

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROF.DR. HAMİYET PEKEL
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**ESANSİYEL BLEFAROSPAZMLI HASTALARDA
BOTULİNUM TOKSİN ENJEKSİYON TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NERMİN PALANCI ALİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. AHMET ÖZKAĞNICI

KONYA-2009

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Distoniler	2
2.1.1. Distonilerin tanımı ve sınıflandırılması	2
2.1.2. Distoni tanısının konulmasında kullanılacak yardımcı testler	3
2.1.3. Distoninin diğer formları	5
2.1.3.1. Esansiyel Blefarospazm	5
2.1.3.1.1. Blefarospazmın tanımı ve sınıflandırılması	5
2.1.3.1.2. Blefarospazmın kliniği ve görülme sıklığı.....	5
2.1.3.1.3. Blefarospazm tanısı.....	6
2.1.3.1.4. Botulinum toksin dışında uygulanan tedaviler.....	8
2.1.3.1.5. Botulinum toksini ile tedavi.....	9
2.1.3.2. Oromandibuler Distoni, Lingual Distoni.....	9
2.1.3.3. Meige Sendromu (Brueghel Sendromu).....	10
2.1.3.4. Servikal distoniler.....	10
2.1.3.5. Grafospazm (El distonisi, yazı yazma spazmı)	11
2.1.3.6. Spazmodik veya Laringeal Distoni	11
2.1.3.7. Paroksizmal Distoni.....	12
2.1.3.8. Dopa responsif Distoniler.....	12
2.1.3.9. Hemifasial spazm	12
2.1.4. Distonilerin tedavisi	13
2.2. Botulinum toksin	13
2.2.1. Genel bilgiler	13
2.2.2. Botulinum toksininin yapısı	14
2.2.3. Botulinum toksininin etki mekanizması	14
2.2.4. Göz hastalıklarında Botulinum toksininin kullanıldığı alanlar	15
2.2.5. Botulinum toksin preparatları	15
2.2.6. Botulinum toksininin kontrendikasyonları.....	18

3. MATERYAL ve METOT	21
3.1.Çalışma hakkında genel bilgiler	21
3.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri	22
3.3. Çalışmaya alınma kriterleri.....	22
3.4. İlacın hazırlanması ve enjeksiyonun uygulanma biçimi.....	23
4. BULGULAR	24
4.1. Tanıya göre sınıflandırma.....	24
4.2. Ek hastalıkların dağılımı.....	24
4.3. Aile öyküsü ve geçirilen göz ameliyatları	25
4.4. Uygulanan enjeksiyon sayısı	25
4.5. İlk Botulinum toksin enjeksiyonundan sonra görülen yan etkiler	25
4.6. Uygulanan ilk Botulinum toksin miktarı	28
4.7. Doz artırımının gerekliliği	29
4.8. Ortalama uygulanan Botulinum toksin dozu	31
4.9. Dozun azaltıldığı vakalar	32
5. TARTIŞMA	33
6. ÖZET.....	35
7. ABSTRACT	36
8. KAYNAKLAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
ANA	:	Antinükleer Antikor
KC	:	Karaciğer
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
EEG	:	Elektroensefalografi
VEP	:	Görsel uyarılmış potansiyel
ERG	:	Elektroretinografi
EMG	:	Elektromuskulografi
M.	:	Musculus
IE	:	Uluslararası Ünite

TABLULAR

- Tablo 1 : Distoni tanısında kullanılacak yardımcı testler
- Tablo 2 : Botulinum toksin A dilüsyon miktarları
- Tablo 3 : Botulinum toksin A enjeksiyonu ile tedavi edilen erişkin hastalarda bu toksine karşı antikor oluşma sıklığı
- Tablo 4 : Esansiyel Blefarospazm ve Hemifasial spazmlı hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı
- Tablo 5 : Uygulanan enjeksiyon sayısının yaşa göre dağılımı
- Tablo 6 : Yan etki gösteren hastaların cinsiyet dağılımı
- Tablo 7 : Yan etki gösteren hastaların yaş dağılımı
- Tablo 8 : Enjeksiyon sonrası görülen yan etkilerin dağılımı
- Tablo 9 : İlk enjeksiyonda uygulanan Botulinum toksin doz miktarı
- Tablo 10: Arttırılan doz miktarı ve doz artırımını yapılan hasta sayısı
- Tablo 11: Doz artırımını yapılan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı
- Tablo 12: Farklı yaş gruplarında doz artırımını yapılan hasta sayısı
- Tablo 13: Doz artırımının yapıldığı seans

1. GİRİŞ

Fokal distoniler arasında sayılan Esansiyel Blefarospazmın bugüne kadar organik herhangi bir nedeni bulunamamıştır. Nedene yönelik tedavi yapılamadığı için de semptomatik tedavi uygulanabilecek tek tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla Botulinum toksin enjeksiyonu Esansiyel Blefarospazmda günümüzde uygulanan ilk tedavi seçeneğidir. Esansiyel Blefarospazmlı birçok hasta göz hastalıkları uzmanı tarafından Botulinum toksin tedavisi amacıyla bu tedavinin uygulandığı merkezlere refere edilir. Ancak direkt olarak nöroloji uzmanı veya aile hekimi tarafından sevk edilen hasta sayısı da küçümsenmeyecek kadar çoktur.

Botulinum toksininin tedavide kullanıldığı oftalmolojik hastalıkların başında Esansiyel Blefarospazm gelmekte, bunu sırasıyla Hemifasial spazm ve Meige Sendromu izlemektedir. Bugüne kadar Bonn Üniversitesi Göz Kliniğinde bu üç tanıyı almış yaklaşık olarak üç bin hasta bu yöntemle tedavi edilmiştir. Botulinum toksin tedavisi uygulanan hasta sayısının bu kadar yüksek olması Botulinum toksininin etkileri, yan etkileri ve her ikisine etkisi olan faktörlerin incelenmesi olanağını bizlere sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Botulinum toksin enjeksiyon tedavisinin etki süresi, yan etkileri, uygulanan doz miktarı ve doz arttırılmasının gerektiği durumları saptamaktır.

Bu çalışmanın sonucunda günümüzde hastadan hastaya oldukça değişkenlik gösteren ve herhangi bir standardı olmayan Botulinum toksin enjeksiyon tedavisinde hekimlere yol gösterebilecek ve yardımcı olabilecek sonuçlara ulaşılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Distoniler

2.1.1. Distonilerin tanımı ve sınıflandırılması

Distoni terimi antagonist kas gruplarının istemsiz kasılması sonucu ortaya çıkan ilkel ve anormal kas hareketlerinin tümünü kapsar. Distoniler, çoğu zaman psişik etkilerle ortaya çıkan organik bozukluklar olarak da tanımlanabilir (1). Diğer distonilerden farklı olarak sadece esansiyel Blefarospazmda anormal duruş pozisyonu oluşmamaktadır.

Distoni ya nedeni bilinmeyen primer bir hastalık olarak ya da sekonder veya semptomatik distoni dediğimiz beyindeki herhangi bir hastalığa ikincil ortaya çıkmış bir semptom olarak karşımıza çıkabilir. Sekonder distoniler primere kıyasla daha nadir görülürler. Primer distoni formunda anamnez ve klinik muayenede distoni dışında herhangi bir bulguya rastlanmaz. Nörolojik muayene ve Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinde de başka bir patoloji yoktur. Sadece beyinde kitle olması, Wilson Hastalığı, beyin damarlarında infarkt ve beyin kanaması sonrasında görülen sekonder distonilerde MRG'de patolojik bulgular tespit edilebilir.

. 1998 yılında yapılan bir çalışmada (2) distoniler, etyolojisine, yaşa ve tutulum şekline göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

A) Etyolojisine göre

1- Primer Distoniler

- a- Müsküler distoni (Oppenheim Distonisi)
- b- Ailevi form (genellikle fokaldır ve yetişkin yaşlarda başlar)
- c- Sporadik form
- d- Distoni plus
- e- Dopa sensitif Distoni (Segawa sendromu)
- f- Distoni-Myoklonus sendromu

2- Sekonder Distoniler (semptomatik)

- a- Dejeneratif hastalıklara bağlı
- b- Vasküler nedenlere bağlı
- c- İlaçlara bağlı
- d- Metabolik nedenlere bağlı

B) Yaşa göre;

- 1- İnfantil form 0–12 Yaş
- 2- Jüvenil form 13–20 Yaş
- 3- Erişkin form > 20 Yaş

C) Tuttuğu yere göre;

- 1- Fokal: vücudun sadece bir yeriyle sınırlı (örneğin; Blefarospazm)
- 2- Segmenter: vücudun komşu iki bölümüyle sınırlı (örneğin; Tortikolis ve Oromandibuler distoni)
- 3- Multifokal: Birbirine komşu olmayan iki veya daha fazla vücut bölümünün tutulduğu form (örneğin; Blefarospazm ile Grafospazm)
- 4- Jeneralize form: birbirine komşuluğu olmayan vücudun birçok bölümünün bazen bir ekstremitenin tamamının tutulduğu form
- 5- Hemidistoni: vücudun bir yarısının üst ve alt ekstremiteninde içinde olacak şekilde tutulduğu formdur. Bunların %80’ni semptom verir ve bunlarda çoğunlukla karşı taraf bazal ganglion tutulumu gösteren yapısal bir bozukluk saptanır.

2.1.2. Distoni tanısının konulmasında kullanılacak yardımcı testler

Distoni tanısı klinik olarak nörologlar tarafından konulmaktadır. Tanı için özel bir laboratuvar testi yoktur. 1990’da yapılan bir çalışmayla distoni tanısı koyarken klinisyene yardımcı olabilecek bazı laboratuvar testleri aşağıdaki tabloda sınıflandırılmıştır (3):

Tablo 1. Distoni tanısında kullanılacak yardımcı testler

	Çocukluk/gençlik döneminde başlayanlar	Yetişkin yaşta başlayanlar	Yaşa bağımlı olmayan sekonder distoniler
Kan			
Seruloplazmin	+	++*	+
Lepra Serolojisi	+	+	+
Sedimentasyon, tam kan ve pıhtılaşma enzim tayini	+	+	+
KC enzimleri, Elektrolit, Böbrek fonksiyon testleri	+	+	+
Anti-Nükleer Antikor (ANA)	+		+
Tiroid bezi antikorları	+		+
Kreatininkinaz	+		+
Ürik asit	+		+
İmmunelektroforez (IgA)			+
Periferik yayma (Akantositler)			+
Aminoasitler			+
Lizozomal Enzimler			+
Uzun zincirli yağ asitleri			+
Alfa-fetoprotein			+
Hipoksantin-Guanin-Fosfo-Ribozilltransferaz Aktivitesi			+
BOS incelenmesi (Laktat dahil)	+		+
Bakır atılımı	+	+	+
Aminoasitler			+
Oligosakkaridler			+
Mukopolisakkaridler			+
Kas biyopsisi			+
KC biyopsisi			+
Kemik iliği biyopsisi			+
Deri biyopsisi			+
Biyomikroskop muayenesi	+	++*	+
CT, MRG	+	++*	+
EEG	+		+
EMG, NLG, SSEP	+		+
VEP, ERG	+		+

(*) Elli yaşın üzerindeki hastalarda yukarıdaki tarama testleriyle Wilson hastalığı mutlaka araştırılmalıdır.

2.1.3. Distoni formları

Aşağıda kısaca distoninin formları ve hastalık belirtilerinden bahsedilmiştir.

2.1.3.1. Esansiyel Blefarospazm

2.1.3 1.1. Blefarospazmın tanımı ve sınıflandırılması

Esansiyel Blefarospazm fokal distoni formlarından biridir. Esansiyel Blefarospazm 1976 yılından beri (4) fokal distoniler arasında sayılmaya başlanmıştır.

Temel olarak musculus orbicularis oculi tutulumu başta olmak üzere nadiren musculi corrugator supercilii ve musculus procerusun tutulduğu bilinen herhangi bir organik nedeni olmayan istemsiz tonik klonik kasılmalardan oluşur.

Subjektif olarak hastaların çoğunda problem göz kapağının kasılmasından çok gözünü açık tutamaması olarak karşımıza çıkar. Dolayısıyla kasılmalar sırasında hasta gözünü açamadığından pratik olarak görme fonksiyonu yitirilmiş olur ve fonksiyonel körlük denen durum ortaya çıkar (5). Hastayı en çok rahatsız eden durum da budur.

Bugüne kadar esansiyel Blefaospazma neden olabilecek herhangi bir organik neden bulunamamıştır (6). Daha önceleri yapılmış çeşitli araştırmalarda ailevi geçişin yüksek bir risk oluşturması esansiyel Blefarospazmın bazal gangliyondaki bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı ve dolayısıyla genetik bir nedene bağlı olabileceği konusunu tartışmaya açmıştır.

1999 yılında (7) yapılan bir çalışmayla Esansiyel Blefarospazm üç tipe ayrılmıştır:

- 1- Klasik Blefarospazm (intermittan güçlü göz kapağı kasılması)
- 2- Tonik Blefarospazm (tonik göz kapak aralığının daralması)
- 3- Göz kapağı açma-Inhibisyon tipi (esansiyel Blefarospazmın apraktik tipi) musculus orbicularisin kasılması olmadan musculus frontalis kasılır ve buna bağlı olarak alında bu kasılmalarla uyumlu kırıksıklıklar ortaya çıkar.

2.1.3.1.2. Blefarospazmın kliniği ve görülme sıklığı

Esansiyel Blefarospazmda çoğunlukla her iki göz tutulur. Ancak sadece bir gözün tutulduğu çok nadir durumlar da mevcuttur. Bu durumda esansiyel Blefarospazmın Hemifasial spazmdan ayırıcı tanısında zorluk yaşanabilir.

Blefarospazm, esansiyel Blefarospazmda olduğu gibi izole bir şekilde ortaya çıkabileceği gibi yüzün alt kısmında distonik hareketlerle karakterize Meige sendromu ya da Grafospazm veya Tortikollis gibi diğer kas gruplarının tutulduğu başka hastalık tablolarıyla da beraber bulunabilir. Kadınlar erkeklere oranla üç kat daha sık tutulum gösterirler.

Blefarospazm temelde iyi karakterde bir hastalık tablosu olmasına rağmen tutulum derecesine bağlı olarak kişinin günlük aktivitelerini kısıtlayan tarzda belirtileri olduğu için hastaların şikayeti oldukça fazladır. Çoğu hasta özellikle aşırı aydınlık ortamlarda, rüzgarlı havalarda, stresli olduklarında ve psikik olarak yoğun oldukları zamanlarda belirtilerin daha da şiddetlendiğinden şikayetçidirler. Buna karşılık birçok hasta dinlenme zamanlarında, sessiz ortamlarda ve aşırı dikkat gerektiren işler ile meşgul olduklarında belirtilerin hafiflediğinden bahsederler. Birçok hasta özellikle günün ilerleyen saatleriyle artan şikayetlerinin olduğunu ve akşam saatlerinde belirtilerin arttığından bahsederler. Ancak tam tersi olan vakalarda yok değildir. Uyku sırasında belirtiler tamamen kaybolur. Sıklıkla sadece uzanıp dinlenmek bile belirtilerin yatışması için yeterli olabilir. Bu Esansiyel Blefarospazm ile Hemifasial spazm arasındaki önemli bir farktır. Hemifasial spazmlı hastalar özellikle uzanıp dinlendiklerinde ve geceleri kasılmaların arttığından şikayetçidirler.

2.1.3.1.3. Blefarospazm tanısı

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

1988 yılında yapılan bir çalışmada (6) patolojik göz kapanması yapabilen hastalıkların ayırıcı tanısı aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

- 1- Musculus levator palpebra'nın felci veya zayıflığı
- 2- Ptozis (değişik nedenli)
- 3- Musculus orbicularis oculi'nin istemsiz kasılması

- 4- Santral sinir sistemi nedenli
 - a- Distoniler (esansiyel Blefarospazm)
 - b- Tikler
 - c- Tardif Diskinezi
 - d- Kore
 - e- Myoklonus
 - f- Tetanoz
 - g- Felç (İnme) sonrası
 - h- Bakış yönüne bağlı olan Blefaroklonus
- 5- Periferik sinir sistemi nedenli
 - a- Spasmus hemifacialis
 - b- Fasial Sinkinezi
 - c- Fasial Myokimi
 - d- Tetani
- 6- Kas hastalıkları (Myotoni gibi)
- 7- Göz hastalıkları (Kuru göz, Konjonktiva ve kornea hastalıkları, Uvea ve irisin iltihapları gibi)
- 8- Parkinson hastalığı
- 9- Nörolojik veya göze ait olmayan nedenler
10. Uyku bozuklukları
11. Bilinçli göz kapama
12. Psikolojik göz kapama

Esansiyel Blefarospazmın etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Striatumdaki dopaminerjik hiperfonksiyon veya dopamin reseptörlerinin hipersensitivitesinin Esansiyel Blefarospazm nedeni olabileceği hala tartışılmaktadır.

Blefarospazmın ayırıcı tanısında mutlaka gözün iç ve dış yapılarını tutan hastalıklar düşünülmelidir. Bunların başında keratokonjunktivit sikka gelir. Oldukça sık bir oranda Esansiyel Blefarospazm ile birlikte keratokonjunktivitis sikka belirtileri görülmekte ve bunlar göz damlaları ve/veya göz pomadları ile tedavi edilmektedir.

Myastenik ptozis dışındaki konjenital, paralitik veya yaşlılığa bağlı ptozislerde bulguların sabit kalması nedeniyle ayırıcı tanıda zorlanılmayabilir. Özellikle esansiyel Blefarospazm Levator inhibisyon tipi Myasteniyeye benzer bulgular vermektedir. Ayırıcı tanıyı yapabilmek için Simpson Testi, Lid-twitch bulgusu (Cogan), EMG ve Antikor taraması gibi testler mutlaka istenmelidir.

2.1.3.1.4. Botulinum toksin dışında uygulanan tedaviler

Esansiyel Blefarospazm tedavisinde günümüzde tercih edilen ilk seçenek Botulinum toksin enjeksiyonudur. Oral kullanılacak ilaçların çok fazla yan etkisinin olması yanında istenilen ölçüde etki gösterememesi nedeniyle bunların tercih edilme oranı azalmıştır. Ancak yararlı olabileceği düşünülen seçilmiş bazı vakalarda Botulinum toksin tedavisine ilaveten Triheksifenidil gibi oral tedavi seçenekleri denenebilir.

Wirtschaftler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kemoterapi tedavisinde kullanılan antimitotik, antimetabolik ve myotoksik olan Doxorubicin, M. orbicularis oculi kasına enjekte edilmiş, ancak bu tedavi henüz rutin uygulamaya geçirilmemiştir (8).

Akupunktur, sinir terapisi, hipnoz gibi alternatif tıp teknikleri de esansiyel Blefarospazmda uygulanmış, ancak sadece sporadik etkileri dışında başka bir etkileri olmamıştır(9-11).

Esansiyel Blefarospazmda bazı cerrahi tedaviler de uygulanmış ve bunlar yetersiz kaldığında Botulinum toksin tedavisi ile desteklenmiştir. Fasial sinirin kesilmesi veya direkt M. orbicularis oculi kasının devre dışı bırakılması gibi.

Botulinum toksin tedavisinin yetersiz kaldığı vakalarda frontal askı ameliyatı (Suspansiyon ameliyatı) uygulanabilir. Bonn Üniversitesi Göz kliniğinde esansiyel Blefarospazmlı hastaların yaklaşık %4'üne bu ameliyat uygulanmıştır (12,13). Suspansiyon ameliyatı uzun yıllardan beri üst göz kapağı ptozisi olan birçok hastada uygulanmıştır. Bu ameliyatta derinin altına konan erimeyen bir dikiş materyali kullanılarak üst göz kapağı kenarı ile kaşlar arasında bir bağlantı sağlanmaktadır. Frontal kasın kasılması sonucu alnın kırışılması ile kaşların yukarı kalkması, dolayısıyla üst göz kapağının da bu harekete uyacak şekilde yukarıya doğru hareket etmesi bu ameliyatın temel prensibidir. Bu ameliyattan sonra frontal kasın orbiküler kasa göre daha da

güçlenmesi ve yukarıda anlattığımız fonksiyonu görebilmesi için alın bölgesine Botulinum toksin enjeksiyonu yapılmaz, fakat diğer bölgelere yapılmaya devam edilir (13).

2.1.3.1.5. Botulinum toksin ile tedavi

Günümüzde tedavi amaçlı kullanımına izin verilen beş Botulinum toksin preparatı bulunmaktadır. Botox® (Serotip A), Dysport® (Serotip A), Xeomin® (Serotip A), Myobloc® (Serotip B) ve Neurobloc® (Serotip B)dir. Ancak asıl sorun, bu preparatların lokal ve sistemik uygulamadan sonra uzun dönem etkilerinin henüz tam bilinmiyor olmasıdır. Bu yüzden Botulinum toksin tedavisi başlanacak hastaya ve varsa yakınlarına muhtemel çıkabilecek yan etkiler hakkında mutlak surette yeterli bilgi verilmeli ve onların onayı alındıktan sonra tedaviye başlanmalıdır. Burada tavsiye edilen hastanın tedaviyi kabul ettiğini gösteren bir onam belgesini okuyup imzalamasıdır.

Özellikle aşağıda sıralanan istenmeyen yan etkiler hastaya mutlaka anlatılmalıdır:

- Enjeksiyon bölgesinde fonksiyon azalmasıyla beraber kasta geçici lokal zayıflık
- Ağızda kuruluk, yutkunma problemleri ve halsizlik
- Enjeksiyon bölgesinde hematom
- Lokal ağrı, deri tahrişi/enfeksiyonu, enjeksiyon bölgesinde şişlik

Lokal ağrı durumunda genellikle hastaların birçoğu tedaviye ihtiyaç duymazken, şikayeti olan bazı hastalara soğuk uygulama veya antienflamatuar merhemler önerilebilir.

Antikoagülan ilaç kullanan hastalarda da değişik oranlarda cilt altına kanama riski mevcuttur.

2.1.3.2. Oromandibuler Distoni, Lingual Distoni

Bu formda çene, ağız ve dil kaslarının istemsiz kasılması sonucu ağız çevresinde kasılmalar, çene açılmaması gibi belirtiler ortaya çıkar.

Verdikleri bulgulara göre oromandibuler distoniyi üç forma ayırabiliriz:

- 1- Fasial tip: yüzeyeldir, 7. kranial sinir tarafından innerve edilen yüz kaslarının tutulumu vardır.

- 2- Çene açma tipi: M. pterygoideus lateralisin hiperfonksiyonu, çene altı kasları tutulumu ve çeneyi kapatan kasların inhibisyonu vardır.
- 3- Çene kapama tipi: 5. kranial sinirin innerve ettiği M. masseter, M. pterygoideus medialis ve M. temporalisin tutulumu vardır.

2.1.3.3. Meige Sendromu (Brueghel Sendromu)

Esansiyel Blefarospazmlı birçok hasta aynı zamanda oromandibuler distoni bulgularını taşır. Bu iki formun beraber görüldüğü duruma Meige Sendromu denir.

Bu tip hastalar sadece fonksiyonel görme yeteneklerinin yanında mimik hareketlerinin de etkilenmesinden şikayetçidirler.

2.1.3.4. Servikal distoniler

Servikal distoniler en sık görülen fokal distonilerdir. Boğaz ve boyun bölgesindeki kaslar tutulmuştur. Yaklaşık 10 000 de bir prevalansla görülürler.

Sıklıkla kadınları tutar (Kadın/Erkek oranı 2.9/1) ve orta yaşlarda görülür (ortalama 45 yaş, 19–76 yıl) (14).

Boyun ve boğazdaki kasların istemsiz, tonik veya fazik aktivasyonu ile karakterizedir.

Spastik tortikollisi başın üç ana hareket yönüne göre 3 sınıfa ayırabiliriz:

- 1- Rotatorik Tortikolis (başın vertikal aksı çevresinde)
- 2- Laterotortikolis (aynı taraftaki omuza bakan yana eğilmiş baş pozisyonu)
- 3- Anterotortikolis (sagittal yöne doğru olan baş pozisyonu)

Servikal distoniler %26 oranında diğer distoni formlarıyla beraber görülürler. Bu durumda segmental veya multifokal distoni olarak adlandırılırlar.

Çoğu hasta yanağına elini dayayarak, başparmağıyla veya işaret parmağıyla çenesine dokunarak anormal baş pozisyonunun düzelmesini ve spazm nöbetinin geçmesini sağlar. Bu durum esansiyel baş tremoru diye bilinen klinik durumda oluşmadığı için ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Birçok nörolojik hastalık ve lokal enfeksiyonlar gibi durumlar da servikal distoni formundaki baş pozisyonuna benzer bulgular verdiği için ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

1985'ten bu yana tedavide ilk tercihi oluşturan Botulinum toksin enjeksiyonu servikal distonideki anormal baş duruşunu düzeltmekte ve %60-80 hastada iyileşme sağlamaktadır (15,16).

Birçok hasta Botulinum toksin enjeksiyonundan sonra boyun bölgesindeki ağrılarının azaldığını ifade etmektedir. Ancak % 5 hastada tam tersine ağrı şiddetlenmektedir. Bunun omurgadaki denervasyon değişikliklerine bağlı olabileceği tahmin edilmektedir.

2.1.3.5. Grafospazm (El distonisi, yazı yazma spazmı)

Grafospazm el veya parmakların istemsiz kasılması veya açılması ile giden kolun fokal bir distonisidir. Belirtiler yazı yazma sırasında veya elle yapılan herhangi bir iş sırasında ortaya çıkar ve ağrı ile birlikte dir. Grafospazm müzisyenlerde, sekreterlerde, sporcularda, saatçilerde, terzilerde, golf oynayanlarda ve dansla uğraşanlarda sıklıkla karşımıza çıkar.

Çoğu hasta ilk Botulinum toksinin enjeksiyonundan sonra ortaya çıkan parezi nedeniyle bir daha enjeksiyon yaptırmamaktadır. Bu tip hastalara mümkünse diğer elle yazı yazmayı öğrenmesi tavsiye edilir, ancak maalesef %25 hastada 5 yıl içerisinde diğer elde de aynı belirtiler ortaya çıkmaktadır.

2.1.3.6. Spazmodik veya Laringeal Distoni

Spazmodik distoni iç laringeal kasları tutan bir distoni formudur. Laringeal kaslardaki tutulumla ilgili rahatsızlıklar ortaya çıkar. Bu durum genellikle erken ve orta yaşlarda görülür (20–70, ortalama 47 yaş). Görülme sıklığı 100 000 de 5.1' dir ve her iki cinsiyette eşit olarak görülür.

Bu tür hastalarda konuşma problemlidir. Özellikle stresli durumlarda belirtiler şiddetlenirken şarkı söylerken, gülerken veya ağlarken belirtiler hafifler.

Bu yüzden uzun yıllar spazmodik distoni psikolojik bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Ancak ilaç tedavisi, psikolojik tedavi ve logopedik tedaviler herhangi bir iyileşme sağlamamaktadır.

1986 yılından bu yana Botulinum toksin enjeksiyonu spazmodik disfoni tedavisinde kullanılmıştır. Botulinum toksin bu hastalık tablosunda laringeal kaslarda kısmi bir denervasyon yaparak etki etmektedir.

2.1.3.7. Paroksizmal Distoni

Oldukça nadir görülen ve frontal epilepsiden ayırımı güç olan bir distoni formudur. Korea, Atetoz, Ballismus gibi hiperkinezinin birçok formunu içerir. Sporadik görülür, ancak primer formda birçok gende problem bulunur.

Birçok hasta antiepileptiklere iyi cevap verir. O yüzden bu distoni formunun bir epileptik bir bozukluk olup olmadığı hala tartışmalıdır (7).

2.1.3.8. Dopa responsif Distoniler

Dopa-responsif Distoni, Dopa-sensitif Distoni veya Segawa Sendromu olarak bilinir ve oldukça nadir görülür. Genellikle çocukluk çağında ve yürümede zorluk ile başlar. Otozomal dominant veya otozomal resesif olabilen ve ailevi tutulum gösteren tipleri mevcuttur. Kadınlarda 2 ila 4 kat daha sık görülür.

L- Dopa ile yapılan tedaviye oldukça iyi cevap verir (17).

2.1.3.9. Hemifasial spazm

Birçok hastada Musculus orbicularis oculinin de beraberinde tutulduğu, yüz kasları bölgesinde başlayan tek taraflı, istemsiz tonik-klonik kasılmalara neden olan bir distoni formudur. Kronik ve ilerleyici bir karakter gösterir. Spazmlar aylar veya yıllarca sürebilir, yoğunluk ve frekansında artış gösterebilir. Alın kası dışındaki 7. kafa çiftinin innerve ettiği kasları tek taraflı tutar.

Hemifasial spazm tipik olarak 45–70 yaşları arasında sık görülür. Kadınlar erkeklere oranla 4/1 oranında daha sık tutulur (18).

Hastalar; yorgun olduklarında, stres durumlarında ve kahve içiminden sonra belirtilerin arttığından şikayetçidirler. Ayrıca esansiyel Blefarospazmdan farklı olarak belirtiler uyku sırasında kaybolmamaktadır.

Bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucunda Hemifasial spazmın bilinen en sık nedeninin 7. kafa çiftinin, beyin sapını terk ettiği bölgede yer işgal eden herhangi bir patoloji ve bunun sonucu oluşan bası olduğunu ortaya koymuştur. Bunların başında damar anomalileri gelir.

Tedavisinde; lokal olarak Botulinum toksin enjeksiyonu yapılabilir, psikoterapotik olarak Karbamazepin verilebilir veya cerrahi (Janette ameliyatı) uygulanabilir.

2.1.4. Distonilerin tedavisi

Maalesef bugüne kadar henüz distonileri, nedenine yönelik ve tam tedavi edebilecek herhangi bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Sistemik kullanılan bazı ilaçlar ve bazı cerrahi müdahaleler ancak hastaların şikayetlerini azaltmakta, ama tamamen ortadan kaldıramamaktadır.

1985 yılından bu yana tedaviye giren Botulinum toksin hem önemli bir yan etkisi olmaması hem de hastaların şikayetlerini azaltması yönüyle oldukça rağbet görmektedir. Bu yüzdendir ki günümüzde fokal distonilerin tedavisinde Botulinum toksin enjeksiyonu ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Fizyoterapi, psikolojik tedavi, akupunktur gibi metodlar da tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır (9,10,19).

2.2. Botulinum toksin

2.2.1. Genel bilgiler

Günümüzde farmakolojide bilinen en potent nörotoksindir. Sadece bir gram toksin 1×10^6 insanı öldürebilir (20,21). G-Aktindeki ADP'yi ribozilleyerek iskelet hücrelerinde dezintegrasyon yapan C-2 ve C-3 dışındaki diğer bütün Botulinum toksin suşları oldukça spesifik nörotoksinlerdir. Bunlardan da Botulinum toksin A en zehirli olanıdır.

Fare deneylerinde parenteral uygulamadaki LD 50 oranı 10×10^{12} 'dir. Botulizm, Botulinum toksininin neden olduğu bir gıda zehirlenmesidir. Botulinum toksini burada iskelet kaslarında oluşan uyku paralizisinden sorumludur. Küçük çocuklarda görülen infantil botulizm de, bu toksinin sporlarını içeren bal gibi gıdaların alınmasından sonra bağırsaklarda toksin üreten Clostridiumlara dönüşmesi sonucu görülür (22-24).

Botulizm güncel olarak beş klinik şekilde görülür; klasik gıda botulizmi, infant botulizmi, yara botulizmi, nedeni belirlenemeyen olgular ve kazara gelişen botulizm. Botulizm görme bulanıklığı ve diğer bazı kraniyal sinir belirtileri ile başlar, simetrik, yukarıdan aşağıya inen kaslarda zayıflık ve gevşek tipte paraliziler gelişir. Ateş yoktur, hastanın bilinci açıktır, duyu kaybı görülmez. Tanının esasını serum, dışkı, kusmuk ve gıda gibi uygun örneklerde toksinin gösterilmesi veya anaerob koşullarda C.botulinum'un üretilmesi oluşturur. Botulizmin tanısında en özgül ve en duyarlı yöntem farede toksin deneyidir. Hızlı tanı ve destekleyici tedavi botulizm tedavisinde en önemli noktalar (25).

2.2.2. Botulinum toksininin yapısı

Clostridium botulinum gram pozitif, anaerob, spor oluşturan basil şeklinde bir bakteridir. 9 tip ekzotoksin salgılar: A, B, C1-3, D, E, F ve G (26,27). Toksik olan tipi oldukça instabildir.

İlk kez 1822'de Botulinum toksin motor innervasyon bozukluklarında tedavi amacıyla önerilmiştir (28). Esas olarak Botulinum toksin tip A tedavide kullanılmaktadır.

2.2.3. Botulinum toksininin etki mekanizması

Botulinum toksin A, presinaptik motor sinir uçlarındaki reseptörlere bağlanır ve nöromüsküler iletiyi bloke ederek etki gösterir. Sinir hücresine girdiğinde Asetil kolinin serbestleşmesini engeller. Kimyasal olarak denerve edilen kas güçsüzleşir. Bu etki geri dönüşümlüdür ve 3-6 ay sürer. Daha sonra reinnervasyon başlar ve böylece eski belirtiler yeniden ortaya çıkar (29).

1978 yılından bu yana Botulinum toksin A tıpta tedavi amacıyla kullanılmaktadır. İlk olarak Amerikalı doktor Alan Scott Botulinum toksin A'yı şaşılık tedavisinde kullanmıştır. Günümüzde ise Botulinum toksin A anormal kas kasılmalarını önlemekte, şaşılık tedavisinde, servikal distoni hastalarının subjektif şikayetlerini ve objektif bulgularını iyileştirmede, beyin kanamaları sonrası oluşan spastisiteyi düzeltmede ve el ve dirsekte görülen hareket problemlerini gidermede kullanılmaktadır (30).

Ayrıca çocuklarda görülen Equinus sendromunda, atrofi ve retraksiyona yol açmadan musculus gastrocnemiusu denerve ederek çocukların yürüme sorununu gidermektedir.

Botulinum toksin oral ve parenteral alımdan sonra mide-bağırsak yoluyla ve kas dokusu tarafından emilir. Ayrıca emildiği dokunun komşu dokularına da dağılır. Otoradyografik incelemelerde I¹²⁵ ile işaretlenmiş çok düşük dozdaki Botulinum toksin A'nın uygulandığı bölgeye yakın nöromusküler alanlarda da sınırlı bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir. Bunun dışında verilecek yüksek doz toksinin uygulama yerinin çok daha uzak alanlarına da ulaşabileceği unutulmamalıdır. Enjeksiyondan sonraki ilk 24 saat içerisinde toksin intra ve ekstrasellüler proteoliz ile çok hızlı bir şekilde metabolize edilir ve yaklaşık %60'ı idrarla atılır.

2.2.4. Göz hastalıklarında Botulinum toksininin kullanıldığı alanlar

Esansiyel Blefarospazmın semptomatik tedavisinde, Hemifasial spazmın tedavisinde, şaşılığın geçici olarak düzeltilmesinde (31), gözyaşı bezinin hiperfonksiyonunda, spastik Entropiumda (32), Endokrin oftalmopatiadaki üst göz kapağı retraksiyonunda ve protektif pitozis sağlamak amacıyla Botulinum toksin kullanılmaktadır.

2.3.5. Botulinum toksin preparatları

Botox[®], Dysport[®], Xeomin[®], Myobloc[®] ve Neurobloc[®] şu anda piyasada bulunan Botulinum toksin preparatlarıdır. Bonn Göz Kliniğinde bu çalışmaya dahil edilen birçok hastada Botox[®] isimli preparat kullanılmıştır.

Bir flakon Botox[®] 100 Ünite (ie) Clostridium Botulinum toksin Tip A-Hemaglutinin kompleksi ile yardımcı madde olarak 0,5 mg insan albumini ve 0,9 mg Sodyum klorür içerir. Genellikle Botox[®] enjeksiyon sıvısı 4 mililitrelik steril ve prezervan madde içermeyen sodyum klorür ile dilüe edilerek hazırlanır.

Tablo 2. Botulinum toksin A dilüsyon miktarları

İlave edilen NaCl çözeltisi	Her 0,1 ml. deki doz
1,0 ml	10,0 IE
2,0 ml	5,0 IE
4,0 ml	2,5 IE
8,0 ml	1,25 IE

Enjeksiyon volümü azaldıkça yan etki oranının da azalacağı tahmin edilir. Bonn Üniversitesi Göz Kliniğinde Botox® 4,0 ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek kullanıma hazır hale getirilmektedir.

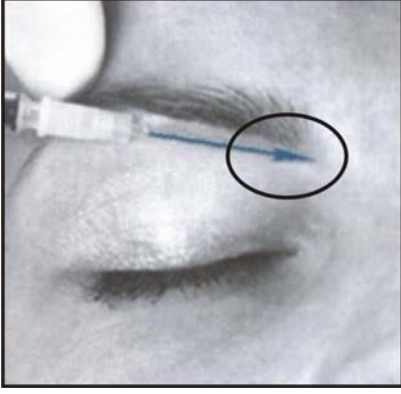
Hazırlanan Botox®'un saydam, renksiz veya hafif sarıya çalan bir renkte olması ve partikül içermemesi gerekir. Hazırlanmış çözelti kullanımdan önce 4 saate kadar 2–8°C'deki bir buzdolabında saklanabilir. Daha sonra artakalan ilacın ve kullanılan enjektörün, bitmiş boş flakonların bir miktar suyla sulandırıldıktan sonra otoklava konup imha edilmesi gerekir. Hipoklorit çözeltisi de artakalan Botulinum toksininin inaktive edilmesi için kullanılabilir.

Kullanım dozu kişiden kişiye değişiklik gösterir ve kişiye göre ayarlanır. Ancak kullanılacak toksin dozu 6 IE/kg'ı geçmemeli ve toksin 3 aydan kısa aralıklarla enjekte edilmemelidir.

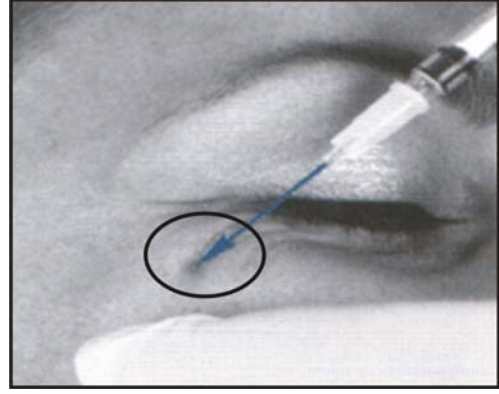
Aşağıdaki şekillerde esansiyel Blefarospazmlı bir hasta (Şekil 1) ile Botulinum toksininin uygulandığı bölgeler ve uygulama biçimi gösterilmiştir (Şekil 2–7).



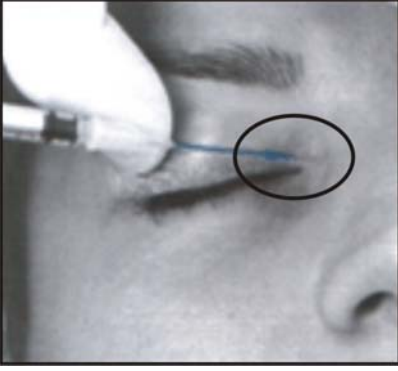
Şekil 1 : Esansiyel Blefarospazmlı hastada istemsiz göz kasılması



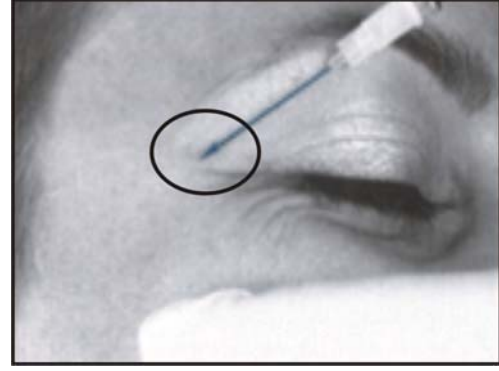
Şekil 2: M.orbicularis'in üst iç kenarına yapılan enjeksiyon



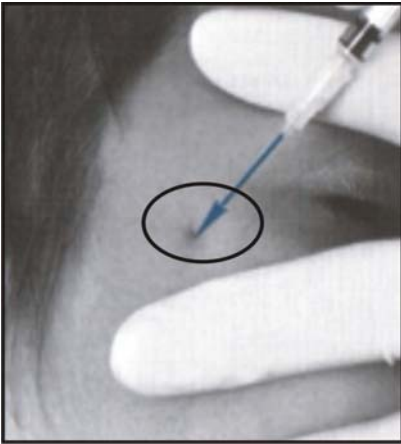
Şekil 3: Alt lateral kantusa yapılan enjeksiyon



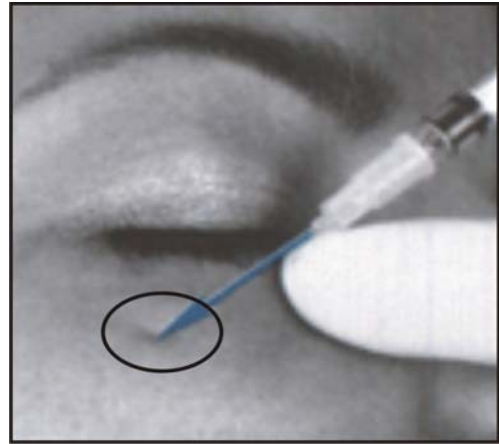
Şekil 4 : Üst medial kantusa yapılan enjeksiyon



Şekil 5: Üst lateral kantusa yapılan enjeksiyon



Şekil 6 : M.Orbicularis oculi'nin dış kenarına yapılan enjeksiyon



Şekil 7: M.orbicularis oculi'nin alt kenarına yapılan enjeksiyon

2.2.5. Botulinum toksinin yan etkileri

Her tedavide ve her ilaç kullanımında olduğu gibi Botulinum toksin tedavisinde de bazı yan etkiler ortaya çıkabilir. Başta enjeksiyona bağlı olarak yanma, cilt altına kanama ve baş ağrısı olabilir. Bunlar birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzelir (33).

Diğer yan etkiler toksinin kendisine aittir. Lokal difüzyon ve sistemik emilim sonrası çeşitli kas paralizileri ortaya çıkar. İstenmeyen bu yan etkiler reversibldir. Etkilenen kas bölgesine bağlı olarak çeşitli kas fonksiyon bozuklukları oluşur. Dikkatsiz seçilen doz miktarı veya yanlış bölgeye uygulama bu tür yan etkilerin oranını arttırmaktadır (34).

Fasial spazm tedavisinde kullanılan Botulinum toksin enjeksiyon tedavisinin de doza bağımlı olmadan geçici olarak diplopiye neden olduğu da bildirilmiştir (35).

2.2.6. Botulinum toksininin kontrendikasyonları

Aşağıdaki durumlarda Botulinum toksin enjeksiyonu kontrendikedir:

- Botulinum toksinin içindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı hassasiyeti olan kişiler (36)
- Kaslardaki herhangi bir hastalık
- Özellikle enjeksiyonun yapılacağı bölgedeki göz kapağı enfeksiyonları
- Aminoglikozid veya Spektinomisin kullanımı ki bilindiği üzere bunlar da nöromüsküler iletiyi etkilerler.
- Koagülopatiler veya antikoagülan kullananlar (33).

Botulinum toksinin etkisi 50 prizm dioptrinin üzeri şaşılıklarda, restriktif şaşılıklarda (Duane sendromu gibi) ve daha önce antagonist kasa fazla miktarda düzeltme uygulanmış cerrahi öyküsü olan hastalarda tam olarak bilinmemektedir. O yüzden bu tür hastalarda kullanılıp kullanılmayacağı hekimin kararına bağlıdır.

Bunun dışında kronik paralitik şaşılıklarda Botulinum toksin etkisizdir.

Şaşılık tedavisinde kullanılan Botulinum toksin enjeksiyonu sırasında retrobulber hematoma ve bulbus perforasyonu gibi komplikasyonlar oluşabilir. Mutlaka EMG kontrolü altında uygulanmalıdır. Ayrıca geçici pitozis te sık görülen yan etkilerdendir.

Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası azalmış göz kırpma ve Lagoftalmus sonucu kornea tutulumu, epitel hasarı ve kornea ülseri gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu yüzden enjeksiyon öncesi korneanın hassasiyeti dikkatli bir şekilde muayene edilmeli ve gerekirse suni gözyaşı ve özellikle gece kremlerle kornea korunmalıdır.

Myastenia gravis, Lambert-Eaton-Sendromu, amyotrofik Lateral Skleroz ve nöromüsküler disfonksiyonu olan hastalarda tedavide eğer Botulinum toksin kullanılacaksa yan etkiler açısından azami derecede dikkatli olunmalıdır.

Botulinum toksin tedavisinin başarısını azaltan birçok faktör vardır. Bunlar arasında:

1. Yetersiz doz
2. Toksinin gereksiz bir kasa enjekte edilmesi
3. Enjeksiyona izin vermeyen kaslar (EMG kontrolü bir sonraki enjeksiyonlarda yararlı olabilir)
4. Altta yatan yapısal anormallikler (kas kontraktürleri, kemikteki hastalıklar vs.)
5. Hastalıkta sorumlu olan kasların değişmesi
6. Hastaların tedavi sonrası beklentilerini daha önceki sonuçlara göre değerlendirmesi
7. Uygun olmayan şartlarda toksinin hazırlanmış veya saklanmış olması
8. Botulinum toksine karşı antikor oluşması

Tablo 3. Botulinum toksin A enjeksiyonu ile tedavi edilen erişkin hastalarda bu toksine karşı antikor oluşma sıklığı

Çalışma	Bot.-A ya karşı antikor oluşumu
Kessler, Skutta ve ark.1999 (37)	%2,5
Zuber, Sebald ve ark. 1993 (38)	%3
Jankovic ve Schwartz 1995 (39)	%4,5
Greene, Fahn ve ark. 1994 (40)	%4,9
Duane, Clark ve ark. 1995 (41)	%10,2

Botulinum toksinine karşı Antikor oluşumu için sayılan risk faktörleri arasında yüksek doz ve neden olarak ta immün sistemin uyarılması sayılmaktadır. Botulinum toksin A'ya karşı antikor oluşması sonucu toksin etkisini tamamen kaybedebilir (42).

Botulinum toksin, plasentadan geçtiği için ve henüz motor sinirlerin uzun süreli inaktivasyonunun embriyoda ne tür etkilere sebep olacağı bilinmediği için hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Bunun dışında tavşan, fare ve ratlar üzerinde yapılan hayvan deneylerinde toksin fetus üzerinde istenmeyen bazı etkiler göstermiştir. Bebeğe anne sütü üzerinden çeşitli proteinler geçebildiği için Botulinum toksininin bebeğe geçişi ve neden olabileceği yan etkiler açısından, doğumdan sonra da herhangi bir nörotoksin tedavisine başlamadan önce annenin bebeği mutlaka süttten kesmesi gerekmektedir (36).

Eğer Botulinum toksin doğru kasa enjekte edilmezse istenmeyen etkiler ve komşu kas gruplarının istenmeyen felci ortaya çıkacaktır.

Ayrıca Botulinum toksin ile tedavi edilen hastaların Polimiksin, Tetrasiklin ve Linkomisin gibi antibiyotikleri ve kas gevşeticileri mümkünse kullanmamaları, mutlaka kullanmaları gerekiyorsa dikkatli olunması gerekmektedir.

2001 yılının Mart ayından itibaren Avrupa'da NeuroBloc® ismiyle (Elan Farma International Ltd. İrlanda) ve 2000 yılının aralık ayından itibaren Amerika'da MyoBloc® ismiyle Botulinum toksin Tip B piyasaya sürülmüş ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır (43).

İnvivo çalışmalarda Botulinum toksin A ve B'nin antikorları arasında çapraz reaksiyona rastlanmamıştır (44). Ancak 2004'te (42) yapılan bir çalışmada ise Botulinum toksininin herhangi bir tipine karşı immün rezistan olan bir hastanın kısa bir süre içerisinde kullanılacak toksinin diğer tiplerine karşı da immün rezistan olacağı gösterilmiştir.

Tedaviye rezistansı önlemek için, üç aylık periyot aralığı ve doz olarak ta toplamda 350 U Botox® veya 1500 U Dysport® dozu aşılmamalıdır. Enjeksiyonlar arasında da 10–12 haftadan kısa bir süre olmamalıdır (33, 36).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Çalışma hakkında genel bilgiler

Bu çalışma, Bonn Üniversitesi Göz Kliniğindeki hasta dosyalarının incelenmesiyle oluşturulmuş retrospektif bir çalışmadır. 1990 ile 2008 yılları arasında klinikte Botulinum toksin enjeksiyonu ile tedavi edilen esansiyel Blefarospazmlı hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Dosyaları taranan toplam 1273 hastanın 799'u esansiyel Blefarospazm, 474'ü Hemifasial spazm tanısıyla tedaviye alınmıştı. Bu çalışmaya doz artırımını yapılmayan veya istisnai olarak yapılmış olsa bile incelenen parametreler açısından yeterli ve sağlıklı bilgiye ulaşılamayacağı için dört seanstan az toksin enjeksiyonu uygulanmış olan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmada 1990 ile 2008 yılları arasında Bonn Üniversitesi Göz Kliniğine Botulinum toksin tedavisi için sevk edilen 1273 hastanın dosyaları tarandı ve analiz edildi. Bunlar arasında Esansiyel Blefarospazm tanısı alan ve en az 4 seans Botulinum toksin enjeksiyon tedavisi gören toplam 428 hastada aşağıdaki parametreler incelendi:

- Yaş ve cinsiyet dağılımı
- İlk muayene sırasında mevcut olan diğer hastalıklar
- Aile hikayesi
- İlk tedavide gerekli olan Botulinum toksin dozu ve enjeksiyon yeri sayısı
- İlk enjeksiyon sonrası ortaya çıkan yan etkiler
- İlk enjeksiyondan sonraki etki süresi
- Doz artırımını gerekliliği
- Hastalara uygulanan ameliyatlara
- Doz artırımını öncesi ve sonrasında Botulinum toksininin etki süresi

Toplanan bilgiler değerlendirildikten sonra Software Microsoft Excel (Windows 2003), Microsoft SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Versiyon 15.0 ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri

1985 yılından bu yana Bonn üniversitesi Göz Kliniğinde 3000'den fazla hastaya başta Esansiyel Blefarospazm olmak üzere, Hemifasial spazm ve Meige Sendromu ön tanısıyla Botulinum toksin enjeksiyon tedavisi uygulanmış ve halen uygulanmaktadır.

Her hastaya göre ayrı ayrı düzenlenen şemaya göre Botulinum toksin enjeksiyonları düzenli olarak yapılmaktadır. Hastaların enjeksiyon sonrası bir sonraki seansta verdiği anamneze göre tedaviye ya başlangıçtaki şemayla devam edilir ya doz artırılır ya da doz arttırılmadan enjeksiyon yeri ve/veya sayısı değiştirilerek tedavi seanslarına devam edilir.

Bu çalışmada 1990 ile 2008 yılları arasında Botulinum toksin enjeksiyon tedavisi gören hastaların içerisinde rastgele seçilen 1273 hastanın dosyası incelenmiştir. Taranan toplam 1273 hasta dosyasında 799'unun Esansiyel Blefarospazm tanısı aldığı görülmüş ve bunlardan en az dört seans enjeksiyon tedavisi uygulanan 428 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmaya alınma kriterleri

İncelenen 1273 dosyadan Esansiyel Blefarospazm ve Hemifasial spazm tanısı alan tüm hastalar bu çalışmada yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden incelenmiştir. Bunun dışında Esansiyel Blefarospazm tanısı almış hastalarda aşağıdaki parametreler incelenmiştir:

- Aile hikayesi
- İlk muayene sırasında mevcut olan hastalıkları
- Göze uygulanan ameliyatlara
- Botulinum toksinin başlangıç dozu ve kaç noktaya enjekte edildiği
- İlk enjeksiyondan sonraki yan etkiler ve bunun cinsiyet dağılımı
- İlk enjeksiyondan sonraki etki süresi
- Doz artırımı gerekliliği
- Görme seviyeleri

Ayrıca Esansiyel Blefarospazmlı tanısı almış ve en az 4 seans enjeksiyon tedavisi görmüş hastalardan doz arttırımı yapılanlarda ilaveten şu parametreler incelenmiştir:

- İlk doz arttırımından önceki ve sonraki etki süresi
- Doz artırımı yapılan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

- Kaç kez doz arttırımı yapıldığı

3.4. İlacın hazırlanması ve enjeksiyonun uygulanma biçimi

Botulinum toksin enjeksiyon tedavisi endikasyonu konan hastalara, bu toksinin tedavideki yeri, etki mekanizması ve yan etkileri ayrıntılı bir şekilde anlatıldıktan sonra ilk enjeksiyondan önce tüm enjeksiyonları kabul ettiğini kapsayacak şekilde aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Hastalar sedyeye yatırılarak enjeksiyonun yapılacağı bölgeler ve göz çevresi Sterilium® (Bode Chemie, Hamburg) adındaki sıvı dezenfektan madde ile silinerek dezenfekte edildi. Eğer hastanın ilk enjeksiyonu değilse ve daha önceki enjeksiyonlarda çok ağrısı olduğunu ifade etmişse enjeksiyondan yarım saat önce göz çevresine EMLA® (Astra Zeneca) isimli lokal anestetik pomat sürüldü. Botox® (Allergan, INC) isimli Botulinum toksin A preparatı 4 mililitrelik steril NaCl ile sulandırılarak enjeksiyona hazır hale getirildi. 30 Gauge ucu olan insülin enjektörüne çekilerek daha önceden belirlenmiş noktalara subkutan olarak Ortoptik bölümünde görevli klinik asistanı tarafından enjekte edildi.

Eğer hastanın ilk anamnezi ve muayenesinde başkaca bir özellik saptanmamışsa standart olarak genellikle her göz için 12,5 IE ve 6 noktaya olacak şekilde enjeksiyonlara başlandı. Başlangıç şemasında seçilen noktalar ve uygulanan doz miktarları üst göz kapağının medial ve lateral kısmına 0,125 IE, alt göz kapağının medial ve lateral kantusa yakın bölgelerine 2,5 IE ve M.orbicularis oculi'nin dış kenarında iki ayrı noktaya 2,5 IE olacak şekildeydi.

Hastalara enjeksiyon sonrası, arada en az üç aylık süre olacak şekilde bir sonraki enjeksiyon randevusu verilerek klinikten gönderildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanıya göre sınıflandırma

İncelenen 1273 hasta dosyasından 799 hasta Esansiyel Blefarospazm 474 hasta Hemifasial spazm tanısı almış olup iki hastalık arasındaki oran 3/2 olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

Esansiyel Blefarospazmlı 799 hastadan, 568'i kadın, 231'i erkekti. Cinsiyetler arasındaki oran 2.4/1 olarak bulundu.

İki hastalıkta da yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Esansiyel Blefarospazm ve Hemifasial spazmlı hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Esansiyel Blefarospazm	Hemifasial spazm
	n=799	n=474
Yaş (yıl)	65 (20–90)	65 (24–96)
Kadın (%)	568 (%71,1)	313 (%66,0)
Erkek (%)	231 (%28,9)	161 (%34)

4.2. Ek hastalıkların dağılımı

Esansiyel Blefarospazm tanısı almış hastalar diğer hastalıklar yönünden sorgulandığında, bu hastalarda ilk sırada kalp damar hastalıklarının olduğu görüldü. İkinci sıklıkta tiroid hastalıklarının, üçüncü sıklıkta da Keratokonjonktivitis sikka'nın olduğu tespit edildi.

Erkeklerle nazaran kadın hastalarda ikinci bir hastalık görülme oranı daha sık olarak bulundu. (%66,0 kadın, % 50,5 erkek, $p>0.05$).

Yaş ilerledikçe hastalarda, başka bir hastalık görülme sıklığının arttığı tespit edildi.

4.3. Aile öyküsü ve geçirilen göz ameliyatları

Hastaların aile hikayesi incelendiğinde genetik geçişi destekleyecek herhangi bir özellik bulunmadı. Sadece bir hastanın kız kardeşinde de Esansiyel Blefarospazm olduğu tespit edildi.

Hastalar geçirdiği ameliyatlar yönünden sorgulandığında, 799 hastadan 34'üne Frontal askı ameliyatı uygulandığı görüldü. Bunun dışında hastalardan 5'ine Dermatoşalazis ameliyatı, 3'üne şaşılık ameliyatı, 3'üne Entropium ameliyatı, 2'sine Ptozis ameliyatı ve birine de Pars plana Vitrektomi olmak üzere 14'üne farklı göz ameliyatları uygulandığı tespit edildi.

4.4. Uygulanan enjeksiyon sayısı

4 seanstan fazla enjeksiyon uygulanmış toplam 428 hastaya uygulanan ortalama Botulinum toksin enjeksiyon sayısı $13,98 \pm 2,97$ olarak bulundu.

Enjeksiyon sayısı her iki cinsiyette aynıydı. Ayrıca yaş dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Uygulanan enjeksiyon sayısının yaşa göre dağılımı

	Ortalama(\pm SD)	P Değeri ($p < 0.05$)
a-<50 yaş	13,74 \pm 2,95	b ve c'ye göre anlamlı değil
b-50-69 yaş	14,06 \pm 2,89	a ve c'ye göre anlamlı değil
c- \geq 70 yaş	14,15 \pm 3,0	a ve b'ye göre anlamlı değil

4.5. İlk Botulinum toksin enjeksiyonundan sonra görülen yan etkiler

Botulinum toksin enjeksiyonu yapılan esansiyel Blefarospazmlı 428 hastadan 124'ünün yan etkilerden dolayı şikayette bulunduğu, bunlardan 104 hastanın kadın, 20 hastanın da erkek olduğu tespit edildi (Tablo 6). İstatistiksel olarak kadın hastaların erkek hastalara oranla yan etkilerden daha çok şikayetçi olduğu gösterilmiştir ($p > 0.05$).

Tablo 6. Yan etki görülen hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Yan etki görülenler n (%)	Yan etki görülmeyenler n (%)	Toplam n (%)
Kadın	104 (% 32,4)	217 (%67,6)	321 (%100)
Erkek	20 (%18,7)	87 (%81,3)	107 (%100)
Toplam	124 (%29)	304 (%71,0)	428 (%100)

Yan etkilerden şikayetçi olan hastaların yaş dağılımına baktığımızda, özellikle genç hastaların tendensiyel olarak yan etkilerden şikayetçi olmaya daha yatkın olduğu, ancak istatistiksel olarak bunun anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Yan etki görülen hastaların yaş dağılımı

Yaş grupları	Yan etki görülenler n (%)	Yan etki görülmeyenler n (%)	Toplam n (%)
<50 yaş	15 (%39,5)	23 (%60,5)	38 (%100)
50–69 yaş	75 (%29,2)	182 (%70,8)	257 (%100)
≥70 yaş	34 (%25,6)	99 (%74,4)	133 (%100)
Toplam	124	304	428

Tablo 8. Enjeksiyon sonrası görülen yan etkilerin dağılımı

Görülen yan etkiler	Kadın	Erkek	Toplam
Epifora	16	3	19
Pitozis	13	4	17
Üst göz kapağının açık kalması	16	3	19
Yüz mimiklerinin donması (Donuk yüz)	16	2	18
Hematom	9	4	13
Göz kuruluğu	12	1	13
Baş ağrısı	8	1	9
Kapak ödemi	9	2	11
Çift görme	3	-	3
Ağrı, kızarıklık	1	-	1
Yanak kaslarında kasılma	1	-	1
Toplam	104	20	124

4.6. Uygulanan ilk Botulinum toksin miktarı

Aşağıdaki tabloda hastalara, tanı aldıktan sonra ilk uygulanan Botulinum toksin miktarı gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. İlk enjeksiyonda uygulanan Botulinum toksin doz miktarı

Doz miktarı (IE)	Toplam her iki göze uygulanan doz miktarı	Uygulanan hasta sayısı
7,5 IE	15 IE	16
10 IE	25 IE	13
12,5 IE	25 IE	158
15 IE	30 IE	67
17,5 IE	35 IE	57
20 IE	40 IE	89
22,5 IE	45 IE	8
25 IE	50 IE	20
Toplam		428

Tablo 10. Arttırılan doz miktarı ve doz artırımını yapılan hasta sayısı

İlk dozun kaç ünite arttırıldığı (IE)	Uygulanan hasta sayısı (n)	Toplam
1,25 IE	1	1
2,5 IE	50	50
5 IE	117	117
7,5 IE	32	32
10 IE	23	23
12,5 IE	5	5
15 IE	2	2
Toplam	230	230

4.7. Doz artırımının gerekliliği

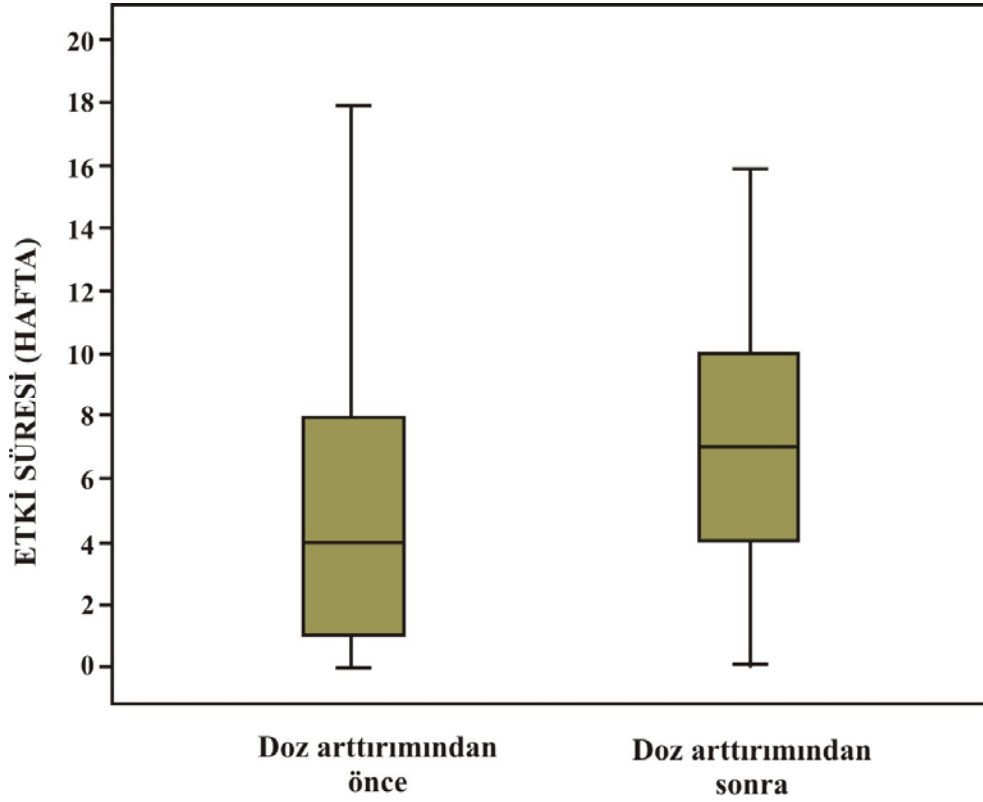
Botulinum toksin enjeksiyonu ile tedavi edilen Esansiyel Blefarospazmlı 428 hastadan toplam 230 hastada tedavinin bir döneminde bir veya birden fazla sayıda doz artırımına gidildiği görüldü.

Tablo 11. Doz artırımı yapılan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Doz arttırımı yapılanlar n (%)	Doz arttırımı yapılmayanlar n (%)	Toplam n (%)
Kadın	181 (%56,4)	140 (%43,6)	321 (%100)
Erkek	49 (%45,8)	58 (%54,2)	107 (%100)
Toplam	230	198	428

Kadın hastaların daha çok doz arttırımı ihtiyacı olmasına rağmen cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (%56 kadın, % 44 erkek $p>0.05$)

Doz artırımını uygulanan hastalar doz artırımını öncesi ve sonrası etki süresi açısından incelendi. Doz arttırımından önceki etki süresi 4 hafta iken (1 ila 8 hafta arası, ortalama 4 hafta), doz arttırımı sonrası etki süresinin ortalama 7 hafta (3,7 hafta ila 10 hafta arası, ortalama 7 hafta) olduğu tespit edildi.



Grafik 1: Esansiyel Blefarospazmıda Botulinum toksin tedavisi uygulanan hastalarda doz arttırımı öncesi ve sonrası etki süresi

Doz arttırımı öncesi ve sonrası etki sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

Doz arttırımından sonraki etki süresi cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında herhangi bir fark olmadığı görüldü (Doz arttırımı öncesi $p>0.05$, doz arttırımı sonrası $p>0.05$). Aynı sonuç hastaların yaşları karşılaştırıldığında da tespit edildi ve bu sonuç ta istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Doz arttırımı öncesi $p>0.05$, doz arttırımı sonrası $p>0.05$).

İki cinsiyet arasında etki süresi açısından da herhangi bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Etki süresi ortalama 4 ila 8 hafta arasında saptandı.

Yaş grupları karşılaştırıldığında, 70 yaşın yukarısındaki hastaların daha az doz arttırımına ihtiyaç duydukları tespit edildi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 12'de görüldüğü gibi 70 yaş ve üstü hastalarda Botulinum toksininin etki süresi daha uzun olarak saptandı.

Tablo 12. Farklı yaş gruplarında doz arttırımı yapılan hasta sayısı

Yaş grupları	Doz arttırımı yapılanlar n (%)	Doz arttırımı yapılmayanlar n (%)	Toplam n (%)
<50 yaş	18 (%47,4)	20 (%51,6)	38 (%100)
50–69 yaş	155 (%60,3)	102 (%39,7)	257 (%100)
≥70 yaş	57 (%42,9)	76 (%57,1)	133(%100)
Toplam	230 (%53,7)	198 (%46,3)	428(%100)

Tablo 13. Doz arttırımının yapıldığı seans

	Ortalama (enjeksiyon sayısı)	Minimum	Maksimum
Tüm hastalarda	5	2	38
<50 yas	4	2	14
50–69 yas	5	2	38
≥70 yas	7	2	38

Doz arttırımına gidilen hastalar yaş gruplarına ayrılıp incelendiğinde, 70 yaş ve üstü hastaların çok daha uzun süre doz arttırımı yapılmadan tedavi edilebildikleri görüldü. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu(4. ila 10. enjeksiyon, ortalama 7. enjeksiyon, $p<0.05$).

Ancak 70 yaş ve üstündeki hastalarda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.8. Ortalama uygulanan Botulinum toksin dozu

Botulinum toksin ile tedavi edilen hastaların ortalama olarak göz başına $15,6\pm 4,3$ ie ihtiyaç duyduğu tespit edildi (her göz için minimum 4 IE, maksimum 40 IE).

Ortalama ihtiyaç duyulan doz, yaş ve cinsiyetler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

4.9. Dozun azaltıldığı vakalar

Botulinum toksin ile tedavi edilen Esansiyel Blefarospazmlı toplam 428 hastadan 26'sında tedavinin herhangi bir döneminde doz azaltılmasına gidildi. Yan etkilerin fazlalığı veya Botulinum toksin etkisinin çok uzun sürmesi, doz azaltılmasının nedeni olarak tespit edildi. Yaş grupları ve cinsiyetler arasında doz azaltılmasında herhangi bir fark olmadığı saptandı (cinsiyet yönünden $p>0.05$, yaş grupları yönünden $p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Bilindiği üzere Botulinum toksin enjeksiyonu günümüzde esansiyel Blefarospazmın semptomatik tedavisinde ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Bugüne kadar bu hastalığa neden olabilecek organik bir sebebin bulunamaması (6) ve hastaları fonksiyonel körlüğe (5) götürebilecek düzeyde günlük aktivitelerini kısıtlaması yüzünden Esansiyel Blefarospazm tedavisinde Botulinum toksin enjeksiyonuna daha da büyük önem kazandırmaktadır. Uygulanacak toksin miktarı, yeri, sayısı ve periyot aralıkları kişiden kişiye ve tutulan kas bölgesine, ayrıca ortaya çıkan yan etkilere göre değişmektedir (45). Bu konuda henüz hiçbir çalışmada kesinlik ve hemfikirlik oluşturacak bir sonuca ulaşılamamıştır. Sadece enjeksiyon intervallerinin üç ay olması (46) ve bu periyotlarda uygulanacak dozun 6 IE/ kg 'ı geçmemesi gerektiği gösterilmiştir.

Bulgularında bu kadar değişkenlik gösteren bir hastalığın tedavisinde hem hastayı rahatlatacak hem de uzun süre etki gösterip en az yan etkiyi gösterecek toksin miktarını bulmak bu konuyla ilgilenen birçok klinisyenin araştırma konusu olmuştur.

Çalışmamızda retrospektif olarak dosyaları incelenen toplam 799 esansiyel Blefarospazmlı hastada kadın/erkek oranı 2,4/1 olarak tespit edilmiş olup bu sonuç daha önce yapılmış çalışmalarla uyum göstermiştir (47,48). Ortalama görülme yaşı 65 olarak bulunmuş (49), dolayısıyla bu kadar yaşlı bir hasta popülasyonunda başta kalp damar sistemi hastalıkları olmak üzere birçok sistemik hastalığın da beraberinde olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada da şimdiye kadar yapılan birçok benzeri çalışmada olduğu gibi Esansiyel Blefarospazmın genetik geçişli olduğunu destekleyecek herhangi bir özellik bulunamamıştır (6).

Her iki cinsten yaştan bağımsız olarak uygulanan ortalama Botulinum toksin enjeksiyon sayısı $13,98 \pm 2,97$ olarak bulunmuştur. Bu sonuç doğaldır ki klinikten kliniğe farklılık gösterecektir.

Hastaların yaklaşık 1/4'ünde başta Botulinum toksininin aşırı etkisine bağlı olabilen geçici pitozis, üst göz kapağının açık kalması, yüz kaslarının felci gibi yan etkilerin ortaya çıktığı gözlenmiştir (32,50). Sayılan bu yan etkiler daha çok genç hastalarda görülmüştür. Ancak doz artırılmasıyla bu yan etkilerde herhangi bir artma saptanmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 428 hastadan 230'u tedavilerinin herhangi bir döneminde miktarı yaklaşık 5 ila 15 IE arasında değişen bir oranda bir veya birden fazla sayıda doz arttırımına ihtiyaç duymuşlardır. Doz arttırımına neden olarak ta genellikle Botulinum toksininin yetersiz ve/veya kısa süreli etki etmesi başta olmak üzere hastanın psikolojik ve ruhsal durumu sonucu şikayetlerinin enjeksiyondan kısa bir süre sonra tekrar etmesi olarak tespit edilmiştir. Bu, subjektif bir tespit olmasına rağmen, tedavinin amacının hastayı rahatlatmak ve şikayetlerini en aza indirmek olduğu düşünüldüğünde önemsenmesi gerektiği ve buna göre doz arttırımının yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varılacaktır.

Bizim çalışmamızda doz arttırımına gidilen hastalarda tedavi aralıkları uzatılmamış, yine üç ay olarak devam etmiştir. Ancak bazı çalışmalarda doz arttırıldığında tedavi aralıklarının uzatılabileceği söylenmiştir (51-54)

Çalışmada 70 yaş ve üstü hastalarda çok daha uzun süre doz arttırımı yapılmadan tedavi edilebildikleri görüldü. İstatistiksel olarak bu sonuç anlamlı bulundu (4. ila 10. enjeksiyon, ortalama 7. enjeksiyon, $p<0.05$). Ancak 70 yaş ve üstündeki hastalarda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Kadın hastaların daha çok doz arttırımı ihtiyacı olmasına rağmen cinsiyet açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (%56 kadın, % 44 erkek $p>0.05$). Literatürde bununla ilgili daha önceden yapılmış veya tespit edilmiş bir sonuç bulunamadı. 70 yaş ve üstü hastalarda Botulinum toksininin daha uzun süre etki etmesinin nedeni tahminen bu yaşlarda nöromüsküler iletinin yavaşlaması veya kas fonksiyonlarının zayıflaması olabilir.

Doz arttırımından sonra etki süresinin ortalama 4 haftadan 7 haftaya çıktığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Dolayısıyla Botulinum toksininin hedeflenen süreden daha kısa bir süre etki göstermesi veya yetersiz etki etmesi durumunda yine her hastaya göre ayarlanmak suretiyle doz arttırımı yapılarak etki süresinin uzatılabileceği sonucuna varılmıştır (51). Ancak iki cinsiyet karşılaştırıldığında etki süresi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

6. ÖZET

Bu çalışmada 1990 ile 2008 yılları arasında Bonn Üniversitesi Göz Kliniğinde Esansiyel Blefarospazm tanısı almış ve Botulinum toksin A enjeksiyonu ile tedavi edilmiş toplam 799 hasta dosyası incelendi.

799 hastadan dört seanstan fazla enjeksiyon tedavisi alan 428 hasta, çeşitli parametreler açısından ve özellikle de doz arttırımı gerekliliği ve doz arttırımı uygulanmışsa doz arttırımı öncesi ve sonrası Botulinum toksininin etki süresi açısından analiz edildi.

Genç yaş gruplarındaki hastalarla karşılaştırıldığında 70 yaş ve üstü hastaların çok daha az bir oranda doz arttırımı ihtiyacı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Etki süresinin bu hastalarda diğer yaş gruplarıyla kıyaslandığında daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir. Ancak 70 yaş ve üstü hastalarda cinsiyetler arasında herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)

428 hastada Botulinum toksininin ortalama etki süresinin 4 ile 8 hafta arasında olduğu görülmüştür. Cinsiyetler arasında etki süresi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kadın hastalarda erkek hastalara nazaran daha çok doz arttırımı gerektiği halde bunun istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği tespit edilmiştir.

Bu çalışma sonucunda Botulinum toksin enjeksiyon tedavisinin esansiyel Blefarospazmda etkili olduğu gösterildi. Ayrıca bu çalışmada tespit edilen sonuçlar daha önceki çalışmalarla paralellik oluşturacak şekilde esansiyel Blefarospazma kadınlarda daha sık rastlandığı, enjeksiyon sonrası yan etkilerin yine kadınlarda daha fazla olduğu şeklindeydi. Etki süresi cinsiyetler arasında fark göstermezken, yaşlı hasta grubunda Botulinum toksininin daha uzun süre etki gösterdiği tespit edildi.

7. ABSTRACT

In this study, total files of 799 patients who were diagnosed as Essential Blepharospasm and treated with Botulinum toxin A injection have been reviewed in Ophthalmology Clinic of Bonn University between 1990 and 2008.

From the 799 patients 428, who have been treated with more than 4 Botulinum toxin injections, their different parameters have been reviewed. Moreover, in these patients increased dosage requirement and increased dosage if applied impact in terms of duration before and after increasing the dose have been analyzed.

It was detected that patients at and over 70 need very less amount of dose increase when compared with younger patients ($p < 0.05$). It was detected that efficiency period lasts longer in these patients when compared with other age groups. Statistical significance was not detected between genders in patients at and over 70 years ($p > 0.05$)

It was seen that efficiency period of Botulinum toxin has ranged between 4 and 8 weeks in 428 patients. No difference was detected in terms of efficiency period between genders was detected ($p > 0.05$).

Even more dose increase is required in female patients than male patients, it was not statistically significant.

As in previous studies, it was found, that Essential Blepharospasm was higher in female and side effects after enjection were similarly higher in female. However, we concluded that the effect of Botulinum toxin was prolonged in geriatric patients.

8. KAYNAKLAR

1. Dressler D. Botulinumtoxin-Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1995
2. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv. Neurology* 1998; 78: 1–10.
3. Marsden CD, Quinn NP. The dystonias. *BMJ* 1990; 300: 536-537
4. Marsden CD. Dystonia. The spectrum of the disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Disorders* 1976; 55: 351–367.
5. Roggenkämper P., Laskawi R. Der ess. Blepharospasmus und seine Therapie. In: Laskawi R. und Roggenkämper P. Hrsg. Botulinum-Toxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich München: Verlag Urban&Vogel, 1999; 48–67.
6. Fahn S. Blepharospasm a form of focal dystonia .*Adv. Neurology* 1988; 49: 125–133.
7. Ceballos-Baumann AO, Klinik der Dystonien. In: Gert Huffmann, Hrsg. Klinische Neurologie Band II. Reinbekk. Einhorn-Pressse Verlag, 1999; 579.
8. Wirtschafter JD, McLoon LK. Long-term efficacy of local doxorubicin chemomyectomy in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology* 1998; 105: 342-346.
9. Sold-Darseff J, Leydhecker W. Acupuncture for pain in the cranial region and for blepharospasm without organic cause. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1986; 189: 167-169.
10. Nepp J, Wenzel T, Kuchar A, Steinkogler FJ. Blepharospasm and acupuncture--initial results of a treatment trial. *Wien Med Wochenschr.* 1998;148: 457-458.
11. Surwit RS, Rotberg M. Biofeedback therapy of essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol.* 1984; 98: 28-31.
12. Roggenkämper P, Nüssgens Z. Frontalis suspension for essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Ger J Ophthalmology* 1993; 2: 426-428.
13. Wabbels B, Roggenkämper P. Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Graefes Arch. Clin Exp. Ophthalmology* 2007; 245: 45-50.
14. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of focal and generalized dystonia. *Mov. Disorders* 1988; 3: 188–194.
15. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. Neurology A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64: 1949-1951.

16. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P et al. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004315.
17. Klein C, Kann M, Kis B, Pramstaller PP, Breakefield XO, Ozelies LJ et al. Genetics of dystonia, *Nervenarzt* 2000; 71: 431–441.
18. Kronsbein, Chr. *Der Spasmus Hemifacialis*, Inaugural-Dissertation an der Geor-August-Universität zu Göttingen 1986.
19. Gupta M, Singh G, Khwaja G. Botulinum toxin in the treatment of dystonias. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 447-453.
20. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS et al. Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059.
21. Hicks RP, Hartell MG, Nichols DA, Bhattacharjee AK, van Hamont JE, Skillman DR. The medicinal chemistry of botulinum, ricin and anthrax toxins. *Curr Med Chem* 2005; 12: 667-690.
22. Bechler-Karsch A, Berro EA. Infant botulism. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1994; 19: 275–280.
23. Ferrari ND 3rd, Weisse ME. Botulism. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 81-91.
24. Kothare SV und Kassner EG. Infant botulism: a rare cause of colonic ileus. *Pediatr Radiology* 1995; 25: 24-26
25. Willke A. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2006; 2: 106–112
26. Simpson LL, Rapport MM. The binding of botulinum toxin to membrane lipids: phospholipids and proteolipid. *Neurochem* 1971; 18: 1761-1767.
27. Brin, MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl* 1997; 6: 146-168.
28. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disorders* 2004;19 Suppl 8: 2-6.
29. Borodic GE, Ferrante R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12: 121-127.
30. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Movement disorders after head injury: diagnosis and management. *J Head Trauma Rehabil* 2004; 19: 305-313.
31. Huber A. Use of botulinum toxin in ophthalmology. *Ther Umsch* 1990; 47: 320-328.
32. Carruthers J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age-related lower eyelid entropion. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 42-45.

33. Breit S, Heckmann M. Botulinum toxin. A neurotoxin for dermatologic therapy, *Hautarzt* 2000; 51: 874–891.
34. Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin, *Clin Dermatology* 2004; 22: 66-75.
35. Wutthiphphan S, Kowal L, O'Day J, Jones S, Price J. Diplopia following subcutaneous injections of botulinum A toxin for facial spasms. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 229-234.
36. Naumann M, Toyka KV, Mansouri Taleghani B, Ahmadpour J, Reiners K, Bigalke H. Depletion of neutralising antibodies resensitises a secondary non-responder to botulinum A neurotoxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:924-927.
37. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurology* 1999; 246: 265-274.
38. Zuber M, Sebald M, Bathien N, de Recondo J, Rondot P. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993; 43:1715-1718. Comment in: *Neurology* 1995; 45: 204.
39. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45:1743-1746.
40. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis., *Mov Disorders* 1994; 9: 213-217.
41. Borodic GE, Duane D, Pearce B, Johnson E. Antibodies to botulinum toxin. *Neurology* 1995; 45: 204.
42. Atassi MZ. Basic immunological aspects of botulinum toxin therapy. *Mov Disorders* 2004; 19 Suppl 8: 68-84.
43. Batniji RK, Falk AN. Update on botulinum toxin use in facial plastic and head and neck surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 317-322.
44. Siegel LS. Evaluation of neutralizing antibodies to type A, B, E, and F botulinum toxins in sera from human recipients of botulinum pentavalent (ABCDE) toxoid. *J Clin Microbiology* 1989; 27: 1906–1908.
45. Ortisi E, Henderson HW, Bunce C, Xing W, Collin JR. Blepharospasm and hemifacial spasm: a protocol for titration of botulinum toxin dose to the individual patient and for the management of refractory cases. *Eye (Lond)*. 2006;20: 916-922.
46. Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G, Axer-Siegel R. Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 99-105.

47. Epidemiological Study of Dystonia in Europa (ESDE) Collaborative Group. A Prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787- 792
48. Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord* 2002; 17: 7-12.
49. Schellini SA, Matai O, Igami TZ, Padovani CR, Padovani CP. Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review 2006; 69: 23-26.
50. Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 276-280.
51. Levy RL, Berman D, Parikh M, Miller NR. Supramaximal doses of botulinum toxin for refractory blepharospasm. *Ophthalmology* 2006; 113: 1665-1668.
52. Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G, Axer-Siegel R. Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 99-105.
53. Balkan RJ, Poole T. A five-year analysis of botulinum toxin type A injections: some unusual features. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 326-333.
54. Pang AL, O'Day J. Use of high-dose botulinum A toxin in benign essential blepharospasm: is too high too much? *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 441-444.