bir kısmını sağlar.
2. Hava akımı düzenindeki değişiklikler (artan türbülans akım ve düşük hız) nedeniyle hava ve mukoza arasındaki yakın teması kolaylaştırır ve yeterli klimatizasyona izin verir.
3. Alt solunum yollarının korunması için ilk savunma hattı görevi görür.

Solunan hava ısıtma, nemlendirme ve partiküllerden kısmi temizleme işlevlerinin ardından alt solunum yolu için en uygun şekilde hazırlanmış olur. Bu amaç için burun sağ ve sol olarak iki kısımdan oluşur, birlikte ama bağımsız olarak çalışırlar. Dinlenirken yetişkinlerde nefes alma sıklığı dakikada yaklaşık 16 nefestir. Solunum ihtiyacına göre egzersiz sırasında artar, uyku sırasında azalır. Tek bir nefeste solunan havanın hacmi ortalama 500 mL'dir. Günde solunan toplam hava hacmi bu nedenle yaklaşık 12.000 L'ye eşittir. Tüm bu hava 37°C vücut sıcaklığına kadar ısıtılır ve nemlendirilir (8, 12, 13, 14).

Hava akımının hızı, solunum kuvvetine ve belirli bir alandaki burnun kesit alanına ve geometrik şekline bağlıdır. Nazal direncin yüksek olduğu ana bölge, alt konkanın başını da içeren nazal valv bölgesidir. Bir yanda nazal valv alanının ve diğer yanda konkaların toplam nazal dirence katkısı, bireysel nazal anatomiye (örn. etnik faktörler, yaş, cinsiyet), nazal siklus sırasındaki mukozanın fizyolojik durumuna ve patolojik anormalliklere bağlıdır (8).

Nazal direncin inspiryumda olumlu pulmoner ve kardiyak etkileri mevcuttur. Bunlar daha yüksek negatif torasik basınç sonucunda oluşan periferik bronşiyollerin daha geniş açılması, alveolar ventilasyonda daha kârlı bir gaz değişimi ve daha iyi venöz kardiyak ve pulmoner

geri akım gibi etkilidir. Ayrıca burun solunumu alt hava yollarına bronşiyal sisteminin homeostazından sorumlu olduğu düşünülen nitrik oksit kaynağı sunar (15).

Nazal valv alanı ve konkaları içeren ön nazal segment, klimatizasyonda çok önemli bir rol oynar. Ayrıca, nazal valv alanı, nazal hava akışındaki değişikliklerden sorumludur: hava akışı paternini değiştirir ve solunan havanın ısıtılmasını ve nemlendirilmesini sağlamak için havayı tüm konkalar mukozaasına yayar. Türbülansın arttığı ve hızın azaldığı bir difüzör görevi görür. Solunan hava nazal valv bölgesinden geçtiğinde, laminar hava akımı türbülanslı hava akımına dönüşür ve hava ile mukoza arasındaki teması artırır. Hava akışı modelindeki değişiklikler (hız, akış, girdaplar), solunan havanın çevreleyen mukoza ile temas derecesini değiştirir. Türbülanslı hava akışının kinetik enerjisi, solunan hava ile mukoza arasında maksimum temasa izin verir. Laminar hava akımında, akış yönü mukozal yüzeye paraleldir ve sadece havanın yüzeye en yakın olan kısmı nazal mukozaya temas eder. Ancak türbülanslı hava akımında, partiküllerin çoğunlukla üç boyutlu, rastgele ve kararsız hareketleri nedeniyle havanın tamamı mukoza ile temas eder. Alt solunum yollarının ise klimatizasyondaki rolü çok azdır (16).

İnspiratuar hava akımı esas olarak orta burun pasajından geçer. Hava dış ostium, vestibül ve valv alanından geçerken burun dorsumuna neredeyse paralel uzanan yukarı akış rotası izler. Valv alanını geçtikten sonra hava akışı daha yatay bir seyir izler. Orta ve alt konkaların başlarına çarpar, orta ve daha az ölçüde alt burun pasajında ilerledikten sonra koana ve nazofarenkse doğru aşağı kıvrılır (8). Anatomik faktörlerin yanı sıra inspiratuar solunum kuvvetinin de önemli bir rolü vardır. İnspiratuar kuvvet ne kadar yüksek olursa, valv alanından geçen hava akımının hızı o kadar yüksek olur. Sonuç olarak, havanın türbülans derecesi artar ve havanın burun boşluğundan aldığı yol daha kraniyal seyir gösterir. Daha iyi koklamak için kısa, zorlu inspiryum (koklama) bu duruma örnektir (17, 18).

Koku alma bölgesi içinde, solunan hava ile koku alma bölgesinin epiteli arasında yoğun temasa izin veren, statik girdaplara sahip yavaş, türbülanslı bir hava akımı hakimdir (17, 19).

Nefes alma sırasında havanın hızı, burun deliğinde yaklaşık 1-2 m/sn ölçülür. Girişte hafifçe artar ve ardından valv alanında aniden 3-4 m/sn'ye yükselir. Valv alanının gerisinde, hava hızı tekrar azalır ve yaklaşık 1 m/sn hıza kadar iner (19, 20).

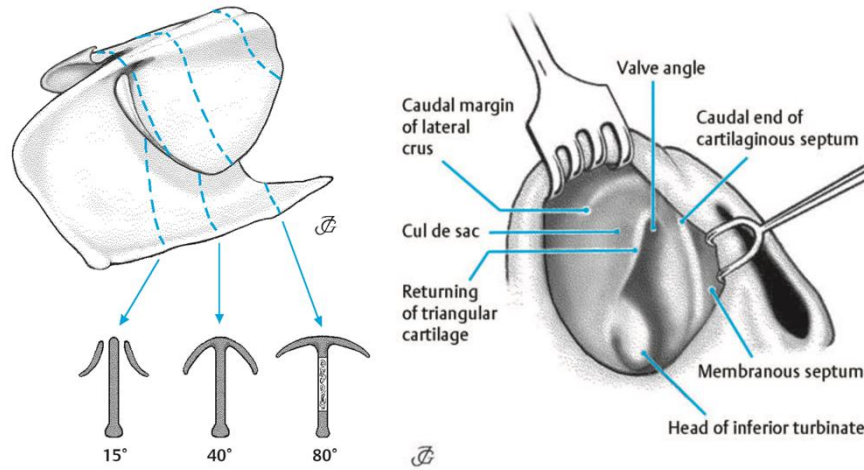
Ekspiratuar hava akımı, burun boşluğu boyunca daha kaudal bir yol alır ve esas olarak alt nazal pasajdan geçer. Bu, koananın neredeyse dikey pozisyonundan ve nispeten büyük çapından kaynaklanır. Ekspiratuar hava akımı laminar tiptedir (21).

2.2. Nazal Valv

Nazal valv internal ve eksternal olmak üzere iki bölüm içerir. İnternal nazal valv (İNV) terimi ilk kez 1903 yılında Mink (22) tarafından kullanılmış ve bu bölge anatomisi ilk kez Hinderer (23) tarafından tarif edilmiştir. Septum ile ÜLK'nin kaudal ucu arasındaki açıda yer alan üst solunum yolunun en dar kısmıdır. Bu alan toplam hava yolu direncinin yaklaşık yarısını oluşturur (24).

2.2.1. Nazal Valv Anatomisi

Nazal valv lateralde ÜLK'nin kaudal kenarı ve medialde septum tarafından oluşturulan yarık benzeri açıklıklıktır. Bu iki boyutlu bölge günümüzde gerçek nazal valv olarak görülmektedir. Tipik olarak 10-15°'lik bir açı olarak tanımlanmış ve bu değerlerin altı nazal valv yetmezliği olarak kabul edilmektedir. Daha geniş bir terim olan nazal valv alanı, septumu, üst lateral kıkırdığın kaudal ucunu, piriform aperturayı kaplayan yumuşak dokuyu, alt konkanın başı ve burun tabanını içeren üç boyutlu nazal segment için kullanılır. Valv alanı kıkırdak ve kemik gibi semirijid yapılarla stabilize edilirken, modülasyonun nazal kaslar, septumun erektile mukoza ve alt konka başı tarafından meydana geldiği düşünülür (Şekil 2.5) (4, 24).



Şekil 2.5. Nazal valv anatomisi

2.2.2. Nazal Valv Bölgesi Fizyolojisi

Poiseuille kanununa göre, hava akımı burun pasajının yarıçapı ile dördüncü dereceden kuvvetiyle doğru orantılıdır. Bu nedenle, valv açısındaki küçük bir değişiklik, hava akışı ve

nazal kavitenin direnci üzerinde büyük bir etkiye sahip olacaktır. Hava dar bir alandan geçtiğinde hızlanır ve Bernoulli prensibine göre içeriye doğru bir basınç oluşturur. Bu da desteğini kaybetmiş herhangi bir bölgenin içe doğru çekilmesine ve rijiditesi negatif basınca karşı koymak için yeterli değilse nazal valvin çökmesine neden olur (25). Minimal bir septal deviasyon veya alt konka başının hipertrofisi bu olaylar dizisini başlatmak için yeterli olabilmektedir.

Alar dilatatör kaslar nazal valv açısını genişletirken kompressör kaslar açığı daraltır. Nazal kaslar dışında alt konka ve septal cisim gibi dinamik yapılar da mevcuttur. Bu yapılar nazal siklus, lateral yatış pozisyonu, egzersiz, havadaki iritanlar, sıcaklık ve topikal dekonjestan uygulanması gibi durumlardan etkilenebilir. İhtiva ettikleri kavernöz parankim ve kapasitans damarlar sayesinde konjesyon ve dilatasyon dönemlerinde genişleyip küçülebilmektedir. Üç-beş saatlik ritimle periodik ve karşıklıklı olan bu döngüye nazal siklus denir. Sağlıklı kişilerin %70-80'inde nazal siklus bulunmaktadır. İnspiryumda burun rezistansına çok önemli katkılarda bulunurlar (26).

Nazal valvin medial duvarı ve tabanı semirijid yapılardır. Ancak, lateral duvar esnek ve hareketlidir. İnspirasyon sırasında içe doğru, ekspirasyon sırasında da dışa doğru hareket eder. İçe doğru hareketin büyüklüğü iki faktöre bağlıdır; transvalvüler basınç farkı (burun içindeki valv bölgesi ve çevresel hava basıncı arasındaki basınç farkı) ve lateral duvarın esnekliğidir. Havanın valvden geçişi sırasındaki basınç değişikliği inspiratuvar kuvvetler ve valvin kesit alanı tarafından belirlenir. Valv bölgesi daraldıkça solunan havanın hızı artar ve transnazal basınç farkı daha da büyür ("Venturi etkisi" adı verilen negatif intravalvüler basınç farkına bağlı). Diğer taraftan valv lateral duvarının esnekliği dört farklı faktöre bağlıdır. Birincisi, ÜLK'nin boyutları ve kalınlığıdır. İkinci olarak, ÜLK alt sınırının ALK'nin lateral krusu ile olan ilişkisidir (üst üste binme arttıkça lateral duvar rijiditesi artar). Üçüncü faktör, yüzeyel bağ dokusu katmanlarının, cildin ve sesamoid kıkırdakların lateraldeki yumuşak doku bölgesine (menteşe alanı) vermiş olduğu sertliktir. Son olarak, burun kaslarının (özellikle nazalis, dilatör nasi, apisis nasi kasları) kasılmasının valv bölgesinin lateral duvarının esnekliğine katkısı vardır (8).

2.2.3. Nazal Valv Muayenesi

Burun tıkanıklığı, gözlemsel testler veya akustik rinometri ve rinomanometri gibi kantitatif testlerle incelenebilir. Ayrıca nazal valv bölgesini endoskop yardımı ile muayene etmek ve

solunumla ilişkisini gözlemlemek mümkündür. Yalnız anterior rinoskopide nazal spekulum ile muayene edilirken spekulum nedeniyle burun yan duvarı itildiğinden nazal valv patolojileri yanlış değerlendirilebilir.

Nazal valv bölgesi muayene edilirken hastadan burundan sırasıyla normal ve zorlu nefes alması istenir. Bu esnada burun yan duvarlarının hareketleri gözlenir. Bu işlem her iki burun deliği açıkken, ardından sağ ve sol burun deliği kapatılarak uygulanır.

Cottle Testi: Nazal valv muayenesinde klasik yöntemdir. Bu testte her iki malar bölgenin cildi üste ve laterale doğru el yardımı ile çekilir. Nazal valv muayenesinde klasik yöntemdir. Yanak derisinin yana doğru çekilmesi ile nefes almada rahatlama sağlanırsa pozitif bir bulgudur. Bu nazal valv yetmezliğini gösterir. Ancak bu testte yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar da olabildiğinden tanı için yeterli değildir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Cottle testi

Modifiye Cottle Testi: Bu testte kulak buşon küreti burun içine yerleştirilerek burun kanatları yana doğru çekildiğinde hastaya nefes almasında rahatlama olup olmadığı sorulur. Bu şekilde daralmış olan bölge tam olarak belirlenebilir.

Pamuk Topu Testi: Nazal valv açısına küçük bir pamuk topu yerleştirilir. Burun solunumunda rahatlama olması bu testin pozitif olduğunu gösterir.

2.3. Burun Tıkanıklığında Tanısal Testler

2.3.1. Subjektif Testler

Nazal Obstrüksiyon Semptom Değerlendirme (NOSE) ölçeği: Bu test hasta tarafından burundan soluk alıp verme ile ilgili şikayetlerini değerlendirmek üzere Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi tarafından 2003 yılında geliştirilmiş ve Türkiye’de de geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir testtir. 5 sorudan oluşan bu testte hastalar 0 ile 20 arasında bir puan alırlar. Ölçekte, 100 üzerinden değerlendirme yapabilmek için bu rakam 5 ile çarpılır. Sıfır nefes alma ile ilgili hiçbir sorun olmadığını gösterirken, 100 nefes alma ile ilgili azami sorunu ifade eder (27, 28).

Sino-Nasal Sonuç Testi – 22 (SNOT-22) anketi: Bu test, 2003 yılında geliştirilmiş olup, geçmiş 2 haftadaki rinosinüzitin semptom ve sosyal/duygusal etkileriyle ilgili subjektif veriler sağlamaktadır. Testte bulunan 22 soru hastaya tek tek doktor tarafından sorulur ve her bir soruya hastanın şikayetine göre 0-4 arasında (0: sorun yok, 4: olabilecek en kötü durumda) ayrı ayrı puanlandırma yapılır. Testin sonunda hastanın cevap verdiği puanlar toplanır ve sonuç elde edilir. Güvenilirliği ve geçerliği ülkemizde kanıtlanmıştır (29, 30).

2.3.2. Objektif Testler

Objektif ölçümler ile burun içi anatomisi, burun içi enine kesit alanı ve hacmi, aynı zamanda burun içi basınç ve hava akımı ile her nefesteki hava hacmi de dahil olmak üzere, burundan hava akışına ait özellikler ölçülebilir. Objektif değerlendirmeler için kullanılan birçok yöntem mevcuttur. Bunlara bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi radyolojik görüntülemeler, rinostereometri, akustik rinometri, rinomanometri, pletismografi gibi yöntemler dahildir.

Akustik Rinometri (AR): İlk kez 1989 yılında Hilberg ve arkadaşları (31) tarafından nazal kavitenin geometrisini incelemede kullanılmıştır. İşitilebilir ses sinyalleri (150-10.000 Hz) gönderilerek burun boşluğunun enine kesit alanını ve hacmini ölçer. Nazal valv alanı patolojilerinde AR sık kullanılır ve oldukça sensitiftir. AR pratik, hızlı uygulanabilen, çok az hasta kooperasyonu gerektiren, invaziv olmayan bir yöntemdir (32).

AR’de, işitilebilir ses sinyalleri elektronik klik tarafından oluşturulur ve ses tüpü içerisinde yayılır. Buruna giren ses dalgaları, nazal pasaj boyunca kesit alanında meydana gelen

farklılık sebebiyle oluşan akustik impendanstaki lokal değişiklikler nedeniyle yansıtılır. Yansıyan ses mikrofon tarafından toplanır, bilgisayara geçirilir ve analiz edilir. Dijital veriler bilgisayarda rinogram denilen bir grafik haline dönüştürülür. Akustik rinogramda burun girişinden itibaren uzaklığa göre minimal kesit alanları ve seçilen noktalar arasındaki hacim ölçülür. Ölçüm sonuçları tipik olarak bir alan-uzaklık grafiği ile gösterilir. Rinogramın vertikal eksenini, akustik yolun oluşturduğu nazal mesafe cm cinsinden, horizontal ekseninde ise nazal kavitenin kesitsel alanı logaritmik olarak cm^2 cinsinden gösterilir. Nazal kavite hacmi otomatik olarak hesaplanır (33).

AR'nin klinik uygulama alanları arasında anatomik patolojilerin yeri ve boyutunun belirlenmesi, septoplasti, konka hipertrofi cerrahisi gibi operasyon sonuçlarının değerlendirilmesi, farklı tedavilerin (sistemik veya topikal ilaçlar) burun üzerine etkilerinin belirlenmesi ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin karşılaştırılması sayılabilir (34).

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, AR'nin ön burun boşluğundaki kesit alanlarını oldukça yüksek doğrulukla ölçse de paranasal sinüs ostiumunun arkasındaki konumlardaki kesit alanlarını fazla tahmin etmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin nazal valv sorunlarının değerlendirilmesinde AR kadar yararlı olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35).

Rinomanometri (RMM): RMM burun havayolu rezistansının ve nazal hava akımının objektif olarak ölçümü için kullanılan bir yöntemdir. İlk olarak 1983 yılında kullanılmaya başlayan RMM nazal rezistansı, obstrüksiyonun reversibl (mukozal) veya irreversibl (yapısal) olması ve nazal hava yolundaki dinamik değişiklikler hakkında bilgi verir. Rinomanometri testinde nazal kaviteden geçen hava akımı ve burun içi basınç eş zamanlı olarak değerlendirilmektedir (36).

2.4. Botulinum Toksin A

Botulinum toksin A (BoT-A) Clostridium botulinum bakterisinden elde edilen bir nörotoksindir. Clostridium botulinum bakterisi ilk olarak 1895 yılında Belçika'da Emile Pierre van Ermengem tarafından gıda zehirlenmesine neden olan bir ajan olarak tanımlandı (37). Stanford Üniversitesi'nde 1919 yılında Profesör Burke, farklı botulinum toksinleri için alfabetik sınıflandırma sistemi önerdi ve kendi deneylerinde tanımlanan iki serotipi A ve B tipi olarak adlandırdı (38). Bin dokuz yüz yirmilerde Dr Herman Sommer ilk saflaştırma girişimlerini yaptı ve Bot-A'nın ham formu izole edildi (39).

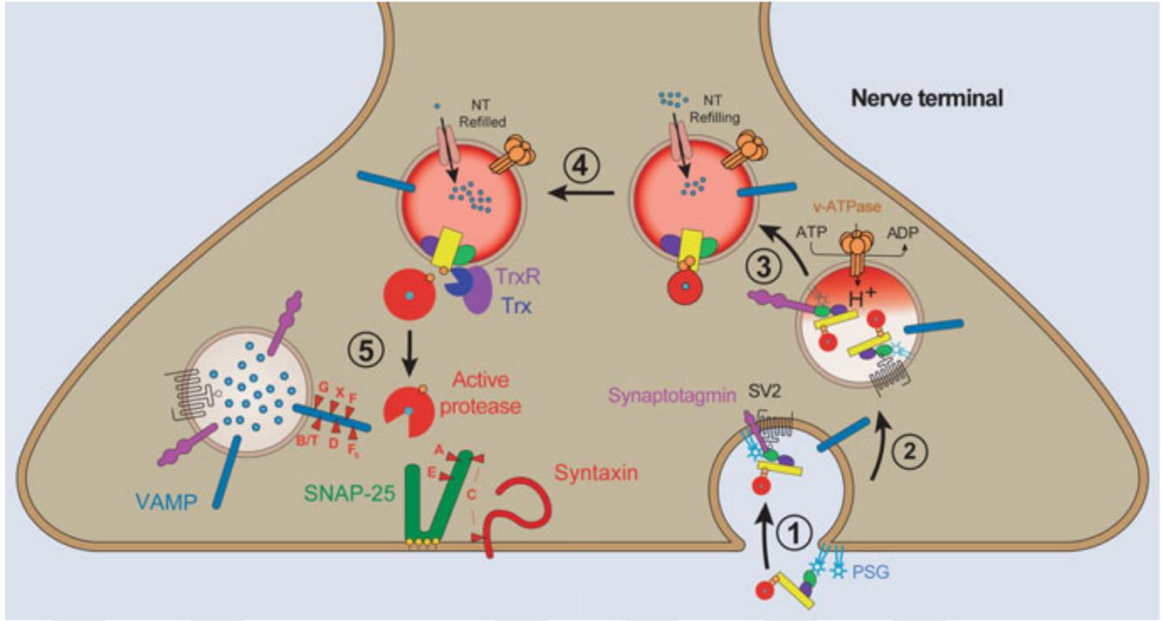
İlk olarak özellikle göz çevresinde lokalize kas hiperaktivitesi ile karakterize bozuklukların tedavisi için terapötik bir ajan olarak geliştirilmiştir. 1989 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde kullanımı için onaylanmıştır (40). Periorbital bölgedeki tıbbi durumlar için BoT-A kullanan Carruthers ve arkadaşları daha sonra enjeksiyon yapılan bölgelerdeki cilt kırışıklıklarında iyileşme bildirmiştir (41). Uzun dönem 'off-label' kullanımından sonra BoT-A 2002 yılında nazoglabellar çizgilenmelerin tedavisi için FDA onayı aldı. 1979'da ilk BoT-A formülasyonu (BOTOX; Allergan Inc., Irvine, CA) piyasaya sürüldü, sonrasında iki ürün daha FDA onayı aldı ve 1991'de Dysport (Ipsen Ltd, Slough, UK), 2009 yılında Xeomin (Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Almanya) piyasaya sürüldü (42).

Botulinum nörotoksin ailesi, A, B, C1, D, E, F, G ve X olarak tanımlanan 8 farklı alt tip içerir. Klinik yararları bakımından farklılık gösterirler. Tip A, 8 tipin en güçlüsüdür ve klinik kullanım için geliştirilen ilk tiptir. Doz ayarlanması ve potens belirlenmesinde tutarlılık olması için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Uluslararası Birim (IU) bazında standardize edilmiştir (43,44).

2.4.1. Botulinum Toksin A'nın Etki Mekanizması

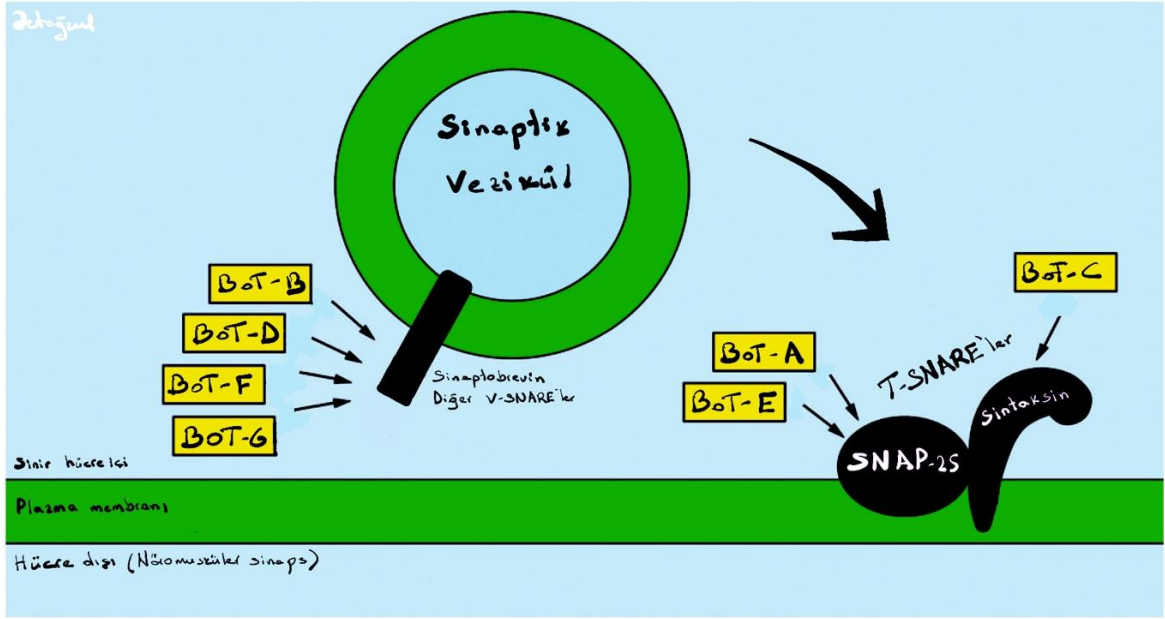
BoT-A, nöromusküler kavşakta presinaptik terminalden asetil kolin salınımını engelleyerek sinir iletimini önler. Sıcaklık, pH ve ışıktan etkilenen kırılğan bir makromoleküldür. Nöromusküler kavşak, motor nöron ile kas lifi arasında sinaptik ara yüzdür. Pre-sinaptik (motor sinir akson terminali), intrasinaptik (sinaptik bazal lamina) ve post-sinaptik (kas lifi membranı) olarak üç elementten oluşmaktadır (45).

Normal fizyolojik kas kasılması sırasında asetil kolin taşıyan serbest veziküllerin nöronal hücre zarı ile kaynaşmasına ve içindeki asetil kolini sinaptik boşluğa bırakmasına SNARE protein kompleksi (Sinaptobrevin, Sintaksin ve SNAP-25) aracılık eder. Kas lifi membranına asetil kolinin bağlanmasıyla sodyum kanalları açılır ve kas lifleri uyarılır (Şekil 2.7) (46).



Şekil 2.7. Botulinum toksin etki mekanizması

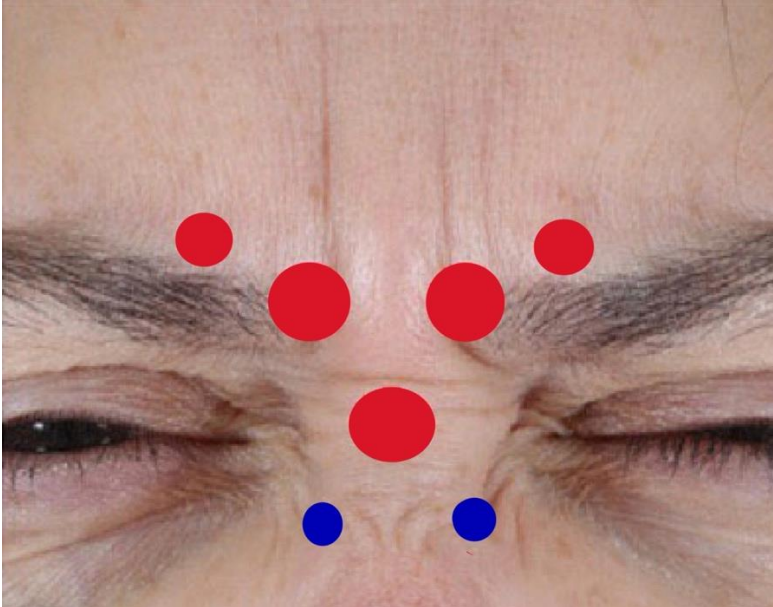
BoT-A tarafından sinir terminallerinin felç edilmesi çok aşamalı bir süreçtir. BoT-A maddesi kas içine enjekte edilir. İlk adım nöromusküler kavşakta presinaptik membranın bir polisialogangliosid (PSG) reseptörüne bağlanması, ardından sinaptik veziküller aracılığıyla endositozla 'Truva atı' olarak nörona girer. BoT-A sitozolde membran translokasyonuna yol açarak L zinciri metalloproteinaz aktivitesi gösterir. Bu etkisiyle SNARE proteinlerini parçalar. BoT-B, BoT-D, BoT-F, BoT-G ve BoT-X, Sinaptobrevini parçalar. BoT-A ve BoT-E, SNAP-25'i, BoT-C ise hem SNAP-25'i, hem de sintaksini parçalar. Bu proteolitik olayların her biri, nöroparalizi ile sonuçlanan nörotransmitter salınımının uzun süreli inhibisyonuna neden olmak için tek başına yeterlidir. Sinaptik membran füzyon kompleksi oluşmadığı için asetil kolin salınımı durur ve böylece kasta geri dönüşümlü paralizi oluşur. Etki uygulama sonrası 3. günde başlar, 7-10. günde en üst düzeye ulaşır (Şekil 2.8) (40,46).



Şekil 2.8. Botulinum toksin alttiplerinin etki yerleri

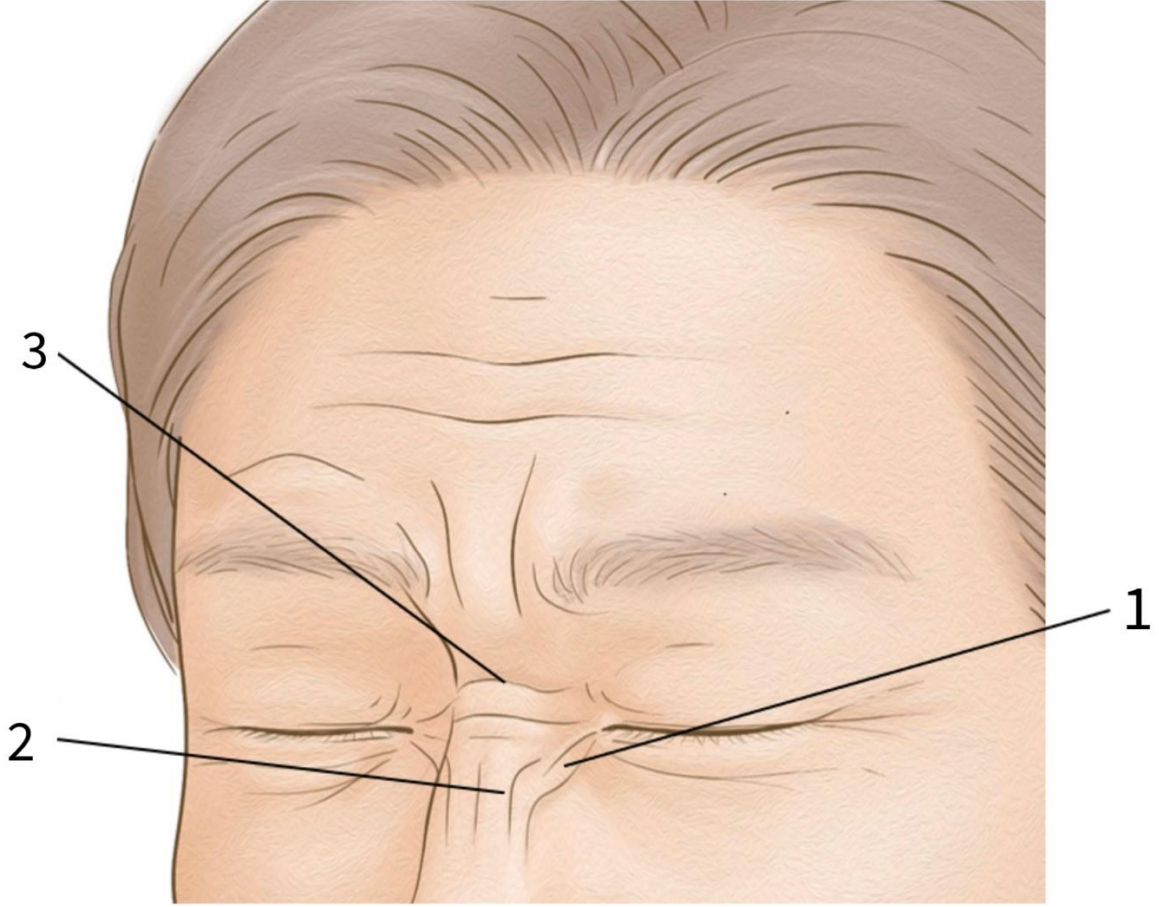
2.4.2. Botulinum Toksin A'nın Nazoglabellar Bölge Uygulamaları

Glabeallar kırışıklıkların BoT-A ile tedavisinde iki kas hedef alınır. Proserus kası kaşların medial kenarını aşağı doğru çeker ve glabellada transvers çizgiler oluşturur. Korrugatör Süpersili kası ise kaş medialini aşağı ve içe doğru çekerek vertikal çizgiler oluşturur. Proserus tek, korrugatör çift kastır. Glabella bölgesine 5 noktadan her birine 4 IU BoT-A olmak üzere toplamda 20 IU enjeksiyon yapılır (Şekil 2.9) (47).



Şekil 2.9. Nazoglabellar bölge BoT-A enjeksiyonu noktaları (kırmızı noktalara 4 IU, mavi noktalara 2-4 IU)

Burun yan duvarındaki oblik çizgilenmeler ‘Bunny’ çizgileri olarak adlandırılır. Bu çizgiler genellikle burun kökünde transvers ve burun dorsumunda vertikal kırışıklıklarla birlikte görülmektedir (Şekil 2.10). Bunlar genellikle LLSAN ve transvers nazal kasın kasılmasıyla meydana gelen kırışıklıklardır. Orbital ve glabellar bölgeye yapılan enjeksiyonlarla bu çizgiler belirginleşir ve ‘Botox’ işareti olarak isimlendirilir. Bu nedenle üst yüz BoT-A enjeksiyonlarında genellikle burnun her iki yanına 2-4 IU BoT-A enjeksiyonu yapılır (Şekil 2.9) (48, 49).



Şekil 2.10. Burun bölgesindeki kırışıklıklar (1: ‘bunny’ oblik çizgileri, 2: burun dorsumu vertikal çizgiler, 3: horizontal radiks çizgileri)

2.4.3. Botulinum Toksin A Enjeksiyonunun Yan Etkileri

Toksin tedavileri yüksek güvenlik profillerine sahiptir ve çok etkilidir, ancak çeşitli yan etki ve komplikasyon riskleri devam etmektedir. Dermal vasküler pleksusun bozulmasına bağlı morarma, şişme ve hematoma oluşumu BoT-A enjeksiyonunun en sık görülen komplikasyonları arasındadır (47,48,49). Genellikle bu komplikasyonlar hafif ve geçicidir. Korrugatör ve proserus dışındaki diğer bölgelere subkütan enjeksiyon yaparak kanama

komplkasyonları riskini azaltmaya çalışılabilir. Daha konsantre solüsyon ayrıca enjekte edilen toplam hacmi azaltır, bu da işlem sonrası hemen şişmeyi sınırlamaya yardımcı olabilir.

Enjeksiyon bölgesi ağrısı genellikle sınırlıdır, 30 veya 33 gauge (G) iğne kullanımı ile en aza indirilebilir. Gerektiğinde topikal anestezik ajanlar kullanılabilir.

Kaş pitozu ve asimetrisi, alın ve glabellar enjeksiyonların potansiyel bir komplkasyonudur. Kalın yumuşak dokuları ve belirgin yatay çizgilenmeleri olan hastalara enjeksiyon yapılırken dikkatli olunmalıdır. Unutulmamalıdır ki, bireylerin çoğunda bir dereceye kadar enjeksiyon öncesi kaş asimetrisi vardır ve bu, tedavinin bir komplkasyonu ile karıştırılmaması için enjeksiyon öncesi dikkatle muayene edilmeli ve hasta bilgilendirilmelidir (50).

Periorbital alandaki herhangi bir enjeksiyon teorik olarak orbital septumun permeasyonu ve levator palpebra superior kasına yayılım yoluyla göz kapağı pitozuna yol açabilir. Pratikte bu komplkasyon en sık olarak glabella ve superior orbikülerise yapılan enjeksiyonlarda görülür. Semptomlar, enjeksiyondan 48 saat sonra ve 7 -10 güne kadar bir gecikme ile ortaya çıkabilir. En iyi strateji kusursuz teknik kullanarak önlemedir; tüm enjeksiyonlar orbita kenarının en az 1 cm yukarısında ve dış kantusun 1,5 cm lateralinde yapılmalıdır. Ayrıca perioküler bölgede daha küçük seyreltici hacimler öneriliyor (51, 52). Toksinin lateral ve inferior rektus kasına difüze olmasından dolayı çift görme nadirdir ancak 'kaz ayaklarına' aşırı derecede yapılan enjeksiyon ile ortaya çıkabilir (53).

Nazal transvers kaslara yapılan enjeksiyon fazla inferiora ve laterale yapılırsa dudak köşesini hareket ettiren LLSAN ve levator angulu oris kaslarının paralizisi sonucu dudakta pitoz ve gülüşte asimtri gelişebilir. Yüksekçe yapılan enjeksiyonların da medial rektus kasında paralizisi yaparak diplopi geliştirme riski vardır. Burun lateral kenarından fasiyal arterin angüler dalı geçer. Morarmadan ve damar içine toksin enjeksiyonundan kaçınmak için fazla laterale yapılmamalı ve enjeksiyon öncesi aspirasyon ile damar içinde olup olmadığını kontrol edilmelidir (49).

Enjeksiyon sonrası baş ağrısı, nazofarenjit ve nezle benzeri semptomlar birçok çalışmada hastalar tarafından bildirilse de nörotoksin ile ilişkisi gösterilmemiştir (48, 50).

BoT-A enjeksiyonuna primer yanıtsızlık son derece nadirdir. Bu durum uygun olmayan doz kullanımı, ürünün bozulması ve hatalı uygulama ile açıklanabilir. İmmün duyarlılığa bağlı sekonder yanıtsızlık şansı kozmetik uygulamalar gibi düşük dozlarda pek mümkün olmasa

da klinik yanıtı azalan hastalarda düşünölmelidir. BoT-A yabancı protein yükü oluşturur ve teorik olarak antikor gelişimini tetikleyebilir. Bununla birlikte, azaltılmış miktarlarda kompleks oluşturan klostridiyal proteinlere sahip yeni formölasyonlar, bu komplikasyonun görölme sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır (54).

BoT-A preparatlarının herhangi bir bileşenine alerji mümkündür, ancak bildirilen reaksiyonlar nadirdir ve döküntü ve granölom formasyonu ile sınırlıdır. Yüz bölgesine uygulanan kozmetik enjeksiyon sonrasında anafilaksi bildirilmemiştir (55).

Şimdiye kadar literatürde terapötik amaçlı kullanım ile 28 ölüm vakası bildirilmiştir. Kozmetik amaçlı uygulamalarda ise yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlara rastlanmamıştır (56).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında yürütülmüş, prospektif olarak tasarlanmış kendi kendine kontrollü deneysel klinik çalışmadır. Çalışma, ‘Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ çerçevesinde yürütülmüş ve Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: KA 22/162).

3.2. Bireyler

Bireyler nazoglabellar bölgeye BoT-A enjeksiyonu uygulamasını kabul eden, dahil olma kriterlerini sağlayan gönüllü kişiler arasından seçilmiştir.

Dahil edilme kriterleri olarak aranan şartlar;

1. 18-60 yaş kadın veya erkek olması,
2. Daha önce nazoglabellar bölgeye botulinum toksin uygulanmamış olması

Aşağıdaki açıklanan özellikler dışlama kriterlerini oluşturmuştur;

1. Daha önce burun ve sinüs ameliyatı olması,
2. Nazal septum deviasyonu, konka hipertrofisi, alerjik rinit, kronik sinüzit ve nazal valv yetmezliği gibi nazal obstrüktif hastalıkların varlığı,
3. Botulinum toksini ve insan albüminine karşı alerji olması,
4. Nöromusküler kavşak hastalıkları (Myastenia Gravis, Eaton Lambert, multiples skleroz gibi) varlığı,
5. Gebelik ve emzirme durumu olması

Tüm hastalardan çalışmaya katılmaları için yazılı olarak gönüllü olur formu alınmıştır. Hastaların kimlik bilgileri kullanılmamıştır ya da açıklanmayacaktır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, meslekleri, kronik hastalık öyküsü, burun ve sinüs ameliyat öyküsü ve kullandığı ilaçlar içeren bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların anterior ve posterior rinoskopi ile yapılan muayene bulguları da not edilmiştir.

Araştırma kapsamında, çalışma için biyoistatistik ön değerlendirmeyle örneklem genişliği hesaplanmıştır. Toplamda en az 15 kişinin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği tespit edilmiştir.

3.3. Gönüllülerin Çalışmaya Alınışı

3.3.1. Anamnez

Botulinum toksin enjeksiyonu öncesinde bireylerden demografik bilgiler, ayrıntılı anamnez ve özgeçmiş bilgileri toplanmıştır. Katılımcılara son 6 ayda botulinum toksin uygulanıp uygulanmadığı, burun tıkanıklığı yaratacak problemlerin veya diğer sistemik hastalıkların varlığı, son 1 aydır kullandığı intranazal veya sistemik ilaçlar, geçirilmiş nazal cerrahi öyküsü, alerjik yakınmalar, kadınlarda adet dönemi ve gebelik olup olmadığı sorulmuştur. Dışlama kriterlerinden birine sahip olan kişiler çalışmaya alınmamıştır. Katılımcıların tıbbi öz geçmişinde alınan anamnezin yanı sıra hastane bilgi yönetim sistemi ve sağlık bilgi yönetim sistemi de kullanılmıştır.

3.3.2. Fizik Muayene

Anamnez sonrası çalışmaya aday gönüllülere nazal spekulum ile anterior rinoskopi, fiberoptik nazal endoskop ile posterior nazal muayene ve nazal valv muayenesi yapılmıştır. Nazal valv yetmezliği ve semptomatik nazal obstrüksiyonu olan bireyler çalışmaya alınmamıştır.

3.4. NOSE Ölçeği Sorgulama

NOSE ölçeği hastalara BoT-A enjeksiyonu öncesi akustik rinometri yapılmadan doldurtulmuş ve enjeksiyondan 1 ay sonra karşılaştırmak amaçlı tekrarlanmıştır. Bu ölçekte, katılımcılara daha çok subjektif bir yakınma olan burun tıkanıklığı şikâyetinin yaşantıları üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması için 5 soru sorulmuştur. Bunlar, burunda şişkinlik veya dolgunluk, burun tıkanıklığı, burundan nefes almada güçlük, uyumada güçlük, egzersiz esnasında burundan yeterli nefes alamamak sorularından oluşmaktadır. Buradan elde edilen ham değerler 0-20 arasında değişmektedir. Bu ham değerler 100 üzerinden değerlendirmek için 5'le çarpılmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. NOSE anketi

	Puan:
Burunda şişlik ve dolgunluk hissi	
Burun tıkanıklığı	
Burundan nefes almada zorluk	
Uyurken burundan nefes alamama	
Egzersiz sırasında burundan yeterli nefes alamama	
Toplam puan:	

Problem yok	Hafif	Orta	Kötü	Çok kötü
0	1	2	3	4

3.5. Akustik Rinometri Ölçümü

Katılımcılarda nazal siklusun etkilerini ortadan kaldırmak ve standartizasyonu sağlamak amacıyla her iki nazal pasaj 2 puf oksimetazolin sprey ile dekonjeste edildi. Akustik rinometri ölçümleri dekonjesyondan hemen önce ve 10 dakika sonra olmak üzere iki kez yapıldı ve karşılaştırmak amaçlı BoT-A enjeksiyonundan 1 ay sonra tekrarlandı. Akustik ölçümler için Rhinometrics SRE 2000® (Assens, Danimarka) marka akustik rinometri cihazı kullanıldı. Öncelikle ölçüm yapılacak kişi sessiz bir odada sandalyede kafası dik pozisyonda, karşıya bakar şekilde stabil olarak oturtuldu. Her ölçüm öncesinde kalibrasyon yapılarak kısa bir alışma döneminden sonra burun probu, hastanın burnuna tam olarak yerleşecek şekilde ve ses kaçağını önlemek için burun probunun ucuna ultrasonografi iletici jeli sürülerek yapıldı. Tüp nazal vestibulumda deformite meydana getirmeden burnun apertura priformisinin tabanı ile tragusun birleştiği çizgiye 45 derece açıda olacak şekilde tutuldu. Sonrasında hastanın ağzını açması ve ağızdan solunum yapması istendi. Bu sırada bilgisayardan gelen ve iletici kaçağının olmadığını gösteren yeşil ışık görüldüğü sırada sonuçların tekrarlanabilir olduğundan emin olmak için arka arkaya en az 5 kez ölçüm yapıldı. Aynı işlem karşı burun deliğine de uygulanarak her iki nazal pasaj ayrı ayrı olarak değerlendirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Akustik rinometri uygulaması

Burun adaptörü vasıtasıyla burun boşluğuna verilerek yansıyan ses dalgaları mikrofon tarafından kaydedildi. Analog veriler akustik rinometri aracılığı ile dijital veriye çevrilerek bilgisayarda bir yazılım programı ile alan-uzaklık cinsinden rinogram denilen bir grafik haline dönüştürüldü. Her bir burun tarafı için akustik ölçümler yapılırken oluşan eğrilerdeki kabul edilebilir düzey olarak seçilen %2'lik standart deviasyonu aşan eğriler dışarıda bırakılarak elde edilen ortalama eğrinin değerleri kaydedildi. AR cihazı tarafından otomatik olarak ölçüm eğrilerinden belirlenen değerler sırasıyla (Şekil 3.2);

MCA1: Burun girişinden itibaren yaklaşık ilk iki cm içerisinde görülen (nazal istmus seviyesi) ilk en küçük kesit alanı (cm^2)

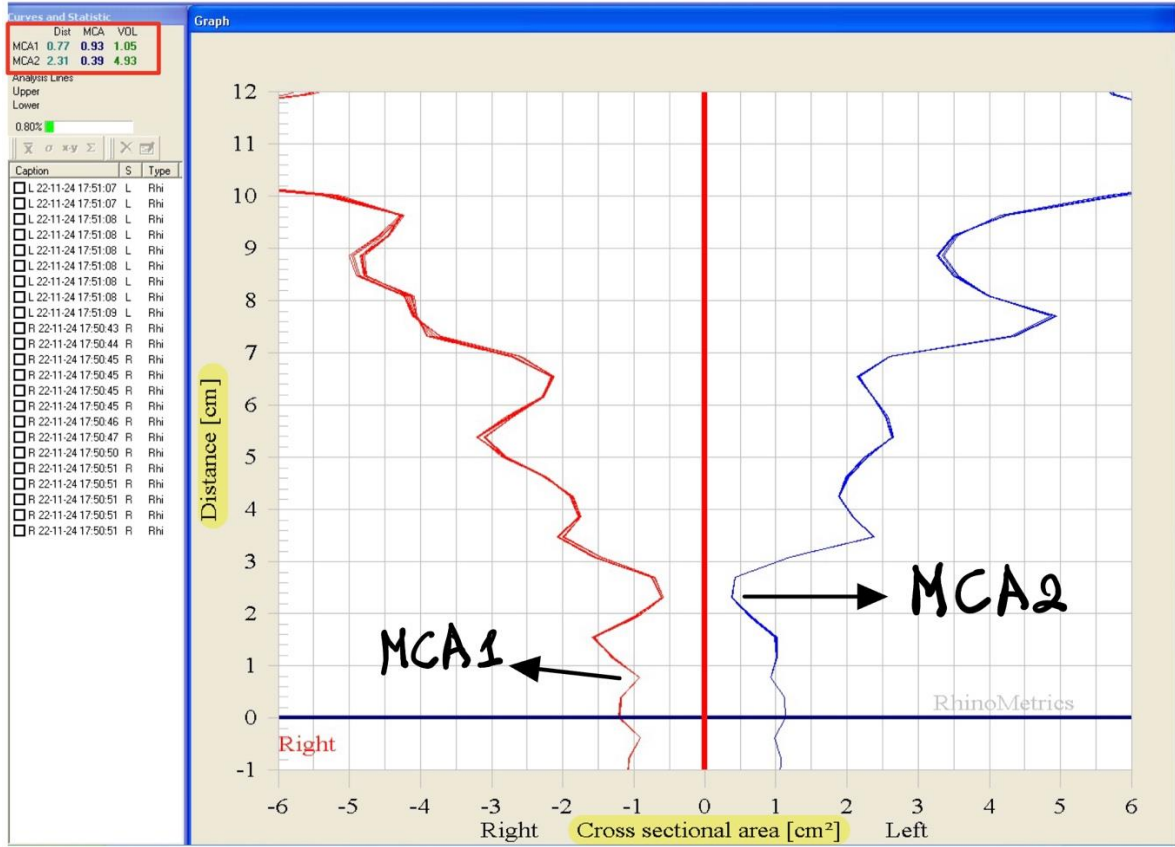
Dist1: MCA1 kesit alanının burun girişinden itibaren uzaklığı (cm)

MCA2: Burun girişinden itibaren genellikle 2.-5.cm içerisinde görülen (internal nazal valv bölgesi) en küçük kesit alanı

Dist2: MCA2 kesit alanının burun girişinden itibaren uzaklığı

Vol1: Burun girişi ile Dist1 arasında kalan burun kavitesi hacmi

Vol2: Burun girişi ile Dist2 arasında kalan burun kavitesi hacmi



Şekil 3.2. Akustik rinogram (MCA1 ve MCA2)

3.6. Botulinum Toksin A Enjeksiyonu

NOSE anketi doldurtulup, akustik rinometri uyguladıktan sonra tüm katılımcıların nazoglabellar bölgesine BoT-A (BOTOX; Allergan Inc., Irvine, CA) enjeksiyonu yapıldı. Alkol ile temizlendikten sonra enjeksiyon bölgeleri işaretleme kalem ile işaretlendi. Lokal veya topikal anestezi uygulanmadı. 100 IU BoT-A flakonu 2,5 cc serum fizyolojik ile sulandırıldı. Otuz üç gauge enjektör ile glabellaya 5 noktadan her birine 4 IU olmak üzere toplam 20 IU BoT-A intramüsküler olarak enjekte edildi. Her iki burun dorsolateraline 3 IU olacak şekilde toplam 6 IU BoT-A subkütan olarak enjekte edildi. Tüm katılımcılar enjeksiyondan 1 ve 4 hafta sonra kontrole çağırıldı. İlk hafta kontrolünde tedavi yanıtı ve komplikasyon açısından değerlendirildi. Dördüncü hafta kontrolünde katılımcıların tümüne NOSE ölçeği doldurtularak akustik rinometri yapıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Veriler tanımlanırken, nicel verilerin normal dağılıp dağılmadığı histogramların görsel analizi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Niteliksel veriler frekans ve yüzde ile

belirtildi. Normal dağılan niceliksel veriler ortalama (Ort) ve standart sapma (SS), normal dağılmayan niceliksel veriler ise ortanca ve çeyrekler arası açıklık (AA) ile gösterildi. Gruplar arasında nicel verilerin farklı olup olmadığı normal dağılan veriler için bağımsız t-testi, grup içi nicel verilerin farklı olup olmadığı bağımlı t-testi, normal dağılmayan veriler için de Mann-Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS sürüm 22 (IBM, New York, ABD) programı ile yapılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



4. BULGULAR

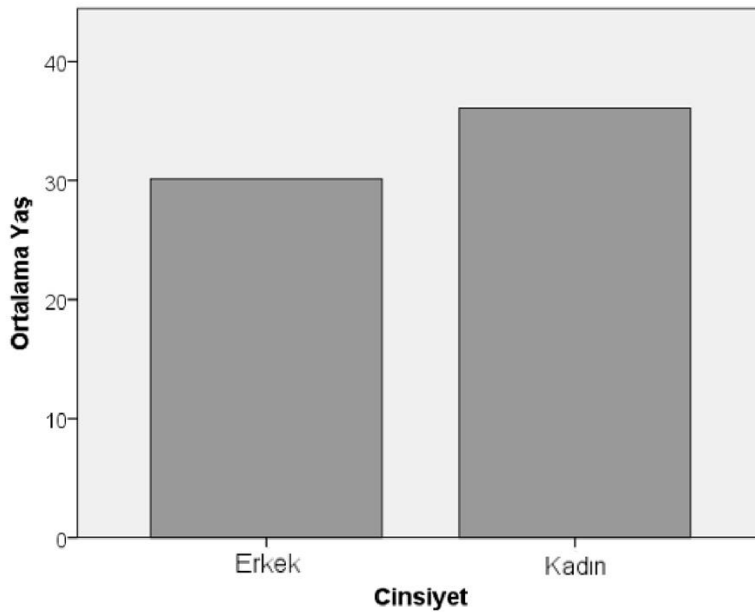
Bu çalışmada, Aralık 2021 – Haziran 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na subjektif olarak burun tıkanıklığı olmayan, anterior rinoskopide nazal obstrüksiyon yapabilecek herhangi bir patoloji izlenmeyen, herhangi bir burun ameliyatı geçirmemiş nazoglabellar bölgeye botulinum toksini uygulanan 16 gönüllünün her iki nazal pasaj verileri analiz edildi. Katılımcıların 7'sinin (%43.8) erkek olduğu, ortalama yaşı 33.5 ± 8.2 olduğu görüldü. Cinsiyetler arası yaş ortalamaları karşılaştırıldığında erkek (30.1 ± 5.2) ve kadın (36.1 ± 9.4) grupları arasında fark olmadığı görüldü ($t(13)=1.616$, $p=0.130$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1).

Tüm katılımcılar BoT-A enjeksiyonu sonrası ilk hafta kontrole çağırıldı. Katılımcıların tümünde glabellar ve nazal çizgilenmelerde belirgin iyileşme izlendi. Burun radiksinde ve nazal dorsum lateral kenarlarında 'botox' işareti görülmeydi. Asimetri, ödem, ekimoz gibi istenmeyen etkiler görülmeydi, hiçbir katılımcıda komplikasyon izlenmedi.

Tablo 4.1. Cinsiyetler arası yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	Yaş (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
Erkek	30.1 (5.2)	1.616	0.130
Kadın	36.1 (9.4)		

*: Bağımsız t-testi



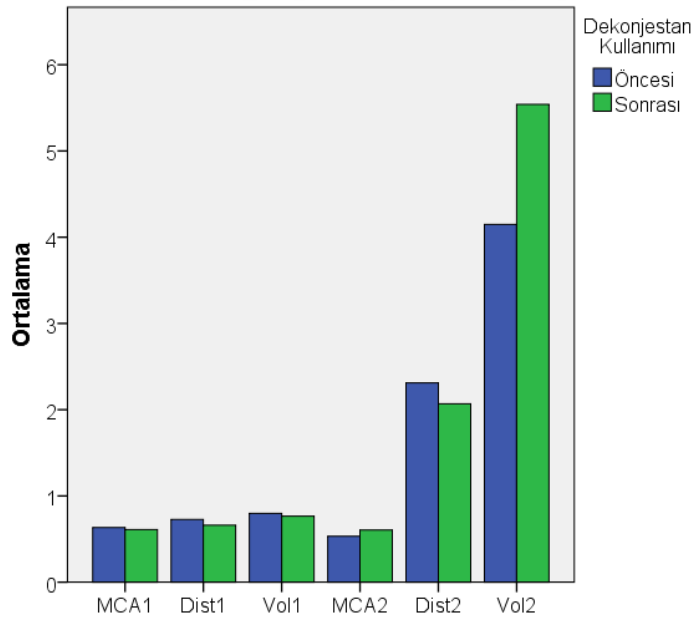
Şekil 4.1. Cinsiyetler arası yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Katılımcıların BoT-A enjeksiyonu öncesindeki sol nazal pasajlarının oksimetazolin ile dekonjestan öncesi ve sonrası AR değerleri karşılaştırıldı. Dekonjestan kullanımı sonrası *MCA2* ve *Vol2* değerleri, dekonjestan kullanımı öncesi değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.024$, $p=0.001$). Dekonjestan kullanımı öncesi ve sonrası *MCA1*, *Dist1*, *Vol1* ve *Dist2* değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2).

Tablo 4.2. BoT-A enjeksiyonu öncesi sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması

Akustik rinometri değerleri	Denkonjestan uygulama öncesi (Ort, SS)	Denkonjestan uygulama sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
<i>MCA1</i>	0,63 (0,17)	0,61 (0,17)	0,801	0,436
<i>Dist1</i>	0,73 (0,18)	0,66 (0,26)	0,944	0,360
<i>Vol1</i>	0,80 (0,15)	0,77 (0,15)	1,181	0,356
<i>MCA2</i>	0,53 (0,15)	0,60 (0,16)	-2,502	0,024
<i>Dist2</i>	2,31 (0,69)	2,07 (0,35)	1,505	0,153
<i>Vol2</i>	4,15 (0,84)	5,54 (1,20)	-4,017	0,001

*: Bağımlı t-testi



Şekil 4.2. BoT-A enjeksiyonu öncesi sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması

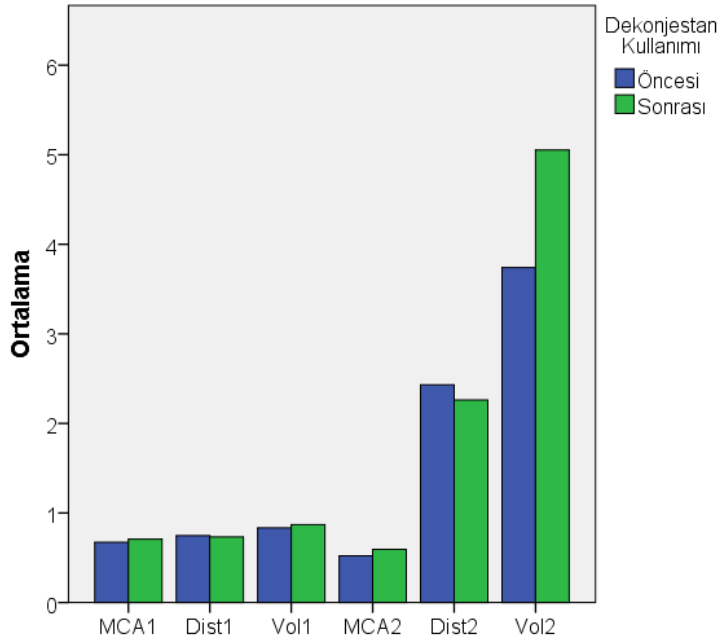
Katılımcıların BoT-A enjeksiyonu öncesindeki sağ nazal pasajlarının oksimetazolin ile dekonjestan öncesi ve sonrası AR değerleri karşılaştırıldı. Dekonjestan kullanımı sonrası

MCA2 ve *Vol2* değerleri, dekonjestan kullanımı öncesi değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.039$, $p<0.001$). Dekonjestan kullanımı öncesi ve sonrası *MCA1*, *Dist1*, *Vol1* ve *Dist2* değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.3 ve Şekil 4.3). Sağ ve sol nazal pasaj için yukarıda verilen bulgular, BoT-A enjeksiyonu öncesi AR yapılmadan evvel nazal sıklüse bağlı konka hipertrofinin ortadan kaldırıldığını ve katılımcıların standartize edildiğini göstermektedir.

Tablo 4.3. BoT-A enjeksiyonu öncesi sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması

Akustik rinometri değerleri	Dekonjestan uygulama öncesi (Ort, SS)	Dekonjestan uygulama sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
<i>MCA1</i>	0,67 (0,19)	0,71(0,15)	-0,863	0,402
<i>Dist1</i>	0,75 (0,24)	0,73 (0,23)	0,204	0,841
<i>Vol1</i>	0,84 (0,16)	0,87 (0,11)	-0,962	0,351
<i>MCA2</i>	0,52 (0,19)	0,59 (0,18)	-2,268	0,039
<i>Dist2</i>	2,43 (0,46)	2,26 (0,40)	1,140	0,272
<i>Vol2</i>	3,74 (1,19)	5,05 (1,33)	-5,133	<0,001

*: Bağımlı t-testi



Şekil 4.3. BoT-A enjeksiyonu öncesi sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması

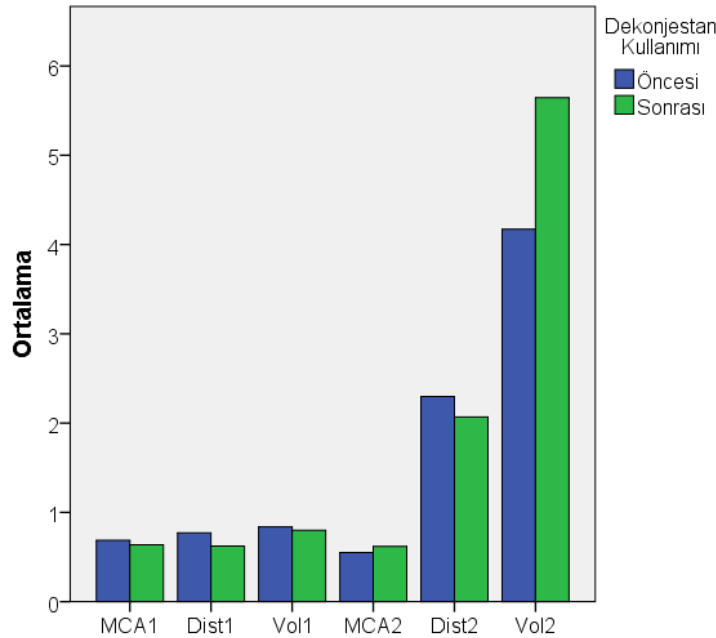
Katılımcıların BoT-A enjeksiyonu sonrası sol nazal pasajlarının oksimetazolin ile dekonjestan öncesi ve sonrası AR değerleri karşılaştırıldı. Dekonjestan kullanımı öncesi

Dist2 değeri, dekonjestan kullanımı sonrası *Dist2* değerinden anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.04$), *MCA2* ve *Vol2* değişkenlerinin ise dekonjestan kullanımı sonrası değerleri, dekonjestan kullanımı öncesi değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.035$, $p=0.013$). Dekonjestan kullanımı öncesi ve sonrası *MCA1*, *Dist1* ve *Vol1* değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.4 ve Şekil 4.4).

Tablo 4.4. BoT-A enjeksiyonu sonrası sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması

Akustik rinometri değerleri	Denkonjestan uygulama öncesi (Ort, SS)	Denkonjestan uygulama sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
<i>MCA1</i>	0,69 (0,18)	0,64 (0,17)	1,569	0,137
<i>Dist1</i>	0 77 (0,22)	0,62 (0,25)	1,858	0,083
<i>Vol1</i>	0,84 (0,17)	0,80 (0,14)	1,353	0,196
<i>MCA2</i>	0,55 (0,19)	0,92 (0,21)	-2,321	0,035
<i>Dist2</i>	2,30 (0,31)	2,07 (0,34)	2,248	0,040
<i>Vol2</i>	4,17 (1,39)	5,65 (1,61)	-2,828	0,013

*: Bağımlı t-testi



Şekil 4.4. BoT-A enjeksiyonu sonrası sol nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması

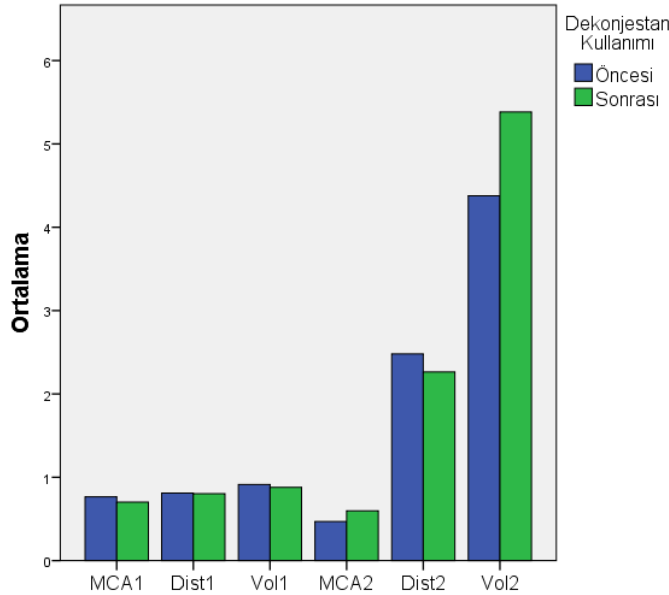
Katılımcıların BoT-A enjeksiyonu sonrası sağ nazal pasajlarının oksimetazolin ile dekonjestan öncesi ve sonrası AR değerleri karşılaştırıldı. Dekonjestan uygulama sonrası *MCA2* ve *Vol2* değerleri, dekonjestan uygulama öncesi değerlerinden anlamlı olarak daha

yüksek çıkmıştır (sırasıyla, $p=0.004$, $p=0.009$). *Dist2* değeri, dekonjestan uygulama öncesi, dekonjestan uygulama sonrasında anlamlı olarak daha yüksek çıkmışken ($p=0.045$), *MCA1*, *Dist1* ve *Vol1* değerlerinin dekonjestan uygulama öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.5 ve Şekil 4.5). Sağ ve sol nazal pasaj için yukarıda verilen bulgular, BoT-A enjeksiyonundan 1 ay sonra AR yapılmadan evvel nazal sıklüse bağlı konka hipertrofisinin ortadan kaldırıldığını ve katılımcıların standartize edildiğini göstermektedir.

Tablo 4.5. BoT-A enjeksiyonu sonrası sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırılması

Akustik rinometri değerleri	Denkonjestan uygulama öncesi (Ort, SS)	Denkonjestan uygulama sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
<i>MCA1</i>	0,77 (0,19)	0,70 (0,15)	1,753	0,100
<i>Dist1</i>	0,81 (0,16)	0,80 (0,15)	0,096	0,925
<i>Vol1</i>	0,91 (0,12)	0,88 (0,11)	1,151	0,268
<i>MCA2</i>	0,47 (0,15)	0,60 (0,17)	-3,436	0,004
<i>Dist2</i>	2,48 (0,35)	2,26 (0,24)	2,182	0,045
<i>Vol2</i>	4,37 (1,56)	5,38 (1,55)	-3,017	0,009

*: Bağımlı t-testi



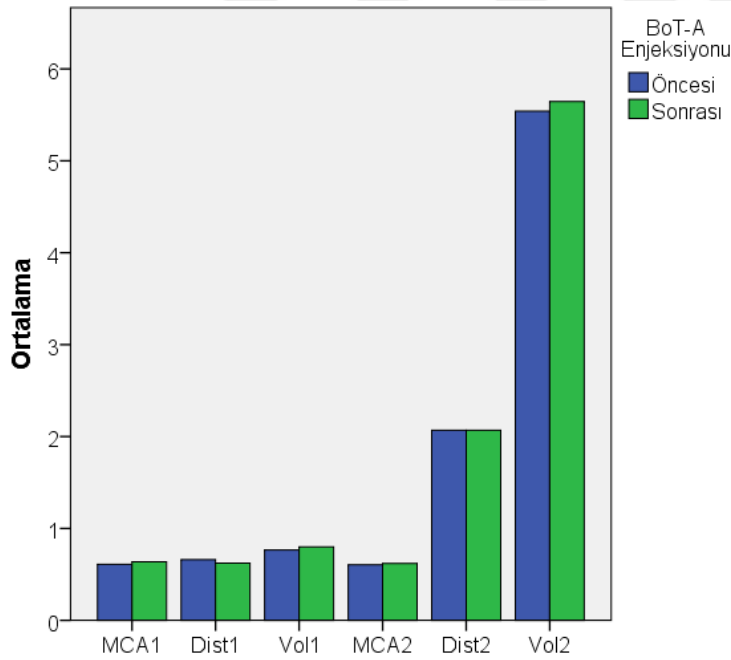
Şekil 4.5. BoT-A enjeksiyonu sonrası sağ nazal pasajın dekonjestan öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırılması

Katılımcıların dekonjeste sol nazal pasaj AR değerleri BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, BoT-A enjeksiyon öncesi AR değerleri ile BoT-A enjeksiyonu sonrası AR değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.6 ve Şekil 4.6).

Tablo 4.6. Dekonjeste sol nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırması

Akustik rinometri değerleri	BoT-A enjeksiyonu öncesi (Ort, SS)	BoT-A enjeksiyonu sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
<i>MCA1</i>	0,61 (0,17)	0,64 (0,17)	-0,975	0,345
<i>Dist1</i>	0,66 (0,26)	0,62 (0,25)	0,517	0,613
<i>Vol1</i>	0,77 (0,15)	0,80 (0,14)	-1,058	0,307
<i>MCA2</i>	0,60 (0,16)	0,62 (0,21)	-0,295	0,772
<i>Dist2</i>	2,07 (0,34)	2,07 (0,34)	0,007	0,995
<i>Vol2</i>	5,54 (1,20)	5,65 (1,61)	-0,228	0,823

*: Bağımlı t-testi



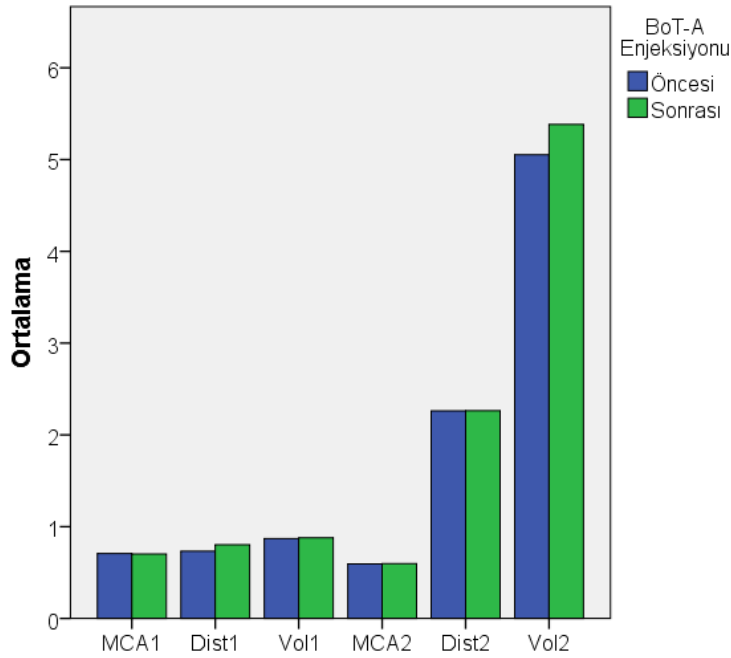
Şekil 4.6. Dekonjeste sol nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırması

Katılımcıların dekonjeste sağ nazal pasaj AR değerleri BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, BoT-A enjeksiyon öncesi AR değerleri ile BoT-A enjeksiyonu sonrası AR değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.7 ve Şekil 4.7).

Tablo 4.7. Dekonjeste sağ nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırması

Akustik rinometri değerleri	BoT-A enjeksiyonu öncesi (Ort, SS)	BoT-A enjeksiyonu sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
<i>MCA1</i>	0,71 (0,15)	0,70 (0,15)	0,143	0,888
<i>Dist1</i>	0,73 (0,23)	0,80 (0,15)	-1,201	0,248
<i>Vol1</i>	0,87 (0,11)	0,88 (0,11)	-0,312	0,789
<i>MCA2</i>	0,59 (0,18)	0,60 (0,17)	-0,172	0,866
<i>Dist2</i>	2,26 (0,40)	2,26 (0,24)	-0,018	0,986
<i>Vol2</i>	5,05 (1,34)	5,38 (1,55)	-0,838	0,415

*: Bağımlı t-testi



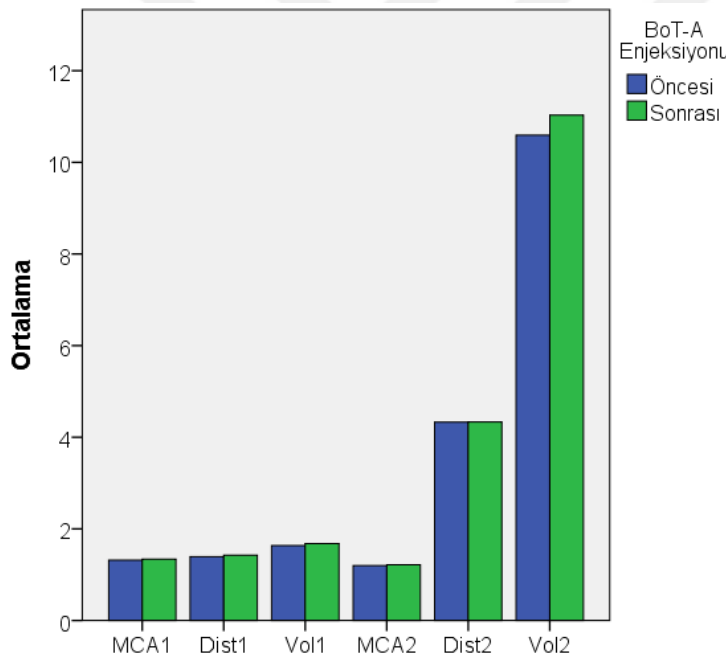
Şekil 4.7. Dekonjeste sağ nazal pasajın BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin grafik ile karşılaştırması

Son olarak, toplam 32 nazal pasaj BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası AR değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 4.8 ve Şekil 4.8).

Tablo 4.8. Dekonjeste tüm nazal pasajların BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırması

Akustik rinometri değerleri	BoT-A enjeksiyonu öncesi (Ort, SS)	BoT-A enjeksiyonu sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
<i>MCA1</i>	1,32 (0,30)	1,34 (0,28)	-0,647	0,527
<i>Dist1</i>	1,39 (0,44)	1,43 (0,35)	-0,265	0,795
<i>Vol1</i>	1,64 (0,26)	1,68 (0,22)	-0,821	0,425
<i>MCA2</i>	1,20 (0,27)	1,22 (0,29)	-0,336	0,741
<i>Dist2</i>	4,33 (0,59)	4,33 (0,50)	-0,008	0,994
<i>Vol2</i>	10,60 (2,37)	11,03 (2,97)	-0,545	0,594

*: Bağımlı t-testi



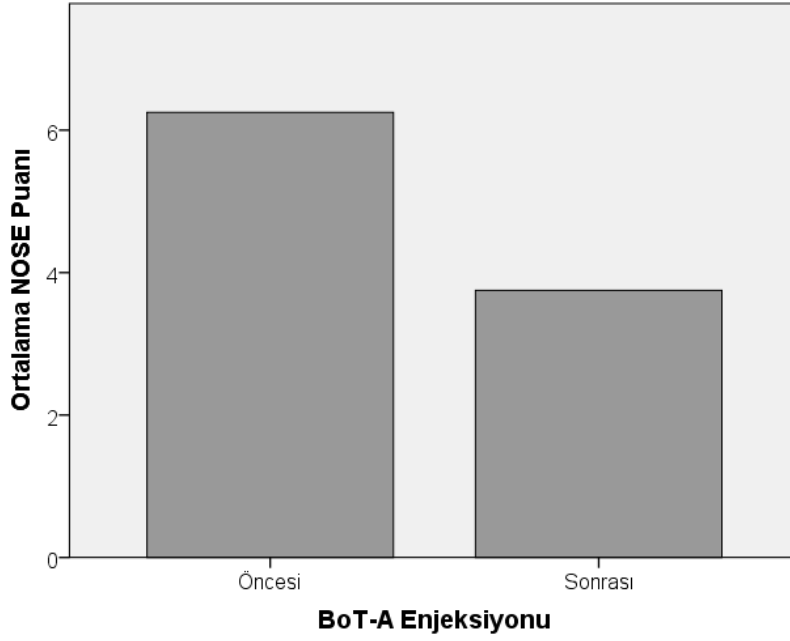
Şekil 4.8. Dekonjeste tüm nazal pasajların BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası akustik rinometri değerlerinin karşılaştırması

Katılımcıların BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası NOSE ölçeği puanları karşılaştırıldığında, BoT-A enjeksiyonu sonrası NOSE ölçeği puanlarında düşüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.9 ve Şekil 4.9).

Tablo 4.9. BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası NOSE ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	BoT-A enjeksiyonu öncesi (Ort, SS)	BoT-A enjeksiyonu sonrası (Ort, SS)	Test istatistiği *	p
NOSE puanı	6,3 (5,3)	3,8 (5,9)	1,651	0,119

*: Bağımlı t-testi



Şekil 4.9. BoT-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası NOSE ölçeği puanlarının grafik ile karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Dünyada son 15-20 yıldır milyonlarca kişinin yüz kırışıklıklarının tedavisinde BoT-A kullanılmıştır ve 70'ten fazla ülkenin Sağlık Bakanlıklarınca onaylanmış bir ilaç olarak kullanımı hızla artmaktadır. Ülkemizde estetik amaçlı kullanımı son 10 yılda belirgin olarak artmıştır (57). BoT-A kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmesine rağmen, birçok insanın hala toksinin yan etkileri konusunda birçok çekincesi vardır. BoT-A'nın birçok yan etkisi bilinse de nazal valv alanı ve burun fonksiyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Nazal kasların mimik özelliklerinin yanı sıra solunum fizyolojisinde ve nazal valv bölgesinin regülasyonunda görev aldığı elektromyografik ölçümlerle birçok insan çalışmasında gösterilmiştir (4, 5, 8). Bruintjes ve arkadaşları (5) elektromyografi ile dilatör naris, nazalis ve apisis nazi kaslarının solunumda rol oynadığı, kas aktivitesinin inspirasyon sırasında elde edildiği ve egzersize yanıt olarak arttığını göstermiştir. Adı geçen kasların nazal valvi dışarıdan destekleyerek inspirasyon sırasında alar kollapsı önlediği bildirilmiştir. Proserus ve LLSAN kasları öncelikle mimik bir işleve sahiptir. Bununla birlikte, nazal kaslar birbirleriyle sinerjistik bir etki gösterdiğinden, fizyolojik ve mimik fonksiyonları arasında net bir ayrım yapılamamaktadır (8). Biz bu çalışmada nazal ve glabellar bölgedeki kırışıklıkların giderilmesi esnasında felç olan kas fonksiyonlarının nazal valv yapısı ve burun tıkanıklığı üzerine etkisini objektif bir test olan AR ve subjektif NOSE ölçeği kullanarak araştırdık. Verilerin istatistiksel analizi sonucu nazoglabellar bölgeye uygulanan BoT-A'nın nazal valv bölgesi üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını gördük.

Sosyal medyanın yaygın kullanımı, sanal ve artırılmış gerçeklik teknolojilerinin gelişmesi birçok alana olduğu gibi estetik ve kozmetik alanlara da gençlerin ilgisini çekmiştir (58). Günümüzde BoT-A preparatları Y ve Z kuşağında yüz çizgilerinin tedavisinden çok profilaktik olarak kırışıklıkların önlenmesinde kullanılmaktadır. Bunun sonucunda 'baby botoks', 'preventative botoks' ve 'minimal botoks' gibi yeni kullanım alanları ortaya çıkmıştır (59, 60). Çalışmamıza katılan gönüllüler 33.5 ortalama yaşa sahipti. Yaşa bağlı cilt ve kas tonusundaki azalma ve atrofinin yanı sıra artan komorbid durumlar nazal solunumu etkilemektedir. Bu nedenle çalışmamızın güvenilirliği için gönüllüler genç ve orta yaş popülasyonundan seçilmiştir.

Glabellar bölgeye uygulanan toksin göz ve burun kaslarına difüzyon ve yer çekimi etkisi ile yayılabilir. Nazal radiksteeki kırışıklıklardan sorumlu olan proserus kası indirekt olarak

transvers nazal kas ile bağlantılı olup ortak aponöroza sahiptir. Gerek bu gibi indirekt nedenlerle gerekse de nazal kaslara uygulanan direkt enjeksiyonlarla BoT-A, nazal kaslarda paralizi oluşturur. Bu gibi etkilerden dolayı çalışmamızda standartizasyonu sağlamak amacıyla hem nazal hem de glabellar bölgeye eş zamanlı enjeksiyonlar yaptık.

Uygulama bölgesinden bağımsız olarak her enjeksiyonun ağrı, ekimoz ve ödem gibi lokal yan etkileri vardır. BoT-A enjeksiyonu ile toksinin uygulanan bölgedeki yakın kaslara difüzyonu sonucunda istenmeyen etkiler görülmektedir. Literatürde kaş asimetrisi, diplopi ve ptozis gibi yan etkiler bildirilmiştir. Burun bölgesindeki kırışıklıklar BoT-A ile tedavi edilirken, diplopi gibi önemli problemler, toksinin rektus inferior veya medialis kaslarına difüzyonu ile bu kasların kısmi veya tam felç olmasından kaynaklanır (61, 62). Bu yan etkileri önlemek için enjeksiyon, hedeflenen kasın anatomik olarak doğru bir yerine uygulanmalı, konsantrasyonu iyi ayarlanmalı ve başlangıç tedavisi azaltılmış bir dozda olmalıdır. Biz çalışmamızda tüm katılımcılara literatürle uyumlu olarak, glabellar bölge için 20 IU, her nazal kas için 2-4 IU BoT-A enjeksiyonu uyguladık. Her 100 IU toksin flakonu 2.5 cc serum fizyolojik ile sulandırıldı. Enjeksiyon sonrası ilk hafta ve 4. hafta kontrollerinde yukarıda bahsedilen yan etkilerin hiçbirisini görmedik.

Nazal kasların mimik özelliklerinin yanı sıra solunum fizyolojisinde ve nazal valv bölgesinin regülasyonunda görev aldığı elektromyografik ölçümlerle birçok insan çalışmasında gösterilmiştir (4, 5, 8). Brintjes ve arkadaşları (5) elektromyografi ile dilatör naris, nazalis ve apisis nasi kaslarının solunumda rol oynadığı, kas aktivitesinin inspirasyon sırasında elde edildiği ve egzersize yanıt olarak arttığını göstermiştir. Adı geçen kasların nazal valvi dışarıdan destekleyerek inspirasyon sırasında alar kollapsı önlediği bildirilmiştir. Proserus ve LLSAN kasları öncelikle mimik bir işleve sahiptir. Bununla birlikte, nazal kaslar birbirleriyle sinerjistik bir etki gösterdiğinden, fizyolojik ve mimik fonksiyonları arasında net bir ayrım yapılamamaktadır (8).

Literatürde nazal BoT-A enjeksiyonunun burun fonksiyonuna ve valv yapısına etkisini araştıran çalışma yoktur. Ancak yüz felcine sekonder nazal valv kollapsı ve hava yolu obstrüksiyonu olabileceği birkaç çalışmada bildirilmiştir (63, 64). Sinir kesilmesine bağlı kalıcı fasiyal paralizi durumlarında nazal obstrüksiyon bulguları beklenmeden sütür süspansiyon yöntemleri ile nazal valv bölgesinin rekonstrüksiyonunun takiplerde nazal fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (65). Çalışmamızda, izole olarak nazal ve glabellar kaslarda BoT-A enjeksiyonu ile oluşturulan felcin, nazal valv yapısında fasiyal paraliziye benzer sonuçlar oluşturmadığını göstermiş olduk. Bu sonuçlar, nazal BoT-A

enjeksiyonlarının kırıksıklıkları tedavi edici dozlarda güvenle kullanılabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızın sonuçları fasiyal paralizi sonucunda nazal valv üzerini örten deri ve yumuşak dokuların ve orta yüzdeki pitotik yumuşak dokuların desteklenmeyen ağırlığı valvin kesitsel alanını azaltarak statik obstrüksiyona yol açabileceği fikrini desteklemektedir (64).

Burun, sadece solunum yollarına açılan bir kapı olarak değil, aynı zamanda sıcaklık ve nemi düzenleyen ve solunan havayı temizleyen karmaşık bir organdır. Ayrıca, solunum yolu direncinin büyük kısmını sağlamaktadır. Nazal hava akışının algılanması öncelikle subjektif bir duyumdur ancak nazal valv direnci ve burun pasajlarının anatomisi ile de ilişkilidir. Birçok faktörün etkisi olabileceğinden, ne kadar güvenilir olursa olsun, tek bir objektif test bu algı ile doğrudan ilişkilendirilemez. Öte yandan, subjektif nazal tıkanıklık hissini derecelendirmek için yaygın olarak kullanılan ölçekler kusursuz değildir ve bunlardan birçoğu geçerli ve güvenilir değildir. Akustik rinometri, rinomanometri, bilgisayarlı tomografi (BT) evreleme skorları ve endoskopik inceleme gibi objektif değerlendirme yöntemleri, birbirleriyle iyi korelasyon gösterse de sıklıkla subjektif ölçeklerle zayıf bir korelasyona sahiptir (66, 67). Biz çalışmamızda yukarıda bahsi geçen nedenler dolayısıyla ulusal ve uluslararası güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış hem objektif hem de subjektif değerlendirme yöntemleri kullandık. Katılımcıların hiçbirinde BoT-A enjeksiyonu öncesinde burun tıkanıklığı şikâyeti yoktu ve bu NOSE ölçeği ile doğrulandı. Hiçbir katılımcıda BoT-A enjeksiyonu sonrası burun tıkanıklığı gelişmedi. Enjeksiyon sonrası NOSE puanlarında bir miktar iyileşme görülse de enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. NOSE ölçeği objektiflikten yoksun olsa da bireyin subjektif burun tıkanıklığı derecesi ile ilgili bize en değerli bilgileri veriyor gibi görünmektedir (12, 67). Genel olarak burnun açıklık ve tıkanıklık algısının, muhtemelen nazal epitelyumu innerve eden trigeminal sinirin lif uçlarında ekspres edilen TRPM8 kanallarının aracılık ettiği soğuk inspiratuar hava akımıyla ilgili olduğuna inanılmaktadır. Trigeminal sinirin farmakolojik modülasyonunun bu algıyı değiştirdiği gösterilmiştir. Örneğin, topikal veya oral kullanılan mentol, nazal morfolojiyi fiilen değiştirmeden, dekonjesyon yanılması ve artmış nazal hava akımı üretir. Bunun tersine, lokal anesteziklerin nazal epitel üzerine topikal uygulanması, muhtemelen trigeminal geri beslemenin bloke edilmesinden dolayı yapay bir nazal obstrüksiyon hissi ile sonuçlanır (68, 69, 70).

Normal nazal fonksiyona sahip kişiler genellikle nazal mukozanın birbirini takip eden konjesyon ve dekonjesyon sürecini fark etmezler. Çünkü toplam nazal direnç ve hava akışı değişmemiştir. Ancak patolojik durumlarda bu döngü semptomları etkileyebilir. Örneğin, hastalar septum deviasyonu tarafında tek taraflı ritmik bir tıkanıklık fark ederler (71). Bu döngüye nazal siklus denilmektedir ve 1895 yılında Kayser tarafından keşfedildi. Nazal siklus adrenerjik sistem tarafından kontrol edilir. Beyin sapında bulunan merkezi bir modüle edici sistem tarafından düzenlenir ancak aynı zamanda yerel faktörlerden de etkilenir. Vazokonstriktif ve dekonjestan burun damlalarının kullanımı mekanizmayı geçici olarak ortadan kaldırır (8). Bir dekonjestan kullanılmadığı sürece, nazal siklusun objektif ölçümler üzerindeki etkilerinin büyüklüğü, nazal patensi durumu hakkında herhangi bir yararlı bilgi elde edilmesini engeller. Nazal geometri ile ilgili objektif verilerin herhangi bir karşılaştırması (AR, anterior rinomanometri, manyetik rezonans, BT veya başka herhangi bir yöntemle) tüm ölçüm boyunca etkili olacak dekonjesyon kullanımından sonra elde edilmelidir (72). Biz çalışmamızda katılımcıların hepsinde sağ ve sol nazal pasaj arasında AR değerlerinde asimetri yani nazal siklus saptadık. Siklusun etkilerini minimize etmek için dekonjesyon sonrası her iki nazal pasajdan tekrar ölçümler yaptık. Dekonjestan kullanımı ile simetrik AR değerleri elde ettik. BoT-A enjeksiyonu yapılmış burun pasajlarında topikal dekonjestan kullanımı ile *MCA2* ve *Vol2* değerlerinde anlamlı derecede yükselme, *Dist2* değerinde ise anlamlı derecede azalma gördük. Yani, BoT-A enjeksiyonu yapılan burun pasajlarında internal nazal valvin burun girişinden uzaklığını temsil eden *Dist2* değerinde öne doğru kayma yaşandı. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup internal nazal valv bölgesine alt konka başı katıldığını göstermektedir (35,73,74). Ancak BoT-A enjeksiyonu uygulanmamış burun pasajı ölçümlerinde *MCA2*, *Vol2* değerlerindeki yükselmeyi görürken *Dist2* değerindeki anlamlı azalmayı göremedik. Böylece BoT-A enjeksiyonu her ne kadar nazal fonksiyonlar üzerine olumsuz etki oluşturmaya da nazal valv üzerine etkisi olabilir. Uygun olmayan dozlarda nazal valv fonksiyonunu etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Nazal patensin objektif ölçümleri sıklıkla terapötik müdahalelerin sonuçlarını doğrulamak için kullanılır. Akustik rinometri burun boşluğunun statik ve anatomik değerlendirmesini ifade ederken, rinomanometri dinamik bir değerlendirmeyi temsil eder. Akustik rinometri anterior nazal pasaj hacmini, nazal valv yapısının kesitsel alanını ve nostrilden uzaklığını tahmin etmede en değerli bilgileri verir (32). Nazal valvin gerisindeki patolojileri saptamada güvenilirliği düşüktür. Nazal kavitenin posterior kısmında bulunan abartılı değerlerin, esas

olarak paranazal sinüslerdeki (özellikle maksiller sinüs) ses kaybına ve akustik saçılıma bağlı olduğu düşünülmüştür (35,75).

MCA1, *Dist1* ve *Vol1* değerleri, bize nazal vestibül hakkında bilgi vermektedir. Eksternal nazal valvi temsil eden bu verilerin BoT-A kullanımı ile değişmediğini gösterdik. Yapısında konka gibi erektel dokuların yokluğu nedeniyle dekonjesyon öncesi ve sonrası değerler arasında beklenildiği üzere bir fark görülmedi.

Çalışmamızın, gelecekteki araştırmalarda ele alınabilecek bazı olası ve potansiyel kısıtlamaları mevcuttu. İlk olarak, her ne kadar istatistiksel güç analizi sonrasında yeterli örneklem sayısına ulaşılsa da elde ettiğimiz verilerle nazal valv yapısındaki minimal değişikliklerin varlığı daha fazla sayıda katılımcının olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. İlaveyen yaşa bağlı komorbid ve diğer durumlardan kaçınmak amacıyla genç ve orta yaş populasyonunda yürütülen bu çalışma tüm evrene genellenemez. Yaşlı ve genel popülasyonda nazoglabellar alana uygulanan BoT-A enjeksiyonunun nazal fonksiyon ve nazal valv üzerine etkisi hala bilinmemektedir. Daha önce bu konu hakkında çok az nerdeyse hiç araştırma yapılmadığından, tamamen yeni bir araştırma tipolojisi geliştirmemiz gerekti. Burnun subjektif algılarını objektif olarak değerlendirmek bir sorun olmaya devam etmektedir. Böylece, çalışmamız, bu konu ile ilgili araştırma alanında daha fazla gelişme ihtiyacının ortaya koyulması için önemli bir fırsat olarak düşünülebilir.

6. SONUÇ

Deri kırışıklarının giderilmesi amacıyla nazoglabellar bölgeye sıkça kullanılan BoT-A enjeksiyonunun burun tıkanıklığı ve kompleks nazal valv yapısı üzerine etkisini araştırdığımız prospektif, kendi kendine kontrollü klinik çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Nazal valv yapısında botulinum enjeksiyonu sonrası etkinin araştırılması anlamında bir ilktir.
2. Burun tıkanıklığının objektif ve subjektif olarak etkilenmediğini göstererek bu alanda literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.
3. Botulinum toksin doğru bölgelere uygun dozlarda yapıldığında burun tıkanıklığı yapmadan güvenle kullanılabileceğini göstermiştir.
4. Dekonjestan kullanımı ile nazal valv kesitsel alanı ve anterior burun hacmindeki anlamlı artışı göstererek literatür bilgilerini desteklemektedir.
5. Botulinum toksin enjeksiyonu yapılmış burunlarda dekonjestan ile nazal valv mesafesindeki öne kayma (Dist2 değerinde azalma) enjeksiyon yapılmamış burunlardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Her ne kadar BoT-A enjeksiyonu nazal valv yapısında anlamlı değişiklik yapmasa da BoT-A enjeksiyonu yapılmış burunlarda dekonjestan etkisindeki bu farklılık büyük örneklem sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Cavallini M, Cirillo P, Fundarò SP, Quartucci S, Sciuto C, Sito G, Tonini D, Trocchi G, Signorini M. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatol Surg* 40(5):525-36, 2014.
2. Tamura BM, Odo MY, Chang B, Cucé LC, Flynn TC. Treatment of nasal wrinkles with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 31(3):271-5, 2005.
3. Zide BM. Nasal anatomy: the muscles and tip sensation. *Aesthetic Plast Surg* 9(3):193-6, 1985.
4. Bruinjes TD, van Olphen AF, Hillen B, Huizing EH. A functional anatomic study of the relationship of the nasal cartilages and muscles to the nasal valve area. *Laryngoscope* 108(7):1025-32, 1998.
5. Bruinjes TD, Olphen AF, Hillen B, Weijs WA. Electromyography of the human nasal muscles. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253(8):464-9, 1996.
6. Myers EN, *Operative Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, p1021-1022, 1997.
7. Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi* (Koç C, ed). Ankara, Güneş Kitabevi. Bölüm 5(3), 455-463, 2004.
8. Huizing EH, de Groot JAM. *Functional Reconstructive Nasal Surgery*. Second edition. Stuttgart-New York, Thieme. 2, p8-15, 2015.
9. Baroody F, Naclerio RM. *A review of anatomy and physiology of the nose*. Alexandria, VA, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1990.
10. Zide BM. Nasal anatomy: the muscles and tip sensation. *Aesthetic Plast Surg* 9(3):193-6, 1985.
11. Hur MS, Hu KS, Park JT, Youn KH, Kim HJ. New anatomical insight of the levator labii superioris alaeque nasi and the transverse part of the nasalis. *Surg Radiol Anat* 32(8):753-6, 2010.
12. Zhao K, Blacker K, Luo Y, Bryant B, Jiang J. Perceiving Nasal Patency through Mucosal Cooling Rather than Air Temperature or Nasal Resistance. *PLoS ONE* 6(10): e24618, 2011.
13. Rouadi P, Baroody FM, Abbott D, Naureckas E, Solway J, Naclerio RM. A technique to measure the ability of the human nose to warm and humidify air. *J Appl Physiol* 87(1):400-6, 1999.
14. Lindemann J, Leiacker R, Rettinger G, Keck T. Nasal mucosal temperature during respiration. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 27(3):135-9, 2002.
15. Settergren G, Angdin M, Astudillo R, Gelinder S, Liska J, Lundberg JO, Weitzberg E. Decreased pulmonary vascular resistance during nasal breathing: modulation by endogenous nitric oxide from the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 163(3):235-9, 1998.

16. Lindemann J, Keck T, Wiesmiller K, Sander B, Brambs HJ, Rettinger G, Pless D. Nasal air temperature and airflow during respiration in numerical simulation based on multislice computed tomography scan. *Am J Rhinol* 20(2):219-23, 2006.
17. Inthavong K, Ma J, Shang Y, Dong J, Chetty ASR, Tu J, Frank-Ito D. Geometry and airflow dynamics analysis in the nasal cavity during inhalation. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 66:97-106, 2019.
18. Berger M, Pillei M, Mehrle A, Recheis W, Kral F, Kraxner M, Bardosi Z, Freysinger W. Nasal cavity airflow: Comparing laser doppler anemometry and computational fluid dynamic simulations. *Respir Physiol Neurobiol* 283:103-533, 2021.
19. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction. *Chem Senses* 29(5):365-79, 2004.
20. Wen J, Inthavong K, Tu J, Wang S. Numerical simulations for detailed airflow dynamics in a human nasal cavity. *Respir Physiol Neurobiol* 161(2):125-35, 2008.
21. Riazuddin, V. N., Zubair, M., Abdullah, M. Z., Ismail, R., Shuaib, I. L., Hamid, S. A., & Ahmad, K. A Numerical study of inspiratory and expiratory flow in a human nasal cavity. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 31(3), 201-206, 2011.
22. Mink P-J: Le nez comme voie respiratoire. *Presse Otolaryng Beige* 8: 481, 1903.
23. Hinderer KH. Physiology. In *Fundamentals of Anatomy and Surgery of the Nose*. chap. 6. Birmingham, AL/ Aesculapius Publishing Co. pp. 26-27, 1971.
24. Kasperbauer JL, Kern EB. Nasal valve physiology. Implications in nasal surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 20(4):699-719, 1987.
25. Ozturan O, Miman MC, Kizilay A. Bending of the upper lateral cartilages for nasal valve collapse. *Arch Facial Plast Surg* 4(4):258-61, 2002.
26. Cole P. The four components of the nasal valve. *Am J Rhinol* 17(2):107-10, 2003.
27. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130(2):157-63, 2004.
28. Karahatay S, Taşlı H, Karakoç Ö, Aydın Ü, Türker T. Reliability and validity of the Turkish Nose Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Turk J Med Sci* 30;48(2):212-216, 2018.
29. Buckland JR, Thomas S, Harries PG. Can the Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) be used as a reliable outcome measure for successful septal surgery? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 28(1):43-7, 2003.
30. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. *Clin Otolaryngol* 44(4):557-564, 2019.

31. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* (1985) 66(1):295-303, 1989.
32. Cakmak O, Coşkun M, Celik H, Büyüklü F, Özlüoğlu LN. Value of acoustic rhinometry for measuring nasal valve area. *Laryngoscope* 113(2):295-302, 2003.
33. Buenting JE, Dalston RM, Drake AF. Nasal cavity area in term infants determined by acoustic rhinometry. *Laryngoscope* 104(12):1439-45, 1994.
34. Moore M, Eccles R. Objective evidence for the efficacy of surgical management of the deviated septum as a treatment for chronic nasal obstruction: a systematic review. *Clin Otolaryngol* 36(2):106-13, 2011.
35. Cankurtaran M, Celik H, Coşkun M, Hizal E, Cakmak O. Acoustic rhinometry in healthy humans: accuracy of area estimates and ability to quantify certain anatomic structures in the nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116(12):906-16, 2007.
36. Tahamiler R., Işıldak H., Çanakçıoğlu S. Rinitli Hastalarda Burun Tıkanıklığının Objektif Ölçümü İçin Rinomanometri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 38(1): 11-15, 2014.
37. DasGupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin, in Jankovic J, Hallet M: *Therapy With Botulinum Toxin*. New York, NY, Marcel Dekker Inc, pp 15-39, 1994.
38. Burke GS. Notes on *Bacillus botulinus*. *J Bacteriol* 4:555- 565, 1919.
39. Snipe PT, Sommer H. Studies on botulinus toxin. 3. acid precipitation of botulinus toxin. *J Infect Dis* 43:152-160, 1928.
40. Kostrzewa RM, Segura-Aguilar J. Botulinum neurotoxin: evolution from poison, to research tool--onto medicinal therapeutic and future pharmaceutical panacea. *Neurotox Res* 12(4):275-90, 2007.
41. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992 Jan;18(1):17-21.
42. Cavallini M, Cirillo P, Fundarò SP, Quartucci S, Sciuto C, Sito G, Tonini D, Trocchi G, Signorini M. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatol Surg* 40(5):525-36, 2014.
43. Jones RGA, MJC Corbel and D Sesardic. A review of WHO international standards for botulinum antitoxins. *Neurotox Res* 9, 244, 2006.
44. Dong M, Masuyer G, Stenmark P. Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Annu Rev Biochem* 88:811-837, 2019.
45. Capek P, Dickerson TJ. Sensing the deadliest toxin: technologies for botulinum neurotoxin detection. *Toxins* 2(1):24-53, 2010.
46. Rossetto O, Pirazzini M, Fabris F, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Mechanism of Action. *Handb Exp Pharmacol* 263:35-47, 2021.

47. Ascher B, Talarico S, Cassuto D, Escobar S, Hexsel D, Jaén P, Monheit GD, Rzany B, Viel M. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)-Part I: Upper facial wrinkles. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(11):1278-84, 2010.
48. Erickson BP, Lee WW, Cohen J, Grunebaum LD. The role of neurotoxins in the periorbital and midfacial areas. *Facial Plast Surg Clin North Am* 23(2):243-55, 2015.
49. Terzioğlu A, Tuncalı D, Barutçu Y, Başer T, Aslan G. Botulinum toksin A: Kozmetik uygulama ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derg* 13(3): 185 – 190, 2005.
50. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, Rahman E, Woollard A, Weyrich T, Mosahebi A. Complications of Cosmetic Botulinum Toxin A Injections to the Upper Face: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J* 42(5):NP327-NP336, 2022.
51. Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol* 22(1):66–75, 2004.
52. Skorochod R, Nesher R, Nesher G, Gronovich Y. Ophthalmic adverse events following facial injections of botulinum toxin A: A systemic literature review. *J Cosmet Dermatol* 20(8):2409-2413, 2021.
53. Lehrer MS, Benedetto AV. Botulinum toxin - an update on its use in facial rejuvenation. *J Cosmet Dermatol* 4(4):285–97, 2005.
54. Torres S, Hamilton M, Sanches E, Starovatova P, Gubanova E, Reshetnikova T. Neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 18; 7: 11-7, 2013.
55. Sethi N, Singh S, DeBouille K, Rahman E. A Review of Complications Due to the Use of Botulinum Toxin A for Cosmetic Indications. *Aesthetic Plast Surg* 45(3):1210-1220, 2021.
56. Coté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol* 53(3):407-15, 2005.
57. Sevim S, Sevim BA. 21. yüzyılın ilk on yılında estetik cerrahinin yükselişi: ABD örneği. *SSTB International Refereed Academic Journal of Sports, Health & Medical Sciences* 10(4), 2014.
58. Poyraz E, Bak H. Sosyal medyada bedenin görünümleri üzerinden merleau-ponty’yi okumak. *International Journal of Social and Economic Sciences* 11(2), 121–134, 2021.
59. Rivkin A, Binder WJ. Long-term effects of onabotulinumtoxin A on facial lines: a 19-year experience of identical twins. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 41 Suppl 1: 64-66, 2015.
60. Humphrey S. Neurotoxins: evidence for prevention. *J Drugs Dermatol JDD.* 16(6):87-90, 2017.

61. Chen CS, Miller NR. Botulinum toxin injection causing lateral rectus palsy. *Br J Ophthalmol* 91:843, 2007.
62. Aristodemou P, Watt L, Baldwin C, Hugkulstone C. Diplopia Associated with the Cosmetic Use of Botulinum Toxin A for Facial Rejuvenation. *Ophth Plast Reconstr Surg* 22:134–136, 2006.
63. Van Dishoeck HAE. Electrogramm der Nasenflügelmuskeln und Nasenwiderstandskurve. *Acta Otolaryngol* 25: 285-295, 1937.
64. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, & Lesperance MM. Cummings otolaryngology-head and neck surgery. Seventh edition. Elsevier Health Sciences. p2619, 2021.
65. Soler ZM, Rosenthal E, Wax MK. Immediate nasal valve reconstruction after facial nerve resection. *Arch Facial Plast Surg* 10(5):312–315, 2008.
66. Lam DJ, James KT, Weaver EM. Comparison of anatomic, physiological, and subjective measures of the nasal airway. *Am J Rhinol* 20: 463–470, 2006.
67. Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol* 34: 518–525, 2009.
68. Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 445: 858–865, 2007.
69. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol* 97: 705–709, 1983.
70. Jones AS, Crocher R, Wight RG, Lancer JM, Beckingham E. The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance. *Clin Otolaryngol* 12: 461–464, 1987.
71. Littlejohn MJ, Stiernberg CM, Hokanson JA, Quinn FB, Bailey BJ. The relationship between the nasal cycle and the mucociliary clearance. *Laryngoscope* 102:117-20, 1992.
72. Gungor A, Moinuddin R, Nelson RH, Corey JP. Detection of the nasal cycle with acoustic rhinometry: techniques and applications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120(2):238-47, 1999.
73. Birkent H, Erol U, Ciyiltepe M, Eadie TL, Durmaz A, Tosun F. Relationship between nasal cavity volume changes and nasalalance. *J Laryngol Otol* 123(4):407-11, 2009.
74. Haavisto LE, Vahlberg TJ, Sipila JI. Reference values for acoustic rhinometry in children at baseline and after decongestion. *Rhinology* 49(2):243-7, 2011.
75. Tarhan E, Coskun M, Cakmak O, Çelik H, Cankurtaran M. Acoustic rhinometry in humans: accuracy of nasal passage area estimates, and ability to quantify paranasal sinus volume and ostium size. *J Appl Physiol* 99:616-23, 2005.