

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

FASİYAL PARALİZİYE BAĞLI LAGOFTALMİ TEDAVİSİNDE
BOTULİNUM TOKSİN A İLE OLUŞTURULAN KORUYUCU PİTOZİS

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZLEM EŞKİ YÜCEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURŞEN ARITÜRK

SAMSUN / 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO VE ŞEKİLLER.....	II-III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET.....	V-VI
ABSTRACT.....	VII-VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3-21
2.1. FASİYAL SİNİR PARALİZİSİ.....	3-13
2.1.1. Fasiyal Sinir Anatomisi ve Fonksiyonları.....	3-4
2.1.2. Fasiyal Sinirdeki Hasarın Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. Fasiyal Sinir Paralizi Nedenleri.....	4-5
2.1.4. Fasiyal Sinir Paralizisinde Lezyon Seviyesine Göre Semptom ve Bulgular.....	5-6
2.1.5. Hasardan Sonra Fasiyal Sinir Fonksiyonundaki Değişiklikler.....	6-7
2.1.6. Fasiyal Sinir Paralizi Sonrası Oftalmolojik Sorunlar.....	7
2.1.7. Fasiyal Sinir Paralizisine Yaklaşım.....	7-9
2.1.8. Fasiyal Sinir Paralizisinde Oftalmolojik Sorunlara Yaklaşım.....	9-13
2.2. BOTULİNUM TOKSİNİ.....	13-22
2.2.1. Tarihçe.....	13-14
2.2.2. Botulinum Toksinin Molekül Yapısı ve Etki Mekanizması.....	14
2.2.3. Botulinum Toksinin Yayınlanmış Kullanım Alanları.....	15-16
2.2.4. Botulinum Toksinin Oftalmolojide Kullanım Alanları.....	17-21
2.2.5. Botulinum Toksin A Preparatları.....	21
2.2.6. Botulinum Toksin A Kontrendikasyonları.....	21
2.2.7. Botulinum Toksin A Yan Etkileri.....	21-22
2.2.8. Botulinum Toksin B ve Myobloc.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23-25
4. BULGULAR.....	26-35
5. TARTIŞMA.....	36-41
6. SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR.....	43-49

TABLO VE ŞEKİLLER

TABLÖLAR:

Tablo I: Fasiyal paralizi nedenleri

Tablo II: Botulinum toksinin kullanım alanları

Tablo III: Hastaların genel özellikleri

Tablo IV: Botulinum toksin enjeksiyonu ile oluşturulan pitozis dereceleri

Tablo V: Botulinum toksin enjeksiyonu ile oluşturulan pitozis oluşma ve devam süreleri

Tablo VI: Botulinum toksin enjeksiyonu öncesi ve sonrası üst kapak refleks mesafesi değerleri

Tablo VII: Botulinum toksin enjeksiyonu öncesi ve sonrası kapak aralığı değerleri

Tablo VIII: Botulinum toksin enjeksiyonu öncesi ve sonrası levator fonksiyonu değerleri

Tablo IX: Botulinum toksin enjeksiyonu öncesi ve sonrası kornea bulguları

Tablo X: Botulinum toksin enjeksiyonu öncesi ve sonrası schirmer değerleri

Tablo XI: Botulinum toksin enjeksiyonu öncesi ve sonrası günlük yapay gözyaşı damla ihtiyacı

GRAFİKLER:

Grafik 1: Kapak refleks mesafesinin zamanla değişimi

Grafik 2: Kapak aralığının zamanla değişimi

Grafik 3: Levator fonksiyonunun zamanla değişimi

RESİMLER:

Resim 1: 6. hastanın enjeksiyon öncesi görüntüsü

Resim 2: 6. hastanın enjeksiyon öncesi istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü

Resim 3: 6. hastanın enjeksiyondan 1 hafta sonraki görüntüsü

Resim 4: 6. hastanın enjeksiyondan 10 hafta sonraki görüntüsü

Resim 5: 6. hastanın enjeksiyondan 10 hafta sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü

Resim 6: 8. hastanın enjeksiyon öncesi görüntüsü

Resim 7: 8. hastanın enjeksiyon öncesi istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü

Resim 8: 8. hastanın enjeksiyondan 1 gün sonraki görüntüsü

Resim 9: 8. hastanın enjeksiyondan 1 gün sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü

Resim 10: 8. hastanın enjeksiyondan 5 gün sonraki görüntüsü

Resim 11: 8. hastanın enjeksiyondan 5 gün sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü

Resim 12: 9. hastanın enjeksiyon öncesi görüntüsü

Resim 13: 9. hastanın enjeksiyon öncesi istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü

Resim 14: 9. hastanın enjeksiyondan 4 hafta sonraki görüntüsü

Resim 15: 9. hastanın enjeksiyondan 4 hafta sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü

KISALTMALAR

PFP:..... Periferik Fasiyal Sinir Paralizi

BF:.....Bell Fenomeni

BoNT:.....Botulinum Nörotoksin

Ach:.....Asetilkolin

BoNTA:.....Botulinum Nörotoksin Tip A

FDA:.....Food and Drug Administration

SNAP-25:..... 25 kDa Synaptosomal Associated Protein

VAMP:..... Vesicle Associated Membrane Protein

SNARE:.....Soluble N-ethylmaleimide Sensitive Fusion Attachment Protein

OMÜ:.....Ondokuz Mayıs Üniversitesi

KA:.....Kapak Aralığı (= İPF)

KRM:.....Kapak Refleks Mesafesi (= MRD)

LF:.....Levator Fonksiyonu

EMG:.....Elektromiyografi

SPSS:..... The Statistical Package for Social Sciences

ED:..... Epitel Defekti

PE:..... Punktat Epitelyopati

ÖZET

Amaç:

Periferik fasiyal sinir paralizisine bağlı lagoftalmi olgularında levator kasına Botulinum toksin A enjeksiyonu ile oluşturulan pitozisin değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntem:

Ocak 2006 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına periferik fasiyal paralizi ve lagoftalmi tanısı ile sevk edilen, koruyucu pitozis oluşturmak için levator kasına cilt yolu ile 7.5 Ü Botulinum toksin A enjeksiyonu yapılan 15 hasta prospektif olarak incelendi.

Hastalara enjeksiyondan önce ve sonraki kontrollerinde görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopik muayene, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayenesi, şaşılık ve diplopi muayenesi yapıldı. Ayrıca kapak aralığı, üst kapak refleks mesafesi ve levator fonksiyonu ölçüldü, Schirmer testi yapıldı. Kontrollerde hastalar pitozis varlığı, pitozis derecesi, lokal ve sistemik yan etkiler açısından değerlendirildi.

Bulgular:

Yaş ortalamaları 55 ± 14.28 (22 – 78) olan 8'i kadın, 7'si erkek toplam 15 hasta çalışmaya alındı. Levator kasına Botulinum toksin A enjeksiyonu ile 12 (% 80) hastada ağır, 2 (% 13.3) hastada orta, 1 (% 6.7) hastada hafif derecede pitozis elde edildi. Hiçbir hastada pitozis elde etmek için ikinci bir enjeksiyon gerekli olmadı. Pitozisin ortaya çıkma zamanı ortalama 2.33 ± 1.44 (1 – 5) gün, maksimum pitozis oluşma zamanı ortalama 5.73 ± 2.63 (1 – 10) gün olarak tespit edildi. Pitozis ortalama 10.53 ± 2.89 (6 – 16) hafta boyunca devam etti.

Kapak aralığı ölçümlerinin ortalaması; enjeksiyondan önce 11.06 ± 1.86 (8 – 15) mm, enjeksiyondan 1 hafta sonra 3.80 ± 2.90 (0 – 9) mm, 1 ay sonra 5.60 ± 2.72 (1 – 9) mm, 2 ay sonra 8.60 ± 2.13 (4 – 14) mm, 3 ay sonra 10.86 ± 1.59 (8 – 13) mm olarak tespit edildi. Kapak aralığında 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.01$) ve 3. ayda enjeksiyondan önceki seviyesine yakın değerlere ulaşıldı. Pitozis gelişiminden sonra kornea bulgularında istatistiksel olarak anlamlı düzelme ($p < 0.01$) ve günlük yapay göz yaşı ihtiyacında azalma ($p < 0.01$) tespit edildi. Hastalar ortalama 3.46 ± 0.83 (3 – 6) ay takip edildi. Takip süresince hiçbir hastada lokal yada sistemik bir yan etki görülmedi.

Sonuç:

Periferik fasiyal paraliziye bağlı lagoftalmisi olan hastalarda levator kasına Botulinum toksin A enjeksiyonu ile elde edilen pitozis oküler yüzeyin korunmasında ve mevcut korneal komplikasyonların tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Konservatif yöntemlerin yetersiz kaldığı ve cerrahi tedavinin gerekli olduğu olgularda alternatif bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler:

Botulinum toksin A, BOTOX, periferik fasiyal paralizi, lagoftalmi, pitozis

ABSTRACT

Purpose:

Evaluation of ptosis induced by the injection of Botulinum toxin A into levator muscle in patients with lagophthalmos due to peripheral facial nerve paralysis.

Material and Method:

Fifteen patients referred to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Ophthalmology Department between January 2006 and December 2007 with the diagnosis of peripheral facial paralysis and lagophthalmos were evaluated prospectively after injection of 7.5U Botulinum toksin A into their levator muscles subcutaneously to produce ptosis.

Ophthalmologic examinations performed before and after injections included measurements of visual acuity, biomicroscopic anterior segment evaluation, fundus evaluation by indirect ophthalmoscopy, strabismus and diplopia assessment. Additionally interpalpebral distance, upper eyelid margin reflex distance, upper lid excursion and Schirmer test scores were measured. In control visits, patients were evaluated in terms of presence and degree of ptosis as well as local and systemic side effects of the injection.

Results:

Fifteen patients (8 female, 7 male) with a mean age of 55 ± 14.28 (22-78) were included in the study. Ptosis was achieved in all patients after injection of Botulinum toksin A which was mild in 1, moderate in 2, severe in 12 cases. No patient needed a second injection. Effect of Botulinum toxin A, which was assessed as severity of ptosis, started in a mean time of 2.33 ± 1.44 (1 – 5) days and peaked in 5.73 ± 2.63 (1-10) days. The mean duration for ptosis was 10.53 ± 2.89 (6-16) weeks.

Mean interpalpebral distance was 11.06 ± 1.86 mm before injection, 3.80 ± 2.90 mm 1 week after injection, 5.60 ± 2.72 mm after 1 month, 8.60 ± 2.13 mm after 2 months and 10.86 ± 1.59 mm after 3 months. A statistically significant decrease ($p < 0.001$) was observed in the interpalpebral distance at the end of the 1st week, and at the 3rd month it reached preinjection level. After development of ptosis, statistically significant improvement in corneal symptoms ($p < 0.01$) and decrease in daily artificial

tear requirement ($p < 0.01$) were observed. The mean follow-up times for the patients were 3.46 ± 0.83 (3-6) months. No local or systemic side effects were observed in any case.

Conclusion:

Injection of Botulinum toxin A into levator muscle is an effective and reliable method in patients having lagophthalmos due to peripheral facial paralysis to the protection of ocular surface as well as treatment of present corneal complications. The method is an alternative choice of treatment in cases where conservative treatment methods are inefficient and surgical treatment is deemed necessary.

Key Words:

Botulinum toxin A, BOTOX, peripheral facial paralysis, lagophthalmos, ptosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik fasiyal sinir paralizilerinde (PFP) üst göz kapağı retraksiyonu, lagofthalmi ve alt kapakta paralitik ektropiyon gibi oküler yüzeyin açıkta kalması ile sonuçlanan çeşitli oftalmolojik sorunlar görülebilir. Bu sorunlara ek olarak gözyaşının buharlaşmasındaki artma, gözyaşı üretimindeki azalma ve göz kırpma fonksiyonundaki bozulma, korneada irritasyon, açıkta kalma keratiti, korneal ülser, kalıcı görme kaybı hatta perforasyona neden olabilir. Eşlik eden trigeminal sinir paralizisine bağlı korneal anestezi, zayıf Bell fenomeni (BF) ve mevcut kuru göz, komplikasyonları daha da artırır (1-3).

Bu hastalarda açıkta kalan oküler yüzeyin korunması oldukça önemlidir. Bu amaçla farklı medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Yapay gözyaşı preparatları, bantlama, kapama gibi destekleyici yöntemlerle kontrol edilemeyen oküler yüzey problemlerinin tedavisinde girişimsel yöntemler gerekli olabilir. Tarsorafi başta olmak üzere, üst ve alt göz kapağına yönelik cerrahi müdahaleler bunlar arasındadır (1-8).

PFP'lerde Botulinum nörotoksin (BoNT) farklı amaçlarla kullanılabilir. BoNT Clostridium botulinumdan elde edilen bir nörotoksindir ve presinaptik membrana asetilkolin (Ach) veziküllerinin füzyonunu engelleyerek paraliziyeye neden olur. PFP'de sinkinezi, hiperkinezi, lakrimal hipersekresyonun tedavisinde ve koruyucu pitozis oluşturmak amacı ile Botulinum toksin A (BoNTA) kullanılmaktadır (9-16).

Korneal komplikasyonların engellenmesi ve tedavisinde levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu pitozis alternatif bir tedavi seçeneğidir (16). Tarsorafi ile topikal ilaç uygulama ve muayenenin güçleşmesi yanında, kapak kenar düzensizlikleri, lokalize trikiyazis, distikiyazis, kirpik kaybı, granülom ve keloid oluşumu (1,2,4,17); üst kapak implantlarında migrasyon, atılma, tarsal erezyon, sekonder korneal hasar, aşırı pitozis, rezidüel lagofthalmi, astigmatizma, lokal doku enflamasyonu ve enfeksiyonu gelişimi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (6-8,18). Levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan pitozis kolay uygulanabilirliği ve cerrahi yöntemlerin komplikasyonlarına sahip olmaması nedeni ile özellikle PFP'ye bağlı lagofthalminin üç ay ya da daha uzun süreceği olgularda, oküler yüzeyin korunması ve korneal patolojilerin tedavisi amacı ile kullanılabilir.

Bu tez çalışmasında PFP'ye bağlı lagofthalmisi bulunan olgularda levator kasına 7.5 Ü BoNTA enjeksiyonu yaparak, ptozis oluşumu, ptozisin başlama - devam etme süresi, kornea bulguları ve yan etkiler incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FASİYAL SİNİR PARALİZİSİ

2.1.1. Fasiyal Sinir Anatomisi ve Fonksiyonları

Fasiyal sinir, motor, duyuusal ve parasempatik liflerden oluşur. Motor lifler yüzün mimik kaslarını innerve eder. 1. çekirdeği serebral kortekste presantral girusta, 2. çekirdeği ponsta nükleus nervi fasiyalistedir. Parasempatik lifler iki kökenlidir. Birincisi lakrimal bez, burun ve damak bezlerini inerve eden lakrimo-muko-nazal sistemdir. 1. çekirdeği ponsta nükleus salivatoryus süperiyor, 2. çekirdeği sfenopalatin gangliyondadır. Ponstan sonra nervus intermedius içinde ilerleyen bu lifler, nervus petrosus süperfisiyalis major aracılığıyla sinirden ayrılır. Submandibüler ve sublingual bezleri inerve eden ikinci parasempatik liflerin 1. çekirdeği ponsta, nükleus salivatoryus süperiyor, 2. çekirdeği ganglion submandibulare dedir. Duyusal lifler iki ayrı yere ulaşır. Birincisi dış kulak yolu arka duvarının, buna yakın timpan zarının, dış kulak yolu girişinin, konkanın, tragusun, heliksin, anteheliksin, lobülün bir kısmına ait cildin (Ramsay Hunt bölgesi) duyuusal (ağrı, ısı ve dokunma) uyarılarını taşıyan liflerdir, 1. çekirdeği genikulat gangliyondadır, buradan çıkan lifler nervus intermedius yolu ile ponsta nervus trigeminusa katılır, 2. çekirdeği kortekste girus postsantraliste sonlanır. İkincisi dilin 2/3 ön bölümüne ait tat duyuusunu taşıyan liflerdir, korda timpani içerisinde fasiyal sinire ulaşır. 1. çekirdeği genikulat gangliyonda bulunur. Buradan itibaren nervus intermedius içerisinde ilerleyen tat duyuusu liflerinin 2. çekirdeği ponsta nükleus solitaryustadır. Buradan başlayan yol kortikal tat merkezlerine ulaşır.

Fasiyal sinir supranükleer, nükleer ve infranükleer parça olmak üzere üç parçadan oluşur. Fasiyal sinir çekirdeğine ait motor hücrelerin santral bağlantıları piramidal yolun kortikobulber lifleri ile sağlanır. Yüzün alt yarısının motor çekirdeklerine uzanan kortikobulber liflerin hepsi, üst yarısına gidenlerin ise bir kısmı çapraz yapar. Bu nedenle üst motor nöron harabiyetinde karşı taraf yüzde daha çok yüzün alt 2/3'ünü etkileyen felç görülür. Fasiyal sinirin motor çekirdeği dördüncü ventrikülün altında, ponsun 1/3 alt kısmında bulunur. Motor çekirdeğin biraz iç ve üstünde duyu liflerinin çekirdeği olan salivator çekirdek bulunur. Infranükleer parça serebellopontin köşe, meatal segment, labirenter segment, timpanik segment, mastoid

segment ve ekstrakraniyal segment olmak üzere 6 kısımdan oluşur. Motor çekirdek ve daha aşağısındaki lezyonlarda aynı taraf yüz yarısını tutan felç görülür (2,19).

2.1.2. Fasiyal Sinirdeki Hasarın Sınıflandırılması

Periferik sinir fibrilinin maruz kalabileceği hasar Sunderland sınıflamasına göre beş derecedir. *Birinci derece hasar*, “nöropraksi” veya iletim bloğu olarak adlandırılır. Bu durumda sinirde intranöral basıncın artmasına bağlı olarak gelişen fizyolojik blok vardır. *İkinci derece hasara* “aksonotmezis” denir. İnanöral basıncın artmasına bağlı olarak venöz drenajda obstrüksiyon, aksoplazma hasarı ve akson kaybı ortaya çıkar. *Üçüncü derece hasar*, “nörotmezis” olarak da bilinir. İnanöral bası artmaya devam etmektedir ve endonöral tüp kaybı ortaya çıkmıştır. Rejenere olan aksonlar uygun bir distal endonöral tüp bulmada düzensiz ve birbirinden bağımsızdırlar, bu yüzden iyileşme inkomplet ve sinkinezi ile birlikte olur. *Dördüncü ve beşinci derece hasarlar*, sinirin parsiyel veya tam kesisi sonucunda ortaya çıkarlar. Bu tip hasarlarda spontan iyileşme beklenmez. Endonöral tüplerin büyük çoğunluğunun veya tamamının kaybına ilaveten dördüncü derecedeki perinörium kaybı ve beşinci derecedeki epinörium kaybından dolayı en ideal şartlarda dahi iyileşme ilk üç derecedeki gibi olmaz (20).

2.1.3. Fasiyal Sinir Paralizi Nedenleri

İdiyopatik, doğumsal, neoplastik, nörolojik, enfeksiyöz, toksik, metabolik, iyatrojenik nedenler ve travma sonrası fasiyal sinir paralizi görülebilir. Fasiyal sinir paralizi nedenleri Tablo I’de verilmiştir (2, 20).

Tablo I: Fasiyal sinir paralizisi nedenleri.

İdiyopatik Bell paralizisi Melkerson-Rosenthal sendromu Otoimmün sendrom Temporal arterit Multipl skleroz Wegener granulomatozisi Doğumsal Molding Forseps kullanımı Myotonik distrofi Möbius Sendromu Neoplastik Kolesteatoma 7. sinir tümörü Glomus jugulare Lösemi Meningiom Karsinom (primer ya da metastatik) Sarkomlar Epinöral psödokist	Nörolojik Operküler sendrom Millard-Gubler sendromu Sefalik tetanoz Psödötümör serebri Enfeksiyöz Otitis eksterna / media Mastoidit Herpes Zoster Poliomyelit Suçiçeği Kızamık Enfeksiyöz mononükleoz İnfluenza Akut süperatif parotid Granülatöz enfeksiyonlar Sifiliz Lyme hastalığı Metabolik Diabetes mellitus Hipertroidi / Hipotiroidi Hamilelik Hipertansiyon	Toksik Talidomid Tetanoz Difteri Karbonmonoksit Etilen glikol Alkolizm İyatrojenik Serebellopontin köşe cerrahisi Mandibüler blok anestezi Parotis cerrahisi Antitetanoz serum Temporal kemik cerrahisi Travma Kafa tabanı kırıkları Yüz yaralanmaları Penetran orta kulak yaralanmaları Barotravma (yükseklik ve sualtı)
--	---	---

2.1.4. Fasiyal Sinir Paralizisinde Lezyon Seviyesine Göre Semptom ve Bulgular

Fasiyal paralizide ana semptomlar yüzün bir yarısında güçsüzlük ya da felç, gözün kapanamaması ve konuşma bozukluğudur. Lezyonun seviyesine bağlı olarak farklı klinik semptom ve bulgular ortaya çıkabilir (2).

2.1.4.1. Santral lezyonlar

Kortikal lezyonlarda karşı tarafta alt yüz yarısının daha fazla etkilendiği istemli yüz hareketlerinin kaybı ve aynı tarafta hemiparezi görülür. Alt yüz yarısı etkilendiğinden göz problemleri görülmez. Ekstrapiramidal lezyonlarda emosyonel yüz hareketlerinin kaybı vardır. Beyin sapı (pons) lezyonlarında yüzün hem alt hem üst

yarısını tutan güçsüzlükle birlikte 6. sinir felci, serebellar ataksi, karşı tarafta hemiparazi görülebilir (2).

2.1.4.2. Periferik lezyonlar

En sık neden Bell paralizisidir. Travma, otit, serebellopontin açılı tümörleri, fasiyal sinir tümörleri, parotis tümörleri, nazofarink tümörleri, metastazlar, sarkoidoz, “Ramsay-Hunt sendromu”, “Melkerson-Rosenthal sendromu”, “Guillain-Barre sendromu”, diyabet, sifiliz, Lyme hastalığı, akut porfiri ve aşılama sonrası periferik fasiyal paralizi gelişebilir. Bell paralizisinde erken dönemde kulak ve mastoid ağrısı, tat duyusunda azalma, sese aşırı duyarlılık, çene ve ağız çevresinde karıncalanma ve uyuşma, gözde yanma, epifora, görme bulanıklığı, yüz kaslarında güçsüzlük görülür (2). Alın çizgileri kaybolur, kaş düşer, kapak aralığı genişler, lagofthalmi ortaya çıkar, göz kırpması fonksiyonu bozulur, ağız köşesi aşağı sarkar (19).

2.1.5. Hasardan Sonra Fasiyal Sinir Fonksiyonundaki Değişiklikler

Fasiyal sinir hasarından sonra meydana gelen hipokinezi ve hiperkinezilerden; Ranvier düğümleri arasındaki mesafelerin değişmesi, yeni oluşan aksonların myelin kılıfının normalden daha ince olması, iyileşen aksonlar arasında çaprazlaşmalar, kas-sinir kavşağında, poststaki motor çekirdekte ve santral bağlantılarındaki değişiklikler ve hasar bölgesinden kaynaklanan spontan elektriksel deşarjlar sorumludur (9,10,14,21).

2.1.5.1. Motor sinkinezi

Göz kırpması sırasında ağız köşesinin hareket etmesi, gülme sırasında göz kapağının kapanması veya yüzün bölümlerinin ayrı ayrı hareket ettirilemediği kitlesel kas hareketlerine sinkinezi adı verilir. Sinkinezilerin nedeni, sinir hasarı bölgesinde iyileşen aksonların çaprazlaşması ve inerve etmeleri gereken kaslardan farklı kaslara ait myelin kılıflarının içine ilerlemeleridir (2,9,10,14,21).

2.1.5.2. Timsah gözyaşları (crocodile tears) sendromu

Çiğneme ve yemek yeme sırasında, hasar gören fasiyal sinir tarafındaki gözde yaşarma meydana gelmesidir. Bunun nedeni, genikulat ganglion civarındaki sinir lezyonlarında, submandibüler ve sublingual tükürük bezlerine giden parasempatik liflerin, n.petrosus superficialis major içine doğru hatalı rejenerasyonla lakrimal beze ulaşmaları ile oluşan otonom sinkinezidir (2,9,14,21).

2.1.5.3. “Frey sendromu”

Fasiyal sinirin sekrotomotor liflerinin ter bezlerine yanlış yönlmesi sonucu olur. Çiğneme ve yemek yeme sırasında terleme görülür (9,14).

2.1.5.4. Hemifasiyal spazm

Hasar bölgesindeki spontan elektriksel depolarizasyonların komşu sağlam lifleri de uyarması sonucunda bütün yüz yarısında istemsiz kitlesel kas kontraksiyonlarının görülmesidir (11,12).

2.1.6. Fasiyal Sinir Paralizi Sonrası Oftalmolojik Sorunlar

2.1.6.1. Parolitik ektripsiyon

Orbiküler kas tonusunun azalması sonucu gravitasyonel etkilerle zaman içinde alt kapakta sarkma ve dışa dönme ortaya çıkar (1,2,5).

2.1.6.2. Lagoftalmi

Orbiküler kas tonusunun ortadan kalkması ile göz kırpmasının azalması ya da kaybolması, üst kapağın retraksiyonu ve alt kapağın gevşekliğı sonucu gözün kapatılamamasıdır (1,2,5,6,18).

2.1.6.3. Kuru göz

Fasiyal paralizde gözyaşı salınımının azalması, buharlaşmanın artması ve gözyaşı filminin bozulması sonucu göz kuruluğı gelişir (2).

2.1.6.4. Konjonktivit ve keratit

Lagoftalmi gözyaşı filminin bozulmasına neden olur. Böylece konjonktivit ve keratit gelişir. Gözyaşı sekresyonunun etkilenmesi tabloyu daha da ağırlaştırır. Kalıcı görme kaybı gelişebilir (1,2,5,6,18).

2.1.6.5. Epifora

Normal göz kapanması ve göz kırpmaya refleksinin bozulması sonucunda korneada kuru alanların oluşması refleks gözyaşı salınımını stimüle eder. Gözyaşı drenajını sağlayan pompa sisteminin bozulması ve parolitik ektripsiyon nedeni ile alt punktumun dışa doğru dönmesi epiforayı artırır (1,2,5).

2.1.6.6. Kaş pitozisi

Frontal kas paralizi nedeni sonucu alın kırışıklıkları kaybolur ve kaşta daha belirgin olmak üzere pitozis görülür (1,2,5).

2.1.7. Fasiyal Sinir Paralizisine Yaklaşım

Fasiyal paralizilerde tedavi paralizinin nedenine, süresine, derecesine ve kalıcı olup olmamasına göre değişir. Tedavide çoklu yaklaşımlar uygulanabilir.

2.1.7.1. *Cerrahi*

1. Genel yüz reanimasyonu

a. Sinir cerrahisi

1. Direk fasiyal sinir sütürasyonu (2,22),
2. Fasiyal sinir interpozisyon grefti (2,22),
3. Hipoglossal-fasiyal sinir anastomozu (22).

b. Kas transpozisyonları

1. Temporal kas transpozisyonu (2,22-24),
2. Masseter kas transpozisyonu (22).

c. Karşı yüz sinir grefti ve serbest kas transferi

1. Gracilis kas transferi (22, 24),
2. Pectoralis minör kas transferi (22).

2. Göz kapağına yönelik müdahaleler

a. Tarsorafi

1. Geçici tarsorafi (1,2,4,5,17),
2. Kalıcı tarsorafi (1,2,4,5,17).

b. Alt kapağa yönelik müdahaleler

1. Ektropiyonun düzeltilmesi: Yatay kapak kısaltılması (1,2), dış kantal tendon sıkılaştırılması (2,5,6), iç kantal tendon sıkılaştırılması (2), Lazy-T operasyonu (2), kapağın temporal kas veya fasya lata ile asılması (1,2,24),
2. Suborbiküler yağ dokunun yükseltilmesi (25).

c. Üst kapağa yönelik müdahaleler

1. Statik yöntemler: Altın ağırlık (1-3,5-8,18,22), platin implant (26), kıkırdak greft implantasyonu (27),
2. Dinamik yöntemler: Palpebral spring (2,22,28), temporal kas transferi (1,2,22)

d. Alt ve üst kapağa sörkaj

1. Temporal fasya ile sörkaj (2)
2. Fasya lata ile sörkaj (2)

3. Kaş elevasyonu (2,5)

2.1.7.2. *Botulinum toksini*

1. Sinkinezi tedavisi (9,10,13,14,23)
2. Hiperkinezi tedavisi (9,11,12,23)
3. Koruyucu pitozis (9,16,29)

2.1.7.3. *Fizik tedavi*

1. Egzersiz (23)
2. Masaj (23)
3. Düşük frekanslı elektroterapi (23)
4. "Biofeedback" (23)

2.1.8. Fasiyal Sinir Paralizisinde Oftalmolojik Sorunlara Yaklaşım

PFPP'de üst göz kapağı retraksiyonu, lagofthalmi, alt kapakta paralitik ektropiyon, azalmış göz yaşı üretimi, göz kırpmada fonksiyonunda bozukluk gibi sebeplerle korneal irritasyon, keratit, korneal ülser ve kalıcı görme kaybı gelişebilir. Eşlik eden trigeminal sinir paralizisine bağlı korneal anestezi, zayıf Bell fenomeni ve mevcut kuru göz komplikasyonları artırır. Açıkta kalan oküler yüzeyin korunması oldukça önemlidir. Bu amaçla farklı medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (1-3).

2.1.8.1. *Medikal yöntemler*

PFPP'li hastalarda açıkta kalan ve kuruyan oküler yüzeyin ıslatılması dolayısıyla keratopatinin önlenmesi ve tedavisinde yapay gözyaşı preparatları ve pomadlar kullanılmaktadır (2,30). Yapay gözyaşı preparatları, polivinil alkol, polivinilpirolidon, dekstran 70, dekstran 70 + hidroksipropilmetilselüloz, hidroksietilmetilselüloz, karboksimetilselüloz, hipromellose, karbomer, poliakrilik asit bileşimindedir. Damlaların yetersiz kaldığı durumlarda ve geceleri daha uzun süreli etki elde etmek amacıyla karbomer, poliakrilik asit içeren jeller ya da mineral yağı, lanolin, vazelin içeren pomadlar kullanılabilir.

Gerekli durumlarda göz kapağının bantlanması, baskılı kapama, terapötik kontak lens de uygulanabilir (2,30).

2.1.8.2. *Tarsorafî*

Farklı yöntemlerle göz kapaklarının geçici ya da kalıcı olarak kapatılması anlamına gelen tarsorafî lagofthalmi, fasiyal sinir paralizisi, entropiyon, ektropiyon,

propitozis, tiroid oftalmopati, yanıklar, glob yer değiştirmeleri, gevşek göz kapağı sendromu, blefaroplasti sonrası skleral açıklık gibi birçok oküler problemin tedavisinde kullanılabilen kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Tarsorafî nörotrofik keratit, açıkta kalma keratopatisi, kuru göz ve ilerleyici korneal erime gibi sebeplere bağlı persistan korneal epitel defektlerinin tedavisinde de kullanılır. Tarsorafî göz yaşının buharlaşmasını azaltır, korneal yüzeyde göz yaşı film tabakasının devamlılığını sağlar, göz kapağı hareketine bağlı oküler yüzey travmasını azaltır. Kapamaya göre daha iyi oksijenizasyon sağlar. Muayene ve topikal medikasyona kısmen de olsa imkan verir. Kapama ile gürülen göz yaşı döngüsünde azalma, metabolik artıkların eliminasyonunda azalma ve lokal ısı artışı gibi bakteriyel proliferasyonu kolaylaştıran sakıncalara neden olmaz (4). Endikasyona bağlı olarak geçici ya da kalıcı tarsorafî yapılabilir.

2.1.8.2.1. Geçici tarsorafî

Kapakların geçici süre için belirli alanlardan birleştirilmesidir ve farklı yöntemlerle yapılabilir:

1. Adeziv yapıştırıcılar (31) ya da levator kasa BoNTA enjeksiyonu (16) ile sütürsüz tarsorafî yapılabilir.

Siyanoakrilat jel üst ve alt kirpiklere bir aplikatör yardımı ile istenilen uzunlukta sürülerek birkaç gün süre ile tarsorafî oluşturulabilir. İyatrojenik hasarı engellemek için kontakt lens kullanılabilir (31).

1. Kapak serbest kenarında kirpiklerin arkasından kapak kenar yüzeyi çıkarılır. Emilmeyen sütürle (ipek, naylon, prolon) kapaklar birbirine yaklaştırılarak sütür uçları silikon yastıkçıklar üzerinde bağlanır (1,2,4).

3. Kapak kenarında bir uçtan başlanarak emilmeyen sütürle kapak kenarına 4-5 mm uzaklıktan ciltten girilip gri çizgiden çıkılan kontinyu olarak diğer uca kadar gidilebilen sütürlerle de geçici tarsorafî yapılabilir (1,2).

4. Diğer bir yöntemde üst kapak arka yüzeyinden pupiller aks açıkta bırakılacak şekilde bir ya da iki adet tarsokonjonktival flep diseke edilir. Alt kapakta bu fleplere karşılık gelen bölgelerde küçük tarsokonjonktival plaklar çıkarılır. Emilmeyen mattress sütürlerle flepler bu alanlara sütüre edilir (1,2).

2.1.8.2.2. Kalıcı tarsorafî

Hem lateral hem de medialden yapılabilmele birlikte genellikle lateralden yapılır. Sıklıkla Beard tekniği kullanılır. Kapak açıda ön ve arka lamel şeklinde ikiye

ayrılır. Önde cilt üst ve altta üçgen şeklinde diseke edilerek üstteki parça eksize edilir. Arka lameldeki kapak kenarları eksize edilir. Çıplak kenarlar ipek suturele birleştirilir. Alt kapakta kalan cilt flebi suturele edilerek işleme son verilir (1,2,4).

Tarsorafi estetik olarak hoş olmayan bir görüntüye sebep olur, görme alanını daraltır, ayrıca hastanın muayenesini ve topikal tedavinin uygulanmasını güçleştirir. Tarsorafi sonrası kapak kenarlarında düzensizlik, trikiyazis, distikiyazis, kirpik kaybı, granülom oluşumu görülebilir (4,6,16).

2.1.8.3. Üst göz kapağına yönelik müdahaleler

Fasiyal paralizye bağlı lagofthalmi ve korneal açıktaki kalma sonucu gelişen oküler yüzey problemlerinin tedavisinde medikal tedavi yetersiz kaldığında cerrahi yöntemlere başvurulabilir. Göz kapağına kırıldak greft (27), spring (ortodontik tel) (2,28), platin implant (26) ve altın ağırlık (5-8,32) implantasyonu ile fonksiyonel düzelme sağlanabilir. Levator aponevrozu ve müler kası geriletebilir (2).

2.1.8.3.1. Altın ağırlık implantasyonu

Altın inert olması ve minimal yumuşak doku irritasyonu nedeni ile oldukça uygun bir implantasyon materyalidir. Alt kenarı ve ön yüzü konveks, üst kenarı ve arka yüzü konkav, üzerinde suturele fiksasyon için üç delik bulunan, 24 karat altından implant dizayn edilmiştir. 0.6-1.8 g arasında, 0.2 g aralıklarla yedi standart boy, 2.0-2.8 arasında özel boylarda implant üretilmektedir. İmplant üst göz kapağında tars üzerine suturele edilir. Migrasyon, atılma, tarsal erezyon, sekonder korneal hasar, aşırı ptozis, rezidüel lagofthalmi, astigmatizma, lokal doku enflamasyonu ve enfeksiyonu gibi yan etkiler görülebilir (5-8,32).

2.1.8.3.2. Kulak kırıldak greft implantasyonu

Üst göz kapağında tars ve levator kası arasına kulak kırıldak grefti yerleştirilerek kapak aralığı daraltılabilir ve hastaların lagofthalmiye bağlı semptomları azaltılabilir (27).

2.1.8.4. Ektropiyonun düzeltilmesi

2.1.8.4.1. Yatay kapak kısaltılması

Hafif ve orta dereceli ektropiyonlarda alt kapağın kısaltılması yeterli olabilir. Alt göz kapağı serbest kenarından 2-3 mm aşağıdan kapak kenarına paralel ve kantusları 5-6 mm taşıyacak şekilde cilt insizyonu yapılır. Bu insizyonun iki kenarından aşağı doğru kısa insizyonlar yapılarak cilt flebi diseke edilir. Kapak ortasından beşgen

şeklinde tam kat rezeksiyon yapılarak rezeksiyon kenarları birleştirilir. Cilt flebinin fazla kısmı kesilerek kapatılır (1,2).

2.1.8.4.2. Dış kantal tendon sıkılaştırılması

Tarsal şerit tekniği kullanılır. Vertikal insizyonla dış kantal tendonun alt bacağı ayrılır. Serbest kenar, konjonktival yüzey ve ön lamel çıkarılarak tarsal şerit hazırlanır. İstenilen miktarda kısaltma yapılarak tarsal şerit orbita kenarının iç yüzeyine suture edilir (2,5,6).

2.1.8.4.3. İç kantal tendon sıkılaştırılması

Mediyal kapak gevşekliği belirgin ise iç kantal tendon katlanarak periosta fikse edilir (2).

2.1.8.4.4. Konjonktiva rezeksiyonu ve Lazy T operasyonu

Punktum ektropiyonunda punktumun altından retraktörleride içine alacak şekilde, eşkenar dörtgen şeklinde konjonktival doku eksize edilerek cerrahi alanı çevirici suturelerle kapatılır. Gerekli durumlarda buna iç taraftan beşgen şeklinde yatay kapak kısaltılması eklenmesine Lazy T operasyonu denilir (2).

2.1.8.4.5. Temporal kas askısı

Ağır paralitik ektropionlarda kullanılır. Temporal kasın orta kısmını ilgilendiren skalp insizyonun ardından temporal fasyaya kadar diseksiyon yapılır. Temporal kastan 10 mm genişliğinde, iç kantal tendona uzanacak şekilde yeterli uzunlukta kas şeridi epikraniyumla birlikte diseke edilir. Kas şeridi submusküler bir kanalla dış kantal tendona oradanda subsiliyer olarak tarsın üzerinden iç kantal tendona kadar ilerletilir. Vertikal insizyonun ardından iç kantal tendon ayrılarak kas şeridinin ucu tendona derin olarak suture edilir (1,2,24).

2.1.8.4.6. Kapak askısı

Ağır ektropionlarda alt kapak temporal kas fasyası, fasya lata ya da değişik yapay materyallerle asılabilir (1,2).

2.1.8.5. Kaş ptozisinin düzeltilmesi

Kaş üzerinden kesi yapılarak derinleştirilir. Cilt altı dokular derin dokulara ve periosta suture edilir (2,5).

2.1.8.6. Botulinum toksini

2.1.8.6.1. Botulinum toksin ile koruyucu pitozis

Oküler yüzey problemlerininin tedavisi için tarsorafi gereken olgularda levator kasına cilt ya da konjonktiva yolu ile BoNTA enjeksiyonu ile geçici pitozis oluşturulabilir. Böylece tarsorafiye bağlı komplikasyonlar gelişmeden oküler problemlerin engellenmesi ve tedavisi sağlanmış olur (9,16,29).

2.1.8.6.2. Botulinum toksin ile lakrimal hipersekresyonun tedavisi

Proksimal fasiyal sinir hasarı sonucu tükruk bezlerine ait sekretomotor liflerin lakrimal glanda yönelmesi ile oluşan timsah gözyaşları sendromunda lakrimal glandın palpebral lobuna 2.5-5 Ü BoNTA enjeksiyonu, 3-4 ay süre ile epiforanın düzelmesine neden olur (9,13,14,23).

2.1.8.6.3. Botulinum toksin ile hiperkinezi ve sinkinezinin tedavisi

FPF sonrası aksonal rejenerasyon paralitik kaslarda hiperaktivite gelişimine neden olabilir. Fasiyal deformite, uygunsuz göz kapama, ağız sulanması, burkulma ve kas spazmlarının görülebildiği bu hastalarda aynı tarafta orbiküler kas, platisma, mental kas, karşı tarafta frontal kas ve depressor labii inferioris kasına BoNTA enjeksiyonu 3-9 ay süre ile bu hareketlerin azalmasını sağlar (9,10-14,23).

2.2. BOTULİNUM TOKSİNİ

2.2.1. Tarihçe

1817’de Alman fizikçi Justinus Kerner (9,33,34) yemekle ilgili paralitik bir durum tanımladı ki bu durum günümüzde botulizm olarak bilinmektedir. Botulizm anaerobik bir bakteri olan “Clostridium botulinum” tarafından oluşturulmaktadır ve desenden paralizi ile karakterizedir. 1895’te Koch’un öğrencisi Emile Pierre Marie van Ermengen (9,34) Clostridium botulinumu ilk kez izole etti. 1949’da A.S. Burgen (35) BoNT’in nöromüsküler bileşkede nörotransmitter salınımını bloke ettiğini keşfetti. 1950’de Vernon Brooks (9,34) bu nörotransmitterin Ach olduğunu ortaya çıkardı. Clostridium botulinumun keşfedilme sırasına göre A’dan G’ye kadar isimlendirilen 7 farklı nörotoksini bulunmaktadır. Nörotoksin A en çok bilinen ve kullanılan serotiptir. 1970’de Amerikan bilim adamı Alan Scott (36) BoNTA’nın çok küçük dozları ile sistemik yan etki olmadan kaslarda birkaç ay süren lokal relaksasyon elde etti. BoNT’in

maymunlarda şaşılığın tedavisinde etkili olduğunu gösterdi ve 1980’de bu klinik deneyimi yayınladı (37). Kısa süre sonra BoNTA Oculinum adı ile üretilerek USA Food and Drug Administration (FDA) sponsorluğunda ilk klinik çalışma başlatıldı. 1989’da FDA blefarospazm, strabismus ve servikal distoni tedavisinde BoNTA’nın kullanımına onay verdi. 1991’de Allergan toksini Botox adıyla piyasaya çıkardı. 2000’de servikal distoni ve spastik disfoni tedavisinde de kullanıma girdi. 2000’de FDA BoNT tip B (BoNTB)’nin servikal distoni tedavisinde kullanılmak üzere Myobloc adı altında üretimini onayladı. 2002’de FDA alın çizgilerinin ardından diğer fasiyal kırışıklıkların tedavisinde de Botox kullanımını onayladı. 1989’dan beri BoNT 100’den fazla klinik durumun tedavisinde kullanıma girdi (9,33,).

2.2.2. Botulinum Toksinin Molekül Yapısı ve Etki Mekanizması

BoNTA molekül ağırlığı 150 kDa olan iki subünitten oluşur. 100 kDa’luk ağır zincir ve 50 kDa’luk hafif zincirler disülfid bağı ile bağlıdır (9,33). Ağır zincir akson terminal membranına bağlanmadan sorumludur. Akseptör aracılı endositoz ve internalizasyonun ardından hafif zincir sitoplazmaya salınır. Hafif zincir endopeptidaz aktivitesine sahiptir ve substratı 25 kDa Synaptosomal Associated Protein (Synaptosome Associated Protein of Molecular Weight of 25 kDa = SNAP-25)’dir. Synaptobrevin diğer adı ile VAMP (Vesicle Associated Membrane Protein = VAMP), SNAP-25, syntaxin, neurexin ve synaptotagmin’den oluşan SNARE kompleksi (Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive Fusion Attachment Protein Receptor) Ach veziküllerinin terminal membrana füzyonundan sorumlu protein kompleksidir. BoNT Ach’in ekstraselüler salınımını bloke ederek nöromusküler iletiyi inhibe eder. BoNT’in farklı tipleri farklı SNARE proteinler üzerinden etki gösterir. BoNT tipA ve E SNAP-25, tip B-D-F ve G synaptobrevin, tip C syntaxini ayırır. Ach veziküllerinin füzyonu dolayısıyla de içeriklerini sinaptik aralığa boşaltmaları engellenir. Kasta gevşek paralizi ortaya çıkar (9,33,38). BoNT tarafından Ach salınımının inhibisyonu geçicidir. Nörotransmisyonun geri dönme süresi nörotoksinin tipine göre farklılık gösterir. BoNTA’da bu süre yaklaşık üç ay, tip E’de birkaç haftadır. Bazı çalışmalarda etki süresinin dozla doğru orantılı olarak değiştiği belirtilmektedir (9).

2.2.3. Botulinum Toksinin Yayınlanmış Kullanım Alanları

Botulinum toksin kozmetik kullanımı dışında oftalmolojik, nörolojik, dermatolojik, gastrointestinal, genitoüriner, laringeal hastalıklar ve bazı ağrılı durumların tedavisinde kullanılır. Botulinum toksinin kullanım alanları Tablo II'de verilmiştir (9,39-42).

Tablo II: Botulinum toksinin kullanım alanları.

<p>Oftalmoloji Hareket bozuklukları ve fokal distoniler Göz kapağı açma apraksisi Şaşılık Nistagmus Terapötik pitozis Entropiyon Tiroid hastalığına bağlı üst göz kapağı retraksiyonu, kompresif optik nöropati, artmış intraoküler basınç Kronik kuru göz Hiperhidrozis Lakrimal hipersekresyon sendromu PFP sonrası sinkinezi ve hiperkinezi</p> <p>Nöromusküler hastalıklar Hemifasiyal spazm Fokal distoni Servikal distoni Oromandibüler distoni Fasiyal distoni Lingual distoni Mesleki distoniler Writer's cramp Musician's cramp Esensiyel tremor Spastisite MRCP (Mental Retardasyon – Serebral Palsi) Nörojenik kas hipertrofisi Palatal miyoklonus Spinal miyoklonus Sinkinezi / 7. sinir hastalıkları</p> <p>Kozmetik Alın çizgileri Göz altı katlantıları Lateral orbital kırışıklıklar Kaş kaldırma Göz açıklığının arttırılması</p> <p>Dermatoloji Hiperhidrozis Fasiyal flashing</p>	<p>Larinks Spazmotik distoni Granülom Puberofoni (Mutasyonel distoni) Posterior glottik stenoz Kekemelik TEP (Trakeözefagial puncture) yetersizliği Esensiyel ses tremoru Vokal tikler Gilles de la Tourett's Sendromu Krikofarinks disfonksiyonu / Disfaji Oromandibüler hastalıklar Bruksizm Masseter hipertrofisi</p> <p>Gastrointestinal hastalıklar Morbid obezite Akalazya Kronik anal fissür Anismus Anorektal ağrı Dirençli hıçkırık Ağır konstipasyon Pilorik gastroparezi Benign anal hastalıklar Özefagial divertikülozis Oddi sifinkter disfonksiyonu Tükrük bezi hasarlıkları Crocodile tears Frey sendromu Siyalore Siyalosele</p> <p>Genitoüriner hastalıklar Detrusor sifinkter dissinerjisi Detrusor instabilitesi Vajinismus Kronik prostatik ağrı</p> <p>Ağrı Baş ağrısı: Migren, gerilim, servikojenik Myofasiyal ağrı Temporomandibüler kaynaklı kas spazmları</p>
--	---

2.2.4. Botulinum Toksinin Oftalmolojide Kullanım Alanları

2.2.4.1. Hareket bozuklukları ve distoni

2.2.4.1.1. Benin esansiyel blefarospazm

Benin esansiyel blefarospazm göz kapağı ve alın kaslarını etkileyen bir fokal kraniyal distonidir. İstemsiz orbiküler kas kontraksiyonu sonucunda göz kırpma frekansı ve şiddetinde artma, şiddetli vakalarda fonksiyonel körlük ortaya çıkar. 1983'den beri BoNTA blefarospazm tedavinde kullanılmaktadır (9). BoNTA ile blefarospazm tedavisinde % 75-100 başarı oranı bildirilmektedir. Her göze 12.5-25 Ü BoNTA enjeksiyonu önerilmektedir. Enjeksiyonlar alt ve üst göz kapağında preseptal orbiküler kasın madial ve lateraline yapılır. Lokal ezilme, ekimoz, pitozis, lagofthalmi, açıkta kalma keratopatisi, kuru göz, diplopi, midfasiyal güçsüzlük gibi yan etkiler görülebilir (43).

2.2.4.1.2. Oromandibüler distoni

Oromandibüler distoni burun kenarı, ağız ve çene dahil yüzün alt bölgesinde spazm ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Etkilenen kaslara 1-2 Ü ve her yüz yarısına en fazla 10 Ü olacak şekilde BoNTA enjeksiyonu yapılır. Aşırı dozda fasiyal güçsüzlük, salya akması ve yanak ısırma görülebilir (9).

2.2.4.1.3. Meige Sendromu

Benin esansiyel blefarospazm ve oromandibüler distoninin birlikte olduğu bir durumdur. Klinikte nadir görülür. Genellikle orbiküler kasın BoNTA ile tedavisi ile düzelir bazen alt yüz kaslarına ek tedavi de gerekebilir (9).

2.2.4.1.4. Hemifasiyal spazm

Hemifasiyal spazm fasiyal sinirin innerve ettiği kaslarda tek taraflı fasikülasyon ve seğirmelerle karakterizedir. Blefarospazmın aksine uykuda da devam eder. Genellikle fasiyal sinirin, çıkış yerinde, arteriyel bir dal tarafından mekanik irritasyonu sonucu oluşur. Etkilenen bölgeye 25-35 Ü BoNTA enjeksiyonu yapılır. Tedavinin etki süresi yaklaşık 16 haftadır (9,44).

2.2.4.1.5. Servikal distoni

Servikal distoni boyun ve/veya omuzda tekrarlayıcı bükülme ve dönme hareketlerine bağlı ciddi kas-iskelet ağrısı ile birlikte olan fokal distonidir. Her kasa 30-60 Ü BoNTA enjeksiyonu ile tatminkar sonuç alınabilir (9).

2.2.4.2. Göz kapağı açma apraksisi

Levator kas hasarı ya da orbiküler kas kontraksiyonu olmadan üst göz kapağını yukarı kaldıramama ile karakterize nonparalitik bir durumdur. Supranükleer hasar sonucu olduğu düşünülmektedir. Distonik Parkinson sendromu, progresif supranükleer felç, izole levator kas kontrol kaybı gibi durumlarda görülür. Dördüncü bir tip ise blefarospazmlı hastalarda görülen blefarospastik apraksi denilen durumdur. Göz kırpma sonrası subklinik pretarsal orbiküler kas kontraksiyonunun devam etmesine bağlı levator kas kontraksiyonunun baskılanmasıdır. Üst göz kapağında pretarsal orbiküler kas ve Riolan kasına 5 Ü BoNTA enjeksiyonu yararlı olabilmektedir (45-47).

2.2.4.3. Tik, tremor ve miyokimi

Motor tikler (“Tourette sendromu”) ve esensiyel tremor tedavisinde BoNT’ın kullanımı bildirilmiştir (48). Göz kapağı miyokimisi tipik olarak alt daha az olarak üst göz kapağında kontrolsüz seğirmelerle karakterizedir. Bu hastalarda yüzeysel orbiküler kasa 5 Ü BoNTA enjeksiyonu spontan düzelme olana kadar geçici rahatlama sağlar (49).

2.2.4.4. Şaşılık

Travma, enflamasyon, tümör ve iskemiye bağlı 6. sinir paralizilerinde iç rektusun zayıflatılması önerilmektedir (50). Spontan düzelme % 12-54 oranlarındayken 6 aydan erken vakalara BoNTA enjeksiyonu ile % 38-70 oranında düzelme bildirilmiştir (51). İnfantil ezotropyada her iki iç rektus kasına BoNTA enjeksiyonu ile uzun süreli motor ve sensoriyal füzyon sağlanabileceği bildirilmiştir. % 70-75 oranında 10 PD’den az kayma ile düzelme elde edilmiştir (52). Kazanılmış ezotropyada da BoNTA ile % 70’den fazla oranlarda periferik füzyon elde edilmiştir (53). İntermittant ekzotropyada BoNTA ile % 69 başarı oranı bildirilmiştir (54). 4. sinir paralizisinde alt oblik kasa BoNTA enjeksiyonu ile tatminkar sonuç alınamamıştır (55). Sensoriyal şaşılık vakalarında BoNTA ile %73 başarı elde edilmiştir (56).

2.2.4.5. Nistagmus

Nistagmus nadir görülen, tedavisi zor bir durumdur. Birden fazla rektus kasına (57) ya da retrobulber alana (58) BoNTA enjeksiyonu ile nistagmus amplitüdünde azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilebilmektedir.

2.2.4.6. Kronik kuru göz

Medikal tedaviye dirençli kuru göz olgularında, sadece alt ya da hem alt hem üst göz kapağının mediyaline 2.5-3.75 Ü BoNTA enjeksiyonu yapılarak orbiküler kasın lakrimal pompa fonksiyonu azaltılmış, gözyaşı dışı akımında % 62 ve semptomlarda % 70 azalma elde edilmiştir (59).

2.2.4.7. Hiperhidroz ve lakrimal hipersekresyon sendromu

Fasiyal, aksiler ve avuç içindeki ekrin ter bezlerinin aşırı sekresyonu BoNTA ile tedavi edilmektedir (60). Parotidektomi sonrasında fasiyal sinirin sekrotomotor liflerinin ter bezlerine yanlış yönleneşmesi sonucu oluşan “Frey sendromunda” 10-25 bölgeye, 0.5-0.8 Ü/cm² intradermal BoNTA enjeksiyonu ile 3-5 ay süre ile düzelme elde edilebilmektedir (61).

Proksimal fasiyal sinir hasarı sonucu tükruk bezlerine ait sekrotomotor liflerin lakrimal beze yönleneşmesi ile oluşan timsah gözyaşları sendromunda lakrimal bezin palpebral lobuna 2.5-5 Ü BoNTA enjeksiyonu, % 75 hastada, 3-4 ay süre ile epiforanın düzelmesine neden olur (14,61,62).

2.2.4.8. PFP sonrası motor sinkinezi

PFP motor disfonksiyonlara neden olabilmektedir. Erken dönemde paralitik olmayan tarafta muhtemelen trigeminal reflekslere bağı artmış fasiyal motor nöron eksitabilitesi sonucu göz kırpma artışı ve blefarospazm benzeri aktivite görülebilir. Aksonal rejenerasyon paralitik kaslarda hiperaktivite gelişimine neden olabilir. Fasiyal deformite, uygunsuz göz kapama, ağız sulanması, burkulma ve kas spazmlarının görülebildiğı bu hastalarda BoNTA enjeksiyonu 3-9 ay süre ile sinkinetik hareketlerin azalmasını sağlar (9,10,13,14)

2.2.4.9. Restriktif miyopatiye bağı artmış intraoküler basınç (İOB)

Tiroid oftalmopatiye bağı restriktif myopati olgularında özellikle yukarı bakışta, medikal tedavi ile kontrol edilemeyen İOB artışı görülebilmektedir. Bu hastalarda alt rektus kasına 10-15 Ü BoNTA enjeksiyonu ile hem primer pozisyonda hem de yukarı bakışta İOB düşüşü elde edilmiştir (63).

2.2.4.10. Tiroid hastalığına bağı kapak retraksiyonu

Tiroid hastalığına bağı üst göz kapağı retraksiyonu kozmetik bir sorun olmasının yanında korneal açıkta kalma ve ülserasyona neden olabilir. Bu hastalarda özellikle oftalmopatinin stabil olmadığı ve cerrahi müdahalenin önerilmediğı dönemde

levator kasına cilt ya da konjonktiva yolu ile 5-10 Ü BoNTA enjeksiyonu yapılabilir. Bu yöntemle 8-14 hafta süre ile 2-3 mm'lik kapak düşüklüğü elde edilebilir (64-67). % 5-10 aşırı düzelme ve pitozis, % 10 geçici diplopi görülebilir (68).

Graves orbitopati procerus, corrugator kaslarında aşırı fonksiyona ve alın çizgilerine neden olabilir. BoNTA ile bu soruna da müdahale edilebilir (69).

2.2.4.11. *Tiroid hastalığına bağlı kompresif optik nöropati*

Tiroid hastalığına bağlı olarak özellikle orbital apekte ekstraoküler kaslarda genişleme kompresif optik nöropatiye neden olur. Bu hastalara erken dönemde sistemik steroid ve lokal radyoterapi, ileri vakalarda orbital dekompresyon uygulanır. Dekompresyonun başarısız olduğu bazı olgularda retrobulber alana BoNTA enjeksiyonu ile ekstraoküler kaslarda daralma ve optik sinir kompresyonunda azalma gösterilmiştir (70).

2.2.4.12. *Korneal koruyucu pitozis*

Lagoftalmi ve zayıf göz kırpma fonksiyonu olan olgularda korneal açıktaki kalma medikal tedaviye ek olarak tarsorafî gerektirebilmektedir. Tarsorafî kapak kenarında deformite yanında muayene ve topikal tedavide güçlüğü de neden olabilir. Bu hastalara levator kasına cilt ya da konjonktiva yolu ile 2.5-5 Ü BoNTA enjeksiyonu % 75-80 olguda korneal iyileşmeye katkıda bulunan pitozis gelişimine neden olur (16,71-74).

2.2.4.13. *Entropiyon*

Spastik entropiyonda spontan düzelme elde edilene kadar alt göz kapağında pretarsal ya da preseptal orbiküler kasa 5-10 Ü BoNTA enjeksiyonu ile geçici düzelme sağlanabilir (75,76).

2.2.4.14. *Ağrı sendromları*

Kesin etki mekanizması anlaşılamamakla birlikte migren, gerilim tipi baş ağrısı, servikojenik baş ağrısı, fibromyalji-miyofasiyal ağrı sendromu gibi kronik ağrılı durumlarda, ağrının sıklık ve şiddetinin azaltılmasında, BoNTA'nın etkili olduğu görülmüştür (77,78). Migrende frontal (50-100 Ü), temporal (30-40 Ü), gerekirse oksipital (20 Ü) kaslara BoNTA enjeksiyonu, 3-9 ay süre ile ağrının sıklık ve şiddetini azaltmaktadır (9).

2.2.4.15. Kozmetik kullanım

Alın çizgileri (40 Ü), kaş çatmaya bağlı glabellar kırışıklıklar (15-25 Ü), lateral perioküler kırışıklıklar (12 - 15 Ü), perioral kırışıklıklar, mezolabial katlantılar, gibi yüz kırışıklık ve katlantılarının tedavisinde BoNTA başarı ile kullanılmaktadır (9,42).

2.2.5. Botulinum Toksin A Preparatları

BoNTA'nın iki ticari preparatı bulunmaktadır. BOTOX Allergan (Abdi İbrahim) tarafından üretilmektedir. Steril liyofilize formda 100 Ü Clostridium botulinum toksini tip A – hemaglutinin kompleksi, 0.5 mg insan albumini ve 0.9 mg sodyum klorür içerir. DYSPORT ise Ipsen tarafından üretilmektedir. Steril liyofilize formda 500 Ü Clostridium botulinum toksini tip A – hemaglutinin kompleksi, 125 µg % 20'lik insan serum albumin solüsyonu ve 25 mg laktoz içerir. 1 ünite (Ü) farelerde median letal intraperitoneal doz olarak tanımlanır. BOTOX'un 1 Ü'sinin etki gücü DYSPORT'un 3 – 4 Ü'sine eşittir (79).

2.2.6. Botulinum Toksin A Kontrendikasyonları

BoNTA içeriğindeki maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde kullanılmamalıdır. Çocuklarda güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır, bu nedenle önerilmemektedir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanım ve güvenilirliği saptanmamış olup önerilmemektedir. Araba ve diğer makineleri kullanma yeteneği üzerindeki etkileri öngörülememektedir. Etkisi aminoglikozidler ve tubokürarin tipi kas gevşeticiler gibi nöromüsküler iletiyi etkileyen ilaçlarla güçlenebilir. Aminoglikozidler ve spektinomisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Polimiksinler, tetrasiklinler, linkomisin ve kas gevşeticilerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Doz aşımı bildirilmemiştir. Letal doz 70 kilogramlık yetişkin için 2800 Ü'dir (79).

2.2.7. Botulinum Toksin A Yan Etkileri

Cilt altına enjeksiyonlarda enjeksiyon bölgesinde ağrı, ekimoz, eritem, ödem, hipoestezi görülebilir. Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisi sonrasında; pitozis, vertikal kayma, diplopi, epifora, kuru göz, lagoftalmi, nadiren entropiyon, ektropiyon, keratit, korneal perforasyon, bildirilmiştir. Frontal bölgeye enjeksiyon sonrası kaş pitozisi, kaş asimetrisi ve kaşa kontur anomalileri görülebilir. Sistemik reaksiyonlar

nadir görülür ayrıca hafif ve geçicidirler. Genel zayıflık, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, grip benzeri sendrom bildirilmiştir. Önceden hareketsiz olan bir hastada aşırı yorgunluğa bağlı kardiyak kollaps ve bir hastada metalik tat bildirilmiştir. Spazmodik tortikollis tedavisinde disfaji, lokal zayıflık ve semptomatik genel zayıflık bildirilmiştir. Blefarospazm ve spazmodik tortikollis tedavisinde bazı uzak kaslarda zayıflık görülebilir (80).

Nötralizan antikor gelişimi % 5'ten az oranda görülebilmektedir. Enjeksiyon dozu ve sıklıkla ilişkili olabileceği ve tekrarlayan dozların 300 Ü'yi aşması durumunda riskin artabileceği düşünülmektedir (80).

2.2.8. Botulinum Toksin B ve MYOBLOC

Botulinum toksin B ABD'de MYOBLOC adı ile Elan tarafından üretilmektedir. MYOBLOC 5000 Ü Clostridium botulinum toksini tip B içerir. BoNTB sıvı formdadır, pH'sı 5.6'dır (81). Asidik olduğu için stabildir. Oda ısısında 9 ay, buzdolabında 3 yıl saklanabilir (82). 1 Ü BOTOX'un etki gücü 50 – 125 Ü MYOBLOC'a eşdeğerdir (83–87). Kozmetik kullanımda BoNTB ile BoNTA'ya oranla etkinin daha hızlı başladığı fakat etki süresinin daha kısa olduğu bildirilmektedir (83,87-89). BoNTB'nin etki süresi doza bağlıdır ve yüksek dozlarda daha uzundur (83,88,89). Asidik yapısı nedeni ile enjeksiyonu ağrılıdır (82,90). MYOBLOC ile ağız ve göz kuruluğu gibi otonomik sistemik yan etkiler BoNTA'dan daha fazla görülmektedir (91). BoNTB'nin difüzyon alanı daha geniştir bu nedenle periorbital bölgede kullanımı önerilmemektedir (92). Fakat hızlı etki başlangıcı ve geniş etki alanının istendiği durumlarda ayrıca BoNTA'nın etkisiz olduğu vakalarda tercih edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına PFP ve lagofthalmi tanısı ile sevk edilen, koruyucu pitozis oluşturmak için levator kasına BoNTA enjeksiyonu yapılan 15 hasta prospektif olarak incelendi.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Merkezi Etik Kurulu onayları alındı. Çalışma OMÜ araştırma fonu tarafından desteklendi. Helsinki Bildirgesine uyuldu.

Çalışmaya alınan hastalarda şu özellikler arandı: 1. PFP ve lagofthalmi bulunması, 2. Lagofthalminin sadece alt kapak gevşekliği kaynaklı olmayıp üst kapak fonksiyon bozukluğuna da bağlı olarak ortaya çıkması, 3. Klinik tablonun oturmuş olması, 4. Hastanın mevcut klinik durumunda 3 aydan önce düzelme beklenmemesi, 5. Üst göz kapağına yönelik cerrahi bir müdahale yapılmamış olması, 6. Hastanın erişkin olması, 7. Hastada primer kas hastalığı, oküler myopati, dar açılı glokom, gebelik, laktasyon ve ilacın içeriğindeki maddelere karşı duyarlılık hallerinin bulunmaması, 8. Aminoglikozid, spektinomisin, polimiksin, linkomisin, tetrasiklin ve uzun etkili kas gevşetici kullanımının olmaması, 9. Hastanın takiplere gelebilecek olması.

PFP'si olup şu özelliklere sahip olan hastalar ise çalışmaya alınmadı: 1. Lagofthalminin sadece alt kapak gevşekliğinden kaynaklanıyor olması, 2. Klinik tablonun yeni başlamış ve oturmamış olması, 3. Bell paralizi gibi medikal tedavi verilen ve 3 aydan önce düzelme beklenen PFP bulunması, 4. Daha önceden üst kapağa altın implant ya da kıkırdak grefti gibi bir materyalle müdahale yapılmış olması, 5. Hastanın çocuk olması, 6. Enjeksiyon bölgesinde aktif enfeksiyon bulunması, 7. Hastanın takiplere gelemeyecek olması, 8. Hastada primer kas hastalığı, oküler myopati, dar açılı glokom, gebelik, laktasyon ve ilacın içeriğindeki maddelere karşı duyarlılık hallerinin bulunması, 9. Aminoglikozid, spektinomisin, polimiksin, linkomisin, tetrasiklin ve uzun etkili kas gevşetici kullanımının olması.

Yukardaki kriterlere uyan hastalar çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek imzalı onam formları alındı.

3.1. Hastaların Enjeksiyon Öncesi Değerlendirilmesi

BoNTA enjeksiyonundan önce tüm hastaların sistemik ve oküler durumları sorgulandı ve ayrıntılı göz muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçüldü. Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Göz kapakları, lagofthalmi, üst kapak retraksiyonu, alt kapak gevşekliği ve korneal açıkta kalma açısından incelendi. Kapak aralığı (KA) primer bakış pozisyonunda midpupiller hattan cetvelle ölçüldü. Kapak refleksi mesafesi (KRM) primer bakış pozisyonunda üst kapak serbest kenarı ve pupilla ışık refleksi arasındaki mesafe cetvelle ölçülerek bulundu. Levator fonksiyonu (LF) bir parmak kaş kavisine basılı durumdayken hasta önce aşağı sonra yukarı baktırılıp aradaki fark cetvelle ölçülerek tespit edildi. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi ve indirekt oftalmoskopi ile fundus muayenesi yapıldı. Primer bakış pozisyonunda ve alternan örtme – açma testi ile kayma ve dokuz kardinal bakış pozisyonunda göz hareketleri değerlendirildi. Tek ve iki gözle diplopi muayenesi yapıldı. Topikal anestezi kullanılmadan 5X35 mm Whatman filtre kağıdı ile Schirmer 1 testi yapıldı. Tüm hastalarda kapakların durumu fotoğraflandı.

3.2. Enjeksiyon Yöntemi

BOTOX flakon içine 2 cc steril serum fizyolojik eklendi. Enjeksiyon için 7.5 Ü / 0.15 cc BoNTA, 1 mm'lik enjektöre çekilerek ucuna 12 mm'lik, 27 gauge iğne takıldı. Hastanın üst göz kapağına emla krem (1 g kremde 25 mg lidokain ve 25 mg prilokain) sürülerek 10 dakika bekletildi ve üst göz kapağı alkol ile silinerek temizlendi. Hasta sırt üstü yatar pozisyondayken göz aşağıya deviyeye olacak şekilde baktırıldı. Üst göz kapağı elle gerildi. Üst orbital kenarın altından, midpupiller hattan, iğne ucu orbital apekse doğru yönlenecek şekilde, tüm iğne uzunluğunca girildi ve BoNTA yavaş olarak enjekte edildi. Enjeksiyonun elektromyografi (EMG) eşliğinde yapılmasına ihtiyaç duyulmadı.

Hastalara enjeksiyondan sonra korneanın durumu ve Schirmer test sonucuna göre suni gözyaşı damla ve pomad verildi.

3.3. Hastaların Enjeksiyon Sonrası Takibi

Hastalar enjeksiyondan sonra 1., 4., 8. ve 12. haftalarda kontrol edildi. Yatarak tedavi gören hastalarda günlük kontroller yapıldı. Hastalar konfor, lokal ve sistemik yan etkiler açısından sorgulandı. Kontrollerde tüm hastalarda kapakların durumu, pitozis varlığı

ve derecesi açısından incelendi. Üst göz kapağında 2 mm ve altında düşme hafif, 3 mm düşme orta, 4 mm ve üzerinde düşme ağır pitozis olarak kabul edildi. Lagoftalminin devam edip etmediği, devam ediyorsa korneal açıkta kalma varlığı ve miktarı tespit edildi. Floresein kullanılarak korneadaki boyanma değerlendirildi. Korneada punktat boyanma lokalizasyon ve yoğunluğuna göre hafif, orta ve ciddi punktat epitelyopati şeklinde sınıflandırıldı. Belirgin sınırlı yüzeysel boyanmalar korneal epitel defekti, stromaya ulaşan derin bayanmalar korneal ülser olarak kabul edildi.

Enjeksiyon sonrası tüm kontrollerde de KA, KRM ve LF ölçümleri tekrarlandı, Schirmer testi yapıldı, göz hareketleri değerlendirildi, kayma ve diplopi araştırıldı. Lokal ve sistemik yan etkiler açısından hastalar sorgulandı ve incelendi. Göz kapaklarının durumu fotoğrafla görüntülendi. Korneanın durumu ve Schirmer test sonuçlarına göre suni gözyaşı damla ve pomad dozu ayarlandı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (The Statistical Package for Social Scienses) 10.0 Windows paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalar Fridman testi ile yapılarak $p < 0.05$, ikili karşılaştırmalar Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılarak $p < 0.01$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2006 – Aralık 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran 15 PFP' li hasta çalışmaya dahil edildi. 8 (% 53.3) hasta kadın, 7 (% 46.7) hasta erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 55 ± 14.28 (22 – 78) yıl idi. PFP 7 (% 46.7) hastada sağ, 8 (% 53.3) hastada sol taraftaydı. 4 (% 26.7) hastada üst kapak retraksiyonuna alt kapak gevşikliği eşlik ediyordu. 2 (% 13.3) hastada Bell fenomeni yoktu. PFP, 2 (% 13.3) hastada travma, 2 (% 13.3) hastada beyin sapı iskemisi, 2 (% 13.3) hastada kronik otitis mediya, 1 (% 6.7) hastada Ramsay Hunt Sendromu, 1 (% 6.7) hastada beyin apsesi, 1 (% 6.7) hastada larinks karsinom invazyonu, 6 (% 40) hastada parotis ve serebellopontin köşe tümör cerrahisi sonrası gelişmişti. Hastaların genel özellikleri Tablo III'te verilmiştir.

Tablo III: Hastaların genel özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	PFP tarafı	Alt kapak gevşikliği	Bell fenomeni	PFP sebebi
1	50	Kadın	Sağ	Yok	Var	Tümör cerrahisi
2	50	Kadın	Sağ	Yok	Var	Tümör cerrahisi
3	78	Kadın	Sağ	Var	Yok	Tümör cerrahisi
4	39	Erkek	Sağ	Yok	Var	Travma
5	22	Kadın	Sol	Yok	Var	Travma
6	47	Erkek	Sol	Yok	Var	İskemi
7	69	Kadın	Sol	Yok	Var	Tümör cerrahisi
8	70	Kadın	Sol	Var	Var	Kronik otitis mediya
9	50	Erkek	Sol	Yok	Var	Beyin apsesi
10	59	Kadın	Sağ	Var	Var	İskemi
11	71	Erkek	Sağ	Yok	Var	Ramsay Hunt Sendromu
12	60	Erkek	Sol	Var	Var	Tümör invazyonu
13	55	Kadın	Sol	Yok	Yok	Tümör cerrahisi
14	60	Erkek	Sağ	Yok	Var	Kronik otitis mediya
15	45	Erkek	Sol	Yok	Var	Tümör cerrahisi

Çalışmamızdaki 15 (% 100) hastada da cilt yolu ile levator kasına 7.5 Ü BoNTA enjeksiyonundan sonra pitozis elde edildi. Hiçbir hastada pitozis elde etmek için ikinci bir enjeksiyon gerekli olmadı. Pitozis derecesi 12 (% 80) hastada ağır, 2 (% 13.3) hastada orta, 1 (% 6.7) hastada hafif düzeydeydi. Pitozisin ortaya çıkma zamanı ortalama 2.33 ± 1.44 (1 – 5) gün olup hastaların 6'sında (% 40) 1. günde pitozis başladı. Maksimum pitozis oluşma zamanı ortalama 5.73 ± 2.63 (1 – 10) gün olarak tespit edildi. Pitozis ortalama 10.53 ± 2.89 (6 – 16) hafta, en sık olarak 6 (% 40) hastada 12 hafta boyunca devam etti. BoNTA enjeksiyonu sonrası pitozis dereceleri Tablo IV'te, pitozis oluşma ve devam süreleri Tablo V'te verilmiştir.

Tablo IV: Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası pitozis dereceleri.

Pitozis derecesi	Sayı (n)	Oran (%)
Hafif	1	6.7
Orta	2	13.3
Ağır	12	80

Tablo V: Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası pitozis oluşma ve devam süreleri

	Ortalama \pm SD
Pitozis başlama zamanı (gün)	2.33 ± 1.44
Maksimum pitozis oluşma zamanı (gün)	5.73 ± 2.63
Pitozis devam süresi (hafta)	10.53 ± 2.89

Resim 1 – 5'te 6., 6 – 11'de 8., 9 – 15'te 9. hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrası, göz kapakları açık ve kapalı konumdayken görüntüleri görülmektedir.

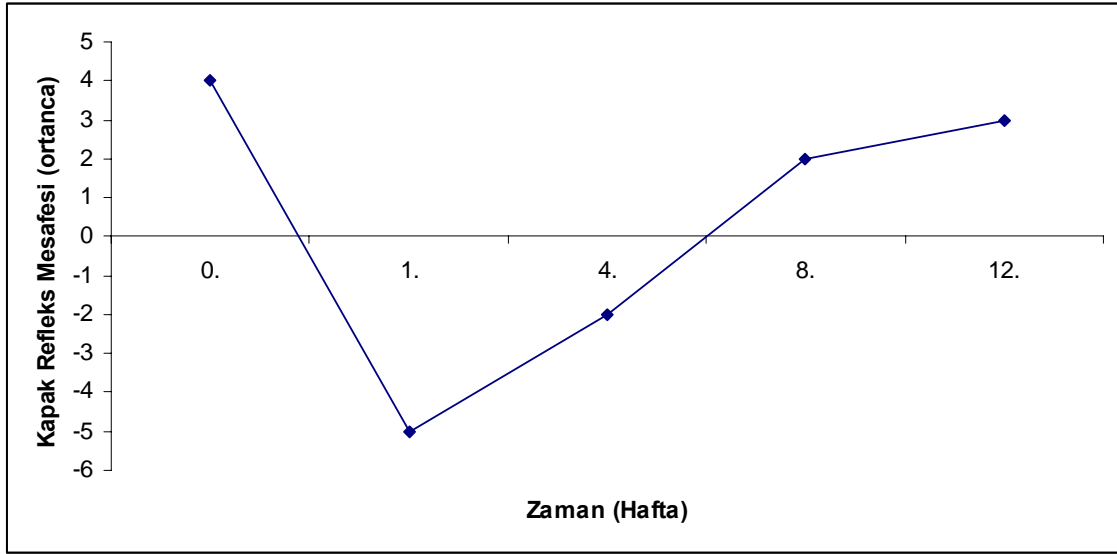
Kapak refleks mesafesi ölçümlerinin ortancası; enjeksiyondan önce 4 (0 – 5) mm, enjeksiyondan 1 hafta sonra -5 (-6 – 3) mm, 1 ay sonra -2 (-5 – 3) mm, 2 ay sonra 2 (-4 – 5) mm, 3 ay sonra 3 (0 – 5) mm olarak tespit edildi. KRM değerlerinde 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.01$), 2. aydan itibaren

istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme başladı ($p < 0.01$). BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası KRM değerleri Tablo VI ve Grafik 1’de verilmiştir.

Tablo VI: Botulinum toksin enjeksiyonu öncesi ve sonrası üst kapak refleks mesafesi değerleri.

Kapak refleks mesafesi	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası			
		1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay
Ortanca (mm)	4	- 5	- 2	2	3
P değeri		0.001	0.001	0.003	0.102

P: Wilcoxon işaretli sıralar testi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyondan sonra ilgili sütundaki kapak refleks mesafesi ortancasının karşılaştırması ile elde edilen farkın istatistiksel anlamlılık değeri.



Grafik 1: Kapak refleks mesafesi ortancalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrollerdeki değişimi.

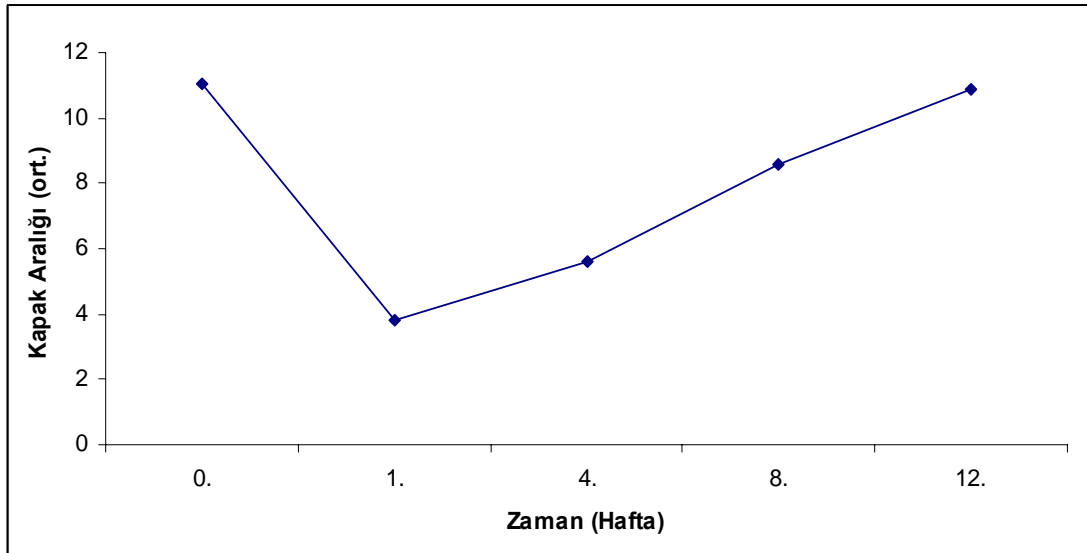
Kapak aralığı ölçümlerinin ortalaması; enjeksiyondan önce 11.06 ± 1.86 (8 – 15) mm, enjeksiyondan 1 hafta sonra 3.80 ± 2.90 (0 – 9) mm, 1 ay sonra 5.60 ± 2.72 (1 – 9) mm, 2 ay sonra 8.60 ± 2.13 (4 – 14) mm, 3 ay sonra 10.86 ± 1.59 (8 – 13) mm olarak tespit edildi. Kapak aralığında 1. haftada anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.01$), 1., 2. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı artışlarla ($p < 0.01$), 3. ayda enjeksiyondan

önceki seviyesine yakın değerlere ulaşıldı. BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası KA değerleri Tablo VII ve Grafik 2’de verilmiştir.

Tablo VII: BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası kapak aralığı değerleri.

Kapak aralığı	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası			
		1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay
Ort. \pm SD (mm)	11.06 \pm 1.86	3.80 \pm 2.90	5.60 \pm 2.72	8.60 \pm 2.13	10.86 \pm 1.59
P değeri		0.001	0.001	0.004	0.414

P: Wilcoxon işaretli sıralar testi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyondan sonra ilgili sütundaki kapak aralığı ortalamasının karşılaştırması ile elde edilen farkın istatistiksel anlamlılık değeri.



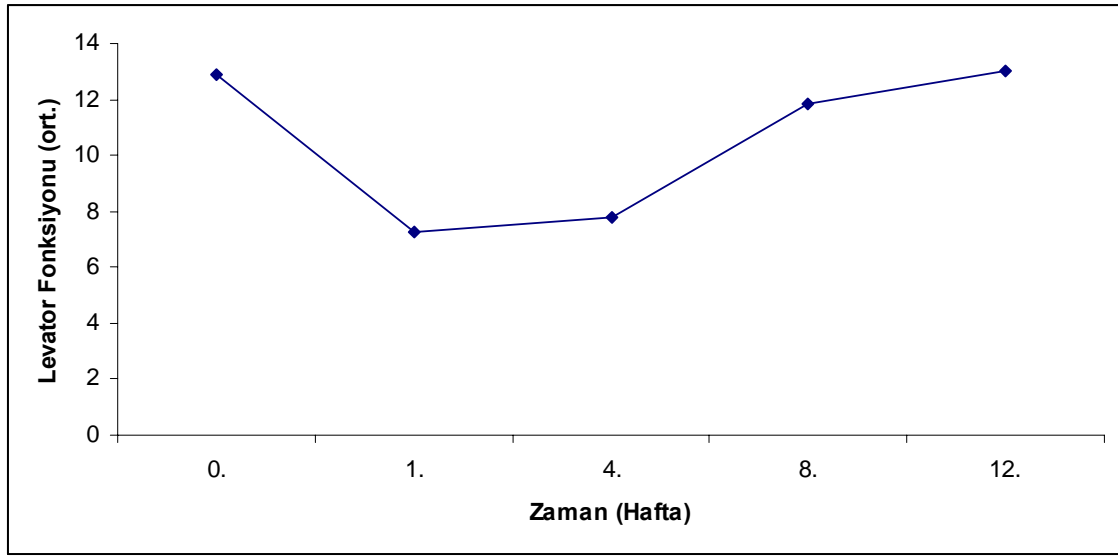
Grafik 2: Kapak aralığı ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrollerdeki değişimi.

Levator kas fonksiyonu ortalaması; enjeksiyondan önce 12.86 \pm 2.38 (7 – 16) mm, enjeksiyondan 1 hafta sonra 7.26 \pm 4.74 (0 – 14) mm, 1 ay sonra 7.80 \pm 3.82 (0 – 14) mm, 2 ay sonra 11.86 \pm 2.19 (8 - 16) mm, 3 ay sonra 13.00 \pm 2.13 (10 – 16) mm olarak tespit edildi. LF da KRM’ye benzer şekilde 1. haftada anlamlı azalma gösterdi ($p < 0.01$), 2. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir artış başladı ($p < 0.01$). BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası LF değerleri Tablo VIII ve Grafik 3’de verilmiştir.

Tablo VIII: BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası levator fonksiyonu değerleri.

Levator fonksiyonu	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası			
		1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay
Ort. \pm SD (mm)	12.86 \pm 2.38	7.26 \pm 4.74	7.80 \pm 3.82	11.86 \pm 2.19	13.00 \pm 2.13
P değeri		0.002	0.001	0.158	1.000

P: Wilcoxon işaretli sıralar testi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyondan sonra ilgili sütundaki LF ortalamasının karşılaştırması ile elde edilen farkın istatistiksel anlamlılık değeri.



Grafik 3: Levator fonksiyonu ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrollerdeki değişimi.

Tedavi öncesinde 3 (% 20) hastada korneal epitel defekti (ED), 3 (% 20) hastada hafif ve ağır punktat epitelopati (PE) şeklinde kornea problemi vardı. Enjeksiyondan 1 hafta sonra 2 (% 13.3) hastada korneal ED, 4 (% 26.7) hastada korneada hafif PE, 1 ay sonra sonra 1 (% 6.7) hastada korneal ED, 4 (% 26.7) hastada korneada hafif PE, 2 ay sonra sonra 6 (% 40) hastada korneada hafif PE, 3 ay sonra 1 (% 6.7) hastada korneal ED, 5 (% 33.7) hastada hafif PE şeklinde kornea problemi varken 9 (% 60) hastada kornea normaldi. Tedavi öncesine göre 1. ve 2. aylarda kornea bulgularında anlamlı düzelme elde edildi ($p < 0.01$). Kornea bulguları BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX: BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası kornea bulguları.

Kornea bulgusu	Enjeksiyon öncesi n (%)	Enjeksiyon sonrası - n (%)			
		1.hafta	1. ay	2. ay	3. ay
Hafif punktat epitelyopati	6 (40)	4 (26.7)	4 (26.7)	6 (40)	5 (33.3)
Ağır punktat epitelyopati	3 (20)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)
Epitel defekti	3 (20)	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)
Normal kornea	3 (20)	9 (60)	10 (66.7)	9 (60)	9 (60)
P değeri		0.020	0.004	0.007	0.034

P: Wilcoxon işaretli sıralar testi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyondan sonra ilgili sütundaki kornea bulgularının karşılaştırması ile elde edilen farkın istatistiksel anlamlılık değeri.

Schirmer test sonuçları ortalama; enjeksiyondan önce 14.40 ± 12.49 (4 – 40) mm, enjeksiyondan 1 hafta sonra 14.46 ± 10.58 (4 – 40) mm, 1 ay sonra 14.40 ± 5.84 (6 – 30) mm, 2 ay sonra 16.60 ± 9.86 (4 - 40) mm, 3 ay sonra 15.33 ± 9.56 (4 – 40) mm olarak tespit edildi. Schirmer değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($p > 0.01$). BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası Schirmer değerleri Tablo X’da verilmiştir.

Tablo X: BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası Schirmer değerleri.

Schirmer değerleri	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası			
		1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay
Ort. \pm SD (mm)	14.40 ± 12.49	14.46 ± 10.58	14.40 ± 5.84	16.60 ± 9.86	15.33 ± 9.56
P değeri		0.159	0.462	0.221	0.284

P: Wilcoxon işaretli sıralar testi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyondan sonra ilgili sütundaki Schirmer değeri ortalamasının karşılaştırması ile elde edilen farkın istatistiksel anlamlılık değeri.

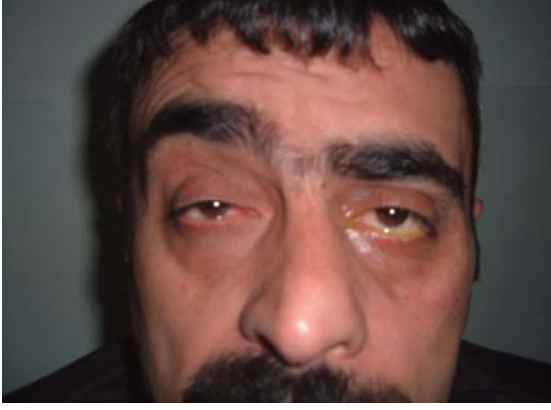
Günlük yapay göz yaşı damla ihtiyacı ortancası; tedavi öncesinde 12 (4 – 24), enjeksiyondan 1 hafta sonra 4 (3 – 24), 1 ay sonra 4 (3 – 8), 2 ay sonra 5 (3 – 12), 3 ay sonra 6 (3 – 24)'dır. Tedavi öncesine göre tüm kontrollerde hastaların yapay göz yaşı damla ihtiyacı anlamlı olarak azaldı ($p < 0.01$). BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası günlük yapay göz yaşı damla ihtiyacı Tablo XI'de verilmiştir.

Tablo XI: BoNTA enjeksiyonu öncesi ve sonrası günlük yapay göz yaşı damla ihtiyacı.

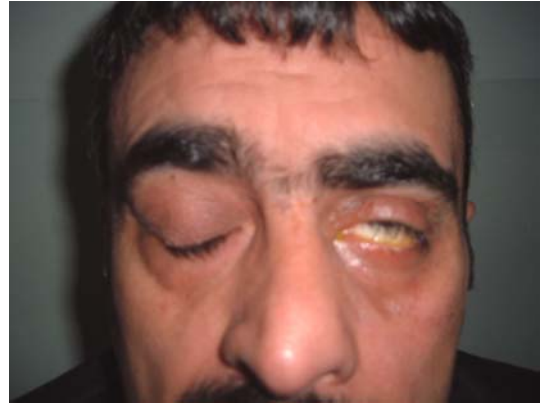
Yapay göz yaşı damla sayısı	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası			
		1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay
Ortanca (n)	12	4	4	5	6
P değeri		0.003	0.001	0.001	0.011

P: Wilcoxon işaretli sıralar testi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyondan sonra ilgili sütundaki günlük yapay göz yaşı damla ihtiyacı ortalamasının karşılaştırması ile elde edilen farkın istatistiksel anlamlılık değeri.

Hastalar ortalama 3.46 ± 0.83 (3 – 6) ay takip edildi. Takip süresince hiçbir hastada lokal ya da sistemik bir yan etki görülmedi. Enjeksiyondan önce 3 (% 20) hastada kayma, 5 (% 33.3) hastada diplopi mevcuttu. Enjeksiyondan sonraki takiplerde kayma ve diplopi gelişen yeni hasta olmadı.



Resim 1: 6. hastanın enjeksiyon öncesi görüntüsü.



Resim 2: 6. hastanın enjeksiyon öncesi istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü.



Resim 3: 6. hastanın enjeksiyondan 1 hafta sonraki görüntüsü



Resim 4: 6. hastanın enjeksiyondan 10 hafta sonraki görüntüsü.



Resim 5: 6. hastanın enjeksiyondan 10 hafta sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü.



Resim 6: 8. hastanın enjeksiyondan önceki görüntüsü.



Resim 7: 8. hastanın enjeksiyon öncesi istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü.



Resim 8: 8. hastanın enjeksiyondan 1 gün sonraki görüntüsü.



Resim 9: 8. hastanın enjeksiyondan 1 gün sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü.



Resim 10: 8. hastanın enjeksiyondan 5 gün sonraki görüntüsü.



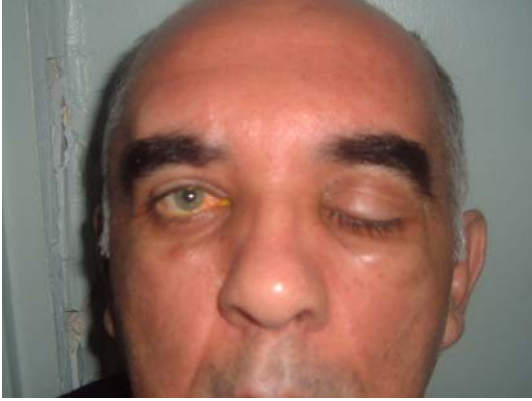
Resim 11: 8. hastanın enjeksiyondan 5 gün sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü.



Resim 12: 9. hastanın enjeksiyondan önceki görüntüsü.



Resim 13: 9. hastanın enjeksiyon öncesi istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü.



Resim 14: 9. hastanın enjeksiyondan 4 hafta sonraki görüntüsü.



Resim 15: 9. hastanın enjeksiyondan 4 hafta sonra istemli göz kapama sırasındaki görüntüsü.

5. TARTIŞMA

Periferik fasiyal paraliziler orbiküler kas tonusunda azalma, üst göz kapağında retraksiyon ve alt göz kapağında gevşekliğe, dolayısı ile lagoftalmiye neden olur. Lagoftalmi oküler yüzeyin açıkta kalması anlamına gelir. Göz yaşı buharlaşmasında artma, göz yaşı üretiminde azalma ve göz kırpma fonksiyonunda bozukluğun da görüldüğü bu hastalarda, korneal irritasyon, açıkta kalma keratiti, korneal ülser, kalıcı görme kaybı hatta perforasyon gelişebilir. Eşlik eden trigeminal sinir paralizisine bağlı korneal anestezi, zayıf Bell fenomeni ve mevcut kuru göz, komplikasyonları daha da artırır. Açıkta kalan oküler yüzeyin korunması oldukça önemlidir. Bu amaçla farklı medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (1-3). Yapay gözyaşı preparatları, bantlama, kapama gibi yöntemlerle kontrol edilemeyen oküler yüzey problemlerinin tedavisinde tarsorafı (4), üst göz kapağına altın ağırlık implantasyonu (5-8,32), alt göz kapağı ektropiyonuna yönelik cerrahi müdahaleler (1,2,5,6) uygulanabilir.

BoNTA son yıllarda PFP'de sinkinezi, hiperkinezi, lakrimal hipersekresyonun tedavisinde ve koruyucu pitozis oluşturmak amacı ile kullanılmaktadır (9,10-14,16,23,29). Korneal komplikasyonların engellenmesi ve tedavisinde levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu pitozis cerrahi yöntemlere alternatif olarak kullanılabilen bir yöntemdir.

Çalışmamızda PFP ve lagoftalmi bulunan 15 hastada cilt yolu ile levator kasına 7.5 Ü BoNTA enjeksiyonu yapıldı ve hastaların hepsinde (% 100) pitozis elde edildi. Hiçbir hastada pitozis elde etmek için ikinci bir enjeksiyon gerekli olmadı. Pitozis derecesi 12 (% 80) hastada ağır, 2 (% 13.3) hastada orta, 1 (% 6.7) hastada hafif düzeydeydi. Pitozisin ortaya çıkma zamanı ortalama 2.33 ± 1.44 gün olup hastaların 6'sında (% 40) 1. günde pitozis başladı. Maksimum pitozis oluşma zamanı ortalama 5.73 ± 2.63 gün olarak tespit edildi. Levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu pitozis ile ilgili literatürde birkaç yayın bulunmaktadır. Kirkness ve arkadaşlarının (71) çalışmasında 21 korneal ülser, 4 nöroparalitik keratitli hastada cilt yolu ile levator kasına 62.5 picogram toksin uygulanmıştır. Bu çalışmada Dysport kullanılmış ve hastaların % 75'inde tam pitozis elde edilmiştir. Tam pitozis ortalama 3.6 günde başlamış ve 16 günden sonra düzelmeye başlamıştır. Wuebbolt ve arkadaşları (73) dirençli korneal epitel defekti bulunan iki çocukta cilt yolu ile levator kasına 7.5 ve 5 Ü

BoNTA uygulamışlar, 14. saat ve 3. günde tam ptozis elde etmişlerdir. Smyth (29) yüzeyel parotidektomi sonrası PFP gelişen ve Bell fenomeni olmayan bir hastada cilt yolu ile levator kasına 40 Ü BoNTA uygulamış ve 3. günde tam ptozis oluşmuştur. Ellis ve arkadaşları (16) persistan korneal epitel defekti bulunan 21 hastada cilt yolu ile levator kasına 2.5 ve 5 Ü BoNTA uygulamış, 7 hastaya ek enjeksiyon uygulanmış, 16 (% 76) hastada tam ptozis ve cerrahi ihtiyacı olmadan iyileşme elde edilmiştir. Ptozis ortalama 4.0 ± 0.5 günde gelişmiştir. Chua ve arkadaşları (74) 5 hastada cilt, 5 hastada konjonktiva yolu ile levator kasına 20 Ü BoNTA uygulamış. Cilt yolu ile enjeksiyonda 2 hastada kısmi, 3 hastada tam, konjonktiva yolu ile enjeksiyonda 5 hastada tam ptozis elde edilmiştir. Ptozis başlama zamanı cilt yolu ile enjeksiyonda ortalama 3.4 gün, konjonktiva yolu ile enjeksiyonda ortalama 2.4 gün olarak bulunmuştur. Naik ve arkadaşları (72) Bell paralizili 5, persistan korneal epitel defekli 4, nörotrofik ülserli 1 hastada cilt yolu ile levator kasına 10 – 15 Ü (ortalama 12.5 Ü) BoNTA enjeksiyonu yaparak hastaların hepsinde koruyucu ptozis oluşturmuşlardır. Çalışmamızda etkili ptozis oluşturma oranı yüksek olup tam ptozis oluşma zamanı literatürle karşılaştırıldığında biraz daha geç bulunmuştur. Çalışmalardaki dozların, enjeksiyon yöntemlerinin ve hasta sayılarının farklılığı bu durumu açıklamaktadır.

Çalışmamızda ptozis ortalama 10.53 ± 2.89 hafta devam etti. Ortalama levator kas fonksiyonu; enjeksiyondan önce 12.86 ± 2.38 mm, enjeksiyondan 1 hafta sonra 7.26 ± 4.74 mm, 1 ay sonra 7.80 ± 3.82 mm, 2 ay sonra 11.86 ± 2.19 mm, 3 ay sonra 13.00 ± 2.13 (10 – 16) mm olarak tespit edildi. LF 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi, 2. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir artış başladı ve 3. ayda tedavi öncesi değerlere ulaşıldı. Kirkness ve arkadaşlarının (71) çalışmasında levator fonksiyonu ortalama 8.5 (3 – 20) haftada tedavi öncesi değerlere ulaşmıştır. Wuebbolt ve arkadaşlarının (73) çalışmasında 1. ve 2. hastada sırası ile 4. ve 1. haftada levator fonksiyonu geri dönmeye başlamış, 8. ve 7. haftada tam olarak geri dönmüştür. Smyth'in (29) vakasında tam ptozis 2 ay devam etmiş ve sonraki 2 ayda düzelmiştir. Ellis ve arkadaşlarının (16) çalışmasında tam ptozis ortalama 46.0 ± 12.1 (1 – 206) gün devam etmiştir. Chua ve arkadaşlarının (74) çalışmasında ptozis, cilt yolu ile enjeksiyon yapılan hastalarda ortalama 62, konjonktiva yolu ile enjeksiyon yapılan hastalarda ortalama 70 gün devam etmiştir. Çalışmamızda ptozis devam süresi literatüre kıyasla daha uzundur. Bu durum, çalışmamızdaki sürenin ptozisin klinik

olarak tam düzelme süresini, diğer çalışmalarda ise tam pitozisin geri dönmeye başladığı süreyi kastetmesi nedeni ile ilgili olabilir. Pitozis devam süresi dozla orantılı görülmemektedir.

Çalışmamızda ortalama kapak aralığı; enjeksiyondan önce 11.06 ± 1.86 mm ölçülürken, enjeksiyondan 1 hafta sonra 3.80 ± 2.90 mm, 1 ay sonra 5.60 ± 2.72 mm, 2 ay sonra 8.60 ± 2.13 mm, 3 ay sonra 10.86 ± 1.59 mm olarak tespit edildi. Kapak aralığında 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi, 1., 2. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı artışlarla, 3. ayda enjeksiyondan önceki seviyesine yakın değerlere ulaşıldı. Kirkness ve arkadaşlarının (71) çalışmasında kapak aralığı 15 (3 – 52) haftada tedavi öncesi değerlerine ulaşmıştır. Naik ve arkadaşlarının (72) çalışmasında ortalama kapak aralığı enjeksiyon öncesi 9 ± 2.1 mm, enjeksiyondan 1 hafta sonra 2.8 ± 1.9 mm olarak ölçülmüş ve 9.2 (5 – 15) haftada tedavi öncesi değerlerine yükselmiştir. Çalışmamızdaki kapak aralığının tedavi öncesi değerlere dönme süresi literatürle uyumludur.

Çalışmamızda tedavi öncesinde 3 (% 20) hastada korneal epitel defekti (ED), 3 (% 20) hastada hafif ve ağır punktat epitelyopati (PE) şeklinde kornea problemi vardı. Enjeksiyondan 1 ay sonra sonra 1 (% 6.7) hastada korneal ED, 4 (% 26.7) hastada korneada hafif PE, 2 ay sonra sonra 6 (% 40) hastada korneada hafif PE vardı, orta ve ağır PE ile ED yoktu. Tedavi öncesine göre 1. ve 2. aylarda kornea bulgularında istatistiksel olarak anlamlı düzelme elde edildi. Kirkness ve arkadaşları (71) 21 korneal ülser ve 4 nöroparalitik olgulu serilerinde levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile 21 korneal ülserde % 90 iyileşme elde edildiği bildirilmiştir. Wuebbolt ve arkadaşları (73) korneal epitel defektli iki çocukta levator kasına 7.5 ve 5 Ü BoNTA enjeksiyonu ile 3. günde korneada tam iyileşme görülmüştür. Ellis ve arkadaşlarının (16) tarsorafi gerektiren 21 olguluk serilerinde hastaların 14'ünde levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile kornea bulgularında düzelme ve tarsorafi ihtiyacının kalmadığı görülmüştür. Naik ve arkadaşlarının (72) tarsorafi gerektiren oküler yüzey patolojisi olan 10 olguluk serilerinde levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile hastaların hepsinde kornea bulgularında düzelme elde edilmiştir. Levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu pitozis kornea üzerinde iyileştirici etkiye sahiptir. Kirkness ve arkadaşlarının (71) çalışmasında impresyon sitolojisinde az sayıda olguda konjonktivada goblet hücrelerinde artış, enflamatuar hücrelerde azalma, konjonktiva

hücre morfolojisinde düzelme tespit edilmiştir. Pitozisin iyileştirici etkisinin daha çok mekanik etkilerle oluştuğu düşünülmektedir. Kapak hareketinin dolayısı ile kapak kenarının oluşturduğu travmanın azalması, gözyaşı stabilitesinin artıp, buharlaşmasının azalması, böylece büyüme faktörleri ve lizozimle temasın artması, kullanılan topikal tedavinin azaltılmasına bağlı olarak prezervan toksisitesinin azalması, oküler yüzey patolojilerinin iyileşmesine katkıda bulunur.

Çalışmamızda Schirmer testi ile gözyaşı miktarındaki değişiklik değerlendirildi. Enjeksiyondan önce 14.40 ± 12.49 mm olan ortalama Schirmer test sonuçları enjeksiyondan 2 ay sonra 16.60 ± 9.86 mm olarak ölçüldü. Schirmer değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç 4 hastadaki alt kapak gevşekliği ve buna bağlı oluşan epiforanın Schirmer test sonuçlarını etkilemesine bağlı olabilir.

Koruyucu pitozisin avantajlarından biri de hem mekanik travmayı azaltarak hem de göz yaşının buharlaşma ile kaybını önleyerek hastanın yapay göz yaşı ihtiyacını azaltmasıdır. Çalışmamızdaki hastaların günlük yapay gözyaşı damla ihtiyacı tedavi öncesinde 12'iken , enjeksiyondan 1 hafta sonra 4, 1 ay sonra 4, 2 ay sonra 5, 3 ay sonra 6 olacak şekilde azalmıştır.

Levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile hipotropya, diplopi, retrobulber ya da kapakta hemoraji, enfeksiyon, glob perforasyonu, kaş pitozisi, pitozis oluşturmada başarısızlık, çok küçük çocuklarda ambliyopi gelişimi gibi yan etkiler görülebilir. Takip süresince hiçbir hastamızda lokal ya da sistemik yan etki görülmedi. Enjeksiyondan önce 3 hastada kayma, 5 hastada diplopi mevcuttu. Enjeksiyondan sonraki takiplerde kayma, diplopi ve göz hareket bozukluğu gelişen yeni hasta olmadı. Kirkness ve arkadaşlarının (71) çalışmasında 25 hastanın 17'sinde (% 68) üst rektusta geçici zayıflık, 3'ünde diplopi, 1'inde hemoraji görülmüş, üst rektus zayıflığı ortalama 6 haftada düzelmiştir. Chua ve arkadaşlarının (74) çalışmasında konjonktiva yolu ile enjeksiyon yapılan 5 hastanın 1'inde yukarı bakış kısıtlılığı gelişmiştir. Ellis ve arkadaşları (16) 21 olguluk serilerinde 5 (% 24) hastada diplopi, 3 hastada üst rektus paralizisine bağlı vertikal kayma bildirmiştir. Naik ve arkadaşlarının (72) 10 olguluk çalışmalarında diplopi ve vertikal kayma bildirilmemiştir.

Levator kasına BOTOX kullanılarak yapılan enjeksiyonlarda farklı dozlar kullanılmıştır. Wuebbolt ve arkadaşları (73) 7.5 ve 5 Ü ile, Symth (29) 40 Ü, Ellis ve arkadaşları (16) ortalama 5 Ü (2.5 – 5 – 7.5 Ü), Chua ve arkadaşları (74) 20 Ü, Naik ve

arkadaşları (72) ortalama 12.5 Ü (10 – 15 Ü) BoNTA ile etkili pitozis oluşturmuşlardır. Çalışmamızda 7.5 Ü'lik enjeksiyonla etkili pitozis oluşturulabilmiştir. Çalışmamızda hasta sayısının yetersizliği nedeni ile daha düşük dozlarda enjeksiyonlar yaparak doz etkinlik ve güvenilirlik karşılaştırması yapılamamıştır.

Enjeksiyon literatürdeki çoğu çalışmada olduğu gibi cilt yolu ile, üst orbital kenarın altından, midpupiller hat üzerinden, orbital çatıya doğru, enjektörün tüm boyunca girilerek yapılmıştır. Kirkness (71) ve Ellis'in (16) çalışmalarında 25 mm'lik enjektör kullanılmış ve yüksek oranda üst rektus zayıflığı bildirilmiştir. Bu durum orbitanın posteriyöründe üst rektus ve levator kasının daha yakın seyretmesine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Naik ve arkadaşları (72) da daha kısa enjektör kullanarak daha anterior enjeksiyon yapıp bu komplikasyonu engellemiştir.

Tiroid hastalığına bağlı kapak retraksiyonunda da levator kompleksine BoNTA enjeksiyonu ile kozmetik ve semptomatik düzelme elde edilmektedir. Shih ve arkadaşları (66) ötiroid durumdaki 15 hastada cilt yolu ile üst tarsal kenarın üzerinden, levator kompleksine, 5 – 6 Ü BoNTA enjeksiyonu yaparak, 2 ay süre ile kapak aralığında azalma elde etmişler, 3 hastada pitozis ve 2 hastada diplopi bildirmişlerdir. Morgenstern ve arkadaşları (65) enflamatuar dönemdeki 18 hastada konjonktiva yolu ile levator kompleksine 2.5 – 5 – 10 Ü BoNTA enjeksiyonu yaparak, 17 hastada kapak retraksiyonunda 1 – 8 mm azalma elde etmişlerdir. Özkan ve arkadaşları (67) 4 hastanın 8 gözüne üst orbital kenarın altından levator kasına 2.5 – 5 – 7.5 Ü BoNTA enjeksiyonu yaparak üst kapak retraksiyonunda 3 – 4 ay süre ile düzelme elde etmişlerdir. Hafif retraksiyonlarda 2.5 Ü, orta dereceli retraksiyonlarda 5 Ü, ağır retraksiyonlarda 7.5 Ü BoNTA'nın etkili doz olduğu bulunmuştur. Traisk ve arkadaşları da (68) benzer şekilde 9 hastada, levator kasına ,0 – 2 mm'lik retraksiyon için 2.5 Ü, 2.5 – 3 mm'lik retraksiyon için 5 Ü, 3.5 mm ve üzerindeki retraksiyon için 7.5 Ü BoNTA enjeksiyonu yapmış ve 8 hastada kozmetik görünüm ve semptomlarda düzelme elde etmişlerdir. Tiroid hastalığının stabil olmayan fazında levator kasına ya da levator aponevrozu ve müller kasından oluşan levator kompleksine BoNTA enjeksiyonu ile kozmetik ve semptomatik rahatlama sağlanabilir. Kapak retraksiyonunda levator kompleksine enjeksiyonla daha az bir kapak düşüklüğü sağlanabilir, hem aşırı düzelme ve pitozis hem de üst rektusun etkilenmesi engellenebilir. PFP'li hastalarda ise tarsın üst

sınırından levator kompleksine yapılan enjeksiyon etkili ptozis oluşumu için yeterli olmaz.

Fasiyal paralizi ve lagoftalmili hastalarda oküler yüzeyin korunmasında tarsorafi 1826'dan beri kullanılmaktadır. Tarsorafi etkili fakat çeşitli yan etkilere sahip invaziv bir prosedürdür. Cosar ve arkadaşlarının (4) persistan korneal epitel defekti ve diğer oküler yüzey problemleri nedeni ile tarsorafi uygulanan 77 hastalık serilerinde hastaların % 90.9'unda ortalama 18.0 ± 2.0 günde semptom ve bulgular düzelmiş. Tarsorafilerin % 31.2'si geçici, % 68.8'i kalıcı olarak uygulanmış. Hastaların % 18.2'sinde tirikiyazis, % 2.6'sında tarsorafi açıldıktan sonra üst ve alt göz kapağı arasında yapışıklık, % 1.3'ünde tarsorafide erken açılma, % 1.3'ünde kapak kenarında piyojenik granülom, % 1.3'ünde keloid oluşumu gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Morris ve arkadaşları (17) arka lamelle sınırlı modifiye tarsorafi ile kapak kenarında daha az kozmetik ve fonksiyonel sorun ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Tarsorafi ile kapak kenar deformiteleri, lokalize trikiyazis, distikiyazis, kirpik kaybı, fokal selülit, sütür granülomu, erken açılma, tarsorafinin açılmasından sonra entropiyon, özellikle tek gözlü hastalarda görme alanının kapatılması, topikal ilaç kullanımının zorlaşması gibi sakıncalar görülebilir (4,6,16). Levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu ptozis tarsorafinin etkinliğine sahip, uygulaması kolay ve güvenilir bir yöntemdir.

PFP'lerde üst göz kapağına yönelik müdahalelerle kapak aralığı azaltılabilir. En çok uygulanan yöntemlerden biri üst göz kapağına altın ağırlık implantasyonudur. Bu yöntem implant atılması, migrasyon, enfeksiyon, implanta karşı enflamatuvar reaksiyon, cilt erezyonu, yetersiz ya da fazla ağırlık kullanımı sonucu rezidüel lagoftalmi veya ptozis, üst göz kapağında distorsiyon ve kapak kontür bozukluğu, astigmatik refraksiyonda artış gibi komplikasyonlara sahiptir (5-8,32). Uygun implantın seçilmesi ve özenli cerrahi uygulanması komplikasyon oranını azaltabilir. Üst göz kapağına yönelik müdahalelerin invaziv olması, tecrübe gerektirmesi ve komplikasyonları sebebiyle levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu ptozis iyi bir alternatiftir.

PFP ve lagoftalmi bulunan, destekleyici yöntemlerle semptom ve bulguların kontrol edilemediği hastalarda, levator kasına BoNTA enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu ptozis, oküler yüzeyin korunması ve mevcut korneal komplikasyonların tedavisi için etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

6. SONUÇLAR

Hastaların hepsinde levator kasına cilt yolu ile 7.5 Ü Botulinum toksin A enjeksiyonundan sonra pitozis elde edildi. Pitozis hastaların % 80'inde tam pitozis şeklindeydi.

Kapak refleks mesafesi değerlerinde 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.01$), 2. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme başladı ($p < 0.01$).

Kapak aralığında 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.01$), 1., 2. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı artışlarla ($p < 0.01$) , 3. ayda enjeksiyondan önceki seviyesine yakın değerlere ulaşıldı.

Levator fonksiyonu 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p < 0.01$), 2. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir artış başladı ($p < 0.01$) ve 3. ayda enjeksiyondan önceki değerlere ulaşıldı.

Tedavi öncesine göre 1. ve 2. aylarda kornea bulgularında istatistiksel olarak anlamlı düzelme elde edildi ($p < 0.01$).

Tedavi ile Schirmer değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($p > 0.01$).

Tedavi öncesine göre tüm kontrollerde hastaların günlük yapay gözyaşı damla ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p < 0.01$).

Takip süresince hiçbir hastada lokal ya da sistemik bir yan etki görülmedi.

Periferik fasiyal paralizili hastalarda levator kasına Botulinum toksin A enjeksiyonu ile oluşturulan koruyucu pitozis, oküler yüzeyin korunması ve mevcut korneal komplikasyonların tedavisi için etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

Uygun dozun ayarlanabilmesi için daha geniş serili, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Maden A. Kapak malpozisyonları: Fasial paralizi. Oküloplastik cerrahi. Punto yayıncılık, İzmir, 1995;177-181.
2. Bilgin LK. Fasiyal sinir paralizisi. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları. Oküloplastik. Fikret Özsan Matbaası, Ankara, 2003;209-231.
3. Jelks GW, Smith B, Bosniak S. The evaluation and management of the eye in facial palsy. Clin Plast Surg 1979;3:397-405.
4. Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, Laibson PR. Tarsorrhaphy. Cornea 2001;20(8):787-791.
5. Golio D, Martelaere SD, Anderson J, Esmali B. Outcomes of periocular reconstruction for facial nerve paralysis in cancer patients. Plast Reconstr Surg 2007;119:1233-1237.
6. Maas CS, Benecke JE, Holds JB, Schoenrock LD, Simo F. Primary surgical management for rehabilitation of the paralyzed eye. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;110:288-295.
7. Choo PH, Carter SR, Seiff SR. Upper eyelid gold weight implantation in the asian patient with facial paralysis. Plast Reconstr Surg 2000;105(3):855-859.
8. Ioannis M, Raman M. Techniques for upper eyelid loading. Ophthal Plast Reconstr Surg 2006;22(5):325-330.
9. Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. Surv Ophthalmol 2007;52:13-31.
10. Chua CN, Quihill F, Jones E, Voon JW, Ahad M, Rowson N. Treatment of aberrant facial nerve regeneration with Botulinum toxin A. Orbit 2004;23:213-218.
11. Bulstrode NW, Harrison DH. The phenomenon of the late recovered Bell's palsy: treatment options to improve facial symmetry. Plast Reconstr Surg 2005;115:1466-1471.
12. Maio M. Use of botulinum toxin in facial paralysis. J Cosmetic & Laser Ther 2003;5:216-217.
13. Ito H, Ito H, Nakano S, Kusaka H. Low-dose subcutaneous injection of Botulinum toxin type A for facial synkinesis and hyperlacrimation. Acta Neurol Scand 2007;115:271-274.

14. Boroojerdi B, Ferbert A, Schwarz M, Herath H, Noth J. Botulinum toxin treatment of synkinesis and hyperlacrimation after facial palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:111-114.
15. Krohel GB, Cipollo CL, Gaddipati K. Contralateral Botulinum injections improve drinking ability and facial symmetry in patients with facial paralysis. *Am J Ophthalmol* 2005;139:540.
16. Ellis MF, Daniell M. An evaluation of the safety and efficacy of Botulinum toxin type A (BOTOX) when used to produce a protective ptosis. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29(6):394-399.
17. Morris LG, Palu RN, DeLacure MD. Modified tarsorrhaphy for management of eye in facial nerve palsy. *Laryngoscope* 2006;116:1293-1295.
18. Nazi V, Narras C, Broggi G. Upper eyelid gold weight implants in patients with facial nerve palsy. *J Neurosurg Sci* 2006;50:107-110.
19. Merkezi sinir sistemi: Kraniyal sinirler. In: Arıncı K, Elhan A, eds. *Anatomi. Set ofset*, Ankara, 1995;422-424.
20. May M. Facial Nerve Paralysis. In: Paparella MM, Shumrick DA, eds. *Otolaryngology*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1991;1097-1136.
21. Moran CJ, Neely JG. Patterns of facial nerve synkinesis. *Laryngoscope* 1996;106:1491-1495.
22. Guntinas-Lichius O. The facial nerve in the presence of a head and neck neoplasm: assessment and outcome after surgical management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:133-141.
23. Hadlock TA, Greenfield LJ, Wernick-Robinson M, Cheney ML. Multimodality approach to management of the paralyzed face. *Laryngoscope* 2006;116:1385-1389.
24. Frey M, Giovanoli P, Tzou CJ, Kropf N, Fridl S. Dynamic reconstruction of eye closure by muscle transposition or functional muscle transplantation in facial palsy. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(4):865-875.
25. Elner VM, Mauffray RO, Fante RG, Harris M, Morton AD, Hassan AS. Comprehensive midfacial elevation for ocular complications of facial nerve palsy. *Arch Facial Plast Surg* 2003;5:427-433.
26. Berghaus A, Neumann K, Schrom T. The palatinum chain: a new upper-lid implant for facial palsy. *Arch Facial Plast Surg* 2003;5:166-170.

27. Inigo F, Chapa P, Jimenez Y, Arroyo O. Surgical treatment of lagophthalmos in facial palsy: ear cartilage graft for elongating the levator palpebrae muscle. *Br J Plast Surg* 1996;49:452-456.
28. Levine RE, Shapiro JP. Reanimation of the paralyzed eyelide with the enhanced palpebral spring or the gold weight: modern replacements for tarsorrhaphy. *Facial Plast Surg* 2000;16:325-336.
29. Smyth AG. Protective ptosis after parotid surgery induced with Botulinum toxin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995;33:107-109.
30. Levine RE, May M. Ophthalmologic medical management. In: May M, ed. *The facial nerve*. New York, Thime Medical Publishers, 1986;339-352.
31. Ehrenhaus M, D'Arienzo P. Improved technique for temporary tarsorrhaphy with a new cyanoacrylate gel. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1336-1337.
32. Dinces E, Mauriello JA, Kwartler JA, Franklin M. Complications of gold weight eyelid implants for treatment of fifth and seventh nerve paralysis. *Laryngoscope* 1997;107(12):1617-1622.
33. Davletov B, Bajohrs M, Binz T. Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual Botulinum neurotoxin. *Trends Neurosci* 2005;28(8):446-452.
34. Scott AB. Development of Botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin* 2004;22(2):131-133.
35. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of Botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol* 1949;109(1-2):10-24.
36. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12:924-929.
37. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044-1048.
38. Baumann L, Black L. Botulinum toxin type B (Myobloc). *Dermatol Surg* 2003;29(5):496-500.
39. Bentsianov B, Zalvan C, Blitzer A. Noncosmetic use of Botulinum toxin. *Clin Dermatol* 2004;22(1):82-8.
40. Verheyden J, Blitzer A. Other noncosmetic use of BOTOX. *Dis Mon* 2002;48(5):357-66.

41. Sutcliffe RP, Sandiford NA, Khawaja HT. From frown lines to fissures: Therapeutic uses for Botulinum toxin. *Int J Surg* 2005;3:141-146.
42. Flynn TC. Periocular Botulinum toxin. *Clin Dermatol.* 2003;21(6):498-504.
43. 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.
44. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of Botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:751-757.
45. Forget R, Tozlovanu V, Iancu A, Boghen D. Botulinum toxin improves lid opening delays in blepharospasm-associated apraxia of lid opening. *Neurology* 2002;58:1843-1846.
46. Boghen D, Tozlovanu V, Iancu A, Forget R. Botulinum toxin therapy for apraxia of lid opening. *Ann N Y Acad Sci* 2002;956: 482-483.
47. Piccione F, Mancini E, Tonin P, Bizzarini M. Botulinum toxin treatment of apraxia of eyelid opening in progressive supranuclear palsy: report of two cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:525-529.
48. Singer HS. The treatment of tics. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001;1:195-202.
49. Sedano MJ, Trejo JM, Macarro'n JL, Polo JM, Berciano J, Calleja J. Continuous facial myokymia in multiple sclerosis: treatment with Botulinum toxin. *Eur Neurol* 2000;43:137-140.
50. Chuenkongkaew W, Dulayajinda D, Deetae R. Botulinum toxin treatment of the sixth nerve palsy: an experience of 5-year duration in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2001;84:171-176.
51. Gomez De Liano Sanchez P, Villarejo Diaz-Maroto I, Gomez De Liamo Sanchez R, Bonales Dominguez A , Valls Ferran I , Alzamora Rodriguez A. Treatment of sixth nerve palsy of traumatic or tumor etiology using Botulinum toxin. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:471-476.
52. Tengtrisorn S, Treyapun N, Tantisarasart T. Botulinum A toxin therapy on esotropia in children. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1189-1197.

53. Tejedor J, Rodríguez JM. Long-term outcome and predictor variables in the treatment of acquired esotropia with Botulinum toxin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2542-2546.
54. Spencer RF, Tucker MG, Choi RY, McNeer KW. Botulinum toxin management of childhood intermittent exotropia. *Ophthalmology* 1997;104:1762-1767.
55. Garnham LM, Lawson JM, O'Neill D, Lee JP. Botulinum toxin in fourth nerve palsies. *Aust NZ J Ophthalmol* 1992;25:31-35.
56. Han SH, Lew H, Jeong CW, Lee JB. Effect of Botulinum toxin A chemodeneration in sensory strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001;38:68-71.
57. Carruthers J. The treatment of congenital nystagmus with Botox. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:306-308.
58. Repka MX, Savino PJ, Reinecke RD. Treatment of acquired nystagmus with Botulinum neurotoxin A. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1320-1324.
59. Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almgvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid Botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol* 2000;129:481-486.
60. Matarasso SL. Treatment of facial chromhidrosis with Botulinum toxin type A. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:89-91.
61. Kyrmizakis DE, Pangalos A, Papadakis CE, Logothetis J, Maroudias NJ, Helidonis ES. The use of Botulinum toxin type A in the treatment of Frey and crocodile tears syndromes. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:840-844.
62. Keegan DJ, Geerling G, Lee JP, Blake G, Collin JR, Plant GT. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:43-46.
63. Kikkawa DO, Cruz RC, Christian WK, Rikkers S, Weinreb RN, Levi L, Granet DB. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135:427-431.
64. Dintelmann T, Sold J, Grehn F. Botulinum toxin injection treatment of upper lid retraction in thyroid eye disease. *Ophthalmologe* 2005;102:247-250.
65. Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, Cahil KV, Burns JA, Holck DEE, Perry JD, Wulc AE. Botulinum toxin type A for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2004;20(3):181-185.

66. Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye* 2004;18:466-469.
67. Özkan SB, Can D, Söylev MF, Arsan AK, Duman S. Chemodenervation in treatment of upper eyelid retraction. *Ophthalmologica* 1997;211:387-390.
68. Traisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction- a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(6):585-588.
69. Olver JM. Botulinum toxin A treatment of overactive corrugator supercilii in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:528-533.
70. Simonsz J, Vingerling R. Botulinum toxin as adjunct for refractory compressive optic neuropathy in Graves' disease. *Orbit* 1998;17:173-178.
71. Kirkness CM, Adams GGW, Dilly PN, Lee JP. Botulinum toxin A- induced protective ptosis in corneal disease. *Ophthalmology* 1988;95:437-480.
72. Naik MN, Gangopadhyay N, Fernandes M, Murthy R, Honavar SG. Anterior chemodenervation of levator palpebrae superioris with Botulinum toxin type-A (Botox) to induce temporary ptosis for corneal protection. *Eye* 2007;May 18 (Epub ahead of print).
73. Wuebbolt GE, Drummond G. Temporary tarsorrhaphy induced with type A Botulinum toxin. 1997;26:383-385.
74. Chua CN, Chung RSH, Ogle J. Two methods of inducing protective ptosis with Botulinum toxins. A comparison. *Am J Ophthalmol* 2005;139(Supplement):30.
75. Clarke JR, Spalton DJ. Treatment of senile entropion with Botulinum toxin. *Br J Ophthalmol* 1998;72:361-362.
76. Neetens A, Rubbens MC, Smet H. Botulinum A-toxin treatment of spasmodic entropion of the lower eyelid. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1987;224:105-109.
77. Dodick D, Blumenfeld A, Silberstein SD. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. *Clin Dermatol* 2004;22:76-81.
78. Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM. Botulinum neurotoxin type A in the preventive treatment of refractory headache: a review of 100 consecutive cases. *Headache* 2004;44: 794-800.
79. Mannor GE. Practical aspects of cosmetic Botulinum toxin. *Int Ophthalmol Clin* 2005;43(3):99-106.

80. Klein AW. Complications with the use of Botulinum toxin. *Int Ophthalmol Clin* 2005;43(3):163-169.
81. Setler P. The biochemistry of Botulinum toxin type B. *Neurology* 2000;55:22-28.
82. Callaway J, Arezzo J, Grethlein A. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:127-136.
83. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Moore D. Botulinum toxin type A and B for brow furrows: preliminary experiences with type B toxin dosing. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4:15-18.
84. Ramirez AL, Reeck J, Maas CS. Botulinum toxin type B (MYOBLOC) in the management of hyperkinetic facial lines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:459-467.
85. Spencer JM, Gordon M, Goldberg DJ. Botulinum B treatment of glabellar and frontalis regions: a dose response analysis. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4:19-23.
86. Bauman L, Black L. Botulinum toxin type B (MYOBLOC). *Dermatol Surg* 2003;29:496-500.
87. Sadick NS, Matarasso SL. Comparison of Botulinum toxin A and B in the treatment of facial rhytides. *Dermatol Clin* 2004;22:221-226.
88. Sadick N. Botulinum toxin type B (Myobloc) for glabellar wrinkles: a prospective openlabel response study. *Dermatol Surg* 2002;28:817-821.
90. Dressler D, Adib Saberi F, Benecke R. Botulinum toxin type B for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Neurol* 2002;249:1729-1732.
91. Dressler D, Benecke R. Autonomic side effects of Botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003;49:34-38.
92. Sadick NS. Botulinum toxin type B *Dermatol Surg* 2003;29(4):348-50;