

Medikal Tedaviye Dirençli Blefarospazm Ve Hemifasiyal Spazm Olgularında Botulinum Toksin A Uygulamaları

Botulinum Toxin A Injections In Cases of Blefarospasm and Hemifacial Spasm Refractory To Medical Treatment

¹Dürdane Aksoy, ¹Betül Çevik, ¹Semiha Gülsüm Kurt, ²Orhan Sümbül, ¹Volkan Solmaz

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı
²Turhal Devlet
Hastanesi Nöroloji
Kliniği

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr.
Dürdane Aksoy
Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı, Tokat
Tel: 03562129500
GSM: 05428153313
e-mail:
dbekar@yahoo.com

Özet

Amaç: Blefarospazm ve hemifasiyal spazmda medikal tedavilerin çoğu kez yetersiz olduğu bilinen bir durumdur. Her iki klinik tablo için de botulinum toksin A (BTX) enjeksiyonları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yazıda hastanemiz nöroloji kliniğinde medikal tedaviden faydalanmamış hastalardaki botulinum toksin uygulamalarımızı, yan etkilerini ve sonuçlarını tartıştık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2011-2013 yılları arasında kliniğimizde takip edilen, az 3 ay boyunca medikal tedavi görmüş ancak herhangi bir fayda görmemiş 22 hemifasiyal spazm ve 4 blefarospazm hastası alındı. Her hastaya göz ve yüzde belirli bölgelere 12.5-25 Ünite arasında BTX uygulandı. Hastalar uygulamanın arkasından 4. haftada, 12. ve 24. haftalarda kontrollere çağrıldı hastaların tedaviden faydalanma oranları Jankovic değerlendirme skalası (JRS) kullanıldı (0:yok, 4: çok ciddi). Ayrıca tedavi süresince hastalardan da düzelme derecelerini yüzde olarak ifade etmeleri istendi, bu subjektif veriler de kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları 56,64±9.04 idi. Hemifasiyal spazm hastalarının 16' sı kadın, 6' sı erkekti. Blefarospazm hastalarının 2' si kadın, 2' si erkekti. Hastaların tümü daha önce karbamazepin, klonazepam, amitriptilin, gabapentin gibi ilaçlar kullanıp faydalanmamışlardı. BTX öncesi JRS skorları (2,69±0,62), enjeksiyondan sonraki JRS' ler (1,73±0,83) ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı şekilde düzelme olduğu gözlemlendi (p=0,0001). Hastaların %73' ü şikayetlerinin %60 ve üzerinde düzeldiğini ifade ederken, sadece 4 hasta (%15) %40 ve altında faydalanma oranı bildirdi. **Sonuç:** BTX uygulamalarının hemifasiyal spazm ve blefarospazmdaki daha önce de bildirilmiş olan belirgin olumlu etkisini, medikal tedaviye dirençli hastalardan seçtiğimiz çalışma grubumuzda da gözledik. BTX tedavilerinde tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir, ancak yan etkilerinin rahat tolere edilebilmesi, bu hastalıklarda EMG kılavuzluğu gerektirmemesi, poliklinik şartlarında uygulanabilmesi bu tedavinin ülkemizdeki yaygınlığını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin, Hemifasiyal spazm, Blefarospazm

Abstract

Aim: It is a known fact that medical treatments are often inefficient for blepharospasm and hemifacial spasm. Botulinum toxin (BTX) injections are frequently used for both. In this report, the application of Botulinum toxin A, results and side effects on the patients, who had not benefited from the medical treatments, are discussed.

Methods: Twenty-two hemifacial spasm and 4 blepharospasm patients, included in this study, were treated in our clinic for at least 3 months and had not seen any improvements in their conditions between 2011-2013. Each patient received 12.5-25 units BTX on certain regions around eyes and face. After the application, the patients were called for follow-ups at 4th, 12th, and 24th weeks. The Jankovic rating scale (JRS) was used during these follow-ups (0: none, 4: severe). In addition, the patients were asked to evaluate their recovery percentages during the treatment and these subjective data were also recorded.

Results: The average age of the patients was 56.64±9.04. Sixteen of the hemifacial spasm patients were female and 6 were male while blepharospasm were 2 males and 2 females. All the patients previously had used drugs, such as carbamazepine, clonazepam, amitriptyline, gabapentine, with no positive results. Comparison of pre and post BTX Jankovic rating scores, 2.69±0.62, 1.73±0.83 respectively, revealed a significant improvement (p: 0.0001). While 73% of the patients indicated 60% and above improvement only 4 patients reported 40% and lower benefit. These subjective self evaluation of the patients was in agreement with JRS scores

Conclusions: The previously reported positive effects of botulinum toxin application for hemifacial spasm and blepharospasm were observed on the selected patients in our clinic who had resistance to the medical treatment. Even though the repetition is known to be necessary in botulinum toxin treatments, the benefits, such as easily tolerable side effects, no EMG requirements as well as applicability

in outpatient setting, make this treatment widely used in our country.

Key words: Botulinum toxin, Hemifacial spasm, Blefarospasm

Giriş

Clostridium botulinum ekzotoksini (BTX), spor oluşturan gram-pozitif, anaerob karakterde Clostridium botulinum bakterisinin ürettiği bir nörotoksindir (1). BTX' in 7 farklı serotipi vardır. Ancak tedavi amacıyla yalnız A ve B tipleri kullanılmaktadır (2). En fazla araştırılan ve en yaygın olarak kullanılan botulinum toksin tip A' dır (3-5). Ülkemizde iki farklı botulinum toksin tip A preparatı bulunmaktadır.

Botulinum toksininin primer etkisi nöromusküler kavşakta blokaj ve kemodenervasyondur. BTX enjeksiyonu, doza ve uygulama yerine bağlı olmak üzere, belirgin bir güçsüzlüğe yol açmaksızın istem dışı kontraksiyon yapan kasın aşırı aktivitesinde azalmaya neden olur (6). Toksinin bu etkisi uygulamadan 1-14 gün sonra ortaya çıkar ve ortalama 3-4 ayda sonlanır (5,6).

Hemifasiyal spazm (HFS), sıklıkla tek taraflı, orbikülaris oküli kasından başlayarak diğer fasiyal kaslara da yayılabilen, paroksizmal, istemsiz ve ağrısız kontraksiyonlarla karakterizedir (7-9). Blefarospazm (BFS) ise, orbital ve periorbital kasların spazmodik kontraksiyonlarına bağlı her iki göz kapağının istemsiz ve zorlu kapanması ile karakterize fokal bir distoni formudur (10).

Blefarospazm ve hemifasiyal spazmda medikal tedavilerin çoğu kez yetersiz olduğu bilinen bir durumdur. Her iki klinik tablo için de botulinum toksin enjeksiyonları sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalar hemifasiyal spazm tedavisinde botulinum toksin uygulamalarının cerrahi

ve sistemik tedaviye alternatif olarak oldukça etkin olduğunu göstermiştir (11-15). Bu yazıda Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde hemifasiyal spazm ve blefarospazm tanısı almış ve medikal tedavilerden faydalanmamış hastalarda botulinum toksin uygulamalarını, yan etkilerini ve sonuçlarını tartıştık.

Gereçler ve Yöntemler

Çalışmaya 2011-2013 yılları arasında kliniğimizde takip edilen, az 3 ay boyunca medikal tedavi görmüş ancak herhangi bir fayda görmemiş 22 hemifasiyal spazm ve 4 blefarospazm hastası alındı. BTX enjeksiyonunun için hem enjeksiyon miktarının ayarlanması, hem de tedaviden görülen yararın objektif değerlendirilmesi açısından Botulinum toksin A' nin tek preparatı kullanıldı. Preparat 2 ml % 0,9'luk Sodyum klorür solüsyonu ile sulandırılarak her 0.1 cc' de 5 Ünite toksin olacak şekilde hazırlandı. Enjeksiyonlar için 25 G' lik enjektör kullanıldı ve BTX' in soğuk zincir şartlarına uygun şekilde taşınmış olmasına dikkat edildi.

Hemifasiyal spazmda etkilenen tarafta üst göz kapağında medial ve lateral orbicularis oculi'ye ve alt göz kapağında lateral orbicularis oculi'ye enjeksiyon yapıldı. Blefarospazmda ise HFS' dekine benzer şekilde, spazmlar görmeyi etkiliyor ise, ek alanlara da enjeksiyon yapıldı. Her hastaya toplam 12.5-25 Ünite arasında BTX uygulandı. Pitoz gelişimini engellemek için üst göz kapağı içine enjeksiyon yapılırken iğne, levator kaslardan uzaklaşmak amacıyla merkezden dışa doğru yönlendirildi. Uygulamalar sırasında EMG kılavuzluğuna ihtiyaç duyulmadı. Hastalar uygulamanın

arkasından 4. haftada, 12. ve 24. haftalarda kontrollere çağrıldı hastaların tedaviden faydalanma oranları Jankovic değerlendirme skalası (JRS) kullanıldı (0: yok, 4: çok ciddi)¹⁶. Enjeksiyondan önce ve tedavinin 4. haftasındaki JRS' ler tespit edildi ve kaydedildi. Ayrıca tedavi süresince hastalardan da düzelme derecelerini yüzde olarak ifade etmeleri istendi, bu subjektif veriler de kaydedildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları 56,64±9.04 idi. Hemifasiyal spazm hastalarının 16' sı kadın, 6' sı erkekti. Blefarospazm hastalarının 2' si kadın, 2' si erkekti. Hastaların tümü daha önce karbamazepin, klonazepam, amitriptilin, gabapentin, baklofen gibi ilaçlar kullanıp faydalanmamışlardı. Hastaların yaş, cins, hastalık süresi, serebral görüntüleme gibi özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası JRS' leri ve tedaviden gördükleri fayda ile ilgili ifadeleri tablo 1' de gösterildi. Uygulama öncesi hastaları ortalama JRS değeri: 2,69±0,62 idi. Uygulama sonrası JRS' leri ortalaması ise 1,73±0,83 olarak belirlendi. BTX öncesi JRS skorları enjeksiyondan sonraki JRS' ler ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı şekilde iyileşme olduğu gözlemlendi (p=0,0001, paired samples t-test). BTX' in iyileştirici etkisinin süresi ortalama 12.57±3.02 hafta idi.

Olguların %73' ü (19 hasta) BTX uygulaması sonrasında şikayetlerinin %60 ve üzerinde düzeldiğini ifade ederken, sadece 4 hasta (%15) % 40' ın altında faydalanma oranı bildirdi. Hastaların hiç birinde kalıcı bir yan etki oluşmadı. Üç hastada geçici pitoz, 1 hastada da göz kırpması sıklığında geçici azalma gözlemlendi.

Tablo 1: HFS ve Blefarospazm hastalarının özellikleri, botulinum Toksin A uygulamaları, uygulamadan önce ve sonraki (4. hafta) JRS skorları, hastaların kendi ifadeleriyle faydalanma oranları.

Yaş&Cins	Taraf	Süre (yıl)	Görüntüleme	Önceki tedavisi	Jankovic Skoru Önce-Sonra	Faydalanma oranı (%)
47Y, K	Sağ	3	7. ve 8. sinirlere vasküler bası	Karbamazepin	2-1	60
53Y, E	Sol	2,5	Normal	Karbamazepin	3-1	75
43, K	Sol	3,5	Normal	Karbamazepin	3-1	85
55, K	Sol	3	Normal	Klonazepam	3-2	80
47, K	Sol	13	İskemik gliotik ak madde	Karbamazepin	2-2	30
62, K	Sol	6	İskemik gliotik ak madde	Karbamazepin	2-1	85
52, K	Sol	3	Dolikoektatik baziller arter	Karbamazepin	3-2	65
76, K	Sol	13	İskemik gliotik ak madde	Amitriptilin	3-2	65
56, K	Sol	5	Dolikoektatik bazillerarter(7.sinire bası)	Karbamazepin	2-0	90
63, K	Sağ	4	İskemik gliotik ak madde	Karbamazepin	2-1	75
51, E	Sol	5	Sol Serebellar lakün	Gabapentin	3-2	70
65, E	BFS	20	Normal	Karbamazepin	4-3	65
65, K	Sol	6	Normal	Karbamazepin	3-2	65
52, K	Sağ	2	Normal	Klonazepam	2-1	80
61, K	Sol	3	Normal	Karbamazepin	2-1	65
56, K	Sağ	5	Serebellar iskemik alan	Karbamazepin	2-1	80
65, E	Sol	10	Normal	Karbamazepin	3-2	70
63, E	Sol	5	İskemik alanlar	Klonazepam	3-1	80
44, K	BFS	4	Normal	Klonazepam	4-2	80
48, E	BFS	2	Normal	Karbamazepin	3-2	85
54, K	BFS	10	Normal	Karbamazepin	3-3	5
60, E	Sağ	7	Dolikoektatik baziller arter	Amitrip., KBZ	3-3	45
66, E	Sol	5	Dolikoektatik baziller arter (7.sinire bası)	Karbamazepin	3-3	40
50, K	Sol	5	Normal	Karbamazepin	2-2	55
57, K	Sağ	10	Normal	KBZ, Baklofen	3-3	25
58, K	Sol	2	Normal	Gabapentin	2-1	30

BFS: Blefarospazm, KBZ: Karbamazepin, E: Erkek, K: Kadın

Tartışma

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm (HFS) kişileri oldukça sıkıntıya sokan, günlük aktivitelerini ve yaşam kalitelerini belirgin şekilde bozan, fasiyal bölgenin en sık rastlanan hareket hastalıklarıdır. HFS ve ilişkili durumların rapor edildiği çalışmalarda HFS'nin beyin sapındaki vasküler anomalilerle birlikteliğine dikkat çekilmiştir. Hastaların büyük kısmında 7. kranial sinirin, çıkış bölgesinde damarsal basıya uğradığı MR anjiyografi çalışmaları ile ortaya konulmuştur (17-20). Bizim hasta grubumuzda da 5 hastanın dolikoektatik baziller arteri vardı, bunların 3 tanesinde ponsa ve 7. kranial sinire bası mevcuttu (Tablo 1).

Botulinum toksini, hemifasiyal spazm ve blefarospazm tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntem olarak uygulanmaktadır (21). Medikal tedavilerin yetersiz etkisi, cerrahi yaklaşımların kozmetik ve fonksiyonel olumsuz etkileri son yıllarda BTX uygulamalarının daha fazla tercih edilmesine neden olmuştur (18,22-24). Nitekim blefarospazm tedavisiyle ilgili yapılan çalışmalarda en iyi medikal tedavi yaklaşımlarında bile tedaviden fayda görme oranlarının % 19 ile 25 arasında olduğu tespit edilmiştir.^{5,25} Dahası günlük pratikte blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavi algoritmasında ilk seçenek olarak botulinum toksini enjeksiyonlarının, bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise diğer medikal ve cerrahi tedavi alternatiflerinin geldiği ifade edilmiştir (5,11).

Botulinum toksin uygulamalarının hemifasiyal spazm ve blefarospazmdaki belirgin olumlu etkilerini, medikal tedaviye dirençli hastalardan seçtiğimiz çalışma grubumuzda gözlemledik. HFS' de ve BFS' de botulinum toksin uygulamalarını

değerlendirmek amacıyla yapılan açık olgu-kontrol ve çift-kör çalışmalarda, iyi-çok iyi düzeyde düzelme oranı %7 -%100, ortalama etki süresi de 2,3 ile 4 ay arasında bulunmuştur (11,25,26). Yapılan diğer çalışmalarda BTX tedavilerinden sonra iyi-çok iyi düzeyde düzelme oranı %66-%98.6, ortalama etki süresi de 2-3.5 ay olarak bildirilmiştir (12,18,27,28). Bizim hastalarımızda da iyi-çok iyi düzelme oranı %73 oranında idi. Bu oranın literatürdeki bazı çalışmalarda saptanan %85 gibi oranların altında kalması seçtiğimiz hasta grubunun medikal tedaviye de yanıt vermeyen dirençli hastalardan oluşmasından kaynaklanabilir. Hastalarımızın iyilik hali daha önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde 3 ay gibi bir süre devam etti.

HFS ve BFS' nin botulinum toksin ile tedavisinde en çok bildirilen yan etkiler pitoz, göz kuruması, bukkal angüler deviyasyon, diplopi, ödem ve ekimozdur (5,11,30-32). Tarif edilen yan etkiler % 7 - 73 oranında olabileceği ve bu etkilerin 1-4 hafta içinde düzeldiği ifade edilmiştir (5,30-33). Hasta grubumuzda da daha önceki çalışmalara benzer şekilde en sık rastladığımız yan etki pitoz idi (3 hasta). Bununla birlikte pitozu olan 3 hastamızın ve göz kırpma sıklığı azalan 1 hastamızın şikayetleri 2 hafta içinde tamamen ortadan kalkmıştı.

Botulinum toksin tedavilerinde tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir, ancak yan etkilerinin rahat tolere edilebilmesi, EMG kılavuzluğuna ihtiyaç duyulmaması, poliklinik şartlarında uygulanabilmesi bu tedavinin ülkemizdeki yaygınlığını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Erbguth FJ. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet*. 1998;351:1820.
2. Kartal Durmazlar SP, Eskioglu F. Botulinum Toksini (Uygulamaya geçmeden bilinmesi gerekenler) *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009;29:702-7.
3. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel)*. 2012;4:913-39.
4. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol*. 1996;41:51-65.
5. Çakmur R. Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazmda Botulinum Toksini Tedavisi. *Archives of Neuropsychiatry*. 2010;47 Supplement: 6-10.
6. Jankovic J. Medical therapy and botulinum toxin in dystonia. *Adv Neurol*. 1998;78:169-83.
7. Tan NC, Chan LL, Tan EK. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM*. 2002;95:493-500.
8. Zappia JJ, Wiet RJ, Chouhan A, Zhao JC. Zappia JJ, Wiet RJ, Chouhan A, Zhao JC. *Laryngoscope*. 1997;107:461-5.
9. Evidente VG, Adler CH. Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:67-71.
10. Cardoso F, Jankovic J. Blefarospazm. *Handbook of dystonia*. Marcel Dekker. 1995;129-41.
11. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*. 2001;248 Suppl 1:21-4.
12. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:633-9.
13. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol*. 1996;41:51-65.
14. Clark GT. The management of oromandibular motor disorders and facial spasms with injections of botulinum toxin. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003;14:727-48.
15. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-a randomized trial. *Mov Disord*. 2011;26:1521-8.
16. Jankovic J, Kenney C, Grafe S, Goertelmeyer R, Comes G. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm. *Mov Disord*. 2009;24:407-13.
17. Tan NC, Chan LL, Tan EK. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM*. 2002;95:493-500.
18. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm*. 2008;115:585-91.

19. Campos-Benitez M, Kaufmann AM. Neurovascular compression findings in hemifacial spasm. *J Neurosurg.* 2008;109:416-20.
20. Naraghi R, Tanrikulu L, Troescher-Weber R, Bischoff B, Hecht M, Buchfelder M, Hastreiter P. Classification of neurovascular compression in typical hemifacial spasm: three-dimensional visualization of the facial and the vestibulocochlear nerves. *J Neurosurg.* 2007;107:1154-63
21. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin a injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013 Jul 12.
22. Borodic GE, Cozzolino D. Blepharospasm and its treatment, with emphasis on the use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* 1989;83:546-54.
23. Flanders M, Chin D, Boghen D. Botulinum toxin: preferred treatment for hemifacial spasm. *Eur Neurol.* 1993;33:316-9.
24. Kraft SP, Lang AE. Cranial dystonia, blepharospasm and hemifacial spasm: clinical features and treatment, including the use of botulinum toxin. *CMAJ.* 1988;139:837-44.
25. Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S; NT 201 Blepharospasm Study Team. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm.* 2006;113:303-12
26. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve.* 1992;15:1045-9.
27. Taylor JD, Kraft SP, Kazdan MS, Flanders M, Cadera W, Orton RB. Treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum A toxin: a Canadian multicentre study. *Can J Ophthalmol.* 1991;26:133-8.
28. Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum a toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci.* 1993;8:334-40.
29. Singh S. Botulinum toxin in hemifacial spasm: Revisited. *Indian J Plast Surg.* 2013;46:159-60
30. Türker H, Onar M, Demir O, Tunalı G. Ondokuzmayıs Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum toksin uygulamaları: Retrospektif bir çalışma. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 2007;24:6-14.
31. Czyz CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA. Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:173-177.
32. Aristodemou P, Watt L, Baldwin C, Hugkulstone C. Diplopia associated with the cosmetic use of botulinum toxin a for facial rejuvenation. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22:134-6.
33. Wollina U, Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A: a focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:141-50.