

Benign Esansiyel Blefarospazm Tedavisinde Kullanılan Botulinum Toksin A Enjeksiyonunun Gözyaşı Parametreleri Üzerindeki Etkisi

Fatma ÇORAK EROĞLU*, Emine ŞEN*

Öz

Amaç: Benign esansiyel blefarospazm için uygulanan botulinum toksin A tedavisinin geleneksel gözyaşı parametreleri (oküler yüzey hastalık indeksi, korneanın boyanma derecesi, gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi) üzerine olan etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mart 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında, benign esansiyel blefarospazm nedeniyle ilk kez botulinum toksin A tedavisi alan 16 hastanın 29 gözü dahil edildi. Uygulama öncesinde kaydedilen oküler yüzey hastalık indeksi, korneanın boyanma derecesi, gözyaşı filmi kırılma zamanı ve Schirmer test sonuçları, botulinum toksin A uygulaması sonrasındaki 10. gün, 1. ay ve 3. ay sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 10'u kadın, 6'sı erkek olup, ortalama yaş 59.0 ± 8.3 idi. Oküler yüzey hastalık indeksinde, uygulama sonrası 10. gün, 1. ay ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Gözyaşı kırılma zamanı enjeksiyon sonrası 10. gün ve 1. ayda anlamlı artış gösterirken, 3. ayda enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü izlendi. Schirmer testinin enjeksiyonun 1. ayında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iyileşme gösterdiği ancak 3. ayda enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü saptandı. Korneanın boyanma derecesinde, enjeksiyon sonrasında 1. ve 3. ayda klinik iyileşme gözlemlendi.

Sonuç: Botulinum toksin A enjeksiyonu, blefarospazm tedavisinde etkili olduğu gibi gözyaşı parametreleri üzerinde de olumlu yönde değişikliğe neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Benign esansiyel blefarospazm, Botulinum toksin A, Gözyaşı film parametreleri

The Effect of Botulinum Toxin A Injection on Tear Parameters in the Treatment of Benign Essential Blepharospasm

Abstract

Objective: To evaluate the effect of botulinum toxin A therapy for benign essential blepharospasm on conventional tear parameters (ocular surface disease index, corneal staining, tear break-up time, and Schirmer's test).

Material and Method: Twenty-nine eyes of 16 patients who received botulinum toxin A treatment for the first time for benign essential blepharospasm between March 2018 and December 2019 were included in the study. The results of conventional tear parameters recorded before the injection were compared with the results of the 10th day, 1st month, and 3rd month after botulinum toxin A injection.

Results: There were 10 females, 6 males and the mean age was 59.0 ± 8.3 . There was a statistically significant increase in ocular surface disease index score on the 10th day, 1st month, and 3rd month after the treatment. While the tear break-up time increased on the 10th day and 1st month after injection, it was observed to return to pre-injection values in the 3rd month. Although the Schirmer test showed clinical improvement in the 1st month after injection, return to the pre-injection values in the 3rd month. Clinical improvement was observed in the degree of staining of the cornea, in the 1st and 3rd months of the injection.

Conclusion: The botulinum toxin A injection is effective in the treatment of blepharospasm, as well as an improvement in tear parameters.

Keywords: Benign essential blepharospasm, Botulinum toxin A, Tear film parameters

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Yazışma Adresi: Fatma Çorak Eroğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz SUAM, Kale Mah. Ulucanlar Cad. No:56, Altındağ, Ankara. e-posta: dr_fatoscorak@hotmail.com

Geliş Tarihi: 01.12.2020 Revize Tarihi: 25.05.2021 Kabul Tarihi: 13.07.2021

ORCID No: FÇE: 0000-0003-3003-0756, EMŞ: 000-0002-5373-8987

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: https://www.medicalnetwork.com.tr • https://www.mnoftalmoloji.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Çorak Eroğlu F. ve Şen E. Benign Esansiyel Blefarospazm Tedavisinde Kullanılan Botulinum Toksin A Enjeksiyonunun Gözyaşı Parametreleri Üzerindeki Etkisi. MN Oftalmoloji. 2022;29(2):75-80



Copyright©: 2022 Çorak Eroğlu ve ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Benign esansiyel blefarospazm (BEB), orbikularis okuli kasının istemsiz kontraksiyonu ile karakterize olan ve bazal gangliyonlardaki dejeneratif değişikliklere bağlı olarak beyin sapındaki nöronlarının aşırı uyarılmasından kaynaklanan yaygın fokal bir fasiyal diskinezidir.¹ Kadınlarda ve 50 yaşın üstünde daha sık görüldüğü ve sıklıkla bilateral olduğu bildirilmiştir. Hastalık, göz kapaklarında seğirme, göz kırpması sayısında artış, göz kapakları ve kaşlarda kronik istemsiz kasılmalar ile karakterizedir. Çoğu hasta, istemsiz göz kapağı kasılmaları ile ortaya çıkan fotofobi ve oküler iritasyon şikayetlerine sahiptir.¹⁻⁴ Yapılan çalışmalarda blefarospazmın kuru göz semptomlarına ve Schirmer testinde azalmaya neden olduğu bildirilmiş olsa da,^{2,5,6} BEB'in yaygın olarak görüldüğü yaş grubu ve kadın dominansı düşünüldüğünde, bu hasta grubunda oküler yüzey ve gözyaşı parametrelerindeki değişikliklerin etyolojisini belirlemek zordur.

Benign esansiyel blefarospazmın tedavisinde, botulinum toksin A (BTA) tanımlanmış olan birinci tedavi seçeneğidir.^{1,3} 1989 yılında BEB için FDA onayı aldığından beri, BTA'nın BEB tedavisindeki etkisi, etki süresi ve ilişkili komplikasyonlar iyi bilinmekle birlikte, tedaviye bağlı oküler yüzey ve gözyaşı film parametrelerindeki değişiklikler tartışmalı durumda kalmıştır.^{4,5,7-13} Bazı çalışmalarda BTA enjeksiyonunun lakrimal bezden gözyaşı üretimini azaltarak kuru göze neden olduğu bildirilmiş^{5,9} ve lakrimal beze yapılan BTA enjeksiyonu hayvan çalışmalarında kuru göz modeli oluşturmak için kullanılmıştır.^{10,11} Diğer yandan, BTA'nın pretarsal orbikularis okuli kasında oluşturduğu paralizye bağlı olarak göz kırpması sayısında azalmaya, alt kapak laksitesine ve punktumda malpozisyona neden olarak lakrimal drenajı azalttığını ve bu sayede gözyaşı parametrelerinde iyileşme sağladığını bildiren yayınlar da mevcuttur.^{4,7,12,13}

Bu çalışmada amacımız, doz ve uygulama bölgeleri açısından standardizasyon sağlayabilmek amacıyla, BEB tanısı nedeniyle ilk kez BTA tedavisi alan hastalarda, BTA tedavisinin gözyaşı film parametreleri üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Mart 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde ileriye yönelik olarak yürütülen çalışma için Helsinki Tıp Bildirgesi'ne uygun olarak etik kurul onayı (E-20/01.10.2020) ve tüm hastalardan aydınlatılmış gönüllü onam formu alındı. BEB tanısı ile oküloplastik bölümüne sevk edilen hastaların tümünden nöroloji konsültasyonu istenerek blefarospazma neden olabilecek organik nedenler ekarte edildi. BEB nedeni ile BTA enjeksiyonu önerilen hastaların tümüne, enjeksiyon öncesinde tam bir oftalmolojik muayenede uygulandı.

Topikal ilaç kullanma öyküsü bulunan, daha önce oküler yüzey cerrahisi ve yaralanması geçirmiş olan, eş zamanlı kornea hastalığı bulunan, kontakt lens kullanma ve sigara içme öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Oküler yüzey ve gözyaşı parametrelerini değerlendirmek için gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ), korneanın fluorescein ile boyanma derecesi ve Schirmer testi (topikal anestezi altında); oküler yüzey semptom sorgulaması için ise oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) anketi kullanıldı. Uygulama öncesinde kaydedilen OYHI, korneal fluorescein boyanma derecesi, GKZ ve Schirmer testi sonuçları, BTA uygulaması sonrasındaki 10. gün, 1. ay ve 3. ay sonuçları ile karşılaştırıldı. Gözyaşı parametrelerinin tümü BTA tedavisinin ne zaman yapıldığını bilmeyen kör bir araştırmacı tarafından ölçüldü. Hastaların tümüne aynı oftalmolog (FÇE) tarafından BTA enjeksiyonu uygulandı.

Oküler yüzey ve gözyaşı film parametrelerinin değerlendirilmesi

Bazal gözyaşı miktarını değerlendirebilmek amacıyla Schirmer II testi uygulandı. Topikal anestezi (proparacaine HCl, Alcaine %0,5, Alcon) sonrasında, test kağıdı alt göz kapağının 1/3 lateral kısmına yerleştirildi ve hastadan karşıya bakıp normal şekilde göz kırpması istendi. 5 dakika beklendikten sonra test kağıdı alınarak ölçüm kaydedildi. Oküler yüzey hasarını değerlendirmek için, fluorescein ile korneada noktasal epitelyopati varlığı Oxford şemasına göre değerlendirildi (Şekil 1). GKZ, fluorescein uygulanmasından sonra hastanın üç kez gözünü kırpması ve daha sonra gözlerini açık tutarak bakması istenerek değerlendirildi. Kobalt mavisi altında, gözyaşı film tabakasında ilk

	Skor	
	I	Boyanma yok
	II	Hafif derece boyanma var
	III	Orta derece boyanma var
	IV	İleri derece boyanma var
	V	Şiddetli derece boyanma var

Şekil 1: Oxford sınıflamasına göre korneanın fluorescein ile boyanma derecesi

kırılmanın gözleendiği zaman GKZ olarak kaydedildi ve üç ölçümün ortalaması alındı. Türkçeye çevrilmiş olan 12 soruluk bir anketten oluşan OYHI anketi kullanılarak, hastalar oküler iritasyon semptomları açısından sorgulandı.

Botulinum toksin A uygulaması

Botulinum toksin A (Botox, Allergan Inc., California, USA) 4 mL %0.9'luk serum fizyolojik ile sulandırılarak 0,1 mL'de 2,5U toksin olacak şekilde hazırlandı. Enjeksiyon öncesinde, uygulama yapılacak olan alanlar işaretlenip, alkol içermeyen antiseptik solüsyon ile temizlendikten sonra 26 Gauge'lik (G) enjektör kullanılarak BTA uygulandı. Tedavi endikasyonu almış olan her bir gözde alt göz kapağında santral ve lateral pretarsal orbikularis okuli kasına, üst kapakta ise medial ve lateral orbikularis okuli kasına ve son olarak lateral orbital rimin 1cm üst-dış kısmına olmak üzere 5 bölgeye ve kontraksiyonların durumuna göre gerektiği hastalarda orbikularis okuli kasının orbital kısmında iki bölgeye enjeksiyon yapıldı. Hastalara yapılan toplam doz ve enjeksiyon alanları kaydedildi. Ayrıca enjeksiyon sırasında ve sonrasında takiplerde izlenen komplikasyonlar ile enjeksiyon sonrası iyilik süresi kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS sürüm 22.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Elde edilen sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median ve minimum-maksimum değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygun değişkenler için Paired sample t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Wilcoxon testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 16 hastanın 29 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 59.0 ± 8.3 yıl olup, 10'u kadın (%62,5), 6'sı (%37,5) erkek idi. Toplam 13 hastada bilateral (%81,2) tutulum vardı. Ortalama takip süresi 21.1 ± 3.1 hafta (16-29 hafta) olup, uygulanan toplam BTA dozu ise ortalama 29.5 ± 6.1 U (17,5-35 U) olarak saptandı.

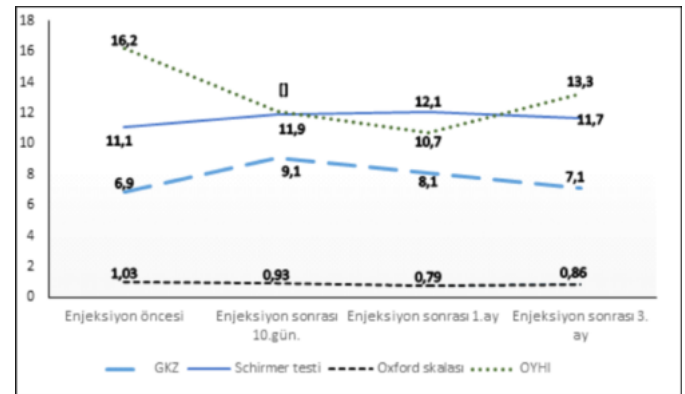
Tablo 2: Botulinum toksin-A ile tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 10. gün, 1. ay ve 3. ayda elde edilen gözyaşı parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 10. gün	Tedavi sonrası 1. ay	Tedavi sonrası 3. ay
GKZ (saniye)	6,9±2,1	9,1±2,0*	8,1 ±2,2*	7,1±2,1
Schirmer Testi (mm)	11,1±2,4	11,9±2,3	12,1±1,6	11,7± 1,5
Oxford skoru (derece)	1,03±0,6	0,93±0,7	0,79±0,4	0,86±0,7
OYHI	16,2±6,1	12,1±3,8*	10,7±3,6*	13,3±3,1*

GKZ: Gözyaşı filmi kırılma zamanı, Oxford skoru: Korneanın fluoresein ile boyanma derecesi, OYHI: Oküler yüzey hastalık indeksi, * $p<0.05$, Paired simple t testi (istatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar)

Tedavi öncesinde ve tedaviden sonraki 10. gün, 1. ay ve 3. ay kontrollerine ait oküler yüzey ve gözyaşı parametreleri tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre, enjeksiyon öncesinde ortalama $6,9\pm2,1$ sn olan GKZ'nin, enjeksiyon sonrası 10. günde istatistiksel anlamlı olarak arttığı ($9,1\pm2,0$ sn, $p=0,000$), bu artışın 1. ay kontrollerinde de korunup ($8,1\pm2,2$ sn, $p=0,006$) ancak 3. ay kontrolünde ($7,1\pm2,1$ sn, $p=0,17$) değerlerin enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü saptanmıştır. Schirmer testi sonuçlarında uygulama sonrası 10. günde ($11,9\pm2,3$) enjeksiyon öncesi değerlere ($11,1\pm2,4$) göre anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,3$), 1. ay değerlerinde ($12,1\pm1,6$, $p=0,07$) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış saptandı. Ancak 3. aydaki ($11,7\pm1,5$, $p=0,6$) Schirmer test değerlerinin uygulama öncesi değerlere döndüğü saptandı. Korneanın boyanma paterni Oxford skalasına göre değerlendirildi ve enjeksiyon öncesi ($1,03\pm0,6$) değerler ile karşılaştırıldığında, enjeksiyon sonrası 10. gün ($0,93\pm0,7$, $p=0,3$), 1. ay ($0,79\pm0,4$, $p=0,1$) ve 3. ay değerlerinde ($0,86\pm0,2$, $p=0,2$) enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmesede 1. ay ve 3. aylarda korneal boyanmanın klinik olarak enjeksiyon öncesine göre iyileşme gösterdiği saptandı. OYHI skorunda, uygulama sonrası 10. gün ($12,1\pm3,8$, $p=0,000$), 1. ay ($10,7\pm3,6$, $p=0,000$) ve 3. ayda ($13,3\pm3,1$, $p=0,000$) uygulama öncesi değerlere ($16,2\pm6,1$) göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Gözyaşı parametrelerinin BTA tedavisi sonrası 3 aylık takiplerdeki değişimi grafik 1'de sunulmuştur.

Grafik 1: Botulinum toksin A ile tedavi edilen benign esansiyel blefarospazm hastalarında oküler yüzey parametrelerinin 3 aylık takip sırasındaki değişimi



GKZ: Gözyaşı filmi kırılma zamanı, Oxford skalası: Korneanın fluoresein ile boyanma derecesi, OYHI: Oküler yüzey hastalık indeksi

Çalışmamızda GKZ, enjeksiyondan ortalama $10,9 \pm 1,8$ gün, OYHI skoru ortalama $11,1 \pm 1,5$ gün sonra iyileşme gösterdi. Schirmer testinde enjeksiyon sonrası ortalama $28,3 \pm 3,3$ gün, Oxford skorunda ortalama $27,6 \pm 4,1$ gün sonra artış saptandı. Blefarospazm semptomları ise enjeksiyon sonrası ortalama $9,6 \pm 2,8$ günde rahatladı. Enjeksiyon sonrası iyilik süresi ortalama $15,2 \pm 1,4$ hafta olup, hastaların %75'ine (12 hasta) uygulama sonrası ortalama $16,3 \pm 3,1$ 'inci haftada yeniden BTA tedavisi önerildi. Toplam 29 gözün 4'ünde (%10,4) uygulama bölgesinde izlenen lokalize hematoma dışında enjeksiyona bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

Tartışma

Benign esansiyel blefarospazm tedavisinde kullanılan botulinum toksin-A enjeksiyonunun oküler yüzey ve sübjektif semptomlar üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda, gözyaşı film parametrelerinden GKZ'nin tedaviden ortalama 11 gün sonra, Schirmer testi ve korneanın boyanma derecesinin ise ortalama 4. haftadan itibaren artış gösterdiği ve bu artışın 3. ayda enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü saptanmıştır. Bu sonuçlara paralel olarak, OYHI skoru ile değerlendirilen sübjektif oküler yüzey şikayetlerinin enjeksiyon sonrası ortalama 11. günden itibaren iyileşme gösterdiği ve gözyaşı parametrelerinden farklı olarak, OYHI skorundaki bu iyileşmenin 3. ayda devam ettiği saptanmıştır. Oküler yüzey objektif parametrelerinde tedavinin 3. ayından sonra saptanan kötüleşme ile blefarospazm şikayetlerinin yeniden başlama zamanının uyumlu olması, göz kırpması sayısının oküler yüzey stabilitesi ve lakrimal pompa fonksiyonu üzerindeki etkisi ile ilişkili olabilir.

İstemsiz göz kapağı kontraksiyonlarını ve göz kırpması sayısını azaltan BTA enjeksiyonu, BEB'in tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.^{1,3} Çeşitli göz hastalıkları için etkinliği ve güvenilirliği uzun zamandır bilinmekle birlikte enjeksiyon bölgesine komşu dokularda sebep olduğu kemodenerjasyon nedeni ile blefaropitozis, kaş pitozu, lagofthalmus ve daha nadir olarak diplopi gibi potansiyel komplikasyonlara sahiptir.^{1,8} BTA'nın oküler yüzey ve gözyaşı parametreleri üzerindeki etkisinin de toksinin komşu dokular üzerindeki kemodenerjasyon etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür ancak çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, BTA enjeksiyonunun lakrimal sekresyonu azaltarak kuru göz bulgularında artışa neden olduğunu bildirirken^{9,10,15} bazıları ise azalmış lakrimal pompa fonksiyonuna bağlı olarak kuru göz bulgularında iyileşmeye neden olduğunu, hatta kuru göz tedavisinde kullanılabileceğini iddia etmektedir.^{4,7,12,15-17}

İlk kez 1997 yılında, Spiera ve ark.¹³ Sjögren sendromu bulunan BEB hastalarına uygulanan BTA enjeksiyonunun Schirmer testinde anlamlı artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Park ve ark.⁷, BEB olgularında BTA tedavisi sonrasında GKZ,

Schirmer testi ve ön segmentin optik koherans tomografisinde OKT) gözyaşı menisküs yüksekliğinde artış saptamışlardır. Sahlin ve ark.¹² kuru göz hastalarında, göz kırpması miktarının alt göz kapağı medial bölümüne yapılan botulinum toksin-A enjeksiyonu ile %30 oranında, hem alt hem üst kapak medialine yapılan enjeksiyon ile birlikte %62 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Daha sonra yaptıkları çalışmalarında ise, Sjögren sendromuna sahip hastalarda göz kapağının medial kısmına yapılan BTA enjeksiyonunun oküler iritasyon bulgularında iyileşme sağladığını bildirmişlerdir.¹⁵ Yang ve ark.¹⁶ ise, alt göz kapağının medial kısmına enjeksiyon yapılan hastalarda GKZ ve Schirmer testindeki artışın, medial kısma enjeksiyon yapılmayan hastalardan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Lakrimal drenaj kapasitesi büyük oranda göz kırpması sayısından etkilenmektedir. Bu çalışmalarda, göz kapağı medialine, özellikle de medial alt göz kapağına yapılan Benign esansiyel blefarospazm enjeksiyonunun kanalikül etrafındaki orbikularis kasında neden olduğu geçici paralizye ve azalmış göz kırpması sayısına bağlı olarak lakrimal pompa fonksiyonunu azalttığı öne sürülmüş ve azalmış lakrimal drenaj ve artmış gözyaşı retansiyonunun GKZ ve Schirmer testlerindeki iyileşmeden sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{12,13,16,17} Bu etki, özellikle kuru göz nedeniyle BTA enjeksiyonu yapılan hastalarda istenirken bizim hastalarımızdaki gibi BEB nedeniyle BTA enjeksiyonu yapılan hastalarda amaçlanan bir etki değildir. Çalışmamıza dahil edilen gözlerin tamamında üst göz kapağı medialine enjeksiyon yapılmış olup, olası punktum ektropiyonunu önlemek için alt göz kapağı medialine enjeksiyondan kaçınılmıştır. Medial alt göz kapağına enjeksiyon yapılmamış olmasına rağmen, uygulama sonrasında GKZ ve OYHI'de istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmış, buna karşın Schirmer testi ve korneanın boyanma derecesinde istatistiksel anlamlı olmayan ancak uygulama sonrası 4. haftada izlenmeye başlanan klinik iyileşme gözlenmiştir. Bazı yayınlarda hem alt hem de üst kanalikülün lakrimal drenaja eşit oranda katıldığı, kimi yayınlarda ise alt kanalikülün drenajın çoğunluğundan sorumlu olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Alt ve üst kanalikülün lakrimal drenaja katılma oranları ne olursa olsun, mevcut çalışmamızda sadece üst göz kapağı medialine yapılan BTA enjeksiyonu sayesinde lakrimal pompa fonksiyonunun kısmen korunması sağlanmıştır. Bu sayede, hastalarda gözyaşı parametrelerinde bir iyileşme sağlanırken, aynı zamanda lakrimal pompa fonksiyonunun kısmen korunması sayesinde, bu yaş grubu için sık görülen bir problem olan epiforanın önüne geçilmesi sağlanmıştır.

Botulinum toksin-A uygulamasının oküler yüzey üzerine olan etkisi yalnızca lakrimal pompa fonksiyonunun azalması ile sınırlı değildir. Göz kırpması mekanizması, lakrimal pompa fonksiyonu üzerine olduğu kadar, prekorneal gözyaşı film tabakasının stabilitesinin ve devamlılığının sağlanmasından da sorumludur.¹⁹ Göz kırpması amplitüdündeki artış, gözyaşı filminde aköz tabaka üzerindeki lipid komponentinde kalınlaşmaya neden

olarak aköz gözyaşı tabakasının buharlaşmasını engellemektedir.²⁰ Bu durumun prekorneal film tabakasının yenilenmesine engel olarak blefarospazm hastalarında oküler yüzey instabilitesine ve kuru göz bulgularına sebep olabileceği bildirilmiştir.^{2,4} Diğer yandan, insanlarda meibomian bezlerinin kolinerjik parasempatik sinir sistemi tarafından düzenlendiği düşünülmektedir.²¹ Teorik olarak BTA'nın hem parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salınmasını engelleyerek meibum üretimini azalttığı hem de meibomian bezlerinden meibum ekspresyonunu sağlayan orbikularis okuli ve Riolan kaslarını paralyze ederek oküler yüzeye meibum sekresyonu azalttığı varsayılmaktadır.^{20,21} Ancak yapılan pek çok çalışma, BEB veya hemifasiyal spazm tedavisinde kullanılan BTA'nın gözyaşı film stabilitesi üzerinde anlamlı derecede iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir.^{3,6-8,15,17} Dahası Ho ve ark.²² tarafından yapılan ve BTA enjeksiyonu sonrasında gözyaşı lipid tabaka kalınlığının (LTK) değerlendirildiği çalışmada, uygulama sonrası 1. ayda saptanan LTK, enjeksiyon öncesiyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derece artış göstermiştir. Diğer yandan, kazayağı tedavisi için yapılan uygulamalarda, lateral orbikularis okuli kasına uygulanan BTA enjeksiyonunun Schirmer testi ve gözyaşı stabilitesinde azalmaya neden olduğu, bunun sebebi olarak toksinin difüzyon yolu ile orbital septumu aşarak lakrimal bezden gözyaşı üretimini azaltması olduğu öne sürülmüştür.^{9,14} Lateral orbital rimin 1 cm üstünden yapılacak uygulama ile bu riskin azaltılabileceği bildirilmiştir.⁹

Literatür incelendiğinde, botulinum toksin tedavisinin oküler yüzey üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar arasında elde edilen farklı sonuçlar, kullanılan farklı dozlar ve temel olarak uygulama bölgeleri arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamıza ilk kez BTA uygulanan hastalar seçilmiş olup, aynı hekim tarafından standart bir protokol ile uygulanmıştır. Çalışmamızda uygulanan ortalama BTA dozu $29,5 \pm 6,1$ U olup, farklı çalışmalarda 12,5 U ile 40,8 U arasında bildirilmiştir.^{3,7,23,24} Bu farklılığın nedeni, çoğu çalışmada birden fazla enjeksiyon yapılan hastalara ait toplam ortalama doz miktarının verilmesidir. BTA tedavisi sonrasında oküler yüzeyde meydana gelen değişiklikleri esas olarak etkileyen ise toplam dozdan ziyade uygulanan lokalize doz ve uygulanan lokasyondur.^{8,12,25} Çalışmamızda hastaların tümüne üst kapak medial pretarsal orbikularis kasına 2,5 U BTA uygulanmıştır. Sahlin ve ark.¹² üst ve alt göz kapağı medialine 2,5 U, yalnızca alt kapak medialine yapılacaksa 3,75 U BTA dozunun oküler yüzey parametrelerinde iyileşme sağladığını ve komplikasyon izlenmediğini bildirmişlerdir. BTA'nın klinik etkisinin enjeksiyon sonrası 2 ile 5 gün arasında başlayıp, 10-14 gün arasında maksimum seviyeye ulaştığı bilinmektedir.^{3,23} Daha önce yapılan pek çok çalışmada, GKZ enjeksiyon sonrası 2. haftada değerlendirilmiş ve elde edilen artışın yaklaşık 3. aya kadar devam ettiği, sonrasında ise enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü bildirilmiştir.^{3,13,16,17} Çalışmamızda ise, GKZ testinde tedavinin ortalama

11. gününden itibaren izlenen artışın 3. aya kadar devam ettiği ve 3. ayda enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü saptanmıştır. OYHI skorunda 11. günden itibaren başlayan ve 3. ayda da devam eden iyileşme, BTA enjeksiyonunun oküler yüzey stabilitesi üzerine olan olumlu etkisi ve hastaların istemsiz göz kırpmaya sayının azalmasına bağlı blefarospazm semptomlarındaki rahatlıkla ile açıklanabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda da BTA enjeksiyonu sonrası oküler yüzey semptomlarının azaldığı hatta BTA'nın kuru göz ve Sjögren sendromunun tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.^{13,15,16} Çalışmamızda Schirmer testinde, tedavinin 10. gününde değişiklik olmazken, istatistiksel anlamlı olmasa bile tedavinin 4. haftasında klinik olarak artış izlenmiş ancak 3. ayda enjeksiyon öncesi değerlere geri döndüğü saptanmıştır. Bu durum, çalışma grubumuzda lakrimal pompa fonksiyonunun kısmen korunması, buna karşılık lateral orbital rimin 1 cm dışına yapılmasına rağmen toksinin lakrimal beze etki ederek gözyaşı üretimini azaltmış olma ihtimali ile açıklanabilir. Park ve ark.⁷ Schirmer testinde 2. haftada istatistiksel anlamlı olmasa da klinik olarak iyileşme saptamış ancak 3. ay sonuçlarını bildirmemişlerdir. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada Schirmer testinde 2. haftadan başlayarak iyileşme izlendiği ancak çalışmamıza benzer şekilde tedavinin 3. ayında enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü bildirilmiştir.⁴ BTA'nın oküler yüzey parametreleri üzerindeki etkisinin başlama ve tedavi önceki değerlere dönüş zamanı, blefarospazm semptomlarındaki rahatlatma ve geri dönüş zamanı ile uyum göstermektedir. Bu durum, BTA'nın etki mekanizmasının bir yansıması olarak lakrimal pompa fonksiyonu, göz kırpmaya sıklığı ve lakrimal bezden gözyaşı üretimindeki değişiklikler temelinde meydana gelmekte ve toksinin etki süresi bittiğinde, enjeksiyon öncesi değerlere dönüş olmaktadır.

Benign esansiyel blefarospazm tedavisinde, BTA'nın ortalama etki süresinin ortalama 3-4 ay arasında olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, bu etkinin birkaç hafta sürebildiği gibi 6 aya kadar uzayabildiğini bildiren yayınlar da vardır.^{1,4,8} Çalışmamızdaki hastaların ortalama iyilik süresi literatürle uyumlu olup, ortalama 3.8 ay idi. Bu nedenle, oküler yüzey ve gözyaşı parametrelerinin 3. aydan sonra değerlendirilmemiş olması çalışmamızın eksik yönlerinden birisini oluşturmaktadır. Ayrıca oküler parametrelerin enjeksiyon sonrası haftalık takiplerle izlendiği daha geniş bir hasta grubunun değerlendirilmesi, BTA'nın oküler yüzey üzerindeki etkilerinin tam olarak ne zaman başladığı ne zaman azalmaya başladığı ve ne zaman enjeksiyon öncesi değerlere döndüğü hakkında daha kapsamlı bilgi verebilir.

Sonuç

Sonuç olarak, BTA enjeksiyonu ile blefarospazmlı hastalarda oküler yüzey parametreleri ve semptomları üzerinde geçici bir iyileşme sağlanmıştır. Bu iyileşmeye, hem istemsiz kont-

raksiyonların önlenmesi sayesinde azalmış olan göz kırpması hem de kısmen de olsa azalmış lakrimal drenaj ve artmış gözyaşı stabilitesi etki ediyor olabilir. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında, BTA'nın oküler yüzey üzerindeki olası etkilerinin farkında olmak, yaygın bilinen komplikasyonların yanı sıra oküler yüzey ile ilgili istenmeyen sonuçlarla karşılaşılmasını da önleyebilir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı bildirilmiştir;

Yazarların çalışmaya katkıları: FÇE: Fikir ve kavram, tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler. EŞ: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler.

Kaynaklar

- McCann JD, Ugurbas SH, Goldberg RA. Benign essential blepharospasm. *Int Ophthalmol Clin*. 2002;42(2):113-21.
- Rodop Özgür Ö, Akmaz B, Öztürk Y, Oral AY, Öztürk Y. Benign esansiyel blefarospazm ve kuru göz. *T Klin J Ophthalmol*. 2014;23(3):155-8.
- Jankovic J, Schwartz KS. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology*. 1993;43(4):834.
- Kocabeyoglu S, Sekeroglu HT, Mocan MC, Muz E, Irkeç M, Sanac AS. Ocular surface alterations in blepharospasm patients treated with botulinum toxin A injection. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(6):830-4.
- Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober E, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):54-6.
- Martino D, Defazio G, Alessio G, et al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: a multicenter case-control study. *Mov Disord*. 2005;20(12):1564-70.
- Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(2):e108-12.
- Ho RW, Fang PC, Chang CH, Liu YP, Kuo MT. A Review of periocular botulinum neurotoxin on the tear film homeostasis and the ocular surface change. *Toxins (Basel)*. 2019;11(2):66.
- Arat YO, Yen MT. Effect of botulinum toxin type a on tear production after treatment of lateral canthal rhytids. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2007;23(1):22-4.
- Demetriades AM, Leyngold IM, D'Anna S, et al. Intraglandular injection of botulinum toxin a reduces tear production in rabbits. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2013;29(1):21-4.
- Park CY, Zhuang W, Lekhanont K, et al. Lacrimal gland inflammatory cytokine gene expression in the botulinum toxin B-induced murine dry eye model. *Mol Vis*. 2007;13:2222-32.
- Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(4):481-6.
- Spiera H, Asbell PA, Simpson DM. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren's syndrome: a preliminary report. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1842-3.
- Ho MC, Hsu WC, Hsieh YT. Botulinum toxin type an injection for lateral canthal rhytids: Effect on tear film stability and tear production. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(3):332-7.
- Sahlin S, Linderöth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye. *Dev Ophthalmol*. 2008;41:187-92.
- Yang H, Lu J, Zhao X, et al. Comparison of two botulinum neurotoxin A injection patterns with or without the medial lower eyelid in the treatment of blepharospasm. *J Ophthalmol*. 2016;59:57812.
- Gunes A, Demirci S, Koyuncuoglu HR, Tok L, Tok O. Corneal and Tear Film Changes after Botulinum Toxin-A in Blepharospasm or Hemifacial Spasm. *Cornea*. 2015;34(8):906-10.
- Kalin-Hajdu E, Cadet N, Boulos PR. Controversies of the lacrimal system. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(3):309-13.
- Doane MG. Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(4):507-16.
- Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea*. 1994;13(4):354-9.
- Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human meibomian glands. *Eur J Histochem*. 1996;40(1):39-44.
- Ho RW, Fang PC, Chao TL, Chien CC, Kuo MT. Increase lipid tear thickness after botulinum neurotoxin A injection in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Sci Rep*. 2018;8(1):8367.
- Aydın P, Çakmakçı Ş. Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde botulinum toksin uygulaması. *T Klin J Ophthalmol*. 2000;9:122-6.
- Akdemir MO, Uğurbas SC, Uğurbas SH. Benign esansiyel blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde botulinum toksin uygulamasının uzun dönem etkisi. *T J Ophthalmol*. 2015;45:9-13.
- Alsuhaibani AH, Eid SA. Botulinum toxin injection and tear production. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(5):428-33.