



Adıyaman Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum Toksin Uygulamaları: Retrospektif Bir Çalışma

Botulinum Toxin Application Experiences in Adıyaman University, Department of Neurology: A Retrospective Study

Yaşar Altun

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The most known potent accepted as biological toxin is *Clostridium botulinum*. Botulinum toxin type A (BoNT-A) in the neuromuscular junction leads to loose paralysis by inhibiting acetylcholine release from presynaptic nerve ending and muscle cholinergic transmission. For this effect, application areas in some neurological diseases of the toxin have been shaped as hemifacial spasm, essential blepharospasm, cervical dystonia, task-specific dystonia and spasticity in adult post-stroke.

Material and Method: In this retrospective study, between January 2015 – May 2016, of the 21 patients monitored in our clinic and whose BoNT-A injections are applied to, the diagnosis and treatment schemes, the responses to botulinum toxin treatment, common side effects encountered in therapy, the patients' follow-up done during the treatment and the response to the treatment subjectively evaluated by patients have been reported and discussed.

Results: The improvement in patients' response to treatment was subjective by themselves as a good recovery of 50% or better and poor recovery of less than 50% by themselves.

Conclusion: Positive results were obtained in the indications of BoNT-A application in the study.

Key words: botulinum toxin; hemifacial spasm; blepharospasm; cervical dystonia; spasticity

ÖZET

Amaç: Bilinen en potent biyolojik toksin olarak kabul edilen *clostridium botulinum* toksinidir. Botulinum toksin tip A (BoNT-A) nöromüsküler bileşkede presinaptik sinir ucundan asetilkolin salınımı ve kolinerjik iletimi inhibe ederek kasta gevşek paraliziye yol açmaktadır. Bu etkisinden dolayı toksinin bazı nörolojik hastalıklardaki uygulama alanları; hemifasiyal spazm, esansiyel blefarospazm, servikal distoni, task spesifik distoni ve erişkinde inme sonrası gelişen spastisite şeklinde olmuştur.

Materyal ve Metot: Araştırma Ocak 2015 – Mayıs 2016 tarihleri arasında nöroloji kliniğinde izlenen ve BoNT-A enjeksiyonları uygulanan 21 hastanın tanılar, tedavi şemaları, botulinum toksin tedavisine yanıtları, tedavide karşılaşılan yan etkiler ile hastaların tedavileri boyunca yapılan izlemleri ve tedaviye yanıtın hastalar tarafından subjektif değerlendirilmeleri rapor edilmiş ve tartışılmıştır.

Bulgular: Hastaların tedaviye yanıtlarındaki düzelme kendileri tarafından subjektif olarak %50 ve üzerindeki düzelmeyi iyi olarak ve %50'nin altındaki düzelmeyi ise kötü olarak ifade etmişlerdir.

Sonuç: Araştırmada BoNT-A uygulamasının endikasyonlarında olumlu sonuçlar alınmıştır.

Anahtar kelimeler: botulinum toksini; hemifasiyal spazm; blefarospazm; servikal distoni; spastisite

Giriş

Botulinum toksini (BoNT) uygulamaları son 20 yılda, klinik tıpta artmış olup, bu toksin özellikle; hareket bozuklukları, spastisite, otonomik hiperaktivite ile seyreden sendromların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır¹. BoNT, gram pozitif anaerobik bir bakteri olan *clostridium botulinum* tarafından üretilen bir nörotoksindir. BoNT, nörolojik hastalıklardan kozmetiğe kadar birçok alanda kullanılmaktadır ve kullanım alanı gün geçtikçe artmaktadır. BoNT uzun zamandır nöroloji kliniklerinde uygulanmaktadır. Türkiye'de A tipi botulinum toksini (BoNT-A) içeren iki ticari form mevcuttur. BoNT-A kasa enjekte edildiğinde nöromüsküler bileşkede presinaptik sinir ucundan endositozla alınır, füzyon proteinlerini etkileyerek asetilkolin salınımı inhibe eder, bu kimyasal denervasyon kasta gevşek paraliziye yol açmaktadır²⁻⁴. Özellikle hemifasiyal spazm (HFS) ve blefarospazm (BS) gibi fasiyal diskinezilerde ilk tedavi seçeneği BoNT-A enjeksiyonudur⁵. Genellikle etki uygulamanın 2-3. gününde

*Yaşar Altun, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adıyaman - Türkiye, Tel. 0505 202 66 78 Email. yasaratun02@gmail.com
Geliş Tarihi: 28.09.2016 • Kabul Tarihi: 23.01.2017*

başlar, iki haftada maksimuma ulaşır, ortalama üç ay kadar sürer ve altı ayda reinnervasyon tamamlanmasıyla tam düzelme olur^{3,4}. Yaklaşık 1,5 yıldır nöroloji kliniğimizde de BoNT uygulanmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde izlenen ve BoNT-A enjeksiyonları uygulanan 21 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanıları, tedavi şemaları, BoNT tedavisine yanıtları, tedavide karşılaşılan yan etkiler ile hastaların tedavileri boyunca yapılan izlemleri ve tedaviye yanıtın hastalar tarafından subjektif değerlendirmeleri rapor edilmiş ve tartışılmıştır.

Materyal ve Metot

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2015 – Mayıs 2016 tarihleri arasında kliniğimizde düzenli olarak takip edilen ve BoNT-A enjeksiyonları uygulanan 21 hasta alınmıştır. Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan (2016/4-5) onay alındı. Kliniğimizde düzenli olarak izlenmeyen, farklı klinik ve merkezlerde izlenip enjeksiyon yaptıran hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca aynı yıllar arasında kliniğimizde enjeksiyonları yapılan, ancak başka klinik ve merkezlerde de izlemi yapılan iki hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların 13'ü kadın, sekizi erkektir. Hastaların yaşları 19–75 (ortalama: 53,3±16,7) arasında değişmektedir. Hastaların 12'si HFS, dördü BS, ikisi spasmodik tortikolis, biri inme sonrası gelişen spastisite, biri serebral palsiyle ilişkili spastisite, biri spastik paraparezi nedeniyle izlenmiştir. Mevcut izlem yılları içerisinde hastalara yaklaşık 90 uygulama yapılmıştır. Her toksin uygulaması esnasında enjeksiyon sayısı hastalara ve aldıkları klinik tanılara göre değişmektedir. Uygulama öncesinde uygulamanın yapılacağı bölge önce alkollü bir pamuk parçası, sonra kuru bir pamuk parçası ile silinmiş ve kauçuk tıpanın açıkta kalan merkez kısmı delinmeden önce alkol ile temizlenmiş olmasına dikkat edilmiştir. Enjeksiyonlarda 25 G'lik iğne kullanılmıştır. BoNT-A uygulama öncesi soğuk zincir koşullarına uygunluğuna (2–8°C) dikkat edilmiştir. Preparatların kliniğimize getirilişlerinden sonraki aşamada da saklanma koşullarına uyulmuştur. Ayrıca soğuk zincire uyulmayan durumlarda toksin uygulaması yapılmamıştır. Hastalara BoNT-A (Botox® ve Dysport®) uygulanmıştır. Uygulamada boyun ve ekstremitelere kasları için 2 ml'lik dental enjektör ile yüz kasları için 1 mL'lik sabit ve turuncu uçlu insülin enjektörü seçilmiştir. Enjeksiyon öncesi Botox® 5 U/0,1 ml, Dysport® ise 20 U/0,1 mL olmak üzere steril serum fizyolojik ile dilüe edilmiştir. Enjeksiyon flakon sallamadan hafifçe

karıştırıldıktan sonra uygulanmıştır. BoNT-A enjeksiyonları orbicularis oculi kasının değişik bölümlerine (orbital, preseptal ve pretarsal) yapılabilir. Botox için başlangıç dozu olarak 1,25–2,5 Ü (her bir alana 0,05–0,1 ml) tercih edilmiş, idamede doz artırılmıştır. Dysport kullanılması durumunda ise 0,1 mL'lik (20 ünitelik) enjeksiyonlar gözün alt ve üst medialine, 0,2 mL'lik (40 ünitelik) enjeksiyonlar ise her bir gözün alt ve üst orbicularis oculi kaslarının içine, pretarsal olarak yapılmıştır. Bu uygulamalar sırasında elektromyografi (EMG) rehberliğine gerek duyulmamıştır. HFS ve BS için BoNT-A uygulaması olarak daha çok orbicularis oculi kasının pretarsal bölümü tercih edilmiştir. Üst göz kapağında medial ve lateral orbicularis oculi kaslarına enjeksiyon yapılmıştır. BS için lateral orbicularis oculi ve yüzün alt bölgesine enjeksiyon yapılmıştır. Sonraki uygulamalarda, uygulanacak doz hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenmiştir. İlk enjeksiyondan 3 gün – 1 hafta sonra her bir hastada etki oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Bütün hastalarda ilaç etkisini göstermişti ve hiçbir hastada ilave uygulama yapılmadığı tespit edildi. Ayrıca hastalar ile yapılan görüşmeler sonucunda komplikasyon olup olmadığına bakılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların tamamı daha önce BoNT-A ile tedavi edilmemişti. Toksin uygulamasından önce dört hasta karbamazepin, yedi hasta klona-zepam, sekiz hasta gabapentin ve iki hasta baklofen kullanmış ve yarar görmemişti. Hastalardan hiçbiri trisiklik antidepresan kullanmamıştı. Önceden medical tedavi alan hastaların enjeksiyon tedavisine geçmeden yaklaşık 3–4 hafta öncesinden bu tedavilerin kesildiği görüldü. Hastaların takip süreleri içerisinde uygulamayı bıraktıracak düzeyde yan etkiler gelişmemiştir. Dört olguda göz kuruluğu, gözlerde batma-ağrı, iki olguda epifora ve bir olguda enjeksiyon yerinde ağrı ve ekimoz gelişmişti. İzlemde bir hastada ise hem pitoz hemde diplopi gelişmiş ve bu yan etkiler 2–3 haftada düzelmişti. Komplikasyon gelişme sıklığı %42,9 olarak görülmesine karşın, gelişen bu yan etkiler hastaların tamamında hafif ve geçici nitelikte olup hastaların hiçbirinde tedaviyi bırakmalarına engel olmamıştır. Dahası hastalarımız ve yakınları gelişebilecek yan etkilere karşı ayrıntılı olarak bilgilendirilmişti. Hastaların tedaviye yanıtlarındaki düzelme kendileri tarafından subjektif olarak %50 ve üzerindeki düzelmeyi iyi olarak ve %50'nin altındaki düzelmeyi ise kötü olarak ifade etmişlerdir. Bu doğrultuda hastaların %57,1'i iyi ve %42,9'u ise kötü şekilde subjektif olarak düzelme

ifade etmişlerdir. HFS'li olguların altısında (%50) sağ, 6'sında (%50) sol tarafta tutulum vardı (Tablo 1). Bu hastalara ait kraniyal magnetik rezonans görüntülemeleri normal tespit edilmişti. Yani 7. veya 8. kraniyal sinir kompresyonuna ait bulguya rastlanmamıştı. Ayrıca BS olan bir bayan hasta kliniğimize başvurmadan önce 7. kraniyal sinir kompresyonuna neden olan vasküler patoloji nedeniyle opere olmuştu.

Tartışma

Çeşitli nörolojik hastalıklarda özellikle distoninin tedavisinde triheksifenidil, diazepam, klonazepam, tetrabenazin, karbamazepin, levodopa kullanılmıştır. Bununla birlikte bu ilaçlara cevap çok sınırlı kalmıştır. İlaçlara karşı sınırlı yanıtın boşluğunu uzun süreden beridir kullanılan BoNT doldurmuştur. BoNT enjeksiyonlarının HFS ve fokal distonilerin tedavisinde ilk seçenek olduğunu vurgulayan çok merkezli bir çalışmada belirtilmiştir⁶.

Hemifasiyal spazm en sık görülen periferik kökenli bir kraniyoservikal hareket bozukluğudur⁷. Spazmlar genellikle 40 ve 50 yaşlarında başlar. Çalışmada HFS olguları daha çoğunlukta idi. Ayrıca HFS sıklıkla kadınlarda ve 50'li yaşlarda başlamıştı. Kraniyal distoni olgularının %80'inde diğer bir vücut bölgesindeki distoni eşlik eder⁸. HFS olan hastalar unilateral BS gibi tedavi edilmiştir, diğer etkilenen yüz kaslarının her birine gerektiğince enjeksiyon yapılmıştır. BS tedavisinde uzun yıllar medikal tedavi yöntemleri denenmiş fakat yüz güldürücü sonuçlar alınmamıştır⁸. Literatür ile uyumlu olarak BS olarak takip ettiğimiz hastalarımızın sadece ikisinde perioral distonik tutulum vardı. Yapılan çalışmalarda^{9,10} BoNT-A enjeksiyonlarına bağlı lokal yan etkiler; enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, ekimoz, hiperestezi ve başağrısı şeklinde bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda toksine bağlı gelişen bu yan etkilerin genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Sistemik yan etkiler arasında bulantı, halsizlik ve yorgunluk,

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Olgu	Cinsiyet	Tanı	Yaş	Hastalığın başlama yaşı	Toplam enjeksiyon sayısı	Takip süresi (ay)	Komplikasyon	Önceden kullanılan ilaç
1	K	Blefarospazm	75	60	6	18	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Gabapentin
2	K	Spazmodik tortikolis	25	15	4	16	Yok	Baklofen
3	K	Sol hemifasiyal spazm	60	45	4	12	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Klonazepam
4	K	Blefarospazm	55	36	4	12	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Klonazepam
5	K	Sağ hemifasiyal spazm	67	48	4	10	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Klonazepam
6	K	Sağ hemifasiyal spazm	45	40	2	8	Yok	Gabapentin
7	K	Sol hemifasiyal spazm	52	41	4	16	Bukkal angüler deviasyon	Gabapentin
8	K	Sağ hemifasiyal spazm	58	43	3	12	Epifora	Klonazepam
9	K	Sol hemifasiyal spazm	73	63	5	18	Yok	Gabapentin
10	E	Sol hemifasiyal spazm	53	41	4	18	Epifora	Karbamazepin
11	E	Blefarospazm	63	45	3	12	Enjeksiyon yerinde ağrı, ekimoz	Gabapentin
12	K	Sağ hemifasiyal spazm	57	47	3	12	Sağ gözde pitoz, diplopi	Karbamazepin
13	E	Karbamazepin	55	47	5	18	Yok	Karbamazepin
14	K	Paraparezi	21	17	5	17	Yok	Gabapentin
15	E	Sol hemifasiyal spazm	75	65	2	6	Yok	Klonazepam
16	K	Sağ hemifasiyal spazm	53	45	4	12	Yok	Gabapentin
17	E	Sol hemifasiyal spazm	50	39	3	9	Yok	Gabapentin
18	E	Blefarospazm	67	42	4	12	Yok	Karbamazepin
19	E	Spazmodik tortikolis	31	21	4	12	Yok	Baklofen
20	E	İnme sonrası spastisite	65	60	4	16	Yok	Klonazepam
21	K	Serebral palsy ile ilişkili spastisite	18	2	4	16	Yok	Klonazepam

jeneralize güçsüzlük, disfaji, solunum sıkıntısı, dö-küntü ve grip benzeri semptomlar yer almaktadır¹⁰. Yan etkiler uygulama yerine göre değişir ve ilacın uygulandığı kastan komşu kaslara toksinin difüzyonuna bağlıdır^{11,12}. Ayrıca orbicularis oculi kasının pretarsal bölümüne yapılan uygulamaların daha başarılı sonuçlar verdiği ve en önemli yan etki olan ptosis sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹³⁻¹⁵. Yapılan çalışmada orbicularis oculi kasının pretarsal bölümüne yönelik BoNT-A uygulamalarında sadece 1 hastada hem pitoz hem de diplopi gelişmişti. Genel hasta sayımıza bakıldığında klinik yarar sağladığını ortaya konmuştu¹³. Ptoz toksinin levator palpebra kasına difüzyonu sonucu en sık görülen yan etki olduğundan bunu önlemek için toksin yüksek konsantrasyonlu hazırlandı ve üst göz kapağı uygulamalarında orta hat enjeksiyonundan kaçınıldı. Yapılan bu pretarsal uygulamada literatür¹⁶ ile uyumlu olarak pitoz, enjeksiyon yerinde ağrı ve göz kuruluğu izlenmişti. Ayrıca BS'ı olan bir olguda tek taraflı göz kapağında ekimoz gözlenmişti. Ekimozu olan bu hastaya antiagregan ilaç kullandığı için ilaç kesilmesi önerilmiş fakat hasta bu öneriyi reddetmişti. Hastalarımızda çalışmalardan farklı olarak ödem ve başağrısı gelişmemişti. Gözyaşı drenajında bozulma sonucu epifora (aşırı göz yaşarması) ve inferior oblique kasa difüzyon nedeniyle diplopi olasılığı nedeniyle alt göz kapağının medial bölümüne uygulamadan kaçınılması gereklidir. Yine yüksek dozlar komşu kasları olumsuz etkileyebileceği için doz ayarlaması iyi yapılmalıdır¹⁶. Ayrıca ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada da pitozis (%8,5) ve bukkal angüler deviasyon (%8,5) bildirilmiştir. Genel komplikasyon oranını ise %17 olarak rapor etmişlerdir¹⁷. Hastalarının büyük bir bölümünü HFS'lı hastaların oluşturduğu, daha fazla hastayı içeren retrospektif başka bir çalışmada ise genel komplikasyon oranını %10'un altında olduğu belirtilmiş ve uygulanan toksinin güvenli bir tedavi olduğu ifade edilmiştir¹⁸. Yakın olmayan zamanda yapılan bir çalışmada komplikasyon oranları %80'lere varan çok yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bu durum teknik uygulama hatalarına bağlanmıştır¹⁹. Bu uygulamalarda da sadece bir olguda diplopi ve pitoz (%4,8), 2 olguda da epifora (%9,5) ve 1 olguda bukkal angüler deviasyon (%4,8) gelişmişti. Ayrıca gözlerde ağrı-batma (%19) ve göz kapağında ekimoz (%4,8) gibi komplikasyonlar da gelişmişti. Genel komplikasyon oranı %42,9 düzeyindeydi. Bu istenmeyen yan etkiler muhtemelen toksinin difüzyon etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Botulinum toksini enjeksiyonlarında izlendiği bildirilen bir başka

komplikasyon ise tedavinin ileri dönemlerinde gelişen antikor oluşumu riskidir. Bu oranın yüksek olmasının nedeni 1998 öncesinde kullanılan orijinal preparatlardaki yüksek protein düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Şimdi kullanılan preparatlardaki protein düzeyinin daha düşük olması sebebiyle bu komplikasyonun daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir²⁰. Uygulamalar sonrasında erken dönem olduğu için hiçbir hastada antikor oluşumu gözlenmemiştir.

Servikal distoniler için BoNT-A enjeksiyonunun yararlı olduğu ve etkinliği güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^{17,21}. Servikal distonide piyasada Botox olmadığından Dysport kullanımı tercih edilmiş, başlangıçta önerilen doz, üç en aktif boyun kasına uygulanmak üzere her hasta için toplam 500 ünite olarak belirlenmişti. Azaltılmış doz, azalmış kas kitlesinin görüldüğü bir yaşlı hastaya ve düşük kilolu bir bayan hastaya uygulanmıştı. Disfaji insidansını en aza indirmek için sternocleidomastoid kaslarına bilateral olarak enjeksiyon yapılmamıştı. Enjeksiyon sıklıkla kasın en az iki noktasına yapılmıştı. Hastalarımızın hiç birisinde disfaji gözlenmemişti. Oysa yapılan çalışmalarda servikal distonilerde en sık karşılaşılan yan etki disfaji olarak ve sternocleidomastoid kasın enjeksiyonlarında bildirilmiştir^{22,23}. Spastisitede büyük kaslarda birkaç noktadan fazla hacimde enjeksiyon yapmak daha etkilidir²⁴. Çalışmamızda da etkinliği arttırmak, yan etkiyi azaltmak için küçük veya derin yerleşimli ekstremite kaslarında EMG eşliğinde enjeksiyonlar yapıldığı tespit edildi. İnme sonrası spastisite, serebral palsiyle ilişkili spastisite ve spastik paraparezide de toksinin büyük kas kütesine yeterince difüze olması için alt ve üst ekstremite kaslarına yönelik olarak Dysport tercih edilmişti. İnme sonrası spastisite, serebral palsi ve spastik paraparezide başlangıçta 1000 Ü uygulanmıştı. Ayrıca her uygulama seansında 1500 Ü'yi geçmeyecek şekilde enjeksiyonlar uygulanmıştı.

Direnç gelişimini saptamada duyarlılığı yüksek olan in vitro testler antikorların nötralizan antikor olup olmadığını özgüllüğü yüksek olan biyotestler ve klinik testler ile değerlendirilir²⁵. Klinik testler arasında da frontalis antikor testi, unilateral kaş enjeksiyonu testi ve ekstensör digitorum brevis (EDB) testi yer almaktadır²⁶. Çalışmamızda da günlük pratikte direnç gelişiminin tespiti için klinik testlerden frontalis anterior ve ekstensör digitorum brevis testleri kullanılmıştı. Direnç gelişimini önlemek için üç aydan kısa sürede enjeksiyon yapılmamalı, güçlendirici (booster) enjeksiyonlardan kaçınılmalı ve maksimal doz

aşılmamalıdır²⁵. Çalışmada üç aydan kısa sürede enjeksiyon yapılmamıştı. Güçlendirici (booster) enjeksiyonlardan kaçınılmış ve literatür ile uyumlu olarak doz aşılmamıştı.

Çalışmada, literatür ile uyumlu olarak hastaların tümü değerlendirildiğinde BoNT-A uygulamasının şimdiye kadar adı geçen endikasyonlarında klinik izlem ve hastaların geri bildirimleri ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Ayrıca bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bu çalışma, lokal botulinum toksin tedavisinin etkili, güvenli ve uzun süre relapslardan koruyucu ve HFS, BS, Servikal distoni, inme sonrası spastisite ve serebral palsi'de kabul gören bir tedavi yöntemi olduğu gerçeğini desteklemektedir. Ayrıca bu konuda daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmaların gerekli ve yararlı olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jankovic J, Albanese A, Atassi MZ, Dolly JO, Hallet M, Mayer N. Botulinum toxin: Therapeutic Clin Pract Sci. New York: Saunders; 2008.
2. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. Trends in Biochem Sci 2002;27:552–8.
3. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev 1981;33(3):155–88.
4. Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. Toxicon 2001;39(1):27–41.
5. Akdemir MO, Uğurbaş SC, Uğurbaş SH. Benign Esansiyel Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm Tedavisinde Botulinum Toksin Uygulamasının Uzun Dönem Etkisi. Turk J Ophthalmol 2015;45:9–13.
6. Berardelli A, Formica A, Mercuri B, Abbruzzese G, Agnoli A, Agostino R, et al. Botulinum toxin treatment in patients with focal dystonia and hemifacial spasm. A multicenter study of the Italian Movement Disorder Group. Ital J Neurol Sci 1993;14:361–7.
7. Evidente VG, Adler CH. Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. Mayo Clin Proc 1998;73:67–71.
8. Cardoso F, Jankovic J. Blepharospasm. Handbook of dystonia. Marcel Dekker, 1995;129–41.

9. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. Toxins (Basel)2013;5(2):249–66.
10. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J, Pappert E. Flu-like symptoms following botulinum toxin therapy. Toxicon 2011;58(1):1–7.
11. Moore AP. Movement, visceral and autonomic disorders: use of botulinum toxin. Hospital Med 2003;64:452–9.
12. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: Basic science and clinical uses in otolaryngology. Laryngoscope 2001;111:218–26.
13. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison Of Preseptal And Pretarsal Injections Of Botulinum Toxin In The Treatment Of Blepharospasm And Hemifacial Spasm. J Neurol 2002;249:64–8.
14. Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, Galardi G, Maderna L, Tonali P. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:693–4.
15. Aramideh M, Visser BWO, Brans JWM, Koelman JH, Speelman JD. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:309–11.
16. Cakmur R. Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm'da Botulinum Toksini Tedavisi Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47 Özel Sayı:6–10.
17. Türker H, Onar M, Demir O, Tunalı G. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum Toksin Uygulamaları: Retrospektif Bir Çalışma. O. M. Ü. Tıp Derg 2007;24(1):6–14.
18. Kwan MC, Ko KF, Chan TP, Chan YW. Treatment of dystonia with botulinum A toxin: a retrospective study of 170 patients. HKMJ 1998;4:279–82.
19. Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum: A toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. J Korean Med Sci 1993;8:334–40.
20. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. Neurol 2003;60:1186–8.
21. Karataş GK, Meray J, Sepici V. Üst ekstremitte spastisitesinin tedavisinde botulinum A toksini. İç Hast Derg 2000;7(4):181–5.
22. Durtton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasm: short and long term, local and systemic effects. Surv Ophthalmol 1999;41:51–65.
23. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. J Royal Soc Med 1992;85:524–9.
24. Matur Z, Gülşen Parman Y. Spastisite Tedavisinde A Tipi Botulinum Toksini Kullanımı. Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47:40–3.
25. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. J Neural Transm 2013;120(2):275–90.
26. Tüfekçi A. Botulinum toksini uygulamalarında olası yan etkiler ve takipleri. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2013;6(4):46–51.