T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

BOTULİNUM TOKSİN TEDAVİSİ ALTINDAKİ HEMİFASİYAL SPAZM OLGULARINDA KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERİN GÖZLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem KURTKAYA KOÇAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Ayşe BORA TOKÇAER

ANKARA
Kasım 2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

BOTULİNUM TOKSİN TEDAVİSİ ALTINDAKİ HEMİFASİYAL SPAZM OLGULARINDA KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERİN GÖZLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem KURTKAYA KOÇAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Ayşe BORA TOKÇAER

ANKARA
Kasım 2018

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	ÖZLEM KURTKAYA KOCAK
Baba Adı	SALİH
Doğum Yeri/Tarihi	ANKARA/31.10.1987
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2013/165938
Mezun Olduğu Fakülte	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	**Yıl: 4** **Ay: 6**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Botulinum Toksin Tedavisi Altındaki Hemifasiyal Spazm Olgularında Klinik Ve Elektrofizyolojik Testlerin Gözlenmesi

JÜRİ KARARI:
Dr. Özlem Kurtkaya Kocak, 19.11.2018 tarihinde tezini başarı ile sunmuştur.
Dr. Özlem Kurtkaya Kocak'ın ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

PROF.DR. H. AYŞE BORA TOKÇAER

ÜYE

PROF. DR. TUĞBA TUNÇ

ÜYE

PROF. DR. SERHAT ÖZKAN

Bu çalışma, araştırma projesi desteği kapsamında Türk Nöroloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

KISALTMALAR

ACh **:**Asetilkolin

AChR **:**Asetilkolin reseptörü

AICA **:**Anterior inferior serebellar arter

ASU **:**Ardısıra sinir uyarımı

BKAP **:**Birleşik kas aksiyon potansiyeli

BoNT **:**Botulinum nörotoksin

DFU **:**Düşük frekanslı uyarı

EMG **:**Elektromyografi

GSA **:**Genel somatik afferent

HFS **:**Hemifasiyal spazm

HFS-7 **:**Hemifasiyal spazm yaşam kalitesi ölçeği

HFU **:**Hızlı frekanslı uyarı

İOK **:**İnternal odituvar kanal

İR2 **:**İpsilateral R2

KR2 **:**Kontralateral R2

MRA **:**Manyetik rezonans anjiografi

MRG **:**Manyetik rezonans görüntüleme

MU **:**Mouse unit

MUP **:**Motor uyarılmış potansiyeller

N **:**Nervus

NI **:**Nervus intermedius

NMB **:**Nöromusküler bileşke

NVK **:**Nörovasküler kompresyon

ÖVA **:**Özel visseral afferent

SPP **:**Son plak potansiyeli

SSS **:**Santral sinir sistemi

TMS **:**Transmanyetik stimülasyon

VLM **:**Ventrolateral medulla

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **v**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **x**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1 Fasiyal Sinirin Anatomi ve Fizyolojisi 5

2.1.1 Fasiyal Sinir Anatomisi 5

2.1.2 Fasiyal Sinir Fizyolojisi 10

2.2 Hemifasiyal Spazm 11

2.2.1 Tarihsel Bakış Açısı 12

2.2.2 Epidemiyoloji 12

2.2.3 Klinik Özellikler 13

2.2.4 Etyoloji 16

2.2.5 Patoloji ve Patofizyoloji 23

2.2.6 Tedavi 26

2.2.7 Botulinum Toksin 27

2.3 Göz Kırpma Refleksi 45

2.3.1 Anatomi 47

2.3.2 Göz Kırpma Refleksi Uygulaması 48

2.3.3 Fizyoloji 50

2.3.4 Klinik Kullanımı 53

2.4 Ardısıra Sinir Uyarım İncelemesi 54

2.4.1 Nöromusküler Bileşke Fizyolojisi 54

2.4.2 Ardısıra Sinir Uyarım İncelemesinin Fizyolojik İlkeleri 56

2.4.3 ASU İnceleme Yöntemi 58

3. MATERYAL VE METOD 59

3.1 Hastalar 59

3.2 Gereç ve Yöntemler 59

3.3 İstatistiksel Yöntemler 62

4. BULGULAR 64

4.1 Tanımlayıcı Bulgular 64

4.2 Karşılaştırmalı İstatistikler 65

4.2.1 Hemifasiyal spazm şiddeti ve HFS-7 ölçek skorlarındaki değişim 65

4.2.2 Tedavi öncesi dönemde orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süreleri ve BKAP düzeyleri 66

4.2.3 Göz kırpma refleksi R1, ipsilateral R2 ve kontralateral R2 geç yanıtlarındaki değişim 67

4.2.4 Orbikülaris okuli BKAP amplitüd değerlerindeki değişim 72

4.2.5 Orbikülaris okuli kası ardısıra sinir uyarım testi (ASUT) sonuçlarının karşılaştırılması 75

4.2.6 Orbikülaris oris kasında gözlenen sinkinetik yanıtların izlem süresince değişimi 77

4.2.7 Orbikülaris okuli ve orbikülaris oris R1 latans karşılaştırılması 80

4.2.8 Hemifasiyal spazm şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorları ile elektrofizyolojik sonuçların korelasyonu 82

4.2.9 Hemifasiyal Spazm Olgusunda İzlem Zamanlarındaki Göz kırpma Refleks ve Ardısıra Sinir Uyarım Testi Trase Kayıtları 85

5. TARTIŞMA 88

6. SONUÇ 99

7. Kaynaklar: 103

8. ÖZET 115

9. SUMMARY 117

10. EKLER 119

EK-1 119

EK-2 120

11. ÖZGEÇMİŞ 121

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fasiyal sinirin klinik açıdan şematik anatomisi [24]..... 7

Şekil 2. Pontomedüller bölgede fasiyal sinir ve komşulukları [27] 10

Şekil 3. Sağ hemifasiyal spazmı olan hasta [31] 15

Şekil 4. Sol hemifasiyal spazmı olan hastada aksiyel kesit MR görüntülemesi.... 17

Şekil 5. Supraorbital bölgede elektriksel stimülasyon ile alt fasiyal kaslarda gözlenen anormal yanıt üretimi için olası mekanizmaların şematik gösterimi 25

Şekil 6. Botulinum toksin A'nın üç boyutlu kristal yapısı [115] 29

Şekil 7. Presinaptik bölgede botulinum toksin serotiplerinin hedefleri [120]..... 30

Şekil 8. BoNT-A'nın nöromusküler kavşaktaki etki mekanizması [124]..... 32

Şekil 9. Spinal gerilme refleksi(myotatik refleks) şeması [121]..... 34

Şekil 10. BoNT tedavisinin periferik, segmental ve suprasegmental düzeylerdeki etkisi [148]..... 40

Şekil 11. Pretarsal (üstte) ve preseptal (altta) enjeksiyon tekniklerinde BoNT enjeksiyon noktaları 43

Şekil 12. Göz kırpma refleksi anatomisi [169]..... 47

Şekil 13. Göz kırpma refleksi uygulama yöntemi [166] (Kimura metodu) 48

Şekil 14. Normal göz kırpma refleksi [171]..... 51

Şekil 15. Normal patern ve anormal göz kırpma refleksi paternleri [181]..... 54

Şekil 16. Orbikülaris okuli R1 latanslarının izlem zamanları arasındaki değişimleri 68

Şekil 17. Orbikularis okuli KR2 latanslarının izlem zamanları arasındaki değişimi 69

Şekil 18. Hastalıktan etkilenen taraf ve (sağlam)karşı tarafta orbikülaris okuli BKAP amplitüdünün izlem zamanlarına göre değişimi 73

Şekil 19. HFS şiddeti ile orbikülaris oris R1 amplitüdünün korelasyonu 85

Şekil 20. HFS şiddetinin orbikülaris oris R1 alanı ile ilişkisi 85

Şekil 21. Sağ HFS'si olan olgunun (4) göz kırpma refleksi trase kayıtları 86

Şekil 22. Sağ HFS'si olan olgunun (4) etkilenen taraf, orbikülaris okuli ASUT trase kayıtları 87

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Onabotulinum toksin A flakon büyüklüğü için seyreltim tablosu 42

Tablo 2. Kontrol ve HFS gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri 64

Tablo 3. İzlem zamanlarına göre olguların HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorları 66

Tablo 4.Olguların çalışma öncesinde tedavisiz kaldıkları süreye göre etkilenen ve sağlam taraf bazal orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süreleri ve BKAP amplitüdleri 67

Tablo 5. HFS grubu içerisinde taraflara ve izlem zamanlarına göre olguların orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süreleri 70

Tablo 6. Kontrol ve HFS gruplarına göre orbikülaris okuli R1, İR2, KR2 latans süreleri 71

Tablo 7. HFS grubunda orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans sürelerindeki değişimin izlem zamanlarına göre dağılımı 72

Tablo 8. HFS grubu içerisinde taraflara ve izlem zamanlarına göre BKAP amplitüdleri (uV) 74

Tablo 9. HFS grubunda bazal BKAP amplitüdüne göre diğer izlem zamanlarında BKAP amplitüdünde meydana gelen yüzdesel değişim 74

Tablo 10. Vaka grubunda taraflara ve izlem zamanlarına göre ASUT sonuçları . 76

Tablo 11. HFS grubunda orbikülaris okuli ASUT yanıtlarında bazale göre izlem zamanlarında meydana gelen değişim 76

Tablo 12. İzlem zamanı içinde orbikülaris oris sinkinetik yanıtları kaybolan ve devam eden olguların klinik özellikleri ve uygulanan BoNT dozları 78
Tablo 13. HFS grubunda izlem zamanlarına göre orbikülaris oris kası R1 yanıtının latans, amplitüd ve alan değerleri..... 80
Tablo 14. HFS grubunda izlem zamanlarına göre orbikülaris okuli ve orbikülaris oris kası R1 latans süreleri..... 81
Tablo 15. HFS grubunda bazale göre diğer izlem zamanlarında orbikülaris okuli R1 ve orbikülaris oris kası R1 latans düzeylerinde meydana gelen değişim 82
Tablo 16. HFS grubu içerisinde bazale göre diğer izlem zamanlarında hemifasiyal spazm şiddeti (HFSŞ), hemifasiyal spazm yaşam kalitesi ölçek skoru (HFS-7) , etkilenen tarafta orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süresi, BKAP amplitüdü, ASU testi, orbikülaris oris kası R1 yanıtının latans süresi, amplitüd ve alan düzeylerinde meydana gelen değişim..... 83

1. GİRİŞ

Hemifasiyal spazm (HFS), ipsilateral fasiyal sinir innervasyonlu kasların ünilateral, istemsiz, intermittan, irregüler klonik ya da tonik kasılmaları şeklinde tanımlanır [1-3]. Hastalığın prevalansı 11/100000 olarak saptanmış olup kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür [4]. Orbikülaris okuli kasının alt bölümünden başlayan klonik kasılmalar yanak, yüz alt yarısı ve platismaya yayılım gösterebilir. Börstler halinde gelen ko-kontraksiyonlar uykuda da görülebilir ve sıklıkla ritmik değil, irregülerdir. Klonik spazmlar kişinin emosyonel durumuna göre değişiklik gösterir. İkinci tip kasılma tüm yüz kaslarını tutan uzun süreli tonik spazmlar şeklindedir [1, 5].

Hemifasiyal spazm esas olarak primer veya idiyopatik ve sekonder HFS şeklinde sınıflandırılabilir. Primer HFS, posterior fossada fasiyal sinirin kök çıkış bölgesinde, aberran veya ektatik damar (çoğunlukla anterior inferior serebellar, superior serebellar veya vertebral arter) tarafından sıkıştırılmasından kaynaklanır. Sekonder HFS ise, internal odituvar kanaldan stilomastoid foramene kadar fasiyal sinirin herhangi bir yerinde travma, serebellopontin köşe kitleleri, beyin sapı lezyonları, posterior fossa yapısal anormallikleri, Bell palsi gibi bir hasar sonrasında gelişen hemifasiyal spazm olarak adlandırılır [6].

Primer HFS'nin patofizyolojisinde santral ve periferik olmak üzere iki geçerli hipotez vardır. Periferik hipotezde, fasiyal sinirin kök çıkış bölgesindeki fokal demiyelinizasyonu sonucunda ektopik impuls oluşumu ve efaptik geçiş mekanizmalarıyla klinik bulguların oluştuğu düşünülür [7]. Ektopik eksitasyon,

kompresyon bölgesinde nöral impulsların spontan gelişimi ile oluşurken efaptik geçiş, komşu sinir lifleri arasındaki impulsların patolojik transferi ile karakterizedir [7, 8]. Santral hipotezde ise beyin sapındaki fasiyal motor çekirdeğin hipereksitabl olduğu savunulur [9, 10].

Göz kırpma refleksi, afferent yolu trigeminal sinirin oftalmik dalı, efferent yolu fasiyal sinir olan ve supraorbital elektriksel uyarı ile elde edilen bir refleks inceleme tetkikidir. Klinik pratikte fasiyal sinir, trigeminal sinir ve ilişkili beyin sapı yolaklarının fonksiyonel bütünlüğünü araştırmada iyi bilinen, kullanılan bir yöntemdir. Göz kırpma refleksinin lateral yayılım cevabı ve sinkinetik yanıtlar hemifasiyal spazmın elektrofizyolojik tanısında kullanılır [11, 12].

Botulinum nörotoksin (BoNT) enjeksiyonu hemifasiyal spazmda iyi bilinen bir farmakoterapi seçeneğidir. BoNT, nöromuskuler kavşakta presinaptik asetilkolin salınımını azaltarak etki eden bir metalloproteinazdır. Kas içine enjekte edildiğinde kasta parezi ve denervasyona neden olur [13, 14].

Botulinum nörotoksini, presinaptik asetilkolin vezikülerinin egzositozunda önemli rolü olan esansiyel proteinlerin bütünlüğünü bozarak asetilkolin salınımını engeller. BoNT ayrıca enjekte edildiği kasların intrafusal lifleri üzerinden spinal kord ve supraspinal bölgelerdeki duyusal afferentlere etki edip santral sinir sistemi uyarılabilirliğinde değişikliğe yol açabilir [15].

Literatürde hemifasiyal spazmda BoNT'nin elektrofizyolojik etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. BoNT'nin orbikülaris oris kasına enjeksiyonunu takiben, alt yüz kaslarının bileşik kas aksiyon potansiyelleri

(BKAP) ve motor uyarılmış potansiyellerinde (MUP) küçülme izlenmiştir [16, 17]. Orbikülaris okuli kasına enjeksiyonu takiben yapılan seri EMG'lerde kasta denervasyon, jitter artışı ve blok izlenmiş olup HFS'da bu değişikliklerle eş zamanlı klinik iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Ortalama 116 gün sonunda klinik durum bazale dönerken kastaki denervasyon bulgularının az da olsa devam etmekte olduğu gözlenmiştir [18].

Hemifasiyal spazmı olan hastalarda BoNT uygulamasının efaptik geçiş ve blink refleks sinkinetik yanıtları üzerindeki etkisini araştıran üç çalışma bulunmaktadır [12, 19, 20]. Geller ve ark.'nın yaptığı çalışmada HFS'deki BoNT etkinliği kasta oluşan parezi ile ilişkili bulunmuştur. Ogawara ve ark.'nın yaptığı çalışmada, BoNT sadece orbikülaris okuli kasına enjekte edilmiş ve daha sonra orbikülaris oris motor nöronlarının uyarılabilirliği, blink refleksin sinkinetik yanıtlarına bakılarak izlenmiştir. Orbikülaris oris sinkinetik yanıtlarının amplitüd ve alanında küçülme saptanmış ve BoNT'in trigeminal afferent girdileri azaltarak fasiyal motor nöronların eksitabilitesini baskıladığı sonucuna varılmıştır. Kurt ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ek olarak BoNT'nin efaptik geçiş üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Ardısıra sinir uyarımı (ASU) incelemesi nöromuskuler kavşak hastalıklarında yaygın olarak kullanılan elektrofizyolojik bir incelemedir. BoNT nöromuskuler bağlantı yerinde presinaptik blok yapar. Bildiğimiz kadarı ile HFS'da BoNT uygulamasının ASU testindeki dekrement yanıt ile anormal kas cevabı arasındaki ilişkisini araştıran literatür bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya, 2015-2018 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde HFS nedeni ile BoNT tedavisi uygulanan, yaş aralığı 18-65, kranial ve temporal MR görüntülemesi normal olan 16 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara BoNT enjeksiyonu öncesinde ve enjeksiyon sonrası 7-10'uncu gün, 4-5'inci hafta, 16-20'nci haftalar arasında klinik muayene, göz kırpma refleksi ile ASU testi ve HFS-7 ölçeği uygulanmıştır.

Hemifasiyal spazm şiddeti 0-Normal, 1-Dış uyaranlarla göz kırpma oranında artış, 2-Şekil bozukluğu olmaksızın göz kapanmasına eğilim, 3-Hafif kısıtlılığa neden olan belirgin spazm, 4-Şiddetli, disfigürasyona yol açan, sosyal aktiviteyi kısıtlayan spazm şeklinde klinik olarak derecelendirilmiştir (Chen ve ark.,1996).

Hemifasiyal spazm-7 (HFS-7) yaşam kalitesi ölçeği yedi soruluk anketten oluşmaktadır. BoNT tedavisi öncesi ve sonrası vizitlerde 0-4 (0-hiç, 1-az, 2-orta, 3-çok, 4-oldukça çok) arasında derecelendirme yapılarak doldurulması istenmiştir (Tan ve ark, 2004).

Bu çalışmanın amacı HFS olgularında BoNT'nin göz kırpma refleksi yayılımına ve nöromuskuler iletime etkilerini değerlendirmek, nörofizyolojik test verileriyle klinik bulguların ve yaşam kalitesinin ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fasiyal Sinirin Anatomi ve Fizyolojisi

2.1.1 Fasiyal Sinir Anatomisi

Fasiyal sinir temel olarak motor sinir olup yüzün mimik kasları, buksinatör, platisma, stapedius, stilohyoid, digastrik kasın posterior karıncığı, saçlı deri ve kulak kaslarını innerve eder. Ayrıca submandibular ve sublingual tükrük bezlerine, lakrimal beze, oral ve nazal boşlukların müköz membranlarına parasempatik sekretuvar lifler taşır. Bazı duyusal fonksiyonları vardır. Bunların en önemlisi dilin ön üçte ikisinin tat duyusunu sağlamasıdır. Kulak zarı ve dış kulak yolundan eksteroseptif duyuyu, innerve ettiği kaslardan proprioseptif duyuyu ve tükrük bezlerinden, burun ve farinks mukozasından gelen visseral duyuyu taşır. Anatomik olarak sinirin motor dalı, duyusal ve parasempatik kısımlarından ayrıdır [23].

Fasiyal sinirin ponstaki çekirdeğinden itibaren infranükleer bölümüne ait klinik ve anatomik sınıflama aşağıda özetlenmektedir [23, 24]. (Şekil 1)

1. İntrakranyal segment:
    a. Beyin sapı (intramedüller) segmenti: Beyin sapı çekirdeklerinden beyin sapı çıkış noktasına kadar olan bölümdür.
    b. Meatal (kanal) segment: Beyin sapı çıkış noktasından başlayan, internal odituvar kanalda (İOK) seyreden, fasiyal kanal girişine kadar olan bölümdür. Burada iki temel sinir kökü bir arada

bulunur. Birisi temel motor kök diğeri ise nervus intermedius veya Wrisberg siniri adını taşıyan köktür.

2. İntratemporal segment:

   Temporal kemik içinde fasiyal (Fallop) kanalda seyreden bölümüdür.

   a. Labirintin segment: Labirent üzerinden geçer ve sinirin afferentlerinin hücre gövdelerinin bulunduğu genikulat gangliona kadar olan bölümdür. Bu bölümde, kanal arkaya ani bir dönüş yapar ve VII'inci sinirin eksternal dirseğini oluşturur. Büyük petrozal sinir buradan çıkar ve preganglionik parasempatik lifleri taşır.

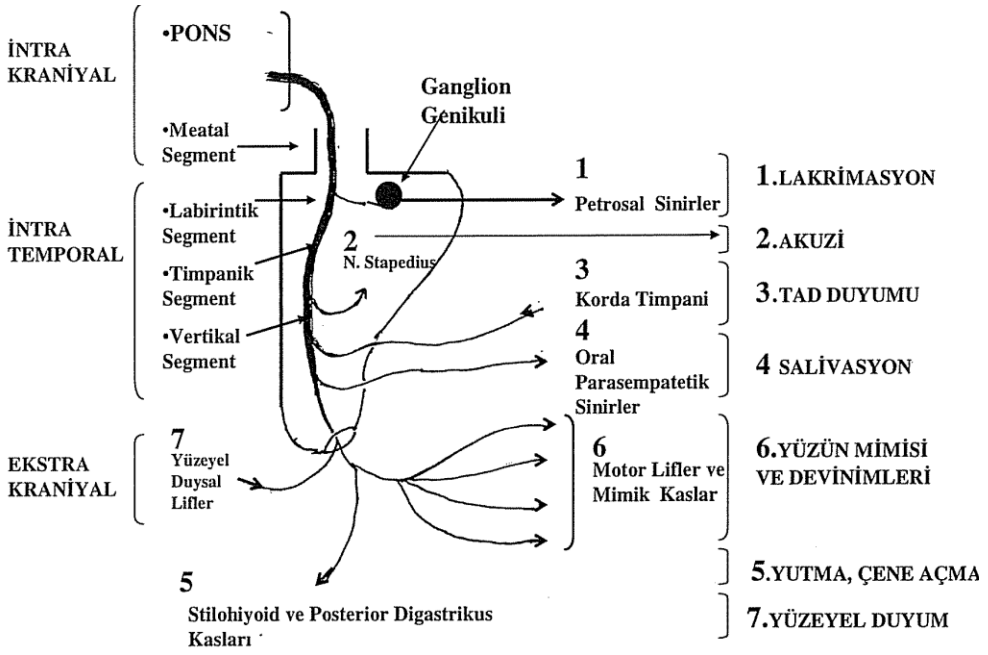
   b. Timpanik segment: Genikulat gangliondan timpanik boşluğun posterior duvarının piramidal çıkıntısına kadar olan bölümdür. Orta kulağın iç duvarı boyunca posterior ve lateral olarak seyreder.

   c. Mastoid segment: Piramidal çıkıntıdan stilomastoid foramene kadar bölümdür. Nervus stapedius, stapedius kasını innerve etmek için proksimalinden ayrılır. Daha distalden ise, kordo timpani çıkar ve fasiyal kanalı terk eder. Kordo timpani submandibuler ve sublingual bezleri innerve etmek için submandibuler ganglionda sinaps yapan preganglionik parasempatik lifleri içerir. Sinir ayrıca tat liflerini de taşır. Bu liflerin hücre gövdeleri genikulat ganglion içinde bulunur.

3. Ekstratemporal(periferal) segment: Piramidal çıkıntıdan pes anserinusa kadar olan bölümdür.

Fasiyal sinir kafatasından stilomastoid foramen yoluyla çıktıktan hemen sonra, posterior auriküler, oksipital, digastrik ve stilohyoid kasları innerve eden pek

çok küçük motor dalı verir. Fasiyal sinirin ana motor gövdesi, daha sonra parotis bezi içine girer ve buradan temporal, zigomatik, bukkal, mandibular ve servikal dallarını verir [24, 25].



Şekil 1. Fasiyal sinirin klinik açıdan şematik anatomisi [24]

2.1.1.1 Motor Bölüm

Yüz mimik kaslarının supranükleer innervasyonu motor homonkulusun fasiyal alanında kontrlateral presantral girusun alt üçte bir bölümünden başlar. Kortikobulber lifler korona radiata, internal kapsülün genusu, serebral pedinkülün medial kısmı ve ponsta aşağıya doğru iner. Daha sonra fasiyal nükleuslara ulaşmak için çaprazlaşır. Yüzün üçte iki alt yarısını innerve eden nükleus kısmı, temel olarak kontrlateral supranükleer kontrol altındadır. Üst

üçte bir kısmını innerve eden bölüm ise bilateral kortikal innervasyona sahiptir. Alt yüz kasları, yüzün üst kısmı ve alın kaslarından daha yoğun kortikal innervasyon alır. Bu düzen istemli yüz hareketleri için geçerlidir [23].

Fasiyal nükleuslara giden pek çok kortikal lif pons içinde veya rostralinde çapraz yapmasına rağmen, bazıları aberran piramidal traktusta medüller düzeylere kadar iner, orada çapraz yapar. Fasiyal nükleuslar ayrıca fasiyal kas tonusu, otomatik ve emosyonel hareketlerle ilişkili ekstrapiramidal bazal ganglionlar ve olası hipotalamik innervasyon da alır [23].

Fasiyal nükleus özel visseral efferent veya branşiomotordur. İkinci bronşial arkusun kaslarını innerve eder. Fasiyal nükleus kaudal pons tegmentumunda derinde V'inci kranial sinir spinal traktus nükleusuna anteromedial, VI'ncı kranial sinir nükleusuna anterolateral ve süperior olivar nükleusa posterior olarak yerleşmiştir. Fasiyal sinir aksonları nükleusunun dorsal yüzünden çıkar ve dorsomedial olarak ilerler, yukarı doğru çıkarak abdusens nükleusunu çevreler ve fasiyal sinir internal genusunu oluşturur. VI'ıncı kranyal nükleus çevresindeki VII'inci kranial sinir liflerinin internal lupu fasiyal kollikulusu oluşturur. Aksonlar tekrar ön tarafa yönelerek beyni sulkus pontobulbaris'ten terk ederler [27]. (Şekil 2)

Fasiyal sinir nükleusunun üst bölümünden çıkan lifler, alın ve göz çevresindeki kaslara, alt tarafından çıkan lifler ise gözün aşağısında kalan mimik kaslara gider. Çekirdeğin üst bölümü kortikonükleer traktus ile beyin korteksinin her iki tarafına da bağlıdır [24].

2.1.1.2 Nervus İntermedius

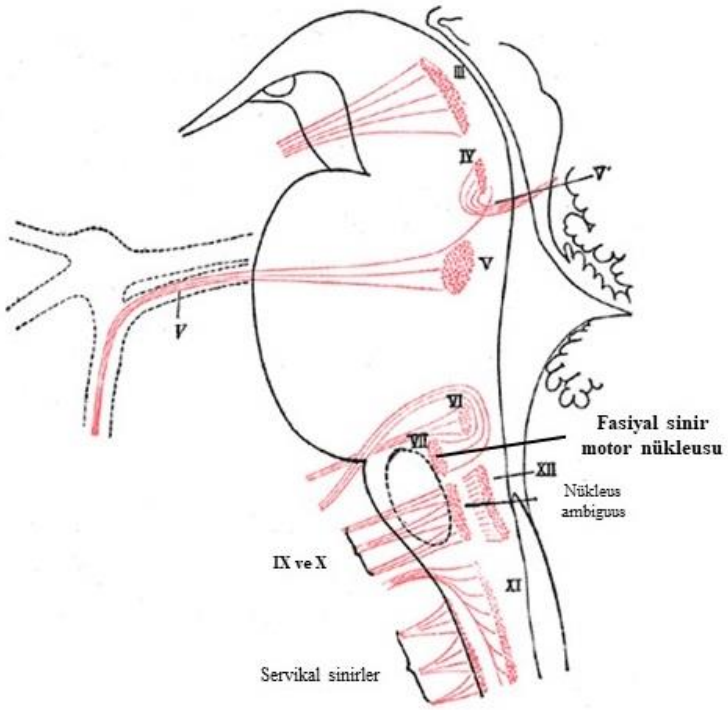
Nervus intermedius (NI), fasiyal sinirin duyusal ve otonomik komponentidir. NI küçük bir demet olup genellikle ponsu VII'inci kranyal sinirden daha çok VIII'inci kranyal sinire yakın olarak terk eder. İOK'a girişte fasiyal sinir motor kökü, nervus intermedius ve vestibülokohlear sinir ile birliktedir. Bu noktada fasiyal sinir anterior inferior serebellar artere (AICA) çok yakın olarak uzanır. Bazı bireylerde, AICA lupları İOK içine doğru iner [9,12].

Fasiyal sinirin preganglionik parasempatik lifleri süperior salivatör nükleusdan (genel visseral efferent) çıkar. Bu lifler NI ile birlikte sinaps yapacağı gangliona gider. Nervus fasialisin preganglionik parasempatik lifleri N. petrosus major ve korda timpanidir. N. petrosus major, pterigopalatin ganglionda nöron değiştirir. Postganglionik parasempatik liflerin bir kısmı oftalmik sinirin dallarına katılarak lakrimal glanda gider, bir kısmı da burun ve damak bezlerine gider. Korda timpani ise mandibular sinirin dalı olan lingual sinire katılarak submandibuler gangliona gelir. Burada nöron değiştirerek postganglionik lifleri submandibuler ve sublingual glandları innerve eder [25].

Dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu fasiyal sinirin özel visseral afferent lifler içeren ve hücre gövdesi genikulat ganglionda olan korda timpani dalı alır. Bu lifler nükleus traktus solitariusda sonlanır [25].

Kulak kepçesi, dış kulak yolu duvarı ile kulak zarının buraya komşu bölümünün duyusunu alan genel somatik afferent(GSA) liflerin hücre gövdeleri

korda timpani gibi genikulat ganglionda bulunur. Bu lifler daha sonra spinal trigeminal nükleusa ulaşır [24, 25] .



Şekil 2. Pontomedüller bölgede fasiyal sinir ve komşulukları [27]

2.1.2 Fasiyal Sinir Fizyolojisi

Fasiyal motor çekirdek dördüncü ventrikül altında ponsta ve ponsun 1/3 alt kısmında yer alır. Motor nöronlardan çıkan aksonları, daha arkada ve orta hatta yakın bulunan abdusens çekirdeğini arkadan çevreleyerek ponsun ön lateral bölümüne ulaşırlar ve serebellopontin köşe hizasında ponstan çıkarlar. Ponstaki çekirdekte 7000 kadar motor nöron bulunur. Her bir fasiyal motor nöron mimik kaslarda 25 kadar kas lifini innerve eder. Bu oran fasiyal motor nöronların

oldukça özel ve duyarlı bir işlev yüklendiklerini gösterir. Fasiyal sinirlerin mimik kasları innerve eden motor aksonları miyelinlidir, çaplarının 3-20 milimikron arasında değiştiği bildirilmiştir. İki Ranvier nodu arası nöral segmentleri 0,1-0,8 mm'dir. İletim 'saltatory' tiptedir, deneysel iletim hızının 70-110 m/sn dolayında olduğu saptanmıştır. İnsanda fasiyal sinirin intrakranyal ve ekstrakranyal segmentleri arasındaki motor iletim hızı muhtemelen bu değerden çok daha yavaştır [26].

Fasiyal sinirin çizgili kas işlevi yanı sıra duyu, tat ve parasempatik işlevleri vardır. Bu işlevler dış kulak yolu ve kulak çevresindeki derinin duyusu, dilin 2/3 ön bölümünün tat duyusu, lakrimasyon ve submandibuler ve sublingual bezlerden tükrük salgılanması şeklinde sıralanabilir [26].

2.2 Hemifasiyal Spazm

Hemifasiyal spazm fasiyal sinir tarafından innerve edilen, yüz mimik kaslarının istemsiz tonik veya klonik kasılması ile karakterize, periferal olarak indüklenen bir hareket bozukluğudur. Genellikle tek taraflı olarak periorbital kaslardan başlamaktadır, ancak daha sonra perioral, platisma ve diğer mimik kaslarını da içerecek şekilde ilerlemektedir. Geleneksel olarak iyi huylu bir hastalık olarak algılanmasına rağmen, birey için etiketleyici (stigmatizasyon) olabilir ve sosyal içe çekilmeye yol açabilir [1].

2.2.1 Tarihsel Bakış Açısı

Friedrich Schultze, 1875'te yüzünün sol tarafını içeren istemsiz hareketleri olan 56 yaşındaki erkek hastayı tanımlayarak literatürdeki ilk HFS vakasını bildirmiştir. Postmortem çalışmada, sol vertebral arterdeki dev anevrizmanın sol fasiyal siniri sıkıştırdığını göstermiştir [28].

Gowers 1886'da, bu sendromun klasik özelliklerini anlatmıştır [29]. Altı yıl sonra, Édouard Brissaud, 35 yaşındaki bir kadın hastanın yüzünün sağ yarısındaki kasların klonik kasılmalarını gözlemlemiş ve bu kasılmaların stres zamanlarında kötüleştiğini bildirmiştir [30].

Yüz mimik kaslarındaki bu seyirmeler 1905 yılında Babinski tarafından "hémispasme facial" olarak adlandırılmış ve günümüze dek bu terminoloji ile tanımlanmıştır. Babinski, bu hastalığın başka bir karakteristik özelliği olan ‘Diğer Babinski işareti’ olarak bilinen bulguyu da tarif etmiştir. Bu tipik özellik, HFS’ı, bu işaretin olmadığı blefarospazmdan ayırır [31].

2.2.2 Epidemiyoloji

Primer HFS, kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat daha fazladır ve geniş bir yaş aralığı vardır. Tipik olarak yaşamın beşinci ve altıncı dekadlarında başlar [32]. Primer HFS’ın %1-6 oranında 30 yaşından önce başladığı bildirilmiştir. Primer HFS’da bildirilen en genç hasta 6, en yaşlı hasta ise 81 yaşındadır [33]. Bir çalışmada prevalans erkeklerde 7.4/100000 ve kadınlarda 14.5/100000 olarak saptanmış, 40-79 yaş arasında en yüksek oranda görülmüştür [4]. Başka bir çalışmada da benzer şekilde prevalans 9.8/100000 olarak verilmiştir [34]. HFS

vakalarının Asya populasyonlarında daha sık olduğu bildirilmesine rağmen bu gözlemi destekleyen epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır [35]. HFS vakalarının çoğu sporadiktir, ancak olası bir genetik katkıyı düşündüren ailesel vakalar bildirilmiştir [36].

Epidemiyolojik çalışmalar temel olarak primer HFS'ye yoğunlaşmıştır. Primer ve sekonder HFS'nin görece oranı, klinik seriler arasında büyük ölçüde değişmektedir. Mevcut çalışmalar sekonder HFS'nin de sık nörolojik bir problem olabileceğini düşündürmektedir. Sekonder HFS sıklıkla periferik fasiyal paralizi sonrasında veya daha nadir olarak tümörler, demiyelinizan hastalıklar, travma veya enfeksiyonlardan sonra fasiyal sinir veya beyin sapı hasarına sekonder olarak gelişebilmektedir [32].

2.2.3 Klinik Özellikler

Hemifasiyal spazmdaki fasiyal kas kasılmaları genellikle kısa ve tekrarlayıcıdır fakat uzun süreli kas spazmları da olabilir. Hareketler kendiliğinden ortaya çıkar. İstemli ve kuvvetli yüz kas kasılmaları sonrasında yüzü gevşeterek tetiklenebilir. Semptomlar stres, yorgunluk ve anksiyete ile daha da şiddetlenebilir. Sekonder formlarında, konuşma veya yemek yeme sırasında sinkinezi sıklıkla görülür [37].

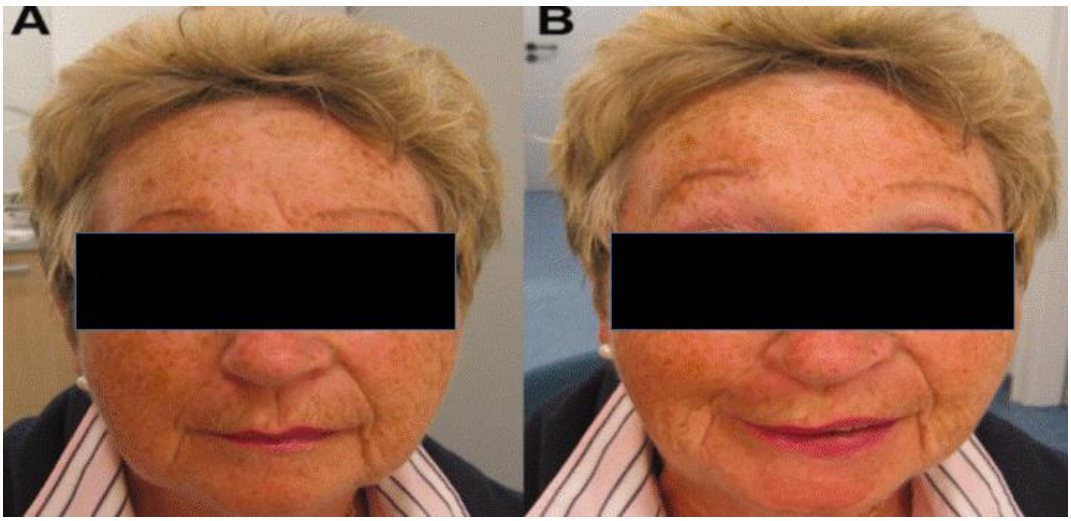
Hemifasiyal spazm yüzün üst ve alt kısmını etkileyebilir, ancak bozukluk tipik olarak göz kapağının istemsiz kapanması şeklinde göz çevresinden (olguların %90'ında orbikülaris okuli kasından) başlar [1]. Bu durum görmeye engel olabilir ve sosyal içe çekilme yaratabilir. Kasılmalar daha sonra yanağa ve perioral

bölgeye (orbikülaris oris ve zigomatik kaslara) yayılabilir ve ayrıca frontalis, korugator, mentalis ve platisma kaslarını da tutabilir. İstemsiz yüz seyirmeleri uyku sırasında devam edebilir, bazı durumlarda uykusuzluğa neden olur. Özellikle demiyelinizasyona sekonder HFS'li hastalarda yüz kaslarında hafif güçsüzlük gelişebilir. HFS vakaların %1'i dışında tipik olarak tek taraflıdır. Nadir görülen bilateral HFS vakalarında, spazmlar iki tarafta asenkron olarak ortaya çıkar [38]. Tek bir seride ünilateral veya bilateral işitme kaybı bildirilmiştir [1].

Primer ve sekonder HFS'nin demografik ve klinik özelliklerindeki olası benzerlikler veya farklılıklar hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayakta tedavi gören 214 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, primer ve sekonder HFS'nin başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, taraf tercihi, sinkinezi ve ailesel vakaların ender oluşu gibi bir takım demografik ve klinik özellikleri paylaştığı gösterilmiştir. Öte yanda, iki form klinik prezentasyonda farklıdır. Sekonder HFS hastalarının çoğunda (%72) hastalığın başlangıcında üst ve alt yüz kasları aynı anda tutulmaktadır. Primer HFS'si olan hastalar, başlangıçta perioküler kasları içeren, ancak daha sonra alt fasiyal kaslara ve platismaya yayılan kontraksiyonlarla başvururlar [39].

Hemifasiyal spazmın doğal öyküsü oldukça değişkendir. Geçici spontan remisyonlar nadiren görülür [40]. Genellikle belirtilerin ilerleyici olması ile karakterizedir. HFS, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (emosyonel sıkıntı, görsel veya konuşma engeli) etkileyebilecek kronik ve sosyal açıdan stres yaratan bir durum olarak görülmelidir [41].

Hemifasiyal spazmın ayırıcı tanısı karmaşıktır ve blefarospazm, kranyal distoni, tikler, fokal epilepsi, miyokimi ve fonksiyonel hareket bozuklukları gibi diğer yüz hareket bozukluklarını içerir [37]. Bazı klinik belirtilerin farklı hareket bozuklukları için spesifik olduğu ve tanı için rehberlik sağlayabileceği öne sürülmüştür. Bunlardan biri "diğer Babinski işareti' [42] olup 'kaş kaldırma işareti' [43] veya 'Babinski-2 işareti' [44] olarak da bilinir. Babinski-2 işaretinin özgüllüğü %100, duyarlılığı %86 olarak belirtilmiştir [31]. Babinski-2 işareti ilk olarak 1905 yılında Joseph Babinski tarafından tanımlanmıştır ve HFS'de hem frontalis hem orbikülaris okuli kasının senkronize aktivitesi olup, göz kapağının kapanmasıyla ipsilateral kaşın kaldırılmasıdır [31] (Şekil 3).



Şekil 3. Sağ hemifasiyal spazmı olan hasta [31]

A: Spazm intervali süresince ipsilateral hafif kaş elevasyonu B: Babinski-2 işareti. Göz kapağı kapanması ile eş zamanlı ipsilateral kaşın kaldırılması

Hemifasiyal spazm genellikle tanımlanabilir bir etyoloji olmaksızın ortaya çıkar. Fakat en sık, fasiyal sinirin kök çıkış bölgesinde, ektopik anatomik veya

patolojik bir yapı tarafından sıkıştırılmasına bağlı efaptik iletim sonucu ortaya çıkamaktadır [39].

Hemifasiyal spazm esas olarak primer veya idiyopatik ve sekonder HFS şeklinde sınıflandırılabilir. Sporadik görülmekle birlikte literatürde ailesel formları da bildirilmiştir [36, 45, 46]. Ayrıca HFS'ı taklit eden durumlar da sınıflamada yer almaktadır [37].

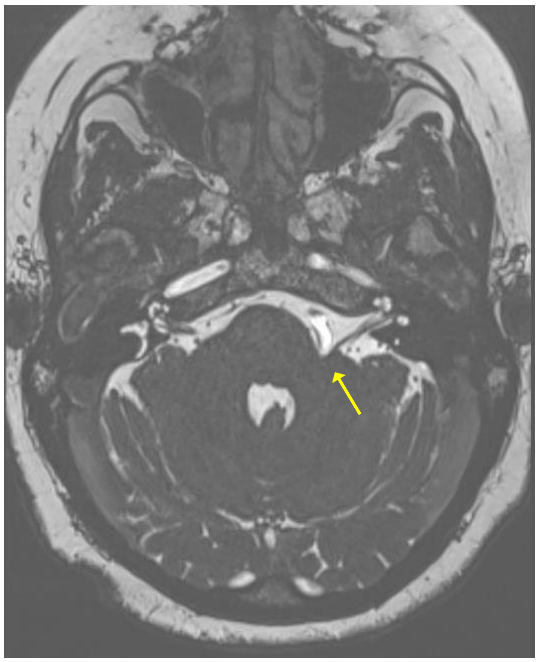
2.2.4 Etyoloji

2.2.4.1 Primer veya İdiyopatik Hemifasiyal Spazm

Görüntüleme çalışmalarıyla tanımlanabilir vasküler bir etyoloji bulunamayan hastalar 'idiyopatik HFS' olarak sınıflandırılır. Yüz otuz üç HFS hastası ile yapılan etyolojik çalışmada hastaların %62'sinin idiyopatik HFS olduğu raporlanmıştır. Altı olguda, görüntüleme çalışmaları ektatik bir arter olasılığını öne sürse de, çoğu hastanın MR görüntülerinde VII'nci kranyal sinir basısı gözlenmemiş ve bu nedenle vasküler bir etyoloji doğrulanamamıştır [37].

Primer HFS, posterior fossada fasiyal sinir kök çıkış bölgesinin vasküler basısı ile tanımlanır**.** Bu sav, HFS hastalarının posterior fossa cerrahi raporları ile desteklenmektedir [47, 48]. Mikrovasküler dekompresyon cerrahisi uygulanan 115 hastada yapılan bir çalışmada en sık anterior inferior serebellar arter (%43), posterior inferior serebellar arter (%31) ve vertebral arterlerin (%23) kompresyonu izlenmiş olup %38'inde birden fazla damar basısı gözlenmiştir [49]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans anjiyografinin

(MRA) tekniklerinin gelişmesi nörovasküler kompresyonların (NVK) saptanmasına olanak sağlamıştır [49-52](Şekil 4).



Şekil 4. Sol hemifasiyal spazmı olan hastada aksiyel kesit MR görüntülemesi

Sarı ok sol fasiyal sinirin nörovasküler kompresyonunu göstermektedir.

(*GÜTF, Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Birimi, 2018)*

Hemifasiyal spazmı olan hastalarda etyolojiyi araştırmak için MRG ve MRA kullanılmasına rağmen, gözlenen NVK her zaman patolojik olmayabilir çünkü bu bulgu, asemptomatik tarafta ve kontrol grubunda da tespit edilmiştir [51]. Bir klinik radyolojik korelasyon çalışmasında, HFS hastalarının% 15'inde kontralateral tarafta da NVK gözlenmiştir [52].

Nörovasküler kompresyon, muhtemelen, tek başına HFS oluşturmak için yetersizdir [53]. Bazı çalışmalarda, primer HFS olan hastalarda diğer nörolojik hastalıkları olan olgulara göre hipertansiyon prevalansı daha yüksek rapor edilmiştir [32, 54, 55]. Bu ilişki hipertansiyonun zamanla arteryel damar ektazisine neden olduğunu ve fasiyal sinirin nörovasküler basısına katkıda

bulunduğunu düşündürmektedir [32]. Alternatif olarak, ventrolateral medullada (VLM) vasküler bası, arteriyel hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Bu görüşü destekleyen yüksek çözünürlüklü MRG teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalar, hipertansif HFS hastalarında, normotansif HFS hastalarına ve sağlıklı kontrollere kıyasla VLM kompresyon olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir [56].

2.2.4.2 Sekonder Hemifasiyal Spazm

Sekonder HFS, internal odituvar kanaldan stilomastoid foramene kadar fasiyal sinirin herhangi bir yerinde, herhangi bir hasar nedeniyle oluşur[52]. Sekonder HFS serebellopontin köşe tümörleri, vasküler malformasyonlar, demiyelinizan lezyonlar, serebrovasküler olay (geçici iskemik atak, pons düzeyinde laküner enfarkt gibi), posterior fossa yapısal anormallikleri (Chiari malformasyonu, Marfan sendromu, Paget hastalığı), migren, küme baş ağrısı, enfeksiyonlar (otitis media, nörosistiserkoz, tüberküloz menenjiti), periferik fasiyal(Bell) palsi, periferik fasiyal sinirin travmatik hasarı(kitle, dental veya mastoid cerrahiler, fiziksel saldırı) sonrasında görülebilir [37].

2.2.4.3 Ailesel Hemifasiyal Spazm

Hemifasiyal spazm genellikle sporadiktir; ancak, olguların yaklaşık % 2-9' unda ailesel durumlar tanımlanmıştır. Ailesel HFS'nin başlangıç yaşı değişkendir, ancak bazen yaşamın erken yıllarında ortaya çıkabilir. Düşük penetrans ile otozomal dominant kalıtım paterni sergiler. Sporadik HFS'de olduğu gibi, vasküler dekompresyon tedavide etkili olup, ailesel olgularda da HFS oluşumunda

vasküler kompresyonun rol oynadığını düşündürmektedir [57]. Vasküler basıya neden olan vasküler değişim ile ilgili genlerde mutasyon veya tek nükleotid polimorfizmleri tanımlanmamıştır [58].

Hemifasiyal spazm etyolojisinde en çok damar basısının fasiyal siniri irrite ederek, fasiyal sinir çekirdeğinin hiperaktivitesini ve hipereksitabilitesini artırdığı düşünülmektedir [7]. Bununla birlikte, HFS semptomlarını indüklemek için vasküler kompresyondan başka santral hipotez olan fasiyal motor nükleusun hipereksitabilitesinin gerekli olduğu ileri sürülmüştür [8, 59].

2.2.4.4 Hemifasiyal Spazm Ayırıcı Tanısı

2.2.4.4.1 Fonksiyonel (Psikojenik) Hemifasiyal Spazm

Fonksiyonel HFS psikojenik hareket bozukluklarının en sık görülen görülenleri arasındadır ve bu tür yüz hareketleri dekompresif cerrahi de dahil olmak üzere gereksiz tedavilere yol açabilir. Bazı özellikleri ile fonksiyonel HFS organik HFS'den ayırt edilebilir. Erken başlangıç yaşı, tonik kas kasılmaları, bilateral asenkron tutulum, izole alt yüz tutulumu, ipsilateral ağız açısının aşağı doğru sapması ve Babinski-2 işareti'nin olmaması fonksiyonel HFS'nin en belirgin özelliklerindendir [60]. Fonksiyonel hareket bozukluklarında tipik olarak gözlenen dikkatin dağılmasıyla HFS klinik bulgularında değişkenlik olması veya açıklanamayan dalgalanma periyodları da diğer özellikleridir [60, 61]. Psikojenik HFS'li hastalarda fasiyal sinirin mikrovasküler dekompresyonu gibi gereksiz tedavileri önlemek için tüm bu özellikler aranmalıdır. Botulinum toksin tedavisi

ile biraz iyileşme gösterse de, bu hastalara stres yönetimi ve psikolojik danışma derhal sağlanmalıdır [60].

2.2.4.4.2 Post-Fasiyal Sinkinezi

Yüz felci sonrası sekelli düzelme gösteren hastalarda görülen periferik sinir kökenli istemsiz hareketleridir. Yüz sinirinin alt, orta ve üst dalları arasındaki hatalı reinnervasyon sonucu gelişen hareketlerdir. Sinkinezilerde kişinin gözünü kapatmasıyla yüzün alt yarısındaki kaslar da buna eşlik eder. Ağız, dudak hareketlerine göz kapama eşlik edebilir [62].

Post-fasiyal paralizi sinkinetik hareketler, "post paralitik HFS" olarak da adlandırılır. Aslında, hem post-paralitik HFS hem de primer HFS, bir yüz yarımında aynı kas bölgesini içerir ve otomatik veya emosyonel yüz hareketleri tarafından tetiklenen, istenmeyen kas spazmları olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, primer HFS'den farklı olarak, post-paralitik HFS, özellikle üst yüz bölgesinde (frontalis ve orbikülaris okuli kasları), az veya çok persistan fasiyal güçsüzlükle birlikte, yüz felci öyküsü bağlamında gelişir [63].

Post-paralitik HFS hastalarının göz kırpma refleks elektrofizyolojik incelemesinde, orbikülaris okuli'de etkilenen tarafta uzamış R1 latansı ve fasiyal sinir hasarı ve sinir lifi kaybının bir göstergesi olarak daha küçük BKAP (birleşik kas aksiyon potansiyeli) amplitüdü ve iğne EMG muayenesinde nörojenik kas denervasyonu bulguları izlenir. Bu bulgular primer HFS hastalarında gözlenmez [11]

2.2.4.4.3 Fasiyal Motor Tikler

Motor tikler ani, kısa, süreksiz steriotipik hareketlerdir. Fasiyal tikler, HFS'yi taklit edebilir ancak daha karmaşık, multifokal, ritmik olmayan, sol ve sağ yüz yarımı arasında sıklıkla dönüşümlü olarak izlenirler. Genellikle bir uyarıcı his veya hareketi gerçekleştirmeye yönelik bir dürtüye tepki olarak ortaya çıkar, ancak baskılanabilirler. Ayrıca, motor tikler ekstremitelerde de yer alabilir ve fonik tiklerle ve Tourette sendromunun diğer özellikleriyle ilişkili olabilirler [63].

2.2.4.4.4 Fasiyal Miyokimi

Miyokimi, derinin hemen altında meydana gelen, benign fasikülasyonlara benzeyen ve izole kas fasiküllerini etkileyen küçük dalgalanma hareketleridir [64]. Fasiyal miyokimi aniden başlayabilir ve saatler, günler, aylar hatta yıllar sürebilir [65]. HFS ve fasiyal myokimi halihazırda ayrı antiteler olarak kabul edilmektedir. Fasiyal miyokimi minimal HFS olduğu düşünülen "benign" form ve HFS ile ilişkisi olmayan bir "gerçek" form olarak ikiye ayrılabilir [64]. İdiyopatik olan HFS'den farklı olarak, gerçek fasiyal miyokimi genel olarak intra veya ekstraaksiyel bir hastalık sürecini gösterir [66]. Birçok durum fasiyal miyokimi ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde en yaygın ve en iyi tanımlanan etyolojiler pontin gliomlar [67-70], multiple skleroz [71-73] ve poliradikülonöropatiler [74-76] gibi görünmektedir.

2.2.4.4.5 Distoni: Blefarospazm, Oromandibuler Distoni ve Meige Sendromu

Blefarospazm başlangıçta göz kırpma artışı ile karakterizedir. Orbikülaris okuli kaslarının istemsiz, tonik kasılmaları şeklinde ilerler. Gözler daha uzun süre

ve daha sıkı kapanır. Göz kapakları bilateral ve nispeten simetrik, senkronize kasılır ve tek taraflı primer HFS ile ayırıcı tanısı, HFS orbikülaris okuli kasında daha belirgin olsa bile kolaydır. Bazen HFS ve blefarospazm bir arada bulunabilir [77].

Oromandibuler distoni dil, çiğneme ve çene kaslarının etkilendiği fokal bir distoni formudur. Oromandibuler distoninin mandibuler komponenti çene açma, kapama ve deviasyonu şeklinde olabilir, kasılma genelde tekrarlayıcı ve süreklidir, tardif (örneğin kronik nöroleptik kullanımı sonucu) olabilir [78, 79]. Yemek yeme ve konuşmayla artabilir. Oromandibular distoni fasiyal sinir tarafından innerve olmayan alt yüz kaslarını (masseter, dil) etkiler [80]. Bu bakımdan daha çok üst yüz kaslarını tutan HFS'den kolaylıkla ayrılabilir.

Meige sendromu, blefarospazm ve oromandibular distoni olarak tanımlanan fokal distonik hareket bozukluklarından biridir. Nadir görülen bilateral HFS ve Meige sendromu benzer klinik görünümleri nedeniyle karışabilir. Yüzeyel EMG'de Meige sendromunda, bilateral orbikülaris okuli kasları senkronize kasılırken HFS'de asenkron deşarjlar izlenir [81].

2.2.4.4.6 Hemimastikatuvar Spazm

Oldukça ender görülen, HFS gibi periferik sinir kökenli bir hareket bozukluğudur. Hemen her zaman tek taraflı, sıklıkla beşinci sinirin motor dallarından masseter ve temporalise giden lifleri tutar. Hasta o yüz yarısında sürekli kasılmadan yakınır, zamanla bu kaslarda gözle görülür hipertrofi gelişir [82].

2.2.5 Patoloji ve Patofizyoloji

2.2.5.1 Fasiyal Sinirin İntrakranyal Anatomisi

Fasiyal sinirin beyin sapından internal odituvar kanala kadar olan kısa intrakranyal segmentinin dört özelliği vardır [7, 83, 84].

1. Bu segmentte fasiyal sinir sadece ince bir araknoid membranla kaplıdır. Temporal kanaldaki dura materi delene kadar epinöryumu yoktur.
2. Fasiyal sinirin periferik dallarını ayıran interfasiküler bağ dokusu yoktur. Bağ dokusu stilomastoid foramen yakınında fasiyal sinir fibrillerini çevreler ve bu şekilde iyi bir fasiküler organizasyon oluşur.
3. Pontin tegmentumda bulunan fasiyal sinir çekirdeğinde motor nöron hücre gövdeleri, farklı sinir dallarına göre, somatotopik organizasyon gösterir [83, 85-87].
4. İntrakranyal segment, liflerin merkezi (oligodendroglia) ve periferik (Schwann) miyelinizasyonu arasındaki geçiş bölgesini temsil eder. Burası, kompresyonlara karşı savunmasız bir alan olarak kabul edilir. Geçiş bölgesi, beyin sapından periferik sinire kama şeklinde uzanır.

Dolayısıyla, epinöryum yokluğunda, küçük bir dış basınç bile fasiyal siniri sıkıştırabilir. Bu efaptik iletimin bir ön koşulu olan sinirin interstisyumundaki elektrik direncini artırabilir. Ayrıca, interfasiküler bağ dokusu olmadığında, bir impulsun geçişi sırasında ekstraaksonal akımın lateral yayılması, sadece aynı kası innerve eden komşu lifleri değil aynı

zamanda diğer yüz kaslarının innnervasyonundan sorumlu lifleri de etkileyebilir.

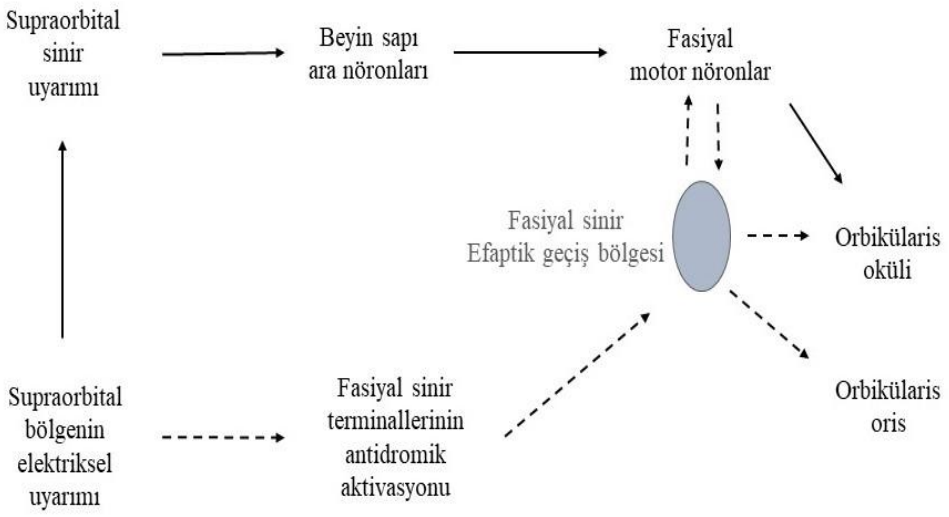
Hemifasiyal spazm benign bir bozukluk olduğu için fasiyal sinirin patolojisi ile ilgili az sayıda çalışma vardır [88-90]. İntrakraniyal segmentin elektron mikroskobik incelemeleri, yanyana aksonları olan liflerin parsiyel veya total demiyelinasyonunu göstermiştir [7].

2.2.5.2 Patofizyoloji

Primer HFS patofizyolojisi için 1951'den bu yana, iki ana hipotez öne sürülmüştür. Nükleer ya da santral hipotez, kısaca, fasiyal sinir hasarlanması sonucunda, fasiyal nükleus ve fonksiyonel bağlantılarında yeniden düzenlenme ile nükleer hipereksitabiliteye neden olduğunu savunurken [9, 91-95], periferik hipotez fasiyal sinir kök çıkış bölgesinde, fasiyal sinir liflerindeki fokal demiyelinizasyonun ektopik deşarj ve efaptik iletim ile HFS'ye yol açtığını ileri sürmektedir [7, 96-98]. Periferik ve santral hipotezlerin her ikisi de kabul görmüştür ve bu iki olasılıktan birini seçmek zor görünmektedir.

Hemifasiyal spazmda görülen karakteristik anormallik, supraorbital sinir üzerine uygulanan elektriksel uyarım sonucu trigeminofasiyal refleks ile orbikülaris okuli ile sınırlandırılması gereken yanıtın orbikülaris oristen de kaydedilmesidir. Bu anormal kas cevabının oluşumunu açıklayan çeşitli olası fizyopatolojik mekanizmalar vardır. En basit mekanizmada, normal göz kırpma refleksinde, elektriksel stimulus supraorbital sinir yolu ile orbikülaris okuli kaslarının fasiyal motor nöronlarına ulaşır ve varsayılan demiyelinizasyon

bölgesinde lateral yayılım ile hem orbikülaris okuli hem de orbikülaris oris kaslarına iletilen aksonlar ateşlenmiş olur [99]. Bu mekanizmanın bir varyantı, elektriksel stimulusun sadece supraorbital siniri değil, aynı zamanda elektrotun altındaki süperfisiyel fasiyal kaslardaki fasiyal sinirin terminal aksonlarını da aktive etmesidir. Bu aktivasyon varsayılan demiyelinizasyon sahasına kadar taşınacak ve alt fasiyal kasta efaptik cevabı indükleyecektir [100]. Diğer bir mekanizmaya göre, supraorbital sinir uyarımı ile sadece orbikülaris okuli kasına iletilen fasiyal motor nöronlar değil, artmış fasiyal eksitabilite, fasiyal nükleus reorganizasyonu ve/veya internöronal hipereksitabilite nedeniyle, orbikülaris orise iletilen nöronlar da aktive edilir [101]. Her üç mekanizmanın anormal kas cevaplarının üretilmesine katkıda bulunması kesinlikle mümkündür (Şekil 5).



Şekil 5. Supraorbital bölgede elektriksel stimülasyon ile alt fasiyal kaslarda gözlenen anormal yanıt üretimi için olası mekanizmaların şematik gösterimi

Normal kişilerde(düz çizgi), supraorbital sinirin depolarizasyonu ile trigeminal sinir ve beyin sapı devreleri tarafından impulslar taşınarak fasiyal motor nöronlarına ulaşır. Hemifasiyal spazmı olan hastalarda, fasiyal sinirdeki efaptik geçiş bölgesinde, orbikülaris oris'e giden liflerde lateral yayılıma yol açabilir veya motor nöronal eksitabilitede ikincil bir değişiklik, orbikülaris oris motor nöronların da aktivasyonuna izin verebilir. Bir başka olası mekanizma (kesikli çizgi), fasiyal sinir akson terminallerinin supraorbital bölgedeki elektriksel uyaranla antidromik aktivasyonundan sonra fasiyal sinirde efaptik yanıtların üretilmesidir [102].

2.2.6 Tedavi

Hemifasiyal spazm tedavisinde oral farmakolojik ajanlar, cerrahi (fasiyal sinirin mikrovasküler dekompresyonu) ve botulinum nörotoksinin (BoNT) lokal enjeksiyonları olmak üzere çeşitli seçenekler mevcuttur.

Oral tedavi antikonvülsan (karbamazepin, klonazepam veya diğer benzodiazepinler gibi) veya GABAerjik ilaçlardan (baklofen, gabapentin, pregabalin) oluşur. Bu ilaçların spazmları azalttığına dair izole raporlar olmasına rağmen, kontrollü çalışma yoktur. Ayrıca oral ilaçların sedasyon gibi yan etkileri nedeniyle yararlılık oranları düşüktür [32].

Fasiyal sinirin mikrovasküler dekompresyonu en sık kullanılan cerrahi modalitedir. Bu tedavi, bazı raporlarda %20'ye varan nüks oranı tanımlanmasına rağmen, HFS olgularının %90'ında belirgin bir iyileşme sağlar [103]. Mikrovasküler dekompresyon cerrahisinin komplikasyonları (işitme kaybı, serebellar hasarlanma, beyin-omurilik sıvısı kaçağı) nadir değildir ancak intraoperatif uyarılmış potansiyel monitorizasyonunun rutin kullanımı ile azaltılabilir [104]. Bununla birlikte, BoNT tedavisi, cerrahi endikasyon oranını önemli ölçüde azaltmıştır [32].

Botulinum nörotoksini, sinaptik bileşkede asetilkolinin kalsiyum aracılı salınımını bloke eden güçlü bir nörotoksindir ve etkisini lokal kemodenervasyon ve fonksiyonel geri dönüşümlü paralizi ile gösterir. Botulinum toksininin yedi serotipinden A serotipi klinik uygulamada en yaygın kullanılandır. Birkaç büyük, vaka kontrol çalışması, BoNT ile yapılan lokal enjeksiyonların HFS'da %76 ile %100 arasında fayda sağladığını göstermiştir [105, 106]. Güvenlik ve etkililiği nedeniyle, primer HFS için tercih edilen semptomatik tedavi BoNT'dir [105].

2.2.7 Botulinum Toksin

Botulinum nörotoksini, anaerobik bir bakteri olan *Clostridum botulinum* tarafından üretilen dünyanın en potent toksinidir. Nöromüsküler kavşakta, presinaptik sinir ucunda asetilkolin salınımını inhibe ederek etki gösteren bir metalloproteinazdır. Botulinum toksini, intramusküler enjekte edildiğinde kasta pareziye ve denervasyona neden olur [13].

Son otuz yıldır, BoNT nörolojik ve nörolojik olmayan bir çok hastalığın tedavisinde güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır [107]. Blefarospazm, tortikollis, spazmodik disfoni, yazıcı krampı, HFS, tremor ve spastisite gibi kas hiperaktivitesi ile karakterize çeşitli hareket bozukluklarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. BoNT ayrıca, bu hastalıklar ile ilişkili ağrıyı, nöromusküler kavşak üzerindeki etkisinden ziyade muhtemelen santral etkilerle iyileştirebilmektedir. BoNT, otonom sinir sisteminde parasempatik ve postganglionik sempatik kolinerjik sinir sinapsları da bloke eder. Bu etkisi nedeniyle aşırı aktif düz kaslar (anal fissür, özofageal akalazya) ve sekretuvar bozukluklarda da (fokal hiperhidroz, siyalore) tedavi amacıyla kullanılır [108].

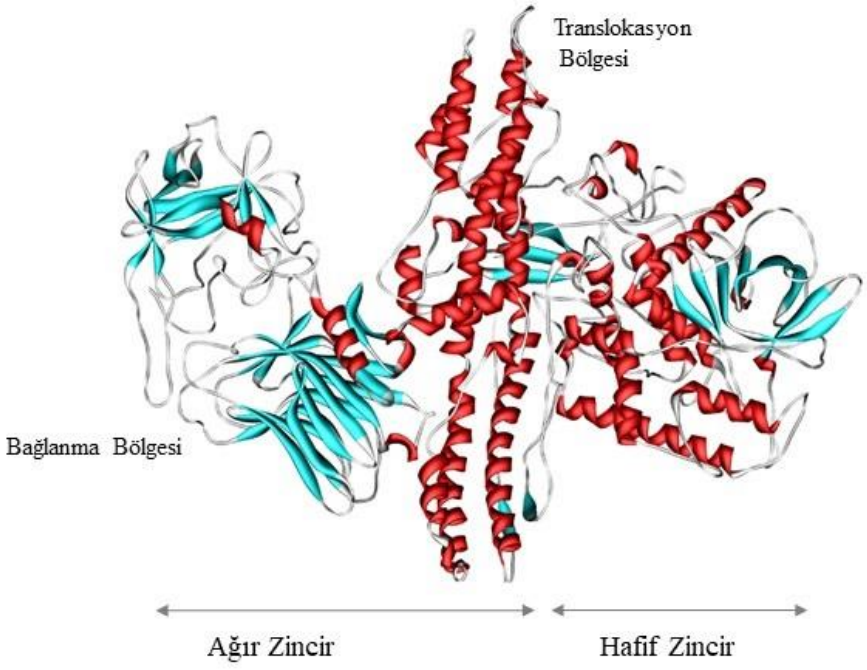
Botulinum nörotoksini enjeksiyonu klinik yararının, primer olarak, toksinin periferik etkisine bağlı olduğu kabul edilir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan deneysel çalışmalar, BoNT enjeksiyonunun santral etkilerinin de olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Bu santral mekanizmalar, BoNT enjeksiyonlarının bazen enjekte edilen kasları orantısız olarak zayıf bırakmasını açıklamaya yardımcı olabilir [15].

Botulinum toksinin nöroparalitik etkiye sahip A, B, C, D, E, F ve G olmak üzere yedi ayrı serotipi vardır. Serotipler antijenik olarak farklı, yapısal ve moleküler ağırlık olarak oldukça benzerdir [109]. Nörotoksin serotipleri farklı etki süreleri gösterirler. Yapılan çalışmalarda botulinum toksin tip F etki süresinin A tipinden daha kısa olduğu gösterilmiştir [110]. Bir klinik çalışmada F serotipinin ortalama etki süresi 4.7 hafta iken A serotipinin ortalama etki süresi 3 ay olarak bildirilmiştir [111].

2.2.7.1 Botulinum Toksinin Yapısı

Tek zincirli polipeptit olarak sentezlenen botulinum toksin, proteazlar tarafından kesilerek çift zincirli yapısına ulaşır. Saflaştırılmış BoNT'nin moleküler ağırlığı yaklaşık 150 kDa'dur. Birbirine disülfit bağı ile bağlı ağır ve hafif olmak üzere iki polipeptit zincirden oluşmuştur (Şekil 6). Toksinin fonksiyonel olarak bağlanma, translokasyon ve katalitik olmak üzere üç ayrı bölümü vardır [112]. Ağır zincir 100 kDa ağırlığındadır ve iki ayrı fonksiyonel bölümden oluşur. Bunlardan N-terminali translokasyon bölümünü, C-terminali ise hedef hücreye bağlanma ve toksinin kolinerjik nörona internalizasyonunu sağlayan bağlanma bölümünü oluşturur.

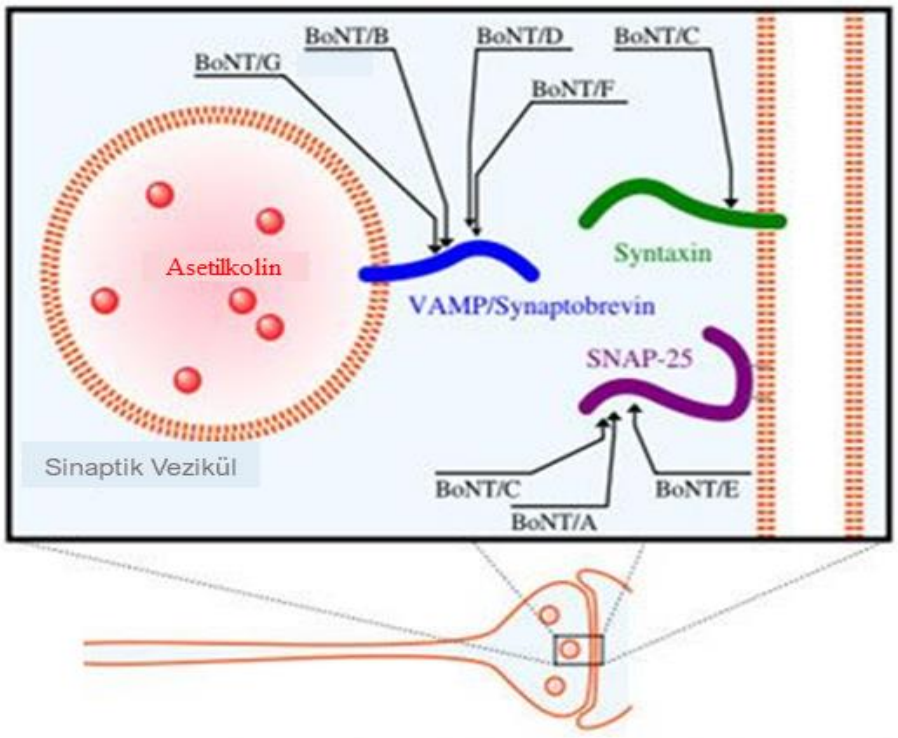
Hafif zincir yaklaşık 50 kDa ağırlığında olup çinkoya bağımlı bir proteaz enzimidir ve toksinin katalitik bölümünü oluşturur. Nöromüsküler kavşakta endozom membranı ve presinaptik membranın füzyonunu sağlayan SNARE (soluble, N-ethyl maleimide-sensitive factor, attachment receptors, proteins essential for regulated exocytosis) kompleksini bölerek toksik etkilerden sorumludur [113, 114].



Şekil 6. Botulinum toksin A'nın üç boyutlu kristal yapısı [115]

Botulinum toksin serotipleri asetilkolin salınımını SNARE reseptör kompleksinin farklı elemanlarını bloke ederek engeller [116]. VAMP (vesicle-associated membrane protein) ya da diğer adıyla synaptobrevin, SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25) ve syntaksin membran proteinleri vezikül

füzyonunda yer alan SNARE kompleksinin bir parçasıdır [117]. BoNT A, C ve E SNAP-25 üzerinden etki eder. B, D, F ve G serotipleri VAMP'i, Tip C ise syntaksin membran proteinini ayırır (Şekil 7) [118, 119].



Şekil 7. Presinaptik bölgede botulinum toksin serotiplerinin hedefleri [120]

2.2.7.2 Etki Mekanizması

2.2.7.2.1 Moleküler Düzeydeki Etki Mekanizması

Motor nöron aksiyon potansiyeli akson terminalinde depolarizasyon oluşturduğunda, asetilkolin sitozolden sinaptik aralığa salınır. Bu asetilkolin salımı, bir transport protein zinciri olan, SNARE (çözünebilir N-etil maleimid-sensitif faktör bağlanma protein reseptörü) kompleksi ile gerçekleştirilir. BoNT

bir hedef dokuya enjekte edildiğinde, BoNT'nin ağır zinciri özellikle kolinerjik sinir terminallerinde bulunan glikoprotein yapılarına bağlanır [121].

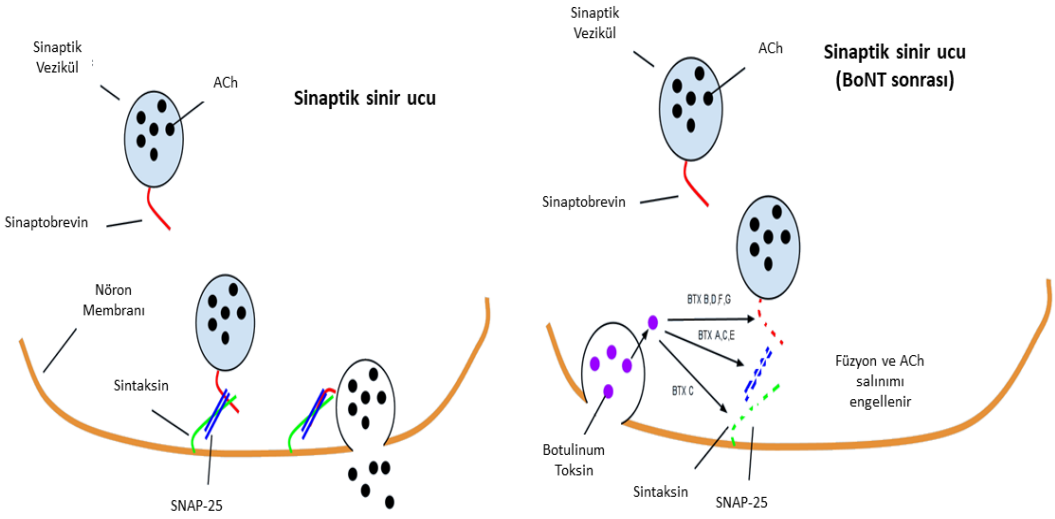
Botulinum toksininin nöromusküler kavşakta etkili olabilmesi için üç önemli aşamadan geçmesi gerekmektedir. Bunlar kolinerjik sinir terminaline bağlanma ve internalizasyon, hafif ve ağır zincir bağlayan disülfit redüksiyonu ve son olarak hafif zincirin nörotransmitter salınımını inhibe etmesidir [122, 123].

Birinci aşamada BoNT kolinerjik sistem terminaline C-terminali ile bağlanır ve bunu takiben muhtemelen reseptöre bağımlı endositoz ile internalizasyon gerçekleşir. Toksin nöron yüzeyine bağlandıktan sonra ısıya ve enerjiye bağımlı reseptörlerin aracılık ettiği endositotik bir proçesle sinir terminali içindeki asidik kompartmana internalize olur. Eğer internalizasyondan önce disülfid köprüsü kırılır ise hafif zincir hücre içine geçemez ve toksik özelliğini kaybeder [123].

Kesin olarak kanıtlanmamasına karşın, internalizasyondan sonra ikinci aşamada düşük pH ortamının toksinin yapısını değiştirdiği ve disülfid redüksiyonunu tetiklediği öne sürülmektedir. Ağır zincirin N-terminalinde hidrofobik bölümlerin açığa çıkmasına ve bunun sonunda da hafif zincirin vezikül endozomal membrandan penetrasyon ve translokasyonuna yol açmaktadır [123].

Üçüncü ve son aşamada ise nörotransmitter salınımının blokajı gerçekleşmektedir. BoNT, nörotransmitter salınım blokajını vezikül füzyonunda gerekli olan ve sinir terminali plazma membranın iç kısmında bulunan SNARE proteinlerini etkileyerek gösterir. SNARE proteinlerinin bütünlüğü asetilkolin

(Ach) veziküllerinin egzositozu için mutlaka gereklidir. BoNT serotipleri, SNARE proteinlerinin bir veya birkaçını parçalayarak, Ach veziküllerinin sinaptik aralığa egzositozunu engellemektedir. Sonuç olarak nöromüsküler kavşakta Ach eksikliği kasta kimyasal denervasyona yol açmaktadır (Şekil 8) [113, 122, 123].



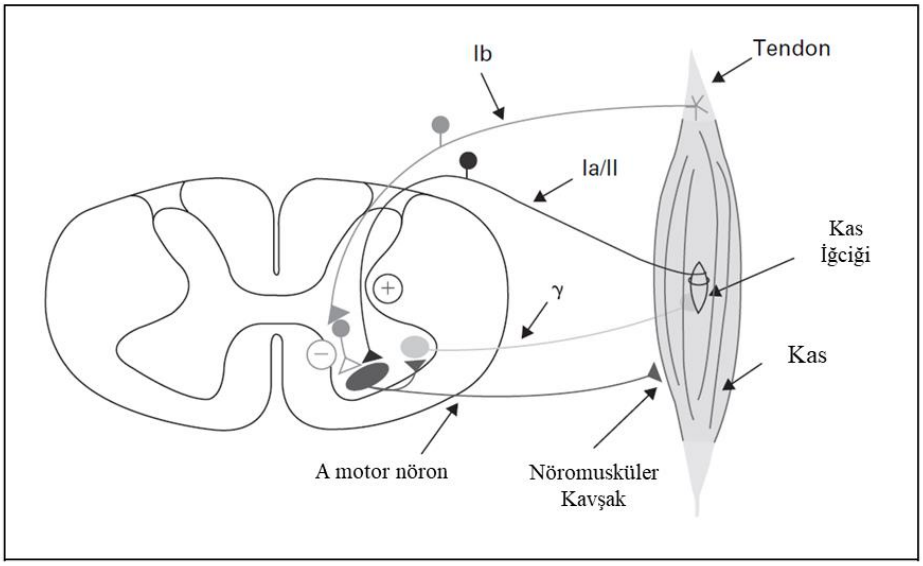
Şekil 8. BoNT-A'nın nöromusküler kavşaktaki etki mekanizması [124]

2.2.7.2.2 İskeler Kası Üzerindeki Etkileri

Botulinum nörotoksin, nöromusküler kavşakta presinaptik asetilkolin salınımını bloke ederek kasta felce neden olur. BoNT bir çizgili kas içine enjekte edildiğinde, parezi 2-5 gün sonra ortaya çıkar. Bu etki doz bağımlıdır ve yaklaşık üç ay içinde geri döner [122]. BoNT hiperaktif bir kas içine enjekte edildiğinde, indüklenen parezi hedef kasın çapının azalmasına neden olur. Hedef kasın, uzun süreli hiperaktivite nedeniyle hipertrofik olduğu durumda, BoNT ile indüklenen

parezi kasın boyutlarını normalleştirebilir. BoNT uzun süre uygulandığında, gerçek kas atrofisi oluşabilir [121].

İskelet kası, kas kasılmasından sorumlu ekstrafusal ve propriosepsiyondan sorumlu intrafusal kas liflerinden oluşur. Ekstrafusal lifler, alfa motor nöronlar tarafından innerve edilir. Alfa motor nöron ve ekstrafuzal liflerin bağlantı noktası nöromusküler kavşak olarak adlandırılır. Mekanoreseptör olarak görev yapan ve santral sinir sistemine geri bildirimde bulunan intrafusal kas lifleri, gama motor nöronlar tarafından innerve edilir. Kasta bir gerilme olursa, Ia ve II liflerinde taşınan kas iğciği afferent sinyalleri, gerilmiş kasın alfa motor nöronlarını ve antagonistik kasların alfa motonöronlarını inhibe eden internöronları harekete geçirir. Gerilmiş kasın gama motonöronları, alfa motor nöron kollateralleri tarafından aktive edilir (α-γ koaktivasyonu). Bu durum spinal gerilme refleksi ya da myotatik refleks (Şekil 9) olarak adlandırılır. İskelet kasına enjekte edilen nörotoksin, sadece ekstrafusal değil intrafusal liflerin de nörotransmisyonunu bozar [121].



Şekil 9. Spinal gerilme refleksi(myotatik refleks) şeması [121]

Botulinum nörotoksin intrafusal kas liflerini bloke ederek Ia/II afferent sinyallerin inhibisyonuna neden olur [121]. Fusimotor (gama motor nöron) sinir sonlanmalarındaki denervasyon, kas iğciğinden alfa motor nörona gelen ve tonik myotatik refleksi korumak için kritik olan Ia/II afferent sinyallerin azalmasına yol açar [125].

Distoni patofizyolojisinde afferent sinyallerin rolü vurgulanmıştır. Bu nedenle BoNT antidistonik etkisi, sadece hedef kasta parezi ile değil, aynı zamanda spinal refleks inhibisyonuyla da ortaya çıkabilmektedir [121].

Botulinum nörotoksinin kasta oluşturduğu denervasyon yaklaşık 12 hafta kadar sürer ve sonrasında orijinal nöromusküler kavşak iletimi yeniden oluşur [126]. Spastik kaslarda yapılan biyopsi sonucunda, BoNT enjekte edilmiş kasların kapiller yoğunluğunda, santral çekirdeklenmesinde, hem hızlı hem de yavaş miyozin ağır zincir izoformları ifade eden liflerin yüzdesinde, MHC

izoformlarının ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Denervasyonla birlikte tüm bu intrinsik kas yanıtları, fonksiyonel iyileşmeye faydalı olan BoNT etkisinin dejenerasyon-rejenerasyon döngüsüne işaret eder [127].

Fasiyal veya servikal kaslara bölgesel enjeksiyon sonrası, BoNT'nin sistemik olarak yayıldığına dair kanıtlar vardır. Tek lif elektromiyografi (EMG) çalışmalarında, enjeksiyon bölgesinden uzaktaki kaslarda jitter artışı gösterilmiştir [17, 128-133]. Örneğin; Olney ve arkadaşları tarafından, boyun kaslarına BoNT enjeksiyonu yapılan servikal distonili hastaların biseps brakii kaslarında jitter artışı olduğu ve bu anormaliklerin yaklaşık üç-altı ay içinde normale döndüğü gözlenmiştir [132].

2.2.7.2.3 Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

2.2.7.2.3.1 Direkt Etkiler

Bir hedef dokuya enjekte edildiğinde, BoNT'nin neredeyse tamamı akson terminaline bağlanır [134]. Bununla birlikte, servikal distoniyi tedavi etmek için BoNT-A uygulandığında, uygulanan BoNT'nin küçük fraksiyonlarının sistemik olarak dağıldığı ve enjekte edilmemiş kaslarda tek lif EMG'de nöromusküler jitterde artış ile tespit edildiği bildirilmiştir [129, 132, 133, 135]. Sistemik dağılımına rağmen, santral sinir sistemi üzerinde direkt BoNT etkileri bildirilmemiştir, çünkü 150 kDa'lık BoNT kan-beyin bariyerini geçememektedir [15].

Botulinum nörotoksini, retrograd aksonal transport ile santral sinir sistemine ulaşabilir. Bununla birlikte, retrograd aksonal transport o kadar yavaştır

ki, büyük olasılıkla uygulanan BoNT merkezi sinir sistemine ulaşmadan önce inaktive olmaktadır [121].

2.2.7.2.3.2 İndirekt Etkiler

Botulinum nörotoksininin nöromüsküler kavşak ve kas iğciği üzerindeki etkileri, merkezi sinir sistemi üzerinde çeşitli indirekt etkiler yaratabilir [15].

2.2.7.2.3.2.1 Spinal Düzey

Hayvan çalışmalarında radyolojik olarak işaretlenmiş BoNT'nin kasa enjeksiyonundan sonra, retrograd transport ile ilgili spinal hemisegmente taşındığı ve alfa motor nöronlar ile ön boynuz hücrelerinde fizyolojik değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir [136]. Spinal kord seviyesinde BoNT, gama motor nöron blokajı ve takibinde Ia/II afferent input supresyonu ile alfa motor nöronların refleks inhibisyonuna yol açmaktadır [125, 137] (Şekil 10).

2.2.7.2.3.2.2 Beyin Sapı Etkileri

Botulinum nörotoksini enjeksiyonlarının beyin sapı mekanizmaları üzerindeki olası etkisi, esas olarak kranyal distonisi olan hastalarda beyin sapı reflekslerinin uyarılabilirliğindeki değişikliklerin incelenmesiyle araştırılmıştır. Beyin sapı devreleri göz kırpma refleksi ile incelenebilir. Conte ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, blefarospazmı olan hastaların BoNT tedavisinden sonra göz kırpma refleksi toparlanma eğrilerinde (recovery cycle) değişiklik gösterilmemiştir [138]. Zeuner ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, BoNT enjeksiyonları sonrası yüksek frekanslı stimülasyon protokolleri

uygulanarak bakılan göz kırpma refleksinin toparlanma eğrilerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir [139].

Botulinum nörotoksini ile tedavi edilen kranyoservikal distoni ve HFS'si olan hastalarda spesifik devrede meydana gelen değişiklikleri gözlemlemek için beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP) kullanan Ce ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada BoNT'nin, BAEP'de değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir [140].

Bununla birlikte, hemimastikatuvar spazmı olan bir hastada BoNT enjeksiyonu sonrası R2 yanıtının toparlanma eğrisinde değişiklikler gözlenmiş ve blink refleksin normal değerlerine rağmen toparlanma eğrilerinde görülen anormalliklerin, santral düzeyde inhibitör devrelerin uyarılabilirliğinde değişiklik olabileceği öne sürülmüştür [141].

Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda, BoNT'nin beyin sapı eksitabilitesi üzerine olan etkisinin kesin bir kanıtı olmadığı anlaşılmaktadır.

2.2.7.2.2.3 Kortikal Etkileri

Nörofizyolojik araştırmalarda, BoNT'nin kortikal organizasyondaki olası fonksiyonel etkileri araştırılmıştır. Sağlıklı insanlarda, ekstensör digitorum brevis kasına BoNT enjekte edildikten sonra motor uyarılmış potansiyeller ve kortikal sessiz periyot çalışılmış ve kortikal uyarılabilirlikte enjeksiyon sonrası üç aylık dönemde değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir [142]. Nauman ve arkadaşları tarafından, fokal el distonisi olan olgularda, kortekse ulaşan afferent duyusal ve efferent motor yolları test etmek için bakılan uzun latanslı refleks yanıtlar

kullanılarak bir çalışma yürütülmüştür. BoNT tedavisinden sonra klinik olarak etkilenen tarafta kortikal kökenli olduğuna inanılan uzun latanslı refleks yanıtlarının amplitüdünde önemli bir azalma gözlenmiştir [143]. Bu bulgu, BoNT enjeksiyonlarının, enjekte edilen kaslardan kortekse gelen afferent girişi modifiye edebildiğini ve fokal distoni patofizyolojisinde yer alan anormal santral motor paterni modüle edebileceğini düşündürmektedir [15].

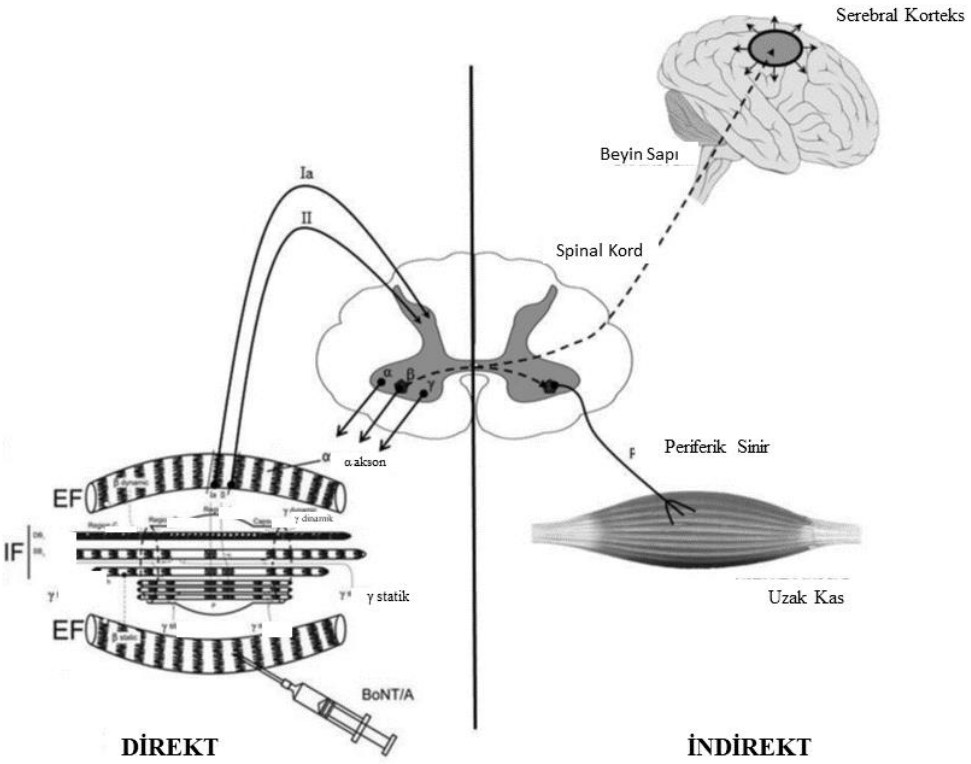
Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP), korteks üzerindeki afferent periferik inputların etkisini incelemenin başka bir yoludur. Kanovsky ve arkadaşları tarafından, servikal distonide BoNT enjeksiyonu öncesi ve sonrasında SEP yanıtları incelendiğinde baş pozisyonundaki klinik iyileşmeye paralel olarak (baş deviasyonunun kontralateralinde kaydedilen) P22/N30 presantral komponentin amplitüdünde anlamlı olarak küçülme izlendiği bildirilmiştir [144]. SEP presantral komponentinin, kortikal-subkortikal-kortikal döngünün (bazal gangliyonlar ile premotor ve suplamenter motor alanlar dahil) fonksiyonel aktivasyonunu yansıttığı iddia edilmiştir. Yazarlar, bulgularının, kas iğciği afferent girdilerinin BoNT ile indüklenen modülasyonu sonrasında, BoNT'nin sekonder olarak presantral korteks uyarılabilirliğinde değişikliğe neden olduğunu ileri sürmüşlerdir [15].

Botulinum nörotoksin enjeksiyonlarından sonra farklı kortikal alanların organizasyonunda değişiklikler olduğuna dair kanıtlar vardır. Byrnes ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yazıcı krampı olan hastalarda, izometrik kasılma sırasında üst ekstremite kaslarının primer motor korteks

projeksiyonlarının topografisini haritalamak için transkranial manyetik stimülasyon (TMS) kullanılmıştır. BoNT tedavisinin, kortikal haritadaki anormallikleri geçici olarak tersine çevirmesiyle fokal el distonisinin klinik olarak düzelmesini indüklediği gözlemlenmiştir [145]. Bu çalışma, distonik hastalarda anormal afferent girdilere sekonder olarak gelişen primer motor korteksdeki değişikliklerin, BoNT ile geçici olarak normalize edildiğini düşündürmektedir [145].

Beyin plastisitesi, BoNT'nin potansiyel hedefleri ile ilgili başka bir kavramdır. BoNT tedavisinden sonra servikal distoni hastalarında kortikal plastisitede değişiklikler olduğu bildirilmiştir [146]. Hareket bozukluklarının patofizyolojisinde periferal geribildirim (feedback) veya santral entegrasyondaki değişiklikler önemli rol oynar [147]. BoNT tedavisinin bu iki prensip üzerinden, uzun vadede, tüm sinaptik devrenin yeniden düzenlenmesi ile motor korteks çıktısındaki plastik değişimlere sebep olabileceği muhtemeldir [15].

İnsan çalışmaları, terapötik dozlarda enjekte edilen BoNT'nin, beyin değişikliklerine indirekt olarak etki edip spinal veya kortikal etkileri indüklediği fikrini desteklemektedir. Bu durum, sensoriyal inputlarda değişiklik ve denervasyona sekonder plastisite düzenlenmesi ile gerçekleşir [148]. (Şekil 10)



Şekil 10. BoNT tedavisinin periferik, segmental ve suprasegmental düzeylerdeki etkisi [148]

EF: Ekstrafuzal lifler, IF: İntrafuzal lifler

2.2.7.3 Botulinum Toksin Tip A

İlk pürifiye edilen ve en çok çalışılan serotip-A'dır. İlk kez strabismus tedavisinde kullanılan BoNT-A'nın, günümüzde distoni, spastisite, blefarospazm, HFS, tremor ve çeşitli hareket bozuklukları başta olmak üzere, hiperhidroz, siyalore gibi otonom sinir sistemi bozukluklarında da oldukça geniş bir medikal kullanımı bulunmaktadır [149]. BoNT-A preparatlarının dozları üretici firmanın kullandığı yöntemlere göre değişir. Botox® (Onabotulinum toksin A), Dysport® (Abobotulinum toksin A), Hengli® (Çin botulinum toksin A) ve Xeomin® (Incobotulinum toksin A) isimli preparat adlarıyla piyasada bulunmaktadır. Dysport®'un bir flakonunda 500MU (mouse unit) (12,5ng),

Botox®'da 100MU (5ng) toksin bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan bu iki preparatın dozlarını karşılaştırmak gerekirse 1 MU Botox® yaklaşık 3–5 MU Dysport®'a eşittir. Ülkemizde bulunmayan BoNT- B serotipi (Rimabotulinum toksin B), ABD'de Neurobloc®, Avrupa'da Myobloc® adı altında satılmaktadır. B serotipine insanlar daha az duyarlı oldukları için daha yüksek MU kullanılır [150, 151].

Botulinum nörotoksini aktivite ölçüsü olarak ve biyolojik etkinliğini değişik preparatlarda standardize edebilmek için 'mouse unit' (MU, LD50, U) kullanılmaktadır. Bir MU ise 18-20 gramlık dişi Swiss-Webster türü fare grubunda intraperitoneal BoNT enjeksiyonu ile farelerin %50'sini öldürecek doza karşı gelir (LD50). Sadece BoNT serotipleri arasında değil ayrıca mevcut BoNT-A preparat aktiviteleri arasında da farklar vardır. Hatta uygulanacak kaslar için bile değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle her preparat için farklı hastalık grupları ve kaslar için değişik oranlar bildirilebilmektedir. BoNT-B'ye ise duyarlılık daha az olduğundan genellikle daha yüksek dozlarda kullanmak gerekmektedir. Aynı şekilde BoNT-F serotipinin de etkisini ve etki süresini artırabilmek için yüksek dozlarda kullanmak gerekmektedir. Çünkü BoNT-F'nin etki süresi tip A'dan daha kısadır [122, 152].

2.2.7.3.1 Pozoloji ve Uygulanması

Botulinum toksini üniteleri, ürünler arasında birbirinin yerine kullanılamaz. Örneğin onabotulinum toksin olarak önerilen dozlar, diğer botulinum toksini preparatlarından farklıdır [153].

Botulinum nörotoksini steril sodyum klorür 9 mg/mL (%0.9) solüsyonu ile sulandırılır. Aşırı çalkalamak veya aşırı soğuk ortam solüsyondaki toksini denatüre edebilir [154]. Uygun miktardaki seyreltici (Tablo 1) içeren enjektöre çekilir [153].

Tablo 1. Onabotulinum toksin A flakon büyüklüğü için seyreltim tablosu

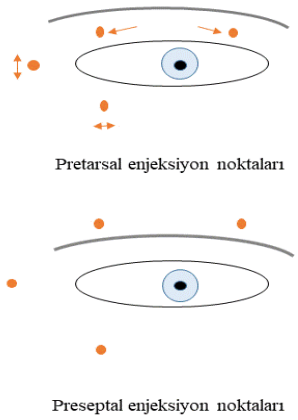
100 Ünitelik flakona eklenen seyreltici miktarı (%0.9 sodyum klorür)	Doz (0.1 mL başına Ünite)
0.5 mL	20 Ünite
1 mL	10 Ünite
2 mL	5 Ünite
2.5 mL	4 Ünite
4 mL	2.5 Ünite
8 mL	1.25 Ünite

Botulinum nörotoksinin neden olduğu kas paralizisi enjeksiyon bölgesinin motor son plağa olan yakınlığı ile doğru orantılıdır [154, 155]. Kasın elektriksel stimülasyonu veya egzersizinin hemen sonrasında BoNT enjeksiyonu yapılması paralizi artışına neden olabilir [16]. BoNT kas içine enjekte edildikten sonra, enjeksiyon bölgesine yayılır, daha yüksek dozlar ve hacimde toksin yayılımı artar [156]. BoNT kas fasyası içine yayılımı esnasında yaklaşık %20-25'i oranında azalır [155]. Elektrofizyolojik veriler ile birlikte ele alındığında, BoNT'nin maksimum etkisinin oluşabilmesi için enjeksiyon bölgesinin motor son plağa yakınlığı en önemli etkendir. BoNT enjeksiyonu kasın göbeğine hedeflenirse, kasın dışına olan difüzyon azaltılmış olur. BoNT'nin elektrofizyolojik etkileri

klinik yarar geçtikten sonra da devam eder [157]. Enjeksiyon sonrasında kas atrofisi meydana gelse de tekrarlanan enjeksiyonlar geri dönüşümsüz bir değişime veya kas fibrozisine neden olmadığı gibi sonraki enjeksiyonların etkisini de azaltmamaktadır [158].

2.2.7.3.1.1 Hemifasiyal Spazmda Uygulama Şekli

Sulandırılmış Onabotulinum toksin-A steril bir 27-30 gauge/0.40–0.30 mm iğne kullanılarak enjekte edilir. Hemifasiyal spazm tedavisinde elektromiyografi rehberliği gerekli değildir. Önerilen başlangıç dozu 1.25-2.5 Ünite'dir ve üst göz kapağında medial ve lateral orbikülaris okuli'ye ve alt göz kapağında lateral orbikülaris okuli'ye enjekte edilir. Tek seansda HFS için kullanılan toplam dozlar, Onabotulinumtoksin-A için 10 ila 34 U arasında değişir [159]. Pretarsal enjeksiyonların preseptal enjeksiyonlara göre daha az yan etkiye (hematom, pitoz gibi) neden olduğu bildirilmiştir [160].



Şekil 11. Pretarsal (üstte) ve preseptal (altta) enjeksiyon tekniklerinde BoNT enjeksiyon noktaları

Kaş alanındaki ek bölgeler olan lateral orbikülaris ile proserus ve korigator kaslarına da, eğer bu bölgelerdeki spazmlar görmeyi etkiliyor ise, enjeksiyon

yapılabilir. Levator palpebra superioris kası yakınlarına enjeksiyon yapmaktan kaçınılması, pitozis komplikasyonunu azaltabilir. Alt göz kapağının medialine enjeksiyon yapmaktan kaçınılması, inferior oblik kasının içine ve lakrimal beze difüzyonu azaltarak, diplopi ve göz kuruluğu komplikasyonunu azaltabilir. Etkilenen diğer yüz kaslarına (zigomatik major, depresör anguli oris, buksinatör gibi) ihtiyaca göre enjeksiyon yapılmalıdır [153, 161]. Orbikülaris oris kasına ağızda paralizi yan etkisinden dolayı enjeksiyon yapmaktan kaçınılır [161].

2.2.7.4 İmmünorezistans

En önemli sorunlardan biri toksine karşı nötralizan antikorların ve direncin gelişmesi bunun sonucunda da klinik etkinin kaybolmasıdır. Toksine karşı antikor gelişme sıklığı yaklaşık %3-17 arasında bildirilmiştir. Düşük doz ilaç kullanımı gereken laringeal distoni ve blefarospazmlı hastalarda, yüksek doz tedavi gerektiren spastisite ve servikal distonili hastalara göre antikor gelişim oranı oldukça düşüktür. Üç aydan daha kısa aralıklarla ve yüksek dozlarda enjeksiyon yapmak nötralizan antikor gelişme riskini artırmaktadır. Bununla birlikte ilacın yüksek nörotoksin protein kompleksi içermesi, kısa etki süreli serotiplerin kullanılması, güçlendirici(booster) enjeksiyonların (İki haftadan kısa sürelerde tekrarlayıcı enjeksiyonlar) yapılması ve genetik yatkınlığın da antikor gelişiminde risk faktörü oldukları bildirilmektedir. Nötralizan antikorlar toksik proteinlere, özellikle de ağır zincirdeki epitoplara karşı gelişirken, non-toksik proteinlere karşı da non-nötralizan antikorlar gelişmektedir. Ancak non-nötralizan antikorlar toksin aktivitesini etkilemezler [162].

2.2.7.5 Botulinum Toksin Yan Etkileri

Kısa sürede ortaya çıkan yan etkiler genellikle enjeksiyon yerinde yapılan kasta aşırı kuvvet kaybı, toksinin komşu kaslara yayılması sonrası bu kaslarda kuvvetsizliğe neden olması ya da otonomik disfonksiyonlar şeklindedir. Yan etkiler dozun yüksekliği ve enjeksiyon yapılan kasın terapötik penceresi ile veya ilacın sulandırılma volüm ve konsantrasyonları ile ilgilidir. Bunun dışında enjeksiyon sonrası lokal ağrı, ödem, ekimoz olabilir. Yüz bölgesine yapılan uygulamalar sonucunda hayatı tehdit eden allerjik reaksiyonlar bildirilmemiştir. Nadiren erken dönemde enjeksiyon yapılan kaslarda güçsüzlük, blefarospazm ve HFS tedavisi sonrasında pitozis, diplopi, kuru göz, lagoftalmi, nadiren entropiyon, ektropiyon, keratit, korneal perforasyon bildirilmiştir. Frontal bölgeye enjeksiyon sonrası kaş pitozisi, kaş asimetrisi ve kaşta kontur anormallikleri görülebilir. Geç dönem yan etkiler ise daha önce açıklandığı gibi toksine karşı direnç gelişmesidir [163].

2.3 Göz Kırpma Refleksi

Göz kırpma; istemli, spontan ve refleks olarak yapılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. Göz kırpma devinimi levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikülaris okuli kasının hızlı-fazik kasılması ile birlikte gider. Bu resiprokal innervasyon bazı fizyolojik ayrıntıları içerse de hem istemli hem de spontan ve refleks göz kırpma hareketi için geçerlidir [164].

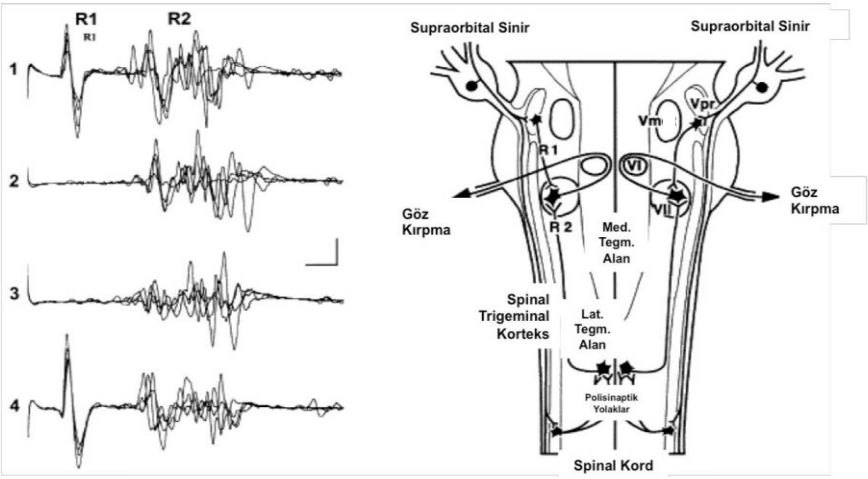
Göz kırpma refleksi değişik uyaranlarla ortaya çıkabilmektedir. Kornea refleksi bunun en klasik ve en iyi bilinen örneklerinin başında gelir. Bunun dışında glabellar bölgeye refleks çekici ile vurma, aniden gelen yüksek tonda bir gürültü, aniden verilen parlak ışık veya yüz derisine ağrılı uyaran verilmesi de aynı şekilde refleks göz kırpma hareketi yaratır. Göz kırpma refleksinin özellikle afferent yolları ve santral sinir sistemi (SSS) içindeki nöral mekanizmaları uyarana göre farklılıklar gösterir [164]. Refleks çekici perküsyonu ile ortaya çıkarılan tipini ilk kez 1896'da Overend tanımlamıştır [165]. Klinik muayenede genellikle glabellar bölgeye veya supraorbital bölgelerin her birine refleks çekici ile uyarım yapılarak araştırılır. Göz kırpma refleksi, bugün rutin EMG pratiğine girmiş ve yararı kanıtlanmış bir elektrodiagnostik testtir. Göz kırpma refleksi EMG yöntemi ile ilk kez 1952'de Kugelberg tarafından analiz edilmiştir [166]. Özellikle glabellar ve supraobrital bölgeye refleks çekici ile vurarak orbikülaris oküli kasından elde edilen yanıtları EMG yöntemi ile incelemiştir. Elektriksel uyaranlar da kullanmıştır. 1962'de Rushworth konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uyarlanmasını sağlamıştır [167].

Trigeminal (V'inci kranyal) ve fasiyal (VII'inci kranyal) sinirler, beyin sapındaki bağlantıları ile birlikte göz kırpma refleksi ile elektriksel olarak değerlendirilebilir. Göz kırpma refleksi, duyusal afferent kolu, ara sinapsları ve motor efferentleri ile gerçek bir reflekstir. Göz kırpma refleksi çalışması, refleks arkının periferik ve santral yolları boyunca herhangi bir yerdeki anormalliği saptamak için yararlıdır. Göz kırpma refleksi, motor korteks, postsantral alanı ve

bazal gangliyonlar dahil olmak üzere birçok suprasegmental yapıdan da etkilenir [168].

2.3.1 Anatomi

Göz kırpma refleksinin afferent kolunu, trigeminal sinirin oftalmik parçasının(V1) supraorbital dalının duyusal lifleri, efferent kolunu ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur. Kornea refleksinde olduğu gibi, aynı tarafta trigeminal sinirin supraorbital dalının elektriksel uyarımı bilateral fasiyal sinir yanıtı (göz kırpma) ortaya çıkarır. Aynı tarafta supraorbital sinirin uyarımı, trigeminal sinirin beyin sapındaki ana duyusal çekirdeği (orta pons) ve spinal çekirdeğinin (alt pons ve medulla) her ikisine doğru bir afferent uyarıya neden olur. Sinir impulsları, pons ve lateral medullada yer alan internöronlar aracılığıyla aynı taraf ve karşı taraf fasiyal çekirdeklerine ulaşır, buradan da efferent sinyaller iki yanlı fasiyal sinirler tarafından taşınır [169]. (Şekil 12)

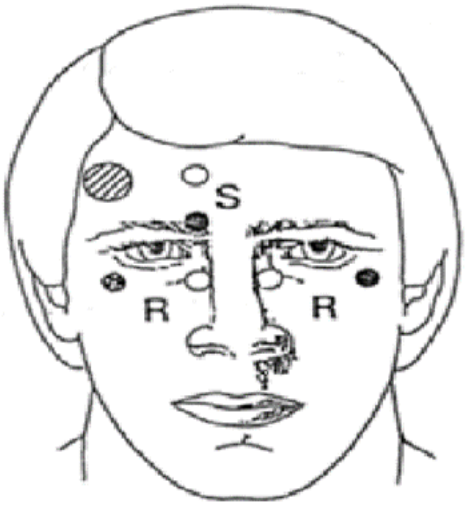


Şekil 12. Göz kırpma refleksi anatomisi [169]

R1: Aynı taraftan uyarım ile alınan erken oligosinaptik R1 yanıtı; R2: İki yanlı alınan multisinaptik geç R2 yanıtları; Vm ve Vpr: 5. kraniyal sinirin motor ve prinsipal nükleusları; VI: 6'ıncı kraniyal sinir nükleusu; VII: 7'inci kraniyal sinir nükleusu

2.3.2 Göz Kırpma Refleksi Uygulaması

Hasta gevşemiş durumda, gözler açık veya hafifçe kapalı olarak muayene masasına supin pozisyonunda uzanır. Kayıtlama, iki kanallı kayıt cihazı kullanılarak yüzün her iki tarafından eş zamanlı olarak yapılır. Yüzeyel kayıt elektrodları inferior orbikularis okuli kası üzerine bilateral olarak yerleştirilir (Şekil 13) Orbikularis okuli kasından BKAP'ı en iyi şekilde kayıtlamak için, aktif kayıt elektrodu gözün altında orta hattaki pupilin inferioruna ve biraz lateraline yerleştirilir. Referans elektrodlar ise bilateral olarak lateral kantusların hemen yanına sabitlenir. Toprak elektrod alna veya çeneye yerleştirilir. Supraorbital sinir elektriksel uyarımı ipsilateral kaşın medialinden yapılır [170] (Şekil 13).



Şekil 13. Göz kırpma refleksi uygulama yöntemi [166] (Kimura metodu)

Sağ tarafta göz kırpma refleksi için uyarım(S) ve kayıt elektrodlarının (R) yeri gösterilmektedir.

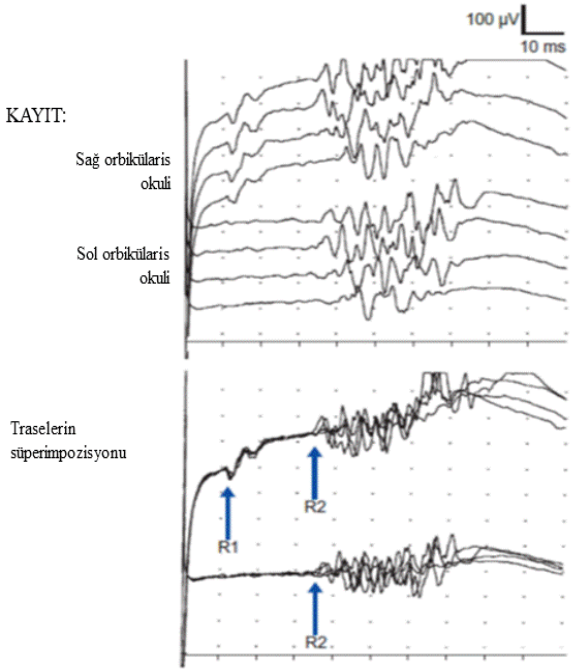
R1 ve R2 latanslarının tipik olarak sırasıyla 10-12 ms ve 30-40 ms olması nedeniyle osiloskop ekranının süpürme hızı 5 veya 10 ms/divizyon(D) olarak ayarlanmalıdır. R1 ve R2 yanıtlarının düşük amplitüdlü potansiyeller olması nedeniyle 100-200 μV/divizyon duyarlılık uygundur. Filtre ayarları, motor iletim çalışmalarında olduğu gibidir (10 Hz, 10 kHz). Supraorbital sinir (trigeminal sinir oftalmik parçasının dalı), uyarıcı elektrod süperior orbital fissüre yerleştirilerek tek taraflı olarak uyarılır. Uyarım yeri medial supraorbital kabartıda yer alır ve kaş üstündeki kemik kabartıda hafif bir çukurluk olarak hissedilebilir. 100 μs süreli elektriksel uyarım kullanılır. Akım şiddetinde, en kısa latans ve en büyük amplitüd değerini oluşturan supramaksimal uyarım şiddetine ulaşana dek, 0'dan başlayarak küçük artışlar (genellikle 3-5 mA) yapılır. Sinir, küçük elektrik akımları ile kolayca uyarılır. Tipik olarak supramaksimal uyarım için 15-25 mA'den daha şiddetli uyarı gerekmemektedir [169, 171]

Supramaksimal uyarıma ulaştıktan sonra, 4-6 arasında yanıt alt alta kaydedilir ve en kısa yanıt latanslarını belirlemek için üst üste getirilir. Habitüasyonu engellemek için uyarımlar arasında birkaç saniye beklenmelidir. R1 oldukça kararlı bir yanıt olduğundan latansı kolayca işaretlenir. R1 potansiyelinin latansını işaretlemek için en iyi yol, işaretleyiciyi R1 potansiyelinin temel çizgiden pozitif veya negatif defleksiyon şeklinde ilk ayrıldığı noktaya koymaktır. R2 latansını ölçmek daha zordur çünkü potansiyelin latansı ve morfolojisi uyarımdan uyarıma değişir. Birkaç trase üst üste konarak en kısa R2 latansı seçilir. Göz kırpma refleksinin bir veya her iki bileşenini (özellikle R2) örtebilecek ya da karıştırabilecek gürültü sinyallerini engellemek için hastanın

gevşemiş durumda olması çok önemlidir. Stimulus, kesinlikle ardışık uyarım şeklinde ayarlanmamalıdır, çünkü her uyarım öncesinde elektriksel sessizlik sağlanmış olmalıdır [169, 171].

2.3.3 Fizyoloji

Göz kırpma refleksinin erken R1 ve geç R2 olmak üzere iki bileşeni vardır. Normal bir kişide elektriksel uyarım, uyarım ile aynı tarafta R1 ve her iki tarafta R2 yanıtı ortaya çıkarır (Şekil 14). R1 latansı, ipsilateral trigeminal sinirin ana duyusal çekirdeğine ulaşan afferent yolağındaki en hızlı ileten liflerin, ponstaki disinaptik yolağın ve ipsilateral fasiyal sinirin efferent yolağının iletim zamanını yansıtır. R2 latansı, ipsilateral trigeminal sinirin spinal çekirdeğine olan afferent yolağı, ipsilateral ve kontrlateral fasiyal çekirdeğe doğru ponsta ve lateral medullada yer alan multisinaptik geçişi ve bilateral fasiyal sinirin efferent yolağı boyunca en hızlı ileten liflerin iletim zamanını yansıtır [172].



Şekil 14. Normal göz kırpma refleksi [171]

Sağ taraftan uyarım ve bilateral orbikülaris oküli kaslarından kayıtlama. İpsilateral erken R1 latansı 11 ms, geç R2 latansı 34 ms'dir. R1 genellikle bifazik veya trifaziktir ve uyarımdan uyarıma stabildir. R2 ise polifaziktir ve değişkendir. Kontralateral tarafta sadece 35 ms latanslı geç R2 görülüyor. Yanıtların üst üste konulması en kısa latansın belirlenmesi için yardımcı olur.

R1 göz kırpma refleksi, A-beta grubu, orta çaplı miyelinli trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınır. Refleksin oligosinaptik bir refleks olduğu bilinmektedir. Sinaps sayısının 1-3 arasında olduğu hesaplanmıştır. Trigeminal afferentler orta ponsta yer alan V'inci sinirin ana duyusal çekirdeğine varırlar ve sonrasında alt pons tegmentumunda yer alan VII'inci sinirin çekirdeğine taşınarak

fasiyal orbikülaris okuli motor nöronlarını eksite ederler [173-175]. Refleksin motor yolu fasiyal sinirdir, orbikülaris oküli kasının uyarılması ile R1 refleksi ortaya çıkar. Sonuç olarak R1'de tüm refleks çember trigeminal supraorbital sinir, pons ve fasiyal sinirden oluşur ve ipsilateralde sınırlı kalır. R1 bir çeşit 'homotopical', segmental-pontin yanıt olmaktadır [164, 169].

R2 yanıtları aynı taraf pons ve medullada yer alan V'inci sinirin spinal nukleusu ile aynı taraf ve karşı taraf fasiyal sinir çekirdekleri arasında bağlantı kuran internöronlar aracılığıyla yürütülen multisinaptik yolak ile ilişkilendirilir [176, 177]. R2 düşük eşikli A-beta trigeminal afferentleri ile taşınır. R2'den sorumlu impulslar doğrudan fasiyal çekirdeğe ulaşmazlar. Pons ve bulbusun dorsolateralindeki spinal trigeminal traktus içinde seyrederler, sonunda spinal trigeminal çekirdeğin en kaudal kısmına ulaşırlar. Buradan polisinaptik yollarla hem ipsilateral hem de kontralateral olarak yukarı yükselirler. İmpulslar kaudal medüller bölgede orta hattı geçer. Trigeminofasiyal bağlantılar lateral tegmental alan üzerinde yukarı ilerler ve spinal trigeminal çekirdeğin lateralinde seyrederler. Sonra iki yanlı fasiyal çekirdeklere ulaşırlar [177, 178].

Erken R1 yanıtı genellikle bifazik veya trifazik görünümde stabil ve tekrarlanabilir bir yanıttır. Diğer taraftan R2 yanıtları polifaziktir ve uyarıdan uyarıya değişir. R2 yanıtları tekrarlanan uyarımlar ile alışmaya (habitüasyon) eğilimlidir [171]. Tekrarlayan uyarılarla R1'de değişme olmaksızın R2'de giderek latans uzar, yanıtın süresi ve amplitüdü ufalır ve sonunda tümden kaybolabilir. Buna R2 habitüasyon(alışma) fenomeni denir [179].

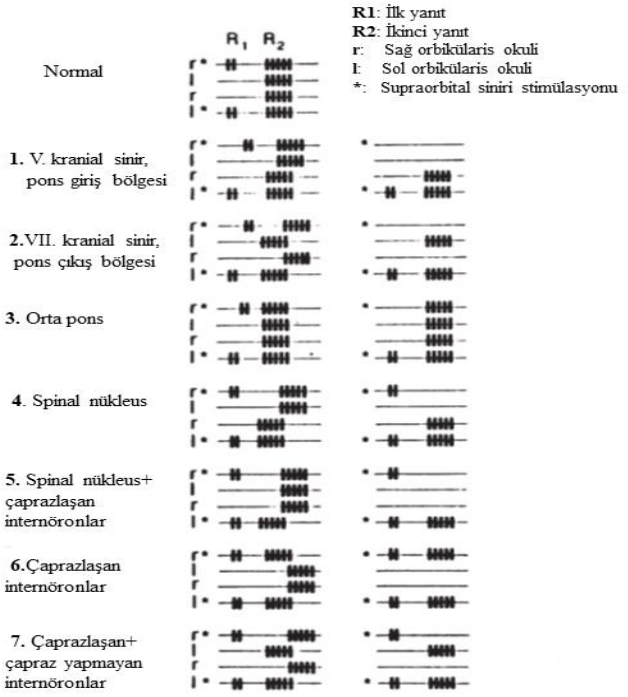
2.3.4 Klinik Kullanımı

Çok sayıda klinik durum göz kırpma refleksinin refleks arkını etkiler [180]. Trigeminal sinir lezyonlarında etkilenen taraftan alınan tüm potansiyellerde (ipsilateral R1 ve R2, kontralateral R2) gecikme veya kayıp olacaktır (Afferent tip anormallik). Fasiyal sinir lezyonlarında ipsilateral orbikülaris okuli R1 ve R2 yanıtlarında gecikme veya kayıpla, fakat normal kontralateral R2 ile sonuçlanır (Efferent tip anormallik) [181].

Hemifasiyal spazm ve postparalitik fasiyal sendromda supraorbital sinirlerin uyarılması, orbikülaris oris ve mentalis gibi alt yüz kaslarında, göz kırpma refleksine benzeyen anormal yanıtlarla sonuçlanır [181].

Tek taraflı orta pons lezyonunda V'inci sinirin ana duyusal çekirdeği ve/veya ipsilateral fasiyal çekirdeğe giden pons internöronları etkilenir ve etkilenen taraftan uyarım R1'de gecikme veya kayıpla, ancak korunmuş ipsilateral ve kontralateral R2 ile sonuçlanır. Normal taraftan uyarımda tüm potansiyeller (ipsilateral R1 ve R2, kontralateral R2) normaldir [172].

Alt pons ve dorsolateral medulla oblongata'yı etkileyen lezyonlar, birkaç tipte göz kırpma refleksi anormalliklerine neden olur (Şekil 15)[181].



Şekil 15. Normal patern ve anormal göz kırpma refleksi paternleri [181]

2.4 Ardısıra Sinir Uyarım İncelemesi

2.4.1 Nöromusküler Bileşke Fizyolojisi

Nöromusküler bileşke (NMB) sinir ile kas arasında elektriksel-kimyasal-elektriksel bir iletişim sağlar. NMB'deki kimyasal nörotransmitter asetilkolindir. Asetilkolin(Ach), presinaptik terminalde yer alan veziküller içinde, kuanta olarak adlandırılan ayrı üniteler halinde paketlenir. Her bir kuanta, yaklaşık 10000 ACh molekülü içerir. Kuanta üç ayrı yerde depolanır. Primer ve hemen temin edilebilir depo, yaklaşık olarak 1000 kuanta içerir ve presinaptik sinir terminali membranının hemen altında yer alır. Bu depo her an kullanım için hazırdır. Sekonder veya mobil depo yaklaşık olarak 10000 kuanta içerir ve primer depoyu

bir iki saniye sonra tekrar doldurabilir. Son olarak, tersiyer veya yedek depo 100000'den fazla kuanta içerir ve NMB'den uzakta, sinir aksonu veya gövdesinde yer alır [171].

Sinir aksiyon potansiyeli presinaptik bileşkeye ulaşıp, presinaptik bileşkeyi depolarize ettiğinde voltaj kapılı kalsiyum kanalları aktive olur ve kalsiyumun hücre içine akışı gerçekleşir. Kalsiyumun içeri girmesi, presinaptik terminalden ACh salınımına neden olacak bir dizi proteinin komplike etkileşimine neden olur. Presinaptik terminaldeki kalsiyum ne kadar fazla ise presinaptik terminalden o kadar çok kuanta salınır. ACh daha sonra sinaptik aralığa difüze olur ve postsinaptik kas membranındaki asetilkolin reseptörlerine (AChR) bağlanır. Postsinaptik membranın yüzeyi, yüzey alanını etkili bir şekilde artıran girintili çıkıntılı yapıdadır. AChR bu girintili çıkıntıların tepe kısımlarında yoğunlaşmıştır. Asetilkolin reseptörlerine ACh'nin bağlanması ile sodyum kanalları açılır, lokal depolarizasyon ile son plak potansiyeli (SPP) oluşur. SPP'nin büyüklüğü, AChR'lere bağlanan ACh miktarı ile doğru orantılıdır [171].

Sinir aksiyon potansiyelinin oluşumuna benzer şekilde, SPP kas membranını eşik değeri üstünde depolarize ederse hep-hiç şeklinde bir kas lifi potansiyeli oluşur ve kas lifi boyunca yayılır. Normal şartlarda SPP her zaman, kas lifi aksiyon potansiyeli oluşturacak şekilde eşik değerin üstüne ulaşır. Kas lifi aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli olan eşiğin üstündeki SPP amplitüd miktarına 'güvenlik faktörü' denir. Sinaptik aralıkta ACh, asetilkolin esteraz

enzimi ile yıkılır. Daha sonra kolin, ACh oluşturmak üzere presinaptik terminalden tekrar içeri alınır [171].

2.4.2 Ardısıra Sinir Uyarım İncelemesinin Fizyolojik İlkeleri

Nöromusküler ileti bozukluklarını araştırmak için en sık kullanılar yöntem, çabuk sonuç vermesi ve tekniğinin göreceli olarak basit olmasından dolayı ASU incelemesidir.

2.4.2.1 Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP)

Birleşik kas aksiyon potansiyeli, kas liflerinin ürettiği aksiyon potansiyellerinin toplamı olup, sinir uyarımıyla aktive olan yaklaşık kas lifi sayısını temsil eder. Bu nedenle ASU incelemesinde supramaksimal uyarım önemli bir teknik gereksinimdir. BKAP negatif tepe amplitüdünün, aktive olan kas lifi sayısının ölçüsü olduğu söylenir. Daha geçerli olan ölçü, BKAP negatif parçasının alanının hesaplanmasıdır. Hemen tüm modern EMG cihazları BKAP alan ölçümü yapabilir. Ne yazık ki alan değişikliğinin normal verileri henüz belirlenmemiştir. Bu yüzden daha kolay olduğu ve dekrement hesaplanmasında negatif amplitüdle tepeden tepeye BKAP amplitüd arasında belirgin fark olmadığı için, tepeden tepeye BKAP amplitüdü ölçülmesi tercih edilmektedir [170].

2.4.2.2 Ardısıra Sinir Uyarımı İncelemesi

İlk uyarıyla havuzda bulunan miktarın bir kısmının salınımını takiben, hemen temin edilebilir ACh miktarında göreceli bir azalma olur. Böylece ardı sıra uyarılarda, mobilizasyon havuzu hemen temin edilebilir ACh havuzunu doldurana kadar, ACh kuantal salınımı azalır. Diğer yandan her bir uyarı sonrası akson terminalinde kalsiyum birikiminden ötürü ACh salınımında göreceli bir artış

izlenir. Uyarı hızına bağlı olarak iki süreçten biri baskın olur. Düşük frekanslı uyarılarda (DFU) (5 Hz'den yavaş) hemen temin edilebilir ACh kuantal azalması daha belirgindir. Bundan dolayı DFU sırasında hemen temin edilebilir presinaptik ACh kuantal depoları hızla boşalarak, kuantal salınım azalır ve SPP amplitüdünde tedrici bir düşmeye neden olur. Myatenia gravis hastalığında postsinaptik kıvrımların düzleşmesinden ötürü, kuantal yanıt azalmasına bağlı olarak SPP amplitüdünde ortaya çıkan tedrici düşme, SPP eşik altına düştüğünde bazı kas liflerinin kasılmasında bloğa yol açarak, sonuçta BKAP dekrement yanıtını oluşturur. Presinaptik nöromuskuler ileti bozukluklarında kas kasılmasının gerçekleşmemesinden, sinir uyarımıyla ACh kuantal salınımının azalması sorumlu olup, dekrement yanıta yol açar. Hızlı frekanslı uyarılarda (HFU) (10 Hz'den hızlı), kalsiyuma bağlı ACh kuantal salınımındaki artış önem kazanır. HFU sırasında presinaptik uçta kalsiyum birikimi artarak, ACh salınımının artmasına ve SPP amplitüdünün büyümesine neden olur. HFU'da fizyolojik olarak ACh kuantal salınımındaki artış, ılımlı myastenia graviste azalmış kuantal yanıtı telafi ederek, normal bir yanıt ortaya çıkarabilir. Ağır myastenia gravisde ise nöromusküler ileti bloğu barizdir, ACh salınımının fizyolojik artışı, belirgin olarak azalmış olan kuantal yanıtı karşılayamaz ve yine bir dekrement yanıt ortaya çıkar. ACh salınımının azalmasının temel bozukluk olduğu durumlarda ise HFU'da ACh salınımındaki fizyolojik artış, SPP amplitüdünü, eşik altı kas liflerini aktive etmeye yetecek kadar artırarak, inkrement yanıt oluşturur [170].

2.4.3 ASU İnceleme Yöntemi

ASU incelemesi herhangi bir motor sinirin ardışık uyarımıyla, innerve ettiği kasa yerleştirilen kayıt elektroduyla yapılabilir. İdeal olarak inceleme, istirahatte BKAP kaydı, egzersizden sonra BKAP kaydı, DFU'da yanıt, HFU'da yanıt ve posttetanik veya egzersiz yanıtını içermelidir. Bu ideal inceleme distal kaslarda kolayca uygulanabilir. Fakat yöntemin zorluğundan ötürü proksimal kaslarda işlem, genellikle istirahat BKAP kaydını ve DFU'yu içerir [170].

Düşük frekanslı uyarımda inceleme için kullanılan yanıt sayısı çeşitli EMG laboratuvarlarında 4 ile 15 arasında değişir. Nöromuskuler ileti hastalıklarının çoğunda dekrement ilk altı yanıtta gözlendiği için, en az ilk altı BKAP yeterli analiz için esastır. Hızlı frekanslı uyarıda analiz için yanıtın 1 saniye süreyle kaydı genellikle yeterlidir [170].

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hastalar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozukluğu ve Parkinson Hastalığı Birimi'nde 2014-2018 yılları arasında idiopatik HFS tanısı nedeni ile onabotulinumtoksin-A tedavisi uygulanan, yaş aralığı 18-65, kranyal ve temporal MRG normal HFS olgularından BoNT tedavisine en az 6 aydan uzun süre ara vermiş olan 16 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik fasiyal paralizi, nöromusküler hastalık, kranyal ve temporal MRG anormalliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Nörolojik muayenesinde HFS dışında anormallik bulunanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ayrıca, klinik elektrofizyoloji laboratuvarında daha önce göz kırpma refleks incelemesi uygulanan aynı yaş grubunda herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kontrol grubu verileri, bazal göz kırpma refleks erken ve geç yanıtlarının karşılaştırılması açısından, çalışmamızda kullanılmıştır.

3.2 Gereç ve Yöntemler

Hemifasiyal spazm tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 16 idiopatik HFS hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan öncelikle bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Hastaların hastalık süreleri, BoNT tedavi süreleri ve bir önceki BoNT enjeksiyon süreleri kaydedilmiştir. HFS olgularından 10 hasta 1 yıl ve üzerinde BoNT tedavisine ara vermiştir. HFS klinik şiddeti ekteki ‘‘Hemifasiyal Spazm

Şiddeti’’ne göre 0-4 arasında skorlanmıştır (EK 1). Ayrıca her hastaya 7 soruluk ekteki ‘‘Hemifasiyal Spazm Yaşam Kalitesi Ölçeği’’ uygulanmıştır (EK 2).

Her hastaya toplam dört vizit yapılmış olup hasta takip süresi maksimum 20 haftadır. Tüm hastalar, BoNT enjeksiyonu öncesinde ve enjeksiyon sonrası 7-10'uncu gün, 4-5'inci hafta, 16-20'nci haftalar arasında HFS şiddet skoru, EMG incelemesi ve HFS yaşam kalitesi ölçeği ile takip edilmiştir.

Tüm hastalara, etkilenen yüz tarafında onabotulinum toksin A enjeksiyonu yapılmıştır. Orbikülaris okuli kası BoNT enjeksiyonu pretarsal bölgeye uygulanmıştır. Enjeksiyonlar hasta özelinde, farklı dozlarda uygulanmıştır. On beş hastada zigomatik major kasına farklı dozlarda enjeksiyon yapılmıştır. Ek olarak, 8 hastada mentalis kasına ve 1 hastada frontalis kasına da enjeksiyon uygulanmıştır. Hastalıktan etkilenmeyen tarafa BoNT enjeksiyonu yapılmamıştır.

Elektromiyografi (EMG) incelemesinde iki kanallı Medtronik Key Point EMG cihazında kayıt için Natus marka 10 mm çaplı gümüş disk elektrodlar kullanılmıştır. Hastalar sıcak, sessiz bir odada, sırtüstü yatar pozisyonda tetkik edilmiştir. Elekktrotanısal testler her vizitte hem etkilenen hem de etkilenmeyen tarafta uygulanmıştır. Göz kırpma refleks çalışması kayıtlarında kullanılan parametreler, süpürme hızı: 200 ms, yüksek frekans filtresi 10 kHz, düşük frekans filtresi 20 Hz ve amplitüd duyarlılığı 0.2 mV/ D değer olarak ayarlanmıştır. Göz kırpma refleks incelemesinde supraorbital bölgede cilt üzerinden, eşik değerin 2.5–3 katı şiddetiyle (ortalama 20 mA) Natus marka metal uçlu stimülatör ile uyarım yapılmıştır. Trigeminal sinirin supraorbital çentikten supramaksimal

uyarımı ile her iki orbikülaris oküli, orbikülaris oris kaslarından kayıt alınmıştır. Refleksin yorulmaması için 7 ve daha uzun saniye aralıklarla uyarı verilmiştir. Supraorbital sinir uyarımı, sadece kaslar klinik olarak sessiz olduğu durumda yapılmıştır. Blink refleksin komponentleri olan orbikülaris okuli R1, ipsilateral R2 (İR2) ve kontralateral R2 (KR2) latansları kaydedilip orbikülaris oris kasında R1 yanıt varlığı araştırılmıştır. Anormal kas cevabı elde edilen orbikülaris oris kası R1 yanıtının latans, amplitüd ve alanı hesaplanmıştır.

Her hastada tüm vizitlerde fasiyal sinirin zigomatik dalının uyarımı ile bilateral orbikülaris okuli kaslarından BKAP amplitüdü kaydedilmiştir. Fasiyal sinir motor iletim çalışmasında süpürme hızı 50 ms, amplitüd duyarlılığı 2 mV /D, yüksek-alçak frekans filtresi 10kHz-20 Hz olarak ayarlanmıştır. Ayrıca tüm hastalara 3 c/s uyarı ile ASU incelemesi yapılmıştır. ASU incelemesinde süpürme hızı 5ms/D, amplitüd duyarlılığı 2 mv/D ve yüksek-alçak frekans filtresi 10 kHz-20 Hz olarak ayarlanmıştır.

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.01.2018 tarihinde 06 karar no ile Etik Kurul onayı aldıktan sonra, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 02.02.2018 tarihli ve E.35418 sayılı yazı ile uygun bulunmuştur. Araştırma desteği Türk Nöroloji Derneği tarafından sağlanmıştır. Tüm hastalar Helsinki Deklarasyonu normlarına göre hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formuyla bilgilendirildikten sonra çalışmaya alınmıştır.

3.3 İstatistiksel Yöntemler

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan (minimum - maksimum) veya medyan (25. – 75.) yüzdelikler biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Kontrol ve HFS grupları arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile incelendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından farkın önemliliği ise Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Olgu grubu içerisinde izlem zamanları arasında klinik ölçümlere ait ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Wilks'in Lambda testi kullanılarak Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans analizi ile incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Friedman testi ile değerlendirildi. Wilks'in Lambda ya da Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi ya da Wilcoxon İşaret testi kullanılarak farka neden olan izlem zaman(lar)ı tespit edildi.

Olgu grubu içerisinde etkilenen taraf ile sağlam taraf arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Bağımlı t-testi ile değerlendirilirken

parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Wilcoxon İşare testi ile incelendi.

Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Olgu grubu içerisinde orbikülaris oris kasında sinkinetik yanıtların kaybolduğu grup ile sinkinetik yanıtları devam eden grup arasında tedavi öncesi HFS şiddeti, BoNT dozları, orbikülaris oris R1 amplitüd ve alan ölçümlerinin farklılık gösterip göstermediği ise Mann Whitney U testiyle incelendi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Bulgular

Kontrol grubu ile HFS grubu arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,122). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı da istatistiksel olarak benzerdi (p=0,629). (Tablo 2)

Tablo 2. Kontrol ve HFS gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol grubu (n=30)	**HFS grubu (n=16)**	**p-değeri**
Yaş (yıl), *[ortalama±ss]*	48,2±7,7	53,1±10,8	0,122†
Cinsiyet, *[n (%)]*			0,629‡
Erkek	13 (43,3)	5 (31,3)	
Kadın	17 (56,7)	11 (68,7)	
Hastalık tarafı, *[n (%)]*			-
Sağ	-	10 (62,5)	
Sol	-	6 (37,5)	
Hastalık süresi, *[medyan (min-maks)]*	-	7 (1-18)	-
BONT süresi, *[medyan (min-maks)]*	-	3 (0-10)	-
Tedavisiz geçen süre, *[n (%)]*			
6 ay	-	6 (37,5)	-
>1 yıl	-	10 (62,5)	-
İlk BoNT, *[n (%)]*	-	4 (25,0)	-
Total doz, *[medyan (min-maks)]*	-	13,75 (8,75-32,0)	-
O. Okuli, *[n (%)]*	-	16 (100,0)	-
Okuli doz, *[medyan (min-maks)]*	-	11,25 (7,5-24,0)	-
ZM, *[n (%)]*	-	15 (93,7)	-
ZM doz, *[medyan (min-maks)]*	-	1,25 (0-5)	-
Mentalis, *[n (%)]*	-	8 (50,0)	-
Mentalis doz, *[medyan (min-maks)]*	-	0,625 (0-3,75)	-
Frontalis, *[n (%)]*	-	1 (6,3)	-
Frontalis doz, *[medyan (min-maks)]*	-	0 (0-2,5)	-

ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, † Student's t testi, ‡ Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi. ZM: Zigomatik major,

4.2 Karşılaştırmalı İstatistikler

4.2.1 Hemifasiyal spazm şiddeti ve HFS-7 ölçek skorlarındaki değişim

Hemifasiyal spazm olgularında tedavi öncesi ve sonrası (1'inci hafta, 1'inci ve 4'üncü aylar) izlem zamanları arasında HFS şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlendi ($p<0,001$). Bu değişimin nedeni bazale göre diğer izlem zamanlarında HFS şiddetinin azalmış olması idi ($p<0,001$). Ayrıca 1'inci hafta ve 1'inci aya göre 4'üncü ayda HFS şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Birinci hafta ile 1'inci ay arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,014$) (Tablo 3).

İzlem zamanları arasında HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarında da istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlendi ($p<0,001$). Bu değişim bazale göre diğer izlem zamanlarında HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarının azalması idi ($p<0,001$). Ayrıca 1'inci hafta ve 1'inci aya göre 4'üncü ayda HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi ($p=0,005$ ve $p<0,001$). Birinci hafta ile 1'inci ay arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,026$) (Tablo 3).

Tablo 3. İzlem zamanlarına göre olguların HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorları

	Hastalık şiddeti	**Yaşam kalitesi**
Tedavi öncesi	2 (2-3)[a,b,c]	10 (3,75-15)[a,b,c]
1.hafta	0 (0-1)[a,d]	4,5 (1,25-8)[a,d]
1.ay	0 (0-0)[b,e]	4 (0,25-5)[b,e]
4.ay	1 (1-2)[c,d,e]	6,5 (3,25-13,5)[c,d,e]
p-değeri †	**<0,001**	**<0,001**

Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik biçiminde gösterildi, † Friedman testi, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, beraberinde izlem zamanları arasında yapılan çoklu (ikili) karşılaştırmalarda ise Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0083 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 1.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Bazal ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Bazal ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: 1.hafta ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,0083), e: 1.ay ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001)

4.2.2 Tedavi öncesi dönemde orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süreleri ve BKAP düzeyleri

Hemifasiyal spazm olguları BoNT enjeksiyonuna verilen ara 6 ay ve 1 yıldan uzun süre şeklinde iki grup olarak karşılaştırıldığında bu iki grup arasında etkilenen ve sağlam taraflardaki bazal orbikülaris okuli R1, İR2, KR2 latansı ve BKAP amplitüdleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,00625) (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların çalışma öncesinde tedavisiz kaldıkları süreye göre etkilenen ve sağlam taraf bazal orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süreleri ve BKAP amplitüdleri

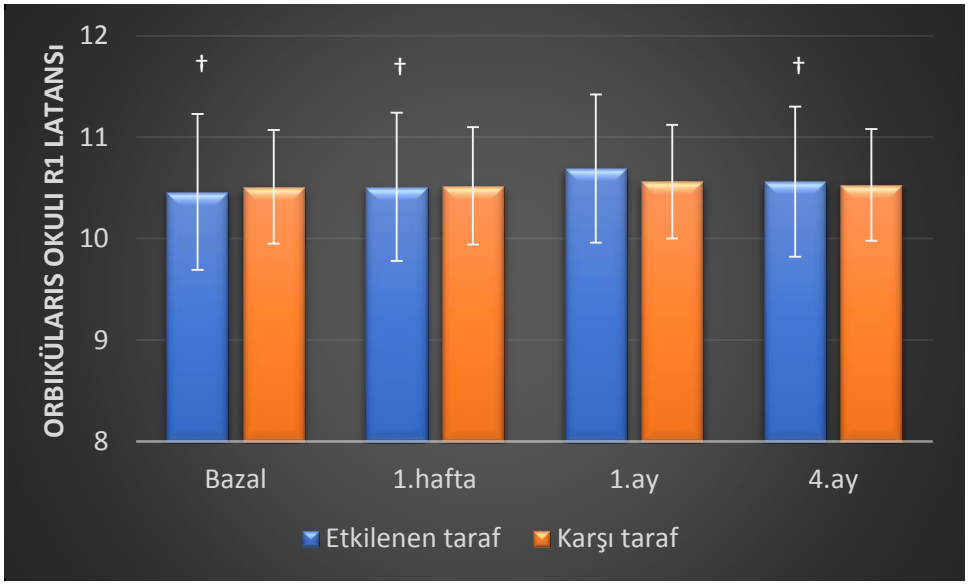
	6 ay (n=6)	>1 yıl (n=10)	p-değeri †
O.okuli R1			
Etkilenen taraf	10,85±0,31	10,22±0,88	0,117
Karşı taraf	10,42±0,38	10,56±0,65	0,635
O.okuli İR2			
Etkilenen taraf	30,43±2,93	30,55±3,54	0,947
Karşı taraf	29,87±1,96	30,01±3,09	0,921
O.okuli KR2			
Etkilenen taraf	32,08±2,73	32,33±3,58	0,887
Karşı taraf	32,45±1,52	31,88±2,73	0,649
O.okuli BKAP			
Etkilenen taraf	1716,67±507,61	1780,00±f4,10	0,794
Karşı taraf	1900,00±477,49	1870,00±439,82	0,900

Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † Student's t-testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,00625 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.2.3 Göz kırpma refleksi R1, ipsilateral R2 ve kontralateral R2 geç yanıtlarındaki değişim

Olgu grubunda etkilenen taraf orbikülaris okuli R1 latans sürelerinde izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p=0,006). Bu fark 1'inci aydaki R1 latans süresinin; bazale, 1'inci haftaya ve 4'üncü aya göre istatistiksel anlamlı olarak uzamış olması idi (sırasıyla; p=0,003; p=0,009 ve p=0,005). Diğer izlem zamanlarının birbirleri arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,025) (Tablo 5, Şekil16).

Olgu grubunda sağlam taraf orbikülaris okuli R1 latans süreleri açısından ise izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,631). Ayrıca, her bir izlem zamanı içerisinde etkilenen taraf ile sağlam taraf arasında ortalama R1 latansları yönünden de Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,0125) (Tablo 5, Şekil 16).



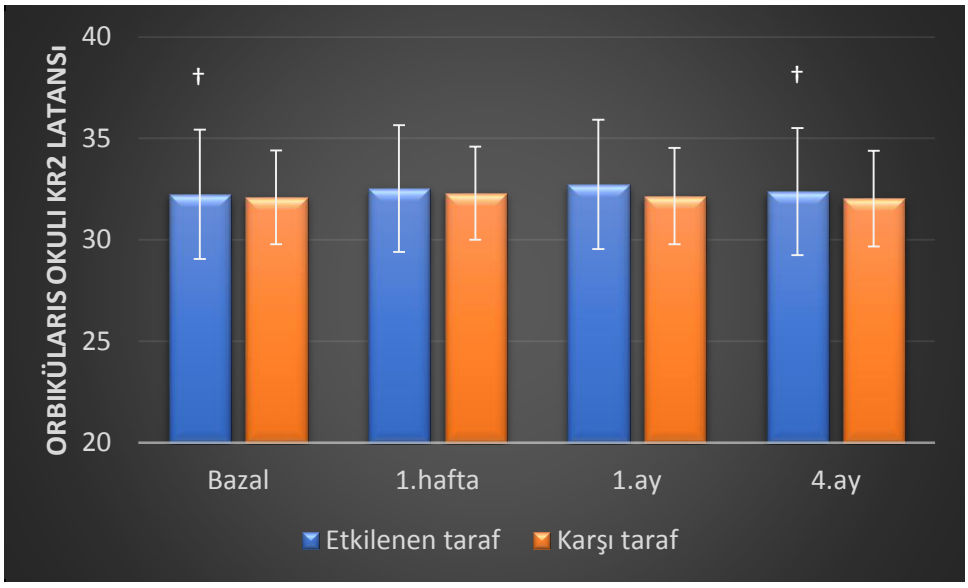
Şekil 16. Orbikülaris okuli R1 latanslarının izlem zamanları arasındaki değişimleri

†Etkilenen taraf içerisinde 1.ay ile arasındaki fark Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,025).

Olgu grubunda etkilenen taraf İR2 latans sürelerinde izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,059). Sağlam taraf İR2 latans sürelerinde de izlem zamanları arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,039). Ayrıca, her bir izlem zamanı içerisinde (1'inci hafta ve 1'inci ay hariç) etkilenen taraf ile sağlam taraf arasında ortalama İR2 latans süreleri Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel

olarak benzerdi (p>0,0125). Buna karşın sağlam tarafa göre etkilenen tarafta 1'inci hafta ve 1'inci aydaki ortalama İR2 latans süreleri istatistiksel anlamlı olarak uzamış bulundu (p=0,006 ve p<0,001) (Tablo 5).

Olgu grubunda etkilenen taraf KR2 latans sürelerinde izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p=0,002). Bu fark 1'inci aydaki KR2 latans sürelerinin bazale ve 4'üncü aya göre uzamış olması idi (sırasıyla; p=0,019 ve p=0,002). Diğer izlem zamanları arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,025) (Şekil 17, Tablo 5).



Şekil 17. Orbikularis okuli KR2 latanslarının izlem zamanları arasındaki değişimi

†Etkilenen taraf içerisinde 1'inci ay ile arasındaki fark Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,025).

Olgu grubunda sağlam taraf KR2 latans sürelerinde ise izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,303). Ayrıca, her bir izlem zamanı içerisinde etkilenen taraf ile sağlam taraf arasında ortalama KR2 latans süreleri yönünden de Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,0125) (Şekil 17, Tablo 5).

Tablo 5. HFS grubu içerisinde taraflara ve izlem zamanlarına göre olguların orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süreleri

	Etkilenen taraf	**Karşı taraf**	**p-değeri †**
R1			
Bazal	10,46±0,77[a]	10,51±0,56	0,707
1.hafta	10,51±0,73[b]	10,52±0,58	0,916
1.ay	10,69±0,73[a,b,c]	10,56±0,56	0,331
4.ay	10,56±0,74[c]	10,53±0,55	0,821
p-değeri ‡	**0,006**	0,631	
İR2			
Bazal	30,51±3,22	29,96±2,65	0,226
1.hafta	31,08±3,08	30,01±2,63	**0,006**
1.ay	31,41±3,03	30,01±2,53	**<0,001**
4.ay	30,92±3,15	29,84±2,50	0,013
p-değeri ‡	0,059	0,039	
KR2			
Bazal	32,24±3,19[a]	32,09±2,31	0,749
1.hafta	32,53±3,12	32,30±2,29	0,632
1.ay	32,73±3,19[a,c]	32,16±2,38	0,189
4.ay	32,38±3,13[c]	32,03±2,36	0,415
p-değeri ‡	**0,002**	0,303	

Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † Her bir izlem zamanı içerisinde etkilenen taraf ile karşı taraf arasında yapılan karşılaştırmalar, Bağımlı t-testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0125 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Etkilenen ve karşı tarafta izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans analizi – Wilks'in Lambda testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,025), b: 1.hafta ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,009), c: 1.ay ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

Kontrol grubu ile HFS grubunun hastalıktan etkilenen ve sağlam taraflarında hem bazal hem de tedavi sonrası 4'üncü ay orbikülaris okuli R1, İR2, KR2 latans ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla; p>0,05, p>0,05, p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve HFS gruplarına göre orbikülaris okuli R1, İR2, KR2 latans süreleri

	Kontrol n=30	**Etkilenen taraf**	**p-değeri †¶**	**Karşı taraf**	**p-değeri ‡¶**
R1	10,77±0,83				
Bazal		10,46±0,77	0,219	10,51±0,56	0,207
4.ay		10,56±0,74	0,393	10,53±0,55	0,238
İR2	30,76±3,37				
Bazal		30,51±3,22	0,809	29,96±2,65	0,416
4.ay		30,92±3,15	0,875	29,84±2,50	0,344
KR2	32,69±3,55				
Bazal		32,24±3,19	0,673	32,09±2,31	0,549
4.ay		32,38±3,13	0,772	32,03±2,36	0,505

Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † HFS grubunun etkilenen tarafı ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar, ‡ HFS grubunun sağlam (karşı) tarafı ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar, ¶ Student's t-testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0042 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Olgu grubunda hastalıktan etkilenen ve sağlam taraflar arasında bazale göre tedavi sonrası 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ay orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latanslarında meydana gelen değişimlerde Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla; p>0,0083, p>0,0083, p>0,0083) (Tablo 7).

Etkilenen taraf ile sağlam taraf arasında bazale göre tedavi sonrası 1'inci hafta ve 4'üncü ayda KR2 latansında meydana gelen ortalama değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (sırasıyla; p>0,0083, p>0,0083), sağlam

tarafa göre etkilenen tarafta 1'inci ayın sonunda KR2 latans süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha fazla uzamıştı (p=0,006) (Tablo 7).

Tablo 7. HFS grubunda orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans sürelerindeki değişimin izlem zamanlarına göre dağılımı

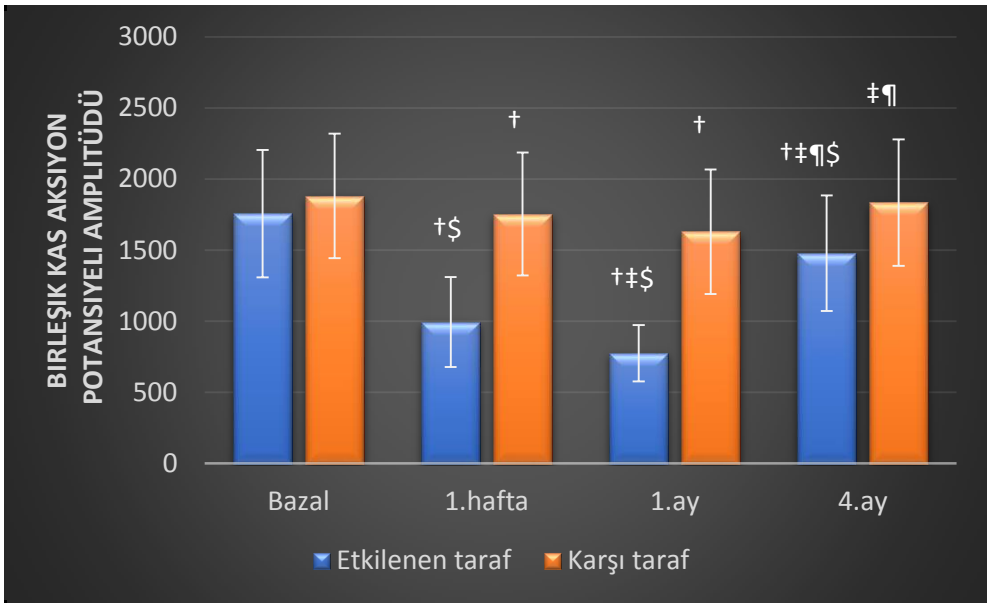
	Etkilenen taraf	**Karşı taraf**	**p-değeri †**
R1			
1.hafta – bazal	0,05±0,08	0,01±0,14	0,449
1.ay – bazal	0,24±0,21	0,06±0,19	0,037
4.ay – bazal	0,10±0,15	0,02±0,16	0,210
İR2			
1.hafta – bazal	0,58±1,14	0,05±0,12	0,070
1.ay – bazal	0,91±1,50	0,06±0,50	0,038
4.ay – bazal	0,41±1,44	-0,12±0,43	0,176
KR2			
1.hafta – bazal	0,29±0,40	0,21±0,41	0,595
1.ay – bazal	0,49±0,56	0,06±0,38	**0,006**
4.ay – bazal	0,14±0,59	-0,07±0,42	0,132

Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † Bazale göre diğer izlem zamanlarında meydana gelen değişim miktarları yönünden etkilenen taraf ile karşı taraf arasında yapılan karşılaştırmalar, Bağımlı t-testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0083 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.2.4 Orbikülaris okuli BKAP amplitüd değerlerindeki değişim

Olgu grubunda etkilenen taraf BKAP amplitüdlerinde izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,001). Bu farkın kaynağı bazale göre, 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü aydaki BKAP amplitüdlerinin daha düşük olması idi (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001). Ayrıca 4'üncü aya göre, 1'inci hafta ve 1'inci ay BKAP amplitüdleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla; p<0,001, p<0,001). Ek olarak 1'inci haftaya göre 1'inci aydaki BKAP düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,002) (Şekil18, Tablo 8).

Olgu grubu içerisinde sağlam taraftaki BKAP amplitüdleri açısından da izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p=0,011). Söz konusu farka neden olan durum bazale ve 4'üncü aya göre 1'inci hafta ve 1'inci aydaki BKAP amplitüdlerinin daha düşük olması idi (p<0,01). Ayrıca, 1'inci haftaya göre 1'inci aydaki BKAP amplitüdü istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,013). Ayrıca, her bir izlem zamanı içerisinde (bazal hariç) sağlam tarafa göre etkilenen tarafın BKAP amplitüd ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi (p<0,001) (Şekil 18, Tablo 8).



Şekil 18. Hastalıktan etkilenen taraf ve (sağlam)karşı tarafta orbikülaris okuli BKAP amplitüdünün izlem zamanlarına göre değişimi

† Taraflar sabit tutulduğunda bazal ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01) ‡ Taraflar sabit tutulduğunda 1.hafta ile arasındaki fark Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,025) ¶ Taraflar sabit tutulduğunda 1.ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01) $ Etkilenen taraf ile karşı taraf arasındaki fark Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,0125)

Tablo 8. HFS grubu içerisinde taraflara ve izlem zamanlarına göre BKAP amplitüdleri (uV)

	Etkilenen taraf	**Karşı taraf**	**p-değeri †**
BKAP amplitüdü			
Bazal	1756,25±447,17[a,b,c]	1881,25±438,51[a,b]	0,026
1.hafta	994,38±316,00[a,d,e]	1753,13±432,62[a,d,e]	**<0,001**
1.ay	773,75±198,02[b,d,f]	1628,13±437,79[b,d,f]	**<0,001**
4.ay	1478,13±407,01[c,e,f]	1834,38±444,49[e,f]	**<0,001**
p-değeri ‡	**<0,001**	**0,011**	

Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † Her bir izlem zamanı içerisinde etkilenen taraf ile karşı taraf arasında yapılan karşılaştırmalar, Bağımlı t-testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0125 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Etkilenen ve karşı tarafta izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans analizi – Wilks'in Lambda testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 1.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), b: Bazal ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), c: Bazal ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: 1.hafta ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,025), e: 1.hafta ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), f: 1.ay ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda sağlam tarafa göre etkilenen taraftaki BKAP amplitüdünde yüzdesel olarak daha fazla düşüş görüldü (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001). (Tablo 9)

Tablo 9. HFS grubunda bazal BKAP amplitüdüne göre diğer izlem zamanlarında BKAP amplitüdünde meydana gelen yüzdesel değişim

	Etkilenen taraf	**Karşı taraf**	**p-değeri †**
BKAP amplitüdü			
1.hafta – bazal	-42,4±14,38	-6,8±6,23	**<0,001**
1.ay – bazal	-54,1±12,95	-13,2±12,50	**<0,001**
4.ay – bazal	-15,6±9,98	-2,6±4,03	**<0,001**

Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, † Bazale göre diğer izlem zamanlarında meydana gelen yüzdesel değişim miktarları yönünden etkilenen taraf ile karşı taraf arasında yapılan karşılaştırmalar, Bağımlı t-testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0083 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.2.5 Orbikülaris okuli kası ardısıra sinir uyarım testi (ASUT) sonuçlarının karşılaştırılması

Olgu grubunda etkilenen taraf orbikülaris okuli kası ASU testinde izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlendi ($p<0,001$). Orbikülaris okuli kası ASU testinde, bazal ve tedavi sonrası 4'üncü ayda 3 c/s uyarım ile BKAP amplitüdlerinde düşüş olmamasına karşın, tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda düşük hızda uyaranla BKAP amplitüdünde fizyolojik sınırlarda ancak bazale göre anlamlı dekrement gözlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Birinci hafta ve 1'inci ayda saptanan dekrement oranları tedavi sonrası 4'üncü ay ASU testi sonucuna göre anlamlı idi (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$).

Bazal ve 4'üncü ay orbikülaris okuli ASU testi sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,190$). Birinci hafta ile 1'inci ayda gözlenen dekrement oranları da istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,446$).

Sağlam taraftaki ASU testi sonuçları açısından izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,290$). Sağlam tarafta dört ASU testinde de dekrement yanıt izlenmedi.

Etkilenen taraf ile sağlam taraf arasında bazal ve 4'üncü aydaki ASU testi sonuçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken (sırasıyla $p=0,098$ ve $p=0,577$), tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda sağlam tarafa göre etkilenen tarafta istatistiksel olarak anlamlı dekrement yanıtlar izlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p <0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Vaka grubunda taraflara ve izlem zamanlarına göre ASUT sonuçları

	ASU (3c/s) **Testi**		
	Etkilenen taraf	**Karşı taraf**	**p-değeri †**
Bazal	1 (1 – 2)[a,b]	1 (0 – 2)	0,098
1.hafta	-7 (-8,75 – -4,25)[a,c]	0 (0 – 1,75)	**<0,001**
1.ay	-7 (-10 – -6)[b,d]	1 (0 – 1)	**<0,001**
4.ay	1 (0,25 – 1)[c,d]	1 (0 – 1)	0,577
p-değeri ‡	**<0,001**	0,290	

Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik biçiminde gösterildi, † Her bir izlem zamanı içerisinde etkilenen taraf ile karşı taraf arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon işaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0125 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Etkilenen ve karşı tarafta izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, beraberinde izlem zamanları arasında yapılan çoklu (ikili) karşılaştırmalarda ise Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0083 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 1.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Bazal ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: 1.hafta ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: 1.ay ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Orbikülaris okuli ASU testinde sağlam tarafa göre etkilenen taraftaki dekrement farkı tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 4'üncü ayda ise sağlam taraf ile etkilenen taraf arasında ASU testi sonuçlarında istatistiksel olarak benzzerdi (p=0,491) (Tablo 11).

Tablo 11. HFS grubunda orbikülaris okuli ASUT yanıtlarında bazale göre izlem zamanlarında meydana gelen değişim

	ASU (3c/s) Testi		
	Etkilenen taraf	**Karşı taraf**	**p-değeri †**
1.hafta – bazal	-8 (-9 – -6)	0 (-1 – 0)	**<0,001**
1.ay – bazal	-8 (-10,75 – -7)	-0,5 (-1 – 0)	**<0,001**
4.ay – bazal	0 (-1 – 0)	0 (-1 – 0,75)	0,491

Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik biçiminde gösterildi, † Bazale göre diğer izlem zamanlarında meydana gelen değişim miktarları yönünden etkilenen taraf ile karşı taraf arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0083 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.2.6 Orbikülaris oris kasında gözlenen sinkinetik yanıtların izlem süresince değişimi

Olgu grubunun tamamında tedavi öncesinde göz kırpma refleks incelemesinde etkilenen taraf orbikülaris oris kasında sinkinetik yanıtlar izlendi. Kontrol grubunun hiçbirinde orbikülaris oris kasında sinkinetik yanıt gözlenmedi.

Hemifasiyal spazm grubunda üç olguda tedavi sonrasında sinkinetik yanıtlar kayboldu. Sinkinetik yanıtların kaybolduğu grubun tedavi öncesi medyan HFS şiddeti, sinkinetik yanıtları devam eden gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha hafifti (p=0,004) (Tablo 12).

Sinkinetik yanıtın kaybolduğu grup ile sinkinezinin devam ettiği grup arasında uygulanan total BoNT dozu, orbikülaris okuli, zigomatik major, mentalis ve frontalis kasları BoNT dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla; p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05) (Tablo 12).

Tedavi öncesi orbikülaris oris kası R1 amplitüd ve alan medyan değerleri sinkinetik yanıtı kaybolan grupta, sinkinetik yanıtı devam eden gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla p=0,004 ve p=0,025) (Tablo 12).

Tablo 12. İzlem zamanı içinde orbikülaris oris sinkinetik yanıtları kaybolan ve devam eden olguların klinik özellikleri ve uygulanan BoNT dozları

	Sinkinetik yanıt + n: 13	**Sinkinetik yanıt – n: 3**	**p-değeri †**
HFS şiddeti	3 (2-4)	1 (1-1)	**0,004**
Total BoNT dozu	15,0 (8,75-32,0)	11,25(8,75-13,75)	0,146
O. okuli dozu	12,5 (7,5-24,0)	10,0 (7,5-12,5)	0,521
ZM dozu	1,25 (0,0-5,0)	1,25 (1,25-1,25)	0,704
Mentalis dozu	2,5 (0,0-3,75)	0,0 (0,0-0,0)	0,111
Frontalis dozu	0,0 (0,0-2,5)	0,0 (0,0-0,0)	0,900
Bazal o.oris R1 amplitüd	320 (200-800)	80 (60-200)	**0,004**
Bazal o.oris R1 alan	3750(1600-28000)	480 (300-2400)	**0,025**

Veriler; medyan (minimum - maksimum) biçiminde gösterildi, † Mann Whitney U testi.
O. Okuli: Orbikülaris okuli, O. Oris: Orbikülaris oris, ZM: Zigomatik major

4.2.5.1 Sinkinetik yanıtların devam ettiği olgularda orbikülaris oris R1 latans, amplitüd ve alan değişimleri

Olgu grubu içerisinde izlem zamanları arasında orbikülaris oris kası R1 latans süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0,001$). Söz konusu farkın nedeni 1'inci aydaki R1 latansının bazal, 1'inci hafta ve 4'üncü aya göre uzamış olması idi (sırasıyla; $p=0,002$; $p=0,007$ ve $p=0,005$). Ayrıca, bazale göre 1'inci haftadaki R1 latans gecikmesi de istatistiksel anlamlı idi ($p=0,003$). Diğer izlem zamanlarının birbirleri arasında sayısal olarak bir takım farklılıklar

gözlense de Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,0083) (Tablo 13).

İzlem zamanları arasında orbikülaris oris R1 yanıt amplitüdleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0,001). Söz konusu fark, bazale göre 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ay R1 yanıtı amplitüdlerinin daha düşük olmasından kaynaklanmakta idi (sırasıyla; p<0,001; p<0,001 ve p=0,002). Ayrıca, 1'inci haftaya göre 1'inci aydaki amplitüd de istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,008). Diğer izlem zamanları arasında sayısal açıdan farklılıklar gözlense de Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,0083)(Tablo 13).

İzlem zamanları arasında orbikülaris oris kası R1 alanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001), bu farkın nedeni bazale göre 4'üncü aydaki ve 1'inci haftaya göre 1'inci aydaki R1 yanıtı alanındaki küçülmenin istatistiksel anlamlı olması idi (sırasıyla; p=0,005 ve p=0,008). Diğer izlem zamanlarının birbirleri arasında sayısal açıdan farklılıklar gözlense de Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,0083) (Tablo 13).

Tablo 13. HFS grubunda izlem zamanlarına göre orbikülaris oris kası R1 yanıtının latans, amplitüd ve alan değerleri

	Latans (ms)	**Amplitüd (uV)**	**Alan (ms x uv)**
Bazal	11,3 (10,7-12,4)[a,b]	320 (250-400)[a,b,e]	3750 (2500-5560)[e]
1.hafta	11,6 (11,0-12,9)[a,c]	160 (150-225)[a,c]	2000 (1650-2530)[c]
1.ay	12,0 (11,2-13,7)[b,c,d]	150 (120-160)[b,c]	1500 (1060-2430)[c]
4.ay	12,0 (10,8-12,8)[d]	200 (180-275)[e]	3000 (1680-4500)[e]
p-değeri †	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik biçiminde gösterildi, † İzlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, Friedman testi, $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, beraberinde izlem zamanları arasında yapılan çoklu (ikili) karşılaştırmalarda ise Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0083$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 1.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0083$), b: Bazal ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0083$), c: 1.hafta ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0083$), d: 1.ay ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0083$), e: Bazal ile 4.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0083$).

4.2.7 Orbikülaris okuli ve orbikülaris oris R1 latans karşılaştırılması

Olgu grubunda tedavi öncesi orbikülaris oristen elde edilen R1 latans süresi, orbikülaris okuli R1 latans süresine göre istatistiksel anlamlı olarak daha gecikmişti ($p=0,007$). Tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda orbikülaris oris R1 latansı, orbikülaris okuli R1 latansına göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,003$). Tedavi sonrası 4'üncü ayda orbikülaris oris R1 latansı da orbikülaris okuli R1 latansına göre istatistiksel anlamlı olarak gecikmişti ($p=0,002$) (Tablo 14).

Tablo 14. HFS grubunda izlem zamanlarına göre orbikülaris okuli ve orbikülaris oris kası R1 latans süreleri

	O.Okuli R1 latans (ms)	O.Oris R1 latans (ms)	O.Oris– O.Okuli (ms)	p-değeri †
Bazal	10,4 (9,8-10,8)	11,3 (10,7-12,4)	0,7(0,3 – 2,9)	**0,007**
1.hafta	10,4 (9,9-10,8)	11,6 (11,0-12,9)	0,9 0,7 – 3,1)	**0,003**
1.ay	10,7 (10,0-11,2)	12,0 (11,2-13,7)	1,2(0,9 – 2,9)	**0,003**
4.ay	10,7 (9,9-10,9)	12,0 (10,8-12,8)	1,3(0,4 – 2,9)	**0,002**

Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik biçiminde gösterildi, † Her bir izlem zamanı içerisinde yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşare testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0125 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hemifasiyal spazm olgularında, tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda orbikülaris orisden elde edilen R1 latans süreleri orbikülaris okuli R1 latans sürelerine göre anlamlı olarak gecikmişti (sırasıyla; p=0,005, p=0,005). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4'üncü ayda orbikülaris orisden elde edilen R1 latansları arasındaki fark ile orbikülaris okuli R1 latansındaki değişim istatistiksel olarak benzerdi (p=0,108) (Tablo 15).

Tablo 15. HFS grubunda bazale göre diğer izlem zamanlarında orbikülaris okuli R1 ve orbikülaris oris kası R1 latans düzeylerinde meydana gelen değişim

	O.Okuli R1	**O.Oris R1**	**p-değeri †**
1.hafta – bazal	0,00 (0,00-0,10)	0,30 (0,10-0,70)	**0,005**
1.ay – bazal	0,20 (0,05-0,45)	0,80 (0,20-1,10)	**0,005**
4.ay – bazal	0,10 (0,00-0,25)	0,30 (0,00-0,75)	0,108

Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik biçiminde gösterildi, † Wilcoxon İşare testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,0083 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.2.8 Hemifasiyal spazm şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorları ile elektrofizyolojik sonuçların korelasyonu

Hemifasiyal spazm grubunda bazale göre diğer izlem zamanlarında HFS şiddeti, HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skoru, etkilenen tarafta orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süresi, BKAP amplitüdü, orbikülaris oris kası R1 yanıtının latansı, amplitüd ve alanları ve ASU testi sonuçlarında meydana gelen değişime ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. HFS grubu içerisinde bazale göre diğer izlem zamanlarında hemifasiyal spazm şiddeti (HFSŞ), hemifasiyal spazm yaşam kalitesi ölçek skoru (HFS-7) , etkilenen tarafta orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans süresi, BKAP amplitüdü, ASU testi, orbikülaris oris kası R1 yanıtının latans süresi, amplitüd ve alan düzeylerinde meydana gelen değişim.

	1.hafta – bazal	**1.ay – bazal**	**4.ay – bazal**
HSŞD *	-2,0 (-2,0 – -1.25)	-2,0 (-3,0 – -2,0)	-1,0 (-1,0 – -1,0)
HFS-7 *	-5,5 (-8,75 – -2,0)	-6,0 (-9,75 – -2,5)	-1,5 (-2,0 – -1,0)
O.Okuli R1 *	0,05±0,08	0,24±0,21	0,10±0,15
O.Okuli IR2 *	0,58±1,14	0,91±1,50	0,41±1,44
O.Okuli KR2 *	0,29±0,40	0,49±0,56	0,14±0,59
BKAP **	-42,4±14,38	-54,1±12,95	-15,6±9,98
ASU *	-8 (-9 – -6)	-8 (-10,75 – -7)	0 (-1 – 0)
O. Oris R1 latans *	0,3 (0,1 – 0,7)	0,8 (0,2 – 1,1)	0,3 (0,0 – 0,7)
O. Oris R1 amplitüd **	-40,0 (-55,4 – -33,3)	-53,6 (-64,6 – -47,0)	-28,6 (-40,2 – -18,3)
O. Oris R1 alan **	-50,0 (-56,1 – -35,4)	-61,7 (-68,4 – -50,0)	-20,0 (-35,4 – -4,2)

Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik biçiminde gösterildi, * Mevcut değişim miktarı; (t_x-t_{bazal}) olarak hesaplandı, ** Yüzdesel değişimler; [(t_x-t_{bazal})/t_{bazal}]*100 biçiminde hesaplandı

Olgu grubu içerisinde bazale göre sırasıyla; 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda HFS şiddetinde meydana gelen değişim ile etkilenen ve sağlam taraflardaki orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latans sürelerindeki değişim arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı(sırasıyla; p>0,0042, p>0,0042, p>0,0042).

Hemifasiyal spazm grubunda bazale göre 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda HFS şiddetinde meydana gelen değişim ile etkilenen ve sağlam taraflardaki orbikülaris okuli BKAP düzeyi ve ASU testi sonuçlarında meydana gelen değişim arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; p>0,0042, p>0,0042, p>0,0042)

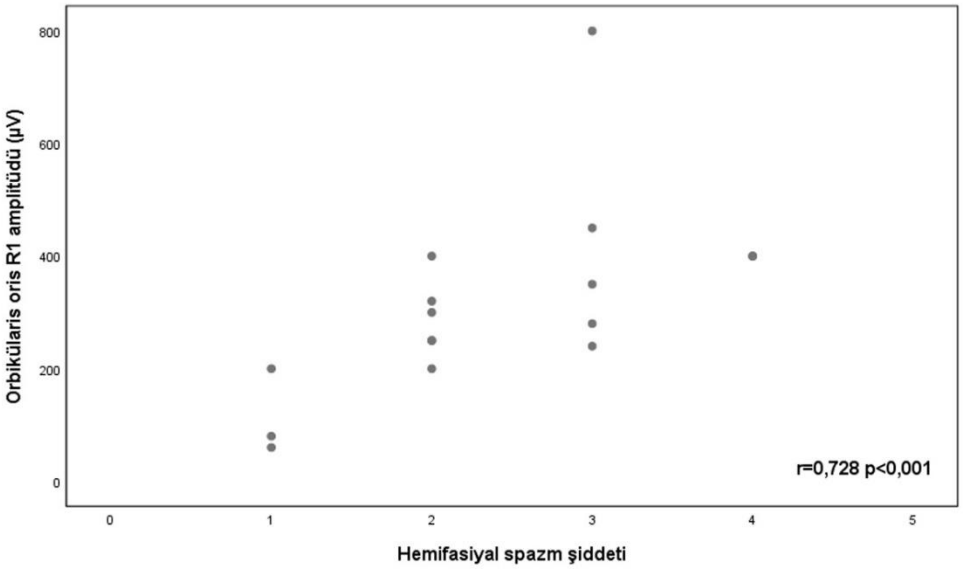
Olgu grubu içerisinde bazale göre sırasıyla; 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda HFS şiddetinde meydana gelen değişim ile etkilenen ve sağlam taraflardaki

orbikülaris oris kası R1 yanıtının latansı, amplitüd ve alan düzeylerinde meydana gelen değişim miktarları arasında da Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; p>0,0083, p>0,0083, p>0,0083).

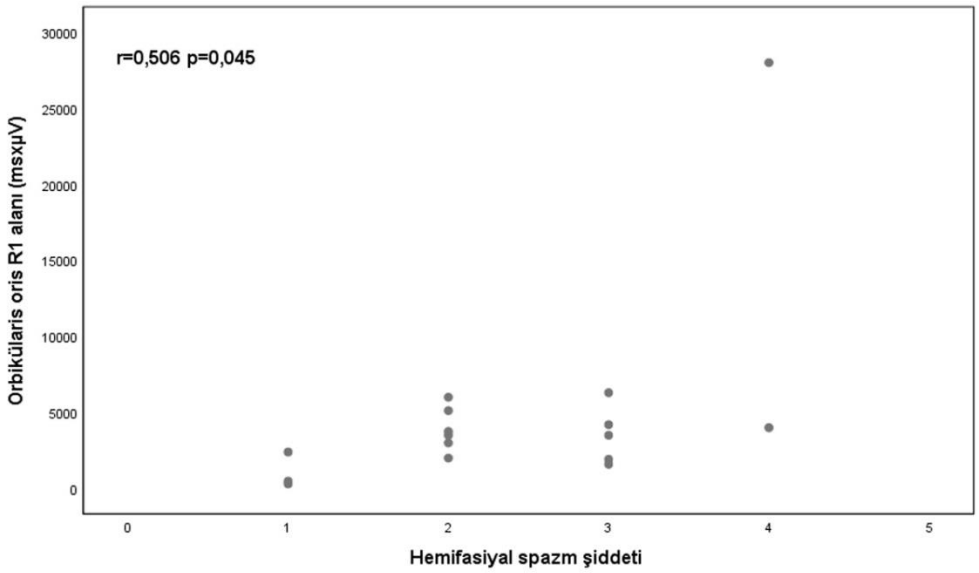
Olgu grubu içerisinde bazale göre sırasıyla; 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorunda meydana gelen değişim ile etkilenen ve sağlam taraflardaki orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latanslarındaki değişim arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; p>0,0042, p>0,0042, p>0,0042).

Hemifasiyal spazm grubunda bazale göre 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarında meydana gelen değişim ile etkilenen ve sağlam taraflardaki orbikülaris okuli BKAP düzeyi ve ASU testindeki değişim arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (sırasıyla; p>0,0042, p>0,0042, p>0,0042).

Olgu grubunda bazale göre 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorundaki değişim ile, etkilenen ve sağlam taraf orbikülaris oris kasları R1 yanıtları latans, amplitüd ve alanındaki değişimi Bonferroni Düzeltmesine göre korele değildi (sırasıyla; p>0,0083, p>0,0083, p>0,0083). Tedavi öncesindeki HFS şiddetinin, tedavi öncesi orbikülaris oris kası R1 yanıtı amplitüdü ile anlamlı korelasyonu gözlendi (r=0,728, p<0,001) (Şekil 19). Benzer şekilde tedavi öncesi HFS şiddeti, tedavi öncesi orbikülaris oris kası R1 alanı ile korele idi (r=0,506, p=0,045)(Şekil 20).

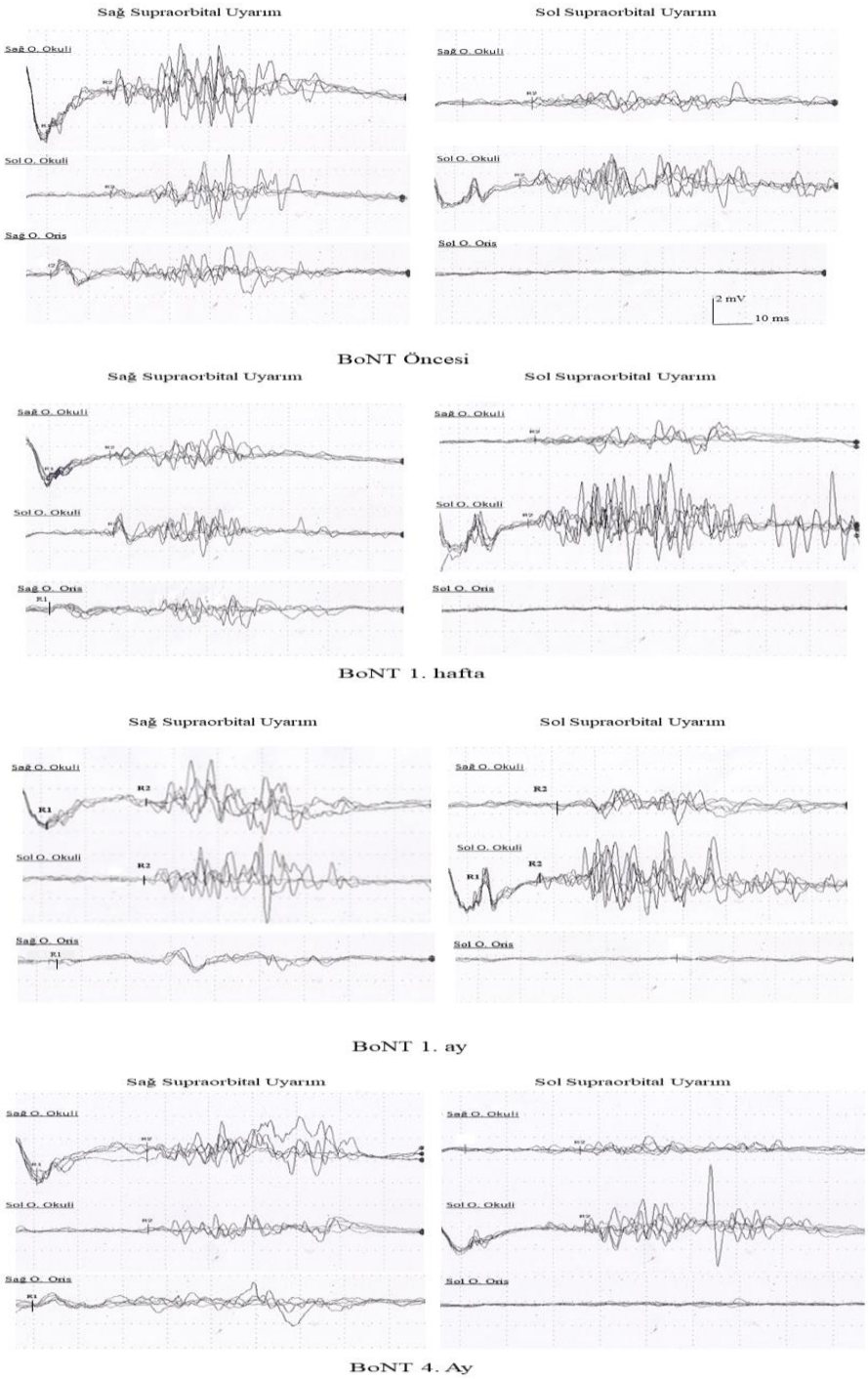


Şekil 19. HFS şiddeti ile orbikülaris oris R1 amplitüdünün korelasyonu

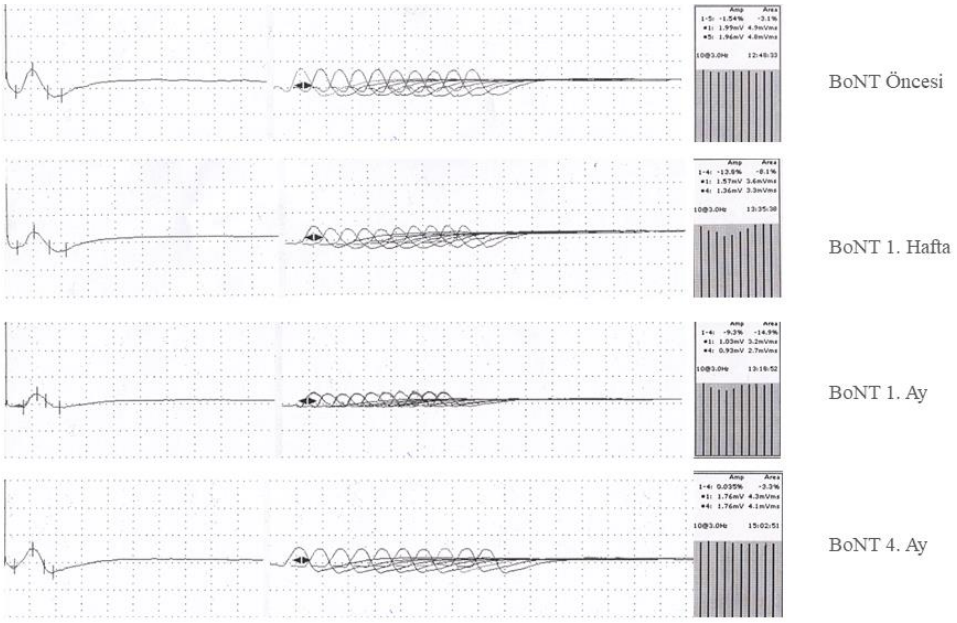


Şekil 20. HFS şiddetinin orbikülaris oris R1 alanı ile ilişkisi

4.2.9 Hemifasiyal Spazm Olgusunda İzlem Zamanlarındaki Göz kırpma Refleks ve Ardısıra Sinir Uyarım Testi Trase Kayıtları



Şekil 21. Sağ HFS'si olan olgunun (4) göz kırpma refleksi trase kayıtları



Şekil 22. Sağ HFS'si olan olgunun (4) etkilenen taraf, orbikülaris okuli ASUT trase kayıtları

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada idiyopatik HFS olgularında uygulanan onabotulinum toksin A tedavisinin HFS klinik şiddeti, HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skoru ile göz kırpma refleksi ve nöromusküler iletime olan etkileri değerlendirilmiş olup nörofizyolojik test verileriyle klinik bulguların ve yaşam kalitesinin ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamıza idiyopatik HFS tanısı nedeni ile BoNT tedavisi uygulanan 16 hasta ve aynı yaş grubunda herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarında, BoNT'nin HFS şiddeti ve yaşam kalitesi ölçek skorlarında istatistiksel anlamlı olarak iyileşme sağladığı ve elektrofizyolojik olarak etkilenen taraf göz kırpma refleks yanıtlarının latans sürelerinde uzamaya neden olduğu izlenmiştir. Ayrıca orbikülaris oris kası sinkinetik yanıtlarının amplitüd ve alanı ile orbikülaris okuli kası BKAP amplitüdünde istatistiksel anlamlı düşme olduğu gözlenmiştir. Ek olarak BoNT'nin ASU testinde düşük frekans uyarımda dekrement yanıt oluşturduğu izlenmiştir.

Hemifasiyal spazm tedavisinde BoNT iyi bir farmakoterapi seçeneğidir, ancak BoNT ile yapılan az sayıda kontrollü klinik çalışma mevcuttur [182]. BoNT'nin tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan klinik çalışmalarda çeşitli HFS derecelendirme ölçekleri olmasına rağmen HFS'de tedavi sonucunun nasıl değerlendirileceğine dair bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. Her ne kadar klinik şiddet ölçeklerinin çoğu beş puanlık (0-4) bir derecelendirme içeriyorsa da, bu ölçeklerdeki puanlar eşdeğer değildir. Klinik şiddet ölçeklerinin temel

dezavantajı, hastanın engelli olma durumunu ve günlük yaşam aktiveteleri üzerindeki etkisini dikkate almamalarıdır. Bu nedenle, bazı klinik çalışmalar, tedavi etkinliğini değerlendirmek için sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeklerini uygulamıştır [182]. Bizim çalışmamızda BoNT'nin tedavi etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek için HFS şiddet derecelendirme ölçeği ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği birlikte kullanılmıştır.

Çalışmamızda HFS olgularına, farklı araştırma grupları tarafından uygulanan klinik ölçekler arasından daha ayrıntılı olduğunu düşündüğümüz Chen ve ark.'nın oluşturduğu HFS klinik derecelendirme ölçeği uygulanmıştır [21]. Ayrıca sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Tan ve ark.'nın oluşturduğu kısa ve basit uygulanabilir olan HFS-7 anketi uygulanmıştır [22]. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tüm izlem zamanlarında HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir. Bu azalmanın tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda en fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 1'inci hafta ve 1'inci aya kıyasla 4'üncü ayda HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu izlenmiştir. HFS hastalarında BoNT ile yapılan birçok çalışmada iyileşme süresi tedavi etkinliği için primer değişken olarak belirtilmiş olup bu sürenin nasıl değerlendirileceğine dair net bir tanım yoktur. İyileşme süresi çoğunlukla hastanın etkinin azaldığını ifade ettiği sübjektif süre olarak değerlendirilmiştir [21, 183-185]. Bu şekilde blefarospazm ve HFS olgularında yapılan randomize paralel tek kör bir çalışmada onabotulinum toksin-A etkisinin başlama süresi 4,4 ± 4,1 gün ve ortalama etki süresi 11,2 ± 5,8 hafta olarak saptanmıştır [184]. Bizim

çalışmamızda benzer şekilde HFS olgularında klinik olarak onabotulinum toksin-A etkisinin tedavi sonrası 1'inci haftada başladığı, 4'üncü haftada maksimum'a ulaştığı ve 16'ıncı haftada azalmakla birlikte halen devam ettiği gözlenmiştir.

Botulinum nörotoksinin elektrofizyolojik etkilerinin zamansal değişimi intramusküler enjekte edildiği kaslardan EMG aktivitesini kaydeden çalışmalarda tanımlanmıştır. Ekstensör digitorum brevis kasına intramusküler BoNT enjeksiyonunu takiben BKAP amplitüdünde izlenen doz-yanıtlı küçülmeyi gösteren çalışmalara dayanarak, BKAP ölçümünün nöromüsküler fonksiyonu güvenilir olarak değerlendirdiği konusunda genel bir fikir birliği vardır [13, 184]. On sağlıklı gönüllü ile yapılan ve takip süresi 100 gün olan bir çalışmada ekstensör digitorum brevis kasına BoNT enjeksiyonunu takiben kastaki BKAP amplitüdünün 48 saat sonra azalmaya başladığı, 7 ile 21 günler arasında maksimum düşüşün gerçekleştiği izlenmiştir. Yüz günün sonunda enjeksiyon öncesine göre BKAP amplitüdünde ortalama %40'lık düşüşün devam ettiği gösterilmiştir [13]. Bizim çalışmamızda da BoNT enjeksiyonu uyguladığımız orbikülaris okuli kasında tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında BKAP amplitüdü istatistiksel anlamlı olarak azalmıştı ve 4'üncü ayda BKAP amplitüdü bazal değerlerine ulaşmamıştı. Yine benzer şekilde izlem süresince BKAP amplitüd düşüşü tedavi sonrası 1'inci ayda en belirgindi.

Servikal distonili 60 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada BoNT enjeksiyonu sonrasında klinik etkinin ortalama 15.6 hafta maksimum 24.3 hafta sürdüğü bildirilmiştir [186]. BoNT etki süresini araştıran HFS olgularında yapılan

başka bir çalışmada klinik olarak ortalama iyileşme süresinin ortalama 15 hafta maksimum 19 hafta olduğu bildirilmiştir [187]. HFS olgularında yapılan elektrofizyolojik bir çalışmada orbikülaris okuli kasına enjeksiyonu takiben kasta denervasyon (BKAP düşüklüğü), tek lif EMG'de (TLEMG) jitter artışı ve blok izlenmiş olup HFS'de bu değişikliklerle eş zamanlı klinik iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Ortalama 116 gün sonunda klinik durum bazale dönerken kastaki denervasyon bulgularının az da olsa devam etmekte olduğu gözlenmiştir [18]. Bizim çalışmamızda ise BoNT etkisi 120'inci günün sonunda hem elektrofizyolojik hem de klinik olarak devam ettiği görülmüştür. Klinik olarak HFS şiddeti ve HFS-7 ölçek skorlarında meydana gelen değişim ile BKAP amplitüd değişimleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda enjeksiyon yapılmayan orbikülaris okuli kasında etkilenen taraf kadar belirgin olmamakla birlikte tedavi sonrası 1'inci hafta, 1'inci ay BKAP amplitüdlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. Daha önce blefarospazmlı hastalarda yapılan bir çalışmada BoNT yalnızca bir orbikülaris okuli kasına yapılmış ve benzer şekilde enjeksiyon yapılmayan orbikülaris okuli kasında BKAP amplitüd düşüklüğü izlenmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşım yolu ile oluşabileceği düşünülmüştür [17]. Bizim çalışmamızda da benzer bulgu saptanmıştır. Fasiyal veya servikal kaslara bölgesel enjeksiyon sonrası yapılan TLEMG çalışmalarında enjeksiyon bölgesinden uzaktaki kaslarda jitter artışı gösterilmiştir ve BoNT'nin bu etkisinin sistemik dolaşım yolu ile oluşabileceği düşünülmüştür [17, 125-130]. BoNT, retrograd aksonal transport ile de santral

sinir sistemine ulaşabilir. Bununla birlikte, retrograd aksonal transport o kadar yavaştır ki, büyük olasılıkla uygulanan BoNT merkezi sinir sistemine ulaşmadan önce inaktive olmaktadır [119].

Blefarospazmı olan altı hasta ile yapılan elektrofizyolojik bir çalışmada orbikülaris okuli kaslarından birine BoNT diğerine salin enjeksiyonu yapılmış ve her iki orbikülaris okuli BKAP amplitüdü, TLEMG ve blink refleks toparlanma eğrileri ile izlenmiştir. BoNT enjeksiyonu sonrası klinik skorlarda düşme ile birlikte nöromusküler iletimin geciktiğini gösteren BKAP amplitüd düşüklüğü ve jitter artışının bilateral olarak izlendiği ancak BoNT enjekte edilen kasta daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. BoNT enjeksiyon yapılan kasta blink refleks R1 yanıt amplitüd ve alanında anlamlı azalma gözlenmekle birlikte blink refleks R2 toparlanma eğrilerinde anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Blink refleks toparlanma eğrilerinde değişim olmaması nedeniyle BoNT'nin blefarospazma eşlik eden beyin sapı internöronlarının artmış uyarılabilirliğini değiştirmediği, BKAP amplitüd düşüklüğü ile jitter artışının BoNT'nin son plakta yarattığı etki ile açıklanabileceği öne sürülmüştür. Etkinin bilateral oluşu ise toksinin sistemik dolaşımla yayılma olasılığı ile açıklanmıştır [17]. Bu çalışmadaki gibi bizim HFS grubumuzda da BoNT enjekte edilen orbikülaris okuli kasında daha belirgin olmak üzere bilateral BKAP amplitüd düşüşü saptandı. Çalışmamızda Girlanda ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak HFS grubu incelenmiş olup bu olgularda göz kırpma refleksi orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latanslarında istatistiksel anlamlı gecikme saptanması, BoNT'nin motor son plakta yarattığı

kemodenervasyonun yanı sıra beyin sapı devreleri üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bir hedef dokuya enjekte edildiğinde, BoNT'nin neredeyse tamamı akson terminaline bağlanır [131]. Bununla birlikte, servikal distoniyi tedavi etmek için BoNT-A uygulandığında, uygulanan BoNT'nin küçük fraksiyonlarının sistemik olarak dağıldığı ve enjekte edilmemiş kaslarda TLEMG'de nöromusküler jitterde artış ile tespit edildiği bildirilmiştir [126, 129, 130, 132]. Girlanda ve ark.'nın blefarospazmda yaptığı çalışmada da enjeksiyon yapılmayan orbikülaris okuli kasında TLEMG'de jitter artışı izlenmiştir [17]. Bizim çalışmamızda ise 3 c/s düşük frekans uyarım ile yapılan ASU testinde etkilenen tarafta enjeksiyon sonrası fizyolojik sınırda dekrement yanıt gözlenirken sağlam tarafta dekrement yanıt gözlenmemiştir.

Hemifasiyal spazm olgularının elektrofizyolojik incelemelerinde görülen karakteristik anormallik, supraorbital sinir üzerine uygulanan elektriksel uyarım sonucu trigeminofasiyal refleks ile orbikülaris okuli ile sınırlandırılması gereken yanıtın orbikülaris oris kasından da kaydedilmesidir [102]. Bizim çalışmamızda da tüm HFS olgularında etkilenen taraf orbikülaris oris kasında anormal kas yanıtı elde edilmiştir. Hemifasiyal spazm olgularında daha önce yapılan göz kırpma refleks çalışmalarında orbikülaris okuli kası R1, İR2 ve KR2 latanslarında kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark görülmediği raporlanmıştır [11, 12, 20]. Bizim çalışmamızda da, etkilenen taraf orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2

latanslarında kontrol grubu ve sağlam taraf ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızla benzer şekilde HFS olgularında orbikülaris okuli R1 latansına göre orbikülaris oristen kaydedilen sinkinetik R1 yanıt latanslarının daha uzun olduğu literatürde belirtilmiştir. Bu farklılık orbikülaris oris kasının iletim zamanının daha uzun olması ile açıklanmıştır ve stilomastoid foramenden direkt uyarımla orbikülaris okuli ve orbikülaris oris kaslarından elde edilen kayıtta orbikülaris oris kasının latansının orbikülaris okuli kasının latansından daha uzun olması ile gösterilmiştir. [97].

Literatürde HFS olgularında BoNT'nin göz kırpma refleksi ve sinkinetik yanıtlara olan etkisini araştıran üç çalışma bulunmaktadır [12, 19, 20].

İlk çalışma üç vakalık bir seri olup BoNT seyiren tüm yüz kaslarına enjekte edilmiş ve tedavi sonrası spazmların tamamen geçtiği fakat aynı zamanda hemifasiyal güçsüzlük olduğu rapor edilmiştir. Tedavi sonrası altıncı haftada etkilenen taraf supraorbital sinir uyarımı ile elde edilen orbikülaris okuli ve triangularis kası R1 ve R2 latanslarında gecikme olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada BoNT'nin elektrofizyolojik etkisinin kasta yaptığı parezi ile ilişkili olduğu ve tamamen nöromusküler kavşak blokajı ile oluştuğu yorumlanmıştır [19].

İdiopatik HFS'li 22 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, HFS patofizyolojisini araştırmak için BoNT yalnızca orbikülaris okuli kasına standart dozda enjekte edilerek göz kırpma refleksi ve lateral yayılım cevabı ile orbikülaris oris kası motor nöronlarının uyarılabilirliği araştırılmıştır. Çalışmada orbikülaris

okuli ve oris kası BKAP amplitüdü, orbikülaris okuli ve oris göz kırpma refleks yanıtları ve fasiyal sinirin sırasıyla bukkal ve zigomatik dalının uyarımı ile elde edilen orbikülaris okuli ve oris kaslarındaki lateral yayılım cevabı incelenmiştir. Bu çalışmada orbikülaris oris sinkinetik yanıtlarının latansları incelenmemiştir. Çalışmanın sonucunda yalnızca orbikülaris okuli kasına BoNT enjeksiyonu yapılmasına rağmen hem orbikülaris okuli hem de orbikülaris oris kasında klinik iyileşme gözlenmiş ve anormal kas yanıt amplitüdlerinin istatistiksel anlamlı azaldığı bildirilmiştir. Onabotulinum toksin A 10 Ü enjeksiyonu sonrası orbikülaris okuli kası BKAP amplitüdünde ortalama %40 düşüş izlenirken enjeksiyon yapılmayan orbikülaris oris kası BKAP amplitüdünde belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Orbikülaris oris sinkinetik yanıt amplitüdlerinde hafif düşüş olduğu fakat bazal ile kıyaslandığında farkın istatistiksel anlamlı olmadığı raporlanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda orbikülaris okuli kası ile sınırlı BoNT'nin, orbikülaris oris kası fasiyal motor nöronlarının eksitabilitesini baskıladığı düşünülmüştür. Çalışma sonuçlarının HFS patofizyolojisinin nükleer (santral) hipotezi olan fasiyal motor nükleus hipereksitabilitesini desteklediği öne sürülmüştür. HFS'deki fasiyal motor nöronların artan uyarılabilirliğinin, BoNT etkisi ile afferent inputları azaltarak modüle edilebileceği sonucuna varılmıştır [12].

İdiopatik HFS'li 19 hastada BoNT sadece etkilenen orbikülaris okuli kasının pretarsal bölgesine enjekte edilmiş, tedavi öncesi ve tedavi sonrası üçüncü haftada göz kırpma refleksi ve sinkinetik yanıtları ile orbikülaris okuli ve oris kasında lateral yayılım cevabına bakılarak BoNT'nin efaptik geçiş üzerine etkisi

araştırılmıştır. BoNT enjeksiyonu sonrası etkilenen orbikülaris okuli kasının motor yanıt latansı ve göz kırpma refleksi R1, İR2 ve KR2 latans sürelerinde anlamlı olarak gecikme saptanırken orbikülaris oris kası motor yanıt latansı ve sinkinetik yanıt (R1, R2) latanslarında değişim bulunmamıştır. Ayrıca BoNT enjeksiyonu sonrası orbikülaris okuli kasında direkt uyarımla motor yanıt elde edilirken fasiyal sinirin mandibular dalı uyarımı ile elde edilen lateral yayılım cevabının kaybolduğu izlenmiştir. Orbikülaris okuli kasındaki lateral yayılım cevabının kaybolması sinir terminallerindeki kemodenervasyon ile açıklanmıştır. Orbikülaris oris kasında ise tedavi öncesinde de mevcut olan lateral yayılım cevabının devam ettiği gözlenmiştir [20]. Tedavi sonrası orbikülaris okuli blink refleks erken ve geç yanıtlarında (R1, İR2, KR2) gecikme gözlenirken orbikülaris oris kası blink refleks latanslarında uzama olmaması BoNT tedavisinin efaptik geçiş üzerine etkili olmadığını düşündürmüştür. Çalışmalarındaki en önemli bulgunun tedavi sonrası orbikülaris okuli kasının motor yanıt latansında ve blink refleks latanslarında uzama olduğu belirtilmiş ve BoNT'nin ince liflerden ziyade büyük çaplı motor lifleri etkilediği savı öne sürülmüştür. Bununla birlikte yalnızca orbikülaris okuli kasına BoNT enjeksiyonu yapılmasına rağmen orbikülaris oris kasındaki klonik spazmların da klinik olarak iyileştiği izlenmiştir. Spazmların indüklediği afferent inputların, fasiyal nükleus ile birlikte fasiyal motor nöronlarının eksitabilitesini artırdığı ve BoNT tedavisi ile perioküler spazmların azaltılmasının trigeminofasiyal refleksleri azaltarak perioral kas spazmlarında azalmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır [20].

Bizim çalışmamızda da BoNT tedavisi sonrası klinik olarak belirgin iyileşme gözlenmiş olup etkilenen taraf orbikülaris okuli R1, KR2 ve orbikülaris oris R1 yanıt latanslarında istatistiksel anlamlı olarak gecikme izlenmiştir. Ayrıca etkilenen taraf İR2 latans sürelerinde sağlam tarafla kıyaslandığında tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda istatistiksel anlamlı olarak gecikme saptanmıştır. Çalışmamızda ilk çalışma [19] ile benzer fakat üçüncü çalışmadan [20] farklı olarak etkilenen yüz kaslarına BoNT enjeksiyonu yapılmış olup tedavi sonrası orbikülaris oris sinkinetik R1 yanıt latansı uzamıştır. Bu gözlem zigomatik major ve mentalis kaslarına yapılan BoNT'nin difüzyonla orbikülaris oris kasını da etkilediğini düşündürebilir. Fakat orbikülaris okuli R1 latansına kıyasla orbikülaris oris R1 latansının daha fazla gecikmesini, orbikülaris okuli BoNT dozuna kıyasla yüzün alt yarısındaki kaslara uygulanan çok düşük dozdaki BoNT'nin orbikülaris orise lokal difüzyonu ile açıklamak zordur. BoNT sonrası hem orbikülaris okuli göz kırpma refleks yanıtları hem de orbikülaris oris sinkinetik yanıtlarının gecikmesi trigeminal afferent mekanizma üzerinden fasiyal motor nöronlarının uyarılabilirliğinin azalması ile izah edilebileceği düşünülmektedir [12].

Ayrıca çalışmamızda tedavi sonrası HFS şiddeti hafif olan üç olguda orbikülaris oris sinkinetik yanıtlarının tamamen kaybolduğu diğer olgularda ise R1 amplitüd ve alanında istatistiksel anlamlı olarak düşme olduğu gözlenmiştir ve bu bulguların HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorları ile korele olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HFS kliniği ile korele olan tek elektrofizyolojik bulgunun sinkinetik yanıtların amplitüd ve alanındaki değişimler

olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan sinkinetik yanıt alan ve amplitüd değerinin HFS şiddet derecelendirmesinde önemli bir bulgu olabileceği ve bunun hastalık şiddeti değerlendirilirken kullanılabileceği akla gelmektedir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız BoNT'nin nöromusküler kavşak etkilerinin yanı sıra trigeminal afferent sistem üzerinden fasiyal sinir motor nükleusunun uyarılabilirliğini baskılayarak beyin sapı devreleri üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. HFS hastalarının sinkinetik yanıt amplitüd ve alan değeri ile klinik şiddetin korele olması, göz kırpma refleksinin elektrofizyolojik olarak hastalık şiddet değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamıza idiopatik HFS tanısı nedeni ile onabotulinumtoksin-A tedavisi uygulanan, yaş aralığı 18-65 olan 16 HFS grubu ve herhangi bir nörolojik hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. HFS olgularında BoNT'nin göz kırpma refleksi, sinkinetik yanıtlar ve nöromusküler iletime etkileri değerlendirilip, nörofizyolojik test verileriyle klinik bulgular ve yaşam kalitesinin ilişkisi incelenmiştir.

2. Çalışmamızda BoNT tedavisi sonrası 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçeği skorlarında anlamlı azalma görülmüş olup bu azalmanın tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda en fazla olduğu saptanmıştır. HFS olgularında, onabotulinum toksin-A etkisinin klinik olarak 1'inci haftada başladığı, 1'inci ayda maksimum'a ulaştığı ve 4'üncü ayda azalmakla birlikte halen devam ettiği gözlenmiştir. Bu bulgular orbikülaris okuli kasındaki BoNT'nin klinik etkisinin tedavi sonrası 4'ncü ayda azalmakla birlikte halen devam ettiğini düşündürmektedir.

3. Bizim çalışmamızda BoNT enjeksiyonu uyguladığımız orbikülaris okuli kasında tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında BKAP amplitüdü istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır. İzlem zamanları içerisinde BKAP amplitüd azalması en fazla tedavi sonrası 1'inci ayda gözlenmiştir. Tedavi sonrası 4'üncü ayda BKAP amplitüdünün artmaya başladığı fakat hala bazal değerlerine ulaşmadığı izlenmiştir. Bu bulgular orbikülaris okuli kasına enjekte edilen BoNT'nin

elektrofizyolojik etkisinin de tedavi sonrası 4'ncü ayda azalmakla birlikte devam ettiğini düşündürmektedir.

4. Çalışmamızda enjeksiyon yapılmayan orbikülaris okuli kasında etkilenen taraf kadar belirgin olmamakla birlikte tedavi sonrası BKAP amplitüdlerinin istatistiksel anlamlı olarak düştüğü izlenmiştir. BoNT'nin bu etkisinin sistemik dolaşım yolu ile oluşabileceği düşünülmüştür.

5. Çalışmamızda 3 c/s düşük frekans uyarım ile yapılan ASU testinde etkilenen tarafta tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1'inci hafta ve 1'inci ayda nöromusküler ileti bozukluğunu düşündüren fizyolojik sınırlarda dekrement yanıt gözlenmiştir.

6. Hemifasiyal spazm olgularının elektrofizyolojik incelemelerinde görülen karakteristik anormallik, supraorbital sinir üzerine uygulanan elektriksel uyarım sonucu trigeminofasiyal refleks ile orbikülaris okuli ile sınırlandırılması gereken yanıtın orbikülaris oris kasından da kaydedilmesidir [102]. Bizim çalışmamızda da tüm HFS olgularında etkilenen taraf orbikülaris oris kasında sinkinetik yanıtlar elde edilmiştir.

7. Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası üç olguda orbikülaris orisden elde edilen sinkinetik yanıtların tamamen kaybolduğu izlenmiş olup bu hastalarda HFS şiddetinin de düşük olduğu saptanmıştır. Sinkinetik yanıtları devam eden grupta ise BoNT enjeksiyonu sonrası tüm izlem zamanlarında R1 amplitüd ve alanında düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu düşüş en fazla 1'inci ayda görülmüş olup 4'üncü ayda ise bazale dönmediği izlenmiştir.

8. Hemifasiyal spazm olgularında yapılan göz kırpma refleks çalışmalarında orbikülaris okuli kası R1, İR2 ve KR2 latanslarında kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark görülmediği raporlanmıştır [11, 12, 20]. Bizim çalışmamızda da, etkilenen taraf orbikülaris okuli R1, İR2 ve KR2 latanslarında kontrol grubu ve sağlam taraf ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır.

9. Çalışmamızda BoNT tedavisi sonrası etkilenen taraf orbikülaris okuli erken ve geç yanıtları(R1, İR2, KR2) ve orbikülaris oris R1 sinkinetik yanıt latanslarında istatistiksel anlamlı olarak gecikme izlenmiştir. Orbikülaris okuli R1 latansına kıyasla orbikülaris oris R1 latansının istatistiksel olarak daha fazla geciktiği gözlemlenmiştir. Bu durumu, orbikülaris okuli BoNT dozuna kıyasla yüzün alt yarısındaki kaslara uygulanan çok düşük dozdaki BoNT'nin orbikülaris orise lokal difüzyonu ile açıklamak zordur. BoNT sonrası hem orbikülaris okuli göz kırpma refleks yanıtları hem de orbikülaris oris sinkinetik yanıtlarının gecikmesinin trigeminal afferent mekanizma üzerinden fasiyal motor nöronlarının uyarılabilirliğinin azalması ile izah edilebileceği düşünülmektedir.

10. Bizim çalışmamızda HFS kliniği ile korele olan tek elektrofizyolojik bulgunun sinkinetik yanıtların amplitüd ve alanındaki değişimler olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan sinkinetik yanıt alan ve amplitüd değerinin HFS şiddet derecelendirmesinde önemli bir bulgu olabileceği ve bunun hastalık şiddeti değerlendirilirken kullanılabileceği akla gelmektedir.

11. Sonuç olarak bizim çalışmamız BoNT'nin nöromusküler kavşak etkilerinin yanı sıra trigeminal afferent sistem üzerinden fasiyal sinir motor

nükleusunun uyarılabilirliğini baskılayarak beyin sapı devreleri üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. HFS hastalarının sinkinetik yanıt amplitüd ve alan değeri ile klinik şiddetin korele olması, göz kırpma refleksinin elektrofizyolojik olarak hastalık şiddet değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

7. Kaynaklar:

1. Wang, A. and J. Jankovic, *Hemifacial spasm: clinical findings and treatment.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1998. 21(12): p. 1740-1747.

2. Evidente, V.G.H. and C.H. Adler. *Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1998. Elsevier.

3. Elston, J.S., *The management of blepharospasm and hemifacial spasm* Journal of neurology, 1992. 239(1): p. 5-8.

4. Auger, R.G. and J.P. Whisnant, Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted county, Minnesota, 1960 to 1984. Archives of neurology, 1990. 47(11): p. 1233-1234.

5. Marsden, C.D., *Marsden's Book of Movement Disorders. Peripheral Movement Disorders.* 1994 (3rd Edition): p. 406-417.

6. Chaudhry, N., A. Srivastava, and L. Joshi, *Hemifacial spasm: the past, present and future.* Journal of the neurological sciences, 2015. 356(1-2): p. 27-31.

7. Nielsen, V.K., *Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: ectopic/ephaptic excitation.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1985. 8(7): p. 545-555.

8. Møller, A.R., *Vascular compression of cranial nerves: II: pathophysiology.* Neurological research, 1999. 21(5): p. 439-443.

9. Wilkinson, M.F. and A.M. Kaufmann, *Facial motor neuron excitability in hemifacial spasm: a facial MEP study.* Canadian Journal of Neurological Sciences, 2014. 41(2): p. 239-245.

10. Møller, A.R. and P.J. Jannetta, *Blink reflex in patients with hemifacial spasm: observations during microvascular decompression operations.* Journal of the neurological sciences, 1986. 72(2): p. 171-182.

11. Eekhof, J., et al., *Blink reflexes and lateral spreading in patients with synkinesia after Bell's palsy and in hemifacial spasm.* European neurology, 2000. 43(3): p. 141-146.

12. Ogawara, K., et al., *Trigeminal afferent input alters the excitability of facial motoneurons in hemifacial spasm.* Neurology, 2004. 62(10): p. 1749-1752.

13. Hamjian, J.A. and F.O. Walker, *Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum‐A toxin in humans.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1994. 17(12): p. 1385-1392.

14. Simpson, L.L., *The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin.* Pharmacological reviews, 1981. 33(3): p. 155-188.

15. Palomar, F.J. and P. Mir, *Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin.* Clinical Neurophysiology, 2012. 123(1): p. 54-60.

16. Eleopra, R., et al., *Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans Evidence of an action in untreated near muscles by peripheral local diffusion.* Neurology, 1996. 46(4): p. 1158-1160.

17. Girlanda, P., et al., *Unilateral injection of botulinum toxin in blepharospasm: single fiber electromyography and blink reflex study.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1996. 11(1): p. 27-31.

18. Bogucki, A., *Serial SFEMG studies of orbicularis oculi muscle after the first administration of botulinum toxin.* European journal of neurology, 1999. 6(4): p. 461-467.

19. Geller, B.D., M. Hallett, and J. Ravits, *Botulinum toxin therapy in hemifacial spasm: clinical and electrophysiologic studies.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1989. 12(9): p. 716-722.

20. Kurt, T., et al., *The effects of botulinum toxin A on ephaptic transmission in idiopathic hemifacial spasm.* International Journal of Neuroscience, 2009. 119(11): p. 2044-2055.

21. Chen, R.S., C.S. Lu, and C.H. Tsai, *Botulinum toxin A injection in the treatment of hemifacial spasm.* Acta neurologica scandinavica, 1996. 94(3): p. 207-211.

22. Tan, E., et al., *Validation of a short disease specific quality of life scale for hemifacial spasm: correlation with SF-36.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2005. 76(12): p. 1707-1710.

23. Campbell, W.W. and R.N. DeJong, *DeJong's the neurologic examination*. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.

24. H. Royden Jones, J.J.S.G.A.R.B., *Netter's Neurology,VII Cranial Nerve, Facial.* 2011: p. 112-115.

25. May, M. and B. Schaitkin, *The Facial Nerve, May's 2nd ed*. 2000, Thieme, New York, Stuttgart.

26. Ertekin, C., *Sentral ve Periferik EMG, Anatomi, Fizyoloji ve Klinik, Beyin Sapı ve Kranial Sinirler, Fasiyal Sinir.* 2006: p. 525-528.

27. Henry Gray, Anatomy of the Human Body (Pub: 1918). Fig:697. P. 1825–1861

28. Schultze, F., *Linksseitiger Facialiskrampf in Folge eines Aneurysma der Arteria vertebralis sinistra.* Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 1875. 65(3): p. 385-391.

29. W.R. Gowers, *Diseases of the cranial nerves, A Manual of Diseases of the Nervous System, J & A Churchill, London* 1886: p. 228–237.

30. Colosimo, C. and A. Berardelli, *An early image of hemifacial spasm: Édouard Brissaud contribution.* Movement Disorders, 2010. 25(5): p. 531-533.

31. Pawlowski, M., B. Gess, and S. Evers, *The Babinski‐2 sign in hemifacial spasm.* Movement Disorders, 2013. 28(9): p. 1298-1300.

32. Abbruzzese, G., A. Berardelli, and G. Defazio, *Hemifacial spasm*, in *Handbook of clinical neurology*. 2011, Elsevier. p. 675-680.

33. Tan, E. and L. Chan, *Young onset hemifacial spasm.* Acta neurologica scandinavica, 2006. 114(1): p. 59-62.

34. Nilsen, B., K.-D. Le, and E. Dietrichs, *Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway.* Neurology, 2004. 63(8): p. 1532-1533.

35. Poungvarin, N., V. Devahastin, and A. Viriyavejakul, *Treatment of various movement disorders with botulinum A toxin injection: an experience of 900 patients.* Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet, 1995. 78(6): p. 281-288.

36. Micheli, F., et al., *Familial hemifacial spasm.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1994. 9(3): p. 330-332.

37. Yaltho, T.C. and J. Jankovic, *The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms.* Movement Disorders, 2011. 26(9): p. 1582-1592.

38. Tan, E. and J. Jankovic, *Bilateral hemifacial spasm: a report of five cases and a literature review.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1999. 14(2): p. 345-349.

39. Colosimo, C., et al., *A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm.* Archives of neurology, 2006. 63(3): p. 441-444.

40. Mauriello Jr, J.A., et al., *Treatment choices of 119 patients with hemifacial spasm over 11 years.* Clinical neurology and neurosurgery, 1996. 98(3): p. 213-216.

41. Tan, E.-K., et al., *Botulinum toxin improves quality of life in hemifacial spasm: validation of a questionnaire (HFS-30).* Journal of the neurological sciences, 2004. 219(1-2): p. 151-155.

42. Devoize, J., *" The other" Babinski's sign: paradoxical raising of the eyebrow in hemifacial spasm.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2001. 70(4): p. 516.

43. Stamey, W. and J. Jankovic, *The other Babinski sign in hemifacial spasm.* Neurology, 2007. 69(4): p. 402-404.

44. Stenner, A., G. Reichel, and W. Hermann, *Babinski 2-phenomenon-A new and old test for the differentiation of hemifacial spasm and one-sided blepharospasm: P190.* Movement Disorders, 2006. 21: p. S380-S381.

45. Carter, J.B., et al., *Familial hemifacial spasm.* Arch Ophthalmol, 1990. 108(2): p. 249-250.

46. Barbosa, E.R., et al., *Familial hemifacial spasm: report of two cases.* Arquivos de neuro-psiquiatria, 1998. 56(1): p. 111-115.

47. Møller, A.R. and P.J. Jannetta, *Physiological abnormalities in hemifacial spasm studied during microvascular decompression operations.* Experimental neurology, 1986. 93(3): p. 584-600.

48. Girard, N., et al., *Three-dimensional MRI of hemifacial spasm with surgical correlation.* Neuroradiology, 1997. 39(1): p. 46-51.

49. Campos-Benitez, M. and A.M. Kaufmann, *Neurovascular compression findings in hemifacial spasm.* J Neurosurg 2008,109(3):416-20.

50. Arbab, A.S., et al., *Simultaneous display of MRA and MPR in detecting vascular compression for trigeminal neuralgia or hemifacial spasm:*

comparison with oblique sagittal views of MRI. European radiology, 2000. 10(7): p. 1056-1060.

51. Ho, S., et al., *A case-controlled MRI/MRA study of neurovascular contact in hemifacial spasm.* Neurology, 1999. 53(9): p. 2132-2132.

52. Tan, E.-K., L.-L. Chan, and J. Jankovic, *A case-controlled MRI/MRA study of neurovascular contact in hemifacial spasm.* Neurology, 2000. 55(1): p. 155-156.

53. Tan, E., et al., *Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in patients with hemifacial spasm.* Annals of the Academy of Medicine, Singapore, 1999. 28(2): p. 169-173.

54. Defazio, G., et al., *Influence of age on the association between primary hemifacial spasm and arterial hypertension.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003. 74(7): p. 979-981.

55. Defazio, G., et al., *Primary hemifacial spasm and arterial hypertension: a multicenter case–control study.* Neurology, 2000. 54(5): p. 1198-1200.

56. Chan, L.L., et al., *Case control MR‐CISS and 3D TOF MRA imaging study of medullary compression and hypertension in hemifacial spasm.* Movement Disorders, 2008. 23(13): p. 1820-1824.

57. Miwa, H., Y. Mizuno, and T. Kondo, *Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature.* Journal of the neurological sciences, 2002. 193(2): p. 97-102.

58. Han, I., et al., *The role of genetic factors in the development of hemifacial spasm: preliminary results*, in *Reconstructive Neurosurgery*. 2008, Springer. p. 107-110.

59. Kuroki, A., A.R. Moller, and S. Saito, *Recordings from the facial motonucleus in rats with signs of hemifacial spasm.* Neurological research, 1994. 16(5): p. 389-392.

60. Baizabal-Carvallo, J.F. and J. Jankovic, *Distinguishing features of psychogenic (functional) versus organic hemifacial spasm.* Journal of neurology, 2017. 264(2): p. 359-363.

61. Tan, E.-K. and J. Jankovic, *Psychogenic hemifacial spasm.* The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2001. 13(3): p. 380-384.

62. Elibol, B., *Hareket Bozuklukları; Hemifasiyal Spazm.* 2011(Birinci Baskı): p. 498.

63. Lefaucheur, J.-P., et al., *Diagnosis of primary hemifacial spasm.* Neurochirurgie, 2018. 64(2): p. 82-86.

64. Horowitz, S.H., *Hemifacial spasm and facial myokymia: electrophysiological findings.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1987. 10(5): p. 422-427.

65. Gutmann, L. and H.C. Hopf, *Facial myokymia and contraction persisting 20 years: a case of pontine glioma.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1994. 17(12): p. 1461-1463.

66. Chalk, C.H., et al., *Facial myokymia and unilateral basilar invagination.* Neurology, 1988. 38(11): p. 1811-1811.

67. Negri, S., T. Caraceni, and L. De Lorenzi, *Facial myokymia and brain stem tumor.* European neurology, 1976. 14(2): p. 108-118.

68. Selvapandian, S. and V. Rajshekhar, *Facial myokymia as the presenting symptom of a pontine glioma.* Neurology India, 1999. 47(3): p. 241.

69. Krauss, J.K., et al., *Facial myokymia and spastic paretic facial contracture as the result of anaplastic pontocerebellar glioma.* Neurosurgery, 1993. 32(6): p. 1031-1034.

70. Juvarra, G., et al., *Facial myokymia in the course of a pontine tumor.* The Italian Journal of Neurological Sciences, 1981. 2(1): p. 35-42.

71. Sharma, R., et al., *Persistent facial myokymia: a rare pathognomic physical sign of intrinsic brain-stem lesions: report of 2 cases and review of literature.* Journal of postgraduate medicine, 1992. 38(1): p. 37.

72. Gutmann, L., H.G. Thompson, and J.D. Martin, *Transient facial myokymia: an uncommon manifestation of multiple sclerosis.* JAMA, 1969. 209(3): p. 389-391.

73. Sedano, M.J., et al., *Continuous facial myokymia in multiple sclerosis: treatment with botulinum toxin.* European neurology, 2000. 43(3): p. 137-140.

74. Daube, J.R., J.J. Kelly, and R.A. Martin, *Facial myokymia with polyradiculoneuropathy.* Neurology, 1979. 29(5): p. 662-662.

75. Sullivan Jr, R.L. and A.G. Reeves, *Normal cerebrospinal fluid protein, increased intracranial pressure, and the guillain‐barré syndrome.* Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1977. 1(1): p. 108-109.

76. Wasserstrom, W.R. and A. Starr, *Facial myokymia in the Guillain-Barré syndrome.* Archives of neurology, 1977. 34(9): p. 576-577.

77. Tan, E., L. Chan, and K. Koh, *Coexistent blepharospasm and hemifacial spasm: overlapping pathophysiologic mechanism?* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. 75(3): p. 494-496.

78. Rajabally, Y., D. Farrell, and N. Messios, *Oro-mandibular dystonia in a case of multiple sclerosis with capsular plaque.* European neurology, 2003. 49(3): p. 190-191.

79. Tan, E.-K. and J. Jankovic, *Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia long-term follow-up.* Neurology, 1999. 53(9): p. 2102-2102.

80. Raoofi, S., H. Khorshidi, and M. Najafi, *Etiology, Diagnosis and Management of Oromandibular Dystonia: an Update for Stomatologists.* Journal of Dentistry, 2017. 18(2): p. 73.

81. Huang, C., et al., *Application of electrophysiological methods and magnetic resonance tomographic angiography in the differentiation between hemifacial spasm and Meige syndrome.* Neurological Sciences, 2016. 37(5): p. 769-775.

82. Thompson, P. and W. Carroll, *Hemimasticatory spasm—a peripheral paroxysmal cranial neuropathy?* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1983. 46(3): p. 274-276.

83. Captier, G., et al., *Organization and microscopic anatomy of the adult human facial nerve: anatomical and histological basis for surgery.* Plastic and reconstructive surgery, 2005. 115(6): p. 1457-1465.

84. Lefaucheur, J.-P., *New insights into the pathophysiology of primary hemifacial spasm.* Neurochirurgie, 2018. 64(2): p. 87-93.

85. Martin, M.R. and D. Lodge, *Morphology of the facial nucleus of the rat.* Brain research, 1977. 123(1): p. 1-12.

86. Radpour, S., *Organization of the facial nerve nucleus in the cat.* The Laryngoscope, 1977. 87(4): p. 557-574.

87. Radpour, S. and R.R. Gacek, *Facial nerve nucleus in the cat. Further study.* The laryngoscope, 1980. 90(4): p. 685-692.

88. Jannetta, P., E. Hackett, and J. Ruby. *Electromyographic and electron microscopic correlates in hemifacial spasm treated by microsurgical relief of neurovascular compression*. in *Surgical forum*. 1970.

89. Kumagami, H., *Neuropathological findings of hemifacial spasm and trigeminal neuralgia.* Archives of Otolaryngology, 1974. 99(3): p. 160-164.

90. Rudy, J., *Hemifacial spasm. Ultrastructural changes in the facial nerve induced by neurovascular compression.* Surg Neurol, 1975. 4: p. 369-370.

91. Bratzlavsky, M. and H.V. Eecken, *Altered synaptic organization in facial nucleus following facial nerve regeneration: an electrophysiological study in man.* Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1977. 2(1): p. 71-73.

92. Elmqvist, D., et al., *Hemifacial spasm: electrophysiological findings and the therapeutic effect of facial nerve block.* Muscle & nerve, 1982. 5(9S): p. S89-94.

93. Ferguson, J.H., *Hemifacial spasm and the facial nucleus.* Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1978. 4(2): p. 97-103.

94. Wartenberg, R., *Hemifacial spasm: a clinical and pathophysiological study*. 1952: Oxford University Press.

95. Møller, A.R., *Interaction between the blink reflex and the abnormal muscle response in patients with hemifacial spasm: results of intraoperative recordings.* Journal of the neurological sciences, 1991. 101(1): p. 114-123.

96. Nielsen, V.K., *Pathophysiology of hemifacial spasm I. Ephaptic transmission and ectopic excitation.* Neurology, 1984. 34(4): p. 418-418.

97. Auger, R.G., *Hemifacial spasm Clinical and electrophysiologic observations.* Neurology, 1979. 29(9 Part 1): p. 1261-1261.

98. Kameyama, S., et al., *Ephaptic transmission is the origin of the abnormal muscle response seen in hemifacial spasm.* Clinical Neurophysiology, 2016. 127(5): p. 2240-2245.

99. Nielsen, V.K., *Pathophysiology of hemifacial spasm II. Lateral spread of the supraorbital nerve reflex.* Neurology, 1984. 34(4): p. 427-427.

100. Montero, J., J. Serra, and L. Montserrat, *Axon reflexes or ephaptic responses simulating blink reflex R1 after XII- VII nerve anastomosis.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1996. 19(7): p. 848-852.

101.Valls-Sole, J. and E.S. Tolosa, *Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm.* Neurology, 1989. 39(8): p. 1061-1061.

102.Valls- Solé, J., *Electrodiagnostic studies of the facial nerve in peripheral facial palsy and hemifacial spasm.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2007. 36(1): p. 14-20.

103.Tan, N.C., L.L. Chan, and E.K. Tan, *Hemifacial spasm and involuntary facial movements.* Qjm, 2002. 95(8): p. 493-500.

104.McLaughlin, M.R., et al., *Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations.* Journal of neurosurgery, 1999. 90(1): p. 1-8.

105.Defazio, G., et al., *Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm: a 10-year multicenter study.* Archives of Neurology, 2002. 59(3): p. 418-420.

106.Costa, J., et al., *Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm.* Cochrane database of systematic reviews, 2005(1).

107.Simpson, D., et al., *Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review) Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology, 2008. 70(19): p. 1699-1706.

108.Naumann, M. and W. Jost, *Botulinum toxin treatment of secretory disorders.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2004. 19(S8): p. S137-S141.

109.Shapiro, R.L., C. Hatheway, and D.L. Swerdlow, *Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review.* Annals of internal medicine, 1998. 129(3): p. 221-228.

110.Aoki, K. and B. Guyer, *Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions.* European Journal of Neurology, 2001. 8: p. 21-29.

111.Greene, P.E. and S. Fahn, *Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1993. 8(4): p. 479-483.

112.Hanson, M.A. and R.C. Stevens, *Structural view of botulinum neurotoxin in numerous functional states.* Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: p. 11-28.

113.Jankovic, J., *Botulinum toxin in clinical practice.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. 75(7): p. 951-957.

114.Montecucco, C., G. Schiavo, and O. Rossetto, *The mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins*, in *Toxicology-From Cells to Man*. 1996, Springer. p. 342-354.

115.*3d ribbon model of botulinum neurotoxin serotype A. Wikimedia.org adapted from: Lacy, D.B., Tepp, W., Cohen, A.C., DasGupta, B.R., Stevens, R.C. (1998) Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. Nat.Struct.Biol. 5: 898-902.*

116. Black, J.D. and J.O. Dolly, *Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis.* The Journal of cell biology, 1986. 103(2): p. 535-544.

117. Catsicas, S., G. Grenningloh, and E.M. Pich, *Nerve-terminal proteins: to fuse to learn.* Trends in neurosciences, 1994. 17(9): p. 368-373.

118. Blasi, J., et al., *Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC- 1/syntaxin.* The EMBO journal, 1993. 12(12): p. 4821-4828.

119. Schiavo, G., et al., *Identification of the nerve terminal targets of botulinum neurotoxin serotypes A, D, and E.* Journal of biological chemistry, 1993. 268(32): p. 23784-23787.

120. *https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Presynaptic_CNTs_ targets.svg.*

121. Dressler, D. and F.A. Saberi, *Botulinum toxin: mechanisms of action.* European neurology, 2005. 53(1): p. 3-9.

122. Brin, M.F., *Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1997. 20(S6): p. 146-168.

123. Turton, K., J.A. Chaddock, and K.R. Acharya, *Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility.* Trends in biochemical sciences, 2002. 27(11): p. 552-558.

124. *Rysin, Wikimedia commons. Botulinum Toxin Mechanism of Toxicity. Wikimedia.org (2011).*

125. Rosales, R.L., et al., *Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin- A injection.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1996. 19(4): p. 488-496.

126. Pickett, A. and R.L. Rosales, *New trends in the science of botulinum toxin-A as applied in dystonia.* International Journal of Neuroscience, 2011. 121(sup1): p. 22-34.

127. Ward, S.R. and R.L. Lieber, *Biological and Mechanical Pathologies in Spastic Skeletal Muscle: The Functional Implications of Therapeutic Neurotoxins*, in *Botulinum Toxin: Therapeutic Clinical Practice and Science*. 2009, Elsevier Inc.

128. Garner, C., et al., *Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1993. 8(1): p. 33-37.

129. Girlanda, P., et al., *Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1992. 55(9): p. 844-845.

130. Lange, D., et al., *Distant effects of locally injected botulinum toxin: incidence and course.* Advances in neurology, 1988. 50: p. 609.

131. Lange, D.J., et al., *Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double- blind study of single fiber EMG changes.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1991. 14(7): p. 672-675.

132. OIney, R.K., et al., *Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection.* Neurology, 1988. 38(11): p. 1780-1780.

133. Sanders, D., E.W. Massey, and E. Buckley, *Botulinum toxin for blepharospasm: single-fiber EMG studies.* Neurology, 1986. 36(4): p. 545-547.

134. Takamizawa, K., et al., *TLC immunostaining characterization of Clostridium botulinum type A neurotoxin binding to gangliosides and free fatty acids.* FEBS letters, 1986. 201(2): p. 229-232.

135. Lange, D.J., et al., *Distant effects of local injection of botulinum toxin.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1987. 10(6): p. 552-555.

136. Habermann, E., *125 I-labeled neurotoxin from Clostridium botulinum A: preparation, binding to synaptosomes and ascent to the spinal cord.* Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 1974. 281(1): p. 47-56.

137. Filippi, G.M., et al., *Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles.* Acta oto-laryngologica, 1993. 113(3): p. 400-404.

138. Conte, A., et al., *Electrical activation of the orbicularis oculi muscle does not increase the effectiveness of botulinum toxin type A in patients with blepharospasm.* European journal of neurology, 2010. 17(3): p. 449-455.

139. Zeuner, K.E., et al., *Associative stimulation of the supraorbital nerve fails to induce timing-specific plasticity in the human blink reflex.* PLoS one, 2010. 5(10): p. e13602.

140. Ce, P., *Central effects of botulinum toxin: study of brainstem auditory evoked potentials.* European journal of neurology, 2000. 7(6): p. 747-747.

141. Mir, P., et al., *Alteration of central motor excitability in a patient with hemimasticatory spasm after treatment with botulinum toxin injections.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2006. 21(1): p. 73-78.

142. Kim, D.-Y., B.-M. Oh, and N.-J. Paik, *Central effect of botulinum toxin type A in humans.* International journal of neuroscience, 2006. 116(6): p. 667-680.

143. Naumann, M. and K. Reiners, *Long-latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by botulinum toxin.* Brain: a journal of neurology, 1997. 120(3): p. 409-416.

144. Kaňovský, P., et al., *Change in lateralization of the P22/N30 cortical component of median nerve somatosensory evoked potentials in patients with cervical dystonia after successful treatment with botulinum toxin A.* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1998. 13(1): p. 108-117.

145. Byrnes, M., et al., *The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection.* Brain: a journal of neurology, 1998. 121(5): p. 977-988.

146. Kojovic, M., et al., *Botulinum toxin injections reduce associative plasticity in patients with primary dystonia.* Movement Disorders, 2011. 26(7): p. 1282-1289.

147. Abbruzzese, G. and A. Berardelli, *Sensorimotor integration in movement disorders.* Movement disorders, 2003. 18(3): p. 231-240.

148. Rosales, M.L.D.S.a.R.L., *Indirect Central Nervous System Effects of Botulinum Toxin.* https://www.cambridge.org/core/terms.https://doi.org/10.1017/9781316459324.024, 2018, Jun.

149. Comella, C.L. and S.L. Pullman, *Botulinum toxins in neurological disease.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2004. 29(5): p. 628-644.

150. Moore, A., *General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin.* Handbook of botulinum toxin treatment, 1995: p. 28-53.

151. Brin, M.F., M. Hallett, and J. Jankovic, *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic*. 2002: Lippincott William & Wilkins.

152. Aoki, K., *A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice.* Toxicon, 2001. 39(12): p. 1815-1820.

153. *https://pdf.ilacprospektusu.com/6637-botox-liyofilize-toz-iceren-flakon-kub.pdf.*

154. Shaari, C.M. and I. Sanders, *Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1993. 16(9): p. 964-969.

155. Shaari, C.M., et al., *Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia.* The Laryngoscope, 1991. 101(9): p. 960-964.

156. Borodic, G.E., et al., *Histologic assessment of dose‐related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections.* Movement Disorders, 1994. 9(1): p. 31-39.

157. Odergren, T., et al., *A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1998. 64(1): p. 6-12.

158. Sloop, R.R., D. Cole, and M.C. Patel, *Muscle paralysis produced by botulinum toxin type A injection in treated torticollis patients compared*

with toxin naive individuals. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2001. 16(1): p. 100-105.

159. Mezaki, T., et al., *Treatment of hemifacial spasm with type A botulinum toxin (AGN 191622): a dose finding study and the evaluation of clinical effect with electromyography.* No to shinkei= Brain and nerve, 1999. 51(5): p. 427-432.

160. Sorgun, M.H., et al., *Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years.* Journal of Clinical Neuroscience, 2015. 22(8): p. 1319-1325.

161. Frei, K., D. Truong, and D. Dressler, *Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm: comparing different therapeutic preparations.* European journal of neurology, 2006. 13: p. 30-35.

162. Göschel, H., et al., *Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies—therapeutic consequences.* Experimental neurology, 1997. 147(1): p. 96-102.

163. Klein, A.W., *Complications with the use of botulinum toxin.* International ophthalmology clinics, 2005. 45(3): p. 163-169.

164. N, E.C.E., *Göz kırpma refleksleri: I-Normal subjeler ve fizyopatolojik anlamı.* Ege Üniv Tıp Fak Mecm. 14, 31-43,, 1975.

165. Overend, W., *Preliminary note on a new cranial reflex.* The Lancet, 1896. 147(3784): p. 619.

166. Kugelberg, E., *Facial reflexes.* Brain, 1952. 75(3): p. 385-396.

167. Rushworth,G., *Observations on blink reflexes.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1962. 25(2): p. 93.

168.Esteban, A., *A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex.* Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 1999. 29(1): p. 7-38.

169. Aramideh, M. and B. Ongerboer de Visser, *Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2002. 26(1): p. 14-30.

170. Oh, S.J., *Clinical electromyography nerve conduction studies, 3rd edn.* European Journal of Neurology, 2003. 10(5): p. 605-605.

171. Preston , D.C.and B.E. Shapiro, *Electromyography and Neuromuscular Disorders E-Book: Clinical-Electrophysiologic Correlations (Expert Consult-Online).* 2012: Elsevier Health Sciences.

172. Preston, D.C. and B.E. Shapiro, *Electromyography and Neuromuscular Disorders E-Book: Clinical-Electrophysiologic Correlations; Blink reflex.* 3rd Edition ed. 2013: Elsevier Health Sciences.

173. Kimura, J., *Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period.* Brain: a journal of neurology, 1975. 98(3): p. 413-426.

174. Ongerboer de Visser, B., *Anatomical and functional organization of reflexes involving the trigeminal system in man.-Jaw reflex, blink reflex, corneal reflex, and exteroceptive suppression.* Motor control mechanisms in health and disease, 1983.

175. Shahani, B.T. and R.R. Young, *Human orbicularis oculi reflexes.* Neurology, 1972. 22(2): p. 149-149.

176. Kimura, J. and L.W. Lyon, *Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1972. 35(2): p. 228-233.

177. Ongerboer de Visser, B. and H. Kuypers, *Late blink reflex changes in lateral medullary lesions: An electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's syndrome.* Brain, 1978. 101(2): p. 285-294.

178. Holstege, G., et al., *Anatomical observation on the afferent projections to the retractor bulbi motoneuronal cell group and other pathways possibly related to the blink reflex in the cat.* Brain research, 1986. 374(2): p. 321-334.

179. Eekhof, J.L., et al., *Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1996. 19(1): p. 10-15.

180. Kimura, J., *Electrodiagnosis in Disease of Nerves and Muscles.Principle and Practice, 2nd Edition. F.A. Davis, Philadelphia,*. 1989.

181. Berardelli, A., et al., *The orbicularis oculi reflexes.* Recommendation for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the Intern at. Federation of clinical neurophysiol. aSuppl, 1999. 52.

182. Wabbels, B. and P. Roggenkämper, *Botulinum toxin in hemifacial spasm: the challenge to assess the effect of treatment.* Journal of neural transmission, 2012. 119(8): p. 963-980.

183. Taylor, J., et al., *Treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum A toxin: a Canadian multicentre study.* Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 1991. 26(3): p. 133-138.

184. Sampaio, C., et al., *DYSBOT: a single‐blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A—Dysport and Botox—assuming a ratio of 4: 1.* Movement Disorders, 1997. 12(6): p. 1013-1018.

185. Gupta, M., G. Singh, and G. Khwaja, *Botulinum toxin in the treatment of dystonias-A hospital based study.* Journal-Association Of Physicians Of India, 2003. 51: p. 447-454.

186. Brashear, A., et al., *Duration of effect of botulinum toxin type A in adult patients with cervical dystonia: a retrospective chart review.* Clinical therapeutics, 2000. 22(12): p. 1516-1524.

187. Jankovic, J., K. Schwartz, and D.T. Donovan, *Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1990. 53(8): p. 633-639.

8. ÖZET

Botulinum Toksin Tedavisi Altındaki Hemifasiyal Spazm Olgularında Klinik Ve Elektrofizyolojik Testlerin Gözlenmesi

Biz çalışmamızda 16 idiyopatik HFS olgusunda BoNT'nin klinik ve elektrofizyolojik etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla HFS olgularını BoNT enjeksiyonu öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1'inci hafta, 1'inci ay ve 4'üncü ayda göz kırpma refleksi, orbikülaris okuli BKAP ve ASU testi ile değerlendirdik. Ayrıca her vizitte olguların HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarını hesapladık.

Çalışmamızın sonucunda BoNT enjeksiyonu sonrası tüm izlem zamanlarında HFS şiddeti ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçek skorlarında anlamlı azalma olduğu görüldü. Orbikülaris okuli BKAP amplitüdlerinde anlamlı düşüş gözlendi ve etkilenen taraf orbikülaris okuli kasında düşük frekans ASU testinde dekrement yanıt izlendi. Göz kırpma refleksi testinde etkilenen taraf orbikülaris okuli erken ve geç yanıt latansları (R1,İR2, KR2) ile orbikülaris oris R1 sinkinetik yanıt latanslarında anlamlı gecikme olduğu görüldü. Ayrıca orbikülaris oris kası sinkinetik yanıtlarının amplitüd ve alan değerlerinde anlamlı düşüş olduğu saptandı. Tüm bu bulgular BoNT enjeksiyonu sonrası 1'inci ayda en belirgin olup 4'üncü ayda halen devam etmekteydi. Çalışmamızda önemli bir bulgu olarak HFS şiddet ve HFS-7 yaşam kalitesi ölçeği ile orbikülaris oris sinkinetik yanıt amplitüd ve alan değişimleri arasında anlamlı koralasyon saptandı.

Sonuç olarak bizim çalışmamız BoNT'nin nöromusküler kavşak etkilerinin yanı sıra trigeminal afferent sistem üzerinden fasiyal sinir motor nükleusunun uyarılabilirliğini baskılayarak beyin sapı devreleri üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca HFS olgularının sinkinetik yanıt amplitüd ve alan değeri ile klinik şiddetin korele olması, göz kırpma refleksinin elektrofizyolojik olarak hastalık şiddet değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemifasiyal spazm, botulinum nörotoksin, göz kırpma refleksi

9. SUMMARY

The Observation Of Clinical And Electrophysiological Tests İn The Cases with Hemifacial Spasm Under The Treatment Of Botulinum Toxin

In our study, we aimed to investigate the clinical and electrophysiological effects of BoNT in 16 idiopathic HFS cases. For this purpose, we evaluated the HFS cases with blink reflex, orbicularis oculi CMAP and repetitive nerve stimulation test, before the BoNT injection and at the first week, at the first and fourth months of post treatment period. We also calculated the HFS severity and HFS-7 quality of life scale scores at each visit.

As a result of our study, there was significant decrease in HFS severity and HFS-7 quality of life scale scores at all follow-up periods after BoNT injection. CMAP amplitudes of the orbicularis oculi muscle were significantly decrease after BoNT injection and decrement responses were observed in low frequency repetitive nerve stimulation test on the affected side. The latencies of blink reflexes (R1, İR2, KR2) of the affected orbicularis oculi muscle and R1 synkinetic responses of the orbicularis oris muscle were significantly increased after BoNT injection. There was also a significant decrease in amplitude and area values of orbicularis oris muscle synkinetic responses. All these findings were the most prominent at the 1st month after BoNT injection and still continued at the 4th month. In our study, a significant correlation was found between HFS severity and

HFS-7 quality of life scale and orbicularis oris synkinetic response amplitude and area changes.

In conclusion, our study shows that BoNT has an effect on the brainstem circuits by suppressing the excitability of the facial nerve motor nucleus via the trigeminal afferent system as well as the neuromuscular junction effects. In addition, the orbitalis oris synkinetic response amplitude and area value correlated with HFS severity suggest that blink reflex can be used electrophysiologically to evaluate disease severity.

Key words: Hemifacial spasm, botulinum toxin, blink reflex

10.EKLER

EK-1

HEMİFASİYAL SPAZM ŞİDDETİ

0- Anormallik yok, normal göz kırpma

1- Dış uyaranlarla göz kırpma oranında artış

2- Şekil bozukluğu olmaksızın göz kapanmasına eğilim

3- Hafif kısıtlılığa neden olan belirgin spazm

4- Şiddetli, disfigürasyona yol açan, sosyal aktiviteyi kısıtlayan spazm

(Chen ve ark.,1996)

EK-2

HEMİFASİYAL SPAZM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ(HFS-7)

1.Araç kullanırken/sokakta karşıdan karşıya geçerken zorlanıyor musunuz?

0- HİÇ	1-AZ	2-ORTA	3-ÇOK	4-OLDUKÇA ÇOK

2. Okurken zorlanıyor musunuz?

0- HİÇ	1-AZ	2-ORTA	3-ÇOK	4-OLDUKÇA ÇOK

3.Televizyon seyrederken zorlanıyor musunuz?

0- HİÇ	1-AZ	2-ORTA	3-ÇOK	4-OLDUKÇA ÇOK

4.Depresif(çökkün) hissediyor musunuz ?

0- HİÇ	1-AZ	2-ORTA	3-ÇOK	4-OLDUKÇA ÇOK

5.Göz teması kurmaktan kaçınıyor musunuz?

0- HİÇ	1-AZ	2-ORTA	3-ÇOK	4-OLDUKÇA ÇOK

6.İçinde bulunduğunuz durumdan utanç duyuyor musunuz?

0- HİÇ	1-AZ	2-ORTA	3-ÇOK	4-OLDUKÇA ÇOK

7.Diğer insanların tepkilerinden endişe duyuyor musunuz?

0- HİÇ	1-AZ	2-ORTA	3-ÇOK	4-OLDUKÇA ÇOK

Skor: .... /28

(Tan ve ark. , 2005)

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı **:** Özlem Kurtkaya

Soyadı **:** Koçak

Doğum Yeri ve Tarihi **:** Ankara/31.10.1987

Eğitimi

2006-2013	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2013-2018	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yabancı Dili **:** İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği