



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL BLEFAROSPAZM HASTALARINDA
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE OKÜLER KAN
AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bedia KESİMAL

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ESANSİYEL BLEFAROSPAZM HASTALARINDA DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE OKÜLER KAN AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bedia KESİMAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hatice Deniz İLHAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarına ışık tutan tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Hatice Deniz İLHAN'a;

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. K. Cemil APAYDIN'a , Prof. Dr. İclal Yücel'e, Prof. Dr. Yaşar DURANOĞLU'na, Prof. Dr. Mustafa ÜNAL'a, Prof. Dr. Yusuf AKAR'a, Doç. Dr. A. Burak BİLGİN'e, Doç. Dr. Elif Betül TÜRKOĞLU'na;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, teknisyen, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında ve tüm eğitim sürecimde karşılıksız sonsuz sevgi ve sabırlarını benden esirgemeyen, bütün başarılarımda en büyük katkıya sahip olan ve daima varlıkları ve sevgileriyle bana güven veren anneme, babama, kardeşlerime, eşim Dr. Uğur Kesimal'a, biricik kızım ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mimik Kaslarının Anatomisi	2
2.1.1. Orbikülaris Okuli	3
2.1.2. Korrugatör Süpersili	5
2.1.3. Levator Palpebra Superior	5
2.1.4. Proserus	7
2.2. Esansiyel Blefarospazm	7
2.2.1. Blefarospazm Tarihçesi	7
2.2.2. Blefarospazmın Tanımı ve Sınıflandırılması	11
2.2.3. Blefarospazm Ayırıcı Tanısı	13
2.2.4. Esansiyel Blefarospazmda Görüntüleme	19
2.2.4.1. Fonksiyonel MRG Bulguları	19
2.2.4.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme	20
2.2.4.3. SPECT	21
2.2.4.4. PET	22
2.2.4.5. Doppler US	22
2.2.5. Esansiyel Blefarospazmın Tedavisi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Popülasyonu	27
3.2. Doppler USG İncelemesi	27
3.3. Ölçülen Parametreler	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR	30
4.1. Hasta Popülasyonu	30

4.2. Ölçüm Değerleri	31
4.3. Ölçümlerin Cinsiyetlere göre karşılaştırması	36
4.4. ROC Analizi	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	47
7. ÖZET	49
8. ABSTRACT	50
9. KAYNAKLAR	51



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DTG	Difüzyon tensor görüntüleme
EAA	Eğri altında kalan alan
EB	Esansiyel blefarospazm
DYT6	Dystonia 6
DYT21	Dystonia 21
FA	Fraksiyonel anizotropi
FDG	Fluoro-2-deoksi-glikoz
FMRG	Fonksiyonel MRG
OA	Oftalmik arter
OADSH	Oftalmik arter diyastol sonu hızı
OAPSH	Oftalmik arter pik sistolik hızı
OARİ	Oftalmik arter rezistif indeksi
OO	Orbikularis oris
OORİ	Orbikularis oris rezistif indeksi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PSA	Posterior silier arter
PSADSH	Posterior silier arter diyastol sonu hızı
PSAPSH	Posterior silier arter pik sistolik hızı
PSARİ	Posterior silier arter rezistif indeksi
RDUS	Renkli Doppler US
Rİ	Rezistif indeks
ROC	Receiver operating characteristic
SDUS	Spektral Doppler US
SOVAH	Superior oftalmik ven akım hızı
SPECT	Single photon emission computed tomography (Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi)
SRA	Santral retinal arter
SRADSH	Santral retinal arter diyastol sonu hızı

SRAPSH	Santral retinal arter pik sistolik hızı
SRARİ	Santral retinal arter rezistif indeksi
SRVAH	Santral retinal ven akım hızı
TA	Temporal arter
TADSH	Temporal arter diyastol sonu hızı
TAPSH	Temporal arter pik sistolik hızı
TARİ	Temporal arter rezistif indeksi
THAP1	Thanatos-associated protein 1
US	Ultrasonograf



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Yüz kasları.	2
2.2. Orbikularis okuli kası.	4
2.3. Blefarospazm heykelleri.	9
2.4. Peter Brueghel'in De Gaper adlı tablosu.	10
2.5. Blefarospazmlı hasta	12
2.6. Blefarospazm klinik tanı algoritması.	20
4.1. SOV ölçümlerimizin ROC analizi.	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Gruplara göre cinsiyetlerin dağılımı.	29
4.2. Gruplara ve cinsiyetlere göre yaş ortalamaları.	30
4.3. EB ve kontrol gruplarında ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.	31
4.4. EB grubunda sağ ve sol gözde ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.	32
4.5. Kontrol grubunda sağ ve sol gözde ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.	33
4.6. Tüm olgularda sağ ve sol gözde ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.	34
4.7. EB grubunda cinsiyete göre ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.	36
4.8. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.	37

1. GİRİŞ

Benign esansiyel blefarospazm (EB), göz çevresindeki kasların istemsiz kasılması ile ortaya çıkan fokal bir fasial diskinezidir. Esansiyel blefarospazmın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazal ganglionlarda oluşan dejeneratif değişiklikler ve buna sekonder gelişen beyin sapı nöronlarındaki aşırı uyarılmanın blefarospazma neden olabileceği düşünülmektedir (1). Blefarospazmın organik bir etyolojiye bağlı olmaması nedeniyle etyolojiye yönelik tedavi yapılamamakta ve semptomatik tedavi ile yetinilmektedir. Blefarospazmın semptomatik tedavisinde ilk seçenek Botulinum toksin-A enjeksiyonudur. İstemsiz kasılmalar nedeniyle ortaya çıkan gözlerin kapanması ve oluşan fonksiyonel körlük blefarospazm hastalarındaki en önemli klinik durumdur. Bu durumun tedavisinde etkili ve emniyetli bir tedavi yöntemi olan Botulinum toksin-A enjeksiyonu (2) kliniğimizde esansiyel blefarospazm tanısı konulan hastalara rutin olarak uygulanmaktadır.

Literatürde blefarospazmın görüntüleme bulgularını inceleyen çalışma sayısı oldukça az olup bu çalışmalar hastalığın beyindeki patofizyolojisini aydınlatmaya yöneliktir (3-9). Bildiğimiz kadarıyla literatürde esansiyel blefarospazm hastalarının orbital görüntüleme bulgularını değerlendiren çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın amacı, blefarospazm tanısı olan ve başka nedenle orbital Doppler ultrasonografi yapılan kişilerde göz çevresindeki kasların kanlanmasını ve orbital vaskülariteleri (oftalmik arter, silier arterler, santral retinal arter ve superior oftalmik ven) değerlendirip karşılaştırarak blefarospazm hastalarında göz çevresindeki kasların kanlanmasında ya da oküler kan akımında herhangi bir değişikliğin olup olmadığı ve spazmın yol açabileceği akım değişikliklerini belirlemektir. Eğer blefarospazm kan akımında değişikliklere neden oluyorsa, saptanan bu farklılıkların bu patolojinin patofizyolojisi, tanı, tedavi ve takibinde yeni yaklaşımlar ortaya konulması söz konusu olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mimik Kaslarının Anatomisi

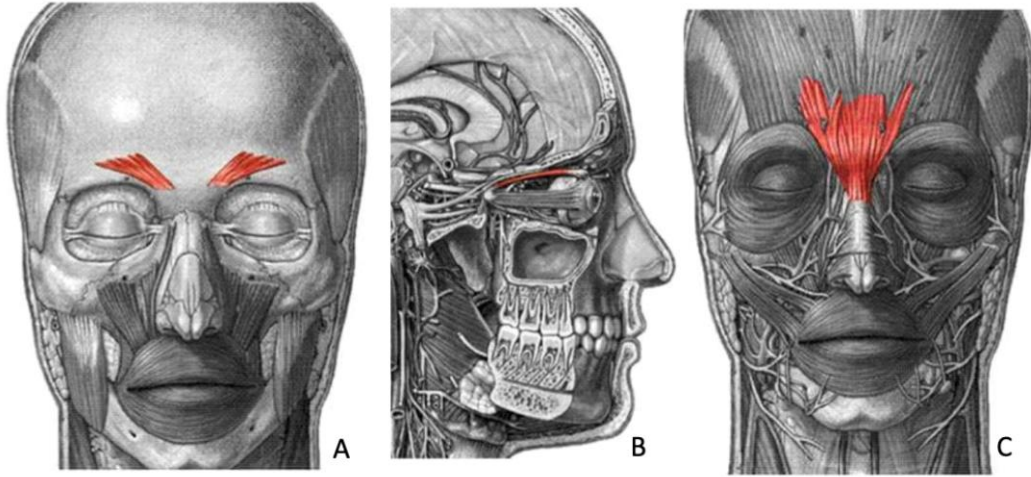
Yüz bölgesinde gözü çevreleyen kaslar sirkumorbital ve palpebral kas grupları olup orbikülaris okuli (OO), korrugatör süpersili ve levator palpebra superior kaslarını içerir (Şekil 2.1).

2.1.1. Orbikülaris Okuli

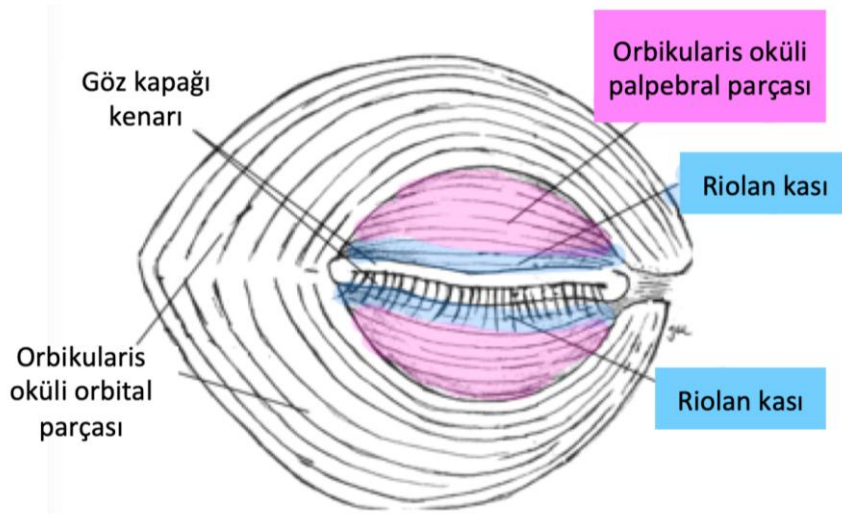
Orbikülaris okuli, orbitayı çevreleyerek komşu göz kapağı, anterior temporal bölge, infraorbital yanak ve supersilier bölgeye uzanan geniş, yassı ve eliptik bir kastır. Bu kasın orbital, palpebral ve lakrimal kısımları ile küçük bir silier demeti bulunur.

OO kasının orbital kısmı frontal kemiğin nazal komponenti, maksillanın frontal prosesi ve medial palpebral ligamentten köken alır. Kas lifleri, tutunacak kemik bağlantının olmadığı lateral kesimde kesintiye uğramaksızın tam elipsler oluştururlar. Superiordaki orbital lifler oksipitofrontalis kasının frontal kesimi ve korrugatör süpersili ile birleşir. Ayrıca, liflerin çoğu cilt ve kaşların subkutan dokusunda sonlanıp depressör süpersiliyi oluşturur. İnferior ve medialde, elipsler komşu kaslar ile bir miktar üst üste biner ya da birleşir. Bu komşu kaslar levator labii superior alaeque nasi, levator labii superior ve zigomatikus minör kaslarıdır. En uç perifer kesimlerde elipslerin bazı kesimleri ile epikraniyal aponörozun temporal uzanımı arasında gevşek areolar bağlantılar izlenir.

Kasın palpebral bölümü medial palpebral ligamentin ağırlıklı olarak yüzeysel kesiminden ve ligamentin hemen superior ve inferiorundaki kemikten başlar, kasın lifleri göz kapaklarını orbital septumun anteriorunda katederek lateral kommissürde lateral palpebral rafeyi oluşturur. Palpebral kısım üç bölüme ayrılmıştır; pretarsal kısım, preseptal kısım ve siliyer kısım. Her iki göz kapağının kenarına yakın, kirpiklerin posteriorunda, ince liflerden oluşan küçük bir grup, Riolan kası olarak da bilinen silier demeti meydana getirir (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Yüz kasları: korrugatör süpersili (A), levator palpebra superior (B), proserus (C).



Şekil 2.2. Orbikularis okuli kası.

Lakrimal bölüm, lakrimal krestin üst kesimi ve lakrimal kemiğin komşu lateral yüzeyinden başlar; nazolakrimal kese posteriorundan laterale doğru seyreterek üst ve alt parçalara ayrılır. Liflerin bazıları lakrimal kanaliküllerin

yakınında göz kapaklarının tarslarında sonlanır, ancak çoğu tarsların anteriorundan seyreterek lateral palpebral rafeye tutunur.

OO, fasial, superfisyal temporal, maksiller ve oftalmik arterlerden gelen dallarca beslenir ve innervasyonu fasial sinirin temporal ve zigomatik dallarınca sağlanır.

Fonksiyonu: OO, göz kapaklarının sfinkter kası olup yüz ifadeleri ve çeşitli oküler reflekslerde önemli bir rol oynar. Kasın orbital kesimi genellikle istemli olarak aktive edilir. Üst orbital liflerin kontraksiyonu sonucunda burun köprüsünün superiorunda vertikal kırışıklıklar ortaya çıkar, palpebral fissür daralır ve kaşların bir araya toplanması ve protrüzyonu izlenir. Tüm bu değişiklikler sonucunda göze ulaşan ışık miktarı azalır. Göz kapanması büyük oranda üst göz kapağının alçalması ile gerçekleşse de alt göz kapağının azımsanmayacak miktarda elevasyonu da söz konusudur. Palpebral kesim gözleri sıkı olmayan bir biçimde kapatmak için istemli olarak kontrakte edilebildiği gibi, gözü korumak için göz kırptığımızda gerçekleştiği biçimde refleks aktivasyonu da mümkündür. Bu hareketlerini superiordaki depressör ve inferiordaki elevatör fasikülleri sayesinde gerçekleştirebilir. Son olarak kasın lakrimal kesimi, göz kapakları ve lakrimal papillaları mediale çeker ve böylece lakrimal fasyaya traksiyon uygular. Bunun sonucunda, lakrimal kese dilatasyonu ile göz yaşı drenajına katkı sağlayabildiği ya da lakrimal bez ve duktuslardaki basınç değerlerini etkileyebildiği düşünülmektedir. Bu aktiviteler ile göz yaşının kornea üzerindeki hareketine katkıda bulunabilir, lakrimal punktumu lakus lakrimalise yönlendirebilir ve silier ve tarsal bezlerin sekresyonlarının ekspresyonuna yardım edebilir. Tüm OO kasının kontraksiyonu ile ciltte göz kapaklarının lateralinden başlayarak ışınsal uzanım gösteren cilt katlantıları oluşur. Bu katlantılar, kalıcı oldukları takdirde, orta yaştan itibaren bu bölgede kırışıklıklar oluştururlar (kaz ayağı).

2.1.2. Korrugatör Süpersili

Korrugatör süpersili, her iki kaşın medial ucunda bulunan küçük, piramit şekilli bir kas olup oksipitofrontalis kasının frontal kesimi ile OO'nun derininde yer alır. Bu kas, aynı zamanda OO lifleri ile parsiyel olarak birleşir. Lifler, supersilier arkusun medial ucunda kemikten köken alarak laterale ve hafifçe superiora seyrederek supraorbital marjinin orta kesimi üzerindeki cilde traksiyon uygular.

Kas, ağırlıklı olarak superfisyal temporal ve oftalmik arterlerden köken alan komşu dallarca beslenir. İnervasyonunu ise fasial sinirin temporal dalları sağlar.

Fonksiyonu: Korrugatör süpersili, gözü parlak ışıktan korumak için OO ile koordine biçimde kaşları mediale ve inferiora çeker. Ayrıca, kaş çatma ifadesini oluşturmak için de kullanılır. İki kasın birlikte hareketi alın bölgesinde supranazal kesimde ağırlıklı olarak vertikal kırışıklıklar oluşturur.

2.1.3. Levator Palpebra Superior

Levator Palpebra Superior, sfenoid ala minor inferior kesiminde, optik kanalın anterior ve superiorundan köken alan ince, üçgen şekilli bir kastır. Posterior kesiminde kısa ve dar olan tendon önce giderek genişlerken göz küresinin superiorunda anteriora seyretmeye başladığında genişliğinde ani bir artış izlenir. Kas anteriorda geniş bir aponevroz ile sonlanır. Tendinöz liflerinin bir bölümü üst göz kapağına giderek tarsın anterior yüzeyinde sonlarken geri kalanı ışınal bir dağılım ile OO'yu delerek üst göz kapağının cildine ulaşır. Superior tarsal kas adını alan ince bir düz kas tabakası, levator kasının hemen altından superior tarsusun üst marjinine seyreder.

Levator palpebra superior ve superior rektus kaslarının komşu yüzeylerindeki bağ doku kılıfları birleşiktir. Bu iki kas, anteriora seyrederken ayrıldıklarında aralarındaki fasya, superior konjonktival forniksin tutunduğu kalın bir kitle oluşturur; bu, levator palpebra superiorun tutunduğu bir diğer yapı olarak

sayılmaktadır. Levator kasının aponevrozu laterale doğru seyrederek lakrimal bezin orbital ve palpebral kesimleri arasından geçer ve zigomatik kemiğin orbital tüberkülüne tutunur. Mediale giden kesimi ise superior oblik kasın tendon üzerinden geçerken tendinöz yapısını yitirir ve gevşek bağ doku demetleri olarak medial palpebral ligament ulaşır.

Levator palpebra superioru besleyen arterler doğrudan oftalmik arterden ya da dolaylı olarak oftalmik arterin supraorbital dalından köken alır. Kasın inervasyonunu okülomotor sinirin superior bölümünün kasın inferior yüzeyine giren bir dalı sağlar. Kasın düz kas kısmına (superior tarsal kas) giden sempatik lifler internal karotisi çevreleyen pleksustan köken alır. Bu sinir lifleri okülomotor sinire kavernöz sinüste katılıp superior dalı ile anteriora seyredebilir.

Fonksiyonu: Levator palpebra superior, üst göz kapağının elevasyonunu sağlar. Bu esnada, aponevrozun lateral ve medial kesimleri gerilerek kasın hareketini sınırlar, elevasyon aynı zamanda orbital septum tarafından da sınırlanır. OO palpebral kısmı, göz kapağının elevasyonuna direnç gösterir. Ayrıca, levator palpebra superior, bir ligament aracılığıyla superior rektus kasına bağlanır; böylece göz superiora doğru hareket ettiğinde üst göz kapağı da eleve olur.

Göz kapaklarının pozisyonu OO ve levator palpebra superiorun tonusu ile oküler protrüzyonun derecesine bağlıdır. Gözler, her iki göz kapağının hareketi ile kapanır: OO palpebral kısmının kontraksiyonu ve elevator palpebra superiorun relaksasyonu yukarıya doğru baktığımızda, levatorun kontraksiyonu sayesinde üst göz kapağı göz hareketini takip eder, aynı zamanda kaşlar genellikle oksipitofrontalis kasının frontal kesimleri tarafından yukarıya doğru kaldırılır. Bu hareketler sırasında alt göz kapağı aynı ölçüde yukarıya doğru hareket etmez. Aşağıya baktığımızda ise, üst göz kapağı yine göz ile hareket eder. Alt göz kapağı ise inferior rektus ve inferior oblik kasların kalınlaşmış fasyası kontraksiyonları sırasında tarsı da çektikleri için deprese olur.

Palpebral apertürler korku veya heyecan gibi durumlarda artan sempatik aktiviteye bağlı olarak superior ve inferior tarsal kasların kontraksiyonu ile

genişlerler. Sempatik innervasyonun çeşitli lezyonlara bağlı olarak ortadan kalkması, Horner sendromunda olduğu gibi, üst göz kapağında düşüklük (pitozis) ile sonuçlanır (10).

2.1.4. Proserus

Tepesi nazal kemiğin ön yüzünde, tabanı iki kaş arasında uzanan üçgen şeklinde bir kastır.

Fonksiyonu: Kasılığında kaşların iç kısımlarını aşağı çeker ve deride kırışıklıklar oluşturur.

2.2. Esansiyel Blefarospazm

2.2.1. Blefarospazm Tarihçesi

Esansiyel blefarospazm, oldukça uzun süredir bilinen bir klinik tablodur. Kolomb öncesi Amerika uygarlıklarında blefarospazmı yansıttığı düşünülen eserler bulunmaktadır (Şekil 2.3) (11). 16. yüzyılda Hollandalı ressam Peter Brueghel'in "De Gaper" adlı resminin esansiyel blefarospazmı ve hatta oromandibular distoni ile birlikteliğini resmettiğini düşünenler mevcuttur (Şekil 2.4) (12,-14). Hatta, Marsden 1976 yılında idiyopatik blefarospazm ve oromandibuler distoni birlikteliğini Brueghel sendromu olarak adlandırmıştır (13). Ancak, Meige sendromu ve Brueghel sendromunun arasında bir fark olup olmadığı ve fark varsa ayrımın ne olduğu net değildir. Bazı yazarlar Meige sendromunda blefarospazmın, Brueghel sendromunda ise oromandibular distoninin ön plandaki bulgu olduğunu iddia etmektedir (15).

Esansiyel blefarospazm modern tıp literatüründe ilk defa 1857 yılında Sir William MacKenzie tarafından bildirildi (12). MacKenzie, bildirdiği vakada Glasgow Körler Barınağına (Glasgow Asylum for the Blind) kabul edilen genç bir kadın hastadan bahseder. Bu hastanın "göz kapaklarının spazmodik kapanışı o kadar şiddetlidir ki, ne kadar uğraşırsa uğraşsın gözlerini azıcık bile açamamaktadır". Hastalığın patogenezi hakkında bir bilgisi olmasa da, MacKenzie hastalığın psikosomatik bir bileşeni olduğunu düşünerek bu tablonun

bir sedatif ile iyileştirilebileceği hipotezini öne sürer ve kloroform denemeye karar verir. İn hale kloroform ile birkaç tedavi seansı sonrasında göz kırpma refleksini azaltarak semptomlarda haftalarca süren dramatik iyileşme sağlamak mümkün olmuştur. Tedavi sonucunu MacKenzie şu şekilde bildirmiştir: “Birisi ona yol göstermeden yürüyebilmekte ve çevresindeki herşeyi görebilmekteydi. Bu, tedavi öncesinde içinde bulunduğu duruma kıyasla çarpıcı bir değişiklikti” (16).

MacKenzie’den sonra 1875 yılında Horatio C. Wood bazı olgularda “orbikularis palpebrarum” ile sınırlı olabilen “fasial konvülziyonlar”dan bahsetmektedir (15). “Tonik nitelikteki bu kontraksiyon gözün tamamen kapanmasına ve dolayısıyla körlüğe neden olmaktadır. Bu tabloya gözün kapanmasına neden olan kuvveti aşmak için antagonistik kasların eforunun neden olduğu sayısız garip yüz buruşturmalar eşlik eder.” (15).



A



B

Şekil 2.3. Blefarospazm heykelleri. A) Lima’da Museo Nacional de Arqueologia y Antropologia’da bulunan ve 100-700 yılları arasında Kuzey Peru’da bulunan Moche uygarlığına ait bir eser. B) New Orleans Museum of Art koleksiyonunda bulunan ve 300-900 yılları arasına ait olduğu düşünülen bir heykel. Her iki eserin de blefarospazm ve muhtemelen oromandibular distoniye gösterdiğini düşünen yazarlar mevcuttur (Resimler 11 nolu kaynaktan alınmıştır).



Şekil 2.4. Peter Brueghel'in De Gaper adlı tablosu. Tablo, Belçika Kraliyet Güzel Sanatlar Müzesi koleksiyonunda bulunmaktadır.

MacKenzie'nin kloroform denemesinden sonraki yarım yüzyıl, skopolamin, amfetamin, fenobarbital gibi ilaçlar kullanılarak farmakolojik tedavi arayışları ile geçti (12). Bu ilaçlar her ne kadar bir miktar semptomatik rahatlama sağlasa da, yan etkileri genellikle faydalarından daha fazla idi.

Esansiyel blefarospazmın cerrahi tedavisinde ilk kayda değer gelişme 20. Yüzyılın başlarında meydana geldi. 1920'de Gurdjian fasial sinirin üst iki dalına nörektomi yapmak suretiyle altı aylık bir süre boyunca semptomlarda iyileşme sağladı (17). Frazier ve Coleman da benzer sonuçlar bildirdiler (18,19). Ancak bu şekilde tedavi edilen hastalarda semptomatik iyileşme geçici olmakta ve mimiklerde en azından parsiyel kayıp meydana geldiğinden hasta için bedel de oldukça yüksek olmaktaydı.

Dolayısıyla bu tedaviye bir alternatif olarak, 20. yüzyılın ortalarında spazmın kendisini ortadan kaldırmak yerine hastaya olan etkisini minimum indirmeye yönelik adjuvan cerrahi tedaviler öne sürüldü. Bu yöntemlerden olan frontal askı, gözün blefarospazm atağı sırasında bile frontal kası kullanılarak açılabilmesini sağlayabilmekteydi. Kullanışlı ve kolay bir prosedür olmasına rağmen primer tedavi kadar etkili olmadığından frontal askının kullanımı yalnızca adjuvan terapi ile sınırlı kaldı.

Bir sonraki tedavi, 1950' lerden itibaren, probleme neden olan kasların kendisini ortadan kaldırmak şeklinde oldu. Fox 1950' de bu amaçla ilk orbicularis myomektomi operasyonunu bildirdi (20). Callahan bunu bir adım öteye götürerek bu kasın innervasyonunun temporal kesiminden başladığı bilgisini kullandı: kasın lateral kesimini çıkartarak myomektomi yapmanın yanı sıra kasın innervasyonunu kesmek de mümkün olmaktaydı, böylece pratikte nöromyomektomi yapılmış olmaktaydı (12). Son olarak Anderson orbiküler okuli, orbicularis okuli, proserus ve korrugatör süpersili kaslarını opere edip fasial sinirin posterior orbikuler fasya ve lateral kantalar alan arasındaki dallarını çıkartıp blefaroplasti yaparak daha düşük nüks oranı elde etmeyi başardı. Bu prosedürün geliştirilmesiyle fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar da eskisinden daha başarılı olmaya başladı.

1980' lerden itibaren, botulinum toksininin klinik kullanıma girmesi ile esansiyel blefarospazm tedavisinde bir paradigim kayması meydana geldi (12). 1985 yılında Scott, botoksun diğer tedavilere kıyasla yan etki profili çok daha iyi olan etkin bir yöntem olduğunu bildirdi (21).

2.2.2. Blefarospazmın Tanımı ve Sınıflandırılması

Esansiyel Blefarospazm fokal distoni formlarından biridir. Esansiyel Blefarospazm 1976 yılından beri (22, 23) fokal distoniler arasında sayılmaya başlanmıştır. Temel olarak musculus OO tutulumu başta olmak üzere musculus korrugatör süpersili ve proserus gibi diğer üst yüz kaslarının da etkilenebildiği bu hastalık genellikle bilateraldir (Şekil 2.5). Ancak sadece bir gözün tutulduğu çok

nadir durumlar da mevcuttur. Bu durumda esansiyel blefarospazmın hemifasial spazmdan ayırıcı tanısında zorluk yaşanabilir. Blefarospazm, esansiyel blefarospazmda olduğu gibi izole bir şekilde ortaya çıkabileceği gibi yüzün alt kısmında distonik hareketlerle karakterize Meige sendromu ya da grafospazm veya tortikollis gibi diğer kas gruplarının tutulduğu başka hastalık tablolarıyla da beraber bulunabilir. Hastalık genellikle altıncı dekada görülür ve kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sık izlenir (22,24).



Şekil 2.5. Blefarospazmlı hasta

Blefarospazm temelde benign bir hastalık tablosudur, ancak etkilenim düzeyine bağlı olarak günlük aktiviteleri oldukça sınırlayabilir ve bu nedenle hastaların şikayeti oldukça fazladır. Çoğu hasta özellikle aşırı aydınlık ortamlarda, rüzgarlı havalarda ve stresli oldukları zamanlarda belirtilerin daha da şiddetlendiğinden şikayetçidirler. Parlak ışıkla birlikte semptomların artabilmesi nedeniyle fotofobi sık bir eşlikçi semptomdur. Buna karşılık birçok hasta dinlenme zamanlarında, sessiz ortamlarda ve aşırı dikkat gerektiren işler ile meşgul olduklarında belirtilerin hafiflediğinden bahseder, hatta yalnızca konuşmakla bile semptomlar azalabilmektedir (24). Hastaların bir kısmı özellikle günün ilerleyen saatleriyle artan şikayetlerinin olduğunu ve akşam saatlerinde

belirtilerin arttığını belirtebilir, bu durum myasthenia graviste izlenen ptozis ile ayırıcı tanı yapılmasını gerektirebilir. Ancak tam tersi olan vakalar da bildirilmiştir. Uyku sırasında belirtiler tamamen kaybolur. Sıklıkla sadece uzanıp dinlenmek bile belirtilerin yatışması için yeterli olabilir. Bu, esansiyel blefarospazm ile hemifasial spazm arasındaki önemli bir farktır. Hemifasial spazmlı hastalar özellikle uzanıp dinlendiklerinde ve geceleri kasılmaların arttığından şikayetçidirler.

2.2.3. Blefarospazm Ayırıcı Tanısı

Patolojik göz kapanması yapabilen oldukça çok sayıda hastalık vardır. Bu yüzden bir hastaya esansiyel blefarospazm tanısı koymadan önce özellikle ayırıcı tanının dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir. 1988 yılında yapılan bir çalışmada 12 patolojik göz kapanması yapabilen hastalığın ayırıcı tanısı aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

- 1- Muskulus levator palpebra'nın felci veya zayıflığı
- 2- Ptozis (değişik nedenli)
- 3- Muskulus OO'nin istemsiz kasılması
- 4- Santral sinir sistemi nedenli
 - a. Distoniler (Esansiyel blefarospazm)
 - b. Tikler
 - c. Tardif diskinezi
 - d. Kore
 - e. Myoklonus
 - f. Tetanoz
 - g. Felç (inme) sonrası
 - h. Bakış yönüne bağlı olan blefaroklonus
- 5- Periferik sinir sistemi nedenli
 - a. Spasmus hemifasialis
 - b. Fasial sinkinezi
 - c. Fasial myokimi
 - d. Tetani

- 6- Kas hastalıkları (Myotoni gibi)
- 7- Göz hastalıkları (kuru göz, konjonktiva ve kornea hastalıkları, uvea ve irisin iltihapları gibi)
- 8- Parkinson hastalığı
- 9- Nörolojik veya göze ait olmayan nedenler
- 10- Uyku bozuklukları
- 11- Bilinçli göz kapama
- 12- Psikolojik göz kapama

Esansiyel blefarospazmın etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Striatumdaki dopaminerjik hiperfonksiyon veya dopamin reseptörlerinin hipersensitivitesinin esansiyel blefarospazm nedeni olabileceği hala tartışılmaktadır.

Fokal distonilerin etyolojisi net olmamakla birlikte olası fizyolojik mekanizmaları ortaya koyan üç görüş bulunmaktadır (25). Her üç hipotezin ikna edici yanları bulunmakla birlikte birbirleri ile ilişkili olup olmadıkları ya da içlerinden yalnızca birinin daha baskın neden olup olmadığı henüz net değildir (25).

İlk görüşte fokal distoni etyolojisinde inhibisyon kaybı suçlanmaktadır (26). Bu inhibisyon kaybı anormal uzunlukta EMG aktiviteleri, antagonist kasların eş zamanlı kontraksiyonu ve kas aktivitesinin söz konusu eylemde rol almayan kaslara 'taşması' gibi çeşitli bulguları içermektedir (27). İnhibisyon kaybı spinal, kortikal ve beyin sapı seviyelerinde ortaya konabilir (25,28). Blefarospazmda bu tablo kendini göz kırpma refleksinde anormallikler olarak göstermektedir (29).

Blefarospazm etyolojisinde genetik ve çevrenin birlikte rolü olduğunu ve distoni gelişiminin zemininde inhibisyon kaybının yer aldığını gösteren bir hayvan modeli mevcuttur (30). Bu modelde sıçanlarda dopamin depleksiyonuna neden olacak lezyonlar oluşturularak inhibisyon azaltılmış ve sonrasında orbikülaris okuli kası zayıflatılmıştır. Bunun sonucunda yeterli göz kırpma sağlayabilmek için göz kırpma refleks dürtüsünde artış meydana gelmektedir. Tek başlarına yeterli olmasalar da bu iki prosedür birlikte yapıldığında göz kapağında

blefarospazma benzer spazmların meydana geldiği görülmüştür. (30). Bu modelin sunulmasından kısa bir süre sonra, Bell paralizisini takiben blefarospazm şikayeti başlayan birkaç hasta bildirilmiştir (31,32). Bu tablo, hayvan modelinin insan analogu olabilir. Nitekim, hastaların birinde zayıf olan göz kapağına altın bir ağırlık implantasyonu sonrasında blefarospazmda azalma olduğu dikkat çekmiştir: refleks dürtüsündeki anormal artış giderildiğinde distoninin de gerilemesi mümkün olabilmektedir (32).

İnhibisyon kaybı ile ilişkili olarak, çevresel inhibisyon da blefarospazmda ve diğer distonilerde rol oynuyor olabilir (25). Bir motor hareket için beyin motor sistemi aktive etmesi gereklidir. Bu amaçla beyin sadece tek bir spesifik hareketi aktive ediyor olabilir. Ancak, tek bir spesifik hareket aktive edilirken eş zamanlı olarak diğer olası hareketlerin baskılanıyor olması daha olası gözükmemektedir (25). Bu istenmeyen hareketlerin supresyonu çevresel inhibisyon adını alır ve prensipte daha hassas hareketleri mümkün kıldığı düşünülmektedir. Distonilerde ana hareket ile ilgisiz çevre kasların da kontraksiyonu gerçekleştiğinden çevresel inhibisyonun yetersiz veya başarısız olması da etyolojide rol oynuyor olabilir.

İkinci görüşte ise motor veya duysal korteksin anormal eksitabilite ve plastisitesi suçlanmaktadır (25,28). Anormal plastisitede motor korteks plastisitesi normalden fazla olmakta, ayrıca homeostatik özelliğini de yitirmektedir. Nöronal plastisite, normal koşullar altında belli sınırlar içerisinde artar ve azalır. Örneğin, motor korteksin eksitabilitesi yüksekse, plastisite ve eksitabilite daha artamaz, ancak azalabilir. Bu denge prensibine homeostatik özellik denmektedir. Ancak, distonilerde plastisitenin benzer biçimde sınırlı olmadığı ve anormal artış gösterebildiği bildirilmiştir (25). Bu plastisite artışı, azalmış inhibisyon kaynaklı olabilir, bu nedenle yukarıda belirttiğimiz birinci görüşün etyolojide daha temel rol oynuyor olması mümkündür. Yine de, artmış plastisitenin inhibisyon kaybı ile klinik manifestasyon arasındaki halka olması da söz konusu olabilir, nitekim çeşitli fokal distonilerde uzun süre boyunca tekrarlayan hareketlerin hastalığı başlatıcı rol oynaması, tekrarlayan hareketlere bağlı anormal nöronal plastisitenin etyolojide önemli olduğunu düşündürmektedir (25).

Son hipotez ise patolojinin temelinde anormal duysal fonksiyonların olduğunu ileri sürer. Her ne kadar blefarospazm ve diğer distonilerde klinik olarak tespit edilebilen bir duyu kaybı olmasa da, detaylı testler ile uzaysal ve temporal ayrımında güç algılanan bozukluklar olduğu bildirilmiştir (33). Bu anormallik, distonide semptomatik olan vücut bölgelerinin dışında da saptanmakta olduğundan hastalığın bir sonucu olmaktan çok arka planda bulunan, ve belki de hastalığa zemin hazırlayan, bir durum olduğu düşünülmektedir. Örneğin, unilateral el distonilerinde elde duysal anormallikler saptanması belki çok şaşırtıcı olmayabilir. Ama aynı anormallikler servikal distoni ve blefarospazm hastalarının ellerinde de saptanmıştır (33). Ayrıca, temporal ayrımındaki bozukluğun miktarı distoninin şiddeti ile korelasyon göstermektedir (28). Bunun dışında, kas mekiklerinin afferentleri üzerinde yapılan çalışmalar da bu olasılığı desteklemektedir. Yazar krampı olan hastalarda bu afferentleri stimule eden vibrasyonlar distonik postürleri tetiklerken aynı afferentlerin anestezi ile blokajı sonucunda titreşimlerin indüklediği distoni azaltılabilmektedir (34).

Bunlar dışında, distonilerde rol oynadığı düşünülen bazı genler de bilinmektedir. Her ne kadar detayları henüz net olmasa da DYT6 (Dystonia 6) mutasyonları ‘thanatos-associated protein 1’ (THAP1) proteininde değişikliklere yol açarak otozomal dominant geçişli, tipik olarak kraniyal veya servikal kasları etkileyen distonilere neden olabilmektedir. DYT21 (Dystonia 21) mutasyonları da yine otozomal dominant geçişli, erişkinlik döneminde başlayan generalize veya multifokal distonilere sebep olabilir, ancak bu distoniler genellikle blefarospazm ile başlar (28).

Bu patofizyolojik mekanizmalar haricinde, blefarospazm etyolojisi anatomik olarak da ele alınabilir: problem duysal afferent yolaklarda motor efferent yolaklarda ya da refleks arkının kendisinde (santral bileşen) olabilir (35). Literatür genellikle yukarıda değindiğimiz gibi efferent mekanizmalar ya da santral komponent üzerinde durmaktadır. Nitekim, görüntüleme çalışmaları ile bazal ganglionlar, talamus, serebellum ve serebral korteksin çeşitli bölümlerinde patolojik bulgular bildirilmiştir (35-38). Bu bulgulara görüntüleme bulguları bölümünde daha detaylı biçimde değinilecektir.

Ancak, afferent yollardaki problemlerin de blefarospazma yol açabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Blefarospazmlı hastaların önemli bir bölümünde göz kuruluğu ve ilgili semptomlar gözlenmektedir (35, 39). Bu bulgular korneal bir patolojinin yokluğunda bile var olabilir. Ayrıca, yukarıda değindiğimiz gibi, blefarospazm ve diğer fokal distonilerde çeşitli duysal uyaranlara anormal yanıtlar olabilmektedir. Son olarak, blefarospazmın şiddetini duysal uyaranlar ile modüle edebilme yeteneği (geste antagoniste) de duysal stimülasyonun rolünü vurgulamaktadır (38, 40, 41). Blefarospazmda korneal mekanosensitivitenin sağlıklı kontrollere göre azaldığı ve korneal subepitelyal sinir pleksusu morfolojisinde de değişiklikler saptanmıştır (35).

Literatür değerlendirildiğinde açıkça görülmektedir ki esansiyel blefarospazma yol açabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüş ve bunları destekleyen deneysel kanıtlar mevcut olsa da henüz bu hastalığın mekanizması tam anlamıyla aydınlatılmış değildir.

Blefarospazmın ayırıcı tanısında mutlaka gözün iç ve dış yapılarını tutan hastalıklar düşünülmelidir. Bunların başında keratokonjonktivitis sikka gelir. Oldukça sık bir oranda esansiyel blefarospazm ile birlikte keratokonjonktivitis sikka belirtileri görülmekte ve bunlar göz damlaları ve/veya göz pomadları ile tedavi edilmektedir. Myastenik ptozis dışındaki konjenital, paralitik veya yaşlılığa bağlı ptozislerde bulguların sabit kalması nedeniyle ayırıcı tanıda zorlanılmayabilir. Özellikle esansiyel blefarospazm levator inhibisyon tipi myasteniyeye benzer bulgular vermektedir. Ayırıcı tanıyı yapabilmek için Simpson Testi, kapak seğirme bulgusu (Cogan), EMG ve antikor taranması gibi testler mutlaka istenmelidir.

Esansiyel blefarospazm ayırıcı tanısında öncelikle anamnez sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Semptomların unilateral ya da bilateral olması mutlaka sorgulanmalıdır, her ne kadar nadiren unilateral olabile de esansiyel blefarospazmı olan bir hastada bulguların klasik olarak bilateral olması beklenir. Ayrıca semptomların yalnızca göz kapakları ile ilgili olduğu teyit edilmelidir, fasial kaslar ya da ekstremit kaslarının da distonileri mevcutsa

hemifasial spazm, Meige sendromu gibi başka tanılar gündeme gelebilir. Ayrıca kullanılan ilaçlar da detaylı bir biçimde sorgulanmalıdır.

Muayene sırasında mutlaka biyomikroskop muayenesi yapılmalı ve göz kuruluğu, yabancı cisim ya da blefarit gibi sebepler dışlanmalıdır. Yukarıda belirtilmiş diğer etyolojileri dışlayabilmek için anamnez ve fizik muayene bulgularına göre nörooftalmolojik inceleme gerekebilir.

Tipik olarak blefarospazm tanısı görüntüleme gerektirmez. Ancak atipik olgularda ya da hemifasial spazm gibi olası diğer tanıların da düşünüldüğü ya da dışlanamadığı durumlarda özellikle posterior fossayı görüntülemek için MRG düşünülebilir.

Defazio ve ark 2013 yılında blefarospazm tanısı için şu kriterleri ortaya koymuştur (42):

- Göz açıklığında azalma/gözde kapanmaya neden olan stereotipik, bilateral ve senkronize OO spazmları
- Distonik semptomları azaltan ya da sonlandıran etkili bir “duysal hile” (örneğin, etkilenen bölgeye hafifçe dokunulduğunda semptomların azalması/sonlanması)
 - o Böyle bir hile mevcut değilse, artmış göz kırpma

Yazarlar bu tanı kriterleri kullanıldığında blefarospazm tanısında %93 duyarlılık ve %90 özgüllük bildirmiştir. Aynı çalışmada duysal hile yokluğunda artmış göz kırpma yerine ‘spazmları istemli olarak baskılayamama’ kriteri kullanılırsa %75 duyarlılık ve %95 özgüllük; hem spazmları baskılayamama hem de artmış göz kırpma kriterleri birlikte kullanıldığında ise %72 duyarlılık ve %95 özgüllük bildirilmiştir. Tüm bu veriler ışığında önerilen klinik tanı algoritması Şekil 2.6’de verilmiştir.

Bazen blefarospazmın altında yatan bir sebep bulunabilir; özellikle bazal ganglion hastalıkları bulunabilen sebepler arasında sık izlenenlerdir. Ancak, klinik olarak tipik bir olguda altta yatan olası etyolojilere yönelik inceleme gerekmez (24).

2.2.4. Esansiyel Blefarospazmda Görüntüleme

Blefarospazm tanısı temel olarak klinik bir tanı olup görüntüleme yöntemleri, olası sekonder nedenlerin dışlanması haricinde kullanılmamaktadır. Ancak, literatürde blefarospazmı olan hastalarda SPECT, difüzyon tensor görüntüleme, fonksiyonel MRG, resting state fonksiyonel MRG gibi bazı yöntemlerde izlenen bulguları ortaya koymuş çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların amacı, blefarospazm tanısı için görüntüleme kriterleri ortaya koymaktan çok hastalığın patofizyolojisini aydınlatmaktır.

2.2.4.1. Fonksiyonel MRG Bulguları

Fonksiyonel MRG (fMRG), nöronal aktivitenin indirekt bir göstergesi olarak kullanılan bir ileri görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde kısaca aktivite gösteren nöronların enerji gereksinimlerinin, dolayısıyla kan akımının artacağı prensibi kullanılır. Artan kan akımına bağlı olarak hemoglobin konsantrasyonu artacak, hemoglobin molekülündeki demirin sebep olduğu manyetik alan değişiklikleri MRG sinyalinde çok ufak da olsa değişikliklere neden olacaktır. Dolayısıyla MRG sinyalindeki bu değişikliklerden hareketle hangi bölgedeki nöronların aktive olduğu belirlenebilir. Bu yöntem, bazı kısıtlılıkları olsa da, beynin fonksiyonel haritasını non-invazif olarak belirlemeyi mümkün kılmaktadır.

Blefarospazm hastalarında yapılan çalışmalarda, beynin çeşitli bölgelerinde normalin dışında aktiviteler ortaya konmuştur. Schmidt ve ark 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında blefarospazm sırasında tüm hastalarda putamenin belli bir alt bölgesinde aktivasyon saptadıklarını, ancak bu bölgede sağlıklı gönüllülerin istemli göz kırpmaları sırasında aktivasyon izlenmediğini bildirmiştir (8). Aynı çalışmada, hem spazm sırasında hem gönüllülerin göz kırpması sırasında frontal ve paryetal operkulum, suplemer motor alan, primer sensörimotor korteks, serebellum ve çeşitli görme alanlarında aktivasyon izlenmiştir (8).

Aynı yıl Baker ve ark'ın çalışmasında ise blefarospazm hastaları ile sağlıklı gönüllülerde spontan ve istemli göz kırpması karşılaştırılmış olup

hastalarda anterior vizüel korteks, anterior singulat korteks, primer motor korteks, talamus santral bölgesi ve superiyor serebellumda hem spontan hem istemli göz kırpması sırasında gönüllülerden daha fazla aktivasyon izlenmiştir (9). Yazarlar bu bulgular sonucunda vizüel korteks, limbik sistem, supleментар motor korteks, serebellum ve periorbital kasları inerve eden supranükleer motor yolları birbirine bağlayan hiperaktif bir kortikal devre olabileceğini öne sürmüştür (9).

Zhou ve ark, 2013'te, resting state fMRG kullanarak blefarospazmlı hastalarda sol putamen, pallidum, insular lob ve medial prefrontal kortekste artmış sinyal, bilateral somatoduyusal bölgeler, talamus, serebellum ile medial ve posterior singulat kortekste ise azalmış sinyaller saptamıştır. Bunun sonucunda beyinde anormal bir ağ ve kortikostriatopallidotalamik yolak varlığının esansiyel blefarospazm patofizyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (6). Ni ve ark da benzer biçimde bu hastalarda beyinde anormal intra-regional spontan beyin aktiviteleri ve inter-regional fonksiyonel bağlantılar olduğunu göstermiştir (7).

2.2.4.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), difüzyon MRG ile benzer biçimde, ancak daha fazla sayıda yön farkı kullanılarak elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntülerin işlenerek her bir vokselde baskın olan difüzyon yönünün belirlenmesi, daha sonra bu yönlerin vokselle vokselle birleştirilmesi ile beyaz cevher traktlarının ortaya konması esasına dayanır. Ayrıca her bir vokselde elde edilen difüzyon tensörleri x, y ve z eksenlerinde bileşenlerine ayrılarak difüzyonun ne kadar anizotropik olduğu fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri ile ortaya konur.

Blefarospazm hastalarında hem sağlıklı kontroller hem de servikal distoni hastalarına kıyasla sağ globus pallidus internus ve sol nükleus ruber'de azalmış FA değerleri olduğu bildirilmiştir (3). Yazarlar aynı çalışmalarında blefarospazm hastalarında nükleus ruber'den ölçülen difüzyon parametrelerinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir (3). Bir başka çalışmada ise blefarospazm hastalarında serebellumun sol anterior lobunda FA değerlerinde azalma, sağ lentiform nükleus ve talamusta ise farklı difüzyon parametreleri olan ortalama ve

radial diffüzivite değerlerinde artış saptanmıştır. Ayrıca, blefarospazmlı hastalarda sol serebellum beyaz cevherinden elde edilen FA değerleri ile hastalık şiddeti arasında ters korelasyon bildirilmiştir (4). Ancak, Fabbrini ve ark, blefarospazmlı olgular ile sağlıklı gönüllüler arasında DTG ile anlamlı farklılık saptamamıştır (5). Bunun muhtemel sebebi olarak blefarospazmda izlenen bu değişikliklerin oldukça ufak olduğu ve 2008 yılında yapılmış olan bu çalışmada DTG tekniğinin henüz bu farklılıkları saptayabilecek kadar gelişmemiş olduğu öne sürülebilir.

Özetle, blefarospazm hastalarında bazal ganglionlar ile serebellumda ve bunlar ile bağlantılı yollarda yapısal değişiklikler ya da farklılıklar var gibi gözükmektedir. Bu tekniklerin gelişmesi ile erişkinlikte ortaya çıkan distoniler ve spesifik olarak blefarospazma yatkınlığı olan bireylerin önceden saptanması ve hastalığın şiddetinin ön görülerek uygun sınıflama ile tedaviler uygulanması gündeme gelebilir.

2.2.5.3. SPECT

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography, SPECT), sintigrafi gibi gama kameralar kullanan, ancak sintigrafiden farklı olarak gerçek üç boyutlu görüntüler elde eden bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir.

De Verdal ve ark 2017 tarihli çalışmalarında ¹²³I FP-CIT (N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-nortropane) SPECT ile blefarospazm hastalarının neredeyse yarısında presinaptik dopaminerjik disfonksiyon ortaya koymuştur. Bu bulguları ışığında, blefarospazmın bir Parkinsonian sendromun erken bir bulgusu olabileceğini öne sürmüşlerdir (43).

2.2.4.4. PET

Pozitron emisyon tomografisi (PET), vücuda enjekte edilen ve hedeflenen organ ya da yapılarda toplanma eğilimi gösterecek moleküllere eklenmiş

radyoaktif moleküllerin neden olduğu sinyalleri saptayan bir görüntüleme yöntemidir.

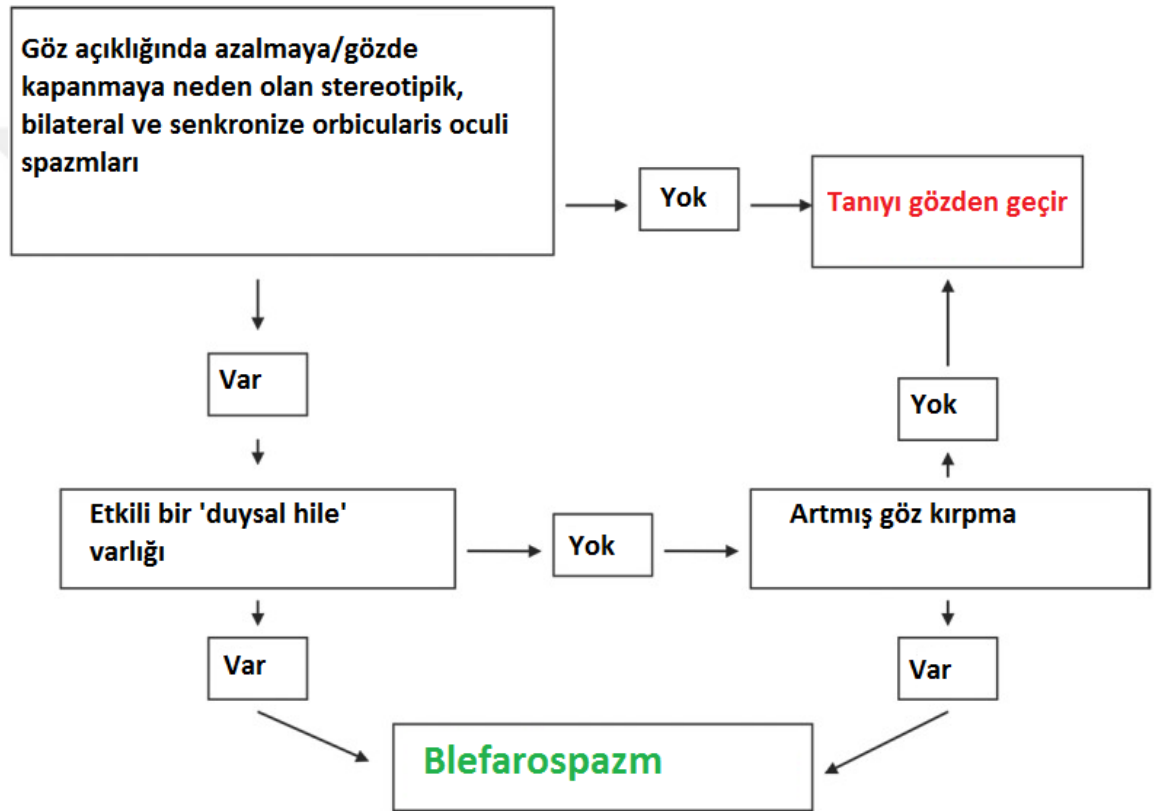
Beynin bazal metabolizmasının yüksekliği nedeniyle beyinde esansiyel blefarospazm ile ilgili PET verileri sınırlı olsa da 18-FDG (fluoro-2-deoksiklikoz) kullanılarak yapılan bir çalışmada göz kırpmayı kontrol eden inferior frontal lob, kaudat nükleus, talamus ve serebellum gibi çeşitli kortikal ve subkortikal bölgelerde anormallikler saptanmıştır (44). 1999 tarihli bir çalışmada ise yine 18-FDG ile striatum ve talamusta artmış aktivite bildirilmiştir (45). Suzuki ve ark ise bu bölgelere ek olarak serebellumda da glukoz hipermetabolizması olduğunu ortaya koymuştur (46).

2.2.4.5. Doppler US

Doppler ultrasonografi, hareket halindeki bir nesneye çarptığında ultrason dalgalarının frekansında hareketli nesnenin yönüne ve hızına bağlı olarak meydana gelen değişikliklerden hareketle kan akımının akış yönü ve hızını saptamada kullanılan ultrasonografik bir yöntemdir (47). Renkli Doppler US (RDUS), elde edilen bu frekans değişikliklerini hız ile ilgili verilere çevirdikten sonra bu akım hızlarını ekranda belli hızlar belli renklere karşılık gelecek şekilde kodlar ve böylece kan akımının kalitatif değerlendirmesini mümkün kılar. RDUS pratikte genellikle RDUS'a kıyasla çok daha sınırlı bir bölgeden kantitatif veriler veren spektral Doppler US (SDUS) ile birlikte kullanılır. RDUS ve SDUS'un birlikte kullanımına renkli dupleks Doppler US adı verilir. Bu yöntem ile damarların kalitatif görüntülenmesine ek olarak kanın akış hızı ve Doppler spektrumu incelenebilmektedir (48, 49). Bu teknikteki gelişmeler son derece küçük damarların tetkikini mümkün kılmış ve böylece oftalmik arter, superior oftalmik ven, santral retinal arter ve ven, posterior silier arter gibi ince orbital damarları ve hatta bunların büyük dallarını görüntülemek mümkün olmuştur (50).

2.2.5. Esansiyel Blefarospazmın Tedavisi

Her ne kadar tanı kısmında bahsedilmiş olsa da, önemi nedeniyle vurgulanması gereken bir nokta tedaviye başlamadan önce başta oküler yüzey hastalıklarına bağlı refleks blefarospazm ve parkinson hastalığı gibi ekstrapiramidal süreçlerin dışlanmış olmasıdır. Ayırıcı tanı için gerekli görülen tetkiklerin tamamlanması ve esansiyel blefarospazm tanısından emin olunmasını takiben tedaviye başlanabilir.



Şekil 2.6. Blefarospazm klinik tanı algoritması. Defazio ve ark.'ın 2013 yılı çalışmasından uyarlanmıştır (42).

Renkli gözlük camları semptomlarda sıklıkla rahatlama sağlamaktadır. Oküler yüzey hastalıklarının tedavisi de faydalı olabilir.

Oral medikasyonlar ile medikal tedavi denenmiş olmakla birlikte istenen ölçüde etkinlik izlenmemesi ve ilaçların yan etkileri nedeniyle bu yöntem çok tercih edilmemektedir. Ancak yararlı olabileceği düşünülen seçilmiş bazı vakalarda Botulinum toksin tedavisine ilaveten triheksifenidil gibi oral tedavi seçenekleri denenebilir. Wirtschafter ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kemoterapi tedavisinde kullanılan antimitotik, antimetabolik ve miyotoksik olan doksorubisin, OO kasına enjekte edilmiş, ancak bu tedavi henüz rutin uygulamaya geçirilmemiştir (51).

Akupunktur, sinir terapisi, hipnoz gibi alternatif tıp teknikleri de esansiyel blefarospazmda uygulanmış, ancak sadece sporadik etkileri dışında başka bir etkileri olmamıştır(52-54).

Esansiyel blefarospazm tedavisinde günümüzde tercih edilen ilk seçenek, aşağıda daha detaylı bir şekilde ele alınacak olan botulinum toksin enjeksiyonudur.

Esansiyel blefarospazmda fasial sinirin kesilmesi veya OO kasının devre dışı bırakılması gibi bazı cerrahi tedaviler de uygulanmış ve bunlar yetersiz kaldığında botulinum toksin tedavisi ile desteklenmiştir. Botulinum toksin tedavisinin yetersiz kaldığı vakalarda frontal askı ameliyatı (süspansiyon ameliyatı) uygulanabilir. Bonn Üniversitesi göz kliniğinde esansiyel blefarospazmlı hastaların yaklaşık %4'üne bu ameliyat uygulanmıştır (55, 56). Süspansiyon ameliyatı uzun yıllardan beri üst göz kapağı ptozisi olan birçok hastada uygulanmıştır. Bu ameliyatta derinin altına konan erimeyen bir dikiş materyali kullanılarak üst göz kapağı kenarı ile kaşlar arasında bir bağlantı sağlanmaktadır. Frontal kasın kasılması sonucu alnın kırışılması ile kaşların yukarı kalkması, dolayısıyla üst göz kapağının da bu harekete uyacak şekilde yukarıya doğru hareket etmesi bu ameliyatın temel prensibidir. Bu ameliyattan sonra frontal kasın orbiküler kasa göre daha da güçlenmesi ve yukarıda anlattığımız fonksiyonu görebilmesi için alın bölgesine Botulinum toksin enjeksiyonu yapılmaz, fakat diğer bölgelere yapılmaya devam edilir (56).

Miyektomi artık nadiren uygulanmakta olup botulinum toksinini tolere edemeyen ya da botulinum toksini ile tedaviye yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilir.

Botulinum toksin enjeksiyonu: Botulinum toksin enjeksiyonu 3 ya da 4 perioküler bölgeye 2.5-5 ünite toksinin subkutan enjeksiyonu ile gerçekleştirilir ve hastaların neredeyse %95'inde enjeksiyonun uygulandığı kasların geçici paralizisi ile semptomatik rahatlama sağlar. Yapılan çalışmalarda özellikle daha etkili bir yöntem olan Riolan kasına botulinum toksin enjeksiyonunun tercih edilmesi gerektiği ve bu yöntemin maliyetini daha az olduğu belirtilmektedir. Tipik olarak üç ayda bir enjeksiyonların tekrarlanması gerekir.

Günümüzde tedavi amaçlı kullanımına izin verilen beş Botulinum toksin preparatı bulunmaktadır. Botox® (Serotip A), Dysport® (Serotip A), Xeomin® (Serotip A), Myobloc® (Serotip B) ve Neurobloc® (Serotip B)dir. Ancak asıl sorun, bu preparatların lokal uygulamadan sonra uzun dönem etkilerinin henüz tam bilinmiyor olmasıdır. Bu yüzden Botulinum toksin tedavisi başlanacak hastaya ve varsa yakınlarına muhtemel çıkabilecek yan etkiler hakkında mutlak surette yeterli bilgi verilmeli ve onayı alındıktan sonra tedaviye başlanmalıdır. Burada tavsiye edilen hastanın tedavi sürecini, tedavinin sebebini, olası sonuçlarını ve yan etkilerini bilerek işlemi kabul ettiğini gösteren bir onam belgesini okuyup anlayarak imzalamasıdır. Özellikle aşağıda sıralanan istenmeyen yan etkiler hastaya mutlaka anlatılmalıdır:

- Enjeksiyon bölgesinde fonksiyon azalmasıyla beraber kasta geçici lokal zayıflık
- Ağızda kuruluk, yutkunma problemleri ve halsizlik
- Enjeksiyon bölgesinde hematoma veya şişlik
- Lokal ağrı, ciltte iritasyon/enfeksiyon
- Antikoagülan kullanan hastalarda değişik oranlarda cilt altına kanama riski

Lokal ağrı durumunda genellikle hastaların çoğu tedaviye ihtiyaç duymazken, şikayeti olan bazı hastalara soğuk uygulama veya antiinflatuar merhemler önerilebilir.

Bunlar dışında göz ile ilgili olarak ptozis,лагоftalmi, göz kuruluğu ve bazı olgularda da diplopi izlenebilir (24). Göz ile ilgili bu yan etkiler sık olmakla birlikte geçicidir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup 70904504 sayı ve 03/09/2018 tarihli etik kurul onayı mevcuttur.

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda esansiyel blefarospazm nedeniyle takipli ve daha önce orbital Doppler USG yapılmış olan 30 hasta vaka grubuna dahil edildi. Başka nedenler ile başvuran ve daha önce başka nedenlerden dolayı orbital Doppler USG yapılmış blefarospazmı olmayan 30 hasta da kontrol grubuna dahil edildi. Oküler Doppler USG verilerini etkileme olasılığı nedeniyle çalışmaya dahil edilen tüm olgularda göz içi basınçları kaydedilmiştir.

3.2. Doppler USG İncelemesi

Çalışmada hasta ve kontrol grubundaki tüm hastalara bir kere Doppler USG yapıldı. Doppler USG için Toshiba Aplio cihazı (Toshiba, Japonya) kullanıldı. Cihaza bağlı olan PLT-704AT lineer probu kullanılarak 11.0-5.0 MHz frekansta gri skala B-mod görüntüler elde edildi. Gri skala görüntülerde detaylı inceleme ve ölçümler yapılacak olan yapılar belirlendikten sonra Doppler penceresini bu yapıların üzerine getirmek suretiyle öncelikle kalitatif olarak renkli Doppler USG incelemesi gerçekleştirildi. Daha sonra örnek hacim gri skala ve renkli Doppler incelemede belirlenen yer üzerine getirilerek spektral Doppler USG incelemesi gerçekleştirilerek ölçümler yapıldı.

Tüm ölçümler hastaların klinik durumuna ve çalışmamızda bulundukları gruba kör, 13 yıl tecrübesi olan tek bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. ölçümler hasta yatar pozisyondayken, her iki göz için ayrı ayrı gerçekleştirildi.

3.3. Ölçülen Parametreler

Spektral Doppler USG incelemesi sırasında aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

- Oftalmik arter pik sistolik hızı (OAPSH)

- Oftalmik arter diyastol sonu hızı (OADSH)
- Santral retinal arter pik sistolik hızı (SRAPSH)
- Santral retinal arter diyastol sonu hızı (SRADSH)
- Posterior silier arter pik sistolik hızı (PSAPSH)
- Posterior silier arter diyastol sonu hızı (PSADSH)
- Superiyor oftalmik ven akım hızı (SOVAH)
- Santral retinal ven akım hızı (SRVAH)
- Temporal arter pik sistolik hızı (TAPSH)
- Temporal arter diyastol sonu hızı (TADSH)
- Orbikularis oris rezistif indeksi (OORİ)

Ayrıca pik sistolik hız ve diyastol sonu hızı ölçülmüş olan tüm arterlerin rezistif indeks (Rİ) değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$Rİ = (\text{Pik sistolik hız} - \text{Diyastol sonu hız}) / \text{Pik sistolik hız}$$

- Oftalmik arter rezistif indeksi (OARİ)
- Santral retinal arter rezistif indeksi (SRARİ)
- Posterior silier arter rezistif indeksi (PSARİ)
- Temporal arter rezistif indeksi (TARİ)

Ölçülen parametreler EB ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Sağ ve sol göz için ölçülen değerler her iki grup içerisinde karşılaştırıldı. Ayrıca sağ ve sol göz ölçümleri tüm hastalar birlikte ele alınarak da istatistiksel farklılık için değerlendirildi.

Benzer şekilde kadın ve erkeklerde elde edilen ölçümler her iki grup içerisinde ve tüm hastalar birlikte ele alınarak karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS v19.0 (IBM Corporation, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, kategorik verilerin

karşılaştırmasında ki kare testi kullanıldı. Yapılan tüm testlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya dahil olan 30 esansiyel blefarospazm (EB) hastası ile 30 kontrol grubu hastası mevcuttu. EB hastalarının 19'u (%63.3) kadın, 11'i (%36.7) ise erkek iken kontrol grubundaki hastaların 17'si (%56.7) kadın, 13'ü (%43.3) erkekti. Cinsiyetlerin dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.870$).

Tüm hastaların ise 36'sı (%60.0) kadın, 24'ü (%40.0) erkekti. Tüm olgularımızın yaş ortalaması 63.2 ± 9.9 idi. EB olgularının yaş ortalaması 64.4 ± 11.5 , kontrol grubunun yaş ortalaması 61.9 ± 7.9 olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.345$). Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları kontrol grubunda sırasıyla 60.5 ± 7.2 ve 63.9 ± 8.8 , EB grubunda 65.8 ± 10.8 ve 61.8 ± 12.8 ve tüm olgularda 63.3 ± 9.5 ve 62.9 ± 10.6 olup istatistiksel olarak benzer bulundu (p sırasıyla 0.255, 0.366 ve 0.883). Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları Çizelge 4.1 ve 4.2'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun göz içi basınç ortalamaları sırasıyla $16,88\pm5,9$ ve $16,75\pm3,01$ olup iki grup arasında göz içi basınçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.889$).

Çizelge 4.1. Gruplara göre cinsiyetlerin dağılımı. Cinsiyetlerin dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.870$).

	Kadın	Erkek	Toplam
EB	19	11	30
Kontrol	17	13	30
Toplam	36	24	60

Çizelge 4.2. Gruplara ve cinsiyetlere göre yaş ortalamaları. EB ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.345$).

¹ İlgili satırda kadın ve erkeklerin yaş ortalamalarının Student t testi ile karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değeri.

	Kadın	Erkek	p değeri ¹	Toplam
EB	65.8±10.8	61.8±12.8	0.366	64.4±11.5
Kontrol	60.5±7.2	63.9±8.8	0.255	61.9±7.9
Toplam	63.3±9.5	62.9±10.6	0.883	63.2±9.9

4.2. Ölçüm Değerleri

Ölçülen tüm parametrelerin gruplara göre ortalamaları Çizelge 4.3'te verilmiştir. Sağ ve sol göz için ayrı ayrı ölçülen parametrelerin iki taraf için ortalamaları EB hastalarında Çizelge 4.4'te, kontrol grubunda Çizelge 4.5'te, tüm olgularda ise Çizelge 4.6'da sunulmuştur.

Çizelge 4.3. EB ve kontrol gruplarında ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.

* $p < 0.05$ (İstatistiksel olarak anlamlı farklılık)

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	p
OAPSH	Kontrol	46.92	20.750	.563
	EB	49.05	19.499	.
OADSH	Kontrol	12.100	6.8115	.757
	EB	11.742	5.7956	.
SRAPSH	Kontrol	20.45	7.851	.450
	EB	21.50	7.331	.
SRADSH	Kontrol	5.841667	2.2671039	.308
	EB	6.271667	2.3352924	.
PSAPSH	Kontrol	26.30	9.736	.684
	EB	27.03	9.927	.
PSADSH	Kontrol	7.842	3.0829	.108
	EB	8.907	4.0537	.
SOVAH	Kontrol	7.15	2.015	.001*
	EB	9.47	4.932	.
SRVAH	Kontrol	8.975	2.8839	.087
	EB	10.025	3.7206	.
TAPSH	Kontrol	61.15	21.246	.323
	EB	65.00	21.240	.
TADSH	Kontrol	14.35	6.462	.789
	EB	14.07	5.015	.
OORİ	Kontrol	.8647	1.03437	.337
	EB	.7357	.06018	.
OARİ	Kontrol	.7475	.05248	.192
	EB	.7604	.05516	.
SRARİ	Kontrol	.7063	.06200	.717
	EB	.7019	.07070	.
PSARİ	Kontrol	.6972	.05469	.083
	EB	.6650	.13143	.
TARİ	Kontrol	.7642	.06099	.192
	EB	.7781	.05434	.

Çizelge 4.4. EB grubunda sağ ve sol gözde ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.

	Taraf	Ortalama	Standart Sapma	p
OAPSH	Sağ	51.30	17.841	.376
	Sol	46.80	21.090	.
OADSH	Sağ	12.250	5.1558	.502
	Sol	11.233	6.4202	.
SRAPSH	Sağ	21.20	6.641	.754
	Sol	21.80	8.066	.
SRADSH	Sağ	6.093333	1.9755284	.559
	Sol	6.450000	2.6695925	.
PSAPSH	Sağ	25.50	7.669	.235
	Sol	28.57	11.696	.
PSADSH	Sağ	8.513	3.4062	.457
	Sol	9.300	4.6379	.
SOVAH	Sağ	9.43	3.104	.959
	Sol	9.50	6.312	.
SRVAH	Sağ	9.583	2.6460	.363
	Sol	10.467	4.5560	.
TAPSH	Sağ	68.13	20.487	.257
	Sol	61.87	21.858	.
TADSH	Sağ	15.27	5.527	.063
	Sol	12.87	4.200	.
OORİ	Sağ	.7320	.05915	.641
	Sol	.7393	.06198	.
OARİ	Sağ	.7592	.06073	.869
	Sol	.7616	.05000	.
SRARİ	Sağ	.7077	.07100	.527
	Sol	.6961	.07112	.
PSARİ	Sağ	.6522	.17235	.456
	Sol	.6778	.07142	.
TARİ	Sağ	.7741	.05644	.576
	Sol	.7820	.05282	.

Çizelge 4.5. Kontrol grubunda sağ ve sol gözde ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.

* $p < 0.05$ (İstatistiksel olarak anlamlı farklılık)

	Taraf	Ortalama	Standart Sapma	p
OAPSH	Sağ	51.97	23.865	.059
	Sol	41.87	15.926	.
OADSH	Sağ	13.233	7.4449	.200
	Sol	10.967	6.0257	.
SRAPSH	Sağ	20.90	7.631	.661
	Sol	20.00	8.171	.
SRADSH	Sağ	5.866667	2.3004247	.933
	Sol	5.816667	2.2723349	.
PSAPSH	Sağ	26.80	9.301	.694
	Sol	25.80	10.287	.
PSADSH	Sağ	8.000	2.7668	.694
	Sol	7.683	3.4101	.
SOVAH	Sağ	6.57	1.612	.024*
	Sol	7.73	2.227	.
SRVAH	Sağ	8.950	2.4081	.947
	Sol	9.000	3.3348	.
TAPSH	Sağ	68.27	21.050	.008*
	Sol	54.03	19.247	.
TADSH	Sağ	16.07	6.893	.039*
	Sol	12.63	5.599	.
OORİ	Sağ	.7290	.06255	.314
	Sol	1.0003	1.46108	.
OARİ	Sağ	.7501	.05242	.713
	Sol	.7450	.05331	.
SRARİ	Sağ	.7166	.05096	.200
	Sol	.6960	.07074	.
PSARİ	Sağ	.6947	.05923	.722
	Sol	.6998	.05062	.
TARİ	Sağ	.7641	.06622	.982
	Sol	.7644	.05642	.

Çizelge 4.6. Tüm olgularda sağ ve sol gözde ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.

* $p < 0.05$ (İstatistiksel olarak anlamlı farklılık)

	Taraf	Ortalama	Standart Sapma	p
OAPSH	Sağ	51.63	20.893	.046*
	Sol	44.33	18.694	.
OADSH	Sağ	12.742	6.3683	.154
	Sol	11.100	6.1746	.
SRAPSH	Sağ	21.05	7.094	.914
	Sol	20.90	8.100	.
SRADSH	Sağ	5.980000	2.1289609	.717
	Sol	6.133333	2.4784951	.
PSAPSH	Sağ	26.15	8.477	.566
	Sol	27.18	11.009	.
PSADSH	Sağ	8.257	3.0874	.724
	Sol	8.492	4.1174	.
SOVAH	Sağ	8.00	2.846	.392
	Sol	8.62	4.777	.
SRVAH	Sağ	9.267	2.5286	.449
	Sol	9.733	4.0269	.
TAPSH	Sağ	68.20	20.594	.008*
	Sol	57.95	20.797	.
TADSH	Sağ	15.67	6.207	.005*
	Sol	12.75	4.908	.
OORİ	Sağ	.7305	.06038	.299
	Sol	.8698	1.03368	.
OARİ	Sağ	.7547	.05644	.893
	Sol	.7533	.05192	.
SRARİ	Sağ	.7122	.06143	.183
	Sol	.6960	.07033	.
PSARİ	Sağ	.6735	.12955	.411
	Sol	.6888	.06237	.
TARİ	Sağ	.7691	.06121	.696
	Sol	.7732	.05490	.

Özetle, EB hastalarında SOVAH kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ölçülen değerlerin ortalaması EB grubunda 9.47 ± 4.93 , kontrol grubunda ise 7.15 ± 2.01 olup p değeri 0.001 olarak hesaplanmıştır.

Sağ ve sol göz ölçümleri karşılaştırıldığında EB grubunda ölçülen tüm parametreler benzerdi. Ancak kontrol grubunda SOVAH sol gözde ($p=0.024$),

TAPSH ve TADSH ise sağ gözde (p sırasıyla 0.008 ve 0.039) anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm olgular birlikte ele alındığında ise OAPSH, TAPSH ve TAPD değerleri sağ gözde anlamlı olarak yüksekti (p sırasıyla 0.046, 0.008, 0.005).

4.3. Ölçümlerin Cinsiyetlere göre karşılaştırması

Ölçülen parametrelerin EB grubu, kontrol grubu ve tüm olgularda cinsiyete göre ortalamaları ve bu ortalamaların karşılaştırması Çizelge 4.7-4.9'da sunulmuştur.

Özetle, SRAPSH, SRADSH ve SRVAH kontrol grubundaki kadınlarda anlamlı ölçüde yüksek olduğu izlenmiştir (p sırasıyla 0.010, <0.001, 0.025). Ancak, EB grubundaki hastalarda ölçülen tüm parametreler kadınlar ve erkekler arasında benzerdir. Tüm olgular birlikte ele alındığında tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi SRAPSH, SRADSH ve SRVAH kadınlarda daha yüksekti (p sırasıyla 0.010, 0.002, 0.037).

RI değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda SRARI ve TARI değerlerinin erkeklerde anlamlı olarak yüksek olduğu dikkat çekti (p sırasıyla 0.030 ve 0.020).

Çizelge 4.7. EB grubunda cinsiyete göre ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.

	Cinsiyet	Ortalama	Standart Sapma	p
OAPSH	Kadın	50.26	19.737	.683
	Erkek	53.09	14.707	.
OADSH	Kadın	12.579	5.5484	.654
	Erkek	11.682	4.5950	.
SRAPSH	Kadın	22.05	6.240	.364
	Erkek	19.73	7.350	.
SRADSH	Kadın	6.173684	1.9946713	.775
	Erkek	5.954545	2.0304500	.
PSAPSH	Kadın	24.58	7.034	.397
	Erkek	27.09	8.780	.
PSADSH	Kadın	8.547	3.7540	.944
	Erkek	8.455	2.8762	.
SOVAH	Kadın	10.00	2.925	.194
	Erkek	8.45	3.297	.
SRVAH	Kadın	9.842	2.3866	.491
	Erkek	9.136	3.1152	.
TAPSH	Kadın	66.32	19.253	.533
	Erkek	71.27	23.083	.
TADSH	Kadın	14.32	4.773	.221
	Erkek	16.91	6.549	.
OORİ	Kadın	.7311	.05811	.911
	Erkek	.7336	.06376	.
OARİ	Kadın	.7471	.05522	.152
	Erkek	.7803	.06661	.
SRARİ	Kadın	.7218	.05094	.156
	Erkek	.6834	.09444	.
PSARİ	Kadın	.6351	.20976	.484
	Erkek	.6818	.07365	.
TARİ	Kadın	.7791	.06192	.534
	Erkek	.7655	.04698	.

Çizelge 4.8. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.

* $p < 0.05$ (İstatistiksel olarak anlamlı farklılık)

	Cinsiyet	Ortalama	Standart Sapma	p
OAPSH	Kadın	48.82	19.200	.419

	Erkek	56.08	29.199	
OADSH	Kadın	12.353	5.9785	.469
	Erkek	14.385	9.1519	
SRAPSH	Kadın	23.94	6.887	.010*
	Erkek	16.92	6.873	
SRADSH	Kadın	7.176471	2.0382374	<0.001*
	Erkek	4.153846	1.2810252	
PSAPSH	Kadın	28.71	8.260	.205
	Erkek	24.31	10.307	
PSADSH	Kadın	8.647	2.2897	.146
	Erkek	7.154	3.1845	
SOVAH	Kadın	6.59	1.583	.935
	Erkek	6.54	1.713	
SRVAH	Kadın	9.794	2.2711	.025*
	Erkek	7.846	2.1926	
TAPSH	Kadın	64.06	19.747	.216
	Erkek	73.77	22.204	
TADSH	Kadın	16.82	6.738	.501
	Erkek	15.08	7.239	
OORİ	Kadın	.7100	.05842	.055
	Erkek	.7538	.06104	
OARİ	Kadın	.7481	.04568	.818
	Erkek	.7526	.06202	
SRARİ	Kadın	.6979	.03530	.030*
	Erkek	.7411	.05887	
PSARİ	Kadın	.6896	.05988	.598
	Erkek	.7014	.06010	
TARİ	Kadın	.7401	.05467	.020*
	Erkek	.7954	.06880	

Çizelge 4.9. Tüm olgularda cinsiyete göre ölçülen ortalama değerler ile bu değerlerin karşılaştırması.

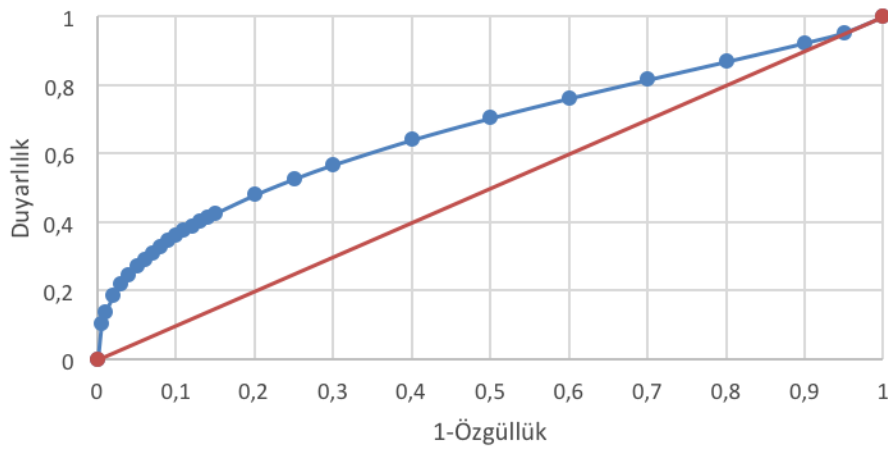
* $p < 0.05$ (İstatistiksel olarak anlamlı farklılık)

	Cinsiyet	Ortalama	Standart Sapma	p
OAPSH	Kadın	49.58	19.220	.356
	Erkek	54.71	23.263	
OADSH	Kadın	12.472	5.6732	.692
	Erkek	13.146	7.4008	
SRAPSH	Kadın	22.94	6.529	.010*
	Erkek	18.21	7.083	

SRADSH	Kadın	6.647222	2.0501549	.002*
	Erkek	4.979167	1.8678002	
PSAPSH	Kadın	26.53	7.810	.676
	Erkek	25.58	9.537	
PSADSH	Kadın	8.594	3.1059	.303
	Erkek	7.750	3.0539	
SOVAH	Kadın	8.39	2.921	.197
	Erkek	7.42	2.685	
SRVAH	Kadın	9.819	2.2995	.037*
	Erkek	8.438	2.6756	
TAPSH	Kadın	65.25	19.240	.176
	Erkek	72.63	22.147	
TADSH	Kadın	15.50	5.838	.801
	Erkek	15.92	6.846	
OORİ	Kadın	.7211	.05840	.142
	Erkek	.7446	.06178	
OARİ	Kadın	.7475	.05022	.235
	Erkek	.7653	.06430	
SRARİ	Kadın	.7105	.04529	.801
	Erkek	.7147	.08093	
PSARİ	Kadın	.6608	.15820	.359
	Erkek	.6924	.06589	
TARİ	Kadın	.7607	.06106	.195
	Erkek	.7817	.06051	

4.4. ROC Analizi

EB ve kontrol grupları arasında yalnızca SOVAH anlamlı farklılık gösterdiğinden sadece bu ölçüm açısından ROC (receiver operating characteristic) analizi yapıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. SOVAH ROC analizi. Mavi çizgi SOVAH'ı, kırmızı çizgi ise eğri altında kalan alanın 0.5 olduğu, tamamen rastgele sonuç veren, teorik olarak en kötü diagnostik teste karşılık gelen referans çizgiyi göstermektedir. Eğri altında kalan alan (EAA) 0.67.

ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (EAA) 0.67 olarak hesaplandı.

Eşik değerler için değerlendirdiğimizde, (0,1) noktasına en yakın olan, dolayısıyla tanısal doğruluğu en yüksek olan eşik değeri 8 cm/sn olarak belirlendi. Bu değerin üstünde kalan hastalar EB, altında kalan hastalar ise sağlıklı olarak değerlendirildiğinde duyarlılık %56.7 ve özgüllük %70.0 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Oküler vasküler hastalıklarda hemodinamik değerlendirme için fundus floresein anjiyografi, oftalmopletismografi ve lazer velositometri gibi değişik tetkikler yapılmaktadır (56). Ancak bu tetkikler oküler kan akımı ile ilgili kantitatif veri vermez. Ayrıca bu incelemelerde damar yapısının direkt olarak vizüalize edilmesi gerekmektedir. Kullanılan midriyatik damlalar ve uygulanan basıncın lokal hemodinamiyi etkileyerek sonuçların güvenilirliğini etkilemesi olasıdır. Bu nedenle RDUS orbital ve oküler vaskülaritenin değerlendirilmesinde non-invazif olması, tetkik için ilaç kullanımını gerektirmemesi, kısa süren tetkik boyunca kapalı göz üzerine minimal bası haricinde hastaya rahatsızlık vermemesi açısından önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte RDUS sonuçlarını etkileyebilecek çeşitli faktörler de bildirilmiştir. Bunlar arasında göz içi basıncı, kullanılan lokal veya sistemik ilaçlar, anatomik varyasyonlar, transdüser frekansı, diurnal ritm, retina kan akımından sorumlu otoresülasyon mekanizması ve menstürel siklus sayılabilir (56). RDUS cihazlarında teknik gelişmelere bağlı olarak düşük akıma duyarlı ve çözünürlüğü yüksek görüntüler elde etmek mümkündür. Bu sayede, RDUS'un oftalmik incelemelerde kullanımı da giderek artmaktadır (57-60). Literatürde oftalmik Doppler incelemelerinin KOAH hastalarında retrobulber hemodinamik değişiklikler, tiroid hastalıklarının göz tutulumu, santral retinal arter okluzyonu, santral retinal arter trombozu, diyabetik retinopati, glokom, oküler iskemik sendrom, intrabulber inflamatuvar hastalıklar, tümörler, Behçet hastalığı ve vasküler malformasyonlarda kullanımı bildirilmiştir (56, 62-68).

EB patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Literatürdeki çalışmalar patofizyolojinin beyindeki komponentleri üzerine yoğunlaşmış olup bazal ganglionlar, serebellum, çeşitli kortikal bölgeler ve beyaz cevher yollarında anormal aktivasyon ve bağlantılar bildirilmiştir (3-9). Ancak EB hastalarında doğrudan orbital ve periorbital bulguları değerlendiren çalışmalar daha sınırlıdır. Literatürde EB hastalarında OO kasında EMG aktivitesinin kaydadeğer biçimde artmış olduğu bildirilmiştir (69-71). Ayrıca göz kırpma

refleksini de değerlendiren çalışmalar mevcuttur (69). Bu bulgular genellikle yeterince spesifik olmadıklarından tanı koyamamakta ancak klinik şüpheler ışığında tanıyı destekleyebilmektedirler. Bunun dışında diğer tanıları dışlamak için de kullanılmaları mümkündür, örneğin distonilerde görülebilen göz kırpma refleksi psikojenik distonilerde görülmemektedir (72). Yüzeysel konumu nedeniyle göreceli olarak kolay erişilebilir olmaları bu bölgedeki yapıların doğrudan incelenmesini EB tanısı için potansiyel olarak oldukça çekici kılmaktadır. Ayrıca bu bölgede EB olgularında kontrol grubunda izlenmeyen patofizyolojik bulgular saptanması durumunda EB etyolojisine daha önce üzerinde fazla çalışılmamış bir açıdan ışık tutmak söz konusu olabilir. Bu nedenlerle biz çalışmamızda esansiyel blefarospazm (EB) hastalarında ve kontrol grubunda OA, SRA, PSA ve TA pik sistolik hızı, diyastol sonu hızı ve rezistif indeksleri, SRVAH, SOVAH ile OO kasının rezistif indeksini ölçerek bu değerler ile EB arasında bir ilişki olup olmadığını, blefarospazm hastalarında göz çevresindeki kasların kanlanması ya da oküler kan akımında herhangi bir değişikliğin olup olmadığını ve spazmın yol açabileceği akım değişikliklerini belirlemeyi ayrıca bu parametrelerin EB patofizyolojisini aydınlatma ve tanıya yardımcı olma konularında faydası olup olmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda, değerlendirdiğimiz parametreler açısından EB hastaları ve kontrol grubumuz arasında parametrelerin çoğunda anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak SOVAH'nın EB grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görüldü (akım hızı sırasıyla 9.47 ± 4.93 ve 7.15 ± 2.01 , $p=0.001$). Literatürde EB olgularında SOVAH ile ilgili bir veri ya da hastalığın patogenezi veya doğal seyrinde bu venin rolü hakkında bir veri bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Konu ile ilgili diğer distoni çalışmalarına baktığımızda; Wang ve arkadaşlarının 2012 de yayınladığı çalışmada renkli Doppler US ile tortikollis hastaları değerlendirilmiş (73). Bu çalışmada erken evre tortikollis hastalarında sternokleidomastoid kasının etkilenen bölgelerinde spektral değerlendirmede ölçülebilir arteriyel ve venöz akımların olduğunu saptamışlar. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da EB'ye bağlı olarak bu bölgede artan muskuler aktivite nedeniyle kan akımında artış, dolayısıyla orbital yapıları drene eden SOVAH'da yükselme görülüyor olabilir.

SOVAH için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0.67 olarak saptandı. Yine ROC analizi sonucunda EB hastalarını saptamada tanısal doğruluğu en yüksek olan eşik değeri 8 olarak belirlendi. Bu değeri kullanıldığında %56.7 duyarlılık ve %70.0 özgüllük ile EB hastalarının ayırt edilebildiğini gördük. Bu bulgunun gelecekte EB patofizyolojisi ve EB'nin orbital fizyolojide neden olduğu değişiklikleri araştırarak çalışmalar için bir başlangıç noktası teşkil edebileceğini düşünüyoruz.

Gruplar arasında diğer parametrelerde farklılık saptamamamızın çeşitli sebepleri olabileceği görüşündeyiz. Öncelikle, EB patofizyolojisinde değerlendirdiğimiz vasküler yapıların rolü olmaması ya da EB'deki oküler spazmin bu damarları etkilemiyor olması mümkün olabilir. Ayrıca daha düşük ihtimalle hasta sayımızın daha fazla olması durumunda saptanabilecek bir farklılığı saptayamadığımız tip 2 hata söz konusu olmuş olabilir.

Çalışmamızda ilginç bir şekilde kontrol grubunda bazı parametrelerde sağ ve sol göz arasında anlamlı farklılık saptadık. Ancak, EB grubunda aynı parametreler her iki göz için de benzerdi. Bu durumun kontrol grubumuzu oluşturan hastalardaki değerlendirmedemediğimiz patolojiler kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. Kontrol grubundaki patolojiler tek taraflı olup bu nedenle değerler arasında farklılık çıkmasına sebep olmuş olabilir. Tüm hastalar birlikte ele alındığında sağ ve sol göz arasında farklı olduğu izlenen OAPSH, TAPSH ve TADSH değerlerinin de kontrol grubundaki farklılığın etkisi ile ortaya çıktığı görüşündeyiz. Nitekim, EB grubundaki hastalarda taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiş olması bu düşüncemizi güçlendirmektedir. Daha fazla sayıda hasta ile ve kontrol grubundaki olguların altta yatan patolojilere ve özellikle bu patolojilerin hangi gözü etkilediğine göre stratifikasyonu yapılarak planlanan çalışmalar bu bulgumuza ışık tutabilir.

Yine ilginç şekilde SRAPSH, SRADSH ve SRVAH kontrol grubunda kadınlarda anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0.010, <0.001 ve 0.025). Benzer biçimde bu durumun da bu hastalarda altta yatan patoloji kaynaklı olduğu kanaatindeyiz. Olgu sayımızın görece az olması nedeniyle belli

patolojilerin kontrol grubumuzda tesadüfen kadınlarda ya da erkeklerde daha fazla izlenmiş olması söz konusu olmuş olabilir. Bu durum ölçülen parametrelerde cinsiyetler arasında gerçekte var olmayan bir farklılığı hatalı olarak saptamamıza neden olmuş olabilir. Ayrıca, çeşitli fizyolojik faktörler nedeniyle bu parametrelerin kadınlarda gerçekten daha yüksek olması da söz konusu olabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde değerlendirdiğimiz vasküler yapıların Doppler verilerini sağlıklı gönüllülerde cinsiyetlere göre karşılaştıran ve normal değerleri saptayan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan normal değerleri ortaya koyacak çalışmalar saptanan farklılıkların diagnostik rolü olup olmayacağını belirleme açısından faydalı olacaktır. Tüm olguları birlikte değerlendirdiğimiz zaman yine aynı parametrelerin kadınlarda daha yüksek olduğunu gördük. Tıpkı sağ ve sol göz arasında olduğu gibi, bu durumun da kontrol grubundaki olguların etkisine bağlıyoruz. Benzer biçimde, EB grubunda kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık görmemiş olmamız bu kanaatimizi güçlendirmektedir. Sonuç olarak, cinsiyetler arasında bu üç parametrede saptadığımız farklılık fizyoloji açısından potansiyel olarak ilgi çekici olup ilgilenen araştırmacıların bu konuda yapabileceği çalışmalara zemin hazırlayıcı olma niteliği taşısa da çalışmamızın amaçları doğrultusunda EB hastalarındaki oküler spazmın dolaşıma etkisi açısından bir önemi yok gibi gözükmektedir.

Çalışmamızda EB olguları ile kontrol grubunun parametreleri karşılaştırıldığında, yukarıda belirtildiği gibi SOVAH dışında anlamlı farklılık saptamadık. Bu durum EB'deki spazmın oküler ve orbital dolaşıma etkisinin özellikle venöz akım dinamiklerinde olabileceğini düşündürebilir. Ancak, yine de sonuçlarımızın bu konuda son sözü söylemeye yetmeyeceğini düşünüyoruz. Ayrıca, çalışmamızda kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşmadığı için kontrol grubunda bölgesel dolaşımın normalden farklı olması ve bu nedenle bizim EB olgularında sağlıklı bireylerden farklı olan dolaşım değişikliklerini saptayamamış olmamız mümkündür. EB'nin bölgesel dolaşımda değişikliğe yol açıp açmadığını net olarak ortaya koymak için sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu ve

ideal olarak hastaların hem distoni sırasında hem de distoni yokken değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Botulinum toksini EB tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Her ne kadar EB ile ilişkili olarak botulinum toksininin kan akımına etkileri konusunda literatürde bildiğimiz kadarıyla veri bulunmasa da diğer kaslar ve vücut bölgelerindeki değişiklikler hakkında veriler mevcuttur. Raynaud fenomeni nedeniyle parmaklarında iskemi izlenen hastalara lokal botulinum toksin A enjeksiyonu sonrasında neredeyse tüm hastalarda perfüzyonda artış saptanmıştır (74). Botulinum toksininin bu etkisini vazospazmı azaltarak gösterdiği düşünülmektedir (75,76). Nitekim, botulinum toksini perivasküler dokulara enjekte edildiğinde femoral arter çapının kontrol grubuna göre daha büyük olduğu bildirilmiştir (76). Botulinum toksinin asetilkolin salınımını engelleyerek paraliye neden olduğu bilinmektedir. Muhtemelen toksin, benzer bir etkiyi perivasküler düz kaslarda da göstererek bu kasların kontraksiyonunu, dolayısıyla vazospazmı, engelleyerek perfüzyonu arttırmaktadır. Bu bulgu özellikle plastik ve rekonstrüktif cerrahi literatüründe fleplerin perfüzyonunu arttırmak için kullanılmaktadır. Bu etki sayesinde fleplerin perfüzyon ve oksijenizasyonunu arttırmak mümkündür (77). Benzer biçimde, ekstensör karpi radialis brevis kasında mikrosirkülasyondaki azalmanın lateral epikondilit semptomlarına katkıda bulunduğu düşünülmekte olup botulinum toksin enjeksiyonu ile bu kasın perfüzyonunu arttırarak epikondilit semptomlarını rahatlatmak mümkün olabilmektedir (78). Dolayısıyla botulinum toksin enjeksiyonunun EB tedavisindeki etkinliğinde sebep olduğu perfüzyon değişikliklerinin de etkisi olabilir. Bu nedenle EB hastalarında botoks enjeksiyonu sonrasında da tekrarlanacak Doppler US ile eğer patolojik vasküler değişiklikler mevcutsa bunların geri dönüşümlü olup olmadıklarının değerlendirilmesi ve değişiklikler geri dönüşümlü ise Doppler parametrelerindeki düzelme ile tedavi etkinliği arasındaki korelasyonun irdelenmesi de ileri çalışma konuları olabilir.

Çalışmamızın çeşitli eksikleri de mevcuttu. Eksiklerden önemli bir tanesi olgu sayımızın görece az olmasıydı. Her ne kadar çalışmanın planlanması

aşamasında 30 hastanın yeterli istatistiksel güç sağlayacağı ön görülmüşse de gruplar arasında farklılık olmasına rağmen saptayamamış olmamız anlamına gelen tip 2 hata olasılığımız yine de mevcuttu. Önemli bir diğer eksik ise kontrol grubumuzun sağlıklı gönüllülerden oluşmamış olmasıydı. Bu nedenle EB olgularındaki değişiklikleri normal temel fizyolojik koşullar ile karşılaştırma imkanımız olmadı. Kontrol grubunu teşkil eden patolojilerin heterojen bir grup meydana getirmesi de EB’de izlenen değişiklikleri saptayamamış olmamıza yol açmış olabilir. Eğer sağlıklı bir insana kıyasla Doppler parametreleri EB olgularında ve kontrol grubumuzun bir kısmını oluşturan bazı patolojilerde aynı yönde değişiyorsa, istatistiksel analizde farklılık saptanmaması şaşırtıcı olmayacaktır. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan olguların sayıca az olması nedeniyle patolojinin türü ve patolojinin izlendiği göze göre stratifikasyon yapılmadı. Tek taraflı olgularda etkilenmemiş tarafın Doppler bulgularının ele alınması muhtemelen sağlıklı bir kontrol grubuna daha yakın, dolayısıyla EB’deki patolojik değişiklikleri daha kolay saptayabilecek bir kontrol grubu oluşturulmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız EB hastalarındaki oküler spazmın SRA, SRVAH, OA ve TA akımlarına etkisinin olmadığını düşündürmüştür. Çalışmamızda EB olguları ile kontrol grubunun SOVAH karşılaştırıldığında, SOVAH EB grubunda artmış olarak bulundu. Bu istatistiksel farklılığın klinik ve patofizyolojik olarak anlamlı olabileceği görüşündeyiz. Bu nedenlerle orbital Doppler değerlendirmesinin bu olgularda ek bir fayda sağlayabileceği sonucuna vardık. Bu konuda daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalar planlanması çalışmamızın eksik olduğu kısımların aydınlatılması açısından faydalı olacaktır.

6. SONUÇLAR:

EB hastalarında SRA, PSA, OA, TAPSH, ED ve RI değerleri; SOVAH ve SRVAH ile OORİ değerini değerlendirdiğimiz çalışmamız sonucunda şu sonuçlara vardık:

1. EB ve kontrol grupları arasında cinsiyetlerin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.870$).
2. EB ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.345$).
3. EB hastalarında SOVAH kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ölçülen değerlerin ortalaması EB grubunda 9.47 ± 4.93 , kontrol grubunda ise 7.15 ± 2.01 olup p değeri 0.001 olarak hesaplanmıştır.
4. Sağ ve sol göz ölçümleri karşılaştırıldığında EB grubunda ölçülen tüm parametreler benzerdi. Ancak kontrol grubunda SOVAH sol gözde ($p=0.024$), TAPSH ve TADSH ise sağ gözde (p sırasıyla 0.008 ve 0.039) anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm olgular birlikte ele alındığında ise OAPSH, TAPSH ve TA PD değerleri sağ gözde anlamlı olarak yüksekti (p sırasıyla 0.046, 0.008, 0.005).
5. SRAPSH, SRADSH ve SRVAH kontrol grubundaki kadınlarda anlamlı ölçüde yüksek olduğu izlenmiştir (p sırasıyla 0.010, <0.001 , 0.025). Ancak, EB grubundaki hastalarda ölçülen tüm parametreler kadınlar ve erkekler arasında benzerdir. Tüm olgular birlikte ele alındığında tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi SRAPSH, SRADSH ve SRVAH kadınlarda daha yüksekti (p sırasıyla 0.010, 0.002, 0.037).
6. Kontrol grubunda SRARİ ve TARİ değerlerinin erkeklerde anlamlı olarak yüksek olduğu dikkat çekti (p sırasıyla 0.030 ve 0.020).
7. SOVAH için ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (EAA) 0.67 olarak hesaplandı.
8. ROC analizi ile tanısal doğruluğu en yüksek olan eşik değer 8 olarak belirlendi. Bu değer üstünde kalan hastalar EB, altında kalan hastalar ise sağlıklı olarak değerlendirildiğinde duyarlılık %56.7 ve özgüllük %70.0 olarak hesaplandı.
9. EB hastalarındaki oküler spazmın SRA, SRVAH, OA ve TA akımlarına etkisi yok gibi gözükmemektedir.
10. SOVAH'da EB hastalarında artış saptandı.

11. Bulgularımız EB'nin lokal venöz hemodinamiyi etkileyebileceğini düşündürmektedir.



ÖZET

Benign esansiyel blefarospazm, göz çevresindeki kasların istemsiz kasılması ile ortaya çıkan fokal bir fasiyal diskinezidir. Literatürde blefarospazmın ile ilgili çalışmalar hastalığın beyindeki patofizyolojisini aydınlatmaya yöneliktir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde esansiyel blefarospazm hastalarının orbital görüntüleme bulgularını değerlendiren çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın amacı, blefarospazm hastalarında göz çevresindeki kasların kanlanması ya da oküler kan akımında herhangi bir değişikliğin olup olmadığı ve spazmın yol açabileceği akım değişikliklerini belirlemektir.

Çalışmamıza 30 blefarospazm hastası ve 30 kontrol grubu dahil edildi. Tüm olgulara orbital Doppler US yapılarak oftalmik, santral retinal, posterior silier, temporal arter pik sistolik hızı ve diastol sonu hızı ölçüldü ve rezistif indeks değerleri hesaplandı. Ayrıca superior oftalmik ven akım hızı (SOVAH) ve santral retinal ven akım hızı ile orbikülaris oris rezistif indeksi ölçüldü.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p sırasıyla 0.345 ve 0.870). SOVAH'ın EB grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0.001). Bunun dışındaki değerlerde anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç olarak, çalışmamız EB hastalarındaki oküler spazmın SOVAH dışındaki akımlara etkisinin olmadığını düşündürmüştür. Çalışmamızda EB olguları ile kontrol grubunun SOVAH karşılaştırıldığında, SOVAH EB grubunda artmış olarak bulundu. Bu istatistiksel farklılığın klinik ve patofizyolojik olarak anlamlı olabileceği görüşündeyiz.

Anahtar sözcükler: Esansiyel blefaropazm, Doppler, ultrason

ABSTRACT

Benign essential blepharospasm is a focal facial dyskinesia with involuntary contraction of the muscles around the eye. Mostly blepharospasm studies are about the pathophysiology of the disease in the brain. To the best of our knowledge, there are no studies in the literature that evaluating the orbital imaging findings of essential blepharospasm patients. The aim of our study was to determine whether there is any change in ocular blood flow and blood supply of the muscles around the eyes in blepharospasm patients and the flow changes that may be caused by spasm.

Thirty blepharospasm patients and 30 control groups were included in the study. Ophthalmic, central retinal, posterior ciliary, temporal artery peak systolic velocity and end-diastolic velocity were measured and resistive index values were calculated. In addition, superior ophthalmic vein flow velocity central retinal vein flow velocity and orbiocularis oris muscle resistive index were measured.

No significant difference was found between the groups in terms of age and sex distribution (p 0.345 and 0.870, respectively). superior ophthalmic vein flow velocity were significantly higher in essential blepharospasm group ($p=0.001$). There was no significant difference in other values.

In conclusion, our study suggested that ocular spasm in essential blepharospasm patients had no effect on ocular flows except superior ophthalmic vein flow velocity. In our study showed that superior ophthalmic vein flow velocity flow was increased in the essential blepharospasm group. We believe that this statistical difference can be clinically and pathophysiologically significant.

Key words: Essential blepharospasm, Doppler, ultrasound

KAYNAKLAR

1. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*. 1985;108:593-608.
2. Akdemir MO, Uğurbaşı SC, Uğurbaşı H. Long-Term Effect of Botulinum Toxin in the Treatment of Benign Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Turk J Ophthalmol* 2015;45:9-13.
3. Berman BD, Honce JM, Shelton E, Sillau SH, Nagae LM. Isolated focal dystonia phenotypes are associated with distinct patterns of altered microstructure. *Neuroimage Clin*. 2018;19:805-812.
4. Yang J, Luo C, Song W, Guo X, Zhao B, Chen X et al. Diffusion tensor imaging in blepharospasm and blepharospasm-oromandibular dystonia. *J Neurol*. 2014;261(7):1413-24.
5. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, Calistri V, Colosimo C, Carmellini M et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol*. 2008;15(2):185-9.
6. Zhou B, Wang J, Huang Y, Yang Y, Gong Q, Zhou D. A resting state functional magnetic resonance imaging study of patients with benign essential blepharospasm. *J Neuroophthalmol*. 2013;33(3):235-40.
7. Ni MF, Huang XF, Miao YW, Liang ZH. Resting state fMRI observations of baseline brain functional activities and connectivities in primary blepharospasm. *Neurosci Lett*. 2017;660:22-28.
8. Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, Lanfermann H, Zubcov AA. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology*. 2003;60(11):1738-43.
9. Baker RS, Andersen AH, Morecraft RJ, Smith CD. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):11-5.
10. Standring S. Orbit and accessory visual apparatus. In: Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical practice*. 41st ed. London: Elsevier; 2016. p. 475-506.
11. Garcia-Ruiz PJ, Slawek J, Sitek EJ, Castrillo JCM. Art and dystonia. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):49-54.

12. Hamill EB, Yen MT. The History of Blepharospasm in Medicine. *Int Ophthalmol Clin.* 2018;58(1):3-10.
13. Marsden CD. Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976;39(12):1204-9.
14. Carelli F. Brueghel: his art and his syndrome. *London J Prim Care (Abingdon).* 2017;9(3):43-44.
15. Gilbert GJ. Brueghel syndrome: its distinction from Meige syndrome. *Neurology.* 1996;46(6):1767-9.
16. Mackenzie W. Case of intense and long continued Photophobia and Blepharospasm, relieved by the Inhalation of Chloroform. *Med Chir Trans.* 1857;40:175-8.
17. Frazier CH. The surgical treatment of blepharospasm. *Ann Surg.* 1931;93:1121–1125.
18. Coleman CC. Surgical treatment of facial spasm. *Ann Surg.* 1937;105:638–657.
19. Greenwood J. The surgical treatment of hemifacial spasm. *J Neurosurg.* 1946;3:506–510.
20. Fox SA. Relief of intractable blepharospasm: preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1951;34:1351–1356.
21. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:347–350.
22. Ali NP. Esansiyel Blefarospazmli Hastalarda Botulinum Toksin Enjeksiyon Tedavisinin Etkinliği. Uzmanlık tezi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı. Konya, 2009.
23. Marsden CD. Dystonia. The spectrum of the disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Disorders* 1976;55:351–367.
24. Bowling B. Neuro-Ophthalmology. In: Bowling B, editör. *Kanski's Clinical Ophthalmology.* Edinburgh: Elsevier, 2016. 773-849.
25. Hallett M. Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci.* 2006;25(4-5):454-63.
26. Hallett M. Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol.* 2004;94:1-9.
27. Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Adv Neurol.* 2004;94:1-9.

28. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1074-85.
29. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain.* 1985 Sep;108 (Pt 3):593-608.
30. Schicatano EJ, Basso MA, Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J Neurophysiol.* 1997;77(5):2842-6.
31. Baker RS, Sun WS, Hasan SA, Rouholiman BR, Chuke JC, Cowen DE et al. Maladaptive neural compensatory mechanisms in Bell's palsy-induced blepharospasm. *Neurology.* 1997;49(1):223-9.
32. Chuke JC, Baker RS, Porter JD. Bell's Palsy-associated blepharospasm relieved by aiding eyelid closure. *Ann Neurol.* 1996;39(2):263-8.
33. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain.* 2003;126:2175-82.
34. Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti SM. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol.* 2003;53(5):630-5.
35. Fayers T, Shaw SR, Hau SC, Ezra DG. Changes in corneal aesthesiometry and the sub-basal nerve plexus in benign essential blepharospasm. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(11):1509-13.
36. Etgen T, Mühlau M, Gaser C, Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(9):1017-20.
37. Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, Lachenmayer ML, Buhl AR, Tumczak F et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord.* 2007;22(8):1117-23.
38. Dresel C, Bayer F, Castrop F, Rimpau C, Zimmer C, Haslinger B. Botulinum toxin modulates basal ganglia but not deficient somatosensory activation in orofacial dystonia. *Mov Disord.* 2011;26(8):1496-502.
39. Evinger C, Bao JB, Powers AS, Kassem IS, Schicatano EJ, Henriquez VM et al. Dry eye, blinking, and blepharospasm. *Mov Disord.* 2002;17:75-8.
40. Loyola DP, Camargos S, Maia D, Cardoso F. Sensory tricks in focal dystonia and hemifacial spasm. *Eur J Neurol.* 2013;20(4):704-7.

41. Kägi G, Katschnig P, Fiorio M, Tinazzi M, Ruge D, Rothwell J, et al. Sensory tricks in primary cervical dystonia depend on visuotactile temporal discrimination. *Mov Disord*. 2013;28(3):356-61.
42. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Berardelli A. Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. *Neurology*. 2013;81(3):236-40.
43. De Verdal M, Renard D, Collombier L, Castelnovo G. 123I-FP-CIT SPECT imaging in blepharospasm. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(10):645-649.
44. Kerrison JB, Lancaster JL, Zamarripa FE, Richardson LA, Morrison JC, Holck DE et al. Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(5):846-52.
45. Esmaeli-Gutstein B, Nahmias C, Thompson M, Kazdan M, Harvey J. Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15:23–27.
46. Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, Oda K et al. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with drug-induced blepharospasm. *Neuroscience*. 2014;263:240-9.
47. Fielding JA. The eye and orbit. In: Allan PL, editor. *Clinical Ultrasound*. Edinburgh: Elsevier, 2011;938-964.
48. Zagzebski JA. Physics and Instrumentation in Doppler and B mode Ultrasonography. In: Zwiebel WJ, editor. *Introduction to Vascular Ultrasonography*. 3^{er} ed. Philadelphia: W.B Saunders Company 1992:19-43.
49. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Colour Doppler imaging of the eye and orbit - technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol* 1991;109:527–531.
50. Çelik C. KOAH Hastalarında Retrobulber Hemodinamik Değişikliklerin Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı. Zonguldak, 2012.
51. Wirtschafter JD, McLoon LK. Long-term efficacy of local doxorubicin chemomyectomy in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology* 1998;105:342-346.
52. Sold-Darseff J, Leydhecker W. Acupuncture for pain in the cranial region and for blepharospasm without organic cause. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1986;189:167-169.

53. Nepp J, Wenzel T, Kuchar A, Steinkogler FJ. Blepharospasm and acupuncture--initial results of a treatment trial. *Wien Med Wochenschr.* 1998;148:457-458.
54. Surwit RS, Rotberg M. Biofeedback therapy of essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:28-31.
55. Roggenkämper P, Nüssgens Z. Frontalis suspension for essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Ger J Ophthalmology* 1993;2:426-428.
56. Wabbels B, Roggenkämper P. Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Graefes Arch. Clin Exp. Ophthalmology* 2007;245:45-50.
57. Aburn NS, Sergott RC. Orbital colour Doppler imaging. *Eye* 1993;7:639-647.
58. Giovagnorio F, Quaranta L, Bucci MG. Color Doppler assessment of normal ocular blood flow. *J Ultrasound Med.* 1993;12:473-477.
59. Munk P, Downey D, Nicolle D, Vellet AD, Rankin R, Lin DT. The role of colour flow Doppler Ultrasonography in the investigation of disease in the eye and orbit. *Can J Ophthalmol* 1993;28(4):171-176.
60. Williamson TH, Baxter GM, Dutton GN. Colour Doppler velocimetry of the arterial vasculature of the optic nerve head and orbit. *Eye* 1993;7:74-79.
61. Jamshidian-Tehrani M, Nekoozadeh S, Alami E, Ghadimi H, Nabavi A, Ameli K et al. Color Doppler imaging of orbital vasculature before and after orbital decompression in thyroid eye disease. *Orbit.* 2018;24:1-7.
62. Ho AC, LiebWE, Flaharty PM, et al. Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology.* 1992;99(9):1453-1462.
63. Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita Y, Kikuchi M. Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. *Jpn J Ophthalmol.* 1993;37:385-392.
64. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfi GD, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:320-327.
65. Williamson TH, Harris A. Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(4):255-267.
66. Duranoğlu Y, Apaydin C, Karaali K, Yücel I, Apaydin A. Color Doppler imaging of the orbital vessels in Behçet's disease. *Ophthalmologica.* 2001;215(1):8-15.

67. Celik C, Tokgöz O, Serifoğlu L, Tor M, Alpay A, Erdem Z. Color Doppler Evaluation of the Retrobulbar Hemodynamic Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD and Retrobulbar Hemodynamic Changes. *Ultrason Imaging*. 2014;36(3):177-186.
68. Ozer T, Altin R, Ugurbas SH, Ozer Y, Mahmutyazicioglu K, Kart L. Color Doppler evaluation of the ocular arterial flow changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radio*. 2006;57(1):63-8.
69. Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology. *Front Neurol*. 2016;7:45.
70. Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):13-20.
71. Valls-Solé J. Electrodiagnostic studies of the facial nerve in peripheral facial palsy and hemifacial spasm. *Muscle Nerve*. 2007;36(1):14-20.
72. Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, Teo JT, Korlipara LV, Rothwell JC et al. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. 2011;76(7):610-4.
73. Wang L, Zhang L, Tang Y, Qiu L. The value of high-frequency and color Doppler ultrasonography in diagnosing congenital muscular torticollis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:209.
74. Neumeister MW, Chambers CB, Herron MS, Webb K, Wietfeldt J, Gillespie JN et al. Botox therapy for ischemic digits. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):191-201.
75. Hayashi M, Shimizu Y, Sato M, Yokoyama T, Yosimoto S. Changes in the blood flow of the femoral artery by botulinum toxin A in rats. *Ann Plast Surg*. 2014;73(1):98-101.
76. Clemens MW, Higgins JP, Wilgis EF. Prevention of anastomotic thrombosis by botulinum toxin a in an animal model. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(1):64-70.
77. Schweizer DF, Schweizer R, Zhang S, Kamat P, Contaldo C, Rieben R et al. Botulinum toxin A and B raise blood flow and increase survival of critically ischemic skin flaps. *J Surg Res*. 2013;184(2):1205-13.
78. Oskarsson E, Piehl Aulin K, Gustafsson BE, Pettersson K. Improved intramuscular blood flow and normalized metabolism in lateral epicondylitis after botulinum toxin treatment. *Scand J Med Sci Sports*. 2009;19(3):323-8.