

Distonide Botulinum Toksini Tip A Uygulaması

Murat Çabalar, Vildan Yayla, Tülay Yetkin

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Distonide botulinum toksini tip A uygulaması

Amaç: Botulinum toksini (BTX), sinir terminallerinde asetil kolin salınımını inhibe ederek kas paralizisi oluşturur. Bu çalışmada kliniğimizde BTX uygulamalarının sonuçları değerlendirildi. Distoni hastalarının dağılımı ve BTX'den yararlanma süreleri incelendi.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2007-Ağustos 2009 arasında Nöroloji Kliniği'ne başvuran 57 distoni hastasına Botulinum A toksini uygulandı. Uygulamada boyun ve ekstremitelerde kasları için dental, yüz kasları için insülin enjektörü seçildi. İstatistiksel olarak Student t testi kullanıldı, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 23-86 (ort: $51,23 \pm 13,98$) arasında değişmekteydi ve 33'ü (%57,9) kadındı. Olguların 24'ü hemifasial spazm (HFS), 20'si servikal distoni, 4'ü blefarospazm (BFS), 3'ü familial spastik paraparezi, 2'si idiyopatik fokal distoni, 2'si yazıcı krampli ve 2'si inmeye bağlı spastisite idi. HFS ve BFS grubu toplamının hastaneye geliş zaman aralığı $7,11 \pm 3,55$ ay, diğer tanı gruplarının ise $5,78 \pm 2,73$ ay olarak saptandı. HFS ve BFS grubunun hastaneye geliş zaman aralığı daha yüksek olarak saptanmasına rağmen diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Botulinum A toksini, özellikle HFS ve BFS olmak üzere, tüm distonilerin tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Hareket bozuklukları, distoni, Botulinum toksin A

ABSTRACT

Botulinum toxin type A application in dystonia

Objective: Botulinum toxin (BTX) causes muscle paralysis by blocking acetylcholine secretion at the neuromuscular junctions. In this study, results of BTX applications in our neurology department were described. Analysis of dystonia patients and the duration of BTX efficacy were investigated.

Material and Methods: Fiftyseven dystonia patients, who admitted to our outpatient clinics between July 2007-August 2009, were injected by Botulinum type A. In this treatment, dental injector for the neck and extremity muscles, insulin injectors for the facial muscles were used. Statistically, Student t-test was applied. Results were considered significant at the level of $p < 0,05$.

Results: The patients aged between 23-86 years ($51,23 \pm 13,98$) and 33 of them were women. Twenty four patients had hemifacial spasm (HFS), 20 had cervical dystonia, 4 blepharospasm (BFS), 3 familial spastic paraparesis, 2 idiopathic focal dystonia, 2 writing cramp, and 2 post-stroke spasticity. It was revealed that average reinjection time for the HFS and BFS groups was $7,11 \pm 3,55$ months, average reinjection time for the rest of the group was $5,78 \pm 2,73$ months. Although reinjection time for the HFS and BFS groups were determined longer than the rest of the group, statistically there was no significant difference ($p > 0,05$).

Conclusion: Botulinum A toxin treatment is safe and effective for all dystonia types, especially HFS and BFS.

Key words: Movement disorders, dystonia, Botulinum toxin A

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:137-141

GİRİŞ

Botulinum toksin (BTX), spesifik bir ekzotoksin olup gram pozitif, anaerob bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından salgılanır ve farklı türleri arasında sentezlenir (1-3). 1940'lı yıllarda BTX'in nöromusküler iletiyi bloke ettiği anlaşıldıktan sonra ilk olarak 1973'de Dr. Alan Scott primatlarda strabismus tedavisinde BTX kullanmıştır (4-9). Günümüzde nörolojik uygulamalarda toksinin kullanımı için; HFS, BFS, servikal distoni (SD), idiyopatik fokal distoni (İFD) ve erişkinde inmeye bağlı spastisite (İBS) gibi birçok endikasyon alanları bulunmaktadır.

Nöromusküler kavşakta BTX etkileri bağlama, içeri alma ve blokaj olmak üzere 3 aşamada gerçekleşir.

Ancak 4-12 hafta sonunda aksonal filizlenme ile yeni sinir terminalleri oluşur ve sinir iletişi tekrar başlar. Bu etki mekanizması tüm BTX serotipleri için geçerlidir (1-5).

Tedaviye başlarken direnç gelişimini önlemek amacıyla mümkün olan en düşük doz seçilmelidir. Enjeksiyonların arasının en az 3 ay olması ve 3 aydan kısa süren güçlendirici enjeksiyonlardan kaçınılması gereklidir.

Bu çalışmada Temmuz 2007-Ağustos 2009 yılları arasında kliniğimizde BTX A uygulaması yapılan hastaların tanıları, tedavi şemaları, tedaviye yanıtları, oluşan komplikasyonları ve hastaların tedavileri boyunca yapılan izlemleri rapor edildi ve tartışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2007-Ağustos 2009 arasında kliniğimize başvuran 57 distoni hastasına BTX A (Botox® ve Dysport®) uygulandı. Uygulamada boyun ve ekstremitelerde kasları için 2 ml'lik dental enjektör ile, yüz kasları için 1 ml'lik sabit

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Murat Çabalar
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH Nöroloji Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-533-364-0283

Elektronik posta adresi / E-mail address: mcabalar@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 18 Şubat 2010 / February 18, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Mayıs 2010 / May 12, 2010

ve turuncu uçlu insülin enjektörü seçildi. Enjeksiyon öncesi Botox® 5 U / 0.1 ml, Dysport® ise 20 U / 0.1 ml olmak üzere steril serum fizyolojik ile dilue edildi.

Enjeksiyon flakon sallamadan hafifçe karıştırıldıktan sonra uygulandı. Uygulama bazı SD vakalarında elektromyografi (EMG) cihazı eşliğinde yapıldı. Enjeksiyondan

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Ad/Yaş/Cins	Tanı	Uygulama adeti	Ortalama uygulama aralığı (ay)	Preparat/Doz	Komplikasyon
1) R.Ş 44 E	İSS	5	4	B/D 200Ü/1000Ü	Yok
2) F.G 41 K	HFS	1		B 25Ü	Yok
3) R.P 56 K	SD	1		D 500Ü	Yok
4) E.S 33 E	SD	3	8	B/D 200Ü/1000Ü	B direnç/D, Yutma güçlüğü
5) G.A 51 K	HFS	2	4	B 25Ü	Yok
6) H.A 60 K	HFS	1		B 25Ü	Yok
7) N.Ş 35 K	İSS	1		B 100Ü	Yok
8) M.H 48 K	SD	3	6	B 200Ü	Yok
9) D.T 23 E	İFD	2	12	B 200Ü	Yok
10) S.G 50 K	HFS	1		B 25Ü	Yok
11) K.K 31 K	SD	2	3	D/B 500Ü/200Ü	D direnç
12) Y.T 31 K	SD	2	3	D/B 500Ü/200Ü	Yok
13) E.B 54 E	SD	2	9	B 200Ü	Yok
14) N.Y 51 K	SD	2	8	B 200Ü	Yok
15) S.Ç 69 E	BFS	2	12	B 50Ü	Yok
16) H.Ö 62 K	HFS	2	4	B 25Ü	Yok
17) M.D 66 K	HFS	1		B 25Ü	Yok
18) S.D 57 E	HFS	1		B 25Ü	Yok
19) F.Ü 68 E	FSP	2	4	B 400Ü	Yok
20) E.F 33 E	FSP	2	4	B 300Ü	Yok
21) C.Ö 57 E	SD	3	8	B 200Ü	Yok
22) T.S 70 E	SD	2	6	D 500Ü	Yok
23) Ş.B 45 E	HFS	1		B 25 Ü	Yok
24) S.U 47 K	HFS	1		B 25Ü	Yok
25) N.A 69 K	SD	3	3	D 500Ü	Yok
26) F.Y 55 K	SD	1		D 500Ü	Yok
27) F.H 55 E	SD	1		B 300Ü	Yok
28) B.K 53 K	HFS	2		B 25Ü	Yok
29) B.D 61 K	BFS	3	4	B 50Ü	2. uygulamada hematoma
30) A.Y 59 K	SD	2	4	B 200Ü	Yok
31) C.B 46 K	SD	3	3	B 200Ü	Yok
32) P.K 58 K	HFS	3	7	B 25Ü	3. uygulamada karşı gözde subkonjunktival hemoraji
33) D.K 42 E	SD	2	3	D 500Ü	Yok
34) N.Ö 44 E	BFS	2	7	B 50Ü	Yok
35) H.S 71 K	SD	2	9	B 100Ü	Yok
36) S.İ 50 K	HFS	5	3	B 25Ü	İlk uygulamada alt göz kapağında düşme, göz yaşarması
37) R.K 38 K	BFS	1		B 35Ü	Yok
38) A.E 40 E	HFS	2	10	B 25Ü	Yok
39) E.Ç 31 E	SD	4	3	D 500Ü	İlk uygulamada yutma güçlüğü
40) S.Ö 29 K	HFS	3	4	B 25Ü	4. uygulamada ağızda hafif asimetri
41) S.Ü 65 K	HFS	3	5	B 25Ü	Yok
42) H.K 70 K	SD	2	7	D 500Ü	Yok
43) A.İ 31 E	İFD	2	11	B 100Ü	Yok
44) G.Ş 67 K	SD	1		B 100Ü	Yok
45) C.T 37 E	SD	2	4	B 200Ü	İlk uygulamada yutma güçlüğü
46) C.K 28 E	YK	1		B 35Ü	Yok
47) S.T 68 E	HFS	1		B 25Ü	Yok
48) S.Y 50 K	HFS	4	7	B 25Ü	Yok
49) H.D 86 E	HFS	2	10	B 25Ü	Yok
50) M.E 43 E	YK	3	6	B 75Ü	Yok
51) C.Ç 67 K	HFS	1		B 25Ü	Yok
52) H.D 53 K	HFS	3	8	B 25Ü	Yok
53) K.Ç 53 E	HFS	2	15	B 25Ü	Yok
54) S.P 50 K	HFS	3	4	B 25Ü	Yok
55) A.Ç 54 K	HFS	2	12	B 25Ü	Yok
56) S.Ü 57 E	FSP	5	4	B 300Ü	Yok
57) Y.A 43	HFS	2	5	B 25Ü	Yok

ortalama 1 hafta-10 gün sonra hasta ile görüşülerek komplikasyon olup olmadığı ve etkinin başlayıp başlamadığı öğrenildi. İstatistiksel olarak Student t testi kullanıldı, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalarımızın yaşları 23 ile 86 (ort: $51,23 \pm 13,98$) arasında değişmekte olup, 24'ü (%42,1) erkek, 33'ü (%57,9) kadındı. Olguların 24'ü HFS, 20'si SD, 4'ü BFS, 3'ü familial spastik paraparezi (FSP), 2'si İFD, 2'si yazıcı krampı (YK) ve 2'si İBS idi (Tablo 1). Sadece iki hastanın kranial görüntülemesinde 7. ve/veya 8. sinir komşu yapılarına kompresyon olduğu izlendi. Ancak bu hastalar nöroşirurji tarafından önerilen operasyonu kabul etmedi. Hastaların öykülerinden daha önce uygulanan baklofen, benzodiazepin, karbamazepin ve trisiklik antidepresan gibi medikal tedavilere yanıt olmadığı veya yetersiz yanıt olduğu öğrenildi. Olguların 46'sına Botox® (25-400 Ü), 11'ine ise Dysport® (500-1000 Ü) uygulanırken muhtemel direnç gelişmesi nedeniyle 2 hastada preparat değişimi yapıldı. Uygulamada yüz kasları için Botox®, boyun-ekstremiteler için ise Botox® veya Dysport® tercih edildi. 3 SD ve 1 YK hastasında uygulama EMG eşliğinde yapıldı. Uygulama yapılan bir BFS hastasında 2. uygulama sırasında platismada hematoma gelişirken 2 HFS hastasının birinde ilk uygulama sonrasında alt göz kapağı düşüklüğü ve göz yaşarması, hipertansiyonu olan diğerinde

ise 3. uygulama sonrasında karşı gözde subkonjonktival hemoraji görüldü. HFS hastalarından bir tanesinde hafif derecede oral asimetri meydana gelirken, 2 SD hastasında ilk uygulama sonrasında geçici yutma güçlüğü izlendi. Bir SD hastasında ise Botox®'tan Dysport®'a geçildikten sonraki ilk uygulamada geçici yutma güçlüğü izlendi. Uygulama yapıldıktan sonra etkinin başlaması ile iyilik hallerinin devamı sonrasında şikayetlerinin tekrar başlaması arasında geçen süre kaydedildi. Her hasta için ortalama hastaneye geliş zaman aralığı hesaplandı (Tablo 1). BTX etkinliği, yüz kasları ile diğer kas grupları arasında istatistiksel olarak Student t testi ile karşılaştırıldı. HFS'da ortalama hastaneye geliş zaman aralığı $7,0 \pm 3,6$ ay, SD'de $5,5 \pm 2,4$ ay, BFS'da $7,7 \pm 4,04$ ay, FSP'de 4 ay, İFD'de $11,5 \pm 0,7$ ay, YK'da 6 ay ve İBS'de ise 4 ay idi. HFS ve BFS grubu toplamının hastaneye geliş zaman aralığı ortalama $7,11 \pm 3,55$ ay iken diğer tanı gruplarının hastaneye geliş zaman aralığı ise $5,78 \pm 2,73$ ay olarak saptandı (Şekil 1,2). HFS ve BFS grubunun hastaneye geliş zaman aralığı daha yüksek olarak saptanmasına rağmen diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

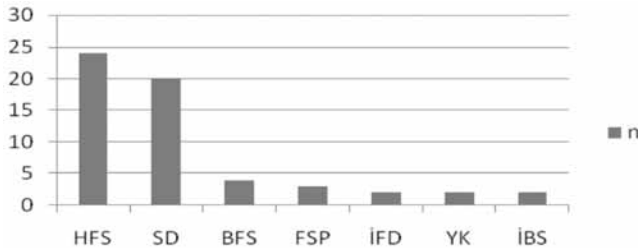
TARTIŞMA

Gecmişte distoninin farmakolojik tedavisinde trihekzifenidil, diazepam, klonazepam, tetrabenazin, karbamazepin, levodopa kullanılmıştır. Bununla birlikte bu ilaçlara cevap çok sınırlı kalmıştır. BTX enjeksiyonları ilk olarak 1983'de esansiyel BFS tedavisinde kullanılmıştır (10).

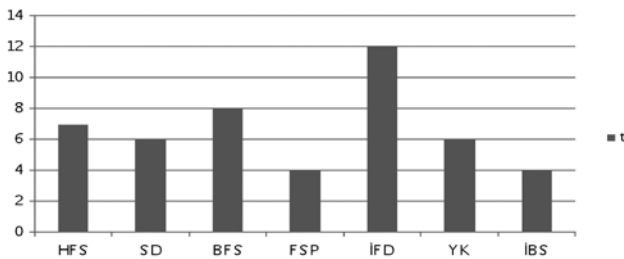
Günümüzde BTX, başlıca fokal kas distonileri olmak üzere, istemsiz hareketler, uygunsuz kas kontraksiyonları ve diğer pek çok tıbbi alanda kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada fasiyal distonilerde (HFS ve esansiyel BFS) yararlı olması, az yan etkisi ve yıllar içerisinde değişmeyen tedavi verimi nedeniyle güvenilir olarak benimsenmiştir (11-17). Çok merkezli bir çalışmada HFS ve fokal distoniler için BTX A enjeksiyonlarının tedavide ilk tercih olabileceği belirtilmiştir (18).

BTX'de klinik yarar enjeksiyon yapıldıktan sonraki ilk hafta içinde başlar ve 3-4 ay boyunca sürer. HFS'da ise etkinliğin süresi 12 ile 17 hafta arasındadır. Bu süre esansiyel BFS'dan bir ay daha uzundur (19-23).

Biglan ve arkadaşları HFS'lı 46 hastalık bir seride her hastaya 20 Ü toksin uygulamışlar ve ikinci toksin uygulaması için 3-4 ay sonra gereksinim ortaya çıktığını belirtmişlerdir (21).



Şekil 1: BTX uygulanan hasta sayısı (n)



Şekil 2: Hastaların BTX uygulaması için hastaneye geliş zaman aralığı (t)

Ülkemizde Yağcı ve arkadaşları tarafından 12 BFS'li hastaya 20-35 Ü arasında değişen BTX A uygulanmış, tedavi edilen 12 hastadan 10'unda yeterli düzelme sağlanmış ve etki 2-4 ay kadar devam etmiştir (24).

Tarafımızdan BTX uygulanan BFS'li ve HFS'li olguların %100'ünde anlamlı düzelme saptanmıştır. Toksinin etkisi ilk bir hafta içinde ortaya çıkmış, BFS'li hasta grubunda toksinin etkinliği 7,7±4,04 ay devam ederken, bu süre HFS'li hastalarda ortalama olarak 7,0±3,6 ay devam etmiştir.

BFS ve HFS'da BTX uygulamasına bağlı olarak pitoz, diplopi ve korneal komplikasyonlar görülmektedir. Birçok yazar alt fasyal zayıflığın özellikle Meige sendromlu hastalarda ortaya çıktığını belirtmişlerdir (19-25). Diğer rastlanan komplikasyonlar arasında entropion, ektropion, epifora ve ekimozu kapsamaktadır. Epifora, lakrimal kese disfonksiyonuna veya korneal punktat epitel defektlerine bağlı ortaya çıkmaktadır (25-31). Bizim hastalarımızdan birinde ağızda hafif asimetri diğerinde ise epifora gelişmiştir.

SD'ler için de BTX enjeksiyonunun yararlılığı ve etkinliği, güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (32-34). EMG rehberliğinde toksin uygulamaları SD'ler için daha yararlı bulunmuştur (35). Bizim çalışmada 3 SD ve 1 YK hastasında uygulamada EMG rehberliğinden yararlanılmıştır.

SD'lerdeki toksin enjeksiyonlarında en sık karşılaşılan yan etki, özellikle anterior boyun kaslarına (m.sternokleidomastoid) enjeksiyondan sonra görülen disfajidir (34,35). Bizim 3 hastamızda disfaji görüldü. Diğer yan etkiler boyun güçsüzlüğü, ciddi servikal ağrı, jeneralize güçsüzlük ve malazidir. SD'deki BTX uygulamalarının kronik yan etkileri, cevaplılığın kaybı (direnc) ve kas atrofisidir. Kas atrofisi enjeksiyonlar kesildikten sonra geri dönüşlüdür (36).

BTX'nin etkisinin olmadığı vakalarda, kronik tonik postüre bağlı kontraktür oluşumu, yetersiz doz, uygun olmayan kasların enjeksiyonu, toksinin taşınması sırasında soğuk zincire uyulmaması ve birkaç kez enjeksiyon yapılanlarda antikor gelişimi gibi nedenler aranmalıdır. Antikor gelişimini kısa aralıklarla (3 aydan az) ve yüksek dozlarda yapılan (300 MÜ Botox® veya 1500 MÜ Dysport®'tan fazla) enjeksiyonlar kolaylaştırabilir. Bundan dolayı sık aralıklarla yüksek doz

enjeksiyonlardan kaçınmak gerekir (37). Bizim iki olgumuzda direnc gelişmesi nedeniyle preparat değişikliği yapılmıştır.

Spastisite tedavisinde BTX uygulaması nispeten yeni bir tedavi yaklaşımıdır. Tedavide birincil amaç fonksiyonel iyileşme sağlamaktır. Bunun yanısıra mobilitayı arttırmak, ağrıyı ve spazmları azaltmak, eklem hareket genişliğini arttırmak, ortez kullanımını ve pozisyon vermeyi kolaylaştırmak, kozmetik yarar, kişisel hijyende, giyinmede ve disabilite skalasında düzelme sağlamak, cerrahiye önlemek veya geciktirmek tedavi amaçları arasında sayılabilir. Bizim 3 FSP ve 2 inme sonrası gelişen 5 hastamız oldu. Üç FSP hastamızdan 2'sinde yararlılık diğerine göre daha fazlaydı. İki İBS hastamızdan yatalak olan ilkinde bez değiştirme ve pişik önlenmesi açısından fayda sağlarken, başparmak dorso fleksiyonu nedeniyle ayakkabı giyemeyen diğer hastamız uygulamadan daha az fayda gördü.

YK'nın fokal distoniler arasında hem medikal hem de BTX tedavisine iyi yanıt vermeyen grupta yer aldığı bilinmektedir. Bunun sebebi distoninin ince, kompleks işlevli kasları işe-özü (task-specific) olarak tutması, uygulanan tedavi yöntemlerinin yetersiz kılıyor olabilir (38). Bizim 2 YK olgumuz oldu. Uygulama bir hastamızın beklentisini karşılamadı. Diğerinde ise alınan cevap hasta için tatminkardı.

Literatüre bakıldığında komplikasyon oranlarının 80'lerin sonunda ve 90'ların başlarında günümüzde yapılan çalışmalara göre daha yüksek olduğu izlenmektedir. 1993 yılında yapılan bir çalışmada komplikasyon oranları %60 ve %70 gibi çok yüksek oranlarla ifade edilmiştir ki, bu durum olasılıkla, yazarların da vurguladığı gibi teknik uygulama hataları ile ilişkilendirilebilir (39). Çoğunluğunun HFS hastalarının oluşturduğu 170 hastayı içeren bir çalışmada komplikasyon oranının %10'un altında olduğu ve toksinin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu ifade edilmiştir (40). Bizim uygulamalarımızda komplikasyon oranı toplamda %5,7 idi.

BTX A distoni tedavisinde kullanılan karbamazepin, klonezapam gibi ilaçlardan hem daha etkili, hem de güvenilirdir (19,25). Toksinin uygulanması kolay ve kısa sürelidir, poliklinik şartlarında uygulanabilmektedir, komplikasyon oranı düşüktür ve komplikasyonlar kalıcı değildir.

KAYNAKLAR

1. Kimura K, Kimura H, Yokosawa N, et al. Negative chronotropic effect of botulinum toxin on neonatal rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 275-279.
2. Cichon JV, McCaffrey TV, Litchy WJ, Knops JL. The effect of botulinum toxin type A injection on compound muscle action potential in an in vivo rat model. *Laryngoscope* 1995; 105: 144-148.
3. Niamtu J 3rd. Botulinum toxin A: a review of 1085 oral and maxillofacial patient treatments. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 317-324.
4. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1186-1194.
5. Aoki R. The development of BOTOX –Its history and pharmacology. *Pain Digest* 1998; 337-341.
6. Van Emengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Rev Infect Dis*, 1979; 1: 701-719.
7. Atassi Z, Dressler D, Jankovic J, Blazer J. Justinus Kerner and the history of botulism The latest news in science and therapeutics. Newsletter of internationale conference 2002: Hannover, Germany.
8. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 734-770.
9. Heise GJ, Mullen MP. Oromandibular dystonia treated with botulinum toxin: Report of case. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 332-335.
10. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1464-1468.
11. Costa PG, Aoki L, Saraiva FP, Matayoshi S. Botulinum toxin in the treatment of facial dystonia: evaluation of its efficacy and patients' satisfaction along the treatment. *Arq Bras Oftalmol* 2005; 68: 471-474.
12. Schellini SA, Matai O, Igami TZ, Padovani CR, Padovani CP. Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 23-26.
13. Chang LB, Tsai CP, Liao KK, et al. Use of botulinum toxin A in the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999; 62: 1-5.
14. Berardelli A, Carta A, Stocchi F, Formica A, Agnoli A, Manfredi M. Botulinum A toxin injection in patients with blepharospasm, torticollis and hemifacial spasm. *Ital J Neurol Sci* 1990; 11: 589-593.
15. Tan AK. Botulinum toxin for neurological disorders in a movement disorders clinic in Singapore. *Singapore Med J* 1998; 39: 403-405.
16. Andrade LA, Borges V, Ferraz HB, Azevedo-Silva SM. Botulinum toxin A: experience in the treatment of 115 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55: 553-557.
17. Astarloa R, Morales B, Sanchez V, et al. Focal dystonias and facial hemispasm: treatment with botulinum A toxin. *Arch Neurobiol* 1991; 54: 44-51.
18. Berardelli A, Formica A, Mercuri B, 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: 361-367.
19. Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 28-46.
20. Elston JS, Russell RW. Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *Br Med J* 1985; 290: 1857-1859.
21. Biglan AW, May M, Bowers RA. Management of facial spasm with clostridium botulinum toxin, type A (Oculunuma). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1407-1412.
22. Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NJ. Hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1305-1306.
23. Biglan AW, May M. Treatment of facial spasm with oculinum. *J Ped Ophthalmol Strabismus* 1986; 23: 216-221.
24. Yağcı A, Kose S, Kayıkçıoğlu O, Pamukcu K. Esansiyel blefarospazmlı hastalarda botulismus-A toksin uygulanması *MN Oftalmoloji* 1998; 5: 138-140.
25. Cohen DA, Savino PJ, Stern MB, Hurtig HI. Botulinum injection therapy for blepharospasm: A review and report of 75 patients. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 415-429.
26. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1464-1468.
27. Tsoy EA, Buckley EG, Dutton JJ. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 176-179.
28. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347-350.
29. Shorr N, Seiff SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 542-546.
30. Mauriello JA Jr. Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm treatment with botulinum toxin. *Neurology* 1985; 35: 1499-1500.
31. Perman KI, Baylis HI, Rosenbaum AL, Kirschen DG. The use of botulinum toxin in the medical management of benign essential blepharospasm. *Ophthalmology* 1986; 93: 1-3.
32. Lee MC. Spasmodic torticollis: medical and botulinum A toxin treatment. *Yonsei Med J* 1992; 33: 289-293.
33. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasm: short and long term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996; 41: 51-65.
34. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J Royal Soc Med*. 1992; 85: 524-529.
35. Dubinsky RM, Gray CS, Vetere-Overfield B, et al. Electromyographic guidance of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 262-267.
36. Comella CL, Jankovic J, Brin MF. Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2000; 55: S15-21.
37. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-217.
38. Wissel J, Kabus C, Wenzel R, et al. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 172-175.
39. Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum A toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 334-340.
40. Kwan MC, Ko KF, Chan TP, et al. Treatment of dystonia with botulinum A toxin: a retrospective study of 170 patients. *Hong Kong Med J* 1998; 4: 279-282.