



# Oftalmolojide Botulinum Nörotoksini Kullanımı

## Use of Botulinum Neurotoxin in Ophthalmology

Emel Başar, Ceyhun Arıcı

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Botulinum nörotoksini (BoNT), insanlarda tedavi amaçlı ve kırışıklıkların önlenmesinde kozmetik amaçlı kullanılmaya başlanmış olan ilk biyolojik toksindir. Uygun kullanımda kas kontraksiyon gücünü ve/veya salgı bezi sekresyonunu azaltır. BoNT'nin en sıklıkla kullanıldığı alan üst yüz bölgesidir [glabella, alın, kaşlar ve lateral kantus kırışıklıkları (kaz ayakları)]. Estetikte kırışıklıklara neden olan kasları gevşeterek kalıcı olmayan bir düzelmeye neden olur. BoNT değişik oftalmik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. BoNT'nin etkisi geçicidir; ama tekrar eden enjeksiyonlardan sonra tedavi amaçlı etkinlik süresi genellikle uzar. Tedavi genellikle iyi tolere edilmektedir. Tedavi ile ilişkili komplikasyonlar ve yan etkiler nadir ve geçicidir. Komplikasyonlar komşu kas gruplarında meydana gelen zayıflama (kemodenervasyon), immünolojik mekanizmalar ve enjeksiyon tekniklerine bağlı olarak gelişmektedir. Bilimsel literatür değerlendirilerek BoNT'nin oftalmoloji ile ilgili hastalıklarda güncel tedavi endikasyonları, dozları, komplikasyonları ve kontrendikasyonları incelenmiştir. Bunlar; estetik amaçlı, şaşılık, blefarospazm, hemifasiyal spazm, göz kapak retraksiyonu, entropium, lakrimal hipersekresyon sendromu ve fasiyal paralizidir.

**Anahtar Kelimeler:** Botulinum toksini, blefarospazm, hemifasiyal spazm, şaşılık

### Summary

Botulinum neurotoxin (BoNT) is the first biological toxin used in the treatment of ophthalmic diseases and to decrease skin wrinkles as an aesthetic agent. When used appropriately, it weakens the force of muscular contraction and/or inhibits glandular secretion. The most common areas for botulinum toxin treatment are the upper face, including the glabella, forehead, brows, and lateral canthal lines or crow's feet. By relaxing the muscles causing wrinkles, non-permanent results may be achieved with its use. BoNT has gained widespread use in a variety of ophthalmic diseases. The effect of BoNT is temporary, but the therapeutic benefit is usually maintained even after repeated injections. Treatment is usually well tolerated. Complications and side effects associated with the treatment are rare and temporary. Complications occur due to weakness (chemodeneration) of adjacent muscle groups, immunological mechanisms and injection technique. Current therapeutic indications, doses, complications and contraindications of BoNT use in the following disorders related to ophthalmology were investigated: aesthetic use, strabismus, blepharospasm, hemifacial spasm, eyelid retraction, entropion, lacrimal hypersecretion syndrome, and facial paralysis.

**Keywords:** Botulinum toxin, blepharospasm, hemifacial spasm, strabismus

### Giriş

İnsanlarda botulizm hastalığına neden olan botulinum nörotoksini (BoNT) spor oluşturan, anaerob, gram pozitif basil olan *Clostridium botulinum* bakterisinden elde edilir. BoNT insanlar için bilinen en potent toksin olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

İlk biyolojik toksin olan BoNT'nin tedavi amaçlı kullanımı 1973 yılında Scott ve ark.'nın<sup>2</sup> şaşılık tedavisindeki (horizontal kaslar) deneysel amaçlı uygulamaları ile gündeme gelmiştir ve 1980'de ilk kez insanlarda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>3</sup> BoNT-A şaşılık, blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisi için 1989'da, glabellar bölgede estetik amaçlı kullanım için 2002'de Amerika

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ceyhun Arıcı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 572 26 42 E-posta: ceyhundr@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 02.10.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.03.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Oftalmoloji Derneği  
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Gıda ve İlaç Birimi (FDA) tarafından onay almıştır.<sup>4</sup> Türkiye’de 2001 yılında botoks (Allergan, Inc., Irvine, California), 2002 yılında dysport (Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, Arizona) Sağlık Bakanlığı’ndan kullanım ruhsatı almıştır.

BoNT’nin blefarospazmda kullanımı sırasında hastaların yüzlerindeki kırışıklıklarda azalma olduğu dikkat çekmiş ve BoNT’nin kırışıklıkların tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar ve uygulamalar hız kazanmıştır.<sup>5,6</sup> BoNT, günümüzde dünyada sıklıkla kozmetik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca nörolojik hastalıklarda kullanımı sonrasında toksinin anhidrotik etkileri farkedilmiş ve BoNT 1994’ten bu yana hiperhidrozis tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.<sup>7</sup>

#### Etki Mekanizması - Farmakoloji

*Clostridium botulinum*, antijenik olarak farklı olan 7 serotipe (A-G) sahip gram pozitif, anaerobik basildir. Bu serotiplerin ürettikleri nörotoksinler farklı molekül boyutlarına [300-900 kilodalton (kDa) arasında] sahiptir (Tablo 1). BoNT birbirine disülfid bağları ile bağlanan 50 kDa hafif ve 100 kDa’dan ağır zincirden oluşur.<sup>8</sup> A, B, E, F ve G serotipleri insanlarda botulizme neden olur.<sup>9</sup> Tip A en potent olan ekzotoksindir. Aynı zamanda ticari olarak da en sık kullanılan BoNT tipidir. BoNT’nin etki mekanizması presinaptik sinir terminalinden asetil kolin salınımını engellemesine dayanır. Asetil koline ek olarak, noradrenalin, dopamin, serotonin, gama aminobütirik asit, glisin ve metionin-ensefalin peptidi gibi diğer kimyasal uyarıların da salınımını engeller.<sup>8</sup>

BoNT’nin difüzyonu toksine bağlı yan etkilerin oluşması açısından klinikte önemlidir. BoNT formülasyonunda kullanılan farklı protein komplekslerinin enjeksiyon sonrası hızla ayrışmasından dolayı BoNT’nin difüzyonu üzerine etkilerinin olmadığına inanılmaktadır. BoNT’nin yüksek hacimde ve/veya yüksek dozda kullanılması difüzyon alanını artırarak yan etki oluşum potansiyelini yükseltir.<sup>10</sup>

#### Klinikte Kullanılan Formülasyonlar

Günümüzde toksinin Botoks (Allergan, Inc., Irvine, California), Dysport (Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, Arizona), Myobloc/Neurobloc (Solstice Neurosciences, Inc., Louisville, Kentucky), ve Xeomin/Bocouture (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Almanya) isimli 4 ticari preparatı mevcuttur (Tablo 1). BoNT-A ürünleri arasında farklılıklar vardır. FDA 2009 yılında BoNT-A ürünlerinin potenslerinin dilüsyon düzeyine göre değişiklik gösterdiğini belirtmiştir. Klinik pratikte çoğu uygulayıcı Botoks ile aralarındaki fark nedeniyle 1/2,5-3 ünite oranında uygulamayı önermektedir.<sup>10,11</sup> Bu doz uyarlaması ürünün etkinliğinden çok güvenilirliği açısından düşünülmüştür.<sup>12</sup> Ayrıca bir ünite Botoks, bir ünite Xeomin’e, 50-100 ünite Myobloc’a eşit etkinliktedir.

Botoks bir flakonda 100 ünite, Dysport bir flakonda 500 ünite, Xeomin bir flakonda 50 ve 100 ünite (2 formu mevcut) BoNT-A içermektedir. Myobloc ise bir flakonda 2500-10000 ünite arasında BoNT-B ihtiva eden 3 farklı formda bulunmaktadır. Myobloc diğer BoNT ürünlerinin aksine sulandırılmaya gerek duyulmadan doğrudan kullanıma hazırdır.<sup>10</sup>

#### Hazırlanışı ve Saklanma Koşulları

Oftalmik, dermatolojik ve kozmetik uygulamalarda daha çok Botoks tercih edildiği için özellikle uygulamalar ve dozlar bu ürün baz alınarak anlatılacaktır.<sup>4,6,10,11</sup> BoNT-A preparatının dağıtımı liyofilize toz içeren flakon formunda olur. 100 ünite BoNT-A içeren Botoks flakonunun 1-8 mL steril serum fizyolojik ile sulandırılması (dilüe edilmesi) önerilir. Bu şekilde 0,1 mL’lik sulandırılmış Botoks 1,25-10 ünite arasında BoNT-A içerir.<sup>13</sup> Klinik pratikte Botoks flakonunu 4 mL steril serum fizyolojik ile sulandırıp elde ettiğimiz 0,1 mL de 2,5 ünite BoNT-A toksini en sık kullandığımız dozdur. 500 ünite içeren Dysport flakonu 2,5-5 mL serum fizyolojik ile (10-20 U/0,1

**Tablo 1. Botulinum nörotoksini materyallerinin kıyaslanması**

Toksin	Onabotulinumtoksin-A	Abobotulinumtoksin-A	Incobotulinumtoksin-A	Rimabotulinumtoksin-B
<b>Ticari adı</b>	Botoks (Allergan Inc.)	Dysport (Medicis Pharmaceutical Corp.)	Xeomin (Merz Pharmaceuticals)	Myobloc/Neurobloc (Solstice Neurosciences, Inc.)
<b>BoNT serotipi</b>	A	A	A	B
<b>Molekül ağırlığı</b>	900 kD	500-900 kD	150 kD	700 kD
<b>Endikasyon</b>	Blefarospazm, servikal distoni, primer aksiler hiperhidroz, idrar inkontinansı, kronik migren, üst uzuv spastisitesi, kozmetik amaçlı (glabellar kırışıklıklar vs.)	Blefarospazm, servikal distoni, kozmetik amaçlı (glabellar kırışıklıklar vs.)	Blefarospazm, servikal distoni, kozmetik amaçlı (glabellar kırışıklıklar vs.)	Servikal distoni
<b>Ünite/şişe</b>	100	500	50, 100	2.500, 5.000, 10.000
<b>Saklama açılmadan önce</b>	2-8 °C	2-8 °C	2-8 °C	2-8 °C
<b>Raf Ömrü (ay)</b>	36	24	36	24
<b>Saklama açıldıktan sonra</b>	24 saat/2-8 °C	4 saat/2-8 °C	24 saat/2-8 °C	4 saat/2-8 °C

BoNT: Botulinum nörotoksini, kD: Kilodalton

mL) sulandırılabilir.<sup>14</sup> BoNT çok frajil olduğundan kullanıma hazırlarken dilüsyonun köpürtülmeden, çalkalanmadan çok dikkatli yapılması gerekir. Sulandırılmış BoNT'nin üretici firma tarafından 4 saat içinde tüketilmesi önerilmektedir. BoNT hazırlandıktan sonra dondurulmamalı, 2-8°C'de saklanmalı ve 24 saat içerisinde tüketilmelidir. Çalışmalarda BoNT-A preparatı fizyolojik sodyum klorür ile sulandırıldıktan sonra +2 ile +8°C arasında depolanarak 2 haftaya kadar güvenle ve klinik etkinliğinde fark edilebilir bir azalma olmadan kullanılabilceği bildirilmektedir.<sup>11,15,16</sup>

Preparatın etkinliği dışında bir diğer önemli durum sterilitenin korunmasıdır. Alam ve ark.'nın<sup>17</sup> yaptığı çalışmada tek bir BoNT-A flakonundan (toplam 127 flakonun her biri ortalama 4,5 kez kullanıldı) yapılan farklı zamanlarda enjeksiyonların 7 haftalık sürede preparatın sterilitesini etkilemediğini göstermişlerdir.

#### Etki Süresi

BoNT'nin etkisi 24-72 saat sonra başlar ve tam olarak 7-14 gün içerisinde ortaya çıkar. Otonomik sinirler üzerine etkisi (hiperhidroz, aşırı aktif mesane tedavisinde [6-9 ay]), çizgili kaslar üzerine olan etkisinden [yüz kırışıklıkları (3-4 ay)] anlamlı olarak daha uzundur.<sup>13</sup>

#### Uygulama ve Anestezi

BoNT enjeksiyonu için 30 gauge iğne içeren 1 mL'lik enjektörler tercih edilir. Enjeksiyondan önce deri alkol içermeyen antiseptik solüsyonlar ile temizlenmeli ve kurulanmalıdır. Ağrı duyusunu azaltmak için lidokain ve prilokain karışımı içeren amid türevi topikal kremler kullanılabilir. Enjeksiyon sırasında deri gerilerek, enjeksiyondan kaçınılması gereken yüzeyel damarlar belirginleştirilir.<sup>18</sup>

#### Kullanım Alanları

BoNT 1989'da şaşılık, blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisi için, 2002'de estetik amaçlı kullanımı için FDA tarafından onay almıştır.<sup>4</sup> Türkiye'de 2001 yılından beri Sağlık Bakanlığı'ndan onaylı olarak özellikle estetik amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır. BoNT oftalmoloji alanı dışında da birçok tıp alanında ağrı tedavisi ve fonksiyonel tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Kadınlarda ve erkeklerde tekrar eden kas kasmalarıyla yerleşen yüz kırışıklıklarında BoNT tedavisi için ideal yaş grubu 40 ile 60 yaş arası gruptur. Ayrıca oftalmolojide şaşılık, blefarospazm, hemifasiyal spazm, üst kapak retraksiyonu, entropium, lakrimal bez hipersekresyonu, fasiyal paralizi gibi şaşılık ve oküloplastik hastalıklarda kullanılmaktadır.

#### Yüz Kırışıklıkları

Kırışıklıkların oluşmasında kalıtım, yaş, çevresel faktörler ve mimik kaslarının aşırı çalışması rol oynamaktadır.<sup>19,20</sup> Hareket sırasında ortaya çıkan ve istirahat sırasında fark edilmeyen çizgilere dinamik kırışıklıklar, istirahatte de belirgin olan çizgilere statik kırışıklıklar denilir.<sup>21,22</sup> Carruthers ve Carruthers<sup>23</sup> yaptıkları çalışmada BoNT-A'nın kozmetik amaçlı orta ve alt yüz bölgesi kullanımında üst yüz bölgesine göre daha düşük dozlarda etkin olduğunu belirtmişlerdir. BoNT kas kasmalarını durdurarak çizgileri ortadan kaldıran önemli lokal ve sistemik komplikasyonları olmayan bir uygulamadır. Yüz bölgesinde toksinin enjekte edildiği bölgenin 2,5-3 cm

etrafına yayıldığı bilinmektedir.<sup>24</sup> Kozmetik uygulamalarda BoNT'nin yayılmasını engellemek için az miktarda ve yüksek konsantrasyonda solüsyonlar kullanılır.

#### Alın ve Glabella Kırışıklıkları

Alın bölgesindeki kırışıklıklardan sorumlu kas frontal kastır. Frontal kas kaşları yukarı kaldırır, deride yatay çizgiler oluşturur. Frontal kasın medyal lifleri genellikle daha güçlüdür. Böylelikle daha derin kırışıklıklara neden olur. Frontal kasın maksimal kontraksiyonunda horizontal çizgilenmeler işaretlenerek Botoks için 10-15 U, Dysport için 20-30 U dozunda 6 ile 8 noktadan intramüsküler enjeksiyon yapılır.<sup>18</sup>

BoNT'nin kozmetik amaçlı kullanıldığı ilk lokalizasyon glabella kırışıklıklarıdır. Glabella kırışıklarına neden olan 2 kastan proserus kası kaşların medyal kenarını aşağı doğru çeker ve glabellada yatay çizgilere neden olur, korrugator süpersiliaris kası kaş medyalini aşağı ve içe doğru çekerken bu bölgede dikey çizgiler oluşturur.<sup>25</sup> Birçok çalışmada kullanılan farklı dozlar sonucu elde edilen klinik bulgulara göre glabeller bölgeye V şeklinde 5 enjeksiyon yapılır, Botoks ile toplam 20 U<sup>26,27</sup>, Dysport ile 50 U<sup>28,29,30</sup> enjeksiyon yapılır. Genel olarak erkeklerde kas kitlesi daha kalın olduğu için BoNT-A dozu daha fazla olur. Botoksun kullanıldığı plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada erkek hastalarda glabella çizgilerinin tedavisinde başlangıç dozunun en az 40 U olması gerektiği bulunmuştur.<sup>31</sup>

#### Kaş Pozisyonu Değişimi

Kaş pozisyonunu frontal kas (elevator), orbikülaris oküli, depresör süpersili, korrugator süpersili ve proserus (depresör) kaslarının dengesi belirler.<sup>25,32</sup>

Orbikülaris oküli kasının üst temporalinde 3 noktaya toplam Botoks ile yaklaşık 10-15 U, Dysport ile 30-40 U intramüsküler enjeksiyon uygulaması önerilir.<sup>18</sup> Kaş depresörü olan orbikülaris oküli kasına Botoks (7-10 U) yapılan bir çalışmada kaşa mid-pupiller alanda yaklaşık 1 mm, lateral kantal bölgede ise yaklaşık 5 mm'lik elevasyon gözlenmiştir.<sup>33</sup> Kaş pozisyonunda elevasyonu sağlamak için Botoks ile orbikülaris oküli kasının üst temporaline 3 enjeksiyon noktasında yaklaşık 6-10 U arasında doz yapılması etkili olarak ifade edilmiştir.<sup>33,34</sup> Enjeksiyonlar kaşın 1/3 lateral kısmına ve intraorbital difüzyondan kaçınmak için orbita kemik sınırından 1 cm uzağa uygulanır. BoNT'nin çevre dokulara difüzyonu ile diplopi (lateral rektus kası), pitoz (levator palpebra kası) ve aşırı kaş elevasyonu (lateral frontal kas) gelişebilir.<sup>35</sup>

#### Periorbital Kırışıklıklar (Crow's Feet)

Kaz ayağı kırışıklıkları gülme sırasında lateral kantustan ışınsal tarzda dağılan orbikülaris oküli kasının neden olduğu çizgilerdir.<sup>20</sup> BoNT enjeksiyonu sırasında lateral rektus kasına difüzyonu engellemek için enjeksiyon lateral orbita kenarının 1 cm lateraline ışınsal tarzda yapılır.<sup>36</sup>

Çalışmalara göre Botoks ile 12 U<sup>37</sup>, Dysport ile 30-36 U<sup>38,39</sup> doz 3 enjeksiyona bölünerek uygulanması etkili bulunmuştur. BoNT lateral orbita kenarının fazla yukarisına enjekte edilirse üst göz kapağı pitozu, fazla aşağısına enjekte edilirse zigomatik kas felci ile dudak asimetrisi (dudak pitozu) gelişebilir.<sup>40</sup> Orbikülaris oküli kasında aşırı paralizi göz kapamada zayıflığa neden olabilir.<sup>24</sup>

### Şaşılık

BoNT oftalmolojide ilk olarak Alan Scott tarafından şaşılık tedavisine alternatif bir yöntem olarak insanlara uygulanmıştır.<sup>3</sup> Kontraksiyon yapan antagonist kası zayıflatarak kaymanın azaltılması amaçlanmıştır. BoNT özellikle genel anestezi alması sakıncalı olanlarda, paralitık şaşılıklarda, postoperatif konsekütif şaşılıklarda, 40 prizm diyoptriden az kayması olanlarda, aktif tiroid orbitopatisinde, siklik ezotropyada ve çoklu şaşılık cerrahisi geçirmiş komplike olgularda kullanılabilir.<sup>41</sup>

BoNT enjeksiyonunun hedeflenen kasa, doğru şekilde yapılabilmesi için genellikle elektromiyografi kullanılabilmesiyle birlikte<sup>42</sup>, kas görülerek açık yöntemle enjeksiyonda yapılabilir (Şekil 1). Ortalama Botoks dozu her bir kasa 1-3 U'dur. Yüksek dozlarda (özellikle >10 U) komplikasyon sıklığı artar.<sup>41</sup> Çalışmalarda BoNT-A'nın oküler kaymayı hastaların %50'sinden fazlasında azalttığı<sup>43,44,45</sup>, bebek ve çocukların uzun dönem takiplerinde tatminkar sonuçlar sağladığı belirtilmiştir.<sup>46,47</sup>

BoNT-A enjeksiyonu çocukluk çağı ezotropyalarda şaşılık cerrahisine alternatif olabilir.<sup>48</sup> Şekil 2'de kliniğimizde BoNT-A (Botoks) enjeksiyonu uygulanmış infantil ezotropyası olan bir hasta görülmektedir. Botoks enjeksiyonu sonrası ezotropyanın düzeldiği izlenmektedir. Tengtrisor ve ark.'nın<sup>49</sup> ezotropyası olan çocuklara (ortalama yaş 26, 8 ay) BoNT-A uyguladığı çalışmasında ilk enjeksiyondan önce ortalama kayma açısının 40,4 prizm diyoptriye, ikinci enjeksiyondan önce 24,5 prizm diyoptriye düştüğünü saptamışlardır. Olguların yaklaşık %73'ünde BoNT-A uygulamasının başarılı sonuç verdiği ifade edilmiştir. Ruiz ve ark.<sup>50</sup> yaşı 18 ayın üzerinde olan ezotropyası olan olgularında BoNT-A enjeksiyonunun başarılı olduğunu; ama yaşı 18 ayın altında olan olgularda ise uygulamanın başarısız olduğunu görmüştür. Öte yandan Campos ve ark.<sup>51</sup> infantil ezotropyası olan yaşı 7 ayın altında olan bebeklerde 7 ayın üzerinde olanlara göre BoNT uygulamasının daha başarılı olduğunu bulmuştur. Akut tek taraflı 6. kranial sinir felci



**Şekil 1.** Sağ göz nazal kadrandanan forniks tabanlı konjonktival flep hazırlanıp medial rektus kasına doğrudan ulaşılarak kas insersiyonunun yaklaşık 10 mm uzağından kas içine 30 G iğne ile Botulinum nörotoksini enjeksiyonu (Başar E. arşivinden)



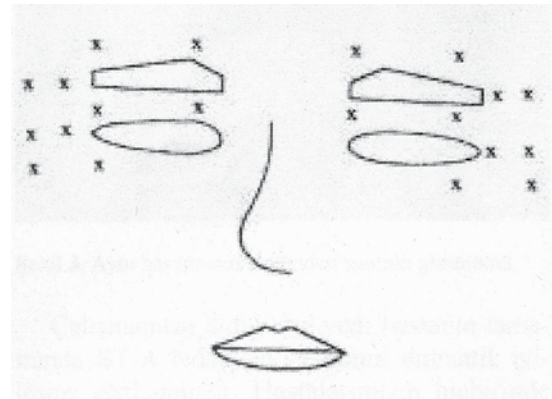
**Şekil 2.** Botulinum nörotoksini-A enjeksiyonu öncesi ve sonrası (Başar E. arşivinden)

gelişen 29 olguluk seride lateral rektus kas felcinden ortalama 40 gün sonra medyal rektus kasına BoNT enjeksiyonu yapılmış olguların %76'sında göz hareketlerinde tam iyileşme elde edilmiştir.<sup>52</sup> Yabaş ve ark.'nın<sup>53</sup> yaptığı olgu-kontrol çalışmasında akut 6. sinir paralizi gelişen 22 hastanın 14'ünün ipsilateral antagonist kasına BoNT enjeksiyonu yapılmış, 8 hasta ise kapama tedavisi ile izlenmiştir. Gruplarda iyileşme oranları benzer görülmele birlikte BoNT uygulanan hastalarda semptomatik rahatlamının daha hızlı olduğu izlenmiştir. Kronik 6. kranial sinir felcinde transpozisyon cerrahisi ve medyal rektus kasına BoNT enjeksiyonu güvenilir ve etkili bir yöntem olarak tedavide düşünülebilir.<sup>54,55</sup>

BoNT enjeksiyonu ekzotropyada olgularında da cerrahiye alternatif olarak kullanılmaktadır. Sener ve Sanac<sup>56</sup> ezotropyası olan 25 olgu (ortalama enjeksiyon sayısı 1,6) ile ekzotropyası olan 45 olguya (ortalama enjeksiyon sayısı 1,6) (her iki grupta kayma açısı yaklaşık 38 prizm diyoptri) BoNT-A uygulamış. Ezotropyası olan olguların %32'sinde, ekzotropyası olan olguların %22'sinde kayma açısı 10 prizm diyoptrin altına indiğini saptamıştır. 10 U'nun üzerinde BoNT-A uygulanan olgularda pitoz ve vertikal kayma komplikasyon sıklığı artmıştır. Ortalama kayma açısı 34 prizm diyoptri olan duysal şaşılığı bulunan 12 olguya kas kontraksiyonunu engellemek için 1,25-5 U BoNT-A uygulanmış deviasyonda ortalama %73 düzelleme saptanmıştır.<sup>57</sup>

Şaşılık cerrahisinde rezüdüel kayma ve aşırı düzeltmeye bağlı konsekütif kayma cerrahi sonucu etkileyen potansiyel komplikasyonlardır. Kapama, prizma uygulaması, ortoptik tedavi ve gözlük camları gibi farklı tedavi yöntemleri uygulanabilir. Dawson ve ark.<sup>58</sup> ekzotropyada cerrahisi sonrası konsekütif ezotropyaya gelişen serilerinde füzyon potansiyeli olan 36 hastasında BoNT-A enjeksiyonu ile kaymada kabul edilebilir bir düzelleme, çift görmede kaybolma ve ince stereopsis gelişimi izlenmiştir.

İnfantil ezotropyası olan hastaların yaklaşık %80'inde disosiyasyonlu vertikal kaymada gelişmektedir. Yaşlarına göre 2 gruba ayrılmış (1. grup <18 ay, 2. grup >18 ay) toplam 54 infantil



**Şekil 3.** Blefarospazmda kullanılan Botulinum nörotoksini enjeksiyon noktaları<sup>58</sup>

ezotopyası ve eşlik eden disosiyasyonlu vertikal kayması olan hastaların iç rektus kaslarına eş zamanlı BoNT-A enjeksiyonu yapılmıştır. Yaşı 18 aydan büyük olan grupta horizontal kaymada ve disosiyasyonlu vertikal kaymada tam düzelme elde edilmiştir.<sup>50</sup>

BoNT uygulamasından fayda gören vertikal kaymalarda yayımlanmıştır. Ozkan ve ark.<sup>59</sup> Adherens sendromu olan olgularının alt rektus kasına uyguladıkları BoNT-A'nın ikincil cerrahi gereksinimini azalttığını gözlemlemiştir. Tiroid göz hastalığı olan vertikal kaymalarda alt rektus ve üst rektus kasına yapılan BoNT enjeksiyonunun olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir.<sup>60</sup>

Şaşılık dışında nistagmusta da BoNT uygulanmıştır. Uygulama çoklu horizontal rektus kaslarına ya da retrobülber bölgeye yapılabilir. Bazı olgularda retrobülber BoNT enjeksiyonu ile nistagmusta anlamlı azalma izlenmiştir.<sup>44</sup> Aynı uygulama şekli ile başarısız sonuçlar da bildirilmiştir.<sup>61</sup> Retrobülber enjeksiyonda rektus kaslarına yapılan enjeksiyon dozuna göre sıklıkla daha yüksek dozlar kullanılır (20-30 ünite). Pitoz, diplopi, alt rektus felci, tam oftalmopleji bildirilen yan etkilerdir.<sup>41</sup> Carruthers<sup>62</sup> konjenital nistagmusu olan 4 olgusunun horizontal rektus kaslarına BoNT-A uygulaması, 3 olguda nistagmusta kabul edilebilir bir düzelme ve görme artışı izlemiştir. Olguların yarısı görme keskinliğinin idamesi için 3-4 ayda bir BoNT enjeksiyonu olmaya devam etmiştir. Olgularda retrobülber hemoraji, ptozis veya glob perforasyonu gelişmemiştir.

### Benign Esansiyel Blefarospazm

Esansiyel blefarospazm, göz kapakları ve alın kaslarını içeren fokal kraniyal distonidir. Orbikülaris oküli kasının istemsiz artmış sıklıkta kasılarak göz kapaklarının güçlü kapanmasına neden olur. Esansiyel blefarospazmda göz kapaklarının kapanmasına bağlı fonksiyonel körlük görülebilir. Bu, hastaların mesleki ve özel yaşamlarında önemli oranda etkilenmeye neden olabilir.<sup>63</sup> Blefarospazm kadınlarda daha sık görülür.<sup>64</sup> Belirtilerin cinsiyet farkı gözlemlenmediği ifade edilse de kadınlarda belirtilerin daha ağır ve daha sık görüldüğü saptanmıştır.<sup>65</sup> BoNT, blefarospazm tedavisinde 1980'li yıllardan beri başarı ile kullanılmaktadır.<sup>4,66,67,68,69,70,71,72,73</sup> BoNT derinin hemen altına orbikülaris oküli kasına enjekte edilir. Sıklıkla alt ve üst kapak preseptal orbikülaris oküli kasının medyal ve lateral kısmına (pitoz riskini azaltmak için) enjeksiyon uygulanır (Şekil 3). Ortalama doz her bir göze Botoks ile 12,5-25 U, Dysport ile 50-100 U'dur.<sup>4</sup> Bazı yazarlar uzun süreli tekrarlayan BoNT enjeksiyonunda etkinliğin korunabilmesi için dozun arttırılması gerektiğini ifade etmiş iken<sup>14,71,74</sup> aynı dozun etkinliğini koruyabildiğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur.<sup>67,75,76</sup>

Ekimoz, hematoma, ekotropiyon, entropiyon, yüzde hassasiyet kaybı, epifora, kuru göz, lagofthalmus, fotofobi, diplopi, pitoz, dudak sarkması ve nazal akıntı izlenebilen lokal yan etkilerdir. Sistemik olarak bulantı, halsizlik, yaygın kaşıntı saptanmıştır.<sup>71,77,78</sup> Lokal yan etkilerden yaşam konforunu en çok bozan diplopidir. Wutthiphan ve ark.<sup>79</sup> 250 olguluk geniş serisinde %1,7 oranında diplopi oluştuğunu bildirmişlerdir. En sık görülen komplikasyonlardan biri pitozdur. Price ve O'Day<sup>80</sup> serilerinde %12 oranında pitozis bildirmişlerdir.

### Hemifasiyal Spazm

Hemifasiyal spazm, fasiyal sinirle innerve edilen yüz kaslarının tek taraflı, tekrar eden tonik veya klonik kontraksiyonlarıdır. Genellikle 5.-6. dekatta başlar ve tek taraflıdır. Hemifasiyal spazmda blefarospazmdan farklı olarak spazm uykuda devam eder. Aşırı duyuşsal uyaran ile ilişkili değildir. Nadiren çift taraflı olabilir.<sup>4</sup>

Botoks ile ortalama 25-35 U,<sup>71,81</sup> Dysport ile ortalama 47-92 U<sup>82,83,84</sup> enjeksiyon yapılır. Hemifasiyal spazmda BoNT-A enjeksiyonunun uzun dönem takip edildiği çalışmalardan Ababneh ve ark.'nın<sup>71</sup> çalışmasında ilk yıl enjeksiyon sonrası ortalama etkin sürenin 14,1 haftaya, 10 yıl sonra enjeksiyonun etkin süresi 18,1 haftaya çıktığı izlenmiştir. Gill ve Kraft'ın<sup>85</sup> çalışmasında ilk 10 enjeksiyonda etkin süre 12,4 hafta bulunmuş, sonraki 10 enjeksiyonda ortalama sürede değişiklik olmadığı ifade edilmiştir. Akdemir ve ark.<sup>86</sup> BoNT enjeksiyonları sonrası etkin sürenin hemifasiyal spazmda (ortalama takip 90,3 ay) değişmediğini, blefarospazm hastalarında (ortalama takip 51,8 ay) ise klinik olarak uzama (ilk 5 enjeksiyonda 16,1, son 5 enjeksiyonda 18,9 hafta) olduğunu görmüşlerdir.

### Üst Kapak Retraksiyonu

Üst kapak retraksiyonunun geçici olarak düzeltilmesinde BoNT kullanılmaktadır. Botoks ile ortalama 2,5-10 U transkonjonktival yolla üst tarsal sınırın hemen üzerinden levator-Müller kas yapısına yapılan enjeksiyon ile kapak aralığında geçici düzelme izlenmiştir.<sup>87,88,89</sup> Salour ve ark.<sup>90</sup> transkütanöz yolla levator apenövroz ve Müller kasına merkezi üst tarsal sınırdan ile 20 U enjeksiyon yapmış, bunun tek etkili ve güvenilir yöntem olduğunu saptamışlardır. Pitoz ve diplopi gelişebilecek olan minör komplikasyonlardır.

### Konjenital ve Kazanılmış Entropium

BoNT enjeksiyonu ile kendi içine katlanan orbikülaris oküli kasının pretarsal ve preseptal liflerinin tonüsü azalır ve geçici düzelme sağlanır. BoNT-A (Botoks) alt kapak kenarından yaklaşık 3-4 mm aşağı subkütan olarak üç noktaya beşer U enjekte edilir.<sup>91</sup>

### Lakrimal Bez Hipersekresyonu

Gustatuar (tatla ilgili) lakrimasyon (timsah gözyaşı sendromu) aşırı gözyaşı salgılamasına neden olan otonomik sinkinezidir. Sıklıkla idiyopatik veya travmatik fasiyal felç geçiren hastalarda 7. ya da 9. kraniyal sinirlerin efferent lifleri tarafından lakrimal bezin aberan reinnervasyonu sonucunda gelişir. Olguların az bir kısmında tedavi ihtiyacı gerekir. BoNT-A enjeksiyonunun bu durumda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>92</sup> 2,5 U BoNT-A (Botoks) transkonjonktival olarak lakrimal bezin palpebral lobuna direkt olarak enjekte edilir. Etki süresi 6 ay kadar sürmektedir.<sup>93,94</sup>

### Fasiyal Paralizi

Fasiyal paralizde oküler yüzey korunmasında tarsoraf ve altın implantasyonu yerine levator palpebra süperior kasına BoNT-A ineksiyonu ile kapak pitozu sağlanarak kornea hasarları önlenmektedir. Naik ve ark.<sup>95</sup> süperior levator palpebra kası ile süperior rektus yakınlığı nedeniyle gelişebilecek hipotropya ve Bell refleksi zayıflamasını önlemek için 25 mm uzunluğundaki iğnelerin yarı uzunlukta olanlarını kullanmayı

önermişlerdir. Yucel ve Arturk<sup>96</sup> orbita tavanı orta hattına yakın 7,5 U BoNT-A (Botoks) enjekte etmiş ve ortalama 10 hafta süren etki görmüşlerdir.

#### **Komplikasyonları ve Yan Etkileri**

Uygun şekilde kullanıldığında genellikle güvenlidir ve hastalar tarafından kolay tolere edilir. BoNT-A'nın etkisi yaklaşık 12 hafta içinde geçmeye başladığından gelişen yan etkilerin süresi sınırlıdır.<sup>97</sup> Bu kendi kendine geçen ve özellikle tekrar eden enjeksiyonlar sonucunda yaklaşık %3 sıklıkta görülen yan etkiler; baş ağrısı, ödem, morarma, enjeksiyona bağlı hafif ağrı ve grip benzeri semptomlardır.<sup>98,99</sup> Morarma, hematoma gibi yan etkiler pıhtı oluşumunu engelleyen (aspirin, vitamin E, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) ajanların hasta tarafından kullanımı enjeksiyondan 2 hafta önce kesilerek en aza indirilebilir. Ayrıca enjekte edilen BoNT'nin emilimini hızlandırmak ve etraf dokulara yayılımını azaltmak için 2 saate kadar tedavi edilen alana masaj yapılmamalıdır. Hastalar bu hususta uyarılmalıdır.<sup>24</sup>

Glabella çizgileri veya periorbital kırışıklıkların tedavisi sırasında blefaropitozis oluşabilir. Carruthers ve ark.'nın<sup>100</sup> serisinde sıklık %5,4 olarak belirtilmiştir. BoNT-A'nın enjeksiyon sırasında istenmeyen kaslara difüzyonunu engellemek için konsantrasyonu artırılıp, hacminin azaltılması önerilmiştir.<sup>4</sup> Pitoz sık görülebilen komplikasyonlardan biridir. Toksinin orbita septumuna difüzyonu ya da kazayla enjeksiyon ucunun bu lokalizasyona gelmesi ile gelişir. Yaklaşık %13 ortalama ile geliştiği belirtilmiştir.<sup>101</sup> Görmeyi anlamlı derecede etkileyecek kadar pitoz gelişirse Müller kas fonksiyonu etkisini arttırmak için apraklonidin %0,5 oftalmik damla kullanılarak levator kas fonksiyonları geri dönene kadar fayda sağlayabilir. 1003 hastayı içeren bir meta-analiz çalışmasında en sık gelişen yan etki pitoz (%3,4) olmak üzere sırasıyla kuru göz (%2,3), baş ağrısı (%1,6) ve kaş pitozu (%0,6) olduğu izlenmiştir.<sup>102</sup> Kapak pitozu sıklıkla glabella çizgilerine yapılan enjeksiyonlarda orbita septum invazyonu sonrası levator kasının etkilenmesi ile oluşur. Pitoz en erken 48 saat ile en geç 2 hafta arasında belirginleşir ve yaklaşık 2 ile 12 hafta arasında sürer. Kapak pitozu BoNT konsantrasyonu artırılıp, hacmi azaltılıp, intraorbital difüzyondan kaçınmak için orbita kemik sınırından 1 cm uzağa ya da lateral kantusa lateralden 1,5 cm'den daha fazla yaklaşmadan uygulanır.<sup>103</sup> Diplopi sıklıkla alt oblik kas paralizisine bağlı olarak gelişebilen nadir görülen bir komplikasyondur. BoNT'nin diğer sık görülebilen yan etkileri kuru göz ve epiforadır. Göz kırpma refleksinin bozulmasına bağlı korneanın açıkta kalması (ekspozur) sonucu görmede bulanma görülebilir. Çok nadiren BoNT enjeksiyonuna bağlı akut açı kapanması glokomu<sup>104,105</sup>, glob penetrasyonuna bağlı retina yırtılması<sup>106</sup> olguları belirtilmiştir. Bugüne kadar bildirilen yan etkiler arasında enjeksiyon sırasında ağrı, lokal ödem, eritem, ekimoz, dönüşümlü kas güçsüzlüğü, nezle benzeri tablo ve yüksek maliyet sayılabilir. 1989-2003 yılları arasında FDA'ya bildirilen BoNT enjeksiyonuna bağlı gelişen ciddi yan etkilerin hemen tamamı daha yüksek doz kullanılan tedavi amaçlı kullanımından (tedavi amaçlı/kozmetik amaçlı=33) kaynaklanmıştır. İki yüz elli üç ciddi yan etki

olgusunda 28 ölüm bildirilmiştir, bu olguların hiçbiri kozmetik nedenli BoNT kullanımına bağlı değildir.<sup>107</sup>

İçerdiği protein materyaline bağlı BoNT enjeksiyonuna karşı antikor cevabı gelişebilir. Günümüzde kullanılan (1998 sonrası) BoNT ajanı düşük doz protein içerdiğinden alerjik cevap düşük sıklıktadır. Tedavi amaçlı yüksek dozda BoNT kullanımına karşı alerjik cevap gelişebilir. FDA tarafından bildirilen BoNT'ye bağlı 1437 yan etkide ciddi olmayan alerjik lekeler tedavi amaçlı kullanımda 17 olguda, kozmetik amaçlı kullanımda 29 olguda ciddi alerjik lekeler ise tedavi amaçlı kullanımda 11 olguda, kozmetik amaçlı kullanımda 2 olguda izlenmiştir.<sup>107</sup> BoNT dozu azaltılıp enjeksiyonlar arası süre uzatılarak antikor oluşum riski azaltılabilir. Malpraktisile ilgili olarak; kozmetik kullanımda FDA'ya BoNT enjeksiyonunda toksinin etraf dokulara yayılımı nedeniyle bildirilmiş yan etkiler mevcuttur; ama kalıcı ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.<sup>107</sup>

#### **Kontrendikasyonları**

BoNT gebe (kategori C) ve süt veren annelerde (BoNT'nin anne sütüne geçtiği bilinmemektedir), 12 yaşın altındaki çocuklarda, içerik maddelere aşırı duyarlılığı olanlarda, koagülopatilerde ve nöromusküler hastalığı olanlarda (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton, multipl skleroz vb.) kullanılmamalıdır.<sup>24,108</sup>

Alkol ile deri temizliği yapılmamalıdır. Aminoglikozidler, siklosporin, D-penisilamin, kinidin, süksinil kolin, magnezyum sülfat ve linkozaminler asetil kolin salınımını azalttığı için toksinin etkisini arttırırken, aminokinolonlar hücre içine girişi engelleyerek etkiyi azaltırlar.<sup>24,108</sup> Bu nedenlerle uygulama öncesi hastalardan detaylı anamnez alınmalıdır.

#### **Sonuç**

Oküloplastik açıdan BoNT özellikle insan ömrünün uzadığı günümüzde göz çevresinde ve yüzde yaşlanma ifadesini gençleştirmede belirgin başarısı yanında göz kapağı ve lakrimal sistem hastalıklarındaki çeşitli kullanımı ile göz hekimine tedavide yardımcı olan kimyasal denervasyon ajanıdır. Ayrıca, şaşılık cerrahisinde özellikle çocukluk çağı ezotropyasında ve paralitlik şaşılıkların birçoğunda BoNT kasın anatomisini değiştirmeden cerrahi kadar etkin olabilen alternatif güçlü bir kimyasal ajan olarak tıpta yerini almıştır.

#### **Etik**

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Emel Başar, Konsept: Ceyhan Arıcı, Emel Başar, Dizayn: Ceyhan Arıcı, Emel Başar, Veri Toplama veya İşleme: Ceyhan Arıcı, Emel Başar, Analiz veya Yorumlama: Ceyhan Arıcı, Emel Başar, Literatür Arama: Ceyhan Arıcı, Yazan: Ceyhan Arıcı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

- Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *Indian J Med Res.* 2010;132:489-503.
- Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:924-927.
- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1980;17:21-25.
- Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:13-31.
- Goodman G. Botulinum toxin for the correction of hyperkinetic facial lines. *Australas J Dermatol.* 1998;39:158-163.
- Benedetto AV. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. *Int J Dermatol.* 1999;38:641-655.
- Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:788-797.
- de Maio M. Therapeutic uses of botulinum toxin: from facial palsy to autonomic disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:791-798.
- Dowell VR, Jr. Botulism and tetanus: selected epidemiologic and microbiologic aspects. *Rev Infect Dis.* 1984;6(Suppl 1):202-207.
- Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:31-39.
- Erickson BP, Lee WW, Cohen J, Grunebaum LD. The role of neurotoxins in the periorbital and midfacial areas. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015;23:243-255.
- Kane M, Donofrio L, Ascher B, Hexsel D, Monheit G, Rzany B, Weiss R. Expanding the use of neurotoxins in facial aesthetics: a consensus panel's assessment and recommendations. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:7-22.
- Trindade De Almeida AR, Secco LC, Carruthers A. Handling botulinum toxins: an updated literature review. *Dermatol Surg.* 2011;37:1553-1565.
- Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo T, Soleti F, Lo Fermo S, Albanese A. Fifteen-year experience in treating blepharospasm with Botox or Dysport: same toxin, two drugs. *Neurotox Res.* 2009;15:224-231.
- Yang GC, Chiu RJ, Gillman GS. Questioning the need to use Botox within 4 hours of reconstitution: a study of fresh vs 2-week-old Botox. *Arch Facial Plast Surg.* 2008;10:273-279.
- Hexsel D, Rutowitsch MS, de Castro LC, do Prado DZ, Lima MM. Blind multicenter study of the efficacy and safety of injections of a commercial preparation of botulinum toxin type A reconstituted up to 15 days before injection. *Dermatol Surg.* 2009;35:933-939.
- Alam M, Yoo SS, Wrone DA, White LE, Kim JY. Sterility assessment of multiple use botulinum A exotoxin vials: a prospective simulation. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:272-275.
- Stephan S, Wang TD. Botulinum toxin: clinical techniques, applications, and complications. *Facial Plast Surg.* 2011;27:529-539.
- Guerrisi JO. Intraoperative injection of botulinum toxin A into the orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:161-163.
- Kane MA. Classification of crow's feet patterns among Caucasian women: the key to individualizing treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:33-39.
- Fagien S. Botulinum toxin type A for facial aesthetic enhancement: role in facial shaping. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:6-18.
- Park MY, Ahn KY. Botulinum toxin a for the treatment of hyperkinetic wrinkle lines. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:148-150.
- Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. *Dermatol Surg.* 2003;29:468-476.
- Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20:109-120.
- Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103:701-713.
- Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N. Botox Glabellar Lines IISG. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:1089-1098.
- Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt J, Walker P, Eadie N, Group BGLIS. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:840-849.
- Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. *Dermatol Surg.* 2007;33:51-59.
- Kane MA, Brandt F, Rohrich RJ, Narins RS, Monheit GD, Huber MB, Reloxin Investigational G. Evaluation of variable-dose treatment with a new U.S. Botulinum Toxin Type A (Dysport) for correction of moderate to severe glabellar lines: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:1619-1629.
- Rzany B, Dill-Muller D, Grablowitz D, Heckmann M, Caird D, German-Austrian Retrospective Study G. Repeated botulinum toxin A injections for the treatment of lines in the upper face: a retrospective study of 4,103 treatments in 945 patients. *Dermatol Surg.* 2007;33:18-25.
- Carruthers A, Carruthers J. Prospective, double-blind, randomized, parallel-group, dose-ranging study of botulinum toxin type A in men with glabellar rhytids. *Dermatol Surg.* 2005;31:1297-1303.
- Maas CS, Kim EJ. Temporal brow lift using botulinum toxin A: an update. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:109-112.
- Ahn MS, Catten M, Maas CS. Temporal brow lift using botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:1129-1135.
- Uygur S, Eryilmaz T, Bulam H, Yavuzer R, Latifoglu O. The quantitative effect of botulinum toxin A over brow height. *J Craniofac Surg.* 2013;24:1285-1287.
- Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:1018-1022.
- Terzioglu A, Tuncali D, Barutcu AY, Baser NT, Aslan G. Botulinum toxin A: Cosmetic Use and literature review. *Türk Plast Rekonstr ve Est Cer Derg.* 2005;13:185-190.
- Lowe NJ, Ascher B, Heckmann M, Kumar C, Fraczek S, Eadie N, Botox Facial Aesthetics Study T. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A in subjects with crow's feet. *Dermatol Surg.* 2005;31:257-262.
- Ascher B, Rzany BJ, Grover R. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of lateral crow's feet: double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dermatol Surg.* 2009;35:1478-1486.
- Prager W, Wissmuller E, Kollhorst B, Boer A, Zschocke I. [Treatment of crow's feet with two different botulinum toxin type A preparations in split-face technique]. *Hautarzt.* 2011;62:375-379.
- Matarasso SL, Matarasso A. Treatment guidelines for botulinum toxin type A for the periocular region and a report on partial upper lip ptosis following injections to the lateral canthal rhytids. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:208-214.
- Crouch ER. Use of botulinum toxin in strabismus. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:435-440.
- Benabent EC, Garcia Hermosa P, Arrazola MT, Alio y Sanz JL. Botulinum toxin injection without electromyographic assistance. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2002;39:231-234.
- Flanders M, Tischler A, Wise J, Williams E, Beneish R, Auger N. Injection of type A botulinum toxin into extraocular muscles for correction of strabismus. *Can J Ophthalmol.* 1987;22:212-217.
- Lennerstrand G, Nordbo OA, Tian S, Eriksson-Derouet B, Ali T. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:27-27.
- Petitto VB, Buckley EG. Use of botulinum toxin in strabismus after retinal detachment surgery. *Ophthalmology.* 1991;98:509-512.
- Gursoy H, Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Aydin Y, Colak E. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *J AAPOS.* 2012;16:269-273.
- McNeer KW, Tucker MG, Guerry CH, Spencer RF. Incidence of stereopsis after treatment of infantile esotropia with botulinum toxin A. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;40:288-292.

48. Başar E. [Esotropia]. [Eye diseases in children]. İstanbul: Martı Ofset 2009;:177-182.
49. Tengtrisorn S, Treyapun N, Tantisarasarit T. Botulinum A toxin therapy on esotropia in children. *J Med Assoc Thai.* 2002;85:1189-1197.
50. Ruiz MF, Moreno M, Sanchez-Garrido CM, Rodriguez JM. Botulinum treatment of infantile esotropia with abduction nystagmus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2000;37:196-205.
51. Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2000;37:328-332.
52. Metz HS, Dickey CF. Treatment of unilateral acute sixth-nerve palsy with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:381-384.
53. Yavaş Ö, Ziyilan Ş, Zorlutuna N, Doruga İ. Botulinum toxin in acute sixth nerve palsy. *Turk J Ophthalmol.* 2006;36:276-280.
54. Başar E, Oğuz H, Akova N, Özkan N, Mirzataş Ç. Comparison of Jensen's procedure combined with recession of antagonist medial rectus muscle or botulinum toxin injection into antagonist medial rectus muscle: Outcome in a patient with bilateral sixth nerve palsy. *Ann Med Sci* 2005;14:8-11.
55. İncili B, Önal S, Demirtaş S, Ögüt MS. Botulinum toxin chemodervation combined with transposition surgery for chronic sixth nerve palsy: A presentation of three cases. *Turk J Ophthalmol.* 2006;36:321-325.
56. Sener EC, Sanac AS. Efficacy and complications of dose increments of botulinum toxin-A in the treatment of horizontal comitant strabismus. *Eye (Lond).* 2000;14:873-878.
57. Han SH, Lew H, Jeong CW, Lee JB. Effect of botulinum toxin A chemodervation in sensory strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2001;38:68-71.
58. Dawson EL, Marshman WE, Lee JP. Role of botulinum toxin A in surgically overcorrected exotropia. *J AAPOS.* 1999;3:269-271.
59. Ozkan SB, Kir E, Dayanir V, Dundar SO. Botulinum toxin A in the treatment of adherence syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34:391-395.
60. Wu X, Lin N, Ai LK, Wang JH, Yan LJ. [The application of botulinum toxin A in the treatment of restrictive strabismus in thyroid associated ophthalmopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2006;42:1063-1067.
61. Tomsak RL, Remler BF, Averbuch-Heller L, Chandran M, Leigh RJ. Unsatisfactory treatment of acquired nystagmus with retrobulbar injection of botulinum toxin. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:489-496.
62. Carruthers J. The treatment of congenital nystagmus with Botox. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1995;32:306-308.
63. Başar E, Pazarlı H, Kayıran A. Chemical denervation for the treatment of functional blindness due to essential blepharospasm. *Cerrahpaşa J Med* 2003;34:24-27.
64. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:767-772.
65. Lee MS, Johnson M, Harrison AR. Gender differences in benign essential blepharospasm. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28:169-170.
66. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol.* 1996;41:51-65.
67. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology.* 1988;95:1529-1534.
68. 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;249:64-68.
69. Streitova H, Bares M. Long-term therapy of benign essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A: retrospective assessment of the clinical and quality of life impact in patients treated for more than 15 years. *Acta Neurol Belg.* 2014;114:285-291.
70. Czyz CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA. Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:173-177.
71. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42:254-261.
72. Aydın P, Çakmakçı Ş. Treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum-a toxin. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2000;9:122-126.
73. Yüksel D. The Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Blepharospasm and Hemifacial Spasm: Review. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2009;18:256-263.
74. Vogt T, Lussi F, Paul A, Urban P. [Long-term therapy of focal dystonia and facial hemispasm with botulinum toxin A]. *Nervenarzt.* 2008;79:912-917.
75. Gonnering RS. Treatment of hemifacial spasm with botulinum A toxin. Results and rationale. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1986;2:143-146.
76. Çiftçi F, Karadayı K, Yıldız T, Akın T, Yıldırım Y, Gülecek O. Effectiveness of chemical denervation with botulinum toxin a in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Turk J Ophthalmol.* 2005;35:84-92.
77. Yağcı A, Köse S, Kayıkçıoğlu Ö, Pamukçu K. Application of Botulinum-toxin in patients with essential blepharospasm. *MN Oftalmoloji* 1998;5:138-140.
78. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology.* 1988;95:1529-1534.
79. Wutthiphon S, Kowal L, O'Day J, Jones S, Price J. Diplopia following subcutaneous injections of botulinum A toxin for facial spasms. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1997;34:229-234.
80. Price J, O'Day J. Efficacy and side effects of botulinum toxin treatment for blepharospasm and hemifacial spasm. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1994;22:255-260.
81. Flanders M, Chin D, Boghen D. Botulinum toxin: preferred treatment for hemifacial spasm. *Eur Neurol.* 1993;33:316-319.
82. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:751-757.
83. Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo T, Soleti F, Lo Fermo S, Albanese A. Outcome predictors, efficacy and safety of Botox and Dysport in the long-term treatment of hemifacial spasm. *Eur J Neurol.* 2009;16:392-398.
84. Van den Bergh P, Francart J, Mourin S, Kollmann P, Laterre EC. Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin. *Muscle Nerve.* 1995;18:720-729.
85. Gill HS, Kraft SP. Long-term efficacy of botulinum a toxin for blepharospasm and hemifacial spasm. *Can J Neurol Sci.* 2010;37:631-636.
86. Akdemir MO, Uğurbaş CS, Uğurbaş SH. Long-term effect of botulinum toxin in the treatment of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Turk J Ophthalmol* 2015;45:1-4.
87. Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, Cahill KV, Burns JA, Holck DE, Perry JD, Wulc AE. Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20:181-185.
88. Hekimhan PK. Botulinum toxin applications in periocular pathologies. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3:56-61.
89. Kaynak P, Karabulut ÖG, Öztürker C, Yıldırım Y, Alagöz N, Akar S, Gökyiğit B, Demirok A. Upper eyelid retraction management with subconjunctival injection of botulinum toxin type a in patients with thyroid eye disease. *MN Oftalmoloji* 2013;20:272-278.
90. Salour H, Bagheri B, Aletaha M, Babsharif B, Kleshadi M, Abrishami M, Bagheri A. Transcutaneous dysport injection for treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Orbit.* 2010;29:114-118.
91. Deka A, Saikia SP. Botulinum toxin for lower lid entropion correction. *Orbit.* 2011;30:40-42.
92. Baranano DE, Miller NR. Long term efficacy and safety of botulinum toxin A injection for crocodile tears syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:588-589.
93. Nava-Castaneda AH, Tovilla-Canales JL, Boulosa V, Tovilla-y-Pomar JL, Monroy-Serrano MH, Tapia-Guerra V, Garfias Y. Duration of botulinum toxin effect in the treatment of crocodile tears. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22:453-456.
94. Wabbels B, Forl M. [Botulinum toxin treatment for crocodile tears, spastic entropion and for dysthyroid upper eyelid retraction]. *Ophthalmologie.* 2007;104:771-776.
95. Naik MN, Gangopadhyay N, Fernandes M, Murthy R, Honavar SG. Anterior chemodervation of levator palpebrae superioris with botulinum toxin type-A (Botox) to induce temporary ptosis for corneal protection. *Eye (Lond).* 2008;22:1132-1136.



96. Yucel OE, Arturk N. Botulinum toxin-A-induced protective ptosis in the treatment of lagophthalmos associated with facial paralysis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2012;28:256-260.
97. Tsui JK. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacol Ther.* 1996;72:13-24.
98. Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. *Dermatol Surg.* 2007;33:51-59.
99. Kane MA, Brandt F, Rohrich RJ, Narins RS, Monheit GD, Huber MB, Reloxin Investigational G. Evaluation of variable-dose treatment with a new U.S. Botulinum Toxin Type A (Dysport) for correction of moderate to severe glabellar lines: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:1619-1629.
100. Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt J, Walker P, Eadie N, Group BGLIS. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:840-849.
101. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol.* 1996;41:51-65.
102. Ricci LH, Navajas SV, Carneiro PR, Soderberg SA, Ferraz CA. Ocular adverse effects after facial cosmetic procedures: a review of case reports. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14:145-151.
103. Carruthers J, Carruthers A. Complications of botulinum toxin type A. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2007;15:51-54.
104. Zheng L, Azar D. Angle-closure glaucoma following periorbital botulinum toxin injection. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42:690-693.
105. Corridan P, Nightingale S, Mashoudi N, Williams AC. Acute angle-closure glaucoma following botulinum toxin injection for blepharospasm. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:309-310.
106. Liu M, Lee HC, Hertle RW, Ho AC. Retinal detachment from inadvertent intraocular injection of botulinum toxin A. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:201-202.
107. Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:407-415.
108. Rohrich RJ, Janis JE, Fagien S, Stuzin JM. The cosmetic use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:177-188.