

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum Toksin Uygulamaları: Retrospektif Bir Çalışma

Hande TÜRKER*, Musa ONAR**, Osman DEMİR***, Gülten TUNALI**

- ✓ Clostridium botulinum tip A toksini, nöromusküler kavşakta presinaptik bölgede asetilkolin salınımını ve kolinerjik iletimi bloke ederek kas paralizisine yol açmakta ve bu etkisinden bazı hastalıkların tedavisinde yararlanılmaktadır. Nörolojik uygulamalarda toksinin kullanımı için; hemifasiyal spazm, esansiyel blefarospazm, servikal distoni, taska spesifik distoni ve erişkinde inme sonrası gelişen spastisite gibi endikasyon alanları bulunmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, 2003-2006 yılları arasında kliniğimizde izlenen ve botulinum toksin enjeksiyonları uygulanan 46 hastanın tanıları, tedavi şemaları, botulinum toksin tedavisine yanıtları, tedavide karşılaşılan yan etkiler ile hastaların tedavileri boyunca yapılan izlemleri ve tedaviye yanıtın hastalar tarafından sübjektif değerlendirmeleri rapor edilmiş ve tartışılmıştır. **Anahtar kelimeler:** Botulinum toksini, hemifasiyal spazm, blefarospazm, servikal distoni, spastisite

- ✓ **Botulinum Toxin Applications in OMU, Department of Neurology: A Retrospective Study**
Clostridium botulinum toxin type A blocks the cholinergic conduction at the neuromuscular junction by blocking acetylcholine secretion at the presynaptic region and thus produces muscle paralysis. Such effects of the toxin are in use to treat some diseases. The most frequent neurological indications are hemifacial spasm, essential blepharospasm, cervical dystonia, task-specific dystonia and post-stroke spasticity in adults. In this retrospective study, 46 patients who were tracked for botulinum toxin injections in our department between years 2003 and 2006 are reported. Their diagnoses, schemes of therapy, responses to botulinum toxin treatment, side effects, follow-up during injection therapies and subjective evaluations of therapy by patients are presented and discussed pertaining the relative literature. **Key words:** Botulinum toxin, hemifacial spasm, blepharospasm, cervical dystonia, spasticity

GİRİŞ

Hareket bozukluklarında botulinum toksin uygulamaları, uzun zamandan beri nöroloji kliniklerinde uygulanmaktadır. Botulinum toksin A preparatları ülkemizde mevcuttur ve kliniğimizde de 6 yıldır botulinum toksin uygulamaları yapılmaktadır. Bu retrospektif ça-

lışmada 2003-2006 yılları arasında kliniğimizde izlenen ve botulinum toksin enjeksiyonları yapılan hastaların tanıları, tedavi şemaları, botulinum toksin tedavisine yanıtları, botulinum toksin tedavisinde karşılaşılan yan etkiler ve hastaların tedavileri boyunca yapılan izlemleri rapor edilmiş ve tartışılmıştır. Düzenli

* Yrd.Doç.Dr., ** Prof.Dr., ***Arş.Gör, Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

olarak kliniğimizde izlenemeyen ve/veya farklı merkezlerde de enjeksiyon yaptıran hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Clostridium botulinum tip A toksini nöromüsküler kavşakta presinaptik bölgede asetilkolin salınımını ve kolinerjik iletimi bloke ederek kas paralizisine yol açmaktadır. Toksin bunun için; sinir ucunda etki gösteren, transmitter salınımını tetikleyen Ca^{++} 'a gereksinim duyar. Toksin postganglionik kolinerjik geçişe veya postganglionik sempatik geçişe etkisizdir. Toksinin etkisi, presinaptik sinir membranına hızlıca tutunmasıyla baslar. İkinci basamakta internalizasyon ile toksin presinaptik membranı paraliye sebep olmaksızın geçer. Sonra, Ca^{+2} aracılı asetilkolin salınım mekanizmasını bozar, son plak potansiyelini azaltır ve asetilkolin salınımını inhibe ederek paraliye neden olur. İmpuls iletiminin yeniden düzelmesinin, postsinaptik motor son plağı ile yeni sinir terminallerinin gelişmesi ile 6-8 haftada olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Yetişkinlerde endikasyonları hemifasiyal spazm, blefarospazm, spazmodik tortikollis ve inme sonucu oluşan spastisitedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta verileri:

Çalışmaya 2003-2006 yılları arasında kliniğimizde botulinum toksin uygulamaları nedeniyle düzenli olarak izlenen 46 hasta alınmıştır. Yine bu yıllar arasında kliniğimizde enjeksiyonları yapılan, ancak düzenli olarak izlenemeyen, ya da tedavi süreleri boyunca başka merkezlerde de izlemi yapılmış, 11 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların 16'sı erkek, 30'u kadındır ve yaşları 6-84 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 54,2'dir.

Hastaların 33'ü hemifasiyal spazm (HFS), 8'i esansiyel blefarospazm (EBS), 3'ü servikal distoni, 1'i inme sonrası gelişen spastisite, 1'i serebral palsiyle ilişkili spastisite nedeniyle izlenmiştir. Belirtilen izlem yılları içerisinde hastalara toplam 150 enjeksiyon yapılmıştır.

Botulinum toksin uygulama yöntemleri:

Ülkemizde halen ticari satışı yapılan iki tip

Botulinum Toksin A preparatı bulunmaktadır ve her iki preparat ta hastalara uygulanmıştır. Hastaların 24'ünde Dysport (1ml=500 Ü), 20'sinde Botox (1ml=100 Ü) preparatları kullanılmıştır. Her iki preparat için dilüsyon oranları ve uygulamaların yapıldığı kaslardaki enjeksiyon bölgeleri farklılık göstermektedir. Her iki preparat ta, uygulama öncesinde, endikasyonlara ve preparatın tipine göre farklılıklar gösteren sulandırım oranları esas alınmak üzere, %0,9'luk NaCl solüsyonu ile sulandırılmıştır. Hemifasiyal spazm ve blefarospazm için sulandırım, Dysport için 2,5 ml %0,9'luk NaCl solüsyonu ileyken, Botox için 2 ml %0,9'luk NaCl solüsyonu ile yapılmıştır. Servikal distonide ve inme sonrası erişkin spastisitesinde sulandırım her iki preparat için de 1 ml %0,9'luk NaCl solüsyonu ile yapılmıştır. Uygulama öncesinde uygulamanın yapılacağı bölge önce alkollü bir pamuk, sonra kuru bir pamuk ile silinmiş, kauçuk tıpanın açığa kalan merkez kısmının, septumun delinmesi öncesi alkol ile temizlenmiş olmasına dikkat edilmiştir, enjeksiyonlarda 25 G'lik iğne kullanılmıştır. Her iki preparatın da uygulama öncesi soğuk zincir koşullarına uygunluğuna dikkat edilmiş, soğuk zincire riayet edilmemiş durumlarda preparat uygulaması yapılmamıştır. Ayrıca preparatların polikliniğimize getirilişlerinden sonraki saklanma koşullarına da uyulmuştur (hazırlandığında, Botox kullanmadan önce 24 saate kadar bir buzdolabında 2-8 °C'de, Dysport'un ise açılmamış flakonları yine 2-8°C'de buzdolabında saklanabilir).

Botulinum toksin enjeksiyon bölgeleri ve enjekte edilen dozlar:

Hemifasiyal spazm ve blefarospazm

Hemifasiyal spazm ve blefarospazmda Botox kullanılması durumunda, enjeksiyonlarda pretarsal uygulama yöntemi tercih edilmiş, üst göz kapağında medial ve lateral orbicularis oculi'ye ve alt göz kapağında lateral orbicularis oculi'ye enjeksiyon yapılmıştır. Blefarospazmda kaşta, lateral orbicularis ve yüzün üst bölgesinde, eğer bu bölgelerdeki spazmlar görme-yi etkiliyor ise, ek alanlara da enjeksiyon yapıl-

mıştır. Hemifasiyal spazmı olan hastalar unilateral blefarospazm gibi tedavi edilmiştir, diğer etkilenen yüz kaslarının her birine gerek-tikçe enjeksiyon yapılmıştır. Başlangıç dozu olarak 1,25–2,5 Ü (her bir alana 0,05–0,1 ml) tercih edilmiş, idamede doz artırılmıştır.

Hemifasiyal spazm ve blefarospazmda Dysport kullanılması durumunda 0,1 ml'lik (20 ünitelik) enjeksiyonlar gözün alt ve üst medialine, 0,2 ml'lik (40 ünitelik) enjeksiyon-lar ise her bir gözün alt ve üst orbicularis ocu-li kaslarının, preseptal ile orbital kısımları ara-sındaki kavsak içine lateral olarak yapılmıştır. Ptoz gelişimini engellemek açısından üst göz kapağı içine enjeksiyon yapılırken iğne, levator kaslardan uzaklaşmak için merkezden dışarıya doğru yönlendirilmiştir. Bu uygulamalar sıra-sında EMG rehberliğine gerek duyulmamıştır.

Servikal distoni (spazmodik tortikolis):

Servikal distonide Dysport kullanılması du-rumunda başlangıçta önerilen doz, iki veya üç en aktif boyun kasına uygulanmak üzere her hasta için toplam 500 ünitedir. Aktif kaslara EMG reh-berliğinde toksin uygulaması yapılmıştır. Azaltıl-mış doz, azalmış kas kitlesinin görüldüğü yash-larda veya düşük kilolu kişilerde uygulanmıştır. Bu endikasyonda botox kullanılması durumunda herhangi bir alana 50 Ü'den fazlası verilme-miş, sternocleidomastoid kasa 100 Ü'den fazlası yapılmamıştır. Disfaji insidansını en aza indirmek için sternocleidomastoidde bilateral olarak enjeksiyon yapılmamıştır. Tedavinin ilk kürü için toplam 200 Ü'den fazlası enjekte edilmemiş, baş-langıç yanıtına göre daha sonraki kürlerde ayar-lamalar yapılmış, enjeksiyonlarda toplam 300 Ü'lik doz aşılmamıştır.

İnme sonrası spastisite ve serebral palsy:

Dysport kullanılması durumunda doz ve gerekli enjeksiyon yerlerinin sayısı, etkilenen kasların bulunduğu bölgeye ve sayısına, spastisitenin şiddetine, o bölgedeki kas zayıflığının varlığına ve önceki tedavide hastanın gösterdiği yanıtı bağlı olarak her bireye uygun hale getirilerek ayarlanmıştır. Tavsiye edilen başlan-gıç dozu 1000 Ü'dir. Bu başlangıç dozunun, her hasta ve uygulama seansı için 1500 Ü'yi

geçmemesine çalışılmıştır. İnme sonrası spastisitede flexor digitorum profundus (FDP), flexor digitorum superficialis (FDS), flexor carpi ulnaris (FCU), flexor carpi radialis (FCR), ve biceps brachii (BB) kasları enjek-siyon için seçilmiştir.

Serebral palside Botox kullanılması duru-munda, toksin etkilenen gastrocnemius ka-sında medial ve lateral başlarının her iki kenarına uygulanmış, hemiplejide başlangıç dozu etkilenen bacakta toplam 4 Ü/kg, diplejide ise 6Ü/kg olmak üzere, etkilenen bacaklar arasın-da paylaştırılmış, toplam dozun 200 Ü'yi aş-mamasına dikkat edilmiştir.

BULGULAR

İzlem süresi içinde enjeksiyon yapılan 46 hastanın hiçbirinde tedaviyi bırakacak ölçü-de yan etki gelişimine rastlanmamıştır. Sekiz hastada geçici yan etkiler görülmüştür. Bu hastaların 6'sı hemifasiyal spazm, 1'i krani-oservikal diskinezi, 1'i de esansiyel blefaros-pazm tanısıyla izlenmiştir. Hastaların 4'ünde hafif derecede ptoz, 2'sinde diplopi, 2'sinde ise hafif derecede oral asimetri gelişmiştir. Yan etki görülen 8 hastanın 4'ü Botox, 4'ü Dysport kullanmaktadır. Ptoz gelişen hastaların 2'si Dysport, 2'si Botox kullanırken, hafif oral asi-metri gelişen hastaların ikisi de Dysport kul-lanmakta idi. Yine diplopi gelişen 2 hasta Dysport kullanmakta idi. Komplikasyon görül-me sıklığı %17 olarak belirlenmesine karşın, yan etkiler hastaların tamamında geçici nite-likte olmuş ve hastalar tedavi öncesinde bu ge-çici yan etkiler nedeniyle bilgilendirilmişlerdir. Hastaların tedavi edildikleri dönem içerisinde, tedavinin oluşturduğu düzelmeyi yüzde olarak subjektif ifade etmeleri istendiğinde, olguların %80'i, %50 ve üzerinde düzelmeye bildirirken, %20 hasta %40–50 arasında subjektif düzel-meler rapor etmiştir. İzlem sırasında yapılan nörolojik muayenelerinde de bu oranlara ya-kın sonuçlar elde edilmiştir.

Olguların izleminde hemifasiyal spazmda esansiyel hipertansiyon insidansı %36 bulun-muştur (33 olgunun 12'si). Ayrıca 2 EBS ve 1

inme sonrası spastisite olgusunda da hipertansiyon görülmüştür. Hemifasiyal spazmlı olguların 28'inde sol, 5'inde sağ hemifasiyal spazm gelişmiştir, yani yaklaşık %85 olguda HFS soldadır. Yirmi iki HFS'lı hastaya kranial görüntüleme yapılmış, bunlardan 9 hastada kranial MR' da 7. ve/veya 8. sinirlere ve komşu yapılara vasküler kompresyonların olduğu

izlenmiştir (Tablo). Bu hastalardan hiçbiri nöroşirürjikal konsültasyonda önerilen operatif tedaviyi kabul etmemiştir.

Hastaların öykülerinden daha önce kendilerine reçete edilen baklofen, benzodiazepin, karbamazepin ve trisiklik antidepresan gibi medikal tedavilere yanıtız veya düşük düzeyde yanıtız oldukları öğrenilmiştir.

Tablo. Olgularda tanı, Kullanılan Preparat, Görüntüleme, Yan Etki ve Komplikasyonlar.

İsim / Yaş	Tanı - Komorbid durum	Prep - Sulandırım oranı	Görüntüleme	Yan etki - Komplikasyon
1) T.Y / 34 Y	Sol hemifasiyal spazm (HFS), 8 yıllık, oral medikasyon etkisiz	Botox 2 ml sulandırım	-	-
2) T.G / 56 Y	Sol HFS, 10 yıllık. Baş ağrısı nedeniyle izleniyer vehipertansif	Dysport 2.5 ml sulandırım	Sol ponsta yatak oluşturan kalsifik dolikoektazik vertebrobaziller arter. BT anjio'da baziller arterde fuziform dilatasyon	-
3) F.K / 65 Y	Sol HFS, 4 yıllık Oxkarbazepine yanıtız Hipertansif	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kranyal MR'da periventriküler non spesifik gliotik odaklar	-
4) S.A / 43 Y	Sol HFS, 2 yıllık Baklofene yanıtız.	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kranyal BT normal	-
5) M.Ş / 70 Y	Sol HFS, 4 yıllık ve Karbamazepin ve benzodiazepine yanıtız. Hipertansif	Dysport 2.5 ml sulandırım	-	-
6) O.Y / 56 Y	Sol HFS, f yıllık. Karbamazepin ve Nerviümdan fayda görmemiş	Dysport 2.5 ml sulandırım	-	-
7) M.K / 55 Y	Sol HFS. 1 yıllık. Sol yüz felci sonrası gelişmiş. Baklofen ve gabapentine yanıtız	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kr. MR normal. CISS; sol vertebral arter ve sol PİCA 7.,8.sinire bası, sağ AİCA 7.,8.sinire bası	-
8) N.G / 44 Y	Sol HFS. 2 yıllık. Karbamazepine yanıtız. Hipertansif.	Botox 2 ml sulandırım	Sağ kaudat nukleus başı ve sol sentrum semiovalede enfart alanı	Hafif ptoz
9) F.M. / 61 Y	Sol HFS. 7 yıllık. 3 yıldır enjeksiyonları yapıyor. Hipertansif.	Botox. 4 ve 2 ml sulandırım	CISS'da sol AİCA nın pons komşuluğunda 7-8. sinire basısı.	-
10) A. S / 84 Y	Sol HFS .10 yıllık.Katarakt operasyonu sonrası başlamış. Düzensiz medikal tedaviye yanıt yok	Dysport 2.5 ml sulandırım	-	-
11) F.B / 45 Y	Blefarospazm. 6-7 yıldır titübasyon, fonksiyonel körlük ayrıca çenede de kasılmaları var	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kranyal MR'da yaygın atrofi var.	-
12) S.S/ 48 Y	Sol HFS 1yılılık. Valproata yanıtız. Hipertansif.	dysport 2.5 ml sulandırım	CISS kranyal MR normal Damar teması yok	Hafif ptoz

Tablo. (Devamı).

İsim / Yaş	Tanı - Komorbid durum	Prep - Sulandırım oranı	Görüntüleme	Yan etki - Komplikasyon
13) B. D / 41 Y	Sol HFS. 5-6 yıllık. Baklofene yanıtız. Hipertansif.	Dysport 2.5 ml sulandırım	-	-
14) H. A / 75 Y	Sol HFS. Bir yıllık. Karbamazepin ve amitriptiline yanıtız.	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kr. BT normal	Hafif ptoz
15) G.K / 65 Y	Blefarospazm. Altı yıllık. Akinetona yanıtız.	Botox 2 ml sulandırım	Kr. MR: Bilateral ak maddede hipertans alanlar. Beyin sapı normal	-
16) K. A / 60 Y	Sol HFS	Botox 4 ve 2 ml sulandırım	Kranyal BT(2002): N	-
17) F. S / 34 Y	Tortikollis (sağ laterokollis). Üç yıldır.	Dysport 1 ml sulandırım	-	-
18) H.Ç / 74 Y	Blefarospazm + oromandibüler distoni. 7yıldır. Paroksetine yanıtız. Hipertansif.	Dysport 2.5 ml sulandırım	-	-
19) Ş.D / 51 Y	Sağ HFS.5-6 yıllık.	Botox 2 ml sulandırım	Kr. Mr normal	-
20) H.B / 56 Y	Sol HFS. 3 yıllık.	Dysport 2.5 ml sulandırım	BT anjio normal. CISS: sağda 7. sinire anteriosüperiordan pons çıkımında vasküler bası, solda AİCA 7. sinire pons çıkımında basısı. Sağ MCA'da anevrizma(?)	Oral asimetri
21) M.B / 47 Y	Sol HFS. Birkaç yıldır. Sol ağız köşesinde hakim. Baklofen yararsız. Sol periferik yüz felci geçirmiş.	botox 2 ml sulandırım	CISS; solda AİCA'nın 7. sinirin rootentry zonunda bası oluşturabilecek şekilde seyri. Sağda AİCA'nın loop oluşturup 7. sinire temas ettiği izleniyor.	-
22) Ş.E / 39 Y	Sol HFS.2 yıl. Medikal tedaviye yanıtız.	Botox 2 ml sulandırım	Kr. MR normal	-
23) S.A / 25 Y	Blefarospazm. 3 yıllık. SSRI kullanmış, yanıt yok.	Botox 2 ml sulandırım	-	-
24) S.Y / 68 Y	Blefarospazm. 8-9 aylık.	sulandırım	-	Hafif ptoz
25) R.K / 65 Y	Sol HFS. 3 yıl. Fenitoine yanıtız	Dysport 2.5 ml sulandırım	-	-
26) Z.K / 62 Y	Sağ HFS. 9 yıl. 3 yıldır Botox enj. yapılıyor. Hipertansif.	Botox 2 ml sulandırım	-	-
27) Ş.Ş / 61Y	Sol HFS. 15 yıl. Karba- mazepin yararsız. Ankilozan spondilit, hipertansiyon, anemi	Botox 2 ml sulandırım	-	-
28) C.U / 47 Y	Sol HFS. Bir yıllık	Dysport 2.5 ml sulandırım	MR; solda vertebrobasiller arterde dolikoektazi ve 7.-8. sinire kontakt. Sol vertebral arterde distalde daralma, sola yer değiştirme	Hafif diplopi

Tablo. (Devamı).

İsim / Yaş	Tanı - Komorbid durum	Prep - Sulandırım oranı	Görüntüleme	Yan etki - Komplikasyon
29) S.U / 52 Y	Sağ HFS. Üç yıllık.	Botox 2 ml (ilk enj. lar 4 ml ile)	-	-
30) E.Ö / 62 Y	Blefarospazm. 1 yıllık. Fonksiyonel körlüğü var.	Dysport 2.5 ml	Hafi diplopi,	Oral asimetri
31) M.A / 40 Y	Sol HFS. 3 yıllık.	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kr.MR normal	-
32) H.O / 39 Y	Sol HFS. 6 yıllık. Karbamazepin ve baklofene yanıtız.	Dysport 2.5 ml sulandırım	KR.MR normal	-
33) İ.G / 49 Y	Sol HFS. 12 yıllık. 7 ay önce kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik ensefalopati ve quadriparezi.	Botox 2 ml sulandırım	Kranyal BT: Yaygın iskemik alanlar	-
34) Y.B / 73 Y	Kranioservikal diskinezi (Blefarospazm + sağ lateralokollis). 8 yıllık. Baklofen, klonazepam ve haloperidole yanıtız	Dysport 2.5 ml (yüz) 1 ml (boyun) sulandırım	-	-
35) G.O / 67 Y	Yaygın spasisite (sağ alt ve sol üst ekstremitede hakim)	Kranyal BT: Botox 1 ml sulandırım	Yaygın iskemik alanlar	-
36) N.A / 47 Y	Esansiyel Blefaropazm 1 yıldır. Fonksiyonel körlük. Medikasyon yararsız.	Dysport 2.5 ml sulandırım		
37) N.Ö / 44 Y	Sağ retrolateralokollis. 2002'den beri başında titreme ve boynunda sola dönme. Akineton ve Rivotriden yarar görmemiş.	Botox 1 ml sulandırım	-	-
38) G.K / 51 Y	Sağ HFS.	Botox 2 ml sulandırım	-	-
39) F.Y / 65 Y	Sol HFS. 9 yıllık.	Botox 2 ml sulandırım	-	-
40) G.Y / 68 Y	Esansiyel Blefaropazm 6-7 yıllık. 3 yıl önce toxin enjeksiyonlarına başlandı.	Botox 2 ml. sulandırım	-	-
41) Ş.K / 57 Y	Sol HFS. 5 yıllık. Karbamazepine yanıtız. Hipertansif.	Dysport 2.5 ml sulandırım	MR; her iki periventriküler beyaz cevherde ve sentrum semiovalede gliotik odaklar	-
42) D.B / 62 Y	Sol HFS. 3 yıllık Cerrahi kabul etmemiş. Hipertansif.	Dysport 2.5 ml sulandırım	MR; sol pontoserebellar sistemde araknoid kitle. Dolikoektazik baziller arter. MR anjio: Baziller arter proksimalde 2 cm.lik segmentte fuziform dilatasyon	

Tablo. (Devamı).

İsim / Yaş	Tanı - Komorbid durum	Prep - Sulandırım oranı	Görüntüleme	Yan etki - Komplikasyon
43) H.Ö / 46 Y	Sol HFS. 5 yıllık. Medikal tedaviye yanıtız Hipertansif	Botox 2 ml sulandırım	CISS kranyal MR: Sol fasial sinirin ponstan çıkan yerinde root entry zonda vertebral arter tarafından basısı. MR'da sentrum semiovalede lakünler	-
44) G.T / 50 Y	Sol HFS. 5 yıllık. Karbamazepine yanıtız.	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kranyal MR normal	-
45) C.A /55 Y	Sağl HFS. 4 yıllık.Hipertansif.	Dysport 2.5 ml sulandırım	Kranyal MR'da dolikoektazik baziller arter.	-
46) F.Ö/ 6 Y	Serebral palsy ile ilişkili spastisite.	Dysport 1 ml sulandırım	-	-

TARTIŞMA VE SONUÇ

Botulinum toksin enjeksiyonları, yapılan birçok çalışmada fasiyal distonilerde (hemifasiyal spazm ve esansiyel blefarospazm) yararlı, az yan etkili ve yıllar içerisinde değişmeyen tedavi verimi nedeniyle güvenilir olarak benimsenmiştir⁽¹⁻⁷⁾. Çok merkezli bir çalışmada HFS ve fokal distoniler için botulinum toksin A enjeksiyonlarının tedavide ilk tercih olabileceği belirtilmiştir⁽⁸⁾. Otuz dört hastalı bir çalışmada botulinum toksin A'nın hastaların yaş ve cinsiyetinden bağımsız olarak etkin olduğu, bu çalışmada yer alan hastaların daha çok yaşlı hastalardan oluştuğu, görülen en sık komplikasyonun kuru göz yakınması olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi ptozis ve buccal angüler deviasyona komplikasyon olarak rastlanmış ve %17 (%8.5 ptozis, %8.5 buccal angüler deviasyon) düzeyinde bir oran bildirilmiştir⁽²⁾. Bu oran bizim çalışmamızda saptadığımız oranla örtüşmektedir. Çalışmanın sonucunda yazarlar, botulinum toksin A uygulamalarının düşük komplikasyon oranına dikkat çekmiş ve bu tedavi yönteminin verimini vurgulamışlardır⁽²⁾.

Yüz yetmiş hastayı içeren ve bizim çalışmamıza oldukça benzeyen retrospektif bir çalışmada ise, komplikasyon oranının %10'un al-

tında olduğu belirtilmiş ve toksinin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada da, bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların büyük bir bölümünün HFS hastaları olduğu rapor edilmiştir⁽⁹⁾.

Literatürde botulinum toksin A enjeksiyonlarına bağlı olarak bildirilmiş yaygın kas güçsüzlüğü ile prezante olan sadece 3 olgu vardır ve aynı merkezden bildirilmişlerdir⁽¹⁰⁾. Literatürde bu duruma benzeyen bir başka duruma rastlanmamıştır.

Literatüre bakıldığında komplikasyon oranlarının 80'lerin sonunda ve 90'ların başında günümüzde yapılan çalışmalara göre daha yüksek olduğu izlenmektedir. Örneğin 1993 yılında yapılan bir çalışmada komplikasyon oranları %60 ve %70 gibi çok yüksek oranlarla ifade edilmektedir ki, bu durum olasılıkla, yazarların da vurguladığı gibi teknik uygulama hataları ile ilişkilendirilebilir⁽¹¹⁾.

HFS ve ilintili durumların rapor edildiği bir çalışmada HFS'in beyinsapındaki damar anomalileri ile birlikteliğine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmaya göre hastaların büyük bir kısmında 7. sinirin, kök çıkış zonunda damarsal basıya uğradığı MR anjiyografi çalışmaları ile ortaya konmuş, ancak bu hastalara yine de tedavi olarak botulinum toksin enjeksiyonları önerilmiştir⁽¹²⁾. Bilgilerimize göre bu tür patolojiler

nöroşirurjikal yöntemlerle ortadan kaldırılabilmektedir. Bizim hasta grubumuzda da bu tür damarsal patoloji belirlenen olgular izlenmiş ve her biri için nöroşirurji departmanı ile konsültasyon yapılmıştır. Hastalar uygun cerrahi yöntemler açısından, komplikasyonlar da belirtilerek bilgilendirilmiş, ancak hiçbiri operasyonu kabul etmemiştir.

HFS olgularımızın bir kısmında rastlanılan esansiyel hipertansiyon birlikteliğinin literatürle uyumlu olduğu izlenmiştir. Bu yıl yapılan bir çalışmaya göre, sol primer hemifasyal spazmlı hipertansif olgularda, sol rostral ventrolateral medullada daha sık nörovasküler kompresyon izlendiği ve bunun hipertansiyonla direkt korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Botulinum toksin enjeksiyonlarında izlenen bir başka komplikasyon ise tedavinin ileri dönemlerinde gelişen antikor oluşumu riskidir. Jankovich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1998 öncesinde kullanılan orijinal preparatlardaki yüksek protein düzeyi nedeniyle bu oranın yüksek olduğuna dikkat çekilmiş, şimdi kullanılan preparatlardaki protein düzeyinin daha düşük olması sebebiyle bu komplikasyonun daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Servikal distoniler için de botulinum toksin enjeksiyonunun yararlı ve etkinliği güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu bir çok çalışma ile ortaya konmuştur⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. EMG rehberliğinde toksin uygulamaları servikal distoniler için daha yararlı bulunmuş ve uygulamanın bu şekilde yapılmasının daha verimli olacağı ileri sürülmüştür⁽¹⁸⁾. Bizim hastalarımızda da HFS ve EBS dışındaki endikasyonlarda EMG rehberliğinden yararlanılmıştır. Spazmodik tortikollis için düşük doz uygulamaların da tedavide etkin ve yararlı olduğu gösterilmiştir^(19,20).

Servikal distonilerdeki toksin enjeksiyonlarında en sık karşılaşılan yan etki disfajidir ve sternocleidomastoid kasın enjeksiyonlarında görülebilmektedir^(16,17), ancak bizim deneyimizde her hangi bir komplikasyon gelişimi izlenmemiştir.

Botulinum toksin enjeksiyonlarının kazanılmış beyin hasarı olan çocuk ve erişkinlerde, spastisiteyi önemli ölçüde tedavi ettiği saptanmıştır⁽²¹⁾. Serebral palside toksinin etkisini anlatan çalışmalarda ise toksin tedavisinin cerrahi uygulanana kadar önemli bir çözüm olduğuna⁽²²⁾, hatta hareket paternleri oluşana dek operatif müdahaleyi geciktirebileceğine dikkat çekilmektedir⁽²³⁾. Gastrocnemius kasındaki kısılmanın geciktirilmesi ile bu etkiyi açıklayan çalışmalar vardır⁽²⁴⁾. Bizim çalışmamızdaki deneyim bu yönden tek hasta ile sınırlıdır, ancak deneyimiz, özellikle rehabilitasyon ile kombine edildiğinde gerçekten de operatif müdahalenin geciktirebileceği yönündedir. Prospektif bir çalışmada toksin tedavisinin serebral palside motor fonksiyon ölçüm skorlarını uzun dönemde, önemli ölçüde düzelttiği saptanmıştır⁽²⁵⁾. Ancak etkinlik neredeyse kesinlik kazanmakla beraber doz ve uygun hasta seçimi konuları tartışmalıdır⁽²⁶⁾.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak botulinum toksin A'nın şimdiye dek adı geçen endikasyonlarında klinik izlem ve hastaların subjektif bildirimleri ile olumlu sonuçlar aldık ve bunların büyük kısmını da düzenli olarak izlediğimizden rapor etmeye değer bulduk. Çalışmamızdaki komplikasyon oranlarının literatürde bildirilen oranlarla örtüştüğünü gördük. Bu konudaki uzun dönemleri içeren deneyim paylaşımlarının olumlu olduğunu ve daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmaların gerekli ve yararlı olduğunu düşünüyoruz.

Geliş Tarihi : 10.01.2007

Yayına kabul tarihi : 04.09.2007

Yazışma adresi :

Dr. Hande TÜRKER
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
55139 Kurupelit / SAMSUN

GSM : 0532 355 16 46

Faks : 0362 435 49 00

e-posta: handet@omu.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Costa PG, Aoki L, Saraiva FP, et al. Botulinum toxin in the treatment of facial dystonia: Evaluation of its efficacy and patients' satisfaction along the treatment. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68: 471-474.
2. Schellini SA, Matai O, Igami TZ, et al. Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review. *Arq Bras Oftalmol.* 2006; 69: 23-26.
3. Chang LB, Tsai CP, Liao KK, et al. Use of botulinum toxin A in the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *Zhonghua Yi Kue Za Zhi.* 1999; 62: 1-5.
4. Berardelli A, Carta A, Stocchi F, et al. Botulinum A toxin injection in patients with blepharospasm, torticollis and hemifacial spasm. *Hzi J Neurol Sci.* 1990; 11: 589-93.
5. Tan AK. Botulinum toxin for neurological disorders in a movement disorders clinic in Singapore. *Singapore Med J.* 1998; 39: 403-5.
6. Andrade LA, Borges V, Ferraz HB, et al. Botulinum toxin A: experience in the treatment of 115 patients. *Arq Neuropsiquatr.* 1997; 55: 553-7.
7. Astarloa R, Morales B, Sanchez V, et al. Focal dystonias and facial hemispasm: treatment with botulinum A toxin. *Arch Neurobiol.* 1991; 54: 44-51.
8. Berardelli A, Formica A, Mercuri B, et al. Botulinum toxin treatment in patients with focal dystonia and hemifacial spasm. A multicenter study of the Italian Movement Disorder Group. *Ital J Neurol Sci.* 1993; 14: 361-7.
9. Kwan MC, Ko KF, Chan TP, et al. Treatment of dystonia with botulinum A toxin: a retrospective study of 170 patients. *HKMJ.* 1998; 4: 279-82.
10. Bhatia KP, Münchau A, Thompson PD, et al. Generalized muscular weakness after botulinum toxin injection for dystonia: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 90-93.
11. Park YC, Lim JK, Lee DK, et al. Botulinum: A toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci.* 1993; 8: 334-340.
12. Tan NC, Chan L, Tan EK. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJ Med.* 2002; 95: 493-500.
13. Nakamura T, Osawa M, Uchiyama S, Iwata M. Arterial hypertension in patients with left primary hemifacial spasm is associated with neurovascular compression of the left rostral ventrolateral medulla. *Eur Neurol* 2007; 57: 150-155.
14. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology.* 2003; 60: 1186-1188
15. Lee MC. Spasmodic torticollis: Medical and Botulinum A Toxin Treatment. *Yonsei Med J.* 1992; 33: 289-293.
16. Durtton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasm: short and long term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol.* 1999; 41: 51-65.
17. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J Royal Soc Med.* 1992; 85: 524-29.
18. Dubinsky RM, Gray CS, Vetere-Overfield B, et al. Electromyographic guidance of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 1991; 14: 262-267.
19. D'Costa DF, Abbott RJ. Low dose botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1991; 84: 650-651.
20. Van den Berg P, Francart J, Mourin S, et al. Five year experience in the treatment of focal movement disorders with low dose Dysport botulinum toxin. *Muscle Nerve.* 1995; 18: 720-729.
21. Van Rhijn J, Molenaers G, Ceulemans B. Botulinum toxin in the treatment of children and adolescents with an acquired brain injury. *Brain Injury.* 2005; 19: 331-335.
22. Cosgrove AP. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Eur J Neurol.* 1995; 2: 73-80.
23. Ward Ab, Molenaers G, Colosimo C, et al. Clinical value of botulinum toxin in neurological indications. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 20-26.
24. Eames NW, Baker R, Graham K, et al. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41: 226-232.
25. Slawek J, Klimont L. Functional improvement in cerebral palsy patients with botulinum toxin A injections - preliminary results. *Eur J Neurol.* 2003; 10: 313-317.
26. Carr LJ, Cosgrove AP, Grigras P, et al. Position paper on the use of botulinum toxin in cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 271-273.