

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**BOTULİNUM TOKSİN ENJEKSİYONU ÖNCESİ VE SONRASI
OTONOMİK BULGULARIN İNCELENMESİ**

**Gazi YOZGATLI
Hv. Tbp. Kd. Ütđm.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakóltesi
Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2012**

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**BOTULİNUM TOKSİN ENJEKSİYONU ÖNCESİ VE SONRASI
OTONOMİK BULGULARIN İNCELENMESİ**

**Gazi YOZGATLI
Hv. Tbp. Kd. Ütđm.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı'nın Nöroloji Programı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Yaşar KÜTÜKÇÜ
Prof. Tbp. Kd. Alb.**

**ANKARA
2012**

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Botulinum Toksin Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrası Otonomik Bulguların İncelenmesi “ konulu bu çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb. Yaşar KÜTÜKÇÜ

Başkan : Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki ODABAŞI

Üye : Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. M. Fatih ÖZDAĞ

ONAY:

Hv. Tbp. Kd. Ütğm. Gazi YOZGATLI’nın 25/06/2012 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 16 Şubat 2011 gün ve 3730-11/1555 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada botulinum toksini uygulanan hastalarda tedavinin otonom sinir sistemi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki ODABAŞI başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında bana olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, öğrendiklerimde ve nörolojiyi sevmemde büyük katkısı olan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum Sayın Hocam Prof. Tbp. Kd. Alb. Yaşar KÜTÜKÇÜ ve diğer kıymetli hocalarım Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki GÖKÇİL, Prof. Tbp. Kd. Alb. Şeref DEMİRKAYA, Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Fatih ÖZDAĞ, Doç. Tbp. Kd. Alb. Ümit Hıdır ULAŞ, Doç. Tbp. Kd. Alb. Erdal EROĞLU, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Bnb. V.Semai BEK, Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. M.Tayfun KAŞIKÇI, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Oğuzhan ÖZ'e, yardımları nedeniyle uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, klinik personeline ve eşim Keziban'a sonsuz teşekkür ederim.

Gazi YOZGATLI

Hv. Tbp. Kd. Ütğm.

ÖZET

BOTULİNUM TOKSİN ENJEKSİYONU ÖNCESİ VE SONRASI OTONOMİK BULGULARIN İNCELENMESİ

Bilinen en güçlü nörotoksin olan Botulinum toksini (BoNT) uzun yıllardan beri nöroloji kliniklerinde özellikle distoni tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Normalde BoNT uygulanan bölgedeki kas ve salgı bezleri üzerine lokal etki göstermektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda BoNT'un lokal etkisinin yanında hematojenik veya retrograd aksonal transport yollar ile uzak etkilere sebep olduğu gösterilmiştir. Botulizm geçiren hastalarda otonomik sinir sisteminin (OSS) etkilendiği bilinen bir gerçek olup biz de çalışmamızda BoNT enjeksiyonunun otonomik fonksiyonlar üzerine uzak etkilerini araştırmak istedik. Çalışmamızda BoNT enjeksiyonu uygulanan hastalarda otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla pupillometri ve transkraniyal doppler ile ölçülen vazomotor reaktivite testlerini kullandık. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon yapıldıktan sonra maksimum etkinin görülmeye başlandığı (7-10.gün) dönemlerde yapılan ölçümlerin sonuçları karşılaştırıldı. Her iki test sonuçlarında da belirgin farklılık saptanmadı. Ancak çalışmamızın alt parametrelerinden biri olan MCA (orta serebral arter) akım hızı ortalamalarında yüz bölgesine düşük doz uyguladığımız grupta anlamlı düşüklük saptandı. Bu düşümenin BoNT'un lokal etkilerinden kaynaklanmış olabileceği, BoNT'un doza bağımlı olmadan OSS üzerine uzak etkilerinden kaynaklanmış olabileceği veya daha büyük olasılıkla teknik farklılıklar nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği şeklinde üç farklı değerlendirmemiz bulunmaktadır. Sonuç olarak uzun yıllardır klinik pratiğimizde kullandığımız ve OSS üzerine uzak etkilerinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunan BoNT'un yaptığımız testler ile OSS üzerine ciddi komplikasyon ve yan etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, otonom sinir sistemi, vazomotor reaktivite, transkraniyal doppler, pupillometri

Yazar Adı: Hv. Tbp. Kd. Ütğm. Gazi YOZGATLI

Danışman: Prof. Tbp. Kd. Alb. Yaşar KÜTÜKÇÜ

ABSTRACT

INVESTIGATION OF AUTONOMIC FINDINGS BEFORE AND AFTER BOTULINUM TOXIN INJECTION

Botulinum toxin (BoNT) known as the most powerful neurotoxin has been used for many years especially in the treatment of dystonia in neurology clinics effectively. Normally, BoNT shows local effect on applied areas involving the muscles and glands. However, according to the recent researches it has been illustrated that BoNT causes distant effect in a way of hematogenic or retrograde axonal transport along with BoNT's local effect. It is a well-known fact that autonomic nervous system (ANS) is affected in patients with botulism and for that reason we want to investigate distant effect of BoNT injection on autonomic functions in this study. In order to assess autonomic functions, pupillometry and vasomotor reactivity measured by transcranial doppler tests used in patients receiving BoNT injections. Measurements before injection were compared with measurements 7-10 days after injection when maximum effect starts to be seen. There were no significant differences in the results of both tests. Nevertheless, it was found that MCA (Middle Cerebral Artery) average flow velocity being as sub-parameters in this study was significantly lower in the group applied low dose on facial areas. We have three different explanations that his decrease may be caused by the effects of local BoNT, distant effect on ANS without a dose-dependent BoNT and more likely to be caused by technical differences. As a result, it was found that BoNT used in many years in clinics and had a few research on distant effects of ANS does not have serious complications and side effects on ANS.

Key Words: Botulinum toxin, autonomic nervous system, vasomotor reactivity, transcranial doppler, pupillometry

Author: Gazi YOZGATLI, MD

Counselor: Yaşar KÜTÜKÇÜ, MD, Professor

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Botulinum toksininin tarihçesi	2
Botulinum toksininin yapısı ve etki mekanizması	4
Botulinum toksininin tedavi amaçlı kullanımı	7
Botulinum toksininin nörolojide kullanım alanları	10
Botulinum toksininin saklama koşulları	22
Otonom sinir sistemi	23
Otonom sinir sisteminin kontrolü.....	28
Otonom sinir sistemi bozukluklarının sorgulanması.....	28
Otonomik fonksiyonları değerlendirmede kullanılacak testler	30
Pupillometri.....	31
Transkraniyal doppler ve vazomotor reaktivite testleri	32
GEREÇ VE YÖNTEM	36
Çalışma popülasyonu	36
Çalışma tasarımı	36
İstatistiksel analizler.....	40
Etik kurul onayı	40
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	50
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

BoNT	: Botulinum Nörotoksini
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
VMR	: Vazomotor Reaktivite
TCD	: Transkraniyal Doppler
MU	: Mouse Unit
EMG	: Elektromiyografi
SCM	: Sternokleidomastoid
OMD	: Oromandibuler Distoni
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Pİ	: Pulsatilite İndeksi
MCA	: Orta Serebral Arter
NTİ	: Nefes Tutma İndeksi
RT	: Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
SNAP-25	: <i>Synaptosomal-associated protein 25</i>
SNARE	: <i>Soluble NSF (N-ethyl maleimide-sensitive factor) attachment protein receptor</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. BoNT tip-A'nın moleküler yapısı	5
Şekil 2.2. BoNT tip-A'nın etki mekanizması	6
Şekil 2.3. Otonom sinir sistemi.....	24
Şekil 2.4. Pupilla, konstriktör ve dilatatör kasların yerleşimi	31
Şekil 3.1. Çalışmamıza dahil ettiğimiz bir hastanın pupillometri görüntüsü ...	37
Şekil 3.2. TCD protokolü	38
Şekil 3.3. Nefes tutma esnasında serebral kan akım değişikliği.....	39
Şekil 3.4. NTİ'nin hesaplanması	40
Şekil 4.1. Grup I ve grup II MCA akım hız değerleri grafiği	44
Şekil 4.2. Grup I ve grup II MCA Pİ grafiği	44
Şekil 4.3. Grup I ve grup II MCA VMR grafiği.....	45
Şekil 4.4. Grup I ve grup II fotopik pupillometri ölçüm grafiği	49
Şekil 4.5. Grup I ve grup II mezopik pupillometri ölçüm grafiği	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. BoNT'un tıbbi tedavide kullanım alanları	11
Tablo 2.2. Servikal distoni anormal baş pozisyonuna neden olan kaslar ve klinik görünüm	13
Tablo 2.3. OMD'de en çok etkilenen kaslar ve neden oldukları hareketler ...	16
Tablo 2.4. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminin işlevleri.....	27
Tablo 2.5. OSS'nin değerlendirilmesinde kullanılan testler	30
Tablo 2.6. TCD'nin klinik uygulamaları.....	33
Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri	41
Tablo 4.2. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası MCA göstergelerine ait ölçümler	42
Tablo 4.3. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ve uygulama sonrası MCA göstergelerine ait ölçümler.....	42
Tablo 4.4. Grup I ve grup II'ye göre uygulama öncesi ve uygulama sonrası sağ-sol ayrımı yapılmadan MCA göstergelerine ait ölçümler	43
Tablo 4.5. Birinci grupta tek taraflı uygulama yapılan hemifasiyal spazm hastalarında sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası MCA göstergelerine ait ölçümler	45
Tablo 4.6. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler.....	46
Tablo 4.7. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler	46
Tablo 4.8. Grup I ve grup II'ye göre sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler.....	47
Tablo 4.9. Grup I ve grup II'ye göre sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler	48

I-GİRİŞ

Gram pozitif anaerobik bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen botulinum toksini (BoNT) bilinen en güçlü nörotoksindir. Gıda zehirlenmeleri nedenlerinden biri olarak 19. yüzyıldan beri bilinen BoNT, son 30 yıldır birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakta ve yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Nöroloji kliniklerinde BoNT uygulaması servikal distoni, blefarospazm, yazıcı krampı gibi fokal distoniler ile birlikte hemifasiyal spazm ve spastisite gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Etkisini nöromusküler bileşkede ve kolinerjik otonomik sinirlerde asetilkolin salınımını bloke ederek flask paraliziye ve otonomik semptomlara neden olarak gösterir. Ortaya çıkan bu kimyasal denervasyon geçicidir (1).

Lokal uygulanan BoNT genelde güvenli kabul edilmektedir ancak lokal etkisinin yanında uzak noktalara da etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. BoNT'un uzak etkilerinin hematojenik ya da nöral transport yolu ile olduğu düşünülmektedir (2).

Botulizm geçiren hastalarda otonom sinir sisteminin (OSS) etkilendiği bilinmektedir (3). Ancak tedavi amaçlı uygulanan lokal BoNT enjeksiyonunun otonomik fonksiyonlar üzerine olan uzak etkileri tam olarak bilinmemektedir. Lokal etkilerinin yanında uzak etkileri olduğu da anlaşılan BoNT'un bu uzak etkilerinden yola çıkarak otonomik fonksiyonların da muhtemelen etkilenebileceği düşüncesi ile BoNT uygulanan hastaların otonomik fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Hastaların pupil çapı ölçümü ve transkraniyal doppler inceleme (TCD) ile yapılan vazomotor reaktivite (VMR) testleri otonomik fonksiyonları değerlendirmede kullanılabilecek yöntemlerdir (4, 5). Bu iki test sonuçları değerlendirilerek BoNT tedavisinin OSS üzerine etkisi olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

Botulinum Toksininin Tarihçesi

BoNT anaerobik bir bakteri olan Clostridium botulinumun ürettiği bir protein olup bilinen en potent toksindir. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında sistemik bir besin zehirlenmesi olan botulizmin nedeni olarak bulunmuştur.

Besin zehirlenmelerine bağlı oluşan botulizmin klinik semptomlarının doğru ve tam açıklaması ilk kez Justinus Kerner tarafından 1817 ve 1822 yılları arasında yayınlanmıştır (6, 7). Aynı zamanda Kerner 1820 yılında 'sosis zehirlenmesi' olarak isimlendirdiği botulinum toksininin tedavi amaçlı kullanımı ile ilgili fikri ilk olarak ortaya koyan kişidir. Daha sonra 1822 yılında ise ikinci bir yayın olarak çalışmalarını ve hipotezini özetlemiştir. Bu çalışmada; 155 botulizm vakasının klinik evaluasyonu, postmortem çalışmalar, hayvan çalışmaları ve kendi üzerinde kahramanca yaptığı deneyler yer almıştır. Sonuçta BoNT'un duyu iletimini bozmadan, periferik motor, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinde sinyal iletimini engelleyerek etki gösterdiğini belirtmiştir. Modern tıptaki bilgilerimize uygun şekilde tüm musküler ve otonomik semptomları tanımlamıştır (6).

Kerner, yazısının son bölümünde toksinin değişik hastalıklarda tedavi amaçlı olarak kullanımının mümkün olduğundan bahsetmiştir. Toksinin düşük dozlarda kullanıldığında sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesini azaltabileceğini iddia etmiştir. Ayrıca vücut sıvılarının hipersekresyonunda, ter veya mukus salgılamasını azaltmada ve malign hastalıkların ülserlerinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Kerner'in bazı görüşleri günümüzde artık gerçek olmuştur ve bu şekilde Kerner, modern BoNT tedavisinin yaratıcılarının arasındaki yerini almıştır (6).

Botulizm terimi ilk olarak 1870 yılında Müller tarafından kullanılmıştır (botulus latince sosis anlamına gelmektedir) ve Müller sosis zehirlenmesinin etkilerini açıklamıştır. Suçlu bakteri 1895 yılında bulunmuştur. Önceleri besinlerden izole edilen bu anaerobik bakteriye bacillus botulinus denilirken, daha sonra Clostridium botulinum olarak isimlendirilmiştir (6).

BoNT tip-A Hermann Sommer tarafından 1920'li yıllarda purifiye edilmiştir ve bu çalışması ile özellikle ikinci dünya savaşı sırasında BoNT tip-A ve diğer tipler B, C, D, ve E ile ilgili yapılan çalışmalara önder olmuştur. Biyolojik silah olarak potansiyel tehdit olmasından dolayı BoNT askeri güçlerin de ilgisini çekmiştir. Askeri alanlarda kullanılması ve Botulinum toksini ile çalışan araştırmacılar için toksoid aşı üretilmiştir (6).

Dr. Carl Lamana 1946 yılında BoNT tip-A'yı kristalize etmiş ve nontoksik proteinlere bağlı toksik ünitelerden oluştuğunu göstermiştir. Londra'da yaşayan Burgen, Dickens ve Zatman 1949 yılında BoNT tip-A'nın nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını bloke ettiğini açıklamışlardır. Dr. Vernon Brook 1950'lerde BoNT tip-A'nın hiperaktif kasların aktivitesinin azaltılmasında kullanılabileceğini önermiştir (8).

Dr. Daniel Drachman BoNT'un iskelet kasları üzerindeki asetilkolin transmisyonu üzerindeki etkilerini deneysel olarak göstermiştir ve sonraki çalışmalara öncü olmuştur. Drachman BoNT'un uygulandığı kaslarda paralizi yapabileceğini ilk kez göstermiştir (9, 10).

Botulinum toksininin ilk klinik uygulaması 1973 yılında Dr. Alan Scott tarafından yapılmıştır. Scott, BoNT'un hayvan deneylerinde strabismus ve blefarospazm tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Strabismuslu bir hastaya ilk enjeksiyonu 1977 yılında yapmış, 1980 yılında da BoNT tip-A ile strabismus tedavisinde ilk klinik deneyimlerini yayınlamıştır. 1982 yılında ise nistagmus, hemifasiyal spazm, göz kapağı retraksiyonu, tortikolis ve spastisite gib hastalıkların tedavisinde de kullanmıştır (6, 11)

BoNT'un kristal formu ilk olarak 1989 yılında Oculinum® (Inc. Berkeley, California) ticari ismi ile piyasaya sunulmuş ve strabismus ile blefarospazm tedavisinde FDA onayı almıştır (12).

Strabismus tedavisinde elde edilen başarılı sonuçları takiben birçok nörolojik hastalığın tedavisinde, kozmetikte, genel cerrahi, maksillofasiyal, göz, ortopedi ve göğüs cerrahisinde, dermatolojide, ağrı kliniklerinde, otolaringolojide, pediatri, rehabilitasyon merkezlerinde ve ürolojide de kullanılmaya başlanmıştır. BoNT tip-A servikal distoni, blefarospazm ve hemifasiyal spazmın tedavisinde ilk tercih olarak yerini almıştır. Ekstremiteler

distonileri ve oromandibüler distoni tedavisinde birçok medikal tedaviye göre üstün bulunmuştur. Yakın tarihte özellikle lokalize otonomik bozukluklarda ve kozmetikte de yüksek derecede etkin olduğu kanıtlanmıştır. Migren, gerilim tipi baş ağrıları ve bel ağrılarının tedavisi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir (6, 13).

Amerika ve birçok Avrupa ülkesinde 2001 yılında BoNT'un B alt tipi servikal distoni tedavisinde kullanıma girmiştir. BoNT tip-A'nın kullanıldığı diğer hastalıklarda da kullanılabilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

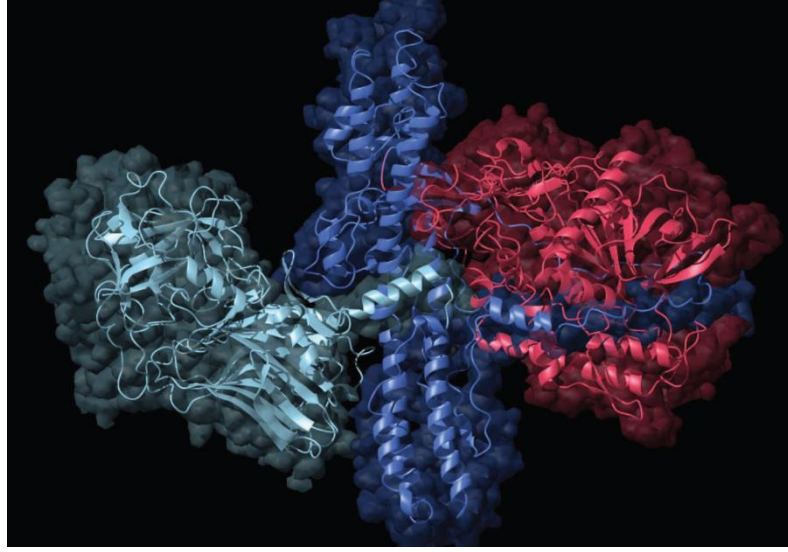
Botulinum Toksininin Yapısı ve Etki Mekanizması

BoNT'un bilinen 7 alt tipi (A,B,C₁₋₂,D,E,F,G) bulunmaktadır. Günümüzde tedavi amaçlı A ve B tipleri kullanılmaktadır (14, 15). Tamamı aynı farmakolojik etkiye sahip olmasına rağmen her birinin farklı antijenik profili ve biyokimyasal etkileri mevcuttur. Bütün toksinler periferik kolinerjik terminallere bağlanır ve içeri girerek nöromusküler bileşkede ve kolinerjik otonomik sinirlerde asetilkolin salınımını bloke ederek flask paraliziye ve otonomik semptomlara neden olur. BoNT kan-beyin bariyerini geçemez.

BoNT anaerobik ortamlarda üretilir ve genellikle kontamine olmuş yiyeceklerden (yiyecek botulizmi) bulaşır. Nadiren yeni doğanların barsaklarında Clostridium sporlarının germinasyonuna bağlı olarak (infant botulizmi) görülebilir veya yara botulizmi şeklinde ortaya çıkabilir (6).

BoNT çinkoya bağlı bir proteaz enzimidir ve hedefi SNARE [*soluble NSF (N-ethyl maleimide-sensitive factor) attachment protein receptor*] proteinleridir. Bu proteinler plazma membranının iç yüzeyindeki veziküle nörotansmitterlerin alınmasından ve ekzositozundan sorumludur.

BoNT disulfid bağıyla bağlanan çift zincirden oluşur. Moleküler ağırlığı yaklaşık 150 kDa'dur. Bağlanma, translokasyon ve katalitik fonksiyonları sağlayan üç ayrı bölümü vardır (Şekil 2.1) (16).



Şekil 2.1. BoNT tip-A'nın moleküler yapısı (16). Sol taraftaki açık mavi alan bağlanma bölgesi olan ağır zincir. Ortadaki koyu mavi alan translokasyon bölgesi. Sağ taraftaki kırmızı alan katalitik etkiyi sağlayan hafif zincir.

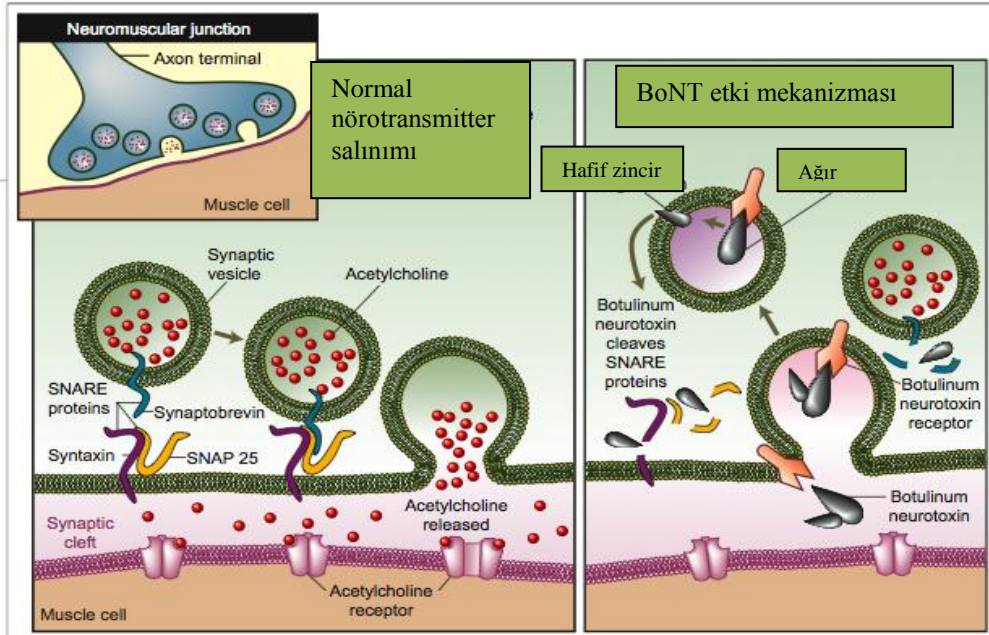
Hafif zincir (katalitik) 50 kDa'dur. İntraselüler etki eden nörotoksin kısmıdır. Membranların birleşmesinden sorumlu spesifik SNARE proteinlere bağlanır. SNARE proteinlerinin bütünlüğü ekzositoz için mutlaka gereklidir. BoNT serotipleri SNARE proteinlerinden bir veya birkaçını parçalayarak sinaptik aralığa asetilkolin salınımını önler. BoNT tip-A'nın etkisi SNARE proteinlerinden SNAP-25 (*Synaptosomal-associated protein 25*) ile ilişkilidir.

Ağır zincir ise 50 kDa ağırlığında olan N ve C terminalinden oluşmaktadır. C terminali kolinerjik sinir terminaline affiniteden ve presinaptik reseptörlerin aracılık ettiği hücreye bağlanmadan sorumludur. N terminali ise toksinin hücre içine yer değiştirmesini ve hafif zincirin endozomal membrana geçişini sağlar.

BoNT etkisini nöromuskuler bileşkede presinaptik aralıkta asetilkolin salınımını bloke ederek gösterir. Bu blokajda görevli dört temel basamak vardır (6, 17, 18).

- 1-) Presinaptik sinir yüzeyindeki reseptörlere hızlı, spesifik ve geri dönüşümsüz bağlanma,
- 2-) Endositoz (vezikül içinde hücre içine alınma),
- 3-) Translokasyon (toksin vezikül membranını geçerek sitozole salınır),
- 4-) Asetilkolin salınımı engelleyen proteolitik toksin aktivitesi.

Bağlanma, toksinin ağır zinciri vasıtasıyla periferik kolinerjik sinir uçlarına spesifik ve geri dönüşümsüz şekilde olur. Toksin molekülü endositoz ile ilişkili reseptörlere etki eder. Ağır zincirin de rol oynadığı bu süreçte toksinin hafif zincirleri endozomun sitoplazmik yönünde translokasyonu sağlar. Burada, hafif zincirler çinko bağımlı proteaz gibi davranarak asetikolin ekzositozunda rol oynayan sinaptik füzyon kompleksini oluşturan üç proteinden birini bölerek nörotransmitter salınımını sinir uçlarında engeller. Sinir uçlarından asetilkolin salınımı olabilmesi için SNARE proteinlerinin bütünlüğü gereklidir. Synaptobrevin, SNAP-25 ve syntaksin-1 olmak üzere bilinen 3 farklı SNARE proteini vardır (Şekil 2.2). Her serotipin spesifik etki gösterdiği farklı bir SNARE proteini vardır. Botulinum toksini tip-A'nın hedefi 25 kD moleküler ağırlıktaki sinaptozom ilişkili proteindir ve SNAP-25 olarak adlandırılır (19).



Şekil 2.2. BoNT tip-A'nın etki mekanizması (18). Solda normal nörotransmitter salınımı, sağda BoNT etki mekanizması.

BoNT'un uygulama sonrasında nöromusküler sistem üzerindeki etkisi ortalama 2-4 ay sürerken OSS üzerine olan etkisi bir yıldan uzun sürebilmektedir (20). Etkinin ortadan kalkması yeni sinir terminallerinin oluşmasına, nöromusküler iletinin yeniden sağlanmasına ve asetilkolin salınımına bağlıdır. BoNT tip-A'nın etkisinin ortadan kalkması ortalama 3 ay iken B, E ve F tiplerinin etkisi daha kısa sürmektedir. BoNT tip-C'nin etkisi A ile benzerdir (21).

Botulinum Toksininin Tedavi Amaçlı Kullanımı

BoNT klinik kullanımda dikkatle seçilmiş kaslara veya bezlere belirli dozlarda enjekte edilir. Etkisi en fazla olarak enjekte edilen bölgede görülür ve fokal güçsüzlük yaparak veya glandüler sekresyonu azaltarak etkisini gösterir (6). BoNT'un klinik etkileri doza bağımlıdır. Tedavi yöntemleri hastanın veya kişinin ihtiyaçlarına göre değişebilir. Uygulanacak doz aynı zamanda hedef organ kitlesine bağımlıdır.

BoNT tip-A aktivitesinin ölçümünde "mouse unit" (MU, LD50, U) birimi kullanılmaktadır. 1 "mouse unit" (MU) aktivitesi 18-20 gramlık Webster türü fare grubuna yapılan intraperitoneal BoNT enjeksiyonu ile farelerin %50'sini öldüren doz olarak tanımlanır (22). Türkiye'de Botox® ve Dysport® olmak üzere iki farklı BoNT tip-A ticari formu bulunmaktadır. Bu iki formun hazırlanışları arasında farklılıklar vardır. Botox®'un 1 flakonu içinde 100 MU, Dysport®'un içinde ise 500 MU nörotoksin bulunur. İnsanlarda kullanılan maksimum MU Dysport® için 1500, Botox® için 400'dür. Etkinlik açısından yaklaşık olarak 3-4 MU Dysport 1 MU Botox'a eşdeğerdir. İzotonik salin solüsyonu ile dilüe edilip intramusküler olarak uygulanırlar. Kısa zaman aralıkları ile (3 aydan az) ve yüksek dozlarda yapılan (300 MU Botox® veya 1500 MU Dysport®'tan fazla) enjeksiyonlar antikor gelişimine ve etkinliğin kaybolmasına yol açabilir, bu nedenle kısa zaman aralıklarıyla ve yüksek doz uygulamalardan kaçınılmalıdır (23).

Son yıllarda BoNT tip-A için onabotulinumtoksin (Botox®), abobotulinum toksin (Dysport®), incobotulinum toksin (Xeomin®) ve BoNT tip-B için rimabotulinum toksin (Myobloc®) isimleri de kullanılmaktadır.

BoNT serum fizyolojik ile sulandırılır. Aşırı çalkalamak veya aşırı soğuk ortam solüsyondaki toksini denatüre edebilir. Sulandırma sırasındaki kullanılan konsantrasyon uygulama yapacak kişinin klinik tecrübesine göre değişebilir ve genellikle bir flakon 1, 2 veya 2.5 cc ile sulandırılır. Önerilen dozlar, yüzün küçük kaslarının tedavisinde 5 U/0.1 mL ile sulandırılması ile kullanılabilir, fakat daha düşük hacimle yüksek konsantrasyonlar da uygulanabilmektedir. Enjeksiyon stratejileri değişkendir ve enjeksiyon yapılacak bölgeye bağlıdır. BoNT'un enjeksiyon bölgesindeki yayılımına ve hacmine göre etkinliği değişir (24). BoNT'un ters etkileri genellikle hedef kaslara komşu kas grubuna toksinin yayılması ile meydana gelir. Çok sayıda düşük hacimli enjeksiyon uygulamanın etkisi motor uç plaklarda direkt denervasyon yapmasından dolayı geniş hacimli düşük sayıdaki enjeksiyona göre daha efektif sonuçlar ortaya çıkarır (24, 25).

Daha önce tedavi edilmemiş bir hastanın etkin tedavi dozunu tespit etmenin hiçbir yolu yoktur. Etkatif doz aralığı çeşitli nedenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Klinisyen doğru doz miktarına her kişisel vaka uygulaması ve kişisel deneyimleri sonucunda ulaşabilir. Bu nedenle doz ve etkinlik kaydı, yan etki ve yarar oranı, hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir ve hastaya uygulanacak endikasyon sayısına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Pratik olarak uygulamaya düşük doz ile başlanır ve istenen etki elde edilene kadar yavaş yavaş artırılır. Enjeksiyon sonrası 1-3 gün içinde klinik etki ortaya çıkmaz, takip eden 1-2 hafta içinde belirgin etki görülür ve ortalama 3 ay içinde sinirin yeniden yapılanmasına kadar devam eder (26).

BoNT enjeksiyonu yapılacak alanının net belirlenmesinde EMG (elektromiyografi) rehberliğinin çok büyük yardımı olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem geniş kasların en aktif alanlarının tespitinde ve klinisyene derin çalışma ile beraber palpe edilemeyen küçük kasların lokalizasyonunun tespitinde çok yardımcıdır. Anatomik olarak bilinen noktaların işaretlenmesi ve palpasyon yöntemlerini kullanarak yüzeysel kaslara EMG kullanmadan botulinum toksini enjeksiyonu yapmak mümkündür. Brin, EMG'nin standart olarak her enjeksiyona eklenmesinin olası varyasyonlar da göz önünde

bulundurulduğunda motor uçlara toksin uygulanmasının etkinliğini maksimum düzeye çıkarttığını savunmuştur (19). Enjeksiyonların EMG eşliğinde uygulanmasının tercih edilmesinin diğer önemli bir nedeni de daha güvenli enjeksiyon sağlanmasıdır.

Uzun dönem BoNT kullanımının enjekte edilen kaslarda geri dönüşümlü denervasyon atrofisine neden olduğu gösterilmiştir (27). Ayrıca enjeksiyon bölgesinden uzak lokalizasyondaki kaslarda tip2b kas lifi miktarında azalma ve EMG'de anormal değişiklikler olduğu gösterilmiştir (28, 29). Bu bulguların henüz klinik olarak net bir anlamının olup olmadığı bilinmemektedir.

Literatürde BoNT uygulaması sonrasında 2 vakada jeneralize botulizm benzeri sendrom ile karşılaşılmıştır (30). BoNT'un bir vakada safra kesesi boşalmasını yavaşlatarak biliyer kolik oluşumunu tetiklediği savunulmuştur (31). Araştırmacılar bazı kardiyovasküler reflekslerde değişiklikler olabileceğini göstermişlerdir (32). Hayvanlar üzerinde yapılan ve letal dozu aşan miktarlarda uygulanan BoNT'un kardiyak kondüksiyonda değişikliklere neden olduğu saptanmıştır (33).

Gebe ve emziren kadınlarda BoNT kullanımının teratojenite ve güvenilirlik yönünden etkileri henüz kanıtlanmamıştır (19). Serebral palsili çocuklarda uzun dönem BoNT kullanımının etkinlik ve yan etki oranları erişkinler ile karşılaştırıldığında bulgular erişkinlerdeki ile paralellik göstermektedir. Genel prensip olarak kas ve kas-sinir kavşağı hastalığı olanlarda BoNT kullanımı önerilmemektedir. Ancak literatürde miyastenia gravis, Lambert-Eaton myastenik sendromu ve Charcot-Marie-Tooth gibi hastalıkları da içeren nöromusküler sistem hastalıklarında, amiyotrofik lateral skleroz ve Machado-Joseph hastalığı olanlarda da kullanılabildiğini gösteren tek tek olgu sunumları bulunmaktadır (19, 34-39).

Yaygın kullanılan antibiyotiklerden olan aminoglikozidler nöromusküler transmisyonu engellediği için BoNT'un etkinliğini potansiyalize edebilir (19). Bu yüzden enjeksiyon öncesi hastaların antibiyotik kullanımı sorgulanmalıdır.

Uzun zamandır insanlarda kullanılan BoNT kullanımına bağlı ölüm ile sonuçlanan hiçbir vaka yayınlanmamıştır. Primatlarda yapılan deneyler

sonucu ortalama 70 kilogram olan bir insanda kabul edilen letal doz 2800 U (40 U/kg) olarak tespit edilmiştir (40). Karşılaşılabilecek olası bir problemde kullanılabilecek antikor mevcut olup 21 saat içinde uygulanmalıdır (19). Tedaviye direnç gelişimi iyi bilinen problemler arasındadır. Preparatlar aktif nörotoksinin yanında birçok protein kompleksi içermektedir. Pek çok vakada antikor BoNT'un kendisinden ziyade inaktif proteinlere karşı ortaya çıkmaktadır (6). İmmün direnç gelişimi daha çok yüksek dozlarda ve kısa aralıklarla enjeksiyon yapılan hastalarda görülmüştür (23, 41). Bu nedenle yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde en düşük etkin dozda enjeksiyon uygulanması ve mümkün olabilen maksimum aralıklarla kullanılması önerilmektedir (23). Genellikle BoNT uygulaması yapan merkezlerde üç aylık periyotta 300 MU Botox® ve 1500 MU Dysport® 'dan fazla BoNT enjeksiyonu yapılmamaktadır.

Botulinum Toksininin Nörolojide Kullanım Alanları

BoNT tip-A nöroloji kliniklerinde birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo 2.1)(14). Tedavinin etkinliği ve kullanılan dozları etkileyen birçok faktör mevcuttur (14). Bu faktörler;

1. Hastalığın şiddeti ve kronikliği,
2. Tutulan kasların sayısı,
3. Tedaviye daha önceki yanıt,
4. Eş zamanlı kullanılan diğer medikal tedaviler,
5. Enjeksiyonu yapan kişinin tecrübesidir.

Tablo 2.1. BoNT'un tıbbi tedavide kullanım alanları (14)

Fokal distoniler	Servikal distoni Blefarospazm Laringeal distoni (spazmodik disfoni) Ekstremitte distonileri (yazıcı krampı) Oromandibular distoni
Distonik olmayan istemsiz hareket bozuklukları	Hemifasiyal spazm Tremor Tikler
Spastisite	İnme Travmatik beyin hasarı Serebral palsi Multipl skleroz Omurilik hasarı
Lokalize kas spazmı ve ağrı ile seyreden tablolar	Hereditör kas spazmı Miyofasiyal ağrı sendromu Gerilim tipi baş ağrısı Migren Servikojenik baş ağrısı
Düz kas hiperaktivitesi ile seyreden bozukluklar	Detrusor-sfinkter dissinerjisi Benign prostat hipertrofisi Oddi sfinkterinin disfonksiyonu Hemoroidektomi sonrası kronik anal fissürler
Otonom sinir sistemi bozuklukları	Aksiller ve palmar hiperhidroz Frey sendromu (aurikulotemporal sendrom) Siyalore Hiperlakrimasyon Allerjik rinit
Kozmetik	Hiperkinetik fasiyal çizgiler (alın çizgileri, kaz ayağı) Hipertrofik platizma

a) Distoniler

BoNT tip-A'nın tedavide kullanıldığı en yaygın hareket bozukluğu grubunu fokal distoniler oluşturmaktadır. Bu grup içinde en sık servikal distoni, blefarospazm, el distonisi ve oromandibüler distoni tedavisinde kullanılır. Fokal distoni tedavisinde temel hedefler hastanın postürünü, fonksiyonunu düzeltmek ve varsa ağrısını gidermektir (26).

Jeneralize distoni hastalarında tüm distonik kaslara enjeksiyon yapmak mümkün olmadığından ilk olarak oral medikasyon düşünülmeli ve oral tedavi ile birlikte hastanın fonksiyonel problemleri göz önünde bulundurularak öncelikle günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmesini sağlayacak kaslara enjeksiyon yapılmalıdır (42).

Servikal distoni: Boyun ve omuz kaslarında istemsiz kasılmaların olduğu ve bu kasılmaların anormal postürlere neden olabildiği klinik pratikte en sık görülen fokal distoni formudur. Tortikollis (boynun dönmesi), laterokollis (başın yana yatması), antekollis (boynun fleksiyonu), retrokollis (boynun ekstansiyonu), omuz elevasyonu veya bunların kombinasyonu şeklinde olabilir (Tablo 2.2) (43). Hastaların üçte birinde vücudun diğer bölgelerindeki distonilerle birlikte ya da postüral ekstremitte tremoru ile birlikte olabilir. Servikal distoni yürürken veya stres ile genellikle daha da kötüleşir ve gözleri kapatmakla görsel kompanzasyonun kaybolması sonucu daha belirgin hale gelmektedir (44).

Servikal distoniler etyolojik olarak idiyopatik (primer) ve semptomatik (sekonder) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Genellikle idiyopatiktir. Boyun travması ve nöroleptik ilaç kullanımı (tardif) gibi nedenlere sekonder olarak gelişebilir. Hastalığın idiyopatik ya da semptomatik oluşu takip ve tedavide değişiklikler yapmamızı gerektirmektedir (44).

Tablo 2.2. Servikal distoni anormal baş pozisyonuna neden olan kaslar ve klinik görünüm (43)

Hareket	Kaslar
Tortikollis	İpsilateral splenius/semispinalis kapitis Kontralateral sternokleidomastoid (SCM)
Laterokollis	İpsilateral SCM, splenius/semispinalis kapitis, İpsilateral skalen kompleksi, levator skapula, İpsilateral posterior paravertebraller
Antekokollis	Bilateral SCM, skalen kompleksi Bilateral submental kompleksi
Retrokollis	Bilateral splenius/semispinalis kapitis, Bilateral üst trapez Bilateral derin postvertebral kaslar
Omuz elevasyonu	İpsilateral levator skapula İpsilateral trapez

Servikal distoninin günümüzde kesin bir tedavisi yoktur. Uygulanan tedavilerin çok büyük bir bölümü mevcut anormal postürü, kaslardaki kontraksiyonu ve ağrı gibi semptomları azaltmak veya ortadan kaldırmak için kullanılan semptomatik tedavilerdir. Bu amaçla günümüzde medikal tedavi, cerrahi tedavi ve BoNT uygulamaları olmak üzere üç farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bazı hastalarda bu tedavi seçeneklerinin kombinasyonu kullanılmaktadır (44). Medikal tedavide ilk seçenek olarak genellikle antikolinerjik ilaçlar kullanılır. Ancak genellikle oral ilaç tedavileri (antikolinerjikler, baklofen, benzodiazepinler, dopamin tüketici ajanlar) yeterli olmamaktadır. Ayrıca bu ilaçların sedasyon, ağız kuruluğu gibi sık görülen yan etkileri bulunmaktadır. Servikal distonide BoNT tip-A enjeksiyonu ilk tedavi seçeneğidir (45, 46). Tedaviye cevabın en önemli belirleyicisi etkilenen

kasların doğru seçimidir. Hastaların distoni muayenesinde otururken, yürürken farklı postürlerde baş ve boyun hareketlerinin dikkatle gözlenmesi, boyun hareketlerinde kısıtlılık olup olmadığının, kaslarda kontraktür, hipertrofi ve ağrılı noktaların varlığının kontrol edilmesi gerekir. Özellikle derin yerleşimli boyun kaslarına yapılan enjeksiyonlar EMG eşliğinde olmalıdır. Trapez, SCM, splenius kapitis, levator skapula ve skalen en sık enjeksiyon yapılan kaslardır. Bir seansta 100-300 MU Botox®, 500-1000 MU Dysport® kullanılabilir. Botox® ve Dysport® 1-2 ml izotonik salin solüsyonu ile dilüe edilir. Disfaji önlenemiyorsa yayılımı azaltmak için daha düşük dilüasyonlar (1 ml ile) kullanılabilir. Botulinum toksininin etkisi ortalama 7 günde etki başlar ve 3-4 ay sürer. Hastaların yaklaşık %90'ında değişen derecelerde iyileşme olduğu bildirilmiştir (26, 43). En sık ortaya çıkan yan etkiler boyunda zaaf (%20-30), disfaji (%10-20) ve lokal ağrıdır (26).

Blefarospazm: Orbikularis okuli kaslarının istemsiz kasılmalarıyla göz kapaklarının sürekli veya aralıklı olarak kapandığı bir fokal distonidir. Servikal distoniden sonra en sık görülen fokal distoni formudur ve yaşlılarda daha sık görülür. Göz kuruluğu ve ışığa hassasiyet sık eşlik eden bulgulardır. Kasılarak kapanan göz kapağı fonksiyonel körlüğe yol açabilir. Kasılmalar alt yüz yarısına yayılırsa Meige sendromu olarak adlandırılır. İlk tedavi seçeneği olan BoNT 1983 yılından beri blefarospazm tedavisinde kullanılmaktadır (26). Orbikularis okuli ve korrugator kaslara enjeksiyon yapılır. Bir seansta her bir göze 15-20 MU Botox®, 45-60 MU Dysport® uygulanır. Ortalama 3-7 günde başlayan etki ortalama 4 ay sürer. Hastaların %85-90'ı bu tedaviden yarar görür. Pitoz, lokal hematom ve göz yaşarması en sık ortaya çıkan yan etkilerdir (26, 47).

Fokal el distonisi: Sıklıkla işe özgü olan ve hareket ile ortaya çıkan bir distoni formudur ve yazı yazarken, bazı müzik aletlerini kullanırken ya da spesifik bir spor ile uğraşırken ortaya çıkar (26). En sık karşılaşılan fokal el distonisi yazı yazma sırasında ortaya çıkan yazıcı krampidir. Yazıcı krampisi öncelikle parmaklardan başlar ve zamanla kola ve omuza da yayılabilir. Ortaya çıkan gerginlik hissi ve kasılma, yazı yazmayı kısmen veya tamamen

engellerebilir (42, 48). Öğretmen, öğrenci ve muhasebeci gibi sık yazı yazanlarda daha çok görülür. Genellikle tek taraflıdır. Zamanla yayılarak segmental ve jeneralize distoniye dönüşebilir. Yazıcı krampı olan hasta kalemi eline alır almaz ya da birkaç kelime yazdıktan sonra parmaklarla birlikte bilekte veya dirsekte krampın ortaya çıkmasından yakınıdır. Yazıcı krampı olan hastaların bir kısmına tremor da eşlik edebilir (48).

Yazıcı krampının önemli özelliklerinden biri de medikal tedaviye cevabın çok kısıtlı olmasıdır. Ayrıca BoNT tip-A'nın yazıcı krampındaki etkinliği diğer fokal distonilerdeki kadar yüz güldürücü değildir (49-51).

BoNT tip-A uygulanacak kasların seçimi hastanın klinik durumuna göre saptanır. Genellikle fleksör olmak üzere fleksör ve ekstansör tipte kramplar görülür. Öncelikle enjeksiyon yapılan kaslar, parmak ve el bileği fleksörleri ya da ekstansörleridir. Bununla birlikte pronatör, süpinatör veya proksimal kaslara da uygulama gerekebilir. Başlangıçta düşük dozda az sayıda kasa enjeksiyon yapılmalı, alınan cevaba göre optimal doz ve uygun kaslar bir sonraki seanslarda saptanmalıdır. Genel olarak ekstansörlere, pronator teres ve supinatör kaslara, fleksörlere göre daha düşük dozda uygulama yapılmalıdır (49, 50). Tedavi etkinliğinin yüksek ve yan etkilerin düşük tutulabilmesi için enjeksiyonlar EMG eşliğinde yapılmalıdır. Sulandırma 0.1 ml.'de 2.5-5 MU Botox® veya 20 MU Dysport® şeklinde yapılmalıdır. En önemli yan etki, BoNT tip-A'nın komşu kaslara yayılmasıyla istenmeyen kas kuvvetsizliğinin oluşmasıdır.

Oromandibuler distoni (OMD): Çiğneme ve çene kaslarının istemsiz, tekrarlayan kasılmalarına OMD denir. Anormal dil hareketleri, çenede açılma, kapanma, deviasyon veya bunların kombinasyonu ile seyrederek. Birçok olgu idiyopatikdir, ancak nöroleptik ilaçların kullanımına bağlı da ortaya çıkabilir. OMD'ye yüzde çekilme, dudak emme veya ısırma, dilde protrüzyon, rotasyon, platismada kasılma, bruksizm gibi orobukkolingual diskineziler de eşlik edebilir (43). Konuşma, yutma ve çiğnemeyi bozarak yaşam kalitesini oldukça kötüleştirir. Hastalar BoNT tip-A enjeksiyonundan %70-80 gibi yüksek oranlarda fayda görür (52). En sık masseter, pterigoidler ve dil kasları etkilenir ve bu kaslara enjeksiyon yapılır. Enjeksiyon sonrası etki yaklaşık 1

hafta sonra ortaya çıkar ve ortalama 3-4 ay devam eder (52). Etkilenen kaslar ve neden oldukları hareket bozuklukları tablo 2.3'te özetlenmiştir (14). Uygulama sonrası disfaji, enjeksiyon bölgesinde ağrı görülebilir (40).

Tablo 2.3. OMD'de en çok etkilenen kaslar ve neden oldukları hareketler (14)

Etkilenen kaslar	Etki
Masseter	Çene kapama
Temporal	Çene kapama; anterior lifleri çene açma ve çene deviyasyonuna yardım eder
Medial pterigoid	Çene kapama
Digastrik	Çene açma
Lateral pterigoid	Çene açma; karşı tarafa çene deviyasyonu ve protrüzyon
Genioglossus	Dil protrüzyonu
Hipoglossus	Dil protrüzyonu
Geniohiyoid	Çene açma
Milohiyoid	Hiyoid elevasyonu; çene açma

Segmental distoni: Segmental distoni birbirine yakın ya da komşu kas gruplarının distonik kasılmasıdır. Yüz ve boyun kasları, boyun ve üst ekstremitelerdeki kasları ya da gövde ve bacak kasları gibi en azından iki komşu vücut bölgesi birlikte etkilenir (26). En sık rastlanılan klinik patern omuz elevasyonu ile birlikte kolun adduksiyonu ve internal rotasyonudur. Alt ekstremitelerde görülen en sık klinik patern ise bacağın internal rotasyonu ile birlikte başparmağın ekstansiyonudur. Alt ekstremitelerde görülen distoni, çocukluk çağının jeneralize distonisinde görülebileceği gibi, Parkinson hastalığında erken belirti olarak ya da levodopaya bağlı diskinezilerde de ortaya çıkabilir (42, 51, 53). Segmental distonili hastaların BoNT tip-A ile tedavisinde enjeksiyon yapılacak kaslar kliniğe ve hastanın problemlerine göre seçilmelidir. Hastanın günlük yaşam kalitesini arttıracak, fonksiyonel düzelme sağlayacak kaslara öncelik verilmelidir. Büyük kasların enjeksiyonunda yüksek dozlar tercih edilirken birçok noktadan enjeksiyon

yoluna gidilmelidir. Sulandırma 0.1ml.'de 5 MU Botox® veya 20 MU Dysport® şeklinde yapılmalıdır.

b) Spastisite

Spastisite üst motor nöronu tutan santral sinir sistemi lezyonlarından kaynaklanan bir bozukluktur. Spastisite aşırı olduğunda, hastanın fiziksel ve ruhsal iyilik halini önemli ölçüde bozabilir. Patofizyolojisi tam anlaşılmamakla birlikte alfa motor nöron üzerine etki eden eksitator ve inhibitör girdilerin hipereksitabiliteye yol açacak şekilde dengesinin bozulması durumunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Serebral palsi, konjenital omurilik gelişim anomalileri, omurilik ve beyin hasarı, inme, multipl skleroz, herediter spastik parapleji veya nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok nörolojik hastalığa bağlı olarak gelişebilir (52). Spastisite ağrı, kas sertliği, kas krampları, kontraktürler, ciltte bozulma, ambulasyonda güçlükler ve uyku bozuklukları gibi birçok probleme neden olabilir. Bu yüzden spastisiteli hastalar mutlaka takip ve tedavi edilmelidir (14).

Spastisite tedavisinin hedefleri:

1. Tonusu azaltmak,
2. Cilt ve eklem deformitelerinin gelişmesini önlemek,
3. Hareket açıklığını arttırmak veya korumak, eklem pozisyonunu optimize etmek,
4. Kas liflerinin boyunu korumak ve kısalmış dokuları uzatmak,
5. Kişisel bakımını kolaylaştırmak,
6. Ağrıyı azaltmaktır.

Spastisite hastalarında egzersiz, komorbid durumlar ile baş etme, farmakolojik tedavi ve BoNT enjeksiyonu tedavi basamaklarını oluşturmaktadır. Spastisitenin hemen tüm formlarında BoNT tip-A tedavisinin etkili olduğu düşünülmeye rağmen özellikle de serebral palsi ve inme sonrası ekstremitelerde spastisitesinde daha çok kullanılmaktadır (54). Geçici

olarak spastik kasın zayıflamasına yol açan BoNT, eklemin normal pozisyonunu korumasını ve işlevini yapabilmesini kolaylaştırmaktadır.

Spastisite genellikle üst ekstremitelerde; omuzda adduksiyon ve içe rotasyon, dirsekte fleksiyon, ön kolda pronasyon, el bileğinde ve parmaklarda fleksiyon paterninde oluşuyorken alt ekstremitelerde ise; kalçada fleksiyon, uylukta adduksiyon, dizde fleksiyon, ekuinovarus, başparmakta ekstansiyon ve diğer parmaklarda fleksiyon paterninde ortaya çıkmaktadır.

Enjeksiyon yapmaktaki ana amaç hasta ile bakıcılarının yaşam kalitesini arttırmaktır ve enjeksiyonlar bu amaca yönelik planlanır. Örneğin destekle ve bağımsız yürüyebilen bir hastada BoNT enjeksiyonu yapılacak kaslar fonksiyonu iyileştirecek ve fizik tedaviye yardımcı olacak şekilde planlanırken, yaygın eklem deformiteleri ve kontraktür gelişmiş dışa bağımlı geç dönem gelen bir hastada ise hastanın bir yerden bir yere naklini ve hijyenini kolaylaştırmaya yönelik enjeksiyonlar planlanmalıdır (14). Sulandırma genellikle 0,1 ml.'de 2,5-5 MU Botox® veya 20-25 MU Dysport® şeklinde yapılır. Toplam uygulanacak maksimum doz bir seansta Botox® için 400 MU, Dysport® için 1500 MU'yu geçmemelidir ve büyük kaslara enjeksiyon yapılırken yüksek doz gerekliyse birçok noktadan enjeksiyon yoluna gidilmelidir. Fizyoterapi ile kombine edildiği zaman BoNT tedavisinin etkinliği artmaktadır. Genellikle 2-3 gün içinde başlayan etki 2 haftada maksimuma ulaşır ve ortalama olarak 3 ay devam eder. Özellikle çocuklarda, çok zayıf bireylerde ve kadınlarda yüksek doz toksin yapılmasından kaçınılması ve hastaların olası botulizm belirtileri konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

c) Diğer hareket bozuklukları

BoNT hemifasiyal spazm, fasiyal sinkinezi, palatal miyoklonus, fokal miyokimi, baş, çene ve ekstremitte tremorları gib birçok hastalığın tedavisinde de etkin ve güvenli olarak kullanılabilir.

Hemifasiyal spazm: Sık görülen periferik kökenli bir kraniyoservikal hareket bozukluğudur. Hemifasiyal spazmda aynı taraflı fasiyal sinir

tarafından uyarılan mimik kaslarında intermittan, senkronize, tonik ya da klonik kasılmalar görülür. Genellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve çoğunlukla fasiyal sinirin beyin sapından çıktığı bölgede vasküler bası veya irritasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Önce tek taraflı olarak periorbital bölgede başlar, yıllar içerisinde alına, alt yüz yarısına ve platismaya yayılır. Başlıca orbikularis okuli, frontalis, zigomatikus major, zigomatikus minor, levator labi superioris, risorius, orbikularis oris, mentalis ve platisma kasları etkilenir (47). Tedavide periorbital kaslara ve spazmın görüldüğü diğer yüz kaslarına BoNT enjeksiyonu yapılır. İlk uygulamada az sayıda kasa düşük dozda enjeksiyon yapılmalıdır. Etki 2-3 günde başlar, 2 haftada maksimuma ulaşır ve ortalama 3-4 ay kadar sürer. Tedaviden hastaların %80-90'ı fayda görmektedir (47). Üst yüz yarısına yapılan enjeksiyonlara bağlı pitoz, alt yüz yarısına yapılan enjeksiyonlara bağlı salya akışı, yüz ifadesinin kaybı, fasiyal asimetri ve güçsüzlük gibi yan etkiler görülebilir (26).

Tremor: Medikal tedavinin yan etkilerini tolere edemeyen veya medikal tedaviye kısıtlı yanıt veren, aksiyon veya istirahat tremoru olan hastalara BoNT tip-A uygulanabilir (55). En sık esansiyel tremora uygulandığı bilinmektedir. Esansiyel tremor genellikle ellerde görülür. Genellikle ellerde fleksiyon-ekstansiyon ve parmaklarda adduksiyon-abduksiyon hareketinden oluşur. Ellerden başka başta vertikal ya da horizontal planda da tremor görülebilir. Kişinin günlük aktivitelerini büyük ölçüde etkileyen bu durum, hasta için hem fonksiyonel hem de sosyal açıdan önemli bir kısıtlılık oluşturabilir. El tremorunda BoNT tip-A enjeksiyonu yapılacak kaslar tremorun kliniğine göre seçilmeli ve EMG ile aktif olan kaslar belirlenerek enjeksiyon yapılmalıdır. El ya da önkol kaslarına uygulandığında, başlangıçta düşük dozlar tercih edilmeli, yanıtı göre o hasta için en uygun doz daha sonraki seanslarda belirlenmelidir. Uygulama yapılırken amaç hastayı önemli fonksiyonel sorunlardan kurtarmaktır ancak BoNT tip-A'nın oluşturduğu defisit hastanın günlük aktivitelerini etkileyecek düzeyde olmamalıdır. Baş tremoru için enjekte edilecek kaslar tremorun tipine göre iki yanlı SCM ya da splenius capitis kaslarıdır ve bu kaslar için uygulanan dozlar servikal

distonideki gibidir. İki yanlı SCM kaslarına yapılan uygulamalar sonrasında disfaji oluşabileceğinden doz seçimi dikkatli planlanmalıdır (42).

d) OSS bozukluklarında BoNT tedavisi

BoNT kolinerjik otonomik sinirlerde asetilkolin salınımını bloke ederek otonomik fonksiyonlar üzerine etki göstermektedir. OSS'de özellikle hipersekresyonun eşlik ettiği bozukluklarda BoNT tedavi amaçlı kullanılabilir.

Hiperhidrozis: Terleme vücut ısısının ayarlanması için gerekli olan normal bir fizyolojik olaydır. Fokal veya jeneralize olabilen hiperhidrozis "aşırı terleme" olarak tarif edilebilir. Hiperhidrozisi olan kişiler emosyonel, termal veya nedensiz olarak aşırı terlerler. Fokal hiperhidrozis yüzde, koltuk altında, el ayasında veya ayak tabanında olabilir. Eğer fokal hiperhidrozisi olan bir hastanın hayat kalitesi olumsuz etkileniyorsa, topikal preparatlar ile başarı sağlanamıyorsa ve yakınmalar bir yıldan fazla bir süreden beri varsa BoNT tedavisi düşünülmelidir (56). BoNT tedavisi jeneralize hiperhidrozisde, hamilelerde ve nöromüsküler hastalığı olanlarda uygulanmamalıdır. En sık uygulama yapılan bölge olan aksiller hiperhidrozisin tedavisinde her aksilla için 50 MU Botox® veya 200-250 MU Dysport® kullanılabilir (56). BoNT fokal hiperhidrozis tedavisindeki etki süresi spastisite ve distoni için yapılan enjeksiyonlara göre daha uzundur. Etki 2-4 günde başlar ve uygulamadan sonra 4-14 aylık bir zaman aralığında terleme belirgin olarak azalır (56). Enjeksiyon yerinde lokal ağrı, hematoma ve palmar uygulamalarda toksinin el kaslarına difüzyonuna bağlı geçici güçsüzlük gibi yan etkiler görülebilir (57).

Siyalore: Tükürük salgısı esas olarak parasempatik kolinerjik liflerin kontrolündedir. Siyalore sosyal problemlere, dehidratasyona, ağız kokusuna, ağız kenarındaki ciltte çatlağa, konuşma ve yutma güçlüğüne, aspirasyona ve akciğer enfeksiyonuna yol açabilir. Parkinson hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda sık karşılaşılan problemlerden biri olan siyalore tedavisinde BoNT kullanılabilir (56).

Siyalorenin tedavisinde yan etkilerden kaçınmak için BONT'u mümkün olduğunca az oranda sulandırmalı (1-2 ml) ve ilk enjeksiyonda yüksek doz kullanılmamalıdır. Parotis bezlerinin her birine 10-40 MU Botox® veya 40-225 MU Dysport®, submandibular beze 5-15 MU Botox® veya 20-100 MU Dysport® uygulanabilir (56). Etkisi 2 haftada başlar ve 6 hafta ile 6 ay arasında sürer. Lokal ağrı, hematoma, tükürük bezinde enfeksiyon, ağız kuruluğu, disfaji ve tükürük kanalında taş oluşumu gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkileri azaltmak için enjeksiyonun ultrasonografi eşliğinde yapılması önerilmektedir (56, 58).

Frey sendromu (aurikulotemporal sendrom): Parotis bezinin çeşitli nedenlerden dolayı cerrahi olarak alınması sonrası hastaların gustatuvar alanda uygunsuz terleme yaşaması durumuna Frey sendromu adı verilir (59). Hastalar çiğneme esnasında yüzde ve boyunda hiperemi ve aşırı terleme yaşarlar. Parotidektomi sonrasında hastaların yaklaşık yarısında Frey sendromu görülür. Bu durum ter bezlerinin ve damarların uygunsuz parasempatik innervasyonundan yani kolinerjik liflerin yanlış filizlenmesinden kaynaklanmaktadır (59). Terlemenin fazla olduğu alanlara BoNT enjeksiyonu yapılabilir. Etki süresi 17 ay ile 3 yıl arasında değişmektedir. Etki süresinin neden bu kadar uzun olduğu bilinmemektedir (56).

Ayrıca hiperlakrimasyon ve nazal hipersekresyon gibi OSS bozukluklarında BoNT tedavisi kullanılabilir (14).

e) Lokal kas spazmı ve ağrı ile seyreden tablolar

Migren dahil çeşitli baş ağrısı sendromları, yüz ağrısı, miyofasiyal ağrı sendromu, temporomandibüler eklem ağrıları, sırt ağrısı gibi çeşitli ağrı sendromlarında BoNT tedavisinin etkili olabildiğine dair bildirimler vardır. BoNT tip-A'nın ağrı tedavisindeki etkisi kas kontraksiyonu nedeniyle bası altındaki sinirlerin rahatlama, çizgili kas kasılmasını bloke ederek kas spazmını gidermesi ve kas paralizisine ikincil bölgesel kan dolaşımının düzelmesi ile açıklanabilir (14).

Botulinum Toksininin Saklama Koşulları

Saf toksin stabil olmadığından saklama koşullarını düzeltmek için ticari formu dondurulmuş, kuru toksin-hemaglutinin kompleksi şeklinde hazırlanmıştır. Bir Botox® flakon, steril liyofilize formda 100 ünite Clostridium toksini tip A-hemaglutinin kompleksi, 0.5 mg insan albumini ve 0.9 mg sodyum klorür içerir. Derin dondurucuda -5°C'de, buzdolabında 2-8°C'de dilüe edilmeden 6 ay saklanabilir. Liyofilize BoNT preparatlarının kullanmadan önce serum fizyolojik ile dilüe edilmesi gereklidir. Dilüsyonun, flakonu sallamadan hafifçe karıştırarak ve köpük oluşturulmadan yapılması önerilmekte, aksi halde çok narin olan toksinin inaktivasyonu gerçekleşebilmektedir. Ayrıca preparat çekilmiş enjektörü ısıdan korumak, iğne keskinliğini azaltmamak için sık enjektör değiştirmek gereklidir. Dilüe edilmiş flakonlar sadece 2-8°C aralığında buzdolabında saklanabilirler, derin dondurucuda donar ise kristalize olacağından kullanılamaz hale gelir (12). BoNT dondurucudan veya buzdolabından çıktıktan 4-8 saat içinde kullanılması önerilmekle birlikte, dilüe edilmiş preparatın soğuk ortamda etkinliğini 6 haftaya kadar koruduğunu gösteren sonuçlar bildirilmiştir (12).

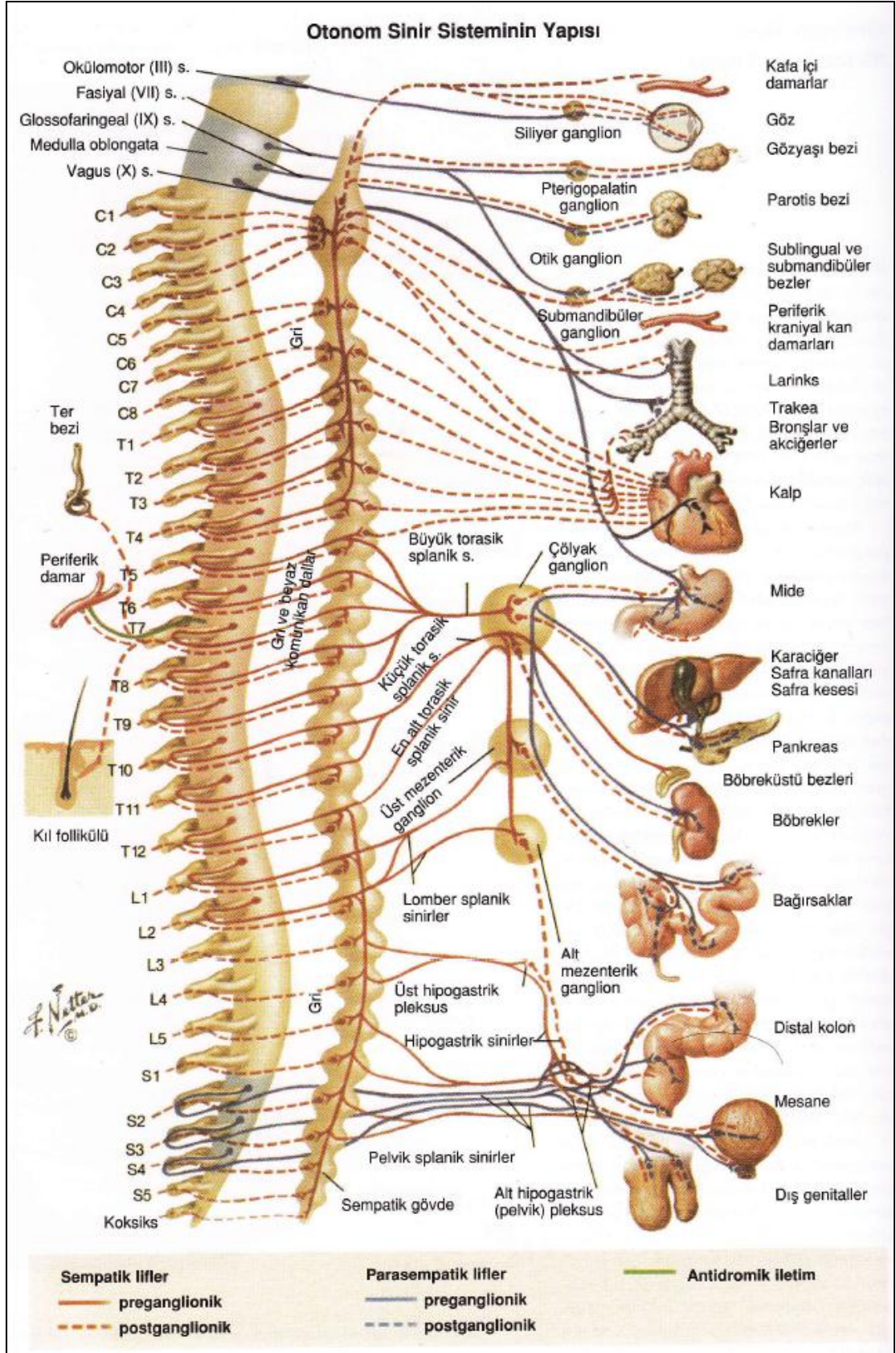
Otonom Sinir Sistemi

OSS iç ve dış çevreye karşı iç organlarımızı düzenler ve yaşama uyumumuzu sağlar. Bu uyumu kardiyopulmoner sistem, gastrointestinal sistem, iç organlar ve ter bezlerini kullanarak sağlar. Kalp hızı, solunum, sindirim, tükürük salgılanması, terleme, işeme fonksiyonu, cinsel uyarılma gibi durumlarda istem dışı etkisini gösterir. Vejetatif sinir sistemi veya visseral sinir sistemi olarak da bilinir.

OSS sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölüme ayrılır. Merkezi hipotalamustur ve hipotalamusun ön bölümü parasempatik, arka bölümü ise sempatik sistemin merkezidir (60). Her iki sistemde de preganglionik ve postganglionik olmak üzere iki nöron bulunmaktadır. Sempatik sistemde preganglionik ve postganglionik nöron arasındaki nörotransmitter asetilkolin, postganglionik nöronla hedef organ arasındaki nörotransmitter ise noradrenalindir. Bu nedenle sempatik sistem adrenerjik sistem olarak da isimlendirilmektedir. Parasempatik sistemde ise hem preganglionik ile postganglionik nöron arasındaki, hem de postganglionik nöron ile hedef organ arasındaki nörotransmitter asetilkolindir. Bu nedenle parasempatik sistem kolinerjik sistem olarak da isimlendirilmektedir (60).

Parasempatik sinir sistemi: Parasempatik sinir sistemi kraniyal ve sakral olmak üzere iki kısma ayrılır. Kraniyal kısım orta beyin, pons ve medülladaki visseral çekirdeklerden köken alır. Visseral kraniyal çekirdeklerin aksonları 3, 7, 9 ve 10'uncu sinirlerden çıkar. Kraniyal lifler gözde iris ve silier kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özofagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine giderler (61).

Parasempatik sinir sisteminin sakral bölümü ise S2, S3 ve S4 segmentlerin lateral boynuz hücrelerinden çıkar. Sakral lifler kolonun distal kısmına, rektuma, mesaneye ve cinsel organlara giderler (Şekil 2.3) (62).



Şekil 2.3. Otonom sinir sistemi (62)

Parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları dört kranial ile S2, S3 ve S4 köklerinden çıkar. Göze giden parasempatik preganglionik lifler orta hatta 3.kranial sinirin mezensefalonda bulunan Edinger-Westpal çekirdeğinden çıkarlar ve orbitada siliyer ganglionda sinaps yaparlar. Fasiyal sinir ise korda timpaniyi oluşturan preganglionik lifler verir, bu lifler de sublingual, submandibular ve lakrimal bezleri innerve eden sfenopalatin ganglionu innerve eder. Glossofaringeal sinir ise parotis bezini innerve eden otik ganglionu innerve eder. En önemli parasempatik sinir ise kalbi, trakeobronşiyal ağacı, karaciğeri, dalağı, böbreği, distal kolon hariç bütün gastrointestinal sistemi innerve eden nervus vagustur.

Parasempatik sinir sisteminde muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki farklı reseptör grubu vardır. M1 ve M2 olmak üzere iki farklı muskarinik reseptör bulunmaktadır. Muskarinik reseptörlerin her ikisi de santral sinir sisteminde (SSS) bulunur ve M1 reseptörler otonom ganglionlarda bulunurlarken M2 reseptörler de end-organ efektör hücrelerinde bulunurlar. Nikotinik reseptörler ise SSS, otonomik ganglionlar ve çizgili kaslarda bulunurlar. Parasempatik sinir sistemin nörotransmitteri asetilkolindir ve asetilkolinesteraz enzimi tarafından yıkılır. Parasempatik sinir sistemi hemen hemen bütün organlarda sempatik sinir sisteminin yaptığı etkinin tam tersini yapar. Kalpte kardiyak kontraksiyonu azaltırken iletim hızını ve kalp hızını azaltır. Bazı düz kaslarda örneğin bronşiyal kaslarda konstriksiyona neden olur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir. Genellikle parasempatik aktivite glandular sekresyonu artırır (61).

Sempatik sinir sistemi: Sempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları, omurilikte gri cevherin T1-L2 segmentleri arasında intermediolateral kolon hücrelerinden köken almaktadır. İntermediolateral kolondaki nöronlardan çıkan küçük çaplı miyelinli aksonlar gruplaşarak beyaz kommunikan kökleri oluştururlar ve preganglionik lifler vertebral kolonun iki yanındaki postganglionik nöronların hücre soması ile ve birçok tekli prevertebral ganglion ile sinaps yapar.

Sempatik ganglion hücrelerinin aksonları küçük çaplı ve miyelinsizdir. 3 servikal (üst, orta, alt), 11 torasik ve 4 lomber sempatik ganglion bulunmaktadır. Süperior servikal ganglion hücrelerinden ayrılan postganglionik lifler internal ve eksternal karotid arterleri izleyerek kan damarlarını ve düz kasları innerve ettiği gibi başın ter, gözyaşı ve tükürük bezlerini de innerve eder. Buradaki lifler arasında özellikle T1'den çıkan postganglionik lifler üst göz kapağının Müller kasını innerve eder. Kardiyak pleksus ve diğer torasik sempatik sinirler üst torasik gangliondan, abdominal organ pleksusları ise T5-T7 veya T5-T10 torasik gangliondan innerve olur. En alt torasik ganglionun abdominal organ bağlantısı yoktur. Üst lomber ganglion inen kolon, pelvik organlar ve bacakları innerve eder (Şekil 3).

Sempatik sistemde preganglionik ve postganglionik nöron arasındaki nörotransmitter asetilkolin iken postganglionik nöronla hedef organ arasındaki nörotransmitter ise noradrenalin ve sempatik sinir sisteminin ana kimyasal mediatörüdür. Reseptörlerinin uyarılması primer olarak kalbin sempatik aktivasyonu, respiratuar sistemdeki düz kasların gevşemesi, böbreklerde özelleşmiş hücrelerden renin salınımı ve lipoliz, glikojenoliz gibi çeşitli metabolik etkilerden sorumludur. Noradrenalin ve adrenalinin kısmen farklı etkileri alfa-1, alfa-2, beta-1 ve beta-2 gibi 4 ayrı tip adrenerjik reseptöre bağlanmalarıyla oluşur. Alfa-1 reseptörleri vazokontrüksiyon, intestinal relaksasyon ve pupil dilatasyonuna neden olurken, presinaptik alfa-2 reseptörlerinin uyarılması noradrenalin salınımını inhibe eder. Arteriollerde alfa-1 ve 2 reseptörlerinin birlikte bulunduğu, büyük arterlerde ise alfa-1 reseptörlerinin hakim olduğu bilinmektedir. Beta-1 reseptörlerinin uyarılması kalp hızı ve kontraktilesinin artmasına, beta-2 reseptörlerinin uyarılması ise vazodilatasyona sebep olur (63).

Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin işlevleri tablo 2.4'de özetlenmiştir (64).

Tablo 2.4. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminin işlevleri (64)

ORGAN	PARASEMPATİK	SEMPATİK
Göz Pupilla	Akomodasyon Pupilla konstriksiyonu	Pupilla dilatasyonu
Tükürük bezi	Sekresyon	
Kalp	Kontraktilite azalması Atım yavaşlaması Koroner akımda azalma	Kontraktilite artışı Atım hızlanması Koroner akımda artma
Mide, barsak, kolon, rektum	Artmış peristaltizm Sekresyon Anal tonusta inhibisyon Defakasyon	Azalmış peristaltizm Sekresyon azalması Vazokonstriksiyon Sfinkter kontraksiyonu
Mesane	Mesane kontraksiyonu İnternal sfinkter inhibisyonu İşeme	Mesane tonusunda inhibisyon Sfinkter kontraksiyonu
Genital organlar Kadın Erkek	Vazodilatasyon Vazodilatasyon ve ereksiyon	Uterus kontraksiyonu Ejakülasyon
Ekstremiteler		Vazokonstriksiyon Piloereksiyon Terleme
Akciğerler		Bronş dilatasyonu
Adrenal bez		Sekresyon
Safra kesesi	Eksitasyon	İnhibisyon

Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü

OSS, SSS ile anatomik ve fonksiyonel olarak sıkı ilişki içindedir (65). OSS'ne ait liflerin seyri boyunca limbik sistem, hipotalamus, beyin sapı, serebral neokorteks, medulla spinalis ve enterik sinir sistemi gibi değişik seviyelerde önemli regülatör merkezleri vardır (66, 67).

Visseral ve endokrin sistemin refleks kontrolünün en önemli merkezi hipotalamustur. Hipotalamusun ön bölümü parasempatik, arka bölümü ise sempatik fonksiyonlar ile ilgilidir. Hipotalamusun yaygın ve kompleks lif bağlantıları vardır. Hipotalamus olfaktor duysal yollardan, limbik sistemden, bazal ganglionlardan, talamustan, subtalamik nukleustan, frontal korteksten ve retiküler formasyondan lifler alır. Çeşitli bölgelerle direk veya dolaylı ilişki içindedir (66). Hipotalamusun anterior bölgesinin uyarılmasıyla parasempatik cevaplar, posterior ve lateral bölgelerinin uyarılmasıyla sempatik cevaplar ortaya çıkmaktadır (67). Uzun süreden beri serebral korteksin ve limbik sistemin belirli bölgelerinin uyarılması ile çeşitli otonomik etkilerin ortaya çıktığı ve bunun da hipotalamusla sağlandığı bilinmektedir. Bununla bağlantılı olarak Miller ve arkadaşlarının 1970'de yaptığı çalışmada OSS'nin belli bir oranda istemli kontrol altına alınabileceği ve hipertansif hastaların kan basınçlarını düşürmek için alıştırılabilecekleri savunulmaktadır (68).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda otonomik fonksiyonlar üzerine insular korteksin de önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (69-71).

Otonom Sinir Sistemi Bozukluklarının Sorgulanması

Tüm organ sistemlerine dağılan yollarıyla oldukça karışık bir yapıya sahip olan OSS'nin bozukluklarını saptamada anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Gerektiği durumlarda laboratuvar çalışmaları bozuklukları saptamada yardımcı olabilir.

Anamnez alırken ana semptomların listesi yapılarak bu semptomların başlangıcının, arttıran ve azaltan faktörlerin, yemekle ve günün belli saatleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Nörolojik hikayenin

yanında özellikle ortostatik bulgular, pupillomotor, sudomotor, vazomotor, mesane, barsak ve cinsel fonksiyonlar da sorgulanmalıdır.

Ortostatik hipotansiyon: Ayaktayken veya ani ayağa kalkmayla kendini gösteren "başta boşluk hissi" , "baygınlık" veya "bayılacakmış gibi olma" şeklinde tanımlanır. Bulgular erken sabah saatlerinde, yemekten sonra uzun süre ayakta kalınca, egzersiz veya sıcak banyo sonrası ortaya çıkabilir.

Pupillomotor değişiklikler: Hastaların pupillomotor fonksiyonları ile ilgili sorgulamada görmede bulanıklaşma ve parlak ışıkta göz kamaşmasının varlığı sorgulanmalıdır. Bunlar akomodasyon ile ilgili problemleri gösterir. Gece görme keskinliğinin düşmesi, pupil çapının karanlığa adapte olamaması gibi problemler ise sempatik yetmezliği düşündürür.

Sudomotor bulgular: Sorgularken hastalara sıcakta terleyip terlemedikleri ve ter dağılımı sorulur. Ateşliyken, sıcak banyodan sonra terlemeleri, ayak terlemeleri, gözlerde ve ağızda kuruluk sorgulanır.

Vazomotor bulgular: Hasta ilk olarak üşüme hissi tanımlayabilir. Bunu takiben periferik nöropatinin somatik bulguları olan cilt renginde değişme ve trofik değişiklikler tarzında problemler ortaya çıkabilir.

Gastroparezis: Kendini erken doyma, iştahsızlık, gaz ve şişkinlik hissi, sık bulantı ve kusmalar ile gösterir. Kilo kaybı dikkat edilmesi gereken problemlerdendir. Diyare, kabızlıkla dönüşümlü olabilir. Otonomik diyare gece, aralıklı olarak, fişkirir tarzda, sindirilmemiş yağ ve lifleri içeren dışkı ile karakterizedir.

Mesane problemleri: Parasempatik sistemin etkilenmesi nedeniyle görülebilir. Başlangıç bulguları idrara başlamada zorluk ve tam boşaltamamadır. Küçük miktarlarda sık idrara çıkma, retansiyon ve takiben taşma tarzında idrar şeklinde yakınmalar görülebilir.

Cinsel fonksiyon bozuklukları: Genellikle ereksiyon problemleri görülür. Daha nadiren retrograd ejakülasyon da görülebilir. Hastalarda otonomik etkilenme olmasından şüpheleniyorsak bu problemler mutlaka sorgulanmalıdır.

Otonomik Fonksiyonları Değerlendirmede Kullanılabilecek Testler

Otonomik bozukluk şüphesi olan hastada tanıyı desteklemek amacıyla ilk olarak girişimsel olmayan (noninvazif) otonomik fonksiyon testleri tercih edilmelidir ve sempatik veya parasempatik hangi sistemin etkilendiğini belirleme amacı taşımalıdır. Tanıyı netleştirmek için bazı olgularda gerektiği koşullarda intraarteryel kataterizasyon ile daha kesin lokalizasyon yapmak gerekebilir (72). Otonomik fonksiyon testlerinin otonomik yetmezliği ortaya çıkaracak kadar duyarlı olması gereklidir. Bununla beraber spesifik, kolay tekrarlanabilir, uzun zaman almayan ve girişimsel olmayan testler tercih edilmelidir (73). Otonomik fonksiyonları değerlendirmek için kullanılabilecek testler tablo 5’de özetlenmiştir (4, 5, 72).

Tablo 2.5. OSS'nin değerlendirilmesinde kullanılan testler (4, 5, 72)

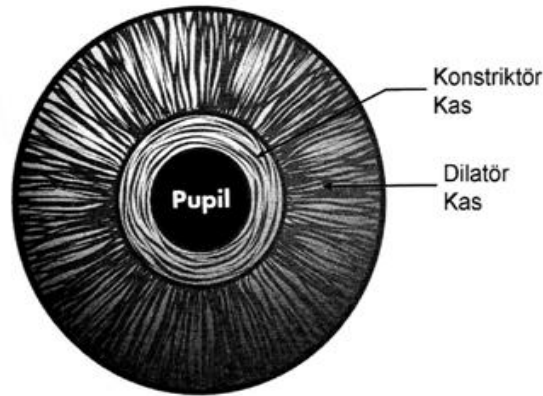
Girişimsel Olmayan Testler	Girişimsel Testler
1) Barorefleks ölçümleri: Derin solunuma kalp hızı yanıtı Valsalva oranı Ayağa kalkışa kalp hızı yanıtı Ortostatik kan basıncı İzometrik egzersiz Vazomotor reaktivite	1) Valsalva manevrası
2) Ter testleri: Sayısal sudomotor akson refleksi testi Termoregulator ter testi Sempatik deri yanıtı	2) Barorefleks duyarlılığı
3) Sempatik aktivitenin diğer testleri: Mental aritmetik Soğuk uygulama	3) Pressör ilaç kullanımı
4) Pupillometri	4) Plazma noradrenalin seviyesi

Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilen pupillometri ve transkraniyal doppler (TCD) ile yapılan vazomotor reaktivite (VMR) çalışmamızın iki önemli testi olduğundan dolayı ayrıntılarından bahsedilecektir.

Pupillometri

Pupilla irisin ortasındaki düzgün yuvarlak şekilli açıklıktır. Pupilla çapını değiştirerek yani daralarak (miyozis) ya da genişleyerek (midriazis) göze giren ışık miktarını ayarlar ve retinanın uygun miktarda aydınlanmasını sağlar. Görme alanı derinliğini arttırarak tıpkı sonsuza odaklanmış bir fotoğraf makinesi diyaframı gibi çalışır (74).

Pupillanın innervasyonu OSS'nin hem sempatik hem de parasempatik dalları tarafından sağlanır (dual innervasyon). Genellikle parasempatik uyarılar ışık ve akomodasyona cevap olarak irisin sirküler sfinkter kasını kasarak pupillaları küçültürler. Sempatik uyarılar ise irisin radial dilatatör kasını kasarak pupillaları dilate eder (Şekil 2.4). Hem sempatik hem de parasempatik sistemler devamlı olarak değişen bir denge içinde olduğundan pupillaların istirahatteki boyutları hiçbir zaman statik değildir (75).



Şekil 2.4. Pupilla, konstriktör ve dilatatör kasların yerleşimi

Pupillaların normal çapı 2.5-4 mm arasındadır ve yaklaşık 1.5 mm (miyozis) ile 9 mm (midriazis) arasında değişebilir. Pupilla ergenlik çağında ve karanlıkta daha geniş olur, ayrıca sempatik tonusun artışına bağlı olarak neşe, korku ve hayret durumlarında ve kişi derin nefes aldığı anda genişler.

Pupillalar yenidoğanda parasempatik tonusa, yaşlılarda ise mezansesyalik inhibisyon azalmasına bağlı daha küçüktür. Ayrıca sempatik diensefalik aktiviteye bağlı olarak ışıhta, uykuda ve yorgunlukta pupillalar küçülebilir.

Pupillometri, pupil çapının ölçülmesidir. Loş ışıhta (mezopik) ve ışık altında (fotopik) olmak üzere iki farklı ölçüm yapılır.

Pupillometri otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilecek, girişimsel olmayan testlerden birisidir (72).

Otonomik bozukluklarda sempatik ve parasempatik denervasyona bağlı pupil cevabı bozulabilir (76). Bu hastalarda disotonomiye bağlı bulgular simetrik ve bilateral olduğundan gözden kaçabilir. Bu yüzden otonomik bozukluktan şüphe ediliyorsa pupillometri yapılmalıdır (76).

Transkraniyal Doppler ve Vazomotor Reaktivite Testleri

TCD'nin 1982 yılında kullanıma girmesiyle birlikte intrakraniyal arterlerin akım hızları dahil birçok hemodinamik parametre ölçülebilmektedir. Akım hızının hiperkapni gibi stimullara cevabı VMR olarak değerlendirilmektedir. Otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla kullanılan vazomotor fonksiyonları değerlendirmek için valsalva manevrası, derin nefes alma ve tilt testi kullanılmaktadır (4).

VMR testi ise TCD ile yapılan, asetozolamid enjeksiyonu, hiperventilasyon ya da karbondioksit solunması sonucu gelişen, kan akım hızı değişikliklerini saptayan noninvaziv bir testtir (77).

TCD, büyük intrakraniyal damarlardaki kan akım hızlarını ve yönünü gösterebilen, girişimsel olmayan, tekrarlanabilir, yatak başı uygulanabilen bir tanı yöntemidir. İntrakraniyal uygulama için, 2 MHz'lik prob kullanılarak gönderilen ultrasonografik dalgalar damar içinde ilerleyen kanın şekilli elemanlarından yansıyarak bilgisayar yardımı ile dalga ve spektral forma dönüştürülür. Bu şekilde kanın damar içindeki akım hızı ve akım yönü belirlenebilmektedir. Prob ile damar arasındaki açı damarların kısa ve kıvrımlı olması nedeniyle uygulanan her bir kişide değişmektedir. Prob ile damar arasındaki açının sıfır derecede olması halinde ölçülen değerler gerçek değerleri yansıtır. Ancak uygulamada böyle bir açının elde edilmesi oldukça

zor olduğundan ölçülen kan akım hızı değerleri hemen daima gerçek değerlerden daha azdır. Spektral formda, en üst noktalar maksimum hızı (peak sistolik= V_{max}), en alt noktalar minimum hızı (end diastolik= V_{min}) göstermektedir. Maksimum hız genellikle damarın merkezindeki akım hızını, minimum hız ise damar duvarına yakın hızı yansıtmaktadır. İntrakraniyal damarlardaki kan akımı laminar akım olduğundan hemen daima V_{max} ile V_{mean} arasındaki ilişki sabittir. Bu nedenle TCD ölçümlerinde parametre olarak V_{max} ve V_{mean} değerlerinin her ikisi de kullanılmaktadır (78,79).

Mutlak ve göreceli akım hızları dışında prob ile damar arasındaki açıdan etkilenmeyen pulsatilite indeksi ($P\dot{I}$) ve rezistans indeksi ($R\dot{I}$) gibi parametreler de kullanılmaktadır. $P\dot{I}=(V_{max}-V_{min})/V_{mean}$, $R\dot{I}=(V_{max}-V_{min})/v_{max}$ şeklinde hesaplanır. Ekstrakraniyal internal karotik arterde darlık olması halinde $P\dot{I}$ düşmektedir. Yine de damarların dinamiğindeki değişiklikler, kalp atım hızı, kanın yoğunluğu, kan hacmi, damarların kasılıp genişleyebilirlikleri kan akımının formunu etkiledikleri için $P\dot{I}$, damar direncini göstermekte tek başına yetersiz kalmaktadır (79).

TCD uygulaması sırasında ultrasonografik sinyallerin belli derinlikte alınabildiği, kemik kalınlığının daha ince olduğu kemik pencereler vardır. Başlıca orbital, temporal ve foramen magnum olmak üzere üç kemik pencere bulunur (78,80). Temporal kemik penceresi transtemporal yaklaşımla iki taraflı anterior, orta ve posterior serebral arterlerin incelenebildiği en sık kullanılan alandır. TCD nöroloji kliniklerinde VMR dışında birçok alanda kullanılmaktadır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. TCD'nin klinik uygulamaları

1) Boyundaki arterlerde saptanan stenozların intrakraniyal hemodinami üzerindeki etkilerinin saptanması
2) İntrakraniyal mikroembolizasyonun gösterilmesi
3) İntrakraniyal arterlerdeki vazospazmın araştırılması (subaraknoid kanama sonrası)
4) A-V malformasyonların ve besleyici arterinin incelenmesi
5) Beyin ölümü
6) Senkopta serebral otonom disregülasyonunun gösterilmesi
7) Vasküler rezerv kapasitesinin gösterilmesi
8) Patent foramen ovalenin gösterilmesi
9) Karotis endarterektomi sırasında ve sonrasında monitorizasyon

Bu amaçlarla kullanılan rutin TCD incelemesinin yanında emboli sayımı, ortostatik test, vizüel stimülasyon testi ve kontrastlı doppler (bubbles testi) gibi fonksiyonel monitorizasyon testleri de kullanılmaktadır.

Serebral otoregülasyon serebral kan akımını arteryel kan basıncı ve serebral perfüzyon basıncı değişikliklerinde sabit tutabilme kapasitesidir (81). Serebral otoregülasyon ve VMR aynı şey değildir ancak birbirine korele çalışırlar. Serebral kan akımı özellikle kan karbondioksit değişimine duyarlı olmakla birlikte, karbondioksit düzeyinin sabit kaldığı bazı durumlarda kalp atım hızı ya da periferik sirkülasyonun ayarlanmasıyla da düzenlenebildiği bilinmektedir (82). Otoregülasyon genel olarak üç mekanizma ile işlemektedir:

- a) Metabolik otoregülasyon: Bölgesel serebral metabolizma ile serebral kan akımı arasındaki dengeyi sağlar.
- b) Miyojenik otoregülasyon: Transmural basınç değişikliklerinde Laplace yasasına bağlı olarak vasküler düz kasların damar çapını düzenler.
- c) Nörojenik otoregülasyon: Sempatik sinir sistemi aracılığı ile santral kontrolü sağlar.

Bu üç mekanizma sonuç olarak serebral kan akımına etki ederek regülasyonu sağlamaktadır (78).

Ayağa kalkıldığında özellikle sempatik sinir sistemi sayesinde vasküler ve musküler tonusun ayarlanmasıyla serebral kan akımının normal sınırlar içinde idame edilmesi sağlanır (81).

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda tilt masasında TCD ile orta serebral arter (MCA) kan akım hızlarının monitorize edilmesinin serebral otoregülasyonu kolay ve doğru şekilde gösterebildiği gösterilmiştir. Böylece OSS'ni etkileyen hastalıkların serebral kan akımı üzerine oluşturduğu etkilerinin TCD ile incelenmesinin mümkün olabileceği bildirilmiştir (79).

TCD basit ve noninvaziv olarak serebral kan akım hızını ve VMR'yi ölçülebilir. Serebral arteryel otoregülasyon çok küçük çaplı arterlerin çaplarındaki değişiklikler ile oluşturulmaktadır. TCD geniş bazal serebral arterleri değerlendirmekte kullanılmaktadır. Normal basınç değişimleri

sırasında bu damarların çaplarında önemli değişiklikler olmamaktadır ya da ortaya çıkan değişiklikler ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısı ile küçük damarlardaki çap değişimleri sonucu ortaya çıkan göreceli kan akım değişiklikleri otonöregülasyon cevabı olarak değerlendirilebilir (78,79).

Ortostatik inceleme, tilt masası ile yapılan, kan basıncı ve nabız kontrolü altında, yatarken ve ayağa kalkınca meydana gelen kan basıncı ve nabız değişikliklerine eşlik eden serebral kan akım değişikliklerinin incelenmesidir. Ayağa kalkma sonrasında serebral kan akım hızındaki %25 ve üzerindeki azalmalar dikkate alınmalıdır. Bu sıralarda hastalarda senkop belirti ve bulguları görülebilir. Bu gibi durumlarda da VMR'nin bozuk olduğu düşünülmelidir (83-85).

Sonuç olarak TCD serebral kan akım hızlarında oluşabilecek değişikliklerin dinamik bir şekilde izlenmesine olanak tanıyan ve OSS hakkında bize bilgi veren VMR'yi ölçebilen noninvaziv bir ultrasonografi yöntemidir (86-88). Bu yöntemle serebral kan akımı doğrudan gösterilememekte ancak serebral kan akım hızları monitorize edilebilmektedir.

III-GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Bu araştırma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tedavi amaçlı BoNT uygulanan hastalar üzerinden yapıldı. BoNT uygulanan hastaların otonomik fonksiyonlarında değişim olup olmadığı pupillometri ve TCD ile yapılmış VMR kayıtları analiz edilerek yapıldı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. Servikal distoni, blefarospazm, oromandibuler distoni, hemifasiyal spazm, spastisite ve yazıcı krampı tanısı alanlar.
2. 18 yaşından büyük hastalar.

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

1. Araştırma kriterlerinin tamamını yerine getirmeyen hastalar
2. Ek sistemik bir hastalığı olanlar.

Çalışma Tasarımı

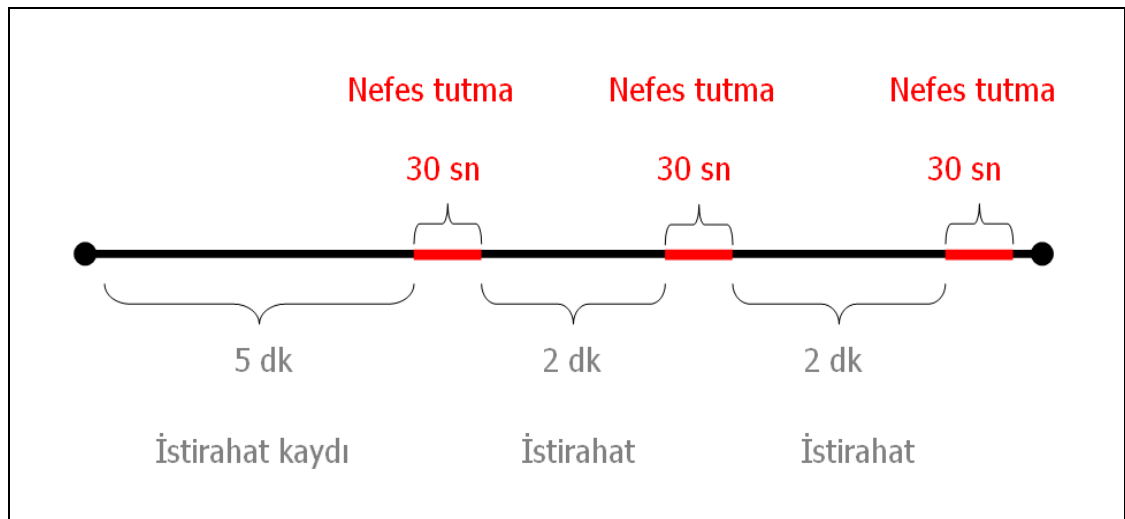
OSS'nin etkilenmesini değerlendirmek için BoNT enjeksiyonu öncesi yapılmış olan TCD ve pupillometri kayıtları, enjeksiyondan 7-10 gün sonra yapılmış olan TCD ve pupillometri kayıtları ile karşılaştırıldı. Toplam 33 hastanın kayıtları incelendi. Çalışmaya alınan bütün bireylere sırayla kod verildi ve kayıtlarının incelenmesi bu kodlar üzerinden yapıldı. Bireyler iki gruba ayrıldı. Birinci grup yüz bölgesine tedavi amaçlı BoNT uygulanan (blefarospazm, hemifasiyal spazm) 15 hasta, ikinci grup ise servikal bölge ve ekstremitelere tedavi amaçlı BoNT uygulanan (servikal distoni, yazıcı krampı ve spastisite) 18 hastadan oluşmaktadır.

Gruplar özellikle TCD'de ölçüm yapmış olduğumuz MCA'lara ve pupillometri ölçümü yapmış olduğumuz göz kürelerine yakınlığa göre oluşturulmuştur. Ayrıca grup I düşük doz, Grup II ise yüksek doz almış hastalardan oluşmaktadır. Kliniğimizde tedavi amaçlı Botox® ve Dysport® olmak üzere iki farklı BoNT preparatı kullanılmaktadır. Yüz bölgesine yani grup I'e uygun BoNT 20-60 MU, diğer bölgelere yani grup II'ye uygulanan

Hastaların hem sağ, hem sol göz fotopik ve mezopik pupillometri test sonuçları OPD cihazından ilgili uzman yardımı ile alındı.

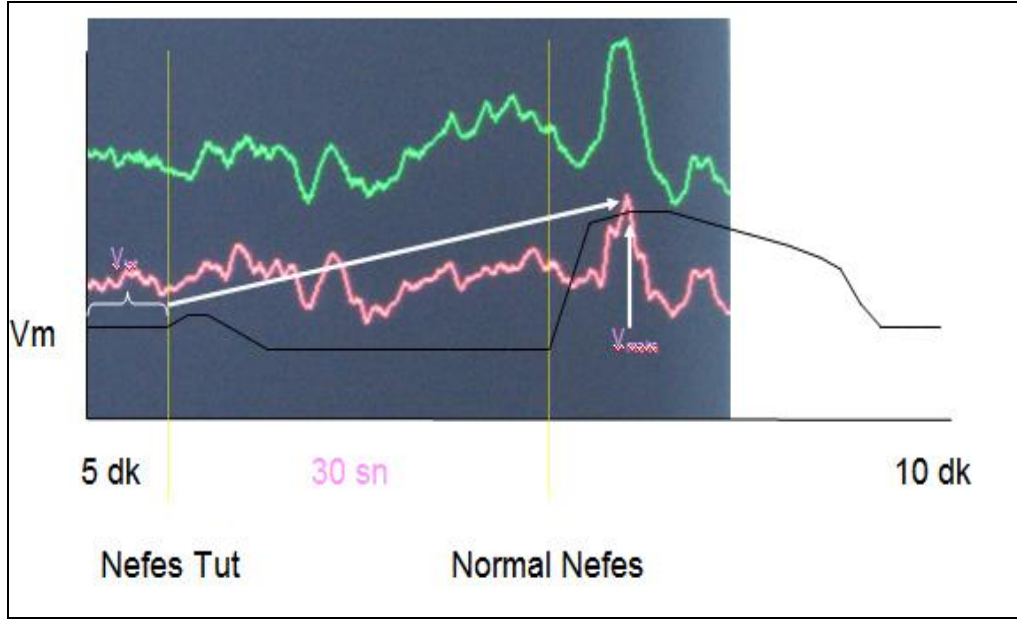
TCD Uygulaması

Kliniğimiz Beyin Damar Hastalıkları Araştırma Laboratuvarında distoni ile gelen hastalara ve birçok nörolojik hastalığa ayırıcı tanı için TCD yapılabilmektedir. TCD uygulamaları bütün katılımcılarda sakin bir odaya alındıktan sonra DWL Multi-Dop T digital cihazı ile yapılmaktadır. 2 Mhz prob vasıtası ile temporal kemik penceresinden orta serebral arterler (MCA) ortalama olarak 45-55 mm derinlikten bulunduktan sonra ayrı ayrı değerlendirilir. Vasküler yapılar iki taraflı belirlendikten sonra her iki prob sabitlenerek kayıt alınmaya başlanır. Bazal serebral kan akımlarını değerlendirmek için hastalar yaklaşık 10 dakika istirahat ettikten sonra 5 dakikalık kayıt alınır ve bu 5 dakikalık kayıtların ortalaması bazal kan akım hızı olarak belirlenir. Daha sonrasında VMR'yi değerlendirmek amacıyla hastaların nefes tutma indeksleri (NTİ) ölçülür. Nefes tutma indekslerinin hesaplanması için 30 saniye süre ile normal nefeslerini alıp tutmaları istenir. İki dakikalık ara ile bu işlem 3 defa tekrarlanır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. TCD protokolü

NTİ çalışmasında standart olarak 30 saniye nefes tutmadan sonra alınan ilk nefesle ortaya çıkan kan akım hız artışının maksimum noktası maksimum hız olarak belirlenir (Şekil 3.3). Nefes tutma işlemi 3 kez tekrarlandığı için 3 farklı maksimum hız tespit edilmiş olur.



Şekil 3.3. TCD kaydı süresince nefes tutma esnasında serebral kan akım değişikliği (Vm: ortalama kan akım hızı, Vmax: maksimum kan akım hızı). Yeşil renk sağ MCA akım paternini, kırmızı renk ise sol MCA akım paternini göstermektedir.

Serebral kan akım hızları ve VMR'yi gösteren NTİ'leri offline olarak hesaplandı (Şekil 3.4).

$$\frac{\left(\frac{V_{\max} - V_{\text{ist}}}{V_{\text{ist}}} \right) \times 100}{30 \text{ sn}} = \text{NTI}$$

Şekil 3.4. Nefes Tutma İndeksinin hesaplanması.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Uygulama öncesi ile uygulama sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın etik kurul onayı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yerel Etik Kurulu'nun 31 Mart 2012 tarih ve 1491-312-12/1539-612 sayılı yazısı ile alınmıştır.

IV-BULGULAR

Çalışmaya toplam 33 hasta dahil edildi. Bu hastalar yüz bölgesine hemifasiyal spazm ve blefarospazm tanısıyla BoNT uygulananlar (grup I) ve servikal bölge ile ekstremitelere distoni ve spastisite tanısıyla BoNT uygulanlar (grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$)(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Grup I	Grup II	Toplam	p-değeri
Yaş	59,1±14,8	53,0±11,1	55,7±13,0	0,201
Cinsiyet				0,407
Erkek	8 (%53,3)	7 (%38,9)	15 (%45,5)	
Kadın	7 (%46,7)	11 (%61,1)	18 (%54,5)	

Birinci grupta 12 hemifasiyal spazm ve 3 blefarospazm hastası, ikinci grupta ise 14 servikal distoni, 3 yazıcı krampı ve 1 spastisite hastası bulunmaktadır.

Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesine göre uygulama sonrası MCA akım hızı, Pİ ve VMR ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası MCA göstergelerine ait ölçümler

Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri
Sağ MCA Akım Hızı	55,00 (39,00-76,00)	54,00 (38,0-77,0)	0,168
Sol MCA Akım Hızı	53,0 (36,00-77,00)	54,00 (34,00-73,00)	0,381
Sağ MCA Pİ	0,73 (0,57-1,05)	0,74 (0,60-0,99)	0,353
Sol MCA Pİ	0,74 (0,57-1,18)	0,77 (0,53-1,21)	0,113
Sağ MCA VMR	1,15 (0,33-2,20)	1,16 (0,30-1,90)	0,844
Sol MCA VMR	1,33 (0,44-2,60)	1,22 (0,21-2,40)	0,469

Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesine göre uygulama sonrası MCA akım hızı, Pİ ve VMR ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo4.3).

Tablo 4.3. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ve uygulama sonrası MCA göstergelerine ait ölçümler

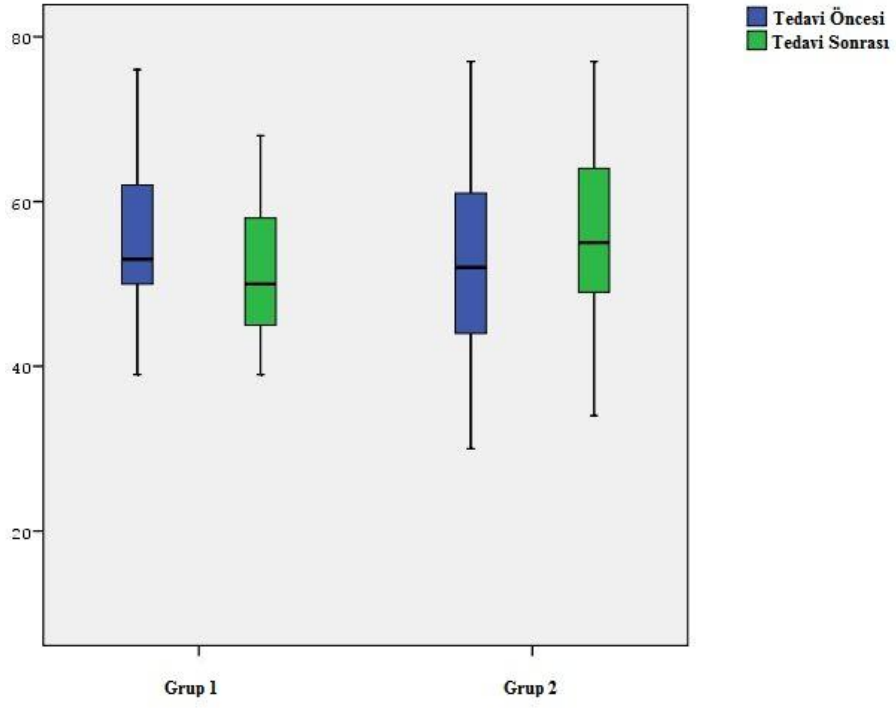
Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri
MCA Akım Hızı	53,00 (36,00-77,00)	52,00 (34,00-77,00)	0,292
MCA Pİ	0,74 (0,57-1,18)	0,75 (0,53-1,21)	0,517
MCA VMR	1,15 (0,20-2,31)	1,14 (0,29-2,05)	0,618

MCA'nın sağ-sol ayrımı yapılmadan Grup I içerisinde uygulama öncesine göre uygulama sonrası MCA akım hızı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülürken ($p < 0,05$) Grup II içerisinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hem Grup I hem de Grup II içerisinde uygulama öncesine göre uygulama sonrası Pİ ve VMR ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

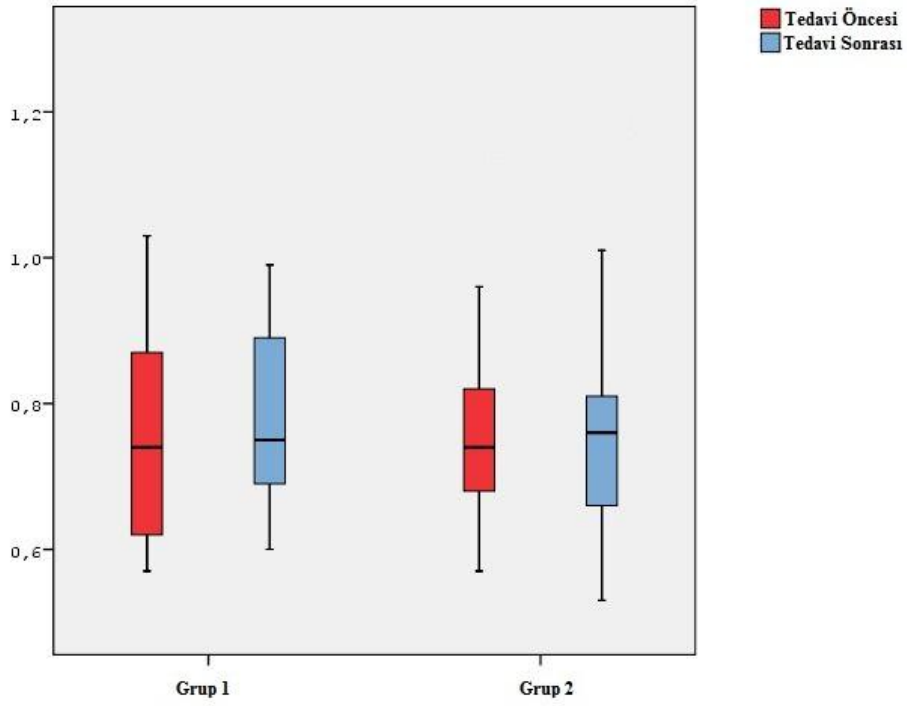
Tablo 4.4. Grup I ve grup II'ye göre uygulama öncesi ve uygulama sonrası sağ-sol ayrımı yapılmadan MCA göstergelerine ait ölçümler

Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri *
MCA Akım Hızı			
Grup I	53,00 (38,0-76,0)	50,00 (34,0-68,0)	0,004
Grup II	51,50 (36,00-77,00)	54,5 (35,0-77,0)	0,401
MCA Pİ			
Grup I	0,74 (0,57-1,03)	0,75 (0,60-1,21)	0,112
Grup II	0,74 (0,57-1,18)	0,76 (0,53-1,16)	0,530
MCA VMR			
Grup I	1,20 (0,20-2,31)	1,16 (0,29-2,05)	0,872
Grup II	1,09 (0,58-1,97)	1,12 (0,30-1,90)	0,532

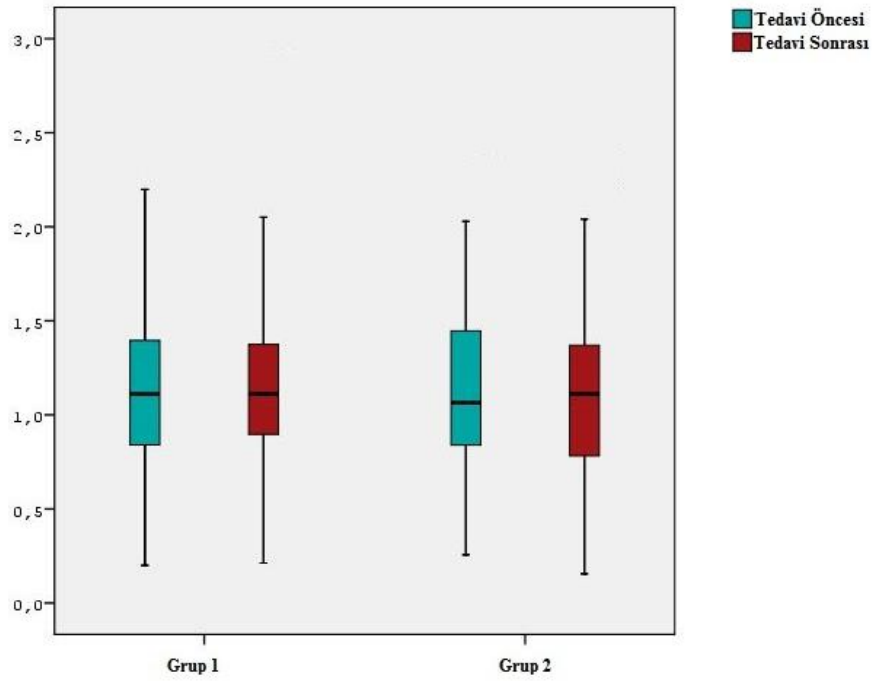
* Gruplar içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ile uygulama sonrası ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar



Şekil 4.1. Grup I ve grup II MCA akım hız değerleri grafiği



Şekil 4.2. Grup I ve grup II MCA Pİ grafiği



Şekil 4.3. Grup I ve grup II MCA VMR grafiği

Birinci grupta tek taraflı uygulama yapılan 12 hemifasiyal spazm hastasının sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası MCA akım hızı, Pİ ve VMR ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Birinci grupta tek taraflı uygulama yapılan hemifasiyal spazm hastalarında sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası MCA göstergelerine ait ölçümler

Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri
Sağ MCA Akım Hızı	56,00 (41,00-78,00)	54,00 (39,0-77,0)	0,112
Sol MCA Akım Hızı	58,0 (36,00-77,00)	57,00 (34,00-73,00)	0,414
Sağ MCA Pİ	0,75 (0,61-1,00)	0,76 (0,63-0,98)	0,541
Sol MCA Pİ	0,74 (0,59-1,20)	0,77 (0,56-1,24)	0,154
Sağ MCA VMR	1,16 (0,33-2,17)	1,18 (0,40-1,88)	0,758
Sol MCA VMR	1,22 (0,54-2,60)	1,21 (0,37-2,28)	0,358

Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesine göre uygulama sonrası pupillometri ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler

Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri
Sağ Fotopik	3,03 (2,34-3,98)	2,96 (2,25-3,75)	0,984
Sol Fotopik	2,94 (2,23-4,34)	2,96 (2,41-3,66)	0,808
Sağ Mezopik	5,63 (3,97-6,48)	5,61 (3,78-6,73)	0,776
Sol Mezopik	5,58 (4,54-6,96)	5,51 (4,27-7,22)	0,363

Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesine göre uygulama sonrası pupillometri ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tüm olgular içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler

Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri
Fotopik	3,02 (2,23-4,34)	2,98 (2,25-3,75)	0,862
Mezopik	5,63 (3,97-6,96)	5,54 (3,78-7,22)	0,693

Hem Grup I hem de Grup II içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesine göre uygulama sonrası pupillometri ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grup I ve grup II'ye göre sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler

Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri*
Sağ Fotopik			
Grup I	2,72 (2,34-3,98)	2,87 (2,55-3,28)	0,722
Grup II	3,29 (2,41-3,70)	3,12 (2,25-3,75)	0,573
Sol Fotopik			
Grup I	2,89 (2,54-4,34)	2,87 (2,57-3,61)	0,878
Grup II	2,94 (2,23-4,00)	3,03 (2,41-3,66)	0,952
Sağ Mezopik			
Grup I	5,44 (3,97-6,47)	5,51 (4,56-6,62)	0,528
Grup II	6,02 (4,43-6,48)	5,88 (3,78-6,73)	0,959
Sol Mezopik			
Grup I	5,61 (4,54-6,54)	5,52 (4,27-6,55)	0,386
Grup II	5,47 (4,69-6,96)	5,46 (4,60-7,22)	0,676

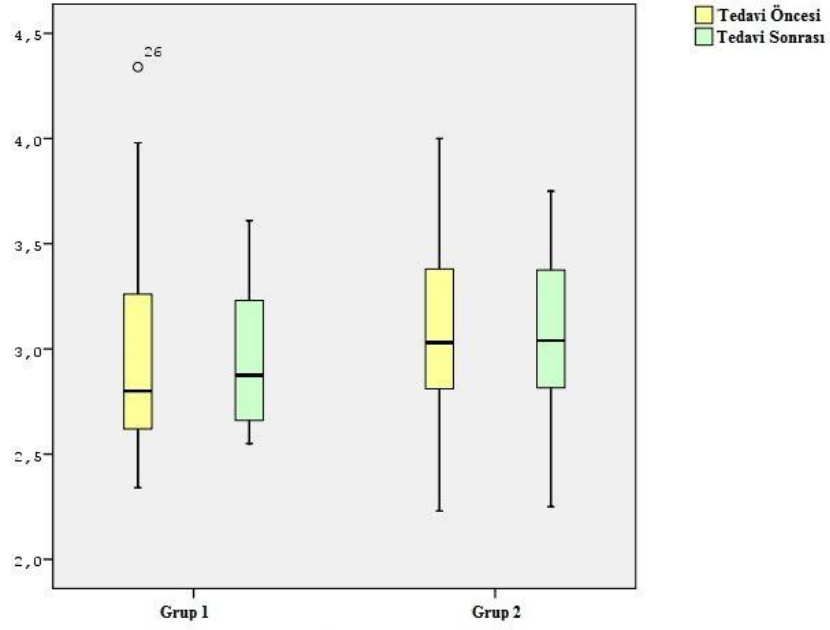
* Gruplar içerisinde sağ-sol ayrımı yapılarak uygulama öncesi ile uygulama sonrası ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar

Hem Grup I hem de Grup II içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesine göre uygulama sonrası pupillometri ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.4, Şekil 4.5).

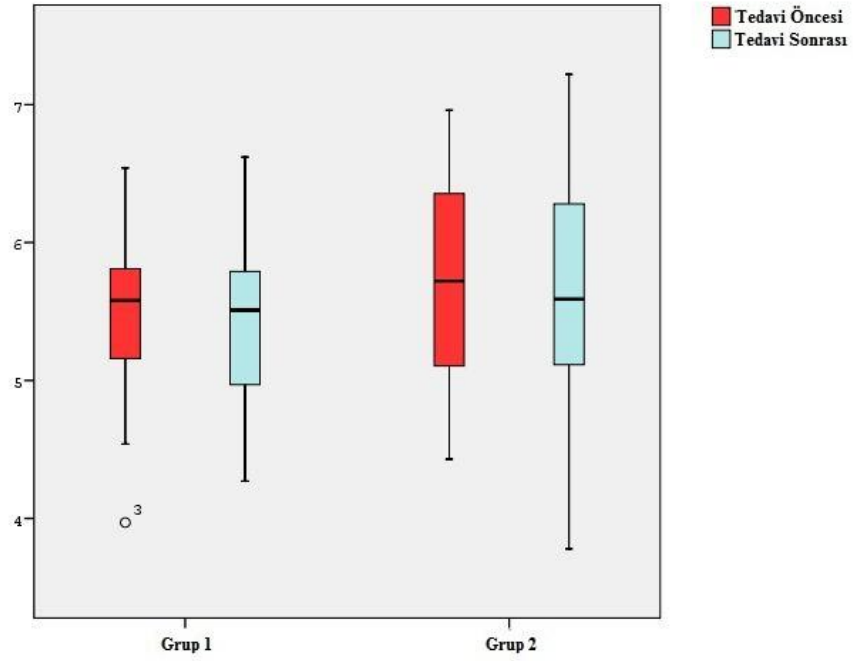
Tablo 4.9. Grup I ve grup II'ye göre sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ve uygulama sonrası pupillometri göstergelerine ait ölçümler

Değişkenler	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	p-değeri *
Fotopik			
Grup I	2,79 (2,34-4,34)	2,84 (2,55-3,61)	0,868
Grup II	3,06 (2,23-4,00)	3,06 (2,25-3,75)	0,639
Mezopik			
Grup I	5,58 (3,97-6,54)	5,51 (4,27-6,62)	0,959
Grup II	5,74 (4,43-6,96)	5,60 (3,78-7,22)	0,744

* Gruplar içerisinde sağ-sol ayrımı yapılmadan uygulama öncesi ile uygulama sonrası ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar



Şekil 4.4. Grup I ve grup II fotopik pupillometri ölçüm grafiği



Şekil 4.5. Grup I ve grup II mezopik pupillometri ölçüm grafiği

V-TARTIŞMA

Bilinen en güçlü nörotoksin olan BoNT 1980'li yılların başından itibaren blefarospazm, servikal distoni ve oromandibular distoni gibi fokal distonilerin tedavisinde etkin ve güvenilir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde fokal distonilerin semptomatik tedavisinde ilk tercih edilen ajandır (89).

Çalışmamızda BoNT uygulanan hastalarda pupillometri ve VMR testleri kullanılarak ortaya çıkması muhtemel uzak OSS etkilerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Uygulama öncesi ve uygulamadan 7-10 gün sonra yapılan pupillometri ve TCD ile ölçülen Pİ ve VMR sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak TCD ile ölçülen MCA akım hızı ortalamasında yüz bölgesine düşük doz uyguladığımız birinci grupta diğer bölgelere uygulama yapılmış olan ikinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p<0,05$).

Lokal uygulanan BoNT genelde güvenli kabul edilmektedir ancak lokal etkisinin yanında uzak noktalara da etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Lokal etkisini; ağır zincir ile hücre membranına bağlanıp hücre içine girdikten sonra hafif zincir ile asetilkolinin nöromusküler kavşağa veya ekrin bezlerin otonomik boşluklarına salınımını engelleyerek göstermektedir (90). Oluşan bu kimyasal denervasyon hem kaslarda hem ekrin bezlerde olmaktadır. Ortaya çıkan en önemli sonuç nöromusküler bileşke üzerinde olmakla beraber geçici güçsüzlük ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca BoNT sempatik ve parasempatik ganglion hücreleri, postganglionik parasempatik ve kolinerjik sempatik nöronlar üzerine de etki göstererek otonomik fonksiyonları etkilemektedir. BoNT nöron hasarına neden olmadan kolinerjik transmisyonu geçici olarak bozmaktadır (6).

Toksin saatler içerisinde presinaptik nöronlara bağlanmasına rağmen klinik etki en erken 3-5 gün sonra görülür ve maksimum etki ikinci haftada görülmeye başlar (26).

Bizim çalışmamız, BoNT enjeksiyonu öncesi yapılan ölçümler ile enjeksiyon yapıldıktan sonra maksimum etkinin görülmeye başladığı (7-10.

gün) dönemde yapılan ölçümlerin karşılaştırılması yapılacak şekilde dizayn edilmiştir.

BoNT'un uzak etkilerinin hematojenik veya nöral transport yolu ile olduğu düşünülmektedir. Toksinin SSS'ni, kan yolu ile taşındıktan sonra kan beyin bariyerini geçerek etkileyebildiğini gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır (91). Boroff ve Chen tarafından toksin radyoaktif I^{125} ile işaretlendikten sonra indirek olarak floresan yöntem ile numaralandırılmış ve toksin uygulandıktan bir süre sonra beyin parankiminde ve kan damarlarında tespit edilmiştir (92). Enjeksiyon sonrası beyin parankimine BoNT'un ulaşabildiği ve asetilkolin ile diğer nörotransmitterlerin salınımı inhibe edebileceği tespit edilmiş olmasına rağmen uygulanan toksinin çok düşük oranının SSS'ne ulaşması ve bunun etki oluşturabilecek yeterli miktarda olmamasından dolayı SSS üzerine olan etkilerini tespit etmek çok kolay olmamaktadır.

Yapılan son çalışmalarda BoNT'un farklı nöral transport mekanizmaları ile santral sinir sistemini etkilediğini düşündüren bulgular saptanmıştır. BoNT iskelet kasına enjekte edildiğinde intrafusil ve ektrafusil nöromusküler bileşke üzerinde etkisini gösterir ve bu etki ortalama 80 dakika sonra başlamaktadır. Rosales ve ark. BoNT'un intrafusil ve ektrafusil kas lifleri üzerine olan etkilerini morfolojik bir çalışmada karşılaştırmışlardır (93). Toksinin kas atrofisine ve motor son plakta asetilkolin salınımını inhibe ederek intrafusil ve ektrafusil kas liflerinde denervasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Ortaya çıkan bu fusimotor denervasyonun kas içiği afferentlerini değiştirdiği ve bu değişimin indirek olarak spinal veya supraspinal seviyelerden santral motor mekanizmaları değiştirdiğine inanılmaktadır (2, 93).

Weigand ve ark. bir kedinin gastroknemius kasına radyoaktif maddeler kullanılarak yapılan BoNT enjeksiyonundan yaklaşık iki gün sonra toksinin siyatik sinire, sonrasında ipsilateral spinal ventral köke ve en sonunda enjeksiyon yapılan kasın ilgili spinal kord segmentine yayılım yaptığını ve bu yayılımın retrograd aksonal transport yolu ile olduğunu göstermişlerdir (94). Ayrıca radyoaktif maddeler ile işaretlenen toksinin kontralateral spinal kord

segmentlerine ve düşük oranlarda dorsal köklere de yayılım gösterdiği saptanmış ve uzak bölgelere retrograd aksonal transport yolu ile etkili olabileceği düşüncesi ortaya konmuştur (2).

BoNT'un uzak etki mekanizmalarını değerlendiren bir başka çalışmada ise periferik motor yapılardan çıkan duysal girdi yokluğunda motor kortekste plastik değişikliklerin başladığı ve böylece kortikal reorganizasyonun geliştiği vurgulanmıştır (95, 96). İntrafusul kas lifi ve gama motor nöron arasındaki nöromusküler bileşkede ortaya çıkan blokaj la liflerinin afferent uyarılarında azalmaya neden olmaktadır. Bu azalma, antagonist kaslarda presinaptik la afferentlerinin inhibisyonu ile spinal yolların uyarılabilirliği ve motor kortikal haritalarda geçici değişikliklere neden olabilmektedir (95). Asetilkolin intrafusul kas liflerinin gama motor nöronlarının da nörotransmitteridir. Hayvan çalışmalarında BoNT'un blokaj etkisinin nöromusküler bileşkedeki ektrafusul kas lifleri yanında intrafusul kas lifleri üzerine de olduğunu dökümante edilmiştir (97). Spinal seviyede, enjeksiyon yapılan bilek fleksöründen gelen azalmış uyarı ekstansörlerin presinaptik la terminallerinde artmış blokaja neden olabilmekte ve bunun sonucunda bilek fleksörlerinde daha etkili presinaptik inhibisyon görülebilmektedir (98). Kortikal seviyede ise Marsden ve ark. enjekte edilen kastan gelen uyarıların azalmasının özellikle yazıcı krampı gibi distoni hastalarında sensörimotor etkileşimde geçici değişikliklere neden olarak uzak etkilere neden olabileceğini göstermişlerdir (99, 100).

Curra ve ark.'nın BoNT'nin SSS'ne uzak etkileri üzerine yaptıkları derlemede terapötik dozlardaki BoNT enjeksiyonunun denervasyona ve duysal girdilerdeki değişikliklere sebep olması sonucunda ortaya çıkan plastik yeniden düzenlemeler nedeniyle beyin değişikliklerini kolaylaştırarak uzak spinal ve kortikal etkileri arttırdığı fikrini desteklemiştir (95, 98, 101, 102). Bu uzak etkiye en güzel örnek olarak, servikal distonili hastalarda etkilenmiş kaslara uygulanan BoNT enjeksiyonunun kas kontraksiyonunu iyileştirmeden, daha erken dönemde distonik ağrıyı muhtemel merkezi etkiler ile hafifletmesini göstermektedirler(95, 103).

Botulizm geçiren hastalarda OSS'nin etkilendiği bilinmektedir (3). Literatürde birçok çalışmada BoNT'un lokal etkilerinin yanında uzak etkilerinin de olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle biz BoNT'un otonomik fonksiyonlar üzerine uzak etkilerinin olup olmadığını araştırdık.

Literatüre baktığımızda BoNT'un otonomik fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alanda en önemli çalışmayı Giralda ve ark. 1992 yılında 5 hasta üzerinde yapmışlardır (30). Hastaların BoNT uygulama öncesi ve sonrasında otonomik fonksiyonlarını valsava manevrası, derin nefes alma, nabız, postural tansiyon değişikliği ve R-R interval değişikliklerini kullanarak karşılaştırmışlardır. Hastaların BoNT uygulama sonrasında otonomik yakınmaları olmamasına rağmen 4'ünde anlamlı olacak şekilde otonomik fonksiyonlarda değişiklikler saptamışlardır. Giralda ve ark. lokal uygulanan BoNT'un retrograd aksonal transport ya da hematojenik yol ile otonomik fonksiyonlar üzerine etkili olabileceğini ifade etmişlerdir (30).

Tintner ve ark. BoNT'un uygulandığı bölgede düşük difüzyon oranlarına sahip olmasına rağmen vücuttaki tüm otonomik terminaller üzerine etkili olabileceğini düşünmektedirler (104). Servikal bölgeye uygulanan özellikle BoNT tip-B enjeksiyonu sonrasında ağız kuruluğu, ortostatik baş dönmesi, bulanık görme ve konstipasyon gibi otonomik fonksiyonların etkilendiğini gösteren semptomlar raporlanmıştır. Tintner ve ark. BoNT tip-A ve tip-B'nin otonomik fonksiyonlar üzerine olan etkilerini çift kör ve randomize olan bir çalışmada araştırmışlardır (104). Servikal distonili hastalarda uygulama sonrasında kardiyovasküler ve otonomik yan etkiler görülmemesi ile birlikte incelenen ortostatik hipotansiyon, R-R intervali ve kalp hızında değişiklik saptamamışlardır. Ancak BoNT tip-B'nin salivasyonda tip-A'ya göre belirgin azalmaya neden olduğu ve buna bağlı olarak ağız kuruluğu yakınmalarının daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bu etkinin BoNT tip-B'nin salgı bezlerindeki kolinerjik terminallere daha yüksek affinite göstermesinden dolayı olabileceğini düşünmektedirler. Aynı çalışmada ağız kuruluğunun dışında konstipasyonun da BoNT tip-B uygulanan hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Kolonun enjeksiyon uygulanan bölgenin

çok uzağında olmasına rağmen etkilenmiş olması BoNT tip-B'nin sistemik etkileri ile ilişkili olabileceği fikrini ortaya koymuştur. Ancak bu iki alt tip arasında tespit edilen ağız kuruluğu ve konstipasyon yönünden farkın asıl sebebinin BoNT tip-B'nin tip-A'ya dönüştürme oranınının 50:1 gibi çok büyük olması ve bunun sonucunda uygulanan gerçek dozun çok yüksek olmasından dolayı da olabileceği düşünülmektedir (104).

Literatürde BoNT uygulanan hastalarda otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla TCD ile yapılan VMR testini kullanan çalışma bulunmamaktadır. Doppler ultrasonografide kaynaktan çıkan belli frekanstaki ses dalgaları hareket eden nesneye çarptıktan sonra geri dönerek bir alıcı tarafından kaydedilir. Nesnenin hareket yönüne göre, gönderilen ve kaydedilen frekanslar arasında bir fark ortaya çıkar. Eğer nesne proba doğru yaklaşmakta ise kaydedilen frekans gönderilen frekanstan yüksek, probdan uzaklaşmakta ise kaydedilen frekans gönderilen frekanstan daha düşük olacaktır (80). İnsan beyni yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlamak için sürekli oksijen desteğine ihtiyaç duyar. Sistemik perfüzyon basıncında oluşan fizyolojik değişimler serebrovasküler otonomik regülasyon aracılığı ile kompanse edilmektedir. Hiperkapni veya asetazolamid serebral vasküler yatakta vazodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açmakta, bu ise serebral otonomik regülasyonu direkt olarak yansıtmaktadır. Buna "vazomotor reaktivite" denir. TCD ile hiperkapni veya asetazolamid gibi vazoaktif ajanların uygulanması sırasında serebral kan akım hızlarının ölçümü ile serebral perfüzyon rezervi belirlenebilir. Vazoreaktivite, damarın dilate olabilme potansiyelini gösterdiğinden dolayı otonomik regülasyon ile yakından ilişkilidir ve sonuçta dokunun gerekli durumlarda serebral kan akımını arttırabilme, azaltma veya sabit tutabilme potansiyelini göstermektedir.

Serebral otonomik regülasyonda otonomik serebral innervasyonlar, miyojenik mekanizmalar ve lokal kimyasal metabolik etkenler olmak üzere üç ana mekanizma vardır. Fizyolojik durumlar altında sempatik sistem serebral kan akımı düzenlenmesinde belirgin rol almamasına karşın otonomik regülasyonda önemlidir. Sempatik aktivitedeki bir azalma perfüzyon basıncında düşme ile

sonuçlanırken aktivitedeki bir artış yüksek perfüzyon basıncında bile serebral kan akımının sabit olmasından sorumludur (105).

Garner ve ark. yüz ve boyun bölgesinde fokal distonisi olan 8 hastaya BoNT uygulaması sonrasında 0, 3, 6, 9, 12, 28 ve 56.günlerde ekstansör digitorum brevis kasından tek lif EMG çalışması yapmışlardır. Bu hastaların 6'sında BoNT uygulandıktan sonra 3 ve 12. günler arasında yapılan ölçümlerde jitter artışı ve blok geliştiğini göstermişlerdir. Ortaya çıkan jitter artışı ve blokların uygulanan BoNT dozu ile ilişkisi olmadığını saptamışlardır. Ayrıca ortaya çıkan bu uzak etkinin hematojenik yol ya da retrograd aksonal transport yolu ile olabileceğini vurgulamışlardır (106).

Bizim çalışmamızda da yüz bölgesine uygulanan BoNT dozunun servikal bölge ve ekstremitelere uygulanan dozlara göre daha düşük olmasına rağmen MCA akım hızı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p<0,05$). Ortaya çıkan bu sonuç Garner ve ark.'nın saptamış olduğu uzak etkinin doza bağımlı olmadan gelişebileceği hipotezi ile korelasyon göstermektedir. Uygulanan BoNT lokal etkisinin dışında muhtemel sempatik sistem üzerine etki göstererek MCA'larda vazodilatasyona sebep olmuş olabilir. Ancak yüz bölgesine BoNT uyguladığımız gruptaki tespit etmiş olduğumuz bu MCA akım hızı ortalamasındaki düşmenin BoNT enjeksiyonuna bağlı olduğunu kesin olarak söylemek doğru değildir. Çünkü bu grupta yaptığımız VMR sonuçlarında bir farklılık çıkmamakla birlikte MCA'lar bulunurken sabit derinlikler (45-55 mm) kullanılmasına rağmen uygulama öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde derinlikler arasında az da olsa milimetrik farklar bulunmaktadır. TCD ile kan akım hızları ölçülürken derinlik ve açıdaki bu milimetrik değişimlerin sonuçları değiştirebileceği ve yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır.

Kim ve ark. kutanöz flep uygulanan farelerin bir kısmına serum fizyolojik, bir kısmına BoNT enjeksiyonu yaparak sonuçlarını karşılaştırmışlardır (107). Flep cerrahisi sonrası ciltteki kan dolaşımı özellikle nöral olmak üzere nöral faktörler ve hümorale faktörlere bağlıdır. Nöral sistem ise sempatik adrenerjik vazokonstriktör sistem ve sempatik non-adrenerjik aktif vazodilatatör sistem tarafından kontrol edilmektedir. Hümorale sistem

epinefrin, norepinefrin, serotonin, tromboksan A2 ve prostoglandin F2a aracılığı ile vazokonstrüksiyon, prostoglandin E1, prostoglandin I2, histamin, bradikinin, nitrik oksit ve lökotrien C4-D4 aracılığı ile vazodilatasyon yapmaktadır. Bu çalışmada BoNT tip-A farmakolojik adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. OSS üzerine olan etkisinin ciltteki sempatik nöronları baskılamak şeklinde olduğu düşünülmektedir. BoNT perivasküler sempatik nörotransmitter salınımını inhibe etmiş olabilir ki zaten presinaptik aralıkta asetilkolin salınımını bloke ettiğini bilmekteyiz. Bu şekilde vazodilatasyona sebep olarak kan volümünü arttırmış olabilir. Kan volumu artışı sonrası VEGF, CD31 gibi endotelial hücre markırlarının arttığı görülmüştür. Sonuç olarak BoNT tedavisinin sağlamış olduğu mikrovasküler sistemde gözlenen vasküler dilatasyonun endotelial proliferasyonu arttırdığını ve flep ömrünü serum fizyolojik uygulanan gruba göre belirgin bir şekilde uzatmış olduğunu bulmuşlardır (107).

Arnold ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında perivasküler femoral artere BoNT uygulamasının tedavi edilen damar çapları üzerine etkilerini araştırmışlardır (108). Ölçümleri tedavi öncesi ve tedaviden sonra 1, 14 ve 28. günlerde yapılmışlar ve serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Birinci günden itibaren kontrol grubuna göre BoNT uygulanan grupta damar çapında belirgin artış tespit etmişler ve ortaya çıkan en büyük damar çap farkını tedaviden sonraki 14. günde yapılan ölçümde tespit edilmişlerdir. Damar çapındaki artışa bağlı olarak dokudaki beslenme oranının belirgin artmış olduğunu saptamışlar ve bu artışın özellikle mikrovasküler prosedürlerde end organ hasarını azaltmak için kullanılabileceği vurgulanmışlardır (108). Ortaya çıkan etkinin, BoNT'un dermal pleksusdaki sempatik nöronları baskılayarak OSS'ni etkilediği ve vazoditasyona sebep olarak kan volümünü arttırdığı düşüncesini desteklemektedirler. Ayrıca BoNT tedavisi alan grupta reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon tekniklerini kullanarak vasküler endotelial büyüme faktörü ve CD31 gibi vasküler endotelial hücre işaretleyicilerinin arttığını göstermişlerdir. Peter ve ark. ortaya çıkan vazodilatasyon ve doku perfüzyonu artışının, asetilkolin salınımının inhibisyonuna bağlı sempatik

uyarılarda azalma dışında BoNT'un direk damar düz kasları üzerine olan etkisi ile de ilişkili olabileceği düşüncesini ortaya koymuşlardır (108).

Allen ve ark. ağır Reynoud sendromu olan hastalara atakları azaltmak, iskemik parmak ülserlerini önlemek, iskemik istirahat ağrılarının azaltmak ve cerrahi sempatektomiden korunmak için BoNT enjeksiyonu uygulamışlardır. Uygulama sonrasında hastalarının büyük bir çoğunluğunda Reynoud sendromuna sekonder gelişen iskemik parmak ülserleri ve istirahat ağrılarında belirgin azalma tespit etmişler ve cerrahi sempatektomi sayısında belirgin azalma sağlamışlardır. Raynaud sendromu gibi vazosapstik bozukluklarda BoNT'un alternatif etkin bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (109).

Ansiaux ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasıyla antikanser terapisinde BoNT'un adjuvan tedavi olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir (110). Bu çalışmada toplam 33 farede fibrosarkom ya da hepatoselüler karsinoma geliştirilmiş, fareler iki gruba ayrılmış ve bir gruba geliştirilmiş tümör etrafına iki taraflı BoNT enjeksiyonu, diğer gruba ise serum fizyolojik enjeksiyonu uygulamışlar. Sonrasında farelere radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) başlanmış. BoNT uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna göre tümörün oksijenlenmesi ve perfüzyonunda belirgin artış ve buna bağlı olarak RT ve KT'den daha fazla yarar sağlandığını tespit etmişlerdir. Bu etkiyi BoNT'un perivasküler sempatik uyarıyı baskılayıp tümoral damarlardaki kontraksiyonu inhibe ederek tümör perfüzyonunu ve oksijenasyonunu arttırarak gösterdiğine inanmaktadırlar. Ansiaux ve ark. özellikle vasküler düz kaslardaki major endojen vazomodulatör olan noradrenalin salınımının BoNT tarafından inhibe edilmesinin vazodilatasyona neden olduğunu düşünmektedirler (110).

BoNT'un vasküler yapılar üzerine etkili olabileceğini destekleyen yukarıda da bahsedilen birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda genellikle BoNT'un vasküler yapılar üzerine olan etkisi lokal uygulamalar sonrasında, uygulama bölgesine yakın damarlar üzerindeki değişimler ölçülerek gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda TCD ile değerlendirmiş olduğumuz MCA'lar intrakraniyal damarlardır ve yüz

bölgesine uygulanan BoNT enjeksiyonuna kısmen yakın vasküler yapılar olmasına rağmen diğer uyguladığımız bölgelere çok uzak yerleşimlidirler. Ortaya çıkabilecek teknik hataları göz ardı edecek olursak, saptamış olduğumuz yüz bölgesine uygulanan BoNT sonrası MCA akım hızı ortalamasındaki düşüklük, MCA'ların yüz bölgesine yakın olması nedeniyle de ortaya çıkmış olabilir. Ancak yüz bölgesine uygulama yapılan 15 hastanın 12'sinin hemifasiyal spazm hastası olması ve bu hastalara tek taraflı uygulama yapılmasına rağmen sağ-sol ayrımı yapılarak karşılaştırılan MCA akım hızlarında istatistiksel anlamlı fark çıkmaması ile daha yüksek doz uygulama yapılan servikal distoni hastalarında da herhangi bir fark olmaması ortaya çıkan bu MCA akım hızı düşüklüğünün BoNT'un etkisinden ziyade teknik nedenlerden kaynaklanmış olabileceği düşüncesini öne çıkarmaktadır.

Pupillometri otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla kullanılabilen girişimsel olmayan testler içerisinde (4). Otonom fonksiyon bozukluğunda sempatik ya da parasempatik pupil problemleri sıklıkla ortaya çıkmaktadır (76). Yakın zamanda Bremner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada otonomik nöropatisi olan hastaların %66'sında pupil anormallikleri tespit edilmiştir. Ayrıca pupil etkilenimi bilateral olan bu hastaların büyük kısmının asemptomatik olduğu vurgulanmıştır (111). Bu özelliği ile otonomik nöropatisi olan bu hastaların pupil etkileniminin klinisyen tarafından tespit edilmesi çok kolay olmamaktadır.

Çalışmamızda hastaların yakınması daha ortaya çıkmadan erken dönemde otonomik fonksiyon bozukluğunu değerlendirebilen pupillometri testini, BoNT'un otonomik fonksiyonları etkileyip etkilemediğini saptamak amacıyla kullandık. Hastaların BoNT enjeksiyonu yapılmadan önce yapılan ölçümleri ile enjeksiyon sonrası 7-10.günde yapılan fotopik ve mezopik pupillometri ölçümleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tintner ve ark. BoNT tip-A ve tip-B kullanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada pupillometri testini kullanarak otonomik fonksiyonları değerlendirmişlerdir (104). Uygulama öncesi ve sonrasında BoNT tip-A ve tip-B kullanılan hastalar kendi aralarında ve iki form birbirleri ile

karşılaştırılmış ve bizim çalışmamıza benzer şekilde belirgin fark tespit edilmemiştir (104).

Pupillometri ölçümlerini etkileyebilecek komorbid durumlar ile birlikte hastaların kullandığı çeşitli ilaçlar gibi birçok faktör söz konusudur (76). En sık intraokuler, orbital cerrahi, lazer tedavisi ve topikal uygulamalar gibi oftalmik nedenler test sonuçlarını etkilemektedir. Diabetes mellitus, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi sistemik hastalıklar da gözde kuruma veya iris üzerine direk etkileri nedeniyle pupillometri sonuçlarını değiştirebilmektedir (76). Bu nedenlerden dolayı çalışmamıza, ek sistemik hastalığı olanlar dahil edilmemiştir. Ayrıca reçete edilen ve reçetesiz hazırlanan birçok bitkisel ilaç adrenerjik, muskarinik ve opioid reseptörler üzerinden pupili etkileyebilmektedir.

VI-SONUÇ ve ÖNERİLER

BoNT enjeksiyonunun OSS üzerine olabilecek uzak etkilerini araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır.

1) BoNT enjeksiyonu öncesi yapılan VMR ile enjeksiyon uygulandıktan sonra maksimum etkinin başladığı dönemde (7-10. Gün) yapılan VMR sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı.

2) BoNT enjeksiyonu öncesi yapılan pupillometri ile enjeksiyon uygulandıktan sonra maksimum etkinin başladığı dönemde (7-10. Gün) yapılan pupillometri sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı.

3) Yüz bölgesine blefarospazm ve hemifasiyal spazm tanıları nedeniyle düşük doz BoNT uyguladığımız I. grupta MCA akım hızı ortalamalarında uygulama sonrasında uygulama öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı.

Çalışmamızın iki temel testi olan VMR ve pupillometri sonucunda BoNT'un OSS üzerine belirgin etkisi olmadığı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın alt parametrelerinden olan MCA akım hızı ortalamalarında saptamış olduğumuz düşmenin; BoNT'un lokal etkilerinden kaynaklanmış olabileceği, BoNT'un doza bağımlı olmadan OSS üzerine uzak etkilerinden kaynaklanmış olabileceği veya daha büyük olasılıkla teknik farklılıklar nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği şeklinde üç farklı değerlendirmemiz bulunmaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmanın avantajlarına ve kısıtlılıklarına bakacak olursak en büyük avantajı otonomik fonksiyonlardaki bozuklukları daha belirti vermeden tespit edebilecek iki önemli testin kullanılmış olmasıdır. Dezavantajları ise çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve otonomik fonksiyonları değerlendirmek için çok sayıda test olmasına rağmen kullanılan test sayısının az tutulmuş olmasıdır.

Sonuç olarak uzun yıllardır klinik pratiğimizde kullandığımız ve OSS üzerine uzak etkilerinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunan BoNT'un yaptığımız testler ile OSS üzerine ciddi komplikasyon ve yan etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

VI-KAYNAKLAR

1. Palomar, F.J., Mir, P., Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. *Clin Neurophysiol* 123(1), 54-60, 2012.
2. Curra, A., Trompetto, C., Abbruzzese, G., Berardelli, A., Central effects of botulinum toxin type A, evidence and supposition. *Mov Disord* 19 Suppl 8, 60-64, 2004.
3. Ikeguchi, K., Practice of botulism. *Brain Nerve* 63(7), 763-773, 2011.
4. Sveroni, P., Testing the autonomic nervous system. *International Association for the study of pain. Technical corner from IASP newstetter*. Dec, 1-9, 1998.
5. Ferrari, G.L., Marques, J.L., Gandhi, R.A., Emery, C. J., Tesfaye, S., Heller, S.R., An approach to the assessment of diabetic neuropathy based on dynamic pupillometry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 557-560, 2007.
6. Moore, P., Naumann, M., *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. İkinci baskı. Blackwell Science Ltd.USA, 343-359 ,2003.
7. Kerner, J., Vergiftung druch verdorbene Würste. *Tübinger Blatter Naturwissenschaften Arzneykunde* (3), 1-25,1817.
8. Burgen, A.S., Dickens, F., Zatman, L.J., The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol* 109(1-2), 10-24 ,1949.
9. Drachman, D., The effect of botulinum toxin on speed of muscle contraction. *Am J Physiol*, 1435-1455 , 1969.
10. Drachman, D., Athropy of skelatal muscles in chick embryos treated with botulinum toxin. *Science*, 719-721 , 1964.
11. Scott, A.B., Rosenbaum, A., Collins, C., Pharmacological weakening of extraocular muscles. *Invest Ophtalmol* 12, 924-927, 1973.
12. Gartlan, M.G., Hoffman, H.T., Crystalline preparation of botulinum toxin type A (Botox), degradation in potency with storage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108(2), 135-140, 1993.

13. Rohrbach, S., Laskawi, R., Botulinum toxin in ENT medicine. *Laryngorhinootologie* 82(3), 202-213; quiz 214-208 , 2003.
14. Matur, Z., Parman, Y., Botulinum toksininin nörolojide kullanım alanları. *Klinik gelişim* 1, 121-127 , 2010.
15. Simpson, L.L., A comparison of the pharmacological properties of Clostridium botulinum type C1 and C2 toxins. *J Pharmacol Exp Ther* 223(3), 695-701 , 1982.
16. Pickett, A., Rosales, R.L., New trends in the science of botulinum toxin-A as applied in dystonia. *Int J Neurosci* 121 Suppl 1, 22-34 , 2011.
17. Pellizzari, R., Rossetto, O., Schiavo, G., Montecucco, C., Tetanus and botulinum neurotoxins, mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354(1381), 259-268 , 1999.
18. Dickerson, T.J., Janda, K.D., The use of small molecules to investigate molecular mechanisms and therapeutic targets for treatment of botulinum neurotoxin A intoxication. *ACS Chem Biol* 1(6), 359-369 , 2006.
19. Brin, M., Blitzer, A., Binder, W., Boyd, J., Carruthers, A., Botulinum toxin therapy, basic science and overview of other therapeutic applications. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1(279-302), 2000.
20. Naumann, M., Jost, W.H., Toyka, K.V., Botulinum toxin in the treatment of neurological disorders of the autonomic nervous system. *Arch Neurol* 56(8), 914-916 , 1999.
21. O'Sullivan, G.A., Mohammed, N., Foran, P.G., Lawrence, G.W., Oliver Dolly, J., Rescue of exocytosis in botulinum toxin A-poisoned chromaffin cells by expression of cleavage-resistant SNAP-25. Identification of the minimal essential C-terminal residues. *J Biol Chem* 274(52), 36897-36904, 1999.

22. Aoki, K.R., Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 248 Suppl 1, 3-10 , 2001.
23. Greene, P., Fahn, S., Diamond, B., Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 9(2), 213-217 , 1994.
24. Borodic, G.E., Pearce, L.B., Smith, K., Joseph, M., Botulinum a toxin for spasmodic torticollis, multiple vs single injection points per muscle. *Head Neck* 14(1), 33-37 , 1992.
25. Shaari, C.M., Sveers, I., Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 16(9), 964-969, 1993.
26. Tarakad, S.R., Dystonia Treatment using Botulinum Toxin (Botox) <http://emedicine.medscape.com>, 06/08/2010.
27. Borodic, G.E., Ferrante, R., Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *J Clin Neuroophthalmol* 12(2), 121-127, 1992.
28. Ansved, T., Odergren, T., Borg, K., Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. *Neurology* 48(5), 1440-1442, 1997.
29. Sveers, D.B., Massey, E.W., Buckley, E.G., Botulinum toxin for blepharospasm, single-fiber EMG studies. *Neurology* 36(4), 545-547, 1986.
30. Girlanda, P., Vita, G., Nicolosi, C., Milone, S., Messina, C., Botulinum toxin therapy, distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(9), 844-845, 1992.
31. Bakheit, A.M., Ward, C.D., McLellan, D.L., Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A, a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(2), 198, 1997.

32. Schnider, P., Brichta, A., Schmied, M., Auff, E., Gallbladder dysfunction induced by botulinum A toxin. *Lancet* 342(8874), 811-812, 1993.
33. Lamanna, C., el-Hage, A.N., Vick, J.A., Cardiac effects of botulinum toxin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 293, 69-83 , 1988.
34. Koman, L.A., Mooney, J.F., Smith, B.P., Goodman, A., Mulvaney, T., Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin, report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 14(3), 299-303, 1994.
35. Denislic, M., Meh, D., Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics* 26(5), 249-252, 1995.
36. Emmerson, J., Botulinum toxin for spasmodic torticollis in a patient with myasthenia gravis. *Mov Disord* 9(3), 367, 1994.
37. Mezaki, T., Kaji, R., Kohara, N., Kimura, J., Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after focal botulinum toxin injection. *Neurology* 46(3), 845-846, 1996.
38. Tuite, P.J., Lang, A.E., Severe and prolonged dysphagia complicating botulinum toxin A injections for dystonia in Machado-Joseph disease. *Neurology* 46(3), 846, 1996.
39. Erbguth, F., Claus, D., Engelhardt, A., Dressler, D., Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56(11), 1235-1236, 1993.
40. Scott, A.B., Suzuki, D., Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 3(4), 333-335, 1988.
41. Jankovic, J., Schwartz, K., Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 45(9), 1743-1746, 1995.

42. Parman, Y., Matur, Z. Botulinum toksini ile ekstremitte uygulamaları. Nöropsikiyatri Arşivi 43(4), 20-23, 2006.
43. Brashear, A., Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. Operative Techniques in Otolaryngology Head and Neck Surgery. 15(2), 122-127, 2004.
44. Kütükçü, Y., Servikal distonilerin botulinum toksini ile tedavisi. Nöropsikiyatri Arşivi 47.özel sayı, 11-14, 2010.
45. Tsui, J.K., Eisen, A., Stoessl, A.J., Calne, S., Calne, D.B., Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet 2(8501), 245-247, 1986.
46. Comella, C.L., Jankovic, J., Brin, M.F., Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. Neurology 55(12 Suppl 5), S15-21, 2000.
47. Parman, Y., Matur, Z., Botulinum toksini ile yüz uygulamaları, hemifasyal spazm ve blefarospazmın tedavisi. Nöropsikiyatri Arşivi 43(4), 24-26, 2006.
48. Sheehy, M.P., Marsden, C.D., Writers' cramp-a focal dystonia. Brain 105 (Pt 3), 461-480, 1982.
49. Cohen, L.G., Hallett, M., Geller, B.D., Hochberg, F., Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52(3), 355-363, 1989.
50. Wissel, J., Kabus, C., Wenzel, R., Klepsch, S., Schwarz, U., Nebe, A., Botulinum toxin in writer's cramp, objective response evaluation in 31 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 61(2), 172-175, 1996.
51. Karp, B., Treatment of limb dystonia with Botulinum Toxin. Clinical Usefulness of Botulinum Toxin and Treatment of Dystonia. American Academy of Neurology Syllabi [CD-ROM], 2SW.001, 2001.

52. Elizabeth, A., Moberg, W., Lorenzo, T., Physical Medicine and Rehabilitation for Spasticity, <http://emedicine.medscape.com/article/318994-overview>, 17/11/2011.
53. Yoshimura, D.M., Aminoff, M.J., Olney, R.K., Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology* 42(3 Pt 1), 627-630, 1992.
54. Russo, R.N., Crotty, M., Miller, M.D., Murchland, S., Flett, P., Haan, E., Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register, a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 119(5), 1149-1158, 2007.
55. Jankovic, J., Schwartz, K., Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 41(8), 1185-1188, 1991.
56. Hanağası, H.A., Hipersekretuar bozukluklar ve botulinum toksini. *Nöropsikiyatri Arşivi* 47.Özel sayı, 48-51, 2010.
57. Pena, M.A., Alam, M., Yoo, S.S., Complications with the use of botulinum toxin type A for cosmetic applications and hyperhidrosis. *Semin Cutan Med Surg* 26(1), 29-33, 2007.
58. Dogu, O., Apaydin, D., Sevim, S., Talas, D.U., Aral, M., Ultrasound-guided versus 'blind' intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 106(2), 93-96, 2004.
59. Linder, T.E., Huber, A., Schmid, S., Frey's syndrome after parotidectomy, a retrospective and prospective analysis. *Laryngoscoe* 107(11 Pt 1), 1496-1501, 1997.
60. Ozan, H., Otonom Sinir Sistemi. *Ozan Anatomi, Klinisyen tıp kitapçevleri*, ikinci baskı, Ankara, 393-400, 2005.
61. Ropper, H.A., Samuels, A.M., Disorders of the autonomic nervous system, *Adams and Victor's Principles of Neurology*, McGraw-Hill International edition, 8. edition, 452-461, 2006.

62. Netter, F.H., Otonom sinir sistemi ve yapısı, The Netter Collection of Medical Illustrations Cilt 1 sinir sistemi (Kısım 1 anatomi ve fizyoloji), Ankara, 69-79, 2007.
63. Harati Y., Low, P.A., Autonomic peripheral neuropathies, Diagnosis and clinical presentation, Current Neurology 10,105-176,1990.
64. Öge, E., Baykan,B., Zarko Bahar, S., Otonom sinir sistemi ve hastalıkları. Nöroloji, Nobel tıp kitabevleri, ikinci baskı, İstanbul, 725-729 , 2011.
65. Terzioğlu, M., Fizyoloji Ders Kitabı, Prof. Dr. N. Terzioğlu basım atölyesi, 3.baskı, İstanbul, 234-278, 1989.
66. Waxman, G., Korrelatif Nöroanatomi, Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 248-263, 2002.
67. Erciyas, A.H., Topalkara, K., Topaktas, S., Akyuz, A., Dener, S., Supression of cardiac parasympathetic functions in patients with right hemispheric stroke. Eur J Neurol 6(6), 685-690, 1999.
68. Snell, S., Klinik Nöroanatomi, Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 459-478, 2000.
69. Oppenheimer, S.M., Gelb, A., Girvin, J.P., Hachinski, V.C., Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 42(9), 1727-1732, 1992.
70. Oppenheimer, S.M., Hachinski, V.C., The cardiac consequences of stroke. Neurol Clin 10(1), 167-176, 1992.
71. Oppenheimer, S.M., Wilson, J.X., Guiraudon, C., Cechetto, D.F., Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias, a mechanism of sudden death? Brain Res 550(1), 115-121, 1991.
72. McLeod J.C., Tuch, K.R., Disorders of the autonomic nervous system, Part 2, Investigation and treatment. Ann Neurol 21, 519-529,1987.
73. Low, P.A., Autonomic Nervous system function Journal of Clinical Neurophysiology 10(1), 14-27, 1993.

74. Tascilar, E., Yokusoglu, M., Dundaroz, R., Baysan, O., Ozturk, S., Yozgat, Y., Cardiac autonomic imbalance in children with allergic rhinitis. *Tohoku J Exp Med* 219(3), 187-191, 2009.
75. Kendiroğlu, G., Pupilla muayenesi ve nörooftalmolojide pupilla değerlendirilmesi, *Nöro-oftalmoloji*, Nobel tıp kitabevleri ltd Őti İstanbul, 91-98, 1995.
76. Bremner, F., Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin Auton Res* 19(2), 88-101, 2009.
77. Bek, S., Kaşıkçı, T., Koç, G., Genç, G., Demirkaya, Ő., Gökçil, Z., Odabaşı, Z., Cerebral vasomotor reactivity in epilepsy patients. *J. Neurol*, 257:833-838, 2010.
78. Newel, D.W., Aaslid, R., *Transcranial Doppler*, First ed. Raven Press, New York, 49-66, 1992.
79. Uzuner, N., İnrakraniyal ateroskleroziste ultrasonografi, *Türkiye Klinikleri J Neur* 2(2), 62-63, 2004.
80. Asil, T., *Transkraniyal Doppler ve Klinik Kullanımı*, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 19(3-4), 171-176, 2002.
81. Paulson, O.B., Strandgaard, S., Edvinsson, L., Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 2(2), 161-192, 1990.
82. Carey, B.J., Manktelow, B.N., Panerai, R.B., Potter, J.F., Cerebral autoregulatory responses to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. *Circulation* 104(8), 898-902, 2001.
83. Anema, J.R., Heijenbrok ,M.W., Faes, T.J., Heimans, J.J., Lanting, P., Polman, C.H., Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 104(2), 129-134, 1991.

84. Chern, C.M., Kuo, T.B., Chao, A.C., Sheng, W.Y., Hu, H.H., Spectral analysis of cerebrovascular regulation in patients with autonomic dysfunction. *J Chin Med Assoc* 66(7), 393-399, 2003.
85. Saari, A., Tolonen, U., Paakko, E., Suominen, K., Pyhtinen, J., Sotaniemi K., Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol* 115(6), 1473-1478, 2004.
86. Albina, G., L. Fernandez Cisneros, R. Laino, U.L. Nobo, D. Ortega, E. Schwarz ., Transcranial Doppler monitoring during head upright tilt table testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope. *Europace* 6(1), 63-69 , 2004.
87. Cencetti, S., Bandinelli, G., Lagi, A., Effect of PCO₂ changes induced by head-upright tilt on transcranial Doppler recordings. *Stroke* 28(6), 1195-1197, 1997.
88. Heckmann, J.G., Hilz, M.J., Hagler, H., Muck-Weymann, M., Neundorfer, B., Transcranial Doppler sonography during acute 80 degrees head-down tilt (HDT) for the assessment of cerebral autoregulation in humans. *Neurol Res* 21(5), 457-462, 1999.
89. Colosimo, C., Tiple, D., Berardelli, A., Efficacy and Safety of Long-term Botulinum Toxin Treatment in Craniocervical Dystonia, A Systematic Review. *Neurotox Res*, 2012.
90. Kartal, P., Eskioğlu, F., Botulinum Toksini (uygulamaya geçmeden bilinmesi gerekenler). *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 29(3), 702-707, 2009.
91. Jankovic, J., Albenese, A., Atassi, M., Dolly, J.O., Hallett, M., Mayer, N.H., Effect of botulinum toxin on central nervous system function. *Botulinum Toxin. Therapeutic clinical practice and science* 85, 2008.
92. Boroff, D.A., Chen, G.S., On the question of permeability of the blood-brain barrier to botulinum toxin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 48(4), 495-504, 1975.

93. Rosales, R.L., Arimura, K., Takenaga, S., Osame, M., Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 19(4), 488-496 , 1996.
94. Wiegand, H., Erdmann, G., Wellhoner, H.H., 125I-labelled botulinum A neurotoxin, pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 292(2), 161-165, 1976.
95. Curra, A., Berardelli, A. Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? *Neurology* 72(12), 1095-1099, 2009.
96. Franchi, G., Veronesi, C., Short-term reorganization of input-deprived motor vibrissae representation following motor disconnection in adult rats. *J Physiol* 574(Pt 2), 457-476, 2006.
97. Filippi, G.M., Errico, P., Santarelli, R., Bagolini, B., Manni, E., Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 113(3), 400-404, 1993.
98. Priori, A., Berardelli, A., Mercuri, B., Manfredi, M., Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. *Brain* 118 (Pt 3), 801-807, 1995.
99. Marsden, C.D., Sheehy, M.P., Writer's cramp. *Trends Neurosci* 13(4), 148-153, 1990.
100. Caleo, M., Antonucci, F., Restani, L., Mazzocchio, R., A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A, by what mechanism? *J Neurochem* 109(1), 15-24, 2009.
101. Wohlfarth, K., M. Schubert, B. Rothe, J. Elek, R. Dengler, Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. *Clin Neurophysiol* 112(4), 636-640 , 2001.
102. Grandas, F., Traba, A., Alonso, F., Esteban, A., Blink reflex recovery cycle in patients with blepharospasm unilaterally treated with botulinum toxin. *Clin Neuropharmacol* 21(5), 307-311, 1998.

103. Jankovic, J., Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Neurotox Res* 9(2-3), 145-148, 2006.
104. Tintner, R., Gross, R., Winzer, U.F., Smalky, K.A., Jankovic, J., Autonomic function after botulinum toxin type A or B, a double-blind, randomized trial. *Neurology* 65(5), 765-767, 2005.
105. Edvinsson, L., Owman, C., Siesjo, B., Physiological role of cerebrovascular sympathetic nerves in the autoregulation of cerebral blood flow. *Brain Res* 117(3), 519-523, 1976.
106. Garner, C.G., Straube, A., Witt, T.N., Gasser, T., Oertel, W.H., Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 8(1), 33-37, 1993.
107. Kim, T.K., Oh, E.J., Chung, J.Y., Park, J.W., Cho, B.C., Chung, H.Y., The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62(7), 906-913, 2009.
108. Arnold, P.B., Campbell, C.A., Rodeheaver, G., Merritt, W., Morgan, R.F., Drake, D.B., Modification of blood vessel diameter following perivascular application of botulinum toxin-A. *Hand (N Y)* 4(3), 302-307, 2009.
109. Van Beek, A.L., Lim, P.K., Gear, A.J., Pritzker, M.R., Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 119(1), 217-226, 2007.
110. Ansiaux, R., Baudalet, C., Cron, G.O., Segers, J., Dessy, C., Martinive P., Botulinum toxin potentiates cancer radiotherapy and chemotherapy. *Clin Cancer Res* 12(4), 1276-1283, 2006.
111. Bremner, F., Smith, S., Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalised autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(10), 1163-1168, 2006.