

Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm Tedavisinde Botulinum Toksin Uygulaması

TREATMENT OF BLEPHAROSPASM AND HEMIFACIAL SPASM WITH BOTULINUM- A TOXIN

Pınar AYDIN*, Şafak ÇAKMAKÇI**

* Prof.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Araş.Gör.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Amaç: Esansiyel blefarospazmlı ve hemifasiyal spazmlı 32 hastada botulinum-A toksin injeksiyonunun etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: 12.5-25 ünite (Ü) arasında botulinum-A toksini 18 blefarospazm ve 14 hemifasiyal spazmlı hastaya uygulandı. Toksinin uygulama bölgesi olarak orbikularis okuli ve orbikularis oris kası seçildi.

Bulgular: İlk uygulamadan sonra 24 saat içinde tüm hastalarda orbikularis okuli ve kaş spazmları ile zorlu kapak kapanması azaldı. Toksinin etkinliği yaklaşık olarak 75 gün kadar devam etti. Hastaların hiçbirisinde komplikasyon izlenmedi.

Sonuçlar: Botulinum-A toksin tedavisi yüz spazmları için etkili, emiyetli, fakat geçici bir yöntemdir. Hastanın şikayetleri için tekrar injeksiyonlar uygulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Blefarospazm, Hemifasiyal spazm, Botulinum

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:122-126

Summary

Aim: The effects of botulinum-A toxin injections for the treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm were analysed for 32 patients.

Material and Method: Botulinum-A toxin injection of 12.5-25 U were performed to eighteen blepharospasm and fourteen hemifacial spasm patients. Toxin was given into the orbicularis oculi muscle and orbicularis oris muscle.

Results: Orbicularis oculi spasm, eyelid forced closure, eyebrow spasm decreased over the 24 hours following the initial injection in all patients. The efficacy of toxin continued approximately 75 days. We did not observe any complications.

Conclusion: Botulinum-A toxin treatment was effective and safe method for facial spasm, but transient, however, and additional treatment was required for sustained relief.

Key Words: Blepharospasm, Hemifacial spasm, Botulinum-A toxin

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:122-126

Botulinum toksinin klinikte kullanımı ilk kez şaşılık cerrahisine alternatif olarak Scott (1) tarafından önerilmiştir. Ardından blefarospazm, hemifasiyal spazm, myokimi, alt kapak entropionu, Graves oftalmopatisine bağlı kapak retraksiyonu, nistagmus, korneal ülser ve yedinci kranial sinirin aberran rejenerasyonunda kullanılabilirliği ortaya konulmuştur (2-4).

Clostridium botulinum ekzotoksinlerin farklılığına göre immunolojik olarak sekiz farklı tipe ayrılmaktadır, bunlarda özellikle tip A, B ve E insanlarda toksik özel-

liğe sahiptir. Bu 3 tip toksin birbirlerine yapısal özellik olarak benzerlik göstermektedirler. Tip A toksin kültürlerde kolaylıkla üretilebilme özelliğine sahiptir ve yüksek purifiye, stabil ve kristal form olarak elde edilebilmektedir (2).

Tip A toksin'in kristalize formu yüksek moleküler ağırlıklı bir proteindir ve iki altünit içermektedir. Her bir altünit, üç peptid zincirinden meydana gelir, bu zincirlerden biri toksik özelliğe sahipken diğer ikisi toksik değildir. Botulinum A toksininin sinir terminallerinde etkinliği üç farklı yol izler; bağlanma, internalizasyon ve paralizisi. Enjekte edilen toksin hızlıca kolinerjik sinir terminallerine bağlanır. Toksin terminal membran'dan intrasellüler kompartmana internalize olur ve kas paralizisini asetil kolin (Ach) salınımını inhibe ederek oluşturur. Bu etki Ach'nin depolanması veya sentezinin in-

Geliş Tarihi: 14.10.1999

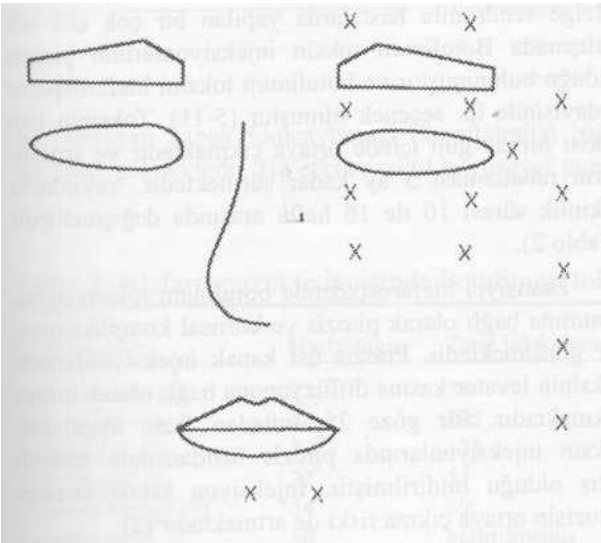
Yazışma Adresi: Dr.Şafak ÇAKMAKÇI
Türkocağı Cad. 106/4
Balgat, ANKARA

hibisyonu ve sinir impulslarının yayılması ile ilgili değildir, ek olarak toksin kalsiyumun sinir terminallerine girişini de bloke etmez. Botulinum toksininin toksik etkisi doz bağımlıdır ve injeksiyondan sonra 5 ile 7. günler arasında parolitik etkisi en yüksek düzeye ulaşır. Denervasyon gösteren kaslarda histopatolojik olarak atrofi ve sinir terminallerinde orta derecede demiyelinizan değişiklikler ortaya çıkar. Toksinin etkisinin tam olarak geriye dönüşü 6 ile 9 aylık bir süreç göstermektedir, geriye dönüşten sonra injekte edilen kas fonksiyonu injeksiyondan önceki seviyesine dönebilir veya dönmeyebilir (2,3).

Botulinum toksin'in 1 ampülü 100 ünite toksin içerir, toksinin öldürücü dozu (LD/50) yaklaşık olarak insanlarda 39 Ü/Kg'dır. Toksinin duyarlılığı uygulanan kas kitlesine bağlı olarak farklılık gösterir, örneğin şaşılıkta daha büyük kaslar etkinin ortaya çıkması için daha fazla toksine ihtiyaç gösterirler (2-4).

Materyel ve Metod

Çalışma kapsamına Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD'da takip edilen 18 esansiyel blefarospazmlı ve 14 hemifasiyal spazmlı toplam 32 hasta çalışma kapsamına dahil edildi. Hastaların 18'i kadın, 14'ü erkekti, yaş ortalamaları 52,4 idi. Hastaların hiçbirisine daha önce botulinum toksin injeksiyonu uygulanmamıştı. Hastaların tümüne Botox® ticari adlı içeriği 100 Ünite(Ü)/ml botulinum-A toksini preparatı uygulandı. Toksinin uygulanması PPD enjektörü ile yapıldı. Hastalara uygulanan toksin miktarı 12.5 ile 25Ü arasında değişti. Toksinin uygulanma bölgesi orbikülaris okuli kasi ve hemifasiyal spazmlı hastalarda spazmın olduğu daha alt yüz bölgeleriydi (Şekil 1,2).



Şekil 1. Hemifasiyal spazmlı hastalarda botulinum uygulama tekniği.

Hastalar toksinin uygulanmasını takiben ortaya çıkacak komplikasyonlar dolayısıyla ilk 1 saat klinikte kontrol altında tutularak, ilk uygulamayı takiben 1.gün, 7.gün, 1.ay, ve 2. ayda kontrollere çağrılarak tedavinin etkinliği ve komplikasyonları belirlendi (Resim 1,2).

Hastaların tedavinin etkinliğinden faydalanmalarının tespiti açısından subjektif olarak spazm dereceleri 0-4 rakamları arasında sınıflandırıldı. Toksin öncesi ve sonrası hastaların spazm dereceleri tespit edilerek klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 1).

Tartışma

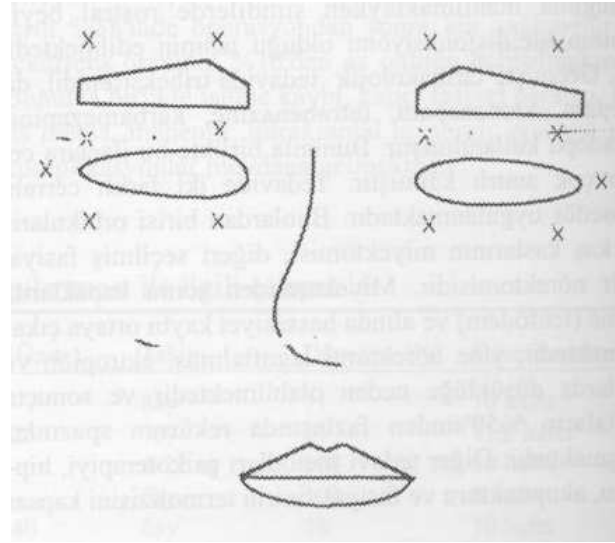
Yüz bölgesi spazmları iki grupta incelenebilir,

1.Esansiyel Blefarospazm,

Orbikülaris okuli kasının spasmodik kontraksiyonuna bağlı olarak istem dışı ve tekrarlayıcı göz kapaklarının kapanmasıdır. Sıklıkla bilateral ve ilerleyicidir. Hastaların yaklaşık yarısında diğer istemsiz hareketler de mevcuttur, büyük çoğunlukla hastaların semptomları 3 ile 5 yıl arasında stabil olur. Hastalar fonksiyonel olarak kör olabilirler ve bazen depresyon için psikiyatrik tedaviye ihtiyaç duyarlar (2,3).

Yüzün alt kısmında, ağızda, çenede, boyunda ve yumuşak damakta diskinezi (istemli hareketlerde kısıtlılık ve hareket sırasında ağrı duyma) ortaya çıkabilir.

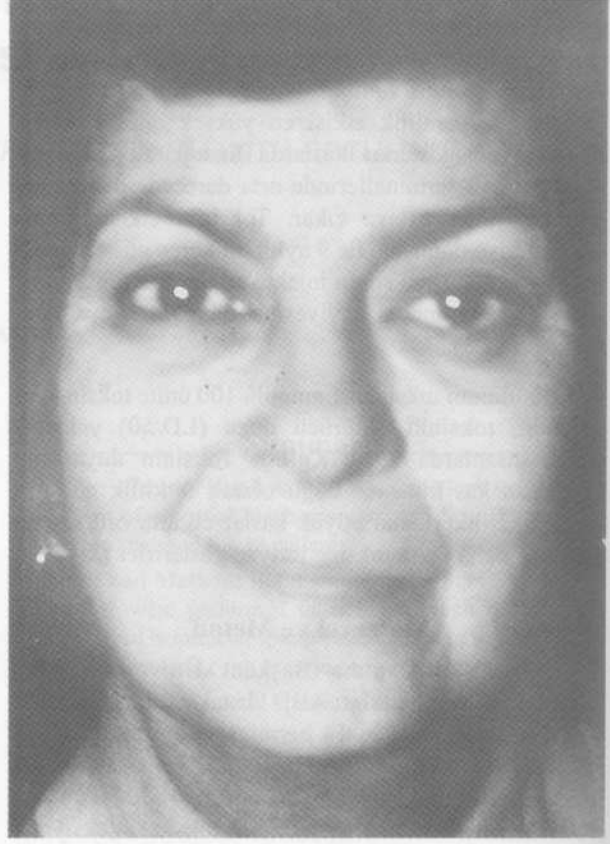
Blefarospazm ve daha alt fasiyal distoni (kas tonüsünde bozulma) kombinasyonu Meige sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu hastaların yaklaşık 2/3'ü kadındır ve 60 yaş ve üstüdür. Yine bu hastaların 1/3'ünde birinci veya ikinci derece akrabalarında blefarospazm, Meige sendromu, esansiyel tremor veya



Şekil 2. Blefarospazmlı hastalarda botulinum uygulama tekniği.



Resim 1. Sol Hemifasiyal spazmlı hasta, toksin uygulanımı öncesi.



Resim 2. Toksin uygulanması sonrası dördüncü haftada aynı hastanın klinik görünümü.

parkinsonizm gibi bir hareket hastalığı mevcuttur (2-4).

Blefarospazmın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, daha önceleri psikiyatrik bir hastalık olduğuna inanılmaktayken şimdilerde rostral beyin sapının bir disfonksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (2). Geçmişte farmakolojik tedavide triheksifenidil, diazepam, klonazepam, tetrabenazine, karbamezapine, levodopa kullanılmıştır. Bununla birlikte bu ilaçlara cevap çok sınırlı kalmıştır. Tedavide iki farklı cerrahi prosedür uygulanmaktadır. Bunlardan birisi orbikularis ve kaş kaslarının miyektomisi, diğeri seçilmiş fasiyal sinir nörektomisidir. Miyektomiden sonra kapaklarda şişme (lenfödem) ve alında hassasiyet kaybı ortaya çıkabilmektedir, yine nörektomi lagofthalmus, ektropion ve kaşlarda düşüklüğe neden olabilmektedir ve sonuçta hastaların %50'sinden fazlasında rekürren spazmlar oluşmaktadır. Diğer tedavi metodları psikoterapiyi, hipnoz, akupunkturu ve fasiyal sinirin termolizisini kapsar (2).

Botulinum toksin enjeksiyonları ilk olarak 1983'de esansiyel blefarospazm tedavisinde kullanılmıştır (5).

Kaslarda denervasyona ve tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmakla birlikte hastaların %90'dan fazlasında anlamlı düzelmeler görülmüştür. Blefarospazmlı ve Meige sendromlu hastalarda yapılan bir çok çift kör çalışmada Botulinum toksin enjeksiyonlarının yararlı olduğu bulunmuştur ve botulinum toksini blefarospazm tedavisinde ilk seçenek olmuştur (5-11). Toksinin tam etkisi birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır ve spazmların rahatlaması 3 ay kadar sürmektedir. Yayınlarda etkinlik süresi 10 ile 16 hafta arasında değişmektedir (Tablo 2).

Esansiyel blefarospazmda botulinum toksin uygulamasına bağlı olarak pitozis ve korneal komplikasyonlar görülmektedir. Pitozis üst kapak enjeksiyonlarında toksinin levator kasına diffüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bir göze 25 üniteden fazla uygulanan toksin enjeksiyonlarında pitozis insidansında anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. İnjektasyon sayısı arttıkça pitozisin ortaya çıkma riski de artmaktadır (2).

Korneal komplikasyonlar, orbikularis kasında oluşan felce bağlı olarak kırpm sıklığında azalma ve

Tablo 1. Hastaların ilk uygulama öncesi ve sonrası klinik değerlendirilmesi

Hasta no, cinsiyet	Spazm Derecesi		İnjeksiyonlar arası süre (gün)
	İnjeksiyon öncesi	İnjeksiyon sonrası	
1,K	4	1	60
2,K	3	0	80
3,K	4	2	120
4,K	3	0	90
5,K	4	1	60
6,K	4	1	80
7,K	4	1	90
8,E	3	0	120
9,K	4	1	60
10,K	4	1	120
11,E	3	0	60
12,E	3	2	30
13,E	4	1	60
14,E	3	1	60
15,K	2	0	120
16,E	3	0	90
17,E	4	1	60
18,E	4	0	120
19,K	3	1	90
20,E	4	0	60
21,E	4	2	30
22,K	3	0	60
23,K	3	1	30
24,K	4	0	60
25,E	4	1	90
26,K	3	2	90
27,E	4	1	60
28,E	2	0	90
29,E	4	1	120
30,K	3	0	60
31,K	2	1	30
32,K	4	1	60

tam olmayan kapak fonksiyonuna (lagofthalmus) bağlı meydana gelmektedir. Bu etkiler sıklıkla yüzeysel punk-

tat keratopatiye neden olmaktadır. Semptomlar topikal gözyaşı ve kırpmanın zorlanması ile azalmaktadır. Görülen bir diğer komplikasyon da diplopidir ve ekstraoküler kasların zayıflığına bağlı meydana gelmektedir. Diplopi insidansı %1'den azdır.

Bir çok yazar alt fasiyal zayıflığın özellikle Meige sendromlu hastalarda ortaya çıktığını belirtmişlerdir (2-4).

Diğer rastlanan komplikasyonlar arasında entropion, ektropion, epifora ve ekimozu kapsamaktadır. Epifora, lakrimal kese disfonksiyonuna veya korneal punktat epitel defektlerine bağlı ortaya çıkmaktadır (2-11).

2. Hemifasiyal spazm,

Unilateral, periyodik, fasiyal kasların tonik kontraksiyonlarıdır. Sıklıkla orbikularis okuli kasında başlar ve gittikçe fasiyal kaslar tutulur. Spazmlar hastalar uyanırken olduğu kadar uyurken de ortaya çıkarlar. Hemifasiyal spazm sıklıkla orta yaşlarda ve kadınlarda görülür, ailesel birliktelik rapor edilmektedir. Hemifasiyal spazm sıklıkla serebellopontin köşede 7. kranial sinirin mekanik-vasküler kompresyonun sonucu ortaya çıkarlar. Sorumlu olan damarlar anterior inferior serebellar arter, posterior inferior serebellar arter ve internal auditor arterlerdir, %1'den az sıklıkta neden posterior fossa tümörleri olabilmektedir.

Kompresyon fasiyal sinire hasar verir ve irrite eder bundan dolayı spazma rağmen etkilenen taraf orbikularis okuli kası zayıflar. Karbamazepin, klonezepam, orfenedrin, sinir bloğu, botulinum injeksiyonu, miyektomi, fasiyal sinir nöroktomi ve nöroşirurjik mikrovasküler dekompresyon (Jannetta prosedürü) kullanılan tedavi yöntemleridir. Bunlar içerisinde mikrovasküler dekompresyon en başarılı tedavi metodudur. Yayınlarda hastaların %88'inde operasyondan sonra kür sağlandığı ve rekürrens oranının %10'dan az olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte işitme kaybı, kalıcı fasiyal paralizi, otitis media, menenjit, intrakranial hemoraji, epilepsi gibi komplikasyonlar meydana gelmektedir.

Tablo 2. Blefarospazm tedavisinde botulinum toksin uygulanması ile ilgili çalışmalar

Araştırmacılar	Hasta sayısı	Total injeksiyon	Doz (Ünite)	Takip	Düzelme (%)	Düzelme süresi
Freueh ve ark. (5)	22	39	6.25	8ay	91	10 hafta
Tsoy ve ark. (6)	43	125	12.5-25	7ay	93	11.5 hafta
Scott ve ark. (7)	39	124	5-50	6-22 ay	100	10 hafta
Shorr ve ark. (8)	22	57	12.5	6ay	100	8 hafta
Elston ve Russel (9)	34	89	12.5-40	6ay	78	10 hafta
Mauriello (10)	50	belirtilmemiş	12.5	0.5-6ay	90	12 hafta
Perman ve ark. (11)	50	56	12.5	1-12	96	12 hafta
Çalışmamız	34	116	12.-25	8ay	100	10-12 hafta

Nöroşirürjikal dekompresyon tanımlanan tedavi formu olmakla birlikte, botulinum toksin enjeksiyonları hemifasiyal spazmın özellikle cerrahi prosedürden sonra ortaya çıkan spazmın kontrolünde oldukça etkilidir. Etkinliğin süresi 12 ile 17 hafta arasında sürmektedir. Bu süre esansiyel blefarospazmdan 1 ay daha uzundur (2,9,13-15).

Hemifasiyal spazmda ortaya çıkan yan etkiler de blefarospazmlı hastalarla benzerlikler göstermektedir (2,3,13,14).

Freueh ve ark.(5) 22 blefarospazmlı hastada yaptıkları çalışmada 6.25 Ü botulinum-A toksini uygulamışlar, etkinin 10 hafta sürdüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %92'sinde düzelme meydana gelmiştir. Tsoy ve ark. (6) ise 43 blefarospazmlı hastada yaptıkları çalışmada 12.5 ile 25 Ü arasında değişen dozlarla yaptıkları toksin enjeksiyonlarında etkinin 11.5 hafta sürdüğünü gözlemlemişlerdir. Scott ve ark. (7) ile Shorr ve ark. (8) blefarospazmlı hastalar üzerinde botulinum-A toksini uygulamalarında etkinin 8 ile 10 hafta arasında sürdüğünü belirtmişlerdir.

Biglan ve ark.(13) hemifasiyal spazmlı 46 hastalık bir seride her hastaya 20 Ü toksin uygulamışlar ve ikinci toksin uygulanması için 3.4 ay sonra gereksinim ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

Ülkemizde Yağcı ve ark.(16) tarafından 12 blefarospazmlı hastaya 20-35 Ü arasında değişen botulinum-A toksini uygulanmış, tedavi edilen 12 hastadan 10'unda yeterli düzelme sağlanmış ve etki 2.4 ay kadar devam etmiştir.

Tarafımızdan botulinum toksin uygulanan esansiyel blefarospazmlı ve hemifasiyal spazmlı olguların %100'ünde anlamlı düzelme saptanmıştır. Toksinin etki-si ilk 24-48 saat içinde ortaya çıkmış, blefarospazm hasta grubunda toksinin etkinliği 90 gün devam ederken, bu süre hemifasiyal spazmlı hastalarda ortalama olarak 120 gün devam etmiştir. Bu süreler literatür bulguları ile uyumluluk göstermektedir. Botulinum toksin uygulanması sonrası hastaların hiçbirisinde komplikasyon izlenmemiştir. Hastalara botulinum toksin uygulanımı sırasında seçilen kapak ve yüz bölgeleri daha önceki uygulamalarla paralellik göstermektedir (3-11). Botulinum toksinin uygulama bölgeleriyle ilgili yapılan bir çalışmada farklı yüz, alın ve kapak bölgelerine uygulanan botulinum-A toksininin tedavinin etkinliği ve yan etkileri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı ortaya konulmuştur (17).

Botulinum-A toksini spazm tedavisinde kullanılan karbamezapin,klonezepam gibi ilaçlardan hem daha etkili, hem de güvenilirdir (2,3). Toksinin uygulanması kolay ve kısa sürelidir, poliklinik şartlarında uygulanabilmektedir, komplikasyon oranı düşüktür ve komplikasyonlar kalıcı değildir, bu nedenlerden ötürü botulinum-A toksini blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:1044-49.
2. Osako MO, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1991; 36:28-43.
3. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Eng J Med* 1991; 324:1186-94.
4. Cohen DA, Savino PJ, Stern MB, Hurtig HI. Botulinum injection therapy for blepharospasm: A review and report of 75 patients. *Clin Neuropharmacology* 1986; 9:415-29.
5. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1464-68.
6. Tsoy EA, Buckley EG, Dutton JJ. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:176-9.
7. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:347-50.
8. Shorr N, Seiff SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:542-6.
9. Elston JS, Russell RW. Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *Br Med J* 1985; 290:1857-59.
10. Mauriello JA. Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm treatment with botulinum toxin. *Neurology* 1985; 35:1499-1500.
11. Perman KI, Baylis HI, Rosenblum AL, Kirschen DG. The use of botulinum toxin in the medical management of benign essential blepharospasm. *Ophthalmology* 1986; 93:1-3.
12. Edward AT, Edward GB, Jonathan JD. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:176-9.
13. Biglan AW, May M, Bowers RA. Management of facial spasm with clostridium botulinum toxin type A (Oculinum). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:1407-12.
14. Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NJ. Hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1305-06.
15. Biglan AW, May M. Treatment of facial spasm with oculinum. *J Ped Ophthalmol Strabismus* 1986; 32:216-21.
16. Yağcı A, Köse S, Kayıkcıoğlu Ö, Pamukcu K. Esansiyel blefarospazmlı hastalarda botulinum-A toksin uygulanması *MN Oftalmoloji* 1998; 5(2):138-40.
17. Campos E, Bolzani R, Schiavi C, Liguori R, Scarele M. Effect of injection sites of botulinum toxin for blepharospasm treatment: statistical analysis *Neuro-ophthalmology* 1999; 22:17-23.